

10524
13



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**“ FORMULACION DE MEDICAMENTOS.
EVALUACION DEL CAMBIO DE PROVEEDOR DE MATERIA
PRIMA EN EL DESEMPEÑO DEL PROCESO DE COMPRESION
DIRECTA DE TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO ”**

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MARIA GLORIA CERVANTES VALDEZ**

ASESOR: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

CUAUTITLAN IZCALLI. EDO. DE MEXICO 2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Formulación de Medicamentos:

"Evaluación del cambio de proveedor de materia
prima en el desempeño del proceso de compresión
directa de tabletas de ácido acetil salicílico"

que presenta la pasante: María Gloria Cervantes Valdez

con número de cuenta: 7953216-9 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de marzo de 2003

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I</u>	<u>DRA. Raquel López Arellano</u>	<u>[Firma]</u>
<u>II</u>	<u>DAR. Juan José Díaz Esquivel</u>	<u>[Firma]</u>
<u>IV</u>	<u>QFB. Luis Estrada Flores</u>	<u>[Firma]</u>

B

AGRADECIMIENTOS

A Dios,

**Por darme la dicha de contar
con una familia maravillosa.
Por darme la oportunidad de vivir
y alcanzar mis metas.
Por ayudarme a mantenerme
siempre firme en mis éxitos
y superar mis fracasos.
Dame tus ansias de altura,
enséñame a volar siempre más alto...**

A mis padres Alejandro y Josefina,

**Por darme la vida,
por darme siempre su confianza.
Por sus palabras de aliento,
para seguir siempre adelante
que dan fuerza a mi vida y que me han
hecho sentir que nunca he estado sola.
Por inculcarme siempre ese anhelo
de superación.
Por ser unos padres excepcionales y
darme una vida llena de amor.
Por todo lo que he recibido de ustedes
y a quienes debo todo lo que soy.
... Gracias!**

**A mis hermanos: Heriberto, Rosa María, Sofía,
Alejandro, Ma. de los Remedios, Otilia, Martín, y
a mi sobrino Alejandro,**

**Porque ocupan un lugar muy especial en mi vida
y se encuentren donde se encuentren,
los llevaré siempre en mi corazón.**

A mis hijos Carlos Alberto y Daniel Alejandro,

**Que han llenado de enormes satisfacciones mi vida.
Ustedes que son el motivo de mi lucha constante,
y el impulso a superarme para alcanzar lo que deseo.
Con mi más profundo amor.**

A mis amigos,

**Porque en los momentos buenos
y malos que he pasado,
me han proporcionado su aliento
y apoyo incondicional.
Por los bellos momentos para recordar
y sobre todo por su amistad.**

A mis maestros,

**Por brindarme sus conocimientos,
por darme las herramientas necesarias
para poder desempeñarme dignamente
en el ambiente profesional.**

ÍNDICE

	Pág.	
CAPÍTULO 1	INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 2	OBJETIVOS	5
CAPÍTULO 3	GENERALIDADES	6
3.1	TIPOS DE VALIDACIÓN	6
3.2	FASES DE LA VALIDACIÓN	7
3.3	PRERREQUISITOS DE LA VALIDACIÓN	8
3.4	ELEMENTOS QUE INTERVIENEN EN LA VALIDACIÓN	10
3.5	ORGANIZACIÓN DE LA VALIDACIÓN	14
CAPÍTULO 4	MONOGRAFÍA DEL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	16
4.1	SINÓNIMO	16
4.2	FÓRMULA CONDENSADA	16
4.3	FÓRMULA DESARROLLADA	16
4.4	NOMBRE QUÍMICO	16
4.5	PESO MOLECULAR	16
4.6	PROPIEDADES	16
4.7	PUNTO DE FUSIÓN	17
4.8	SOLUBILIDAD	17
4.9	PRUEBA DE SELECCIÓN	17
4.10	CROMATOGRAFÍA	17
4.11	PRUEBAS DE COLOR	17
4.12	ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA	17
4.13	ESPECTRO DE ABSORCIÓN INFRA-ROJA	17
4.14	ESTIMACIÓN CUANTITATIVA	18
4.15	METABOLISMO	18
4.16	INDICACIONES Y DOSIFICACIÓN	19
4.17	TOXICIDAD	19
4.18	LD50 (ORAL)	19
4.19	PRESENTACIÓN	19
4.20	ACCIONES FARMACOLÓGICAS	19
4.21	MECANISMO DE ACCIÓN	19
4.22	EFECTOS SECUNDARIOS	20
4.23	INTERACCIONES	20
4.24	CONSIDERACIONES IMPORTANTES	21
CAPÍTULO 5	DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE LA MATERIA PRIMA DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	23
5.1	ETAPA DE REACCIÓN	23

		Pág.
5.2	ETAPA DE REACCIÓN	23
5.3	ETAPA DE CRISTALIZACIÓN	23
5.4	CENTRIFUGACIÓN	24
5.5	ETAPA DE SECADO	24
5.6	ETAPA DE TAMIZADO	24
5.7	ETAPA DE EMPAQUE	24
CAPÍTULO 6	EVALUACIÓN DEL CAMBIO DE PROVEEDOR DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN DIRECTA DE TABLETAS	
6.1	PROTOCOLO DEL ESTUDIO	25
6.2	PLAN DE EVALUACIÓN	25
6.3	RESULTADOS	28
6.4	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	34
CAPÍTULO 7	CONCLUSIONES	35
CAPÍTULO 8	BIBLIOGRAFÍA	47
CAPÍTULO 9	ANEXOS	49
ANEXO 1	DEFINICIONES	51
ANEXO 2	VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO	51

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA		Pág.
Tabla 1.1	CRONOLOGÍA DE LA VALIDACIÓN	2
Tabla 1.2	BENEFICIOS DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS	3
Tabla 1.3	CONTROLES EN PROCESO EN ETAPA DE TABLETEADO	31
Tabla 1.4	EVALUACIONES PARA LOS INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO	31
Tabla 1.5	CRITERIOS DE ÉXITO PARA LOS INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO	34
Tabla 1.6	INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO OBTENIDOS POR PROVEEDOR (P1 Y P2)	34
Tabla 1.7	INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO OBTENIDOS POR LOTE DEL PROVEEDOR ALTERNO (P2)	35
Tabla 1.8	ANOVA PARA DESINTEGRACIÓN (seg.) POR # LOTE (PROVEEDOR 2)	36
Tabla 1.9	ANOVA PARA FRIABILIDAD (%) POR # LOTE (PROVEEDOR 2)	37
Tabla 2.0	ANOVA PARA PESO INDIVIDUAL (mg/tab) POR # LOTE (PROVEEDOR 2)	40
Tabla 2.1	ANOVA PARA DUREZA (N) POR # LOTE (PROVEEDOR 2)	41
Tabla 2.2	ANOVA PARA PESO INDIVIDUAL (mg/tab) POR PROVEEDOR	44
Tabla 2.3	ANOVA PARA DUREZA (N) POR PROVEEDOR	45

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA		Pág.
Figura 1	VALIDACIÓN DE PROCESOS	9
Figura 2	ELEMENTOS QUE INTERVIENEN EN LA VALIDACIÓN	10
Figura 3	COMITÉ DE VALIDACIÓN	15
Figura 4	FÓRMULA DESARROLLADA DEL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	16
Figura 5	DIAGRAMA DE FLUJO	30
Figura 6	MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% DESINTEGRACIÓN (seg.) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)	37
Figura 7	MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% FRIABILIDAD (%) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)	38
Figura 8	GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES DESINTEGRACIÓN (seg.) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)	38
Figura 9	GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES FRIABILIDAD (%) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)	39
Figura 10	MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% PESO INDIVIDUAL (mg/tab) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)	41
Figura 11	MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% DUREZA (N) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)	42
Figura 12	GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES PESO INDIVIDUAL (mg/tab) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)	42
Figura 13	GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES DUREZA (N) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)	43
Figura 14	MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% PESO INDIVIDUAL (mg/tab) VS. PROVEEDOR	44
Figura 15	MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% DUREZA (N) VS. PROVEEDOR	45
Figura 16	GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES PESO INDIVIDUAL (mg/tab) VS. PROVEEDOR	46
Figura 17	GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES DUREZA (N) VS. PROVEEDOR	46

H

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetil Salicílico
P1	Proveedor de referencia
P2	Proveedor alterno
PNO's	Procedimientos Normalizados de Operación
V	Velocidad
T	Tiempo
n	Número total de datos
Máx. o máx	Valor máximo obtenido
Mín. o mín	Valor mínimo obtenido
Prom.	Promedio
desv.estándar	Desviación estándar
%RSD	% Desviación estándar relativa
C.var. o C.V.	Coefficiente de variación
Cp	Índice de capacidad de proceso

I

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

Más del 40% de las especialidades farmacéuticas se administran por vía oral en forma de comprimidos, en éste la posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta; cada comprimido contiene la cantidad de fármaco(s) que indica el marbete.⁽¹⁾ Diversos fármacos, drogas vegetales y aditivos, poseen caracteres peculiares y a veces ofensivos a los sentidos. En los comprimidos es fácil enmascarar su olor o sabor, atenuar o anular su color ya sea utilizando técnicas de recubrimiento o bien de microencapsulación, compresión en multicapa, etc., incluso por medio de sabores, esencias y colores pueden hacerse atractivos al consumidor. Su formato, carácter compacto y tamaño reducido, los hacen de fácil administración. La fabricación de comprimidos implica un menor consumo energético, los excipientes utilizados son económicos y el costo total de la terapia se mantiene en niveles aceptables. Aunque el comportamiento de los materiales durante la compresión y los factores físico-químicos que afectan a la fabricación del comprimido no son aún bien conocidos, estos factores repercuten en la calidad de los mismos y por tanto en la eficacia y seguridad del tratamiento.⁽¹⁾

La industria farmacéutica enfrenta varios desafíos, a saber, seguridad y validación, al tener que cumplir con las críticas regulaciones del Gobierno Federal e implementar Buenas Prácticas de Manufactura. Hoy en día, la validación sigue siendo de gran importancia en la industria farmacéutica ya que ha sido una forma de conocer y establecer por escrito la calidad de todo aquello que involucre la producción de un medicamento en particular.⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽¹³⁾

1906	Prohibir adulteraciones / indicaciones erróneas (EAU).
1962	Probar eficacia mediante la validación de métodos.
1976	Validación de procesos de esterilización.
1979	Validación general de procesos.
1982	Normas para la práctica de una correcta validación.
1983	Validación para productos no estériles.
1985	Todo proceso que no esté validado se considera fuera de control.

La validación es el establecimiento de la evidencia documentada, la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminada.⁽⁷⁾

Al validar un proceso se obtienen beneficios importantes; por una parte la disminución de costo-tiempo y el aumento de productividad, lo cual va en beneficio directo de la Institución; y por otra, se asegura la calidad, lo cual va en beneficio directo del paciente.

Aunque los estudios de validación tienen que ser conducidos en la industria farmacéutica por un largo tiempo, hay un crecimiento cada vez más interesante en validación de procesos debido al mayor énfasis que en años recientes se le ha dado en la Industria, sobre el aseguramiento de calidad y mejora en productividad. La validación de procesos es una parte necesaria de un programa de aseguramiento de calidad y esencial para una operación de producción eficiente.⁽⁸⁾⁽¹¹⁾

Tabla 1.2 BENEFICIOS DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS^{SM12}
• Aseguramiento de la calidad del producto
• Reducción de costos
• Reducción de tiempo de mano de obra
• Optimización de procesos
• Aumento de la productividad
• Reducción de rechazos
• Disminución de fallas
• Satisfacción de los requisitos establecidos oficialmente
• Mantenimiento preventivo adecuado
• Incremento en la competitividad
• Personal identificado con los procesos

El reconocimiento de la importancia de la validación del equipamiento y del proceso ha aumentado enormemente la seguridad en la reproducibilidad de las formulaciones. Es precisamente en estas áreas donde se han registrado progresos significativos al reconocerse que la producción a gran escala de una tableta no sólo depende de la disponibilidad de una formulación clínicamente efectiva sino también de las materias primas, las instalaciones, el personal, la documentación, la validación del proceso y el equipamiento, el envasado y los controles utilizados durante la preparación y después de ella.^{SM12}

Los proveedores forman parte de los elementos fundamentales que intervienen en la validación, por lo cual, el caso de estudio que se presenta en este trabajo, es un ejemplo práctico de una parte de la validación del proceso de manufactura por compresión directa para la obtención de tabletas utilizando Ácido Acetil Salicílico de un proveedor

alterno con el fin de comprobar que el cambio de proveedor de materia prima no influye de modo negativo en la calidad del proceso de fabricación del producto.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

- **Establecer un protocolo de estudio para el cambio de proveedor de materia prima en el proceso de fabricación por compresión directa de tabletas de Ácido Acetil Salicílico.**

- **Desarrollar un plan experimental para determinar si hay diferencia significativa entre el proveedor alternativo de Ácido Acetil Salicílico y el proveedor de referencia, a fin de evaluar como impacta el cambio de proveedor en el desempeño del proceso de compresión directa.**

CAPÍTULO 3

GENERALIDADES

Dentro de la industria farmacéutica, una de las etapas de mayor importancia en la fabricación de medicamentos, es el proceso de validación, ya que mediante él, se determinarán las variables por controlar con el objeto de garantizar la fabricación consistente de un producto.⁽²⁾

Encontramos muchas definiciones del concepto de Validación publicadas en la literatura, todas ellas tienen elementos claves comunes, sin embargo aquí se manejará la publicada en la Norma NOM-059⁽³⁾ que la define como: "La evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos".

3.1 TIPOS DE VALIDACIÓN.⁽²⁾

Validación Prospectiva. Es aquella que se lleva a cabo antes de la distribución de un nuevo producto o un producto que se encuentra en proceso de implementación en planta, es decir, se realiza antes de producir un producto totalmente nuevo o cuando hay cambios en el proceso de manufactura que puedan afectar atributos básicos del producto. Los lotes fabricados en este proceso se liberan hasta que la certificación de la validación está terminada y autorizada.

Validación Concurrente. Es la que se lleva a cabo en un producto que se encuentra actualmente en producción. En este caso, los lotes individuales se liberarán basados en la documentación que demuestre que cumplen con las especificaciones, así como el criterio establecido en el protocolo

de validación. La certificación de la validación será emitida después de recolectar los datos de los lotes requeridos por la misma (un mínimo de tres lotes producidos exitosamente de acuerdo a lo establecido en la fórmula, no deberán ser lotes consecutivos).

Validación Retrospectiva. Es la validación de un producto que se encuentra en distribución basado en sus datos históricos siempre y cuando se hayan cumplido con las especificaciones establecidas en la fórmula (se debe tener evidencia documentada de los cambios de los equipos, calibración de instrumentos, cambios en las materias primas, cambios en el proceso, cambios en equipos periféricos, que demuestren que el producto ha sido producido de forma consistente en un período de tiempo determinado).

Plan Maestro de Validación. Es un programa que establece la secuencia de la validación de los sistemas y/o procesos para la manufactura de los productos.

3.2 FASES DE LA VALIDACIÓN.

Calificación de Instalación (IQ). Proceso documentado en el que se certifica que una instalación cumple cabalmente con los criterios estipulados en un protocolo.

Calificación de la Operación (OQ). Proceso documentado expresado en un protocolo, que establece un alto grado de certeza de que el equipo y sistemas periféricos operan de acuerdo a sus especificaciones.

Calificación del Desempeño (PQ). Proceso documentado expresado en un protocolo que provee pruebas rigurosas que demuestran la interacción efectiva de todos los sistemas con resultados reproducibles bajo condiciones controladas.

Durante el proceso, se encuentran puntos críticos del proceso que son puntos clave en el control de los procesos, cualquier variación en éstos puede impactar directamente en la calidad del producto.

Calibración. Se entiende como el proceso documentado de verificación y en su caso ajuste de un instrumento o equipo de medición contra un instrumento patrón certificado que asegura que el equipo de medición (temperatura, peso, presión, flujo, pH, etc.) utilizado en los procesos de manufactura provee resultados confiables.

3.3 PRERREQUISITOS DE LA VALIDACIÓN.¹⁷

Como prerrequisitos de la validación de procesos se incluyen ocho elementos que deben estar calificados, certificados o validados de acuerdo a la naturaleza del elemento: documentación, personal, instrumentos, técnicas analíticas, instalaciones, equipos, servicios y proveedores.

Figura 1

VALIDACIÓN DE PROCESOS

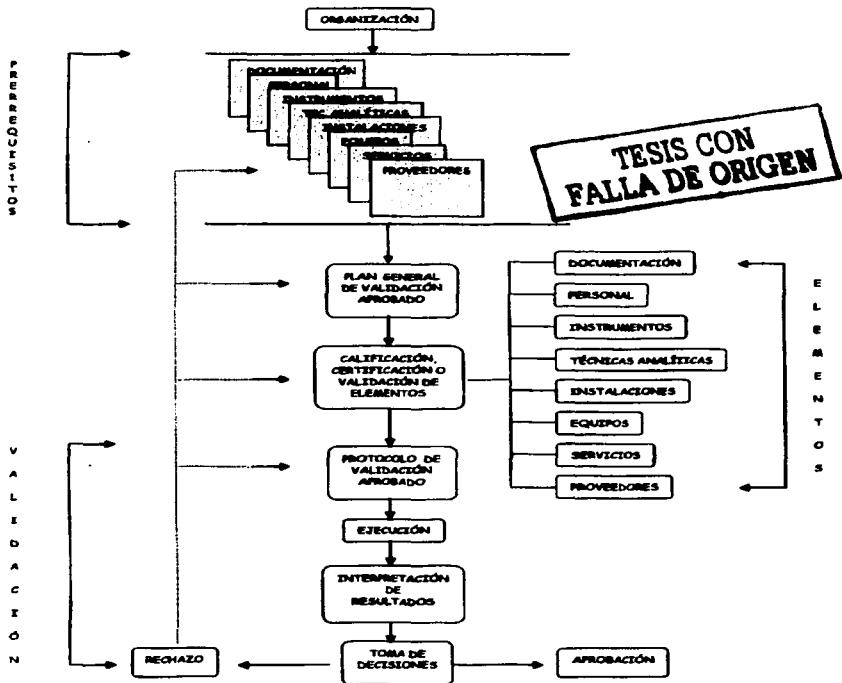


Figura 2

3.4 ELEMENTOS QUE INTERVIENEN EN LA VALIDACIÓN⁽²⁾⁽⁷⁾⁽¹³⁾



3.4.1. DOCUMENTACIÓN.

Seguimiento para la Calificación y Certificación de Documentos:

- Asignación de responsabilidades.
- Identificar y clasificar los tipos de documentación existentes en la planta.
- Diseñar, elaborar y emitir el programa general de documentación.
- Diseñar, desarrollar y emitir los procedimientos específicos para elaborar documentos (PNO's, Bitácoras, etc.).
- Revisar la documentación existente.
- Generar la documentación faltante y actualizar la existente.
- Establecer un sistema de archivo maestro, que permita el facilitar acceso y disposición de documentos.
- Crear un sistema de archivo de obsoletos para resguardo de documentos durante 5 años.

- Establecer el programa de revisión periódica de documentos (auditoría).

3.4.2. PERSONAL.

Seguimiento para la Calificación y Certificación de Personal:

- Definir necesidades en cuanto a capacitación y adiestramiento.
- Diseñar el programa general de capacitación y adiestramiento de la planta.
- Diseñar los programas específicos de capacitación y adiestramiento de la planta.
- Llevar a cabo los programas específicos de capacitación y adiestramiento.
- Evaluar los resultados, documentándolos en el archivo correspondiente.

3.4.3. INSTRUMENTOS.

Seguimiento para la Calificación y Certificación de Instrumentos:

- Generar lista de instrumentos (marca, modelo, capacidad, etc.).
- Concentrar manuales y procedimientos (internos y/o del fabricante).
- Revisión de los manuales y/o procedimientos.
- Elaborar el programa general de calibración de instrumentos.
- Certificación de patrones de referencia.
- Calibración de instrumentos de acuerdo al programa.
- Crear un archivo y/o base de datos para la calibración
- Auditar periódicamente los instrumentos y procedimientos.

3.4.4. TÉCNICAS ANALÍTICAS.

Seguimiento para la Validación de Técnicas Analíticas:

- **Cronograma de realización.**
- **Designación de personal responsable.**
- **Procedimientos analíticos escritos.**
- **Estándares primarios de referencia.**
- **Instrumentos y materiales calibrados.**
- **Descripción del plan de validación dependiendo del método a evaluar:**
 - **especificidad**
 - **linealidad del sistema**
 - **precisión del sistema**
 - **exactitud y repetibilidad**
 - **linealidad del método**
 - **reproducibilidad**
 - **tolerancia**
 - **límite de detección y cuantificación**
 - **estabilidades**
- **Definición de criterios de evaluación para cada parámetro evaluado (dependiendo del método).**
- **Aprobación.**

3.4.5. INSTALACIONES.

Seguimiento para la Calificación y Certificación de Instalaciones:

- **Recopilar planos e información general de cada una de las instalaciones (áreas) de la planta.**
- **Definir y clasificar el tipo de áreas para determinar sus requerimientos.**
- **Diseñar protocolos individuales de calificación y certificación de instalaciones.**

- **Calendarizar actividades de validación de instalaciones de acuerdo a prioridades.**
- **Llevar a cabo las actividades de calificación y certificación para la validación correspondiente.**
- **Diseñar un programa de auditoría de instalaciones.**

3.4.6. EQUIPOS.

Seguimiento para la Calificación y Certificación de Equipos:

- **Realizar lista de los equipos que intervienen en el proceso.**
- **Recopilar la información general de cada uno de los equipos (marca, modelo, capacidad, etc.).**
- **Concentrar manuales del fabricante y/o procedimientos de operación internos.**
- **Actualizar procedimientos de operación, limpieza y mantenimiento.**
- **Diseñar programa de mantenimiento.**
- **Documentar la información.**
- **Diseñar los protocolos de validación de equipos (calificación de instalación, calificación de operación y certificación).**
- **Calendarizar actividades de acuerdo a prioridades.**
- **Llevar a cabo las actividades de calificación y certificación.**
- **Documentar toda la información generada.**
- **Auditar periódicamente los equipos junto con sus procedimientos.**
- **Revalidar los equipos anualmente o antes si así se requiere.**

3.4.7. SERVICIOS.

Seguimiento para la Calificación y Certificación de Servicios:

- **Lista de servicios existentes.**

- **Planos y diagramas actualizados (internos y/o del fabricante).**
- **Análisis de datos históricos y revisión de las bitácoras y procedimientos.**
- **Elaborar el programa general de validación de servicios.**
- **Actualizar procedimientos de operación, limpieza y mantenimiento.**
- **Documentar la información.**
- **Auditar periódicamente los servicios y procedimientos.**

3.4.8. PROVEEDORES.

Seguimiento para Validación de Proveedores:

- **Clasificar a nuestros proveedores según productos.**
- **Elaborar el programa general de validación de proveedores.**
- **Clasificar a nuestros proveedores de acuerdo a los resultados, basándose en el análisis de su información histórica (validación retrospectiva).**
- **Preparación de cuestionarios y/o entrevistas que se aplicarán al momento de las visitas a nuestros proveedores.**
- **Evaluación de proveedores mediante visitas programadas.**
- **Calificación y certificación de proveedores.**
- **Programa de revalidación de proveedores.**

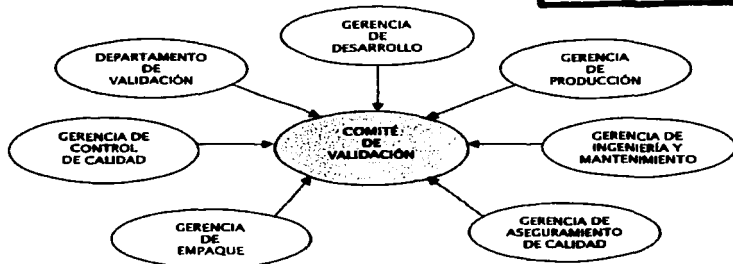
3.5 ORGANIZACIÓN DE LA VALIDACIÓN.⁽⁷⁾⁽¹⁾

La validación de procesos en una compañía funciona mediante un Comité de Validación. Éste es coordinado por el departamento de validaciones y está integrado por representantes de cada uno de los departamentos

involucrados en la manufactura del producto. La responsabilidad de este equipo de trabajo es compartida y comprometida.

El equipo será responsable de definir el alcance del Plan Maestro de Validación así como de proveer seguimiento para la ejecución del mismo.

Figura 3
COMITÉ DE VALIDACIÓN



Como último punto, debe señalarse que la responsabilidad de asegurar la validez y por tanto, la efectividad y reproducibilidad de un proceso, descansa en los directores de cada uno de los departamentos directamente involucrados en el desarrollo, producción y control de los medicamentos. Por ello, la emisión de un certificado de validación, debe estar precedida del análisis riguroso de los resultados obtenidos a lo largo del estudio, cuya planeación y ejecución deberá haber sido un proyecto conjunto de los departamentos mencionados.

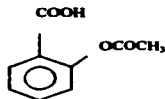
CAPÍTULO 4

MONOGRAFÍA DEL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICOSM

- 4.1 SINÓNIMO.
Aspirina
- 4.2 FÓRMULA CONDENSADA.
 $C_9H_8O_4$
- 4.3 FÓRMULA DESARROLLADA.

Figura 4

FÓRMULA DESARROLLADA DEL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO



- 4.4 NOMBRE QUÍMICO.
 α -ácido acetoxibenzoico
- 4.5 PESO MOLECULAR.
180.2
- 4.6 PROPIEDADES.

Polvo blanco cristalino estable en aire seco pero hidrolizado por agua en ácido salicílico y ácido acético.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 4.7 PUNTO DE FUSIÓN.**
136°C.
- 4.8 SOLUBILIDAD.**
Soluble 1 en 300 de agua, 1 en 7 de etanol, 1 en 20 de éter y 1 en 17 de cloroformo.
- 4.9 PRUEBA DE SELECCIÓN.**
Solución de cloruro férrico con orina - azul-violeta, después de la hidrólisis.
- 4.10 CROMATOGRAFÍA.**
Papel: Sistema P12-Rf 0.52 (la aspirina es hidrolizada por el sistema de solvente alcalino a ácido salicílico: localización bajo luz ultravioleta, moderada fluorescencia azul: localización con cloruro férrico (reactivo en spray), violeta).
Capa-fina: sistema T17-Rf 0.50 (localización bajo luz ultravioleta).
Gas: sistema G5- tiempo de retención 0.36 relativo a barbitona.
- 4.11 PRUEBAS DE COLOR.**
Reactivo Trinder's - púrpura, después de hidrólisis.
Prueba McNally's - rojo.
- 4.12 ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA.**
Aspirina en ácido sulfúrico 0.1N, máxima a 229 m μ (E 1% 1 cm 484) y 276 m μ (E1%, 1 cm 65.5).
- 4.13 ESPECTRO DE ABSORCIÓN INFRA-ROJA.**
Pastilla de bromuro de potasio. Los picos principales son: A 1183, B 1688, C 1305.

4.14 ESTIMACIÓN CUANTITATIVA.

La aspirina puede ser estimada como ácido salicílico por los métodos espectrofotométricos de Trinder (1954) o Stevenson (1960). Cotty y Ederma (1966) tienen descrito un método fluorimétrico de determinación de aspirina en la presencia de ácido salicílico directamente aplicable a muestras de sangre. Rowland y Riegelman (1967) tienen descrito un método cromatográfico de gas.

4.15 METABOLISMO.

La aspirina parece ser absorbida intacta desde el tracto gastro-intestinal y persiste en la sangre por un corto tiempo en la forma no hidrolizada; 10 minutos después de la ingestión de salicilato-sangre 50% es en la forma acetilada; después de 20 minutos ésta baja a 30%.

Los niveles terapéuticos normales en sangre no son usualmente excedidos de 5 mg%. Una dosis de 4 a 8 g diariamente dará un nivel de salicilato en suero de 18 a 20 mg% pero las dosis altas dadas en el tratamiento de artritis reumatoide puede elevarse a un nivel de 25 mg%. Una dosis única de 12 g puede producir un nivel de 35 mg% ambos con síntomas de envenenamiento agudo dentro de pocas horas. La velocidad de excreción de la aspirina varía con el pH de la orina, incrementando como el pH se eleva. Una y media hora después de la ingestión, 1-5% de la dosis puede ser encontrada inalterada en la orina. El resto es hidrolizado a ácido salicílico el cual es parcialmente excretado inalterado, como conjugados glucuronidos y convertidos después a ácidos salicílicúrico y gentísico; éstos metabolitos pueden ser separados por los sistemas cromatográficos P12 y T17.

4.16 INDICACIONES Y DOSIFICACIÓN.

Usualmente arriba de 1 g; en reumatismo agudo, arriba de 8 g diarios.

4.17 TOXICIDAD.

La dosis letal estimada en hombre está en el rango de 5 a 15 g. Un nivel de salicilato en suero superior a 30 mg% es usualmente indicativo de envenenamiento por aspirina. Un efecto tóxico importante el cual puede ocurrir igualmente con dosis pequeñas es irritación de la mucosa gástrica principalmente a flujo de sangre gastro-duodenal.

4.18 LD50 (oral).

1-2 g/kg en puercos de guinea

1-2 g/kg en ratones y

1-2 g/kg en ratas.

4.19 PRESENTACIÓN.¹¹⁸

Tabletas de 600 mg.

4.20 ACCIONES FARMACOLÓGICAS.¹¹⁹

El Ácido Acetil Salicílico (AAS), un éster acetilado, presenta las siguientes acciones farmacológicas:

- *Analgésica,*
- *Antipirética y*
- *Antiinflamatoria*

4.21 MECANISMO DE ACCIÓN.¹²⁰

- Produce analgesia por un efecto mal definido en el hipotálamo (acción central) y bloqueando la generación de impulsos de

dolor (acción periférica). Esta última opción puede incluir una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

- Ejerce su efecto antiinflamatorio inhibiendo la síntesis de prostaglandinas; también puede suprimir la síntesis o acción de otros mediadores de la respuesta inflamatoria.
- Alivia la fiebre por acción en el centro termorregulador hipotalámico para producir vaso dilatación periférica. Ello aumenta el riego periférico y promueve la sudación, que conduce a una pérdida de calor y enfriamiento por evaporación.
- Al parecer, también impide la coagulación bloqueando la acción de la prostaglandina sintetasa, que evita la formación de la sustancia agregante de plaquetas, tromboxano A₂.

4.22 EFECTOS SECUNDARIOS.⁽¹⁹⁾

Hematológicos: tiempo prolongado de hemorragia.

Tracto Gastro-Intestinal: náuseas, vómitos, malestar gastro-intestinal, hemorragia oculta.

Hepáticos: estudios anormales de funcionamiento hepático, hepatitis.

Dermatológicos: exantema, equimosis.

Otros: hipersensibilidad manifestada por anafilaxis y/o asma.

4.23 INTERACCIONES.⁽²⁰⁾

Antiácidos en dosis altas (y otros alcalinizadores urinarios): hacen decrecer las concentraciones en la sangre de productos que contienen aspirina. Póngase atención por probable disminución en el efecto del salicilato.

Anticoagulantes orales y heparina: aumentan el riesgo de hemorragia. Evítese si es posible, su empleo combinado.

Cloruro de amonio (y otros acidificantes de la orina): incrementan las concentraciones en la sangre de productos de la aspirina. Póngase cuidado, por si hubiese intoxicación con el salicilato.

Corticosteroides: aceleran la eliminación del salicilato. Obsérvese la posible disminución del efecto del salicilato.

Hipoglucemiantes orales: aumenta el efecto hipoglucemiante.

4.24 CONSIDERACIONES IMPORTANTES.⁽¹⁹⁾

- Está contraindicada en úlcera y hemorragia del tracto gastro intestinal, pacientes con trastornos hemorrágicos, o hipersensibilidad a la aspirina. Úsese con precaución en hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K, y en personas con asma (puede producir broncos pasmo grave).
- Por su relación epidemiológica con el síndrome de Reye, los Centros para Control de Enfermedades (Centers for Disease Control), recomiendan no dar salicilatos a niños o adolescentes con varicela o enfermedades tipo influenza.
- Los niños febriles y deshidratados pueden manifestar señales de intoxicación rápidamente.
- Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos tóxicos de la aspirina.
- Administrar con alimento, leche, antiácidos o un vaso grande con agua para reducir los efectos secundarios gastro-intestinales.
- Debido a las numerosas interacciones posibles con otros agentes en las que interviene la aspirina, adviértase a las personas que toman fármacos prescritos que consulten con su médico o con el farmacéutico, antes de tomar combinaciones que contengan aspirina expedida sin receta.
- Su uso simultáneo con alcohol y esteroides puede incrementar el riesgo de hemorragia gastro-intestinal.

- **Manténgase fuera del alcance de los niños; la aspirina es una de las causas de envenenamiento en niños.**
- **Los pacientes que toman dosis altas de aspirina por periodos prolongados deberán mantener una ingestión adecuada de líquidos y**
- **estarán pendientes de la aparición de petequias, encías con hemorragia y señales de hemorragia gastro-intestinal. Periódicamente se obtendrán pruebas de hemoglobina y de tiempo de protrombina.**
- **Se tiene algunas pruebas de que la aspirina puede prevenir las quemaduras solares y tratar el dolor de éstas, al evitar la síntesis de prostaglandinas.**
- **Si es posible, suspender la aspirina una semana antes de cirugía de elección.**

Por su actividad farmacológica característica, con frecuencia se auto prescriben sin control médico para aliviar dolores moderados o para bajar la fiebre, bien como fármacos solos o en asociación con otros. Como tienen una elevada capacidad de provocar reacciones adversas de intensidad y gravedad diversas, su toxicidad aguda o crónica alcanza un interés epidemiológico y constituye un motivo de preocupación.

CAPÍTULO 5

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE LA MATERIA PRIMA DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

5.1 ETAPA DE REACCIÓN.

En el reactor de acetilación se cargan las cantidades pesadas de Ácido Salicílico, Anhídrido Acético y licor madre para cumplir con los requerimientos de exceso de Anhídrido y sólidos totales equivalentes de acuerdo al proceso existente. En este paso radica la diferencia fundamental de procesos entre distintos proveedores ya que un exceso mayor de Anhídrido Acético provoca que el cristal de AAS tenga características de forma, que favorecen el proceso de tableteo.

La reacción se controla de tal manera que la temperatura no pase de cierto límite, para garantizar que compuestos de reacción colaterales, tales como Ácido Salicílico, queden por debajo del valor límite permisible.

5.2 ETAPA DE FILTRACIÓN.

Una vez acabada y controlada la etapa de reacción, se procede a filtrar el producto de la misma, haciéndolo pasar por tres filtros, el primero con tamaño de 100 micras, el segundo de 50 micras y el último de 10 micras para asegurar que no pasen partículas mayores a estos tamaños.

5.3 ETAPA DE CRISTALIZACIÓN.

Ya enviado el producto filtrado al cristalizador, empieza la etapa de cristalización, la cual es controlada automáticamente para obtener

los cristales en tamaño y distribución del mismo, de acuerdo a los requerimientos del producto que está siendo fabricado.

5.4 CENTRIFUGACIÓN.

Cuando la temperatura de cristalización alcanza la temperatura adecuada, se inicia la etapa de centrifugación. El primer paso de esta etapa consiste en la separación de los cristales del licor madre, el segundo paso es el lavado de los cristales con ácido acético y el paso final lavado de los mismos con agua.

5.5 ETAPA DE SECADO.

Los cristales provenientes de la etapa anterior, son alimentados al secador, equipo en el cual se retira la humedad.

5.6 ETAPA DE TAMIZADO.

Una vez comprobado que el producto seco cumple las especificaciones químicas y físicas deseadas, se pasa a la etapa de tamizado donde el producto se clasifica de acuerdo a sus características granulométricas.

5.7 ETAPA DE EMPAQUE.

El producto tamizado pasa a las tolvas de almacenamiento intermedio, de las cuales se toman cantidades adecuadas, para formar tres lotes homogéneos granulométricamente. El producto es empacado en diferentes presentaciones, tales como bolsas grandes, sacos de papel y tambores plásticos.

CAPÍTULO 6

EVALUACIÓN DEL CAMBIO DE PROVEEDOR DE MATERIA PRIMA EN EL DESEMPEÑO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN DIRECTA DE TABLETAS DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

6.1 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

CONTENIDO
RESPONSABILIDADES
OBJETIVO
ANTECEDENTES
PROPÓSITO DE LA EVALUACIÓN
ALCANCE
PLAN DE EVALUACIÓN
CRITERIOS DE ÉXITO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Desarrollado por: _____

Coordinación de Validación-Calibración

Aseguramiento de la Producción

Aseguramiento de Calidad

Aprobado por: _____

Gerencia de Aseguramiento de Calidad

Gerencia de Operaciones

Agosto, 2002.

RESPONSABILIDADES

Esta evaluación está coordinada por el Grupo de Validación-Calibración y Aseguramiento de Calidad.

El Laboratorio de Control de Calidad y Aseguramiento de Calidad, serán responsables de muestrear y realizar los análisis de muestras de producto en proceso y producto final resultantes de ésta evaluación y emitir el reporte final de calidad.

Los Grupos de Producción y de Aseguramiento de la Producción, serán responsables de operar las áreas y equipos, así como también de editar e implementar los procedimientos estándar que soporten todas las operaciones de fabricación, así como de emitir los resultados de control de proceso.

La Coordinación de Validación-Calibración y el Grupo de Aseguramiento de Calidad serán responsables de participar en la evaluación de resultados que certifiquen este proceso de evaluación y de emitir el reporte final de evaluación.

OBJETIVO

Comparación de dos proveedores de Ácido Acetil Salicílico en la fabricación de tabletas por compresión directa.

Esta evaluación generará evidencia documentada que soportará lo siguiente:

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El cambio de proveedor P2 de materia prima no influye de modo negativo en la calidad del proceso de fabricación del producto, obteniéndose resultados homogéneos que cumplan en todo momento con las especificaciones determinadas para el producto.

ANTECEDENTES

El proceso de fabricación por compresión directa para estas tabletas ya fue completamente validado, los lotes empleados en la validación del proceso, fueron fabricados con AAS del Proveedor 1 (P1) dando resultados satisfactorios.

El proveedor (P1) incrementará sus precios significativamente por lo que será necesario contar con un proveedor alterno (P2).

Por las razones anteriores y con el fin de comprobar que el cambio de proveedor de materia prima no influye de modo negativo en la calidad del proceso de fabricación del producto, se ha programado esta evaluación.

PROPÓSITO

Una validación prospectiva se conducirá durante la producción de estas tabletas para la evaluación del cambio de proveedor.

La cantidad de lotes a realizar para demostrar aceptablemente que el proceso es repetible son cuatro lotes a fabricar con Ácido Acetil Salicílico del proveedor P2.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Para demostrar repetibilidad en el proceso y homogeneidad en el producto se establecerá un procedimiento para obtener muestras en diferentes sitios y a diferentes tiempos.

Los procedimientos de limpieza serán evaluados para asegurar que el equipo productivo queda libre de trazas de este producto que pudiesen ocasionar una contaminación cruzada.

ALCANCE

Este proceso de evaluación incluirá el total del proceso de fabricación de las tabletas. Los resultados provenientes de esta evaluación nos permitirán cumplir con las Políticas Corporativas de la Compañía y con las Normas de Salud Mexicanas.

6.2 PLAN DE EVALUACIÓN

6.2.1 PRERREQUISITOS.

Para poder iniciar la evaluación del proceso, es necesario que el área, los equipos, los instrumentos y los métodos analíticos, estén debidamente calificados, calibrados y/o validados según corresponda.

6.2.2 LOTES DE EVALUACIÓN: MEZCLADO, TABLETEADO Y EMPAQUE EN UNA SOLA ETAPA.

Esta evaluación comprende el análisis de producto hasta la etapa final del tableteado, registrando las condiciones de fabricación del producto desde la etapa de dosificación, mezclado, tableteado y hasta el empaque primario y secundario.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

EVALUACIÓN DEL CAMBIO DE PROVEEDOR DE MATERIA PRIMA EN EL DESEMPEÑO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN DIRECTA DE TABLETAS DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

CAPÍTULO 6. EVALUACIÓN DEL CAMBIO DE PROVEEDOR DE MATERIA PRIMA EN EL DESEMPEÑO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN DIRECTA DE TABLETAS DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

6.2.3. CONDICIONES DE OPERACIÓN.

Tamaño de lote teórico: 1200 Kg

Velocidad de mezclado: 14 r.p.m.

Tiempo de mezclado: 19 minutos

Velocidad de tableteo: 600 blisters/min

En todo momento se registrarán los paros y fallas que se presenten durante la evaluación.

Los lotes considerados como lotes de evaluación deben ser lotes consecutivos, elaborados a las mismas condiciones sin que durante el proceso de manufactura de los mismos, se presenten problemas significativos que afecten la reproducibilidad de las condiciones planeadas originalmente.

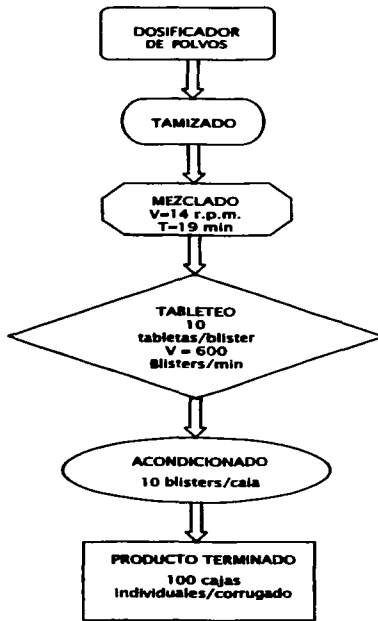
El número de lotes considerados para el estudio de evaluación es de cuatro.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

6.2.4 DIAGRAMA DE FLUJO.

Figura 5

DIAGRAMA DE FLUJO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.2.5 MUESTREO DE LOTES PARA EVALUAR LOS INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO.

Las evaluaciones de los indicadores de desempeño de proceso (peso individual, dureza, desintegración y friabilidad) del producto serán evaluados en la etapa de tableteado.

TABLETEADO.

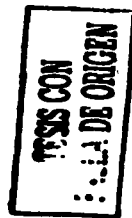
Tabla I.3 CONTROLES EN PROCESO EN ETAPA DE TABLETEADO				
INDICADOR DE DESEMPEÑO DE PROCESO	PESO INDIVIDUAL	DUREZA	DESINTEGRACIÓN	FRIABILIDAD
Cantidad a muestrear	10 tabletas	5*	6	20
Frecuencia	30 min.	30 min.	Inicio, medio y final	Inicio, medio y final

*Las tabletas analizadas en éstas pruebas se toman de las 10 muestreadas para peso individual

Total de tabletas a muestrear = 36
Frecuencia = 30 min.

Los lotes fabricados podrán ser tableteados y ser usados para su venta previa aprobación y autorización de las instancias correspondientes.

Tabla I.4 EVALUACIONES PARA LOS INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO		
INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO	METODO DE PRUEBA	MUESTREO
PESO INDIVIDUAL	Pesaje directo	C/30 min.
DUREZA	Medición directa	C/30 min.
DESINTEGRACIÓN	Registrar	Inicio, medio y final
FRIABILIDAD	Pesaje	Inicio, medio y final



6.2.6 EQUIPO EMPLEADO EN EL PROCESO Y EN LAS EVALUACIONES DE LOS INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO.

1. DOSIFICACIÓN

1.1. CENTRO DE PESADO

1.1.1. ESTACIÓN DE DOSIFICACIÓN AAS CRISTAL

- 1.1.1.1. Descarga de estación 6
- 1.1.1.2. Dosificador estación 6
- 1.1.1.3. Acoplamiento estación 6

1.1.2. ESTACIÓN DE DOSIFICACIÓN X

- 1.1.2.1. Dosificador estación 4
- 1.1.2.2. Acoplamiento estación 4

1.1.3. ESTACIÓN DE DOSIFICACIÓN XX

- 1.1.3.1. Descarga de estación 9
- 1.1.3.2. Dosificador estación 9
- 1.1.3.3. Acoplamiento estación 9

2. PESADO

2.1. CONTENEDORES CS 3000 GLATT DE 3 m³ DE CAPACIDAD DE ACERO INOXIDABLE

2.2. CARRO BÁSCULA

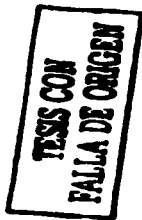
3. MEZCLADO

3.1. MEZCLADOR DE CONTENEDORES DE 3 m³ GLATT

4. TABLETEADO

4.1. ESTACIÓN DE ALIMENTACIÓN A TABLETEADORA

4.2. TABLETEADORA KILLIAN T400/67 AM (INCLUYE BANDAS TRANSPORTADORAS Y DESEMPolvADOR DE TABLETAS



**EVALUACIÓN DEL CAMBIO DE PROVEEDOR DE MATERIA
PRIMA EN EL DESEMPEÑO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN
DIRECTA DE TABLETAS DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO**

**CAPÍTULO 8. EVALUACIÓN DEL CAMBIO
DE PROVEEDOR DE MATERIA PRIMA EN
EL DESEMPEÑO DEL PROCESO DE
COMPRESIÓN DIRECTA DE TABLETAS
DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO**

5. PRUEBAS EN PROCESO

- 5.1. PRUEBA DE VARIACIÓN DE PESO**
IMPRESORA METTLER
TERMINAL METTLER STATPAC-M
- 5.2. PRUEBA DE DUREZA**
IMPRESOR EPSON TM-3000D MOD. M523D Serie 59w0043274
TERMINAL TERMIFLEXCORPORATION 169308
- 5.3. PRUEBA DE FRIABILIDAD**
IMPRESORA METTLER
TERMINAL METTLER STATPAC-M
FRIABILADOR ERWEKA TA10 CON DOBLE TAMBOR
- 5.4. PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN**
DESINTEGRADOR ERWEKA ZT31

6. INSTRUMENTOS EMPLEADOS EN LA EVALUACIÓN

- 6.1. PRODUCCIÓN**
 - 6.1.1. BÁSCULA DEL CARRO BÁSCULA**
- 6.2. PRUEBAS EN PROCESO**
 - 6.2.1. PRUEBA DE VARIACIÓN DE PESO**
BALANZA DE PRECISIÓN METTLER PM 100
 - 6.2.2. PRUEBA DE DUREZA**
DURÓMETRO SCHLEUNIGER MODELO 6D

6.2.7 CRITERIOS DE ÉXITO.

**El producto deberá cumplir los criterios de Control en Procesos, así como
Especificación de producto terminado, ver tabla 1.5**

**No están consideradas variaciones de lote a lote, ni de proveedor a
proveedor para ésta evaluación.**

Tabla 1.5 CRITERIOS DE ÉXITO PARA LOS INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO		
INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO	METODO DE PRUEBA	CRITERIO DE ÉXITO
CONTROL EN PROCESO		
Peso individual	Pesaje directo	Límite de proceso de 585 a 615 mg/tab Límite de evaluación de 570 a 630 mg/tab Límite de especificación mínimo 90% entre 570 mg a 630 mg/tab y 100% entre 540 a 660 mg/tab
Dureza	Medición directa	Límite de proceso no menor a 45 N no mayor a 85 N Límite de especificación de 40.0 N a 90.0 N
Desintegración	Registrar	Especificación máximo 30 seg.
Friabilidad	Pesaje	Límite de proceso: máximo 1 %

6.3 RESULTADOS

Las tablas 1.6 y 1.7 muestran los resultados de aplicar el protocolo anterior.

Tabla 1.6 INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO OBTENIDOS POR PROVEEDOR (P1 Y P2)					
INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO	CRITERIO DE ÉXITO	P1		P2	
CONTROL EN PROCESO					
Peso individual	Límite de proceso de 585 a 615 mg/tab Límite de evaluación de 570 a 630 mg/tab	Min.	585	Min.	585
		Máx.	616	Máx.	611
		Prom.	600.61	Prom.	600.02
		C.var.	0.74%	C.var.	0.62%
		Cp	1.12	Cp	1.34
Dureza	Límite de proceso no menor a 45 N no mayor a 85 N Límite de especificación de 40.0 N a 90.0 N	Min.	41	Min.	41
		Máx.	72	Máx.	80
		Prom.	55.36	Prom.	55.53
		C.var.	9.44%	C.var.	11.09%
		Cp	1.27	Cp	1.08
Desintegración	Especificación máximo 30 seg.	8.00		8.13	
Friabilidad	Lim de proceso: máximo 1 %	0.54		0.39	

P1 = Proveedor de referencia

P2 = Proveedor alterno

Tabla 1.7 INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO OBTENIDOS POR LOTE DEL PROVEEDOR ALTERNO (P2)

INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO	CRITERIO DE ÉXITO	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4
CONTROL EN PROCESO					
Peso individual	Límite de proceso de 585 a 615 mg/tab Límite de evaluación de 570 a 630 mg/tab	Mín. 588	Mín. 592	Mín. 589	Mín. 585
		Máx. 610	Máx. 611	Máx. 611	Máx. 610
		Prom.598.28	Prom.599.96	Prom.601.06	Prom.600.81
		C.var. 0.60%	C.var. 0.53%	C.var. 0.64%	C.var. 0.60%
		Cp 1.39	Cp 1.56	Cp 1.29	Cp 1.38
Dureza	Límite de proceso no menor a 45 N no mayor a 85 N Límite de especificación de 40.0 N a 90.0 N	Mín. 44	Mín. 42	Mín. 41	Mín. 41
		Máx. 74	Máx. 72	Máx. 74	Máx. 80
		Prom. 56.71	Prom. 53.94	Prom. 56.29	Prom. 55.36
		C.var. 9.82%	C.var.10.02%	C.var.12.61%	C.var.11.23%
		Cp 1.20	Cp 1.23	Cp 0.93	Cp 1.07
Desintegración	Especificación máximo 30 seg.	8.50	8.33	7.83	7.83
Friabilidad	Límite de proceso: máximo 1 %	0.34	0.30	0.38	0.59

6.4 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El Protocolo de Validación fue seguido como se escribió previamente, sin ninguna desviación al mismo durante la fabricación de las tabletas de AAS.

6.4.1 RESULTADOS vs. CRITERIO DE ÉXITO.

Las mediciones realizadas a las tabletas de AAS de ambos proveedores (P1 y P2) para el control en proceso fueron las siguientes: Peso individual, Dureza, Desintegración y Friabilidad.

6.4.1.1 DESINTEGRACIÓN y FRIABILIDAD POR LOTE (PROVEEDOR 2).

Los 4 lotes fabricados con AAS del proveedor 2 cumplieron especificaciones.

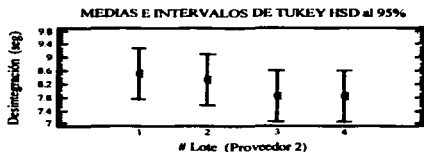
En la tabla 1.8 de ANOVA (análisis de varianza) para desintegración por # lote, se muestra los resultados del análisis estadístico de la prueba F, el valor obtenido de P fue 0.5266, éste valor es mucho más grande que 0.05, por lo que no se rechaza la hipótesis nula (Ho), que implica igualdad de efectos promedios de desintegración, esto es, se mostró con un 95% de nivel de confianza que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el valor medio de desintegración de un lote a otro lote, como puede observarse en la figura 6, correspondiente a las medias e intervalos de Tukey al 95% (Desintegración vs. # Lote).

Tabla 1.8 ANOVA PARA DESINTEGRACIÓN (seg.) POR # LOTE (PROVEEDOR 2)

ANÁLISIS DE VARIANZA

Procedencia	Suma de cuadrados	Df	Media cuadrada	Razón - F	Valor - P
Entre grupos	2.125	3	0.708333	0.77	0.5266
Dentro de grupos	18.5	20	0.925		
Total (Corr.)	20.625	23			

Figura 6 MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% DESINTEGRACIÓN (seg.) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)

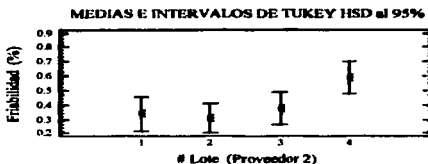


La tabla 1.9 de ANOVA para Friabilidad por # lote, muestra que el valor de P obtenido de la prueba F en el análisis estadístico, fue de 0.0086 siendo un valor mucho más chico que 0.05, esto lleva a rechazar la hipótesis nula (H_0) y a aceptar la hipótesis alterna (H_a) que implica que los efectos promedios de friabilidad son diferentes de lote a lote, mostrándose que hay diferencia estadísticamente significativa entre el valor medio de friabilidad de un lote a otro lote con un 95% de nivel de confianza. Visualmente podemos observarlo en la figura 7 correspondiente a las medias e intervalos de Tukey al 95% (Friabilidad vs. # Lote).

Tabla 1.9 ANOVA PARA FRIABILIDAD (%) POR # LOTE (PROVEEDOR 2)

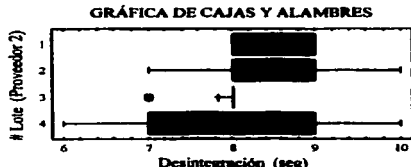
ANÁLISIS DE VARIANZA					
Procedencia	Suma de cuadrados	Df	Media cuadrada	Razón - F	Valor - P
Entre grupos	0.314783	3	0.104928	4.99	0.0086
Dentro de grupos	0.462171	22	0.0210078		
Total (Corr.)	0.776954	25			

FIGURA 7 MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% FRIABILIDAD (%) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)



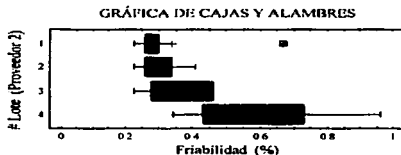
Las figuras 8 y 9, Gráficas de Cajas y Alambres para Desintegración y Friabilidad vs. # Lote respectivamente, mostraron no haber diferencia estadísticamente significativa (95% nivel de confianza) entre los 4 lotes del proveedor 2.

Figura 8 GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES DESINTEGRACIÓN (seg.) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

FIGURA 9 GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES FRIABILIDAD (%) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.4.1.2 PESO INDIVIDUAL y DUREZA POR LOTE (PROVEEDOR 2).

Los 4 lotes fabricados con AAS del proveedor 2 cumplieron con los criterios de éxito de proceso y de especificación para peso individual.

En Dureza, los 4 lotes cumplieron los límites de especificación previamente establecidos en el protocolo del estudio.

Los valores de C_p en ambas determinaciones, estuvieron arriba de 1, significando que el proceso es capaz de cumplir con las especificaciones.

Los Coeficientes de variación (C.V.) en los 4 lotes del proveedor 2 para peso individual, estuvieron por debajo del 1.0% y para dureza mostraron valores entre 9.82 y 12.61%.

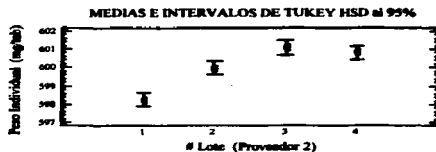
Las tablas 2.0 y 2.1 de ANOVA (análisis de varianza) para Peso individual y Dureza por # Lote respectivamente, muestran los resultados del análisis estadístico de la prueba F, el valor obtenido de P para Peso individual fue de 0.0000 y para Dureza fue de 0.0006, ambos valores son mucho más pequeños que 0.05, por lo que se rechaza la hipótesis nula (Ho), y se acepta la hipótesis alterna (Ha) de que los efectos promedios de Peso individual y Dureza respectivamente, son diferentes de lote a lote, esto es, se mostró con un 95% de nivel de confianza que hay diferencia estadísticamente significativa entre el valor medio del Peso individual de un lote a otro lote, al igual que entre el valor medio de Dureza de un lote a otro lote, esto lo podemos observar en la figura 10 correspondiente a las medias e intervalos de Tukey al 95% (Peso individual vs. # Lote) y en la figura 11 correspondiente a las medias e intervalos de Tukey al 95% (Dureza vs. # Lote).

Tabla 2.0 ANOVA PARA PESO INDIVIDUAL (mg/tab) POR # LOTE (PROVEEDOR 2)

ANÁLISIS DE VARIANZA

Procedencia	Suma de cuadrados	Df	Media cuadrada	Razón - F	Valor - P
Entre grupos	1325.05	3	441.683	34.42	0.0000
Dentro de grupos	14577.4	1136	12.8322		
Total (Corr.)	15902.5	1139			

Figura 10 MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% PESO INDIVIDUAL (mg/tab) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)



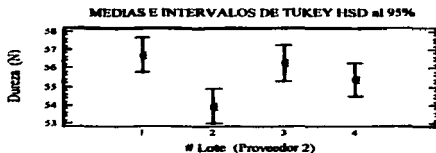
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Tabla 2.1 ANOVA PARA DUREZA (N) POR # LOTE (PROVEEDOR 2)

ANALISIS DE VARIANZA

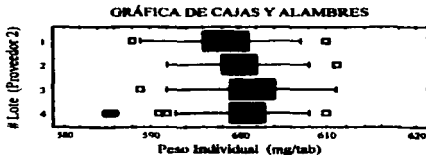
Procedencia	Suma de cuadrados	Df	Media cuadrada	Razón - F	Valor - P
Entre grupos	652.429	3	217.476	5.87	0.0006
Dentro de grupos	21334.0	576	37.0382		
Total (Corr.)	21986.4	579			

Figura 11 MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% DUREZA (N) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)



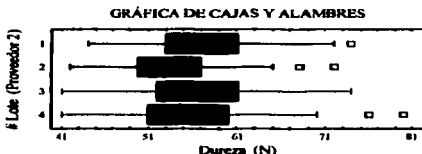
Las figuras 12 y 13, Gráficas de Cajas y Alambres para Peso Individual y Dureza vs. # Lote respectivamente, mostraron con un 95% de nivel de confianza no haber diferencia estadísticamente significativa entre los 4 lotes de tabletas de AAS del proveedor 2.

Figura 12 GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES PESO INDIVIDUAL (mg/tab) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)



TESS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 13 GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES DUREZA (N) VS. # LOTE (PROVEEDOR 2)



TESS CON
FALLA DE ORIGEN

Aunque los valores medios de friabilidad, Peso individual y Dureza muestran diferencias estadísticamente significativas de lote a lote, al comparar todos los datos por lote y no solamente el valor medio de cada evaluación, no se encuentran diferencias significativas entre los 4 lotes de tabletas de Ácido Acetil Salicílico provenientes de la materia prima del proveedor alterno (P2).

6.4.1.3 PESO INDIVIDUAL y DUREZA POR PROVEEDOR.

Analizando los resultados por proveedor, tenemos que para Peso individual, tanto las tabletas de AAS del proveedor 1 como las tabletas de AAS del proveedor 2 cumplieron con el criterio de éxito para límites de evaluación como de proceso. Para Dureza, las tabletas de AAS de ambos proveedores cumplieron límites de especificación.

En la tabla 2.2 de ANOVA (análisis de varianza) para Peso individual por proveedor, se muestra los resultados del análisis estadístico de la prueba F, el valor obtenido de P fue de 0.0005 siendo éste valor mucho más chico que 0.05 por lo que se rechaza la hipótesis nula (H_0) correspondiente a la igualdad de efectos promedios de Peso individual y se acepta la hipótesis

alterna (Ha) de que los efectos promedios de Peso individual son diferentes de proveedor a proveedor, esto es, se mostró con un 95% de nivel de confianza que hay diferencia estadísticamente significativa entre el valor medio del Peso individual de las tabletas de AAS del proveedor 1 y el valor medio del Peso individual de las tabletas de AAS del proveedor 2, esto lo podemos observar en la figura 14 correspondiente a las medias e intervalos de Tukey al 95% (Peso individual vs. Proveedor).

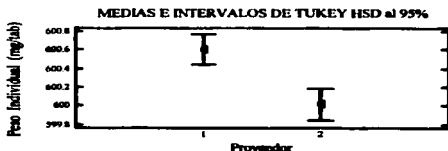
Tabla 2.2 ANOVA PARA PESO INDIVIDUAL (mg/tab) POR PROVEEDOR

ANÁLISIS DE VARIANZA

Procedencia	Suma de cuadrados	Df	Media cuadrada	Razón - F	Valor - P
Entre grupos	205.397	1	205.397	12.05	0.0005
Dentro de grupos	40178.1	2358	17.039		

Total (Corr.) 40383.5 2359

Figura 14 MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% PESO INDIVIDUAL (mg/tab) VS. PROVEEDOR



TESSIS CON FALLA DE ORIGEN

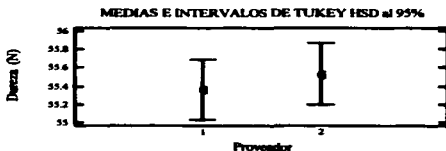
En la tabla 2.3 de ANOVA (análisis de varianza) para Dureza por proveedor, se muestra los resultados del análisis estadístico de la prueba F, el valor obtenido de P fue 0.6100, éste valor es mucho más grande que 0.05, por lo que no se rechaza la hipótesis nula (H_0), que implica igualdad de efectos promedios de Dureza, esto es, se mostró con un 95% de nivel de confianza que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el valor medio de Dureza de las tabletas de AAS del proveedor 1 con el valor medio de Dureza de las tabletas de AAS del proveedor 2, pudiéndose observar en la figura 15 correspondiente a las medias e intervalos de Tukey al 95% (Dureza vs. proveedor).

Tabla 2.3 ANOVA PARA DUREZA (N) POR PROVEEDOR

ANÁLISIS DE VARIANZA

Procedencia	Suma de cuadrados	Df	Media cuadrada	Razón - F	Valor - P
Entre grupos	8.46533	1	8.46533	0.26	0.6100
Dentro de grupos	38645.4	1188	32.5298		
Total (Corr.)	38653.8	1189			

Figura 15 MEDIAS E INTERVALOS DE TUKEY AL 95% DUREZA (N) VS. PROVEEDOR



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Las figuras 16 y 17, Gráficas de Cajas y Alambres para Peso Individual y Dureza respectivamente, mostraron con un 95% de nivel de confianza el no haber diferencia estadísticamente significativa entre las tabletas de AAS del proveedor 1 con las tabletas de AAS del proveedor 2.

Figura 16 GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES PESO INDIVIDUAL (mg/tab) VS. PROVEEDOR

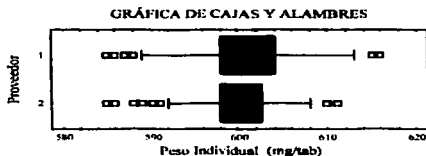
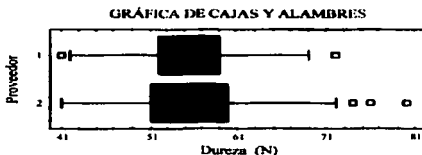


Figura 17 GRÁFICA DE CAJAS Y ALAMBRES DUREZA (N) VS. PROVEEDOR



Aunque se encontró que hay diferencia estadísticamente significativa de proveedor a proveedor entre los valores medios del Peso Individual de las tabletas, al comparar todos los datos por proveedor y no solamente el valor medio de la evaluación, no se encuentran diferencias significativas en las tabletas de Ácido Acetil Salicílico entre los 2 proveedores de materia prima.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

La dureza, peso individual, friabilidad y desintegración de las tabletas de Ácido Acetil Salicílico son características principales de las tabletas que se pueden ir midiendo en el curso de la fabricación y las cuales nos dan evidencia del comportamiento del proceso.

Con la observación de los gráficos de control, de los de capacidad de proceso y con los parámetros estadísticos de la media, desviación estándar y coeficiente de variación, podemos obtener información importante para identificar cuáles son las características que están o no de acuerdo al proceso de fabricación normal y nos dan la pauta de que se tienen que implementar mejoras en el proceso ya sea a nivel de equipo, materia prima o capacitación de personal.

El estudio se llevó a cabo bajo los lineamientos establecidos en el plan de evaluación a los controles en proceso durante el desempeño del proceso de compresión directa de tabletas de Ácido Acetil Salicílico. Con los resultados del mismo, se generó evidencia documentada para soportar que:

- No hay diferencia significativa entre lotes, por lo tanto, el proceso es consistente, reproducible y homogéneo lote a lote.
- El proceso se encuentra dentro de especificaciones establecidas.

- **Los resultados de las evaluaciones son satisfactorios y muestran que el producto cumple con especificaciones de proceso.**
- **No existen diferencias significativas entre el proveedor alternativo de Ácido Acetil Salicílico y el proveedor de referencia.**

Por lo anterior, se concluye que la materia prima de Ácido Acetil Salicílico del proveedor alternativo es equivalente a la materia prima de Ácido Acetil Salicílico del proveedor de referencia en cuanto a controles de proceso, pudiendo utilizarse indistintamente cualquiera de las dos materias primas en el proceso de compresión directa de tabletas de Ácido Acetil Salicílico, toda vez que no afectan la calidad del producto.

CAPÍTULO 8

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Alfonso R. Gennaro. REMINGTON FARMACIA Tomo 2. 19ª. Edición 1999 (Febrero). Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires, Argentina. Págs. 2470 - 2509.**
- 2. Alpizar R. Socorro, Ibarnea Avila José L. Memorias del curso "APLICACIÓN DE LA VALIDACIÓN EN PROCESOS FARMACÉUTICOS. Fundación Roberto Medellín S.C. Septiembre 1998.**
- 3. Carol de Sain and Charimaine Vercimak Sutton. PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTANDARIZADOS: DESARROLLO DEL PROCESO. Pharmaceutical Technology. 1997, Vol. 1, No. 3 ; 21 - 24.**
- 4. Code of Federal Regulations, Título 21, parte 211. CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS. Nov. 1995.**
- 5. Diario Oficial. Norma Oficial Mexicana 059-SSA1-1993. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS. 31 de Julio 1998.**
- 6. E. G. C. Clarke ISOLATION and IDENTIFICATION of DRUGS in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. An extra pharmacopoeia Companion. Volume 1. The pharmaceutical press, London. Págs. 201,202.**

7. Frederick J. Carleton, James P. Agalloco. **VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES**. Edition 1986. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Pages 1 - 27.
8. Herbert A. Lieberman, Leon Lachman. **PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS Tablets**. Volume 3. Edition 1982. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Pages 60 - 68, 277 - 338.
9. **ISO 9001. QUALITY SYSTEM - MODEL FOR QUALITY ASSURANCE IN DESIGN, DEVELOPMENT, PRODUCTION, INSTALLATION AND SERVICE**. 1994.
10. Jesús Flórez, Juan Antonio Armijo, África Mediavilla. **FARMACOLOGÍA HUMANA**. 2ª. Edición 1992. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Barcelona, España. Págs. 103, 106, 127, 315 - 327, 336, 699 - 702.
11. Leon Lachman, Herbert A. Lieberman, Joseph L. Kanig. **THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY**. Third edition 1986. Lea & Febiger. Philadelphia, USA. Pages 293 - 343.
12. QFB Ma. Del Rosario Carsolio Pacheco. **GUÍA PROFESIONAL DE MEDICAMENTOS Manual de consulta para médicos, odontólogos y farmacéuticos**. Cuarta edición 1993. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. México, D.F. Págs. 198 - 200.
13. Q.B. José de Jesús Alvarado, Dra. Yoloxochitl Bustamante, I.Q. Jaime Carreón, Dr. Benito David Couriel, I.Q. Ricardo Jiménez, M. en C. María Eugenia Ochoa, Dr. Horacio Olivera. **Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica A.C. VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS**. Editor Benito David Couriel 1982. México, D.F. Págs. 13 -77.

CAPÍTULO 9

ANEXOS

ANEXO 1 DEFINICIONES

PARÁMETRO. Es una medida individual de un aspecto particular del producto.

PARÁMETROS DE CONTROL. Esas variables de operación que pueden ser valores asignados que son usados como niveles de control.

VARIABLES DE OPERACIÓN. Todos los factores, incluyendo parámetros de control que potencialmente pueden afectar el estado de control de proceso y/o propiedad para uso del producto final.

VARIABLES. Es una medida de un parámetro, que usa las propiedades como una base definitiva y fundamental para la medida. Por ejemplo peso, wt%, volumen, longitud, fuerza, etc.

BLANCO. Es el objetivo designado sobre la fórmula maestra u otra especificación que indica donde está el centro del proceso.

ESPECIFICACIÓN SUPERIOR (LCS). Es el límite superior de especificación designado sobre la especificación o fórmula card.

ESPECIFICACIÓN INFERIOR (LCI). Es el límite inferior de especificación designado sobre la especificación o fórmula card.

PROMEDIO (\bar{x} -barra). Es el promedio de las muestras individuales.

DESVIACIÓN ESTÁNDAR (s). Es la desviación estándar de la capacidad del proceso como medida por un parámetro variable. Es una medida de la dispersión del dato alrededor a un valor medio para la variable particular.

RSD o Desviación Estándar Relativa.

$$\text{RSD} = \frac{\text{Desviación Estándar de muestras}}{\text{Valor medio de muestras}} \times 100$$

VARIANZA (s²). Es una medida de las distancias de cada una de las observaciones con respecto a la media.

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$$

COEFICIENTE DE VARIACIÓN (C.V.) Es una medida adimensional de la variabilidad de los datos, se representa por la expresión,

$$\text{C.V.} = \frac{\text{Desviación Estándar}}{\text{Promedio}}$$

COCIENTE O RAZÓN, ÍNDICE DE CAPACIDAD (CR o Cr). Compara que tanta variabilidad existe en el proceso con respecto al rango entre los límites de la especificación.

$$\text{Capacidad} = \frac{6 \cdot \text{Desviación Estándar}}{\text{Radio} \quad \text{Espec. Superior} - \text{Espec. Inferior}}$$

CR siempre es positivo
Pequeños valores absolutos de CR indican capacidad mejorada a controlar la variación dentro del ancho permisible.

CP o Cp Índice de Capacidad de Proceso

A notar si encontramos Cp como una medida de capacidad de radios (CR).

$$\text{Cp} = \frac{1}{\text{CR}} \quad \text{Cp de 1.33} = \text{CR de 0.75}$$

ANEXO 2

VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO

PROVEEDOR 1

PESO INDIVIDUAL

(mg/ tab)

604	602	603	598	596	602	598	603	603	597	595	602	602	605	603	603
608	603	603	604	607	598	587	598	597	596	596	596	600	597	599	600
608	603	599	606	597	603	600	597	603	603	595	600	599	597	609	592
609	607	601	592	584	603	600	601	593	603	612	596	602	607	604	601
607	585	604	605	595	599	597	604	604	599	597	604	595	597	602	598
603	607	596	604	599	595	608	600	598	598	598	599	597	596	598	597
601	601	604	591	604	593	598	600	599	603	608	598	600	598	598	593
606	588	604	608	596	609	604	606	605	607	600	603	599	598	596	604
604	603	606	605	598	602	603	603	603	600	602	595	599	598	599	599
604	599	603	596	599	599	601	598	597	608	601	602	598	601	595	600
600	597	602	610	594	602	602	597	601	609	594	593	599	601	602	600
585	597	604	605	598	605	604	589	596	608	607	597	592	602	604	605
598	597	599	597	596	596	600	596	598	602	598	600	600	597	600	598
602	587	605	604	605	603	607	595	599	608	597	597	598	604	601	610
609	602	600	604	606	600	600	601	598	600	599	600	601	606	597	598
607	597	599	607	598	600	597	596	597	604	598	586	595	604	608	604
600	590	606	602	600	606	597	601	606	604	595	598	600	598	605	600
604	592	605	598	596	605	596	598	602	602	599	597	604	602	603	604
607	599	606	605	599	603	596	602	597	596	599	600	598	591	599	600
601	600	598	610	598	603	600	600	602	599	598	613	597	600	602	599
594	595	599	600	595	602	604	601	604	597	610	602	600	603	604	604
610	603	606	597	598	595	596	608	599	602	598	601	597	600	605	616
594	586	603	605	593	601	595	604	599	594	603	596	595	600	603	601
602	598	605	602	601	596	595	601	597	595	596	600	606	605	598	597
604	606	601	595	599	602	605	602	603	599	596	592	599	602	604	599
605	599	600	603	597	600	599	608	601	598	599	601	603	600	605	597
608	602	606	606	604	596	601	600	598	603	599	598	607	598	594	599
610	603	606	599	600	599	599	598	601	599	599	601	604	603	600	599
609	601	599	602	601	596	603	596	601	604	596	601	600	600	598	603
606	611	598	601	600	597	601	603	598	603	592	598	597	601	596	608
606	602	602	602	606	592	605	600	599	601	599	601	605	603	600	598
604	605	604	604	596	602	599	600	594	604	597	603	598	592	598	600
604	605	612	609	596	607	599	601	609	604	601	604	599	596	601	602
600	607	602	604	595	604	611	598	604	602	595	604	603	601	599	609
607	601	601	605	606	607	595	598	603	600	597	607	601	603	596	593
600	606	600	602	601	602	600	604	597	599	601	603	600	606	606	596
598	605	605	602	602	600	598	600	605	603	591	600	600	602	605	607
606	600	603	605	602	598	601	594	604	597	597	605	603	602	603	602
596	603	605	596	597	600	601	605	601	599	599	601	599	605	597	598
599	601	600	601	599	595	595	606	602	596	594	600	601	598	606	601
609	604	607	600	590	599	601	600	604	601	591	596	601	603	604	606
606	604	605	599	602	606	599	606	602	597	595	603	600	608	597	599
605	606	602	591	597	600	598	600	597	597	602	597	603	610	600	602

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EVALUACION DEL CAMBIO DE PROVEEDOR DE MATERIA
PRIMA EN EL DESEMPEÑO DEL PROCESO DE COMPRESION
DIRECTA DE TABLETAS DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

CAPÍTULO B. ANEXOS

608	606	603	604	601	604	595	602	592	598	598	600	603	599	608	605
604	599	609	596	598	596	606	602	595	593	600	599	599	596	597	607
607	602	600	589	603	600	601	606	599	596	599	598	601	595	590	608
610	600	607	607	605	603	601	604	602	599	600	599	603	600	603	599
609	605	603	600	604	601	599	603	601	599	599	600	603	597	601	602
608	598	587	602	601	603	600	603	594	606	596	594	596	605	610	604
604	601	603	600	602	595	592	595	606	598	598	602	602	600	600	606
599	606	605	593	597	604	603	594	597	608	602	605	601	604	599	607
599	597	586	585	604	598	608	601	600	599	595	604	608	599	593	604
605	603	597	604	602	602	600	597	612	610	595	609	601	606	598	600
602	600	602	598	607	604	603	592	610	591	594	600	596	599	602	600
602	605	607	598	604	605	597	591	603	600	594	594	598	600	598	603
597	603	598	605	602	602	602	600	594	603	600	610	602	605	592	603
597	602	597	603	602	594	595	597	601	600	599	604	601	601	605	601
599	608	598	600	598	602	598	599	608	589	596	602	603	596	595	604
600	604	602	605	610	602	593	603	603	597	585	598	598	601	591	602
597	603	602	612	595	603	593	603	607	598	597	594	604	597	606	602
606	604	596	601	609	595	595	602	603	598	591	598	603	615	592	601
602	599	596	607	600	595	595	603	608	592	602	600	600	601	596	603
602	606	603	593	599	603	597	603	599	596	595	603	594	604	601	596
609	601	603	595	599	585	597	599	597	591	590	601	601	595	598	602
597	604	605	600	601	601	598	601	590	599	595	606	604	604	603	595
603	600	598	603	599	600	598	609	602	596	599	602	606	598	591	
611	600	603	597	603	604	603	602	605	600	603	601	600	602	603	
607	598	610	599	600	600	601	606	605	598	596	597	593	594	598	
603	602	601	605	595	598	589	607	606	604	600	605	604	605	598	
602	598	600	598	604	595	602	599	615	603	599	597	599	612	596	
599	598	594	604	606	599	595	602	598	594	597	601	602	604	600	
609	604	599	601	607	603	597	605	604	593	601	602	604	598	599	
606	597	607	598	604	601	604	603	599	600	606	596	600	606	597	
606	604	602	592	590	596	601	609	599	593	606	604	603	608	603	
598	603	600	604	601	599	604	606	598	602	604	606	597	601	601	
596	596	604	593	601	599	598	603	591	598	606	599	594	601	597	
609	604	610	603	606	601	601	597	597	599	593	598	600	599	600	

n	1220
máx	616
mín	585
promedio	600.61
desv. estándar	4.46
NRSD	0.74
Cp	1.12
varianza	19.91

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 2

VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO

PROVEEDOR 1

PESO INDIVIDUAL (mg/tab)																	
LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3		LOTE 4											
604	602	603	598	596	602	602	597	601	599	600	599	603	610	600	602	602	604
608	603	609	606	597	605	604	589	596	599	600	599	603	609	608	605	604	593
609	607	601	592	594	603	607	595	599	598	598	602	602	595	590	608	598	599
607	585	604	605	595	600	600	601	598	600	602	605	601	600	603	599	604	602
603	607	596	604	599	600	597	596	597	599	595	604	608	597	601	602	603	598
601	601	604	591	604	606	597	601	606	610	595	609	601	605	610	604	594	604
606	588	604	608	596	605	596	598	602	591	594	600	596	600	600	606	593	600
604	603	606	605	598	603	596	602	597	600	594	594	598	604	599	607	600	598
604	599	603	596	599	603	600	600	602	603	600	610	602	599	593	604	593	595
600	597	602	610	594	602	604	601	604	600	599	600	601	606	598	600	603	599
585	597	604	605	598	595	596	608	599	589	596	602	603	599	602	600	596	603
598	597	599	597	596	601	595	604	599	597	585	598	598	600	598	603	600	601
602	587	605	604	605	596	595	601	597	598	597	594	604	605	592	603	599	596
609	602	600	604	606	602	605	602	603	598	591	598	603	601	605	601	597	599
607	597	599	607	598	600	599	608	601	592	602	600	600	596	595	604	601	599
600	590	606	602	600	596	601	600	598	596	595	603	594	601	591	602	606	609
604	592	605	598	596	599	599	598	601	591	590	601	601	597	606	602	606	603
607	599	606	605	599	596	603	596	601	599	595	606	604	615	592	601	601	597
601	600	598	610	598	597	601	603	598	596	599	602	606	601	596	603	597	594
594	595	599	600	595	592	605	600	599	595	602	602	605	604	601	596	605	
610	603	606	597	598	602	599	600	594	596	596	600	597	595	598	602	597	
594	586	603	605	593	607	599	601	609	595	600	599	597	604	603	595	601	
602	598	605	602	601	604	611	598	604	612	596	602	607	598	591	600	602	
604	606	601	595	599	607	595	598	603	597	604	595	597	603	603	589	603	
605	599	600	603	597	602	600	604	597	598	599	597	596	599	600	602	610	
608	602	606	606	604	600	598	600	605	608	598	600	598	600	592	595	601	
610	603	606	599	600	598	601	594	604	600	603	599	598	604	601	597	600	
609	601	599	602	601	600	601	605	601	602	595	599	598	602	598	604	594	
606	611	598	601	600	595	595	606	602	601	602	598	601	598	597	601	599	
606	602	602	602	606	599	601	600	604	594	593	599	601	598	593	604	607	
604	605	604	604	596	606	599	606	602	607	597	592	602	596	604	598	602	
604	605	612	609	596	600	598	600	597	598	600	600	597	599	599	604	599	
600	607	602	604	595	604	595	602	592	597	597	598	604	595	600	606	600	
607	601	601	605	606	596	606	602	595	599	600	601	606	602	600	601	598	
600	606	600	602	601	600	601	606	599	598	586	595		604	605	601	593	
598	605	605	602	602	603	601	604	602	595	598	600		600	598	596	597	
606	600	603	605	602	601	599	603	601	599	597	604		601	610	604	599	
596	603	605	596	597	603	600	603	594	599	600	598		597	598	602	601	
599	601	600	601	599	595	592	595	606	598	613	597		608	604	606	597	
609	604	607	600		604	603	594	597	610	602	600		605	600	607	597	
606	604	605	599		598	608	601	600	598	601	597		603	604	599	599	
605	606	602	591		602	600	597	612	603	596	595		599	600	602	605	

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

EVALUACIÓN DEL CAMBIO DE PROVEEDOR DE MATERIA
PRIMA EN EL DESEMPEÑO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN
DIRECTA DE TABLETAS DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

CAPÍTULO 9. ANEXOS

LOTE 1				LOTE 2				LOTE 3				LOTE 4			
608	606	603	604	604	603	592	610	596	600	606	602	599	605	598	
604	599	609	596	605	597	591	603	596	592	599	604	604	603	604	
607	602	600	589	602	602	600	594	599	601	603	605	616	609	601	
610	600	607	607	594	595	597	601	599	598	607	603	601	606	598	
609	605	603	600	602	598	599	608	599	601	604	598	597	603	592	
608	598	587	602	602	593	603	603	586	601	600	604	599	610	588	
604	601	603	600	603	593	603	607	592	598	597	605	597	601	596	
599	606	605	593	595	595	602	603	599	601	605	594	599	601	600	
599	597	586	585	595	595	603	608	597	603	598	600	599	597	604	
605	603	597	604	603	597	603	599	601	604	599	598	603	600	601	
602	600	602	598	585	597	599	597	595	604	603	596	608	603	601	
602	605	607	598	601	598	601	590	597	607	601	600	598	605	598	
597	603	598	605	600	598	609	602	601	603	600	598	600	605	591	
597	602	597	603	598	603	603	597	591	600	600	601	602	606	603	
599	608	598	600	597	598	598	597	597	605	603	599	599	615	600	
600	604	602	605	600	597	603	603	599	601	599	596	603	598	595	
597	603	602	612	600	601	593	603	594	600	601	606	596	604	604	
606	604	596	601	597	604	604	599	591	596	601	605	607	599	606	
602	599	596	607	608	600	598	598	595	603	600	603	602	599	607	
602	606	603	593	598	600	599	603	602	597	603	597	598	600	604	
609	601	603	595	604	606	605	607	598	600	603	606	601	593	590	
597	604	605	600	603	603	603	600	600	599	599	604	606	604	603	
603	600	598	603	601	598	597	608	599	598	601	597	599	599	596	
602	603	595	609	609	596	603	600	601	602	604	598	604	609	604	
598	603	593	602	608	599	599	599	603	600	598	598	597	606	606	
600	604	604	590	602	597	604	603	606	598	602	596	604	606	603	
599	602	601	602	608	602	603	597	602	603	591	600	603	602	601	
599	602	602	597	600	594	601	599	602	600	600	599	598	594	611	
601	598	597	601	604	595	604	596	605	601	603	597	602	605	607	
599	610	604	598	604	599	604	601	598	603	600	603	598	612	603	
599	595	602	603	602	598	602	597	603	592	600	606	598	604	602	
599	609	607	605	597	598	593	596	608	596	605	608	600	598	599	
n			340	n			300	n			260	n			320
máx			612	máx			612	máx			613	máx			616
mín			585	mín			585	mín			585	mín			589
promedio			601.42	promedio			600.29	promedio			599.57	promedio			600.90
desv.estándar			4.85	desv.estándar			4.07	desv.estándar			4.21	desv.estándar			4.40
RRSD			0.80	RRSD			0.68	RRSD			0.70	RRSD			0.73
Cp			1.03	Cp			1.22	Cp			1.19	Cp			1.13
varianza			23.49	varianza			16.56	varianza			17.79	varianza			19.40

ANEXO 2

VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO

PROVEEDOR 2

PESO INDIVIDUAL

(mg /tab)

600	597	597	598	602	599	599	608	604	600	599	600	600	596	605	603
601	598	602	600	602	596	598	602	603	606	605	600	603	598	603	599
593	599	595	605	598	594	601	598	607	600	594	602	606	601	602	602
598	599	600	599	604	595	598	605	596	602	602	603	600	600	601	605
597	604	600	597	602	592	600	599	605	599	601	604	601	600	600	603
602	604	598	597	601	603	602	602	599	602	600	604	603	598	599	601
601	599	588	604	604	597	603	597	605	604	594	603	604	599	602	600
601	595	610	601	601	598	600	595	599	601	599	603	610	603	603	602
595	598	603	599	602	603	600	601	602	598	600	605	599	597	604	601
604	603	600	595	601	597	599	600	598	604	596	604	600	602	603	610
596	599	595	601	607	598	603	599	605	601	605	605	600	600	602	602
599	599	594	601	605	597	602	601	603	601	594	604	592	602	602	598
597	599	598	600	603	598	600	599	596	603	604	601	600	604	601	601
602	600	600	598	605	595	603	598	601	603	607	608	602	605	594	598
597	601	594	605	599	598	600	602	596	603	601	607	601	599	603	602
602	601	590	602	596	597	603	599	600	595	600	598	601	599	603	602
603	600	602	595	601	595	600	601	601	597	608	602	599	606	608	597
595	600	601	600	595	606	603	599	601	606	597	602	596	597	599	607
599	600	602	599	602	601	597	600	601	589	600	600	604	601	606	596
597	599	598	601	596	603	598	599	597	600	601	602	606	591	602	600
597	602	597	593	599	597	604	593	603	610	600	601	605	606	605	592
592	599	599	596	603	601	600	602	597	598	608	607	602	603	604	600
602	602	599	596	601	596	601	599	605	607	600	604	601	603	602	599
599	596	601	597	598	601	599	602	597	595	594	597	597	598	604	602
601	597	600	595	597	599	599	596	601	598	595	599	603	601	603	604
593	597	601	600	599	600	601	603	606	607	599	604	594	599	602	597
603	601	598	599	602	595	601	603	597	607	601	604	606	605	601	601
596	599	593	594	596	599	599	600	598	597	598	598	597	599	605	603
601	603	591	598	598	600	603	597	598	600	599	611	597	601	598	603
600	596	593	601	602	596	598	592	600	593	606	602	599	600	598	600
592	593	591	604	594	594	603	601	599	600	605	600	599	601	596	602
598	591	594	597	603	599	596	599	608	601	602	602	594	602	604	597
600	596	594	599	602	602	596	603	596	599	601	604	593	600	606	603
597	601	596	595	604	599	598	600	605	603	604	599	597	601	605	603
588	601	595	600	594	597	600	600	602	599	593	604	603	607	600	596
601	600	593	594	603	600	599	600	595	606	599	597	596	606	599	600
602	600	598	597	602	595	595	596	601	606	606	602	600	606	602	599
601	598	595	596	606	602	598	599	602	599	605	605	599	605	600	603
599	604	595	591	600	599	601	603	604	602	598	603	604	604	600	604
604	597	590	598	601	604	605	598	604	601	603	601	603	597	604	599
599	596	592	588	605	605	593	597	600	604	597	605	600	602	602	599
595	600	598	590	601	598	599	602	602	599	597	604	607	602	601	601
596	596	598	601	604	601	597	599	603	598	603	591	593	602	606	599
597	600	596	593	601	599	602	600	597	603	597	603	607	602	605	601

**EVALUACIÓN DEL CAMBIO DE PROVEEDOR DE MATERIA
PRIMA EN EL DESEMPEÑO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN
DIRECTA DE TABLETAS DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO**

CAPÍTULO 9. ANEXOS

598	605	602	603	599	601	603	602	600	608	607	607	601	600	604	605
601	593	596	595	601	596	601	602	597	602	596	603	607	598	601	607
601	596	597	601	603	603	601	600	604	604	604	597	601	604	607	600
603	597	593	602	608	598	598	597	602	598	592	598	601	601	608	601
598	598	599	595	604	596	606	604	601	599	601	603	599	600	607	599
600	602	601	592	608	597	601	600	598	608	606	602	596	601	601	601
599	597	596	594	600	603	599	598	594	596	598	603	600	598	606	601
599	599	600	595	607	599	599	604	600	603	601	606	594	596	607	595
600	601	598	593	611	600	600	603	601	601	604	601	593	598	596	602
599	602	599	601	601	597	599	597	602	603	604	604	595	595	600	607
603	601	600	598	596	600	602	605	601	603	599	604	600	597	606	605
599	601	600	595	605	600	595	598	597	596	604	602	595	603	603	599
598	597	595	600	598	600	600	601	596	600	599	601	596	601	600	603
596	601	598	597	595	598	604	599	596	601	604	599	597	596	598	608
601	599	599	589	596	599	600	603	597	605	600	589	599	599	600	600
602	597	598	592	595	600	600	603	606	596	595	603	593	598	605	602
596	602	601	591	598	601	595	598	598	605	603	596	593	600	597	603
600	597	596	591	600	602	603	603	596	600	600	593	599	598	603	603
594	599	598	602	596	597	598	602	597	596	606	604	601	601	605	605
601	598	597	599	592	599	604	601	600	601	603	599	599	601	608	608
597	595	596	598	596	599	598	598	597	600	608	610	592	608	600	600
594	599	599	595	594	608	597	603	602	599	602	600	598	598	603	603
596	602	602	600	605	599	598	602	600	595	599	601	593	601	601	605
597	595	603	598	598	599	603	605	602	598	603	601	594	601	601	601
601	603	602	597	598	599	604	605	601	596	604	594	600	603	601	601
602	596	603	606	600	602	594	603	600	606	600	602	599	602	602	602
602	585	601	604	598	602	604	605	600	602	603	601	600	607	598	598
601	598	603	605	603	601	605	596	598	605	597	599	605	596	592	592

n	1140
máx	611
mín	585
promedio	600.02
desv.estándar	3.73
NRSD	0.62
Cp	1.34
varianza	13.96

ANEXO 2

VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO

PROVEEDOR 2

PROSE INDIVIDUAL

(mg/ tab)

LOTE 1				LOTE 2				LOTE 3				LOTE 4			
600	597	597	598	601	595	600	601	601	601	604	601	599	600	607	599
601	598	602	600	595	606	603	599	602	603	604	604	596	601	601	601
593	599	595	605	602	601	597	600	601	603	599	604	600	598	606	601
598	599	600	599	596	603	598	599	597	596	604	602	594	596	607	595
597	604	600	597	599	597	604	593	596	600	599	601	593	598	596	602
602	604	598	597	603	601	600	602	596	601	604	599	595	595	600	607
601	599	588	604	601	596	601	599	597	605	600	589	600	597	606	605
601	595	610	601	598	601	599	602	606	596	595	603	595	603	603	599
595	598	603	599	597	599	599	596	598	605	603	596	596	601	600	603
604	603	600	595	599	600	601	603	596	600	600	593	597	596	598	608
596	599	595	601	602	595	601	603	597	596	606	604	599	599	600	600
599	599	594	601	596	599	599	600	600	601	603	599	593	598	605	602
597	599	598	600	598	600	603	597	597	600	608	610	593	600	597	603
602	600	600	598	602	596	598	592	602	599	602	600	599	598	603	596
597	601	594	605	594	594	603	601	600	599	600	600	601	601	605	605
602	601	590	602	603	599	596	599	606	605	600	603	599	601	608	599
603	600	602	595	602	602	596	603	600	594	602	606	592	608	600	597
595	600	601	600	604	599	598	600	602	602	603	600	598	598	603	605
599	600	602	599	594	597	600	600	599	601	604	601	596	605	603	596
597	599	598	601	603	600	599	600	602	600	604	603	598	603	599	597
597	602	597	593	602	595	595	596	604	594	603	604	601	602	602	601
592	599	599	596	606	602	598	599	601	599	603	610	600	601	605	602
602	602	599	596	600	599	601	603	598	600	605	599	600	600	603	600
599	596	601	597	601	604	605	598	604	596	604	600	598	599	601	600
601	597	600	595	605	605	593	597	601	605	605	600	599	602	600	602
593	597	601	600	601	598	599	602	601	594	604	592	603	603	602	601
603	601	598	599	604	601	597	599	603	604	601	600	597	604	601	600
596	599	593	594	601	599	602	600	603	607	608	602	602	603	610	600
601	603	591	598	599	601	603	602	603	601	607	601	600	602	602	598
600	596	593	601	601	596	601	602	595	600	598	598	602	602	598	603
592	593	591	604	603	603	601	600	597	608	602	599	604	601	601	602
598	591	594	597	608	598	598	597	606	597	602	596	605	594	598	603
600	596	594	599	604	596	606	604	589	600	600	604	599	603	602	602
597	601	596	595	608	597	601	600	600	601	602	606	603	602	603	603
588	601	595	600	600	603	599	598	610	600	601	605	606	608	597	601
601	600	593	594	607	599	599	603	598	608	607	597	597	599	607	599
602	600	598	597	611	600	600	603	607	600	604	601	606	606	596	603
601	598	595	596	601	597	599	597	595	594	597	597	591	602	600	604
599	604	595	591	596	600	602	605	598	595	599	599	606	605	592	600
604	597	590	598	605	600	595	598	607	599	604	604	603	604	600	603
599	596	592	588	598	600	600	601	607	601	604	604	603	602	599	605
595	600	598	590	595	598	604	599	597	598	598	598	598	604	602	605
596	596	598	591	596	599	600	603	600	599	611	601	601	603	604	605

NO FOR SALE
BIBLIOTECA

LOTE 1				LOTE 2				LOTE 3				LOTE 4			
597	600	596	593	595	600	600	603	593	606	602	599	602	597	598	
598	605	602	603	598	601	595	598	600	605	600	605	601	601	598	
601	593	596	595	600	602	603	603	601	602	602	599	605	603	600	
601	596	597	601	596	597	598	602	599	601	604	600	598	603	598	
603	597	593	602	592	599	604	601	603	604	599	600	598	600	593	
598	598	599	595	596	599	598	598	599	593	604	601	586	602	594	
600	602	601	592	594	608	597	603	606	599	597	602	604	597	600	
599	597	596	594	599	599	608	604	606	606	602	600	606	603	599	
599	599	600	595	596	598	602	603	599	605	605	601	605	603	600	
600	601	598	593	594	601	598	607	602	598	603	607	600	596	601	
599	602	599	601	595	598	605	596	601	603	601	606	599	600	601	
603	601	600	598	592	600	599	605	604	597	605	606	602	599	601	
599	601	600	595	603	602	602	599	599	597	604	605	600	603	594	
598	597	595	600	597	603	597	605	598	603	601	604	600	604	599	
596	601	598	597	598	600	595	599	603	597	603	597	604	599	599	
601	599	599		603	600	601	602	608	607	607	602	602	599	599	
602	597	598		597	599	600	598	602	596	603	602	601	601	602	
596	602	601		598	603	599	605	604	604	597	602	606	599	602	
600	597	596		597	602	601	603	598	592	598	602	605	601	605	
594	599	598		598	600	599	596	599	601	603	600	604	605	598	
601	598	597		595	603	598	601	608	606	602	598	601	607	603	
597	595	596		598	600	602	596	596	598	603	604	607	600	604	
594	599	599		597	603	599	600	603	601	606	601	608	601	594	
602	602	589		601	600	603	598	602	599	603	604	601	602	602	
602	601	592		602	597	597	600	601	594	600	602	601	595	603	
598	607	591		604	604	605	599	597	593	607	602	603	603	601	
604	605	591		604	602	597	608	603	597	593	602	602	596	600	
602	603	602		600	601	601	596	594	603	607	605	607	585	598	
601	605	599		602	598	606	605	606	596	601	605	598	595	597	
604	599	598		603	594	597	602	597	600	607	603	592	598	606	
601	596	595		597	600	598	595	597	599	601	605	598	596	604	
595	600	597		601	601	601	597	599	604	601	601	596	606	601	
n	280			n	300			n	260		n	300			
máx	610			máx	611			máx	611		máx	610			
min	588			min	592			min	589		min	585			
promedio	598.28			promedio	599.96			promedio	601.06		promedio	600.81			
desv.estándar	3.60			desv.estándar	3.21			desv.estándar	3.89		desv.estándar	3.63			
%RSD	0.60			%RSD	0.53			%RSD	0.64		%RSD	0.60			
Cp	1.39			Cp	1.56			Cp	1.29		Cp	1.38			
varianza	12.97			varianza	10.35			varianza	15.12		varianza	13.20			

ANEXO 2

VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO

PROVEEDOR 1
DUREZA (N)

49	59	65	54	61	63	52	53	48	54	65	51	62	44	56	57	57	54
49	51	54	55	58	61	55	54	53	58	48	54	57	61	58	49	48	63
50	62	53	58	52	50	56	51	61	52	57	54	41	53	54	52	56	66
51	62	58	58	58	60	60	62	57	58	48	51	61	54	54	58	56	55
45	65	54	58	65	61	51	58	53	48	50	65	58	49	55	55	59	56
48	58	60	59	45	59	60	55	61	48	65	51	46	62	43	56	64	45
54	55	60	58	58	52	60	58	72	61	65	62	67	56	55	48	58	46
52	52	65	49	53	55	59	54	53	57	59	53	54	55	47	65	56	45
55	57	66	54	58	46	67	60	58	59	52	55	58	58	57	48	57	53
50	62	58	56	56	61	57	52	59	58	49	49	59	47	53	62	55	56
61	60	57	61	56	45	53	54	65	51	47	55	60	53	62	49	50	59
57	58	47	54	55	51	59	56	54	64	45	54	48	48	61	56	59	59
48	58	59	56	59	53	44	49	59	59	56	55	41	64	58	55	57	52
61	54	43	54	58	60	41	56	63	60	59	53	54	59	54	54	49	49
52	62	53	61	61	53	57	55	58	57	59	47	51	56	61	55	56	58
63	60	58	47	51	58	55	59	64	56	51	60	59	58	48	60	56	56
60	53	60	62	52	60	54	59	60	52	53	48	59	59	57	53	56	56
65	60	61	55	58	57	55	57	60	60	55	49	53	53	56	47	53	53
61	61	63	54	57	56	57	54	61	61	61	58	53	49	61	59	62	62
55	50	65	50	54	61	58	56	69	55	60	53	44	62	51	56	56	56
54	55	51	47	60	56	59	56	49	58	53	59	50	58	61	53	60	60
48	58	51	53	58	56	57	50	45	67	53	54	49	56	60	58	59	59
52	58	49	53	54	50	56	63	50	62	42	52	62	53	58	53	53	53
45	50	47	52	65	54	63	62	48	61	52	51	54	51	48	61	57	57
45	59	54	58	49	56	53	56	52	61	59	52	60	47	50	66	49	49
50	57	60	54	60	62	66	57	58	52	57	57	47	61	53	54	55	55
49	51	61	46	48	60	56	61	55	48	57	50	60	55	58	54	50	50
53	51	51	58	48	55	48	51	60	57	58	57	59	53	56	61	50	50
51	62	58	58	53	49	55	49	56	61	56	53	55	49	57	49	53	53
53	58	59	45	57	62	57	58	51	48	51	51	43	58	57	58	60	60
59	58	53	52	50	56	54	61	47	58	58	52	55	51	49	41	57	57
55	64	54	54	56	61	59	53	44	51	47	52	54	51	55	58	49	49
54	58	56	56	45	58	66	54	54	57	56	62	54	49	54	53	45	45
68	62	52	56	57	54	60	52	49	61	53	59	52	52	64	50	47	47
62	58	49	59	59	55	50	60	54	66	57	65	58	63	61	52	44	44

n	610
máx	72
mín	41
promedio	55.36
desv.estándar	5.23
%RSD	9.44
Cp	1.27
varianza	27.35

ANEXO 2
VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO

PROVEEDOR 1

DUREZA (N)

LOTE 1				LOTE 2				LOTE 3				LOTE 4						
49	51	62	54	45	59	53	61	63	53	41	56	57	55	65	59	59	58	51
49	65	62	60	46	58	58	45	61	58	54	58	56	57	54	60	51	48	51
50	51	65	60	57	49	56	51	50	54	51	59	61	54	59	57	53	48	49
51	62	58	65	44	54	56	53	60	49	59	53	51	59	63	56	55	61	57
45	53	55	66	61	56	55	60	61	50	59	49	61	66	58	52	61	57	49
48	55	52	58	53	61	59	53	59	54	53	62	60	60	64	60	60	59	52
54	49	57	57	54	54	58	58	52	48	53	58	48	50	60	61	53	58	58
52	55	62	47	49	56	61	60	55	57	44	56	53	57	60	55	53	51	55
55	59	60	59	62	54	51	57	46	45	50	53	61	49	61	58	42	64	51
50	51	58	43	56	61	52	56	53	65	49	54	57	58	69	67	52	50	52
61	46	58	53	58	47	58	61	61		52	51	53	61	49	62	59	65	52
57	67	54	58	54	62	57	56	56		55	62	61	53	45	61	57	65	47
48	54	62	60	63	55	54	56	58		56	58	72	54	50	61	57	59	60
61	58	60	61	66	54	60	50	54		60	55	53	52	48	52	58	52	48
52	59	53	63	66	50	58	54	54		51	58	58	60	52	48	56	49	53
63	60	60	65	62	47	54	56	55		60	54	59	56	58	57	51	47	49
60	65	61	51	57	53	65	62	43		60	60	56	66	55	61	58	45	58
65	54	50	51	47	53	49	60	55		59	52	58	56	60	48	47	56	65
61	53	55	49	54	52	60	55	47		67	54	48	53	56	58	56	59	48
55	58	58	47	54	58	48	49	54		57	56	50	51	51	51	53	57	57
54	55	58	54	54	54	48	62	55		53	49	53	49	47	57	57	50	50
48	58	50	60	63	46	53	56	53		59	56	58	62	44	61	53	57	50
52	47	59	61	56	58	57	61	47		44	55	56	48	54	66	60	53	53
45	53	57	51	54	58	50	58	60		41	59	48	48	49	49	57	51	49
45	54	51	58	58	45	56	54	48		57	59	60	57	54	55	56	52	52
50	55	51	59	52	52	45	55	49		55	57	59		60	50	55	52	52
49	58	62	53	58	54	57	57	58		54	54	57		59	56	54	62	52
53	58	58	54	47	56	59	55	53		55	56	49		53	48	55	54	54
51	58	58	56	51	56	59	50	59		57	56	55		61	65	60	58	58
53	52	64	61	61	59	64	56	53		58	50	54		53	48	53	59	59
59	49	58	59		57	58	56	62		59	63	64		56	62	53	55	55
55	50	62	65		48	59	59	61		57	62	61		59	49	51	43	43
54	52	58	45		56	45	56	58		56	56	58		49	62	47	55	55
68	52	58	47		59	55	56	52		63	57	54		53	54	61	54	54
62	52	41	44		56	58	49	58		53	61	61		52	60	55	54	54
n				170	n			150	n			130	n				160	
máx				68	máx			65	máx			72	máx				69	
mín				41	mín			43	mín			41	mín				42	
promedio				55.46	promedio			55.10	promedio			55.80	promedio				55.14	
desv.estándar				5.79	desv.estándar			4.67	desv.estándar			5.00	desv.estándar				5.30	
NRSD				10.44	NRSD			8.48	NRSD			8.97	NRSD				9.60	
Cp				1.15	Cp			1.42	Cp			1.33	Cp				1.26	
varianza				33.55	varianza			21.82	varianza			25.02	varianza				28.07	

ANEXO 2
VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO

PROVEEDOR 2

DUREZA (N)

52	61	61	54	46	51	55	63	52	53	60	60	61	59	50	59	62
55	61	56	55	46	59	50	74	49	61	51	68	58	62	57	51	52
63	49	57	60	56	56	46	59	53	55	76	53	56	54	49	63	54
64	49	57	56	61	57	65	59	62	50	52	62	65	53	63	54	44
61	49	55	54	52	54	49	74	49	61	49	57	53	56	50	49	57
49	57	54	51	61	50	67	52	57	60	53	44	60	68	60	55	59
60	60	46	49	54	50	52	46	62	54	48	58	64	57	46	52	56
50	51	56	53	49	54	57	57	49	50	57	55	49	68	55	64	55
74	55	57	53	42	57	67	62	57	58	60	60	57	55	45	61	51
56	56	62	54	50	72	49	64	58	55	53	55	59	55	49	61	63
54	62	55	47	45	58	52	63	47	54	44	51	61	57	54	65	61
56	46	54	48	49	57	44	69	52	54	49	58	59	55	46	49	56
71	64	53	50	49	52	53	50	46	56	60	60	60	53	50	59	52
66	65	61	46	54	46	57	63	50	65	54	53	50	61	47	54	60
52	61	55	57	46	53	60	61	57	57	53	49	55	53	51	46	54
51	52	55	53	53	53	53	52	49	54	55	61	62	62	61	57	54
46	52	54	45	61	50	53	71	52	47	51	52	47	54	47	56	56
55	71	59	51	53	48	64	60	57	54	61	56	63	54	58	50	63
49	61	50	55	53	46	64	59	53	44	61	57	58	60	61	51	62
65	53	50	49	53	57	52	58	61	52	52	53	61	57	54	51	51
62	57	63	53	53	46	58	51	54	62	49	57	59	55	44	50	50
57	50	57	52	43	45	52	42	51	56	50	63	46	51	49	55	55
54	55	54	49	49	57	43	53	67	54	54	61	50	58	57	62	52
59	56	49	56	53	60	55	55	56	63	53	61	62	53	62	52	52
55	53	55	53	62	64	52	57	54	50	55	48	46	56	57	69	59
52	55	60	53	46	60	63	45	57	63	51	70	54	60	66	70	50
61	49	62	49	53	43	55	56	51	62	59	54	63	54	57	57	57
50	61	46	52	48	51	57	48	62	60	58	48	49	51	64	53	53
58	53	60	55	53	51	66	55	55	62	58	49	56	51	62	55	55
54	53	67	50	51	41	68	58	56	63	47	55	55	42	62	54	54
58	62	61	55	58	53	43	51	48	62	60	59	57	50	63	48	48
72	57	54	53	55	58	49	61	68	52	60	63	50	58	56	43	43
59	56	65	53	64	61	54	72	68	64	57	63	56	80	54	46	46
58	55	53	50	59	62	53	50	54	56	53	68	51	54	55	41	41
54	61	55	64	48	49	60	53	53	54	63	69	53	61	61	57	57

n	580
máx	80
mín	41
promedio	55.53
desv.estándar	6.16
%RSD	11.09
Cp	1.08
varianza	37.97

ANEXO 2

VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO

PROVEEDOR 2

DUREZA (N)

LOTE 1				LOTE 2				LOTE 3				LOTE 4					
52	49	55	54	61	53	48	54	49	53	64	58	53	59	58	57	57	47
55	49	54	60	56	54	50	59	47	49	50	64	51	57	46	53	66	49
63	49	46	68	57	65	64	51	48	54	48	52	42	60	50	56	57	52
64	57	56	53	57	53	50	63	50	46	46	58	53	53	62	60	64	57
61	60	57	62		55	57	54	46	53	57	52	55	53	46	54	62	53
49	51	62	57		59	49	49	57	61	46	43	57	61	54	51	62	61
60	55	55	44		62	63	55	53	53	45	55	45	52	63	51	63	54
50	56	54	58		54	50	52	45	53	57	52	56	71	49	42	56	51
74	62	53	55		53	60	64	51	53	60	63	48	60	56	50	54	67
56	46	61	60		56	46	61	55	53	64	55	55	59	55	58	55	66
54	64	55	55		68	55	61	49	43	60	57	58	62	57	80	61	54
56	65	55	51		57	45	65	53	49	43	66	51	64	50	54	70	57
71	61	54	58		68	49	49	52	53	51	68	61	63	56	61	57	51
66	52	59	60		55	54	59	49	62	51	43	72	69	51	48	53	62
52	52	50	53		55	46	54	56		41	49	50	50	53	43	55	55
51	71	50	49		57	50	46	53		53	54	53	63	50	46	54	56
46	61	63	61		55	47	57	53		58	53	54	60	55	41	60	48
55	53	57	52		53	51	56	49		61	60	54	57	62	57	51	68
49	57	54	56		61	61	50	52		62	57	56	53	52	53	76	68
65	50	49	57		53	47	51	55		49	63	63	63	69	61	52	54
62	55	55	53		62	58	51	50		62	61	62	63	52	55	49	53
57	56	60	61		54	61	51	55		52	61	51	74	49	50	53	55
54	53	62	61		54	54	59	53		54	48	55	59	53	61	48	51
59	55	46	58		60	46	56	46		48	70	50	59	62	60	57	61
55	49	60	56		57	46	57	53		57	54	46	74	49	54	60	52
52	61	67	65		54	56	54	46		59	48	65	52	57	50	53	49
61	53	60	53		55	61	50	53		56	49	49	46	62	58	44	50
50	53	50	60		60	52	50	48		55	55	67	57	49	55	49	54
58	62	55	64		56	61	54	53		51	59	52		57	54	60	53
54	57	62	49		54	54	57	51		63	63	57		58	54	54	55
58	56	47	57		51	49	72	58		61	63	67		47	56	53	51
72	55	63	59		49	42	58	55		56	68	49		52	65	55	59
59	61	58	61		53	50	57	64		52	69	52		46	57	51	58
58	61	61	59		53	45	52	59		60	60	44		50	54	61	58
n			140	n			150	n		130	n		160	n			160
máx			74	máx			72	máx		74	máx		80	máx			80
mín			44	mín			42	mín		41	mín		41	mín			41
promedio		56.71		promedio		53.94		promedio		56.29	promedio		55.36	promedio			55.36
desv.estándar		5.57		desv.estándar		5.41		desv.estándar		7.10	desv.estándar		6.21	desv.estándar			6.21
NRSD		9.82		NRSD		10.02		NRSD		12.61	NRSD		11.23	NRSD			11.23
Cp		1.20		Cp		1.23		Cp		0.93	Cp		1.07	Cp			1.07
varianza		31.05		varianza		29.27		varianza		50.44	varianza		38.67	varianza			38.67

ANEXO 2

VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO

PROVEEDOR 1

FRIABILIDAD (%)	
0.25	
0.83	
0.84	
0.34	
0.34	
0.40	
0.39	
0.98	
0.99	
0.51	
0.40	
0.25	
n	12
máx	0.99
mín	0.25
promedio	0.54

DESINTEGRACIÓN (seg.)	
8	
8	
8	
8	
8	
8	
8	
8	
n	8
máx	8
mín	8
promedio	8

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 2
VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO

PROVEEDOR 2
FRIABILIDAD (%)

0.28
0.27
0.30
0.23
0.67
0.26
0.24
0.23
0.30
0.31
0.36
0.41
0.30
0.28
0.46
0.23
0.28
0.46
0.40
0.42
0.43
0.73
0.34
0.57
0.96

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4			
	0.28	0.24	0.46	0.43			
	0.27	0.23	0.23	0.50			
	0.30	0.30	0.28	0.73			
	0.23	0.31	0.46	0.34			
	0.67	0.36	0.40	0.57			
	0.26	0.41	0.42	0.96			
		0.30					
		0.28					
n	6	n	8	n	6		
máx	0.67	máx	0.41	máx	0.46	máx	0.96
mín	0.23	mín	0.23	mín	0.23	mín	0.34
promedio	0.34	promedio	0.30	promedio	0.38	promedio	0.59

n 26
máx 0.96
mín 0.23
promedio 0.39

ANEXO 2
VALORES DE INDICADORES DE DESEMPEÑO DE PROCESO

PROVEEDOR 2
DESINTEGRACIÓN (seg.)

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4
8	8	9	8	10
9	9	8	8	9
9	9	8	8	7
8	8	10	8	8
8	8	8	7	7
9	9	7	8	6
9				
8				
8				
10	n	6n	6n	6
8	máx	9 máx	10 máx	8 máx 10
7	min	8 min	7 min	7 min 6
8	promedio	8.50 promedio	8.33 promedio	7.83 promedio 7.83
8				
8				
8				
7				
8				
10				
9				
7				
8				
7				
6				

n 24
máx 10
min 6
promedio 8.13