



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**LINEAMIENTOS ESTADÍSTICOS PARA LA
VALIDACIÓN DE PROCESOS**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINÚA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO**

PRESENTA

GRANADOS CARRILLO JOSÉ CARLOS

MÉXICO, D.F.

2007





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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE PROF. FEDERICO GALDEANO BIENZOBAS

VOCAL PROF. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.

SECRETARIO PROF. RICARDO MEZA PEREZ

1^{ER} SUPLENTE PROF. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

2^O SUPLENTE PROF. ZOILA NIETO VILLALOBOS

FACULTAD DE QUÌMICA CONJUNTO "D"

IQ RICARDO MEZA PEREZ

ASESOR

JOSÉ CARLOS GRANADOS CARRILLO

SUSTENTANTE

AGRADECIMIENTOS

A MI FAMILIA:

QUE SIEMPRE ME HA APOYADO PESE A TODO. GRACIAS PORQUE HE LLEGADO HASTA ESTA INSTANCIA DEBIDO AL SOPORTE QUE ME HAN BRINDADO.

A MI ASESOR Y PROFESORES DEL JURADO:

POR LAS ATENCIONES Y EL TIEMPO BRINDADO

EN GENERAL:

GRACIAS A TODOS AQUELLOS QUE FORMARON PARTE DE UNA U OTRA MANERA EN MI ETAPA ACADEMICA, EN ESPECIAL A CLAUDIA QUE ME APOYO E IMPULSO A SALIR ADELANTE EN MOMENTOS DIFICILES DE LA CARRERA

LINEAMIENTOS ESTADÍSTICOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS

Índice

	Pág.
1. Introducción	1
2. Objetivo	3
3. Implantación de la base metodológica estadística consistente para la Validación de Procesos Farmacéuticos	4
3.1 Diseño de Experimentos	5
3.2 Distribución Normal	5
3.3 Teorema del límite central	6
3.4 Pruebas de Normalidad	7
3.4.1 Diagrama de Frecuencias	8
3.4.2 Histograma	8
3.4.3 Diagrama de Probabilidad	9
3.4.4 Prueba de Kolmogorot-Smirnov	9
3.5 Carta de Control	10
3.5.1 Diagrama de Ishikawua	12
3.6 Capacidad de Proceso Cp y Cpk	13
4. Secuencia sugerida de la metodología estadística	16
5. Utilidad sugerida de la metodología estadística	17
6. Conclusiones	19
7. Glosario	20
8. Referencias bibliográficas	21

1. Introducción

A finales de los 70's y principios de los 80's surge el concepto de Validación en los Estados Unidos de Norteamérica. La Food and Drug Administration (FDA) publicó la primera norma en la cual establecía una serie de directrices y elementos aceptables para orientar a los laboratorios acerca de la validación de los procesos farmacéuticos.

En la "Guideline on General Principles of Process Validation" la FDA define a la Validación como: *"Establecer la evidencia documentada necesaria para proporcionar un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico producirá consistentemente un producto, el cual cumplirá con las especificaciones y calidad requeridas"*¹.

En México con carácter regulatorio la Secretaria de Salud (SSA) define en la norma NOM-059-SSA1-1993 así como en el proyecto PROY-NOM-059-2006 Validación: *a la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico, se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas* y Validación de procesos: *a la evidencia documentada de que el proceso, operado dentro de los parámetros establecidos, puede rendir efectiva y reproduciblemente para producir un producto médico que satisfaga sus especificaciones determinadas y atributos de calidad*².

Otro concepto importante es la Calificación la cual la SSA define en la misma norma como: *a la evaluación de las características de los elementos del proceso*²; mientras que el Comité Interinstitucional Practicas Adecuadas de Manufactura (CIPAM) define Calificación: *a la evidencia documentada que proporciona un alto grado de certeza de que un equipo, área o sistema producirá consistentemente un resultado dentro de especificaciones preestablecidas*³.

Por lo tanto la Calificación debe estar implícita en la Validación realizando de manera ordenada las pruebas necesarias que arrojarán resultados que nos permitirán tener la evidencia para la Validación. Cabe recordar que esta calificación llevada en 4 etapas forma parte de las herramientas técnicas que se necesitan para la validación de un proceso.

El uso del Lineamientos Estadísticos y Diseño de Experimentos nos van a permitir analizar y demostrar que un proceso cumple la función para la cual fue diseñado⁴. Al mencionar lineamientos se hace referencia a las Herramientas Estadísticas que se aplican para medir, monitorear, controlar y mejorar los procesos. Estableciendo consistentemente bajo que criterios se considera haber logrado un alto grado de certeza y con evidencia científica documentada de que los procesos son estables, capaces y robustos, que finalmente es el objetivo de la Validación.

Las Herramientas Estadísticas principales aplicadas como una metodología son:

- Distribución Normal
- Teorema Limite Central
- Pruebas de Normalidad
- Diagrama de Frecuencias
- Histograma
- Diagrama de Probabilidad
- Prueba de Kolmogorov – Smirnov
- Carta de control
- Diagrama de Ishikawa
- Medida de la Capacidad del Proceso

Al día de hoy regulaciones como FDA, ICH, SSA y organizaciones como el CIPAM, la WHO por mencionar algunas incluyen la Validación como un aspecto obligatorio, y esta debe ser aplicada a todas las industrias cuyos productos puedan poner en peligro la vida.

2. Objetivos:

- Establecer lineamientos generales para la evaluación estadística de la Validación de procesos.
- Destacar la importancia de la Validación y las herramientas estadísticas que se utilizan para robustecer el desempeño de la misma

3. Implantación de una base metodológica estadística consistente para la Validación de Procesos Farmacéuticos

El campo de la estadística trata de la recolección, presentación, análisis y la aplicación de los datos para tomar decisiones, solucionar problemas y diseñar procesos. El uso de sus herramientas permite describir y entender la variabilidad en los procesos. Variabilidad que puede presentarse por causas naturales o especiales sobre el proceso.

Cada herramienta sugerida en el presente trabajo proporciona una visión para describir esta variabilidad, puesto que permite saber cuales son las fuentes de variabilidad más importantes ó cuales tienen el mayor impacto sobre el proceso.

Se dice que un proceso que esta operando en presencia de causas especiales esta fuera de control. Uno de los principales objetivos del control estadístico es detectar con rapidez la ocurrencia de causas asignables o corrimientos del proceso, para que pueda hacerse la investigación del proceso y aplicar las acciones correctivas. En entonces cuando después de llevar la Calificación en sus cuatro etapas permitirá establecer que el proceso en cuestión se encuentra en un estado de control y por lo tanto estará validado.

Una vez que en la Calificación de Diseño (CD) se han definido los requisitos del proceso como del producto y se ha llevado a cabo la verificación de que el procesos en cuestión pueda cumplir los requerimientos se procede a la Calificación de Instalación (CI), en la cual se verifica que el proceso en cuestión se ha instalado en el ambiente de uso de acuerdo a los requisitos previamente definidos el la CD, además se comprueba que los instrumentos críticos se han calibrado y se tiene el programa de mantenimiento para cada equipo.

Concluido esto se procede a realizar de manera ordenada las pruebas necesarias para demostrar que cada modulo del proceso por separado como en conjunto funciona correctamente, conocida como Calificación de Operación (CO) para finalmente pasar a la Calificación de Funcionamiento (CF) en la que se constata la operación del proceso como un todo, en estos dos últimos es donde se hace uso de estos lineamientos.

3.1 Diseño de Experimentos

Con frecuencia se trabaja con procesos o aplicaciones en las que no se cuenta con información para aplicar de manera directa ó completa una teoría científica por lo que la experimentación y la observación de los datos resultantes constituyen la única manera para solucionar el problema. Cuando se trabaja en esta área es necesario hacer un diseño de experimentos que permita investigar el efecto de las variables de observación sobre el proceso.

Cuando son varios los factores potencialmente importantes, la mejor estrategia es ocupar un diseño del tipo factorial 2^k ; ya que este permite variar los factores al mismo tiempo y ver los efectos conjuntos.

Para realizar el diseño se deben definir las variables independientes, indicar cuales serán los niveles altos y bajos para posteriormente asignar código alto y bajo respectivamente a cada una de las variables.

En general si hay factores k presentes y cada uno tiene dos niveles, un diseño de experimentos requerirá 2^k corridas ó tratamientos⁵. Calculado el número de corridas se elabora una matriz del diseño factorial y se realizan la replicas del diseño (por lo general ≥ 2). Para analizar las replicas se elabora una tabla de signos y se emplea un método como el de contrastes. Este método permite obtener un modelo matemático, analizar las gráficas obtenidas, realizar ANOVA para determinar que variable tiene efecto significativo y realizar las gráficas de interacción.

Este diseño de experimentos permite construir un intervalo de operación para determinar los rangos óptimos principalmente en la parte de la calificación de operación y funcionamiento.

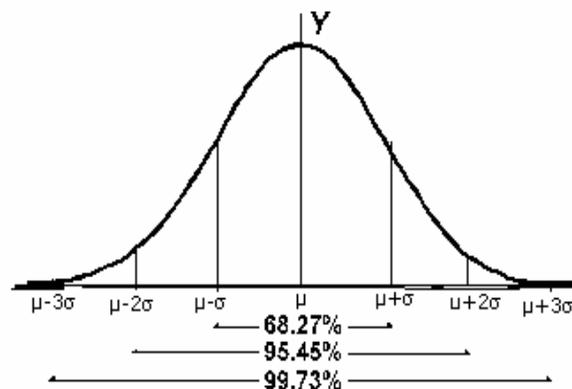
3.2 Distribución Normal

En el siglo XVIII los científicos notaron la regularidad predecible en la frecuencia con que se presentaban ciertos errores; se observó que los errores en situaciones de la naturaleza presentaban una distribución simétrica, que originalmente recibió el nombre de curva normal. La distribución de probabilidad continua que sirve para describir una situación así se llama Distribución Normal⁶.

La distribución normal es la mas conocida y usada de todas las distribuciones. Esta distribución de errores tiende a ser normal al igual que la distribución del grado de perfección de los procesos.

Una distribución normal es una distribución continua en la que x puede tomar cualquier valor comprendido entre menos infinito y más infinito ($-\infty \leq x \leq \infty$). Dos son los parámetros que describen la distribución normal: la media μ y la desviación estándar σ . Una distribución normal con media μ y varianza σ^2 se denota por el símbolo $N(\mu, \sigma^2)$ ⁶.

La función de densidad normal es simétrica y de forma acampanada. Un resultado fundamental conocido como el teorema del límite central implica que las distribuciones con frecuencia tienen esta forma característica, al menos aproximadamente⁵.



La importancia de esta distribución es que basado en ella, se establecen los diagramas de control y las evaluaciones de estabilidad y capacidad del proceso.

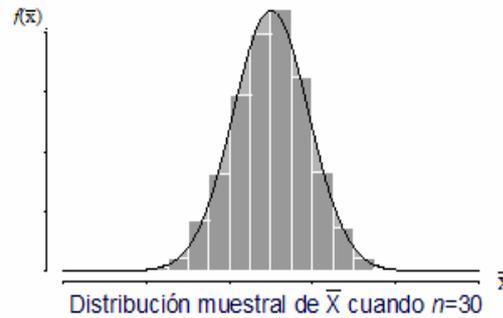
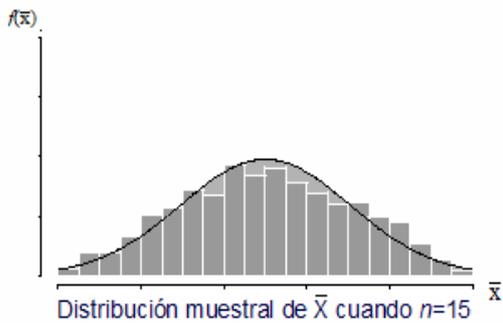
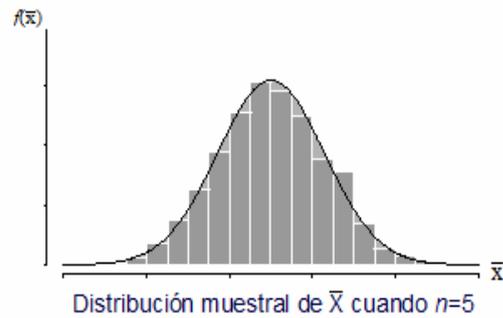
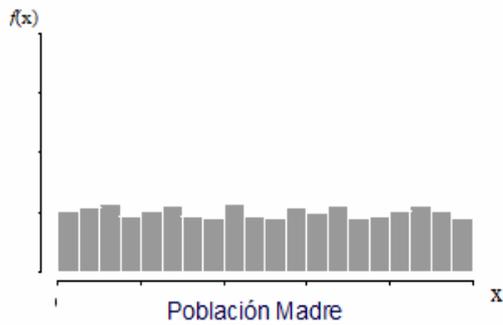
3.3 Teorema del límite central

Cuando las muestras no provienen de una población normal, el tamaño de la muestra desempeña un papel muy importante. Cuando n (número de mediciones sobre las que se hace el promedio) es pequeña, la forma de la distribución depende principalmente de la forma de la población madre. Sin embargo, cuando n crece la distribución muestral parecerá cada vez más a una distribución normal independientemente de la forma que tenga la población madre.

Cuando el proceso aparenta un estado fuera de control, es decir una distribución con un patrón no definido, este teorema permite analizar los datos y con ello adecuar la distribución a una Normal.

El Teorema del Límite Central establece:

Independientemente de la forma que tenga la distribución madre (siempre que tenga una media finita μ y varianza σ^2) la distribución de las medias de las muestras aleatorias se aproximará a una distribución normal (con media μ y varianza σ^2/n) a medida que el tamaño muestral n tiende a infinito⁶, cabe destacar que la media μ de la distribución madre y la media μ de los promedios coincidirá.



3.4 Pruebas de Normalidad

El resumen y la representación de los datos bien elaborados son esenciales para el pensamiento estadístico correcto, ya que permiten un enfoque sobre las características importantes de los datos como la distribución, separación y dispersión.

Dada la importancia de la distribución de datos para establecer la capacidad del proceso y la probabilidad de falla, es necesario reafirmar si esta es Normal o no. La evaluación del apego a la distribución normal puede ser gráfica o analítica, a continuación se presentan algunas formas de evaluación para esta característica mencionada implicada con el control del proceso.

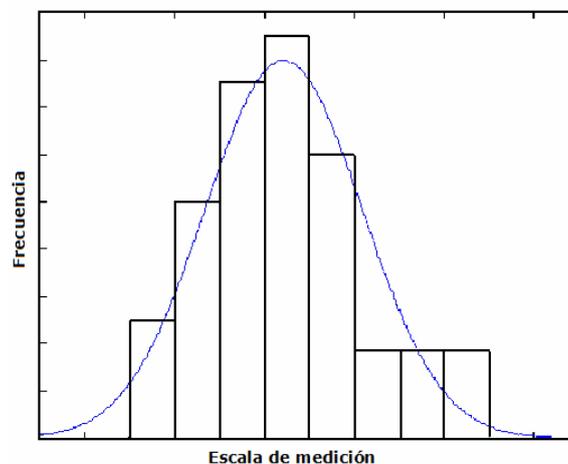
3.4.1 Distribución de Frecuencias

Una distribución de frecuencias es un resumen de los datos de manera compacta para facilitar el análisis. Para construir una distribución de frecuencias se debe definir el número de datos (n), dividir el rango (R) en intervalos (comúnmente conocido como intervalos de clases). *La selección del número de intervalos deberá hacerse de manera razonable, en general debe elegirse un número de intervalos aproximadamente igual a la \sqrt{n} ⁵.*

3.4.2 Histograma

El histograma es la representación gráfica de la distribución de frecuencias. Para elaborar un histograma se usan los datos de la distribución de frecuencias indicando que el eje de las “y” representa la escala de medición y trazo de los límites de los intervalos de clase. Mientras que el eje de las “x” representa la escala de la frecuencia.

Este histograma proporciona una impresión visual de la forma que asume la distribución la cual se espera sea normal.

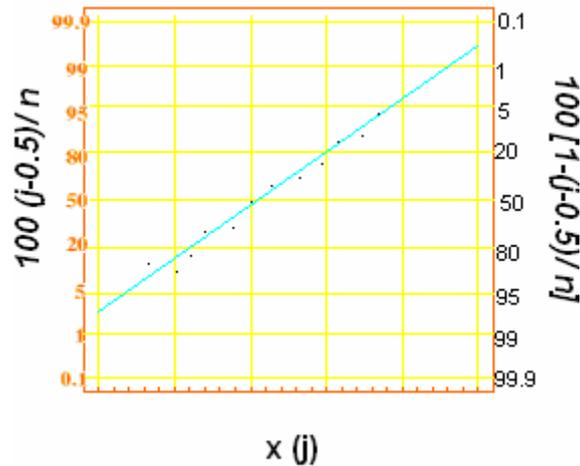


3.4.3 Diagrama de Probabilidad

La gráfica de probabilidad es un método gráfico para determinar si los datos muestrales se ajustan a una distribución hipotetizada basada en un examen visual de los datos. Se acostumbra hacer la graficación de probabilidades en un papel gráfico especial, conocido como papel probabilidad.

Para hacer una gráfica de probabilidad, primero se ordenan las observaciones de la muestra de la menor a la mayor, donde X_1 es la observación menor, con X_n denotando la mayor. Después de las observaciones ordenadas X_j se

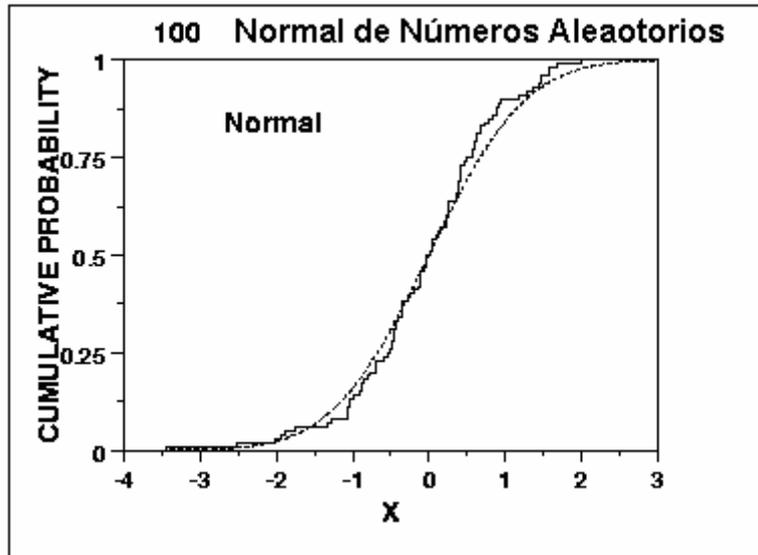
grafican contra sus frecuencias acumuladas observadas $(j-0.5)/n$. Si la distribución hipotetizada describe adecuadamente los datos, los puntos graficados estarán aproximadamente en una recta⁵.



3.4.4 Prueba de Kolmogorov – Smirnov

Conocida también como prueba de K-S, es una prueba no paramétrica recomendable cuando no se puede determinar un tipo de distribución y que se utiliza para determinar el ajuste a una distribución normal. La metodología es la siguiente:

Se utiliza una tabla de frecuencias con intervalos $\approx \sqrt{n}$, para cada intervalo se obtendrá la frecuencia observada, esta se divide por el número total de datos a la que se le llama la probabilidad observada, se calcula la probabilidad acumulada observada de cada intervalo. Se propone una distribución de probabilidad de acuerdo con la forma de la tabla de frecuencias (elaborar histograma), con la distribución propuesta se calcula la probabilidad esperada para cada uno de los intervalos utilizando la distribución propuesta, se calcula la probabilidad acumulada esperada para cada intervalo de clase, se calcula la diferencia absoluta entre probabilidad observada y probabilidad acumulada esperada para cada intervalo y se selecciona la máxima diferencia MD; el estimado MD se compara con un valor límite proporcionado en tabla, con n datos y a un nivel de confiabilidad de $(1 - \alpha)$. Si el estimador MD es menor o igual al valor límite de la tabla, entonces se acepta que la información histórica sigue la distribución propuesta.

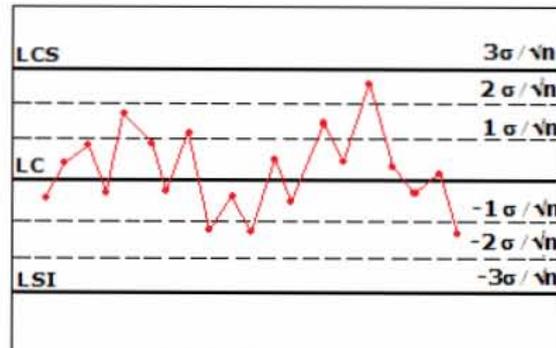


3.5 Carta de Control

La carta de control es una técnica de monitoreo para detectar causas especiales en el proceso así como también para estimar sus parámetros y, gracias a esta información determinar la capacidad de un proceso para cumplir con las especificaciones. También puede proporcionar información que es útil para mejorar el proceso ayudando a la reducción y/o eliminación de la variabilidad.

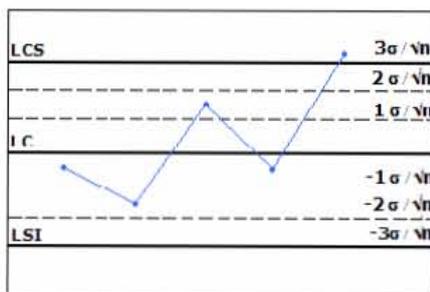
La carta de control contiene una línea central (LC) que representa el valor promedio de las características evaluadas del proceso correspondientes al estado bajo control. Otras dos líneas paralelas llamadas Límite de Control Superior (LCS) y Límite de Control Inferior (LCI), estos Límites de Control se establecen a partir de los resultados del proceso, es decir, promedio y desviación estandar de modo que si el proceso esta bajo control todos los puntos muestrales se localizan entre ellos; se supone no será necesario ninguna acción, sin embargo, un punto que se localice fuera de los límites se interpreta como evidencia de que el proceso esta fuera de control, que se requiere investigación y acciones correctivas para encontrar y eliminar la causa o causas asignables responsables a este comportamiento. Los LCS y LCI están expresados en unidades de desviación estándar. *Una elección común es $k=3$. Esta teoría general de las cartas de control fue propuesta por el Dr. Walter A. Shewhart* ⁵.

Una secuencia utilizada para elaborar una carta de control debe comenzar definiendo el tamaño de la muestra que va a usarse n , establecer cual es el intervalo de tiempo o frecuencia de muestreo, asignar valores a las líneas de control y por último iniciar el graficado.

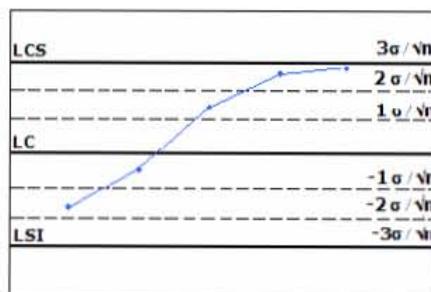


Incluso cuando todos los puntos se localicen dentro de los límites de control, si tienen un comportamiento no aleatorio se trata entonces de un indicio de que el proceso esta fuera de control. Las causas especiales pueden identificarse por la interpretación de:

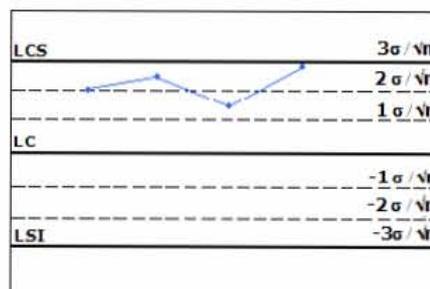
- a) Puntos fuera de los límites de control
- b) Grafico con tendencias (más de tres puntos en una dirección)
- c) Rozamiento de líneas
- d) Agrupamientos



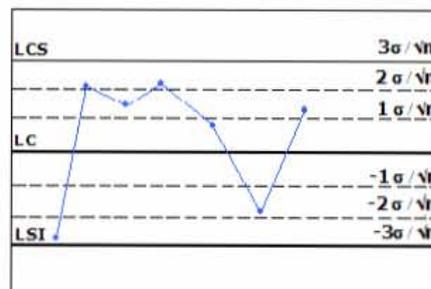
a)



b)



c)



d)

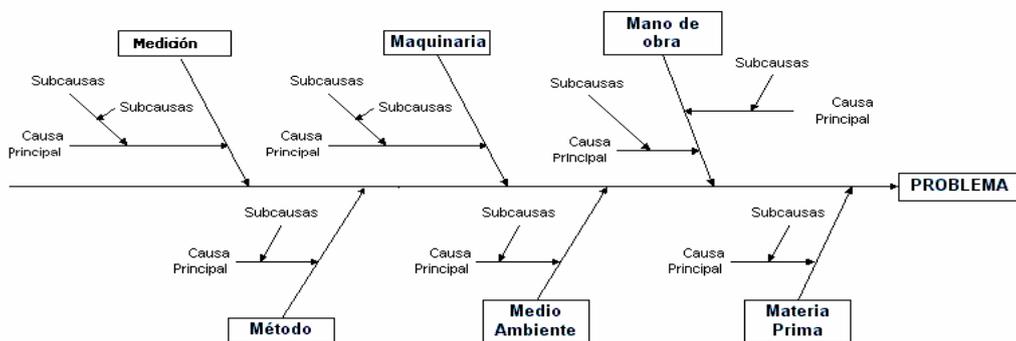
En parte de la interpretación de una carta de control se debe tener los siguientes porcentajes de los datos aleatorios para establecer que un proceso está bajo control, sin que estos presenten los comportamientos antes mencionados⁷ :

- a) 68% de los datos caen en ± 1 sigma
- b) 98% de los datos caen en ± 2 sigma
- c) 100% de los datos caen en ± 3 sigma

3.5.1 Diagrama de Ishikawa

Una vez que un defecto se ha identificado, es necesario empezar un análisis de las causas potenciales de este efecto indeseable. Una herramienta muy útil para identificar las causas potenciales durante todo un proceso en situaciones en que las cosas no son obvias es el diagrama de Ishikawa.

Para construir un diagrama de causa-efecto debe definirse el problema o efecto a analizar, llevar una actividad de lluvia de ideas, trazar el rectángulo del efecto y la línea central, especificar las categorías principales conocidas como seis "M", identificar las causas posibles y clasificarlas dentro de categorías de las seis "M", clasificar las causas para identificar las que parezcan tener una mayor posibilidad de incidir en el problema y emprender la acción correctiva para eliminar la causa asignable. Al elaborar un reporte debe incluir que se ha verificado lo postulado, la corrección de fallas y el Diseño de Experimentos de los aspectos operativos si es necesario para comprobar que el efecto significativo sobre la falla se haya determinado.



3.6 Capacidad de Proceso Cp y Cpk

Es necesario obtener información acerca de la capacidad del proceso, cuando éste está operando bajo control. Nunca es apropiado graficar los límites de las

especificaciones en una carta control o usar las especificaciones para determinar los límites de control.

El índice de la capacidad de potencial de un proceso se define como C_p ó ICP :

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

(LSE-LSI) es la anchura de las especificaciones. A los límites 3σ a ambos lados de la media del proceso en ocasiones se les llama límites de tolerancia natural, ya que representan los límites que deberá satisfacer un proceso bajo control con la mayoría de las unidades producidas, es común hacer referencia a 6σ como la anchura del proceso.

El C_p de la ecuación supone que el proceso está centrado. Si el proceso está operando fuera del centro, su capacidad real será menor que la indicada por el C_p . Es conveniente concebir el C_p como una medida de la capacidad potencial, es decir, de la capacidad de un proceso centrado. Si el proceso no está centrado, entonces con frecuencia se usa una medida de la capacidad real. Este índice es definido como C_{pk} ⁵.

$$C_{pk} = \min \{ C_{pl}, C_{pu} \}$$

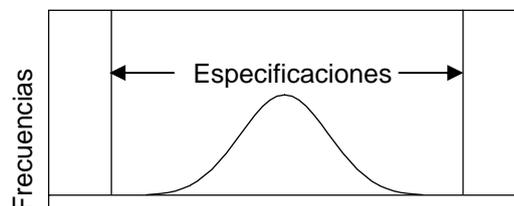
Donde:

$$C_{pl} = \frac{\bar{X} - LIE}{3\sigma} \quad \text{y} \quad C_{pu} = \frac{LSE - \bar{X}}{3\sigma}$$

El C_{pk} es un índice de la capacidad del proceso de una cola que se calcula con relación al límite de las especificaciones más próximo a la media del proceso.

Promedio Aceptable
Desviación estándar
aceptable. $C_{pk} > 1$

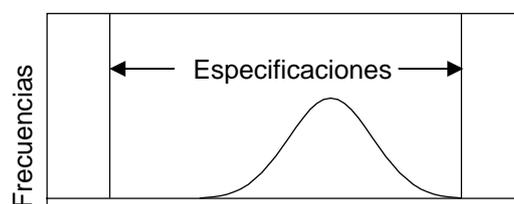
a.



Medidas

Promedio aun aceptable

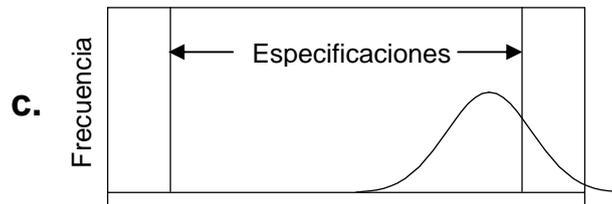
b.



Desviación estándar
aceptable. $C_{pk} = 1$

Medidas

Promedio muy alto
Desviación estándar
potencialmente aceptable
 $C_{pk} = C_{pu} < 1$



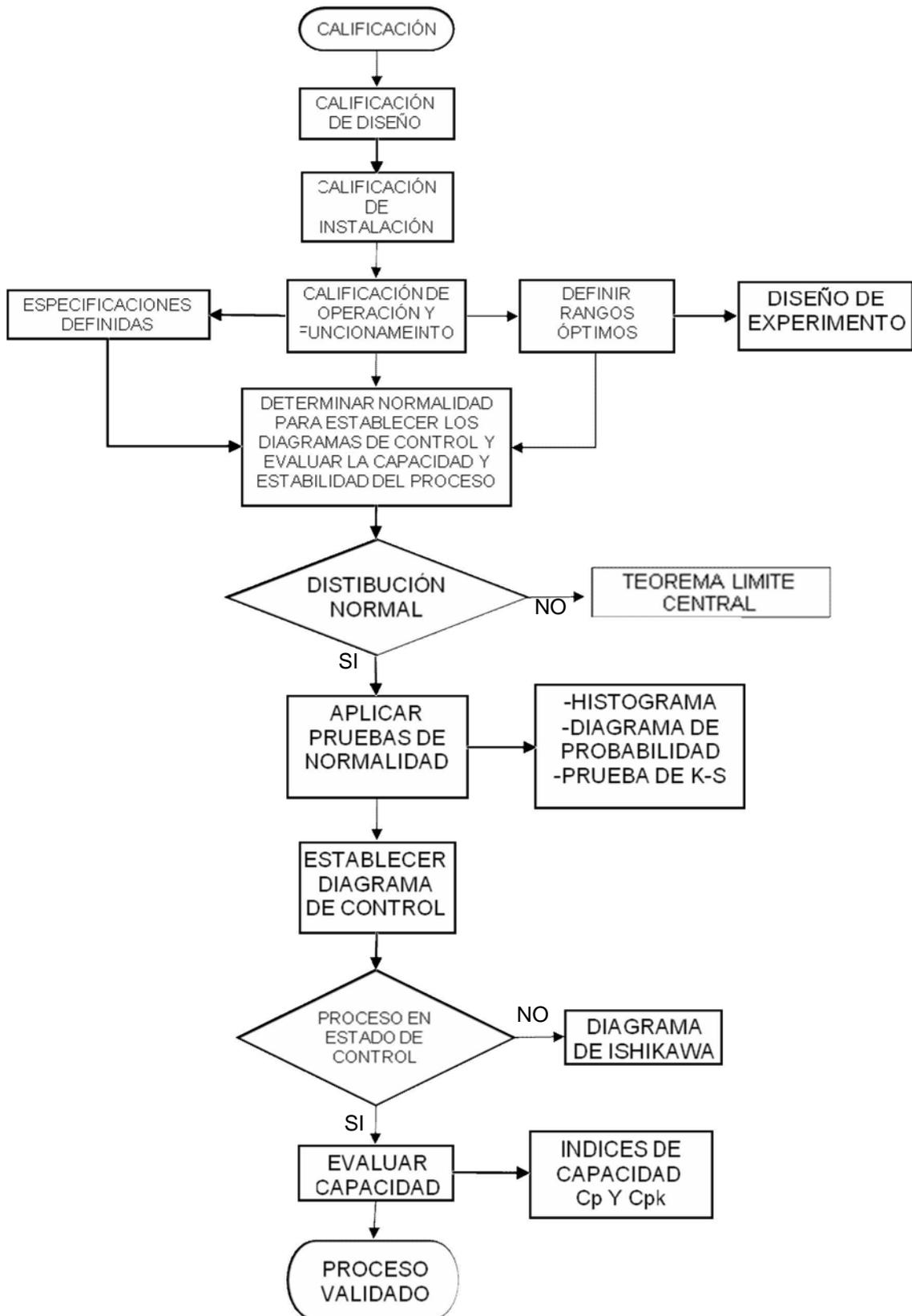
Medidas

De acuerdo a los siguientes valores de C_p y C_{pk} se establece la capacidad potencial y la capacidad real de un proceso:

C_p y C_{pk}	Clase de proceso	Decisión
$C_p > 1.33$	1	Más que adecuado, incluso puede exigirse más en términos de su capacidad.
$1 < C_p < 1.33$	2	Adecuado para lo que fue diseñado. Requiere control estrecho si se acerca al valor de 1
$0.67 < C_p < 1$	3	No es adecuado para cumplir con el diseño inicial.
$C_p < 0.67$	4	No es adecuado para cumplir con el diseño inicial.

Finalmente definidos los parámetros óptimos a corto plazo en la CO, se realiza la última fase de la calificación; la CF en la que se verifica que aquellos parámetros identificados como óptimos realmente lo sean, para demostrar que el proceso se comportara igual en operación rutinaria que como lo hizo durante la validación, es decir a largo plazo. Siendo este período de tiempo la principal diferencia entre la CO y la CF. En esta fase se dejan establecidos los controles permanentes para el proceso.

4. Secuencia sugerida de la metodología estadística



5. Utilidad sugerida de la metodología estadística

Como se ha mencionado anteriormente cuando al proceso en cuestión no se le puede aplicar completa o directamente una teoría científica se utiliza el diseño estadístico de experimentos, al variar los factores y observar los efectos conjuntos podemos identificar cuales son las variables con efecto y la relación que tienen estas para poder establecer los rangos óptimos de operación y funcionamiento del proceso.

Cuando el proceso tiene establecidos los Límites de Especificaciones del Proceso (LSP) procedemos a analizar que distribución presentan los datos obtenidos de este, el patrón que se espera es el de una distribución normal. Siendo de suma importancia que el proceso en cuestión presente un comportamiento normal, se reafirma esta con pruebas de normalidad. Una de las pruebas más sencillas es el histograma, el cual no solo permite evaluar la normalidad del proceso sino también proporciona información útil para visualizar si existe variabilidad especial. Otras pruebas gráficas ya mencionadas son el diagrama de probabilidad y la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

De ser normal la distribución evaluamos la capacidad y estabilidad del proceso. En situaciones en las que la distribución no tiene un comportamiento normal el proceso puede aparentar un estado fuera de control. El teorema del límite central permite analizar los datos de manera tal que; la distribución de medias de un tamaño constante de subgrupos de estos datos presentara una distribución normal, aún cuando los datos individuales tengan una distribución de otro tipo. Teniendo normalizados los datos se puede evaluar la capacidad y estabilidad del proceso.

Adicionalmente, si el proceso presenta una distribución normal entonces se pueden establecer los diagramas o cartas de control. Estos diagramas arrojan información utilizada para detectar causas especiales, permitiendo la reducción y/o eliminación de las mismas. Cuando en el gráfico no se presentan comportamientos no aleatorios y no hay puntos fuera de control se dice que el proceso esta operando bajo control pero, si la carta de control refleja un estado fuera de control debido a causas especiales se debe realizar una investigación

para identificar esta causa y eliminarla, la herramienta más utilizada es el Diagrama de Ishikawa, pues en este diagrama proporciona información a lo largo de todo un proceso.

Identificada(s) la(s) causa(s) especial(es) y evaluado el efecto significativo volvemos a evaluar al proceso para determinar que esta operando bajo control, es decir, únicamente existe variabilidad inherente al mismo a la cual este debe ser insensible en cierta medida.

Teniendo al proceso esta bajo control se puede evaluar la capacidad que tiene potencial y real por medio de los índices capacidad C_p y C_{pk} respectivamente, estos proporcionan un marco para mejorar los procesos.

Este uso sugerido sobre la información obtenida de la metodología estadística presentada tiene como fin proveer de evidencia documentada que al proceso en cuestión se le han realizado las pruebas necesarias para determinar que se encuentra validado.

6. Conclusiones

Algunas de las plantas farmacéuticas nacionales aún ven la validación solo como un requisito regulatorio mas que deben cumplir, y no como una herramienta que ayudará a mejorar y hacer más eficientes los procesos, al realizar la Validación se asegura la calidad del producto y disminuyen costos como principales beneficios.

La importancia de la Validación tiene como propósito establecer la evidencia documentada suficiente que asegura que los procesos van a realizar de manera consistente el fin para lo que han sido diseñados, este objetivo se puede alcanzar mediante el uso de herramientas estadísticas. Al aplicar cada uno de estos lineamientos se proporciona una base para llevar a cabo un buen análisis que permita tomar decisiones acertadas sobre el diseño, la solución y mejora de los procesos.

Estas herramientas forman parte de la ejecución de la Validación de Procesos y al aplicarlas permitirán plantear las estrategias necesarias para el control permanente sobre los mismos.

Es de importancia destacar que para llevar a cabo de manera efectiva todas estas acciones se debe involucrar a todo el personal para que este; tenga la consideración que la Validación no implica solamente un proceso en particular sino a la operación completa de una planta y asuma una actitud de compromiso y búsqueda constante de la mejora continua de los procesos

7. Glosario

Calidad: Proporcionar un servicio o producto desde el primer intento que satisfaga las necesidades del cliente⁷.

Causa natural: Toda fuente de variación inherente del proceso que no se pueden eliminar. También conocida como causa común⁷.

Causa especial: Toda causa que puede ser identificada como externa en un proceso y por lo tanto se puede controlar y/o eliminar⁷.

Capacidad: Es la habilidad que tiene un proceso para cumplir con los límites especificados para su producto⁷.

Estabilidad: Capacidad de tener un comportamiento igual en un proceso a través del tiempo⁷.

Desviación estándar: Es una medida de la dispersión de una distribución de frecuencias correspondiente a la raíz cuadrada del cociente entre la suma de los cuadrados de las distancias de cada valor a la media aritmética y el número de valores⁵.

Muestra n : Subconjunto de datos de una población⁵.

Proceso: Conjunto de actividades que transforman entradas en productos⁷.

Proceso bajo control: Se dice que un proceso se encuentra bajo control cuando su variabilidad es debida únicamente a causas comunes/naturales⁷.

Rango: Intervalo que se establece para un conjunto de valores considerando el valor máximo y el valor mínimo⁷.

Robustez: Capacidad de un proceso absorber en cierta medida conocida, a las causas comunes de la variación dando un producto dentro de especificaciones⁷.

Validación: Es la evidencia científica documentada de que un proceso es estable, capaz y robusto⁷.

Variable aleatoria: Es la asignación de valores numéricos a todos los resultados posibles de un experimento⁶.

8. Bibliografía

1. FDA, Guideline on General Principles of Process Validation. US 1987 y 1993
2. PROY-NOM-059-SSA1-2006 Buenas Practicas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
3. CIPAM, Guía de Buenas Prácticas de Fabricación, Monografía Técnica No. 24. 1ª ed. México D.F, 2006. pp 50
4. Shein-Cheng Chow, Jen –Pei Liu Statistical Design and Análisis in Pharmaceutical Science. 1ª ed. Marcel Dekker Inc Nueva York 1999 pp 199-201
5. Montgomery Douglas C., Runger George C. Probabilidad y Estadística Aplicadas a la Ingeniería. ed. Mc Graw Hill. México 2002. pp 19,159,32,33,170,759,784 y785
6. Harnett Donald L. Introducción al Análisis Estadístico. ed. Addison Wesley Iberoamericana. México 1987. pp 205 y 206.
7. Diplomado de Validación UNAM, Facultad de Química, Conjunto “D”. México D.F. 2007