

00553



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
FACULTAD DE QUÍMICA**

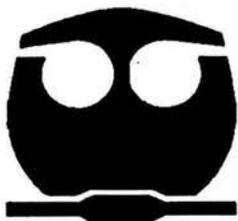
TEMA DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**"PROPUESTA DE UN ESQUEMA DE EVALUACIÓN DE CONTROL DE
PROCESOS FARMACÉUTICOS PARA VALIDACIÓN RETROSPECTIVA"**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN INGENIERIA
EN SISTEMAS DE CALIDAD**

**PRESENTA
Q. F. B. ÁNGEL ÁVILA VILLAGRÁN**



TUTOR: M. en C. Carlos Ramos Mundo

MÉXICO DF 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

“PROPUESTA DE UN ESQUEMA DE EVALUACIÓN DE CONTROL DE PROCESOS FARMACÉUTICOS PARA VALIDACIÓN RETROSPECTIVA”



M en C Carlos Ramos Mundo
Director del trabajo



Q.F.B. Ángel Ávila Villagrán
Sustentante

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: ÁNGEL ÁVILA VILLAGRÁN

FECHA: NOVIEMBRE 18, 2004

FIRMA: 

I. OBJETIVOS

- 1) OBJETIVO GENERAL
- 2) OBJETIVOS PARTICULARES

II. INTRODUCCIÓN

III. ANTECEDENTES Y SURGIMIENTO DEL PROYECTO

IV. PROPUESTA DE IMPLEMENTACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

- 1) PROPÓSITO
- 2) ALCANCE
- 3) METODOS ESTADÍSTICOS Y HERRAMIENTAS PARA ACTUALIZACION DE PROCESO.
- 4) PROCEDIMIENTO

V. RESULTADOS

VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

VII. CONCLUSIÓN

IX. BIBLIOGRAFÍA

I. Objetivos

1) Objetivo General

Demostrar que las técnicas de control estadístico de proceso pueden evidenciar las tendencias especiales de los procesos en un análisis histórico.

2) Objetivos Particulares

- El control estadístico de procesos puede generar la evidencia documentada que demuestra que el proceso de manufactura ha sido confiable y consistente en un periodo determinado.
- Demostrar que las tendencias históricas de un proceso permiten establecer la base de la validación.
- Demostrar que el control estadístico de proceso y el diseño de experimentos fundamentan analíticamente la posibilidad de una validación retrospectiva.

II. Introducción

La Industria Farmacéutica es una de las ramas de la industria que se ha caracterizado por un control de la calidad más estricto y practica desde hace muchos años la Validación de procesos.

El concepto de Validación de procesos aparece desde los años setenta, como consecuencia de trágicos accidentes debido a procesos deficientes de esterilización de soluciones de gran volumen, tanto en Estados Unidos como en Inglaterra.

Estas practicas y tecnología de Aseguramiento se introduce en México, primero por algunas empresas transnacionales ligadas a la fabricación de soluciones inyectables, principalmente de gran volumen, y luego por muchas otras organizaciones, debido al impulso y apoyo de la industria misma y las autoridades sanitarias.

El concepto central de Validación de Procesos busca primero, tener un proceso bajo control, es decir, que produzca consistentemente productos que cumplan sus especificaciones y atributos de calidad y segundo poder demostrarlo, y generar la documentación correspondiente a través de la realización de estudios especiales denominados de manera general Protocolos de Validación.

La Validación de Procesos es requerida por organismos reguladores como Food and Drug Administration (FDA, USA), Secretaría de Salud. (SS, México), Organización Mundial de la Salud (OMS) para asegurar que los productos tengan la identidad , eficacia calidad y pureza que pretenden poseer.

La Validación dentro de la Industria Farmacéutica, ha despertado un nuevo interés hacia los productos que fabrica, el servicio que brinda, los clientes y proveedores que trata; de alguna manera con la validación se está orientando los conceptos y procedimientos hacia una optimización permanente y continua.

La validación de procesos es parte de los requerimientos integrales de un sistema de calidad. Se realiza en el contexto de un sistema que incluye control de diseño, aseguramiento de calidad, control de proceso, y acción correctiva y preventiva.

La interrelación de control de diseño y desarrollo de proceso puede, para algunas tecnologías, estar relacionada muy de cerca. El producto debe estar diseñado de manera suficientemente robusta para que soporte variaciones en el proceso de fabricación y el proceso de fabricación debe ser capaz y garantizar productos seguros continuos que funcionen de manera apropiada. A menudo esto resulta en el desarrollo de un producto muy interactivo y en actividad de desarrollo de proceso.

Las actividades de aseguramiento de calidad diarias se realizan tal como se especifica en el plan de control de proceso que a menudo se desarrolla durante la validación de proceso.

Las acciones correctivas a menudo identifican validaciones de proceso / procesos inadecuados. Cada acción correctiva aplicada a un proceso de fabricación debe incluir la consideración para llevar a cabo la validación de proceso / revalidación.

Evidentemente, la validación genera beneficios tanto en proceso como en producto tales como:

- Incrementar la eficiencia de producción.
- Reduce rechazos y repetición de trabajos.
- Reduce costos en servicios.
- Minimiza las discrepancias relacionadas a fallas del proceso.
- Reduce las determinaciones de proceso.
- Las investigaciones son más rápidas y precisas cuando presentan desviaciones del proceso.
- El arranque del equipo nuevo es más rápido y confiable.
- Favorece los programas de mantenimiento preventivo y correctivo.
- Favorece el conocimiento del proceso por el personal.
- Favorece una rápida implementación de la automatización.

La validación es un proceso incluyente de varios departamentos y para complementar el término de los protocolos, se debe tomar en cuenta:

- Las características del producto.
- La capacidad del diseño del equipo y sus limitaciones, incluyendo consideraciones ambientales.
- Especificaciones del producto. Límites y/o criterios de aceptación para los distintos parámetros del producto.
- Los sistemas de aseguramiento de la calidad necesarios para monitorear el desempeño del proceso.

NOM SSA1-059: 1993

La norma oficial mexicana de la Secretaría de Salud NOMSSA1-059:1993, establece que se deben llevar a cabo estudios de validación de procesos de fabricación y sistemas involucrados, particularmente de los procesos de esterilización.

De igual forma establece que los procesos de producción deben ser validados en base a protocolos que tomen en cuenta los siguientes aspectos:

- Personal, áreas, materias primas, equipo y sistemas generales. El grado de alcance del trabajo de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.
- Los métodos analíticos deben ser validados de acuerdo con la norma NOMSSA1-059:1993.
- Los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo a protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.
- La documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa ordenada y disponible.
- Debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, método o sistema.
- Los procesos deben ser objeto de revalidación en base a políticas que establezca la empresa, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

Componentes de la validación

La validación de un proceso requiere la calificación de cada elemento importante del proceso. La importancia relativa de un elemento puede variar de proceso a proceso. Algunos de los elementos considerados comúnmente en el estudio del proceso de validación incluyen: métodos analíticos, calibración de materia prima y materiales de empaque, equipo, instalaciones, proceso de manufactura y diseño de producto.

Para facilitar la validación se establece en 3 partes:

- Calificación de instalación (CI): Establecer por evidencia objetiva que todos los aspectos claves del equipo de proceso y la instalación de sistemas auxiliares cumplen con las especificaciones aprobadas del fabricante y las recomendaciones del proveedor del equipo son consideradas de manera apropiada.
- Calificación Operacional (CO): Establecer por medio de evidencia objetiva los límites de control de proceso y los niveles de acción que resultan en un producto que cumpla con todos los requerimientos predeterminados.
- Calificación del Desempeño (CD): Establecer por medio de evidencia objetiva que los procesos, bajo condiciones establecidas, producen de manera consistente un producto que cumple con todos los requerimientos predeterminados.

Clasificación:

Validación prospectiva

Se define como aquella que establece mediante la evidencia documentada obtenida en forma experimental, el comportamiento consistente, en otras palabras "hace lo que debe hacer". Su desarrollo requiere de la elaboración previa de un protocolo experimental.

La validación prospectiva es indispensable cuando los productos son estériles, nuevos o se pretende exportar a la Unión Americana y la Comunidad Económica Europea.

Validación Retrospectiva.

Es aquella que se aplica cuando se cuenta con la evidencia documentada de que el sistema desempeña lo que se propuso hacer, basada en la revisión y análisis histórico de la información del proceso.

Para aplicar la validación retrospectiva se debe cumplir con los siguientes requerimientos:

- Contar con evidencia de cumplimiento al 100% de las buenas prácticas de fabricación.
- Contar con programas vigentes de mantenimiento preventivo.
- Contar con programas vigentes de calibración.
- Contar con programas vigentes de calificación de áreas, equipos, sistemas y personal.
- Los resultados analíticos obtenidos por los lotes en evaluación en este periodo, no deben estar fuera de especificaciones, ni presentar tendencias.
- Contar con todos los registros requeridos en el proceso de fabricación de los lotes incluidos en el estudio.
- Contar con evidencia documentada del empleo de métodos analíticos y de muestreo validados.

Validación concurrente.

Establece la evidencia documentada de que el proceso hace lo que se propuso hacer, basada en la información generada durante el desarrollo del proceso.

Este tipo de validación es empleada en casos de fabricación esporádica, de fabricación de productos de alto riesgo o en maquilas.

Revalidación

Es la repetición del proceso de validación o de una porción específica de él y se debe hacer cuando ocurre:

- Cambio de materias primas críticas.
- Cambio de equipos críticos.
- Cambio en las instalaciones.
- Cambio en el tamaño de lote.
- Cambio en el material de empaque primario.
- Cambio de formulación.
- Cambio en la dosis.
- Resultados frecuentes en el proceso con una variación mayor a 2 sigma.

- Cambios en los procesos de los proveedores de materias primas críticas.
- Cambio de atributos o especificaciones del producto.

Aspectos que se deben considerar al validar un proceso.

- Establecer procedimientos que denoten que pasaría de presentarse cambios significativos en los parámetros en evaluación previamente establecidos (Control de cambios).
- Definir el alcance del personal involucrado en el proceso de validación.
- Verificar que los sistemas, servicios, personal, insumos, equipos e instalaciones estén calificados.
- Verificar que los métodos analíticos, de muestreo y control en proceso estén validados.
- Establecer las especificaciones de materias primas, materiales, producto a granel y producto terminado.

CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS

Histograma

Es un diagrama de barras que da la representación gráfica de cómo se distribuyen los datos. Ayuda a visualizar la tendencia central y la variabilidad de un grupo de datos,; este se utiliza cuando al visualizar grandes cantidades de datos éstos son difíciles de interpretar en forma tabular, muestra la frecuencia relativa de ocurrencia de los valores de datos, revela el centrado, la variación y la dimensión de los datos, ilustra rápidamente la distribución subyacente de los datos, proporciona información útil para predecir el funcionamiento del proceso, ayuda a indicar si ha habido un cambio en el proceso.

Graficas de control.

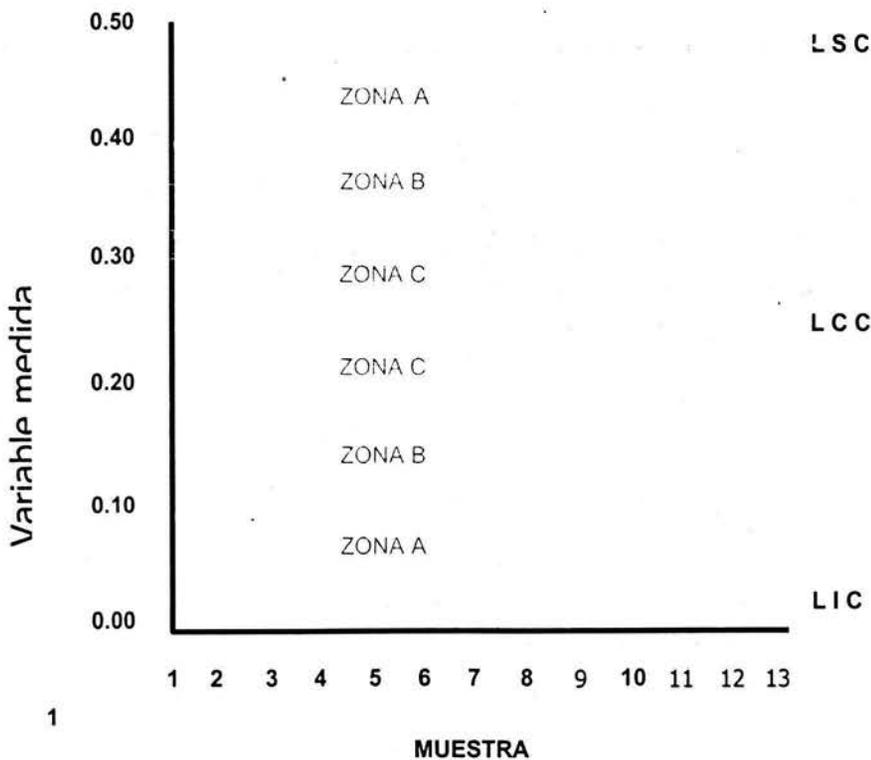
Las gráficas de control son métodos efectivos para presentar la información de los procesos. Se basan en el monitoreo, control, evaluación y análisis del proceso, para alcanzar un desempeño estable y predictivo del mismo. Son aplicables a cualquier proceso y nos indican cuando dejar sólo el proceso y prevenir ajustes innecesarios. Los límites de control nos ayudan a predecir el futuro con experiencias del pasado.

Las gráficas de control sirven para detectar causas especiales (cualquier desviación de la variación del proceso debida a una o varias fuentes), es decir, un proceso que se encuentra bajo control estadístico sólo presenta la variabilidad natural del propio proceso, sin embargo, aquel que se encuentra fuera de control estadístico presentará patrones que indican que existe una fuente de variación externa al proceso que está influyendo en el resultado de la variable de respuesta a monitorear.

Las partes comunes en las gráficas de control son:

- Línea central
 - Se presenta como líneas continuas (LCC).
 - Esta dada por el valor medio de la característica de calidad.
- Límites de control.
 - Se presentan en pares
 - Límite de control superior (LCS)
 - Límite de control inferior (LCI)
 - Son señalados por líneas discontinuas.
 - Representan la variabilidad del proceso.
- Regiones
 - Zona a cercana a los límites de control, representan el espacio entre $+2\sigma$ y $+3\sigma$ ó -2σ y -3σ .
 - Zona b intermedias, representan el espacio entre $+1\sigma$ y $+2\sigma$ ó -1σ y -2σ .
 - Zona c cercana a la línea central, representa el espacio entre $\pm 1\sigma$.

PARTES COMUNES DE LAS GRÁFICAS DE CONTROL



Si el proceso esta bajo control estadístico, su variabilidad es atribuible a causas comunes, es decir:

- Nunca deben existir puntos fuera de los límites de control.
- La mayoría de los puntos están cerca de la línea central unos cuantos puntos se acercan a los límites de control.
- La distribución de puntos sobre la gráfica debe ser de una manera aleatoria (patrón natural).

Si el proceso esta fuera de control estadístico, esto indica la presencia de causas especiales, que se pueden diagnosticar si existen:

- Puntos fuera de los límites de control.
- Dos de tres puntos consecutivos que se localicen en el mismo lado de la línea central en la zona a.
- Cuatro de cinco puntos consecutivos que se localicen en el mismo lado de la línea central en la zona b.
- Nueve puntos consecutivos que se localicen en el mismo lado de la línea central (en cualquiera de las tres zonas).
- Seis puntos o más descendiendo o ascendiendo.
- Quince puntos consecutivos alternando arriba y debajo de la línea central localizados en la zona c.
- Patrones cíclicos tipo onda.

Gráficas de media y rango.

En algunas situaciones el tamaño de la muestra utilizado para el control de procesos esta formado por varios valores, por lo que en esos casos es útil la gráfica de control de media y rango. Este tipo de gráfico utiliza el rango de al menos 25 observaciones (menos de 25 implica observar sólo tendencias) para estimar la variabilidad del proceso.

Las formulas para el calculo de los límites de control se muestran a continuación:

Gráfica de Media (X)

$$LCS = \bar{X} + A_2 * \bar{R}$$

$$LCC = \bar{X}$$

$$LCI = \bar{X} - A_2 * \bar{R}$$

Gráfica de Rango (r)

$$LCS = D_4 * \bar{R}$$

$$LCC = \bar{R}$$

$$LCI = D_3 * \bar{R}$$

Donde A_2 , D_4 y D_3 son constantes obtenidas de tablas.

DISEÑO DE EXPERIMENTOS

El diseño de experimentos lo podemos definir como un plan para analizar datos y obtener conclusiones útiles y relevantes de ellos (generar conocimiento).

Y esta definición se genera a partir de la definición de Experimento diseñado "Una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema, de manera que sea posible observar o identificar las causas de los cambios en la respuesta de salida" Que genera las siguientes ventajas, Identifica los factores críticos que afectan el proceso, Reduce y soluciona los problemas de manufactura, Reduce la variabilidad del proceso, El desempeño del proceso se acerca a los requerimientos nominales, Disminuye el tiempo de diseño y desarrollo, Disminuye el costo de operación y Optimiza recursos.

Para el diseño de experimentos se tiene los siguientes elementos:

Variable de respuesta (variable dependiente)

Es la variable de interés primario en una investigación.

Factores (variables independientes)

Son las variables que se cree afectan las variables de respuesta, son controlables por el investigador.

Variables latentes (variables de ruido)

Son las variables que no se pueden controlar, y pueden afectar los resultados de las variables de respuesta.

Niveles de los factores

Distintas categorías (para variables cualitativas) o intensidades (para variables cuantitativas).

Variables orientadas a procesos:

Temperatura, presión, tiempo de secado, Tiempo de mezclado, tamaño de partícula, etc.

Variables orientadas a formulación:

Tipo y cantidad de excipientes, Tipo y cantidad de vehículos, Componentes activos, Componentes inertes, etc.

Tipos de diseño

Diseños orientados a las variables de procesos.

Diseño factorial completo 2^K

Diseño factorial fraccionado $2^{(K-P)}$

Diseño jerárquico anidado

Diseños orientados a las variables de formulación

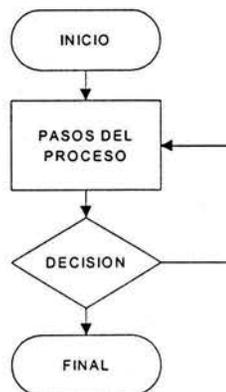
Diseño tamiz

Diseño simplex latice.

HERRAMIENTAS DE CALIDAD

DIAGRAMA DE FLUJO:

Es una representación gráfica que muestra todos los pasos de un proceso. Este diagrama provee una excelente documentación de un programa y es una herramienta útil para examinar cómo se relacionan unos con otros los pasos de un proceso. El diagrama de flujo utiliza símbolos fáciles de reconocer para representar el tipo de operación realizada.



Estudiando estos diagramas por lo general se descubren vacíos que son fuentes potenciales de problemas.

HERRAMIENTAS ADMINISTRATIVAS BÁSICAS

Lluvias de ideas.- Metodología por medio de la cual se puede obtener información para un problema específico.

Encuesta.- Método de recolección de información a través del uso de cuestionarios, dirigidos normalmente a una población objetivo de estudio.

Entrevista.- Método de obtención de información enfocado a un grupo de interés normalmente pequeño. También se le denomina entrevista a grupos focales.

LAS SIETE HERRAMIENTAS BASICAS DE LA CALIDAD

- las herramientas básicas de la calidad están dirigidas a todos los empleados, desde la alta dirección hasta los operadores.
- la característica en común de las 7 herramientas es que todas son visuales.
- se les llamo (en Japón) las 7 herramientas en memoria de las 7 armas del guerrero-sacerdote japonés benkei.

DIAGRAMA DE PARETO

Es una forma especial de gráfico de barras verticales el cual ayuda a determinar que problemas resolver y en qué orden. El hecho de hacer un diagrama de Pareto basado en hojas de inspección o en otras formas de recolección de datos nos ayuda a dirigir nuestra atención y esfuerzos a los problemas realmente importantes. Obtendremos mejores resultados al analizar los problemas en orden de importancia

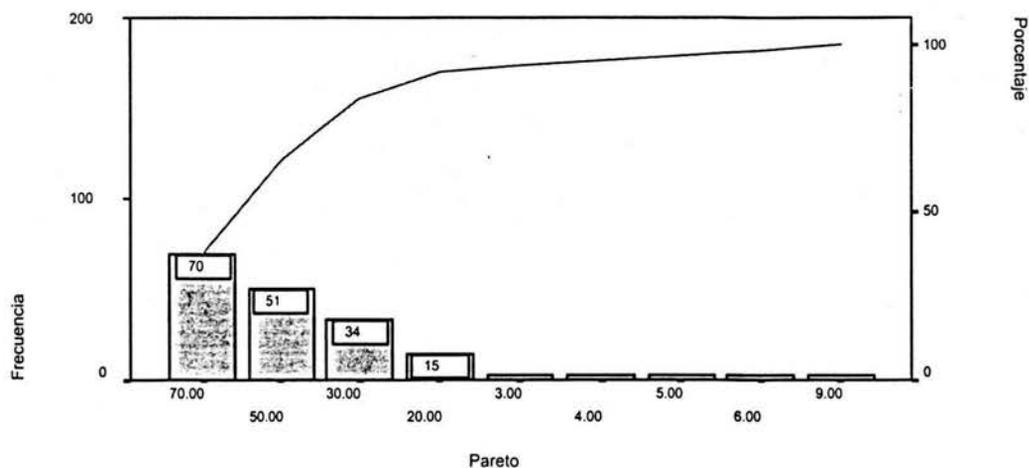
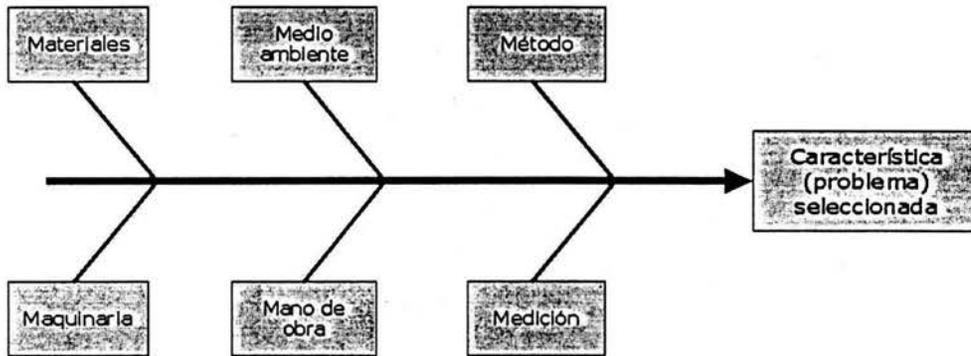


DIAGRAMA DE CAUSA EFECTO

Fue desarrollado para representar la relación entre algún efecto y todas las posibles causas que lo influyen. El efecto o problema es colocado en el lado derecho del diagrama y las influencias o causas principales son listadas a su izquierda.



Los Diagramas de causa y efecto son trazados para ilustrar claramente las diferentes causas que afectan un proceso, identificándolas y relacionándolas unas con otras. Para cada efecto generalmente surgirán varias categorías de causas principales que pueden ser resumidas en las llamadas 6M's o grandes fuentes de variación: **Método**, **Medición**, **Medio Ambiente**, **Mano de obra**, **Materiales** y **Maquinaria**.

Un Diagrama de Causa y Efecto bien detallado tomará la forma de esqueleto de un pescado, por lo que también recibe el nombre de Diagrama de Espinas de Pescado. De esta bien definida lista de posibles causas, las más comunes son identificadas y seleccionadas para un análisis mayor, a medida que se examine cada causa, se trata de ubicar todo lo que ha cambiado así como las desviaciones de las normas o patrones. Hay que tratar de curar las causas, no los síntomas del problema. Eliminar tanto como sea posible.

HOJA DE INSPECCION

Las hojas de inspección son formas fáciles de comprender para contestar a la pregunta "¿Con qué frecuencia ocurren ciertos eventos?". Empieza el proceso de convertir "opiniones" en "hechos". Para elaborar una hoja de inspección se requiere lo siguiente:

- 1) Estar de acuerdo sobre qué evento está exactamente siendo observado. Todos deben enfocar lo mismo.
- 2) Decidir el periodo de tiempo durante el cual serán recolectados los datos. Esto puede variar de horas a semanas.
- 3) Diseñar una forma que sea clara y fácil de usar. Asegurarse de que todas las columnas estén claramente descritas y de que haya suficiente espacio para registrar los datos.
- 4) Obtener los datos de una manera consistente y honesta.

Asegurarse de que se ha dedicado el tiempo necesario para esta labor.

Defecto	Mes				Total
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	
Tamaño erróneo	IIIII	IIII	IIIIIIII	IIIIII	26
Forma errónea	I	III	III	II	9
Departamento erróneo	IIIII	I	I	I	8
Peso erróneo	IIIIIIIIIIIIII	IIIIIIIIII	IIIIIIIIIIII	IIIIIIIIIIIIII	52
Mala uniformidad	II	III	I	I	7
Total	29	22	25	26	102

ESTRATIFICACION

Es a menudo muy útil en el análisis de datos para encontrar oportunidades de mejora. Ayuda a analizar aquellos casos en los cuales la información oculta los hechos reales, esto ocurre cuando los datos registrados provienen de varias fuentes pero son tratados como un número.

Se aplica para analizar información proveniente de varias fuentes mezcladas: maquinas; turnos; operarios; lotes de materias primas y materiales, etc. se usa conjuntamente con hojas de verificación, diagramas de pareto, histogramas y gráficas de control.

HISTOGRAMA

es una grafica de barras verticales que muestra la distribución de los datos, graficando con barras la frecuencia de cada categoría de interés.

Se aplica para descubrir la distribución de los datos (por ejemplo, distribución normal), diagnosticar si un proceso puede satisfacer los requerimientos del cliente.

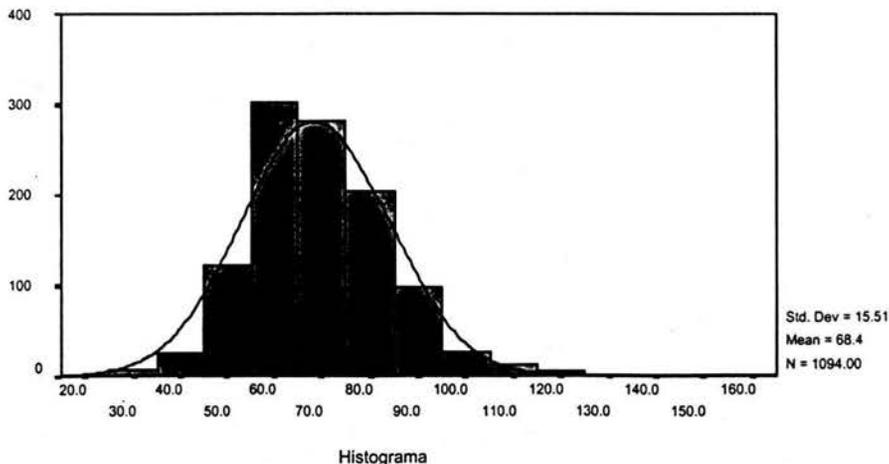
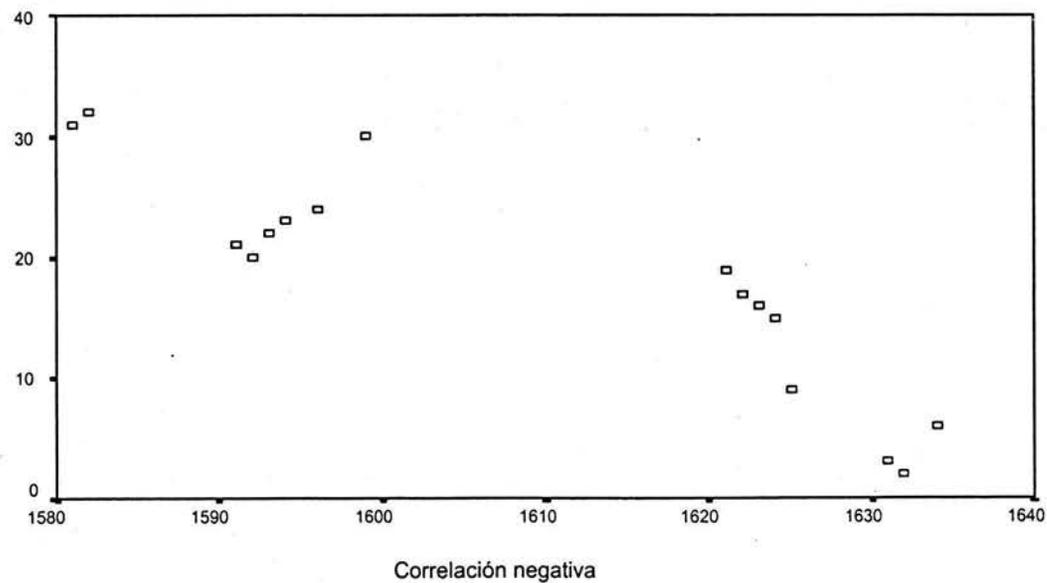
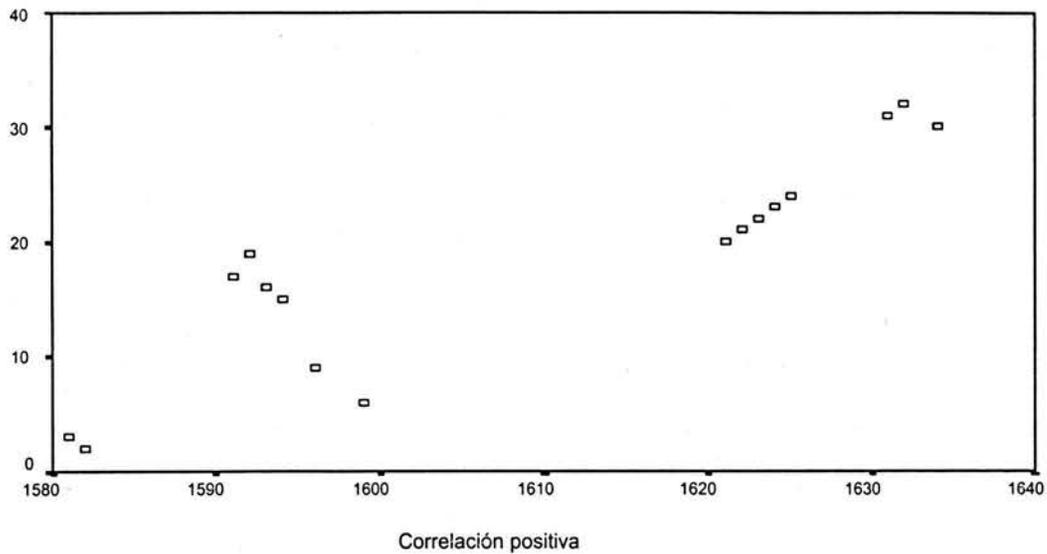


DIAGRAMA DE DISPERSION

Es usado para estudiar la posible relación entre dos variables. Este tipo de diagrama se usa para probar posibles relaciones entre causa y efecto; no puede probar que una variable causa la otra, pero sí aclara, si existe alguna relación y la intensidad que pudiera tener la misma.

El diagrama de dispersión se traza de forma que el eje horizontal (eje X) represente valores de una variable y el eje vertical (eje Y) represente los valores de otra.



III. Antecedentes y Surgimiento del Proyecto

Validación de proceso es un término usado en la industria farmacéutica para indicar que un proceso ha sido sometido a dicho escrutinio y que el resultado del proceso (un producto o un servicio) garantiza la consistencia del proceso y la calidad del producto. Esto es de vital importancia si los requerimientos predeterminados del producto sólo se pueden asegurar por medio de pruebas destructivas.

Las deficiencias en el proceso sólo pueden llegar a ser aparentes después de que un componente intermedio es procesado o el producto terminado está en uso. La validación de un proceso implica demostrar que, cuando un proceso es operado dentro de límites específicos, consistentemente producirá un producto que cumpla con los requerimientos de diseño predeterminados.

La industria farmacéutica abarca un amplio rango de tecnologías y aplicaciones, variando desde herramientas manuales simples hasta máquinas complejas controladas por computadoras, desde empaques para formas farmacéuticas hasta la venta de dichas formas farmacéuticas. Esos dispositivos son fabricados por compañías de diferentes tamaños, estructuras, volúmenes de producción y el número de pasos de fabricación por unidad influyen de manera significativa en como se aplica realmente la validación de proceso.

Dada esta diversidad, esta propuesta no sugiere métodos particulares de implementación, y por lo tanto, no se debe usar para evaluar el cumplimiento con los requerimientos de sistema de calidad. La intención principal es expandir los requerimientos de sistema de calidad con esta propuesta.

Esta propuesta suministra sugerencias generales de las formas como los fabricantes pueden prepararse para evaluar si la validación retrospectiva es una opción en su proceso. Otras formas pueden ser igualmente aceptables; algunos requerimientos regulatorios colocan la responsabilidad en el fabricante para especificar los procesos que requieren validación y la calificación del personal que opera los procesos validados. Sin importar el método usado para validar el proceso, registros de todas las actividades de validaciones se deben mantener y el resultado final se debe documentar.

Mientras que completar la validación del proceso es un requerimiento regulatorio, los fabricantes pueden decidir validar un proceso para mejorar la calidad general, eliminar residuos, reducir costos, mejorar la satisfacción de los clientes, u otras razones. Acoplado con actividades de diseño controladas de manera apropiada; un proceso de validación puede resultar benéfico en la reducción de tiempo para comercializar nuevos productos.

En general, la validación de un proceso es el mecanismo o sistema usado por el fabricante para planear, obtener datos, registrar datos, e interpretar datos. Esas actividades caen en tres fases:

- 1) Calificación de Instalación (IQ).
- 2) Calificación Operacional (OQ).
- 3) Calificación del desempeño (PQ).

Muchos procesos están controlados por computadoras. Mientras que el software de computadoras se puede considerar como una parte integrante de este proceso, esta propuesta no cubre la validación de software.

La validación de un proceso puede basarse parcialmente en datos históricos acumulados sobre fabricación, prueba y control y otros datos relacionados con un producto o proceso.

Una validación completa basada en datos históricos es factible si todos los datos apropiados fueron recolectados, y si los datos apropiados fueron conectados de una manera que permita un análisis adecuado.

Si bien la teoría de la validación de proceso es razonablemente directa, la decisión del fabricante para evaluar todos los procesos para validación potencial puede llevar a la incertidumbre. De ahí la necesidad de crear una propuesta de un esquema de evaluación de control para validación retrospectiva.

IV. Propuesta de implementación en la Industria Farmacéutica

1) Propósito

Esta propuesta de un esquema de evaluación de control de procesos farmacéuticos para validación retrospectiva, tiene el propósito de ayudar a los fabricantes a entender los requerimientos del sistema de calidad relacionados con la validación de proceso y evaluar la factibilidad de validar retrospectivamente el proceso.

2) Alcance

Este documento tiene aplica en la fabricación de formas farmacéuticas.

3) Métodos estadísticos y herramientas para actualización de proceso.

La validación de proceso requiere que se establezca un proceso que pueda cumplir de manera consistente con los requerimientos y entonces se realizan estudios demostrando que esto está sucediendo. El desarrollo de proceso y la optimización pueden llevar directamente a la validación del proceso. En otras palabras, los métodos para desarrollar y optimizar un proceso se pueden usar (y los datos desarrollados) para demostrar la capacidad y estabilidad del proceso. Así con frecuencia no hay una distinción clara entre el desarrollo del proceso y la validación del proceso.

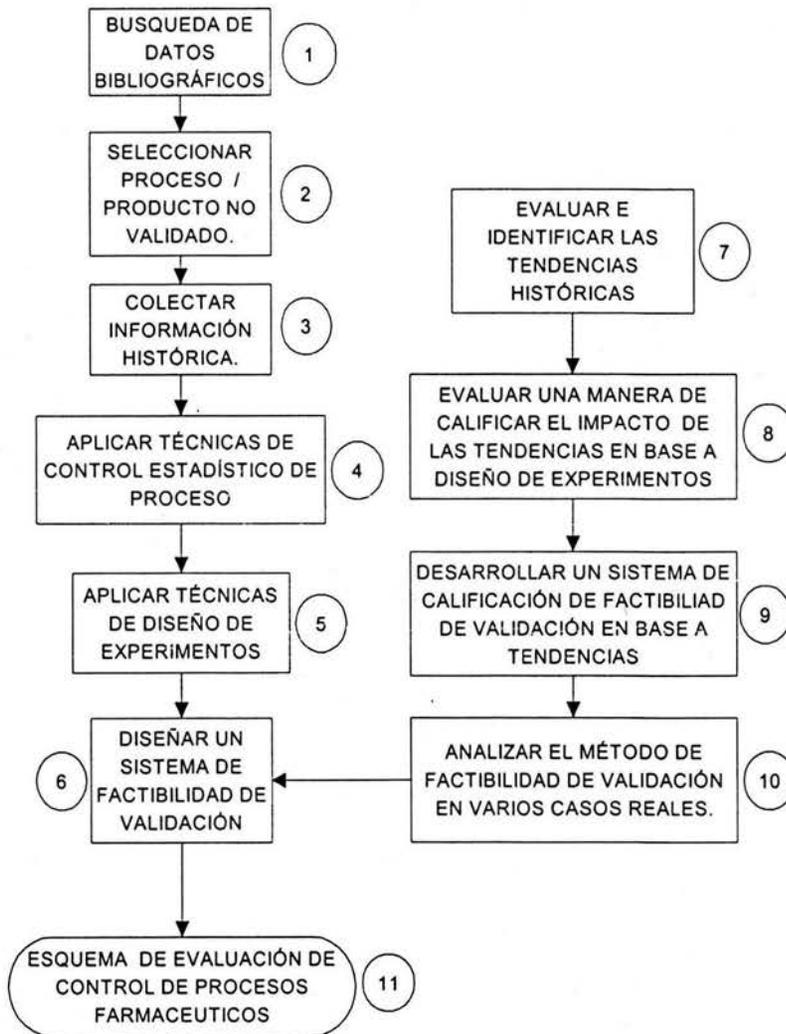
Sin embargo, muchos procesos están bien establecidos y sujetos a validación rutinaria de proceso. Muchos de los métodos y herramientas descritas se pueden usar para esos procesos. A medida que los métodos de validación se revisan para los procesos existentes, algunos de ellos pueden ser útiles para mejorar los protocolos de validación y mejorar los procesos.

A menudo ocurren casos que no cumplen con los requerimientos debido a errores cometidos y debido a excesiva variación. Obtener un proceso que cumpla de manera consistente con los requerimientos implica un enfoque balanceado usando tanto herramienta de prueba de errores y herramientas para reducción de variación.

Monitoreando los resultados de los cambios de las entradas a través de las graficas de control, la variación resultante en la salida se puede determinar y se puede identificar la variación diferente del proceso. Las gráficas de control se pueden usar para monitorear activamente y asegurar un estado de control validado. Se puede determinar el control o los niveles de acción para ajustar el proceso y mantener el proceso dentro de los límites de control.

4) Procedimiento

Actividades del programa.



ACTIVIDADES

- 1 Personal supervisor Se Identificó la necesidad de una validación e inició la búsqueda de material bibliográfico de acuerdo al proceso a validar.
- 2 Personal que detecta Se seleccionó el proceso / producto no validado por medio de una hoja de inspección, obteniéndose 3 formas farmacéuticas y un total de 120 lotes. Se colecto la información histórica. Elaborando bases de datos, se capturó y validó la información, para evitar los posibles errores de captura se realizó una
- 3 Personal involucrado revisión al 100% de la información corrigiendo las posibles discrepancias quedando lista para la aplicación de técnicas estadísticas.
- 4 Personal involucrado Se aplicaron técnicas de control estadístico. Para verificar que el proceso este bajo control, se crearon gráficos de control para cada lote en el presente trabajo se muestra la gráfica que sea más representativa de los datos.
- 5 Personal involucrado Se aplicaron técnicas de diseño de experimentos para analizar los datos y obtener conclusiones que servirán para evaluar la factibilidad del proyecto.
- 6 Personal involucrado Se diseñó un sistema de factibilidad de validación.
- 7 Personal involucrado Se evaluó e identificó tendencias históricas mediante herramientas de calidad como histogramas y control estadístico de procesos.
- 8 Personal involucrado En base a diseño de experimentos se evaluó una manera de calificar el impacto de las tendencias históricas.
- 9 Personal involucrado En base a tendencias se desarrolló un sistema de calificación de factibilidad de validación.
- 10 Personal involucrado Se analizó el método de factibilidad de validación con varios casos reales.
- 11 Personal involucrado Se elaboró y entregó el reporte final a documentación para archivo y se convocó a reunión de revisión.

Software utilizado:

El software que se utilizo tanto para la creación de las gráficas como para los distintos análisis es el siguiente:

- SPSS para Windows, version 11.0
- Statistica versión 5.1

V. RESULTADOS

V.I) Se realizó la búsqueda de datos bibliográficos.

V.II) Se seleccionó proceso / producto no validado.

V.III) Se colectó información histórica.

La cual se muestra en la siguiente tabla:

Forma farmacéutica	Año	Número de lotes revisados
Crema	2000	20
	2001	20
Tabletas	2000	20
	2001	20
Cápsulas	2000	20
	2001	20

V.IV) se aplicaron técnicas de control estadístico de proceso. Para verificar que el proceso este bajo control, se crearon gráficos de control para cada lote en el presente trabajo se muestra la gráfica que sea más representativa de los datos.

Las cuales arrojaron los siguientes resultados:

Crema

PIEZAS FABRICADAS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
25000	40	100.0	100.0	100.0

Las siguientes tablas muestran los parámetros de proceso que fueron medidos para cada caso.

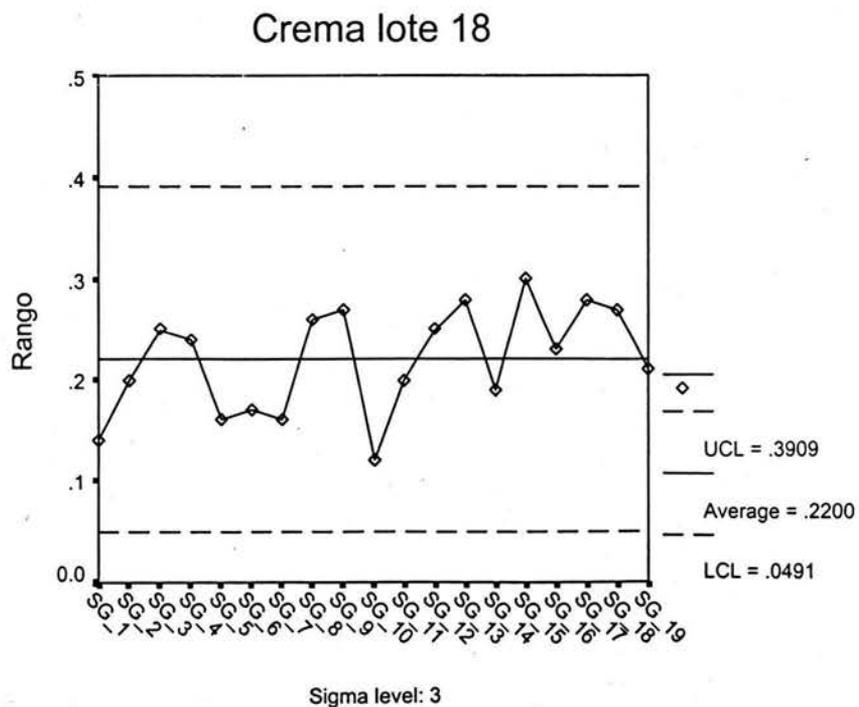
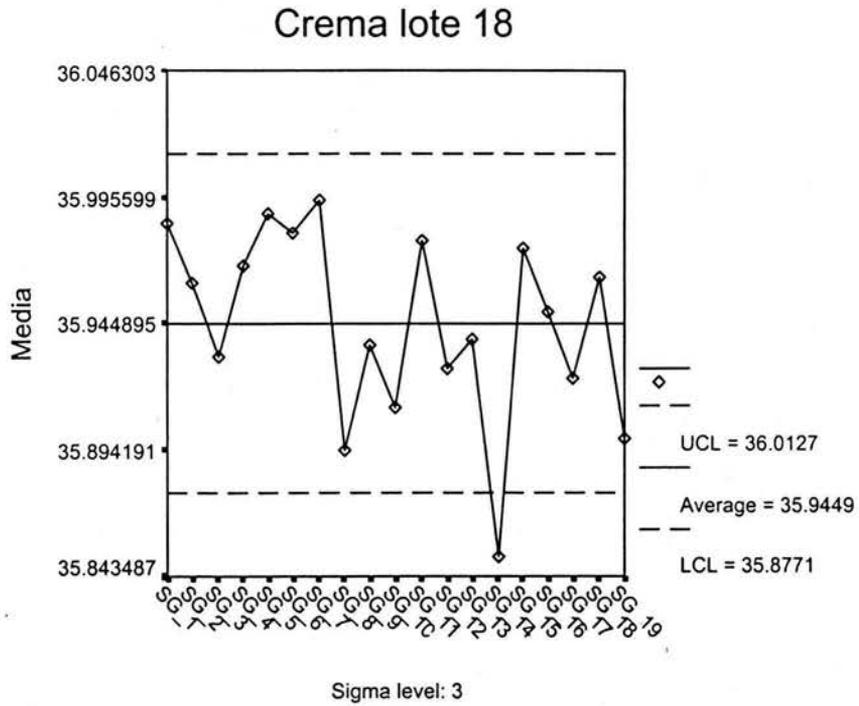
Parámetro		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Turno de fabricación	Primero	40	100.0	100.0	100.0
Descripción del producto	Cumple	40	100.0	100.0	100.0
	Variación de peso				
	Cumple	38	95.0	100.0	100.0
	Datos faltantes	2	5.0		
	Total	40	100.0		
Hermeticidad	Cumple	39	97.5	100.0	100.0
	Datos faltantes	1	2.5		
	Total	40	100.0		

Parámetro		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Identidad	Cumple	40	100.0	100.0	100.0
Dictamen Químico	Aprobado	40	100.0	100.0	100.0
Cuenta viable	Cumple	40	100.0	100.0	100.0
Hongos	Cumple	40	100.0	100.0	100.0
Levaduras	Cumple	40	100.0	100.0	100.0
Microorganismos patógenos	Cumple	40	100.0	100.0	100.0
Dictamen Microbiológico	Aprobado	40	100.0	100.0	100.0
Presenta gráfico de control en procesos	Si	39	97.5	97.5	97.5
	No	1	2.5	2.5	100.0
	Total	40	100.0	100.0	
Tamaño de muestra	10 Tubos	37	92.5	92.5	92.5
	20 Tubos	2	5.0	5.0	97.5
	Datos faltantes	1	2.5	2.5	100.0
	Total	40	100.0	100.0	
Frecuencia de muestreo	Cada 30 Minutos	39	97.5	97.5	97.5
	Datos faltantes	1	2.5	2.5	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

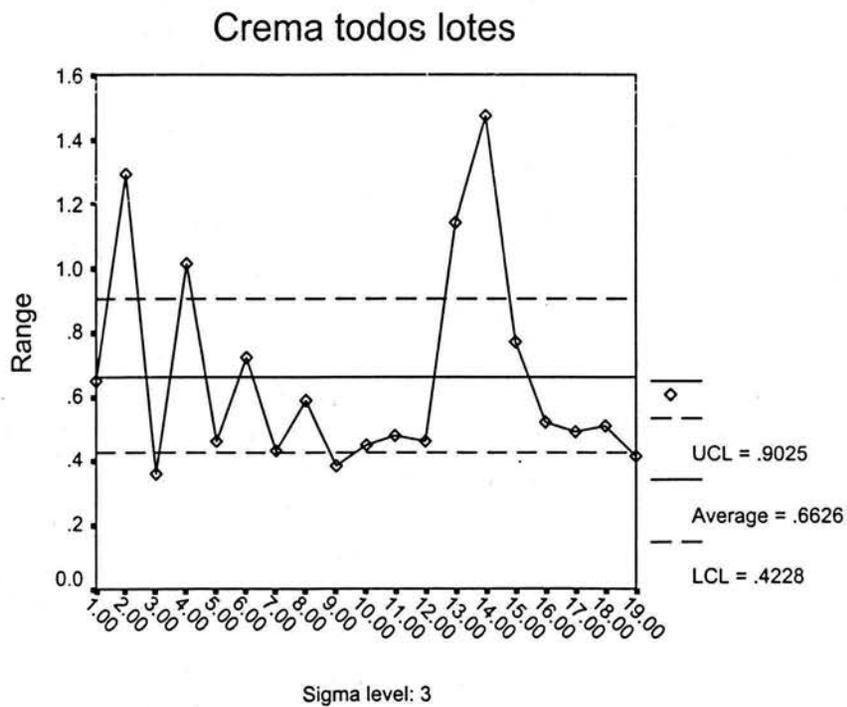
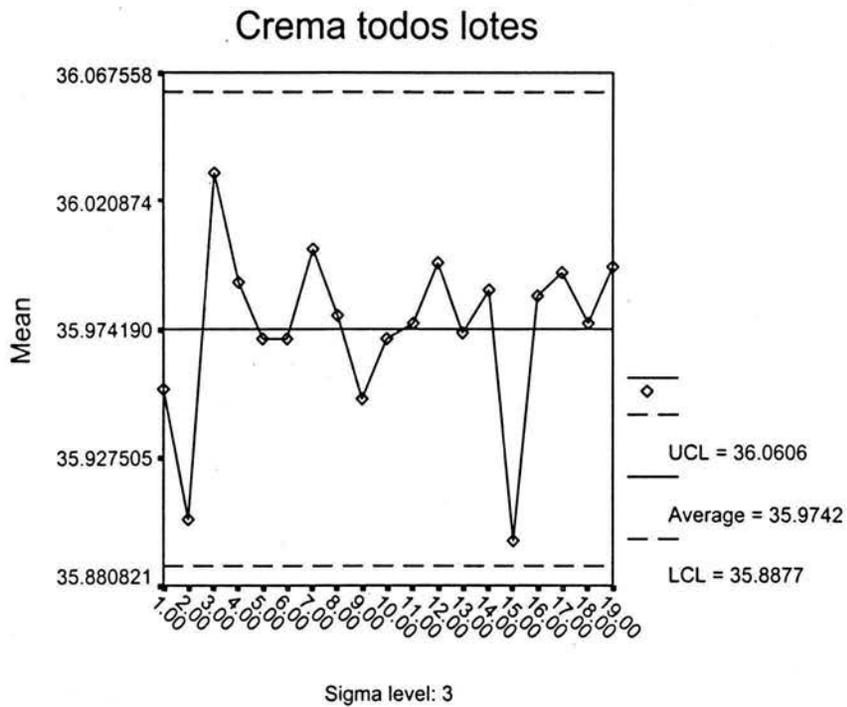
Parámetro		N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Medición	pH	40	7.10	8.30	7.6990	.3383
Valoración	Principio activo	40	18.67	21.23	19.7613	.6945
Limite	Principio activo	40	93.36	106.17	98.7655	3.4263

Se selecciona una gráfica de media rango y se elaboraron para cada lote de producto, las siguientes muestran algunos lotes representativos.

Grafico de control lote 18



Los lotes de crema al ser homogéneos se consolidaron los datos de todas ellos.



PRODUCTO ACONDICIONADO

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
CANTIDAD REAL	33	755.80	25572.00	21779.2667	6771.7359
RENDIMIENTO REAL	33	96.61	102.28	99.5488	1.2139

Cápsulas

Piezas Fabricadas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1500000	37	100.0	100.0	100.048.6

Las siguientes tablas muestran los parámetros de proceso que fueron medidos para cada caso.

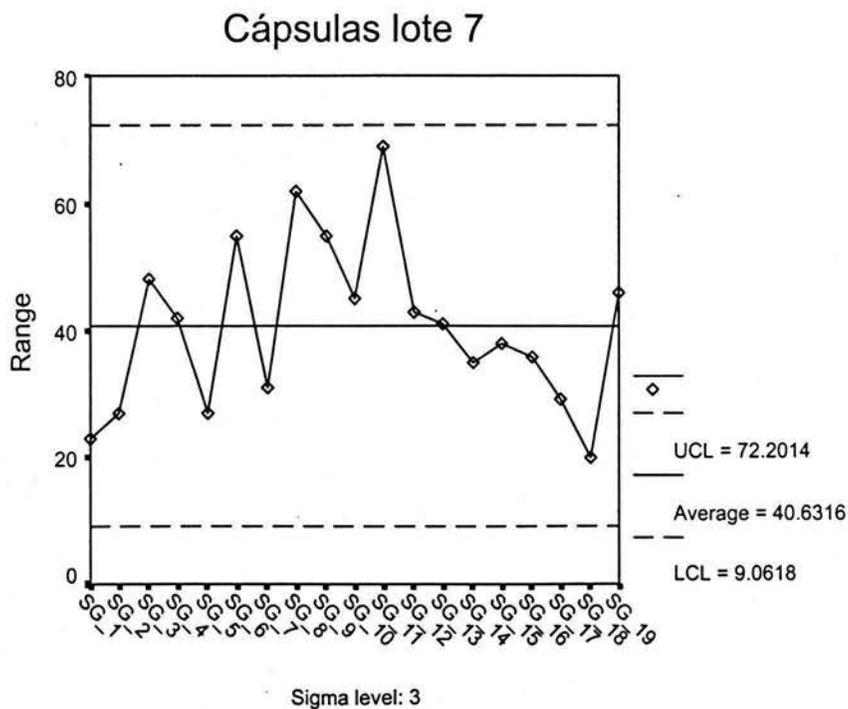
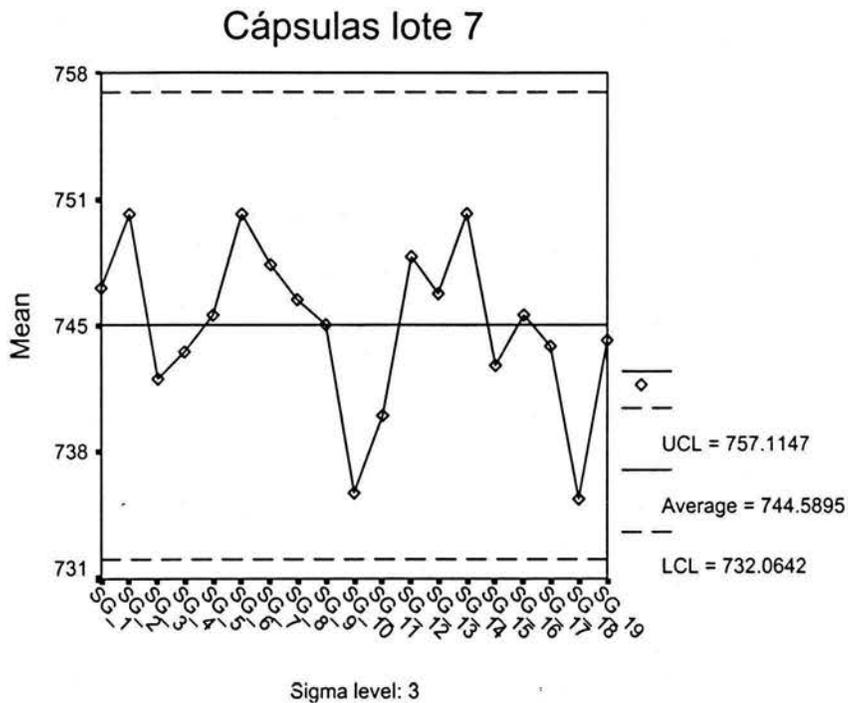
Parámetro		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Turno de fabricación	Primero	37	100.0	100.0	100.0
Descripción del producto	Cumple	37	100.0	100.0	100.0
Uniformidad de contenido de principio activo en %	Metronidazol	37	91.78	110.63	99.9724
Identidad DH Quinoleina.	Cumple	37	100.0	100.0	100.0
Identidad Metronidazol	Cumple	37	100.0	100.0	100.0
Hermeticidad DH Quinoleina.	Cumple	37	100.0	100.0	100.0
Dictamen Químico	Aprobado	37	100.0	100.0	100.0
Cuenta viable	Cumple	26	70.3	100.0	100.0
	Datos faltantes	11	29.7		
	Total	37	100.0		
Hongos	Cumple	26	70.3	100.0	100.0
	Datos faltantes	11	29.7		
	Total	37	100.0		
Levaduras	Cumple	26	70.3	100.0	100.0
	Datos faltantes	11	29.7		
	Total	37	100.0		
Microorganismos patógenos	Cumple	26	70.3	100.0	100.0
	Datos faltantes	11	29.7		
	Total	37	100.0		

Parámetro		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Dictamen microbiológico.	APROBADO	26	70.3	100.0	100.0
	Datos faltantes	11	29.7		
	Total	37	100.0		
Presenta gráfico de control de procesos	Si	37	100.0	100.0	100.0
Tamaño de muestra	10 cápsulas	37	100.0	100.0	100.0
Frecuencia de muestreo	Cada 30 minutos	37	100.0	100.0	100.0

Parámetro		N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Valoración de principio activo	Metronidazol	37	367.12	436.52	399.7805	12.4643
Limite de principio activo	Metronidazol	37	91.78	109.13	99.9449	3.1158
Uniformidad de contenido de principio activo en %	DH QUINOLEINA	37	93.12	103.90	99.6600	2.6663
Valoración de principio activo	DH QUINOLEINA	37	186.67	207.08	199.3143	5.1838
Limite de principio activo	DH QUINOLEINA	37	93.34	103.54	99.6614	2.5896

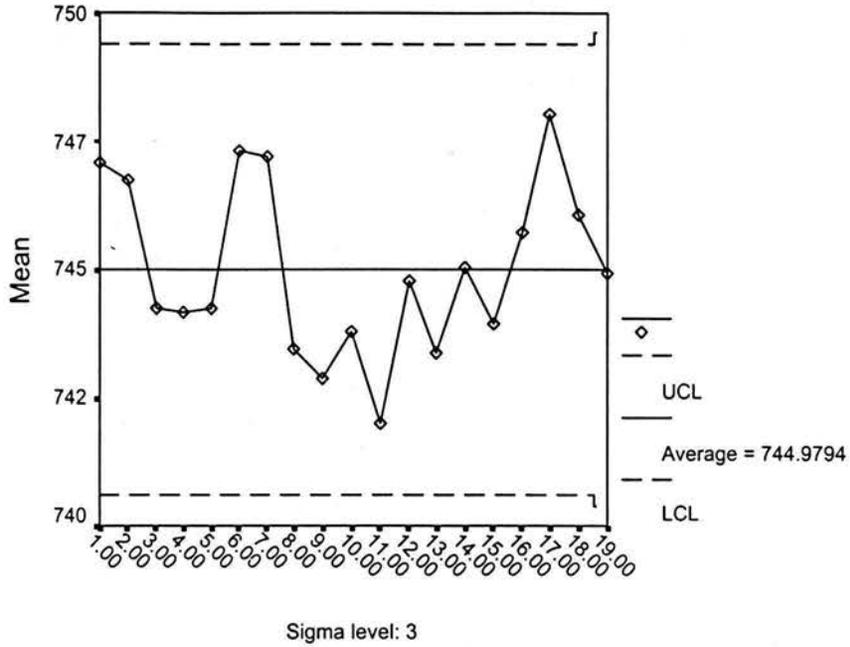
Se selecciona una gráfica de media rango y se elaboraron para cada lote de producto, las siguientes muestran algunos lotes representativos.

Grafico de control lote 7.

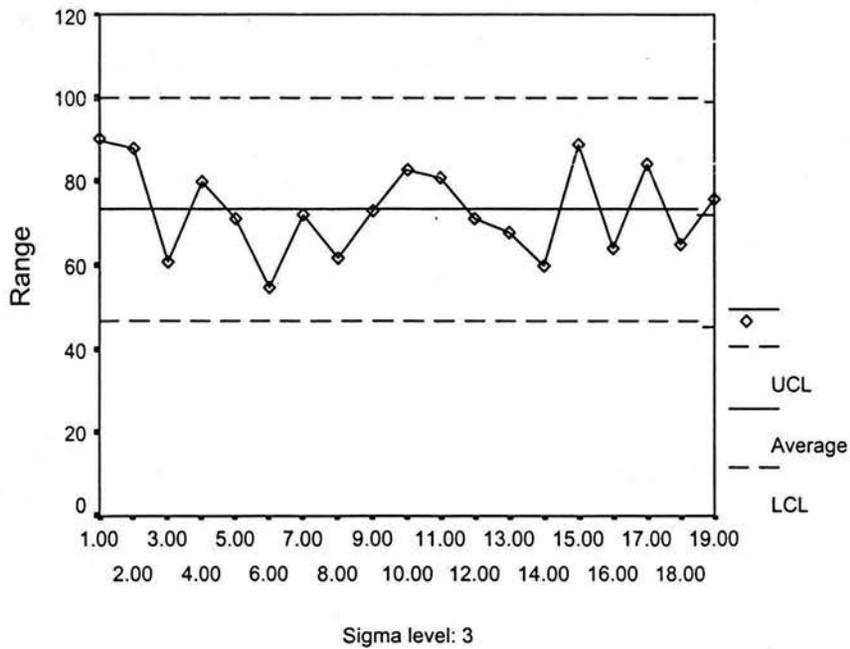


Los lotes de cápsulas al ser homogéneos se consolidaron los datos de todas ellos.

Cápsulas todos lotes



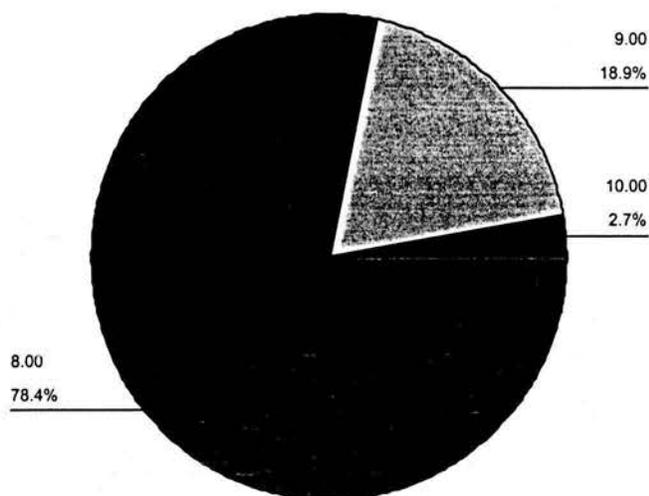
Cápsulas todos lotes



NUMERO DE CUÑETES

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
8	29	78.4	78.4	78.4
9	7	18.9	18.9	97.3
10	1	2.7	2.7	100.0
Total	37	100.0	100.0	

Número de cuñetes



PRODUCTO A GRANEL	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PESO	37	968.65	993.60	974.2804	4.3488
HUMEDAD	37	0.32	1.09	0.5965	0.1825
RENDIMIENTO	35	99.35	101.90	99.9163	0.4546

PRODUCTO ACONDICIONADO	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
CANTIDAD REAL	37	24382.00	50472.00	44890.1622	7197.59
PORCENTAJE REAL	37	97.01	101.96	99.1619	0.9650

Tabletas

PIEZAS FABRICADAS

Unidades	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
400000	40	100.0	100.0	100.0

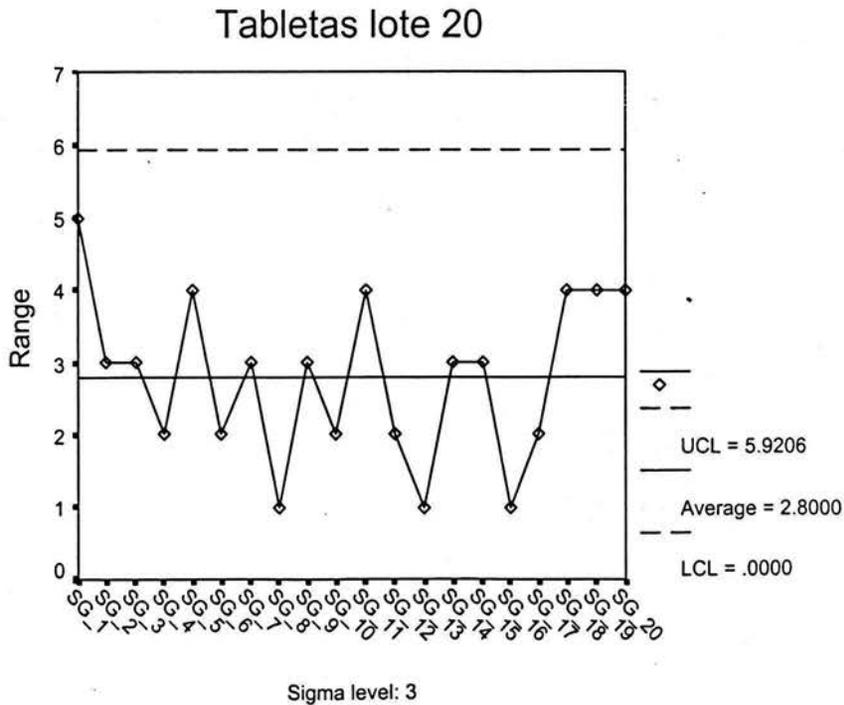
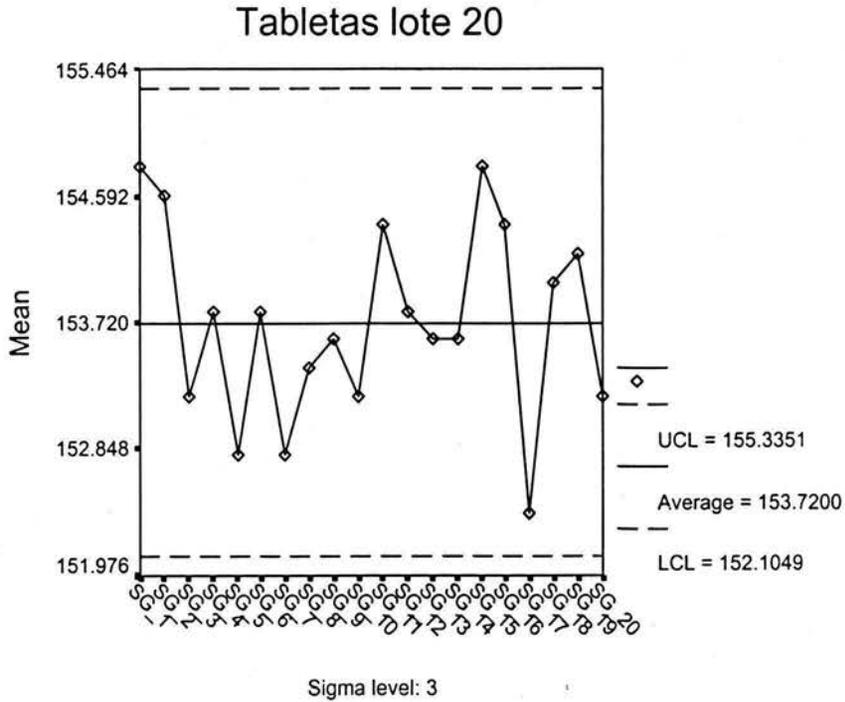
Las siguientes tablas muestran los parámetros de proceso que fueron medidos para cada caso.

Parámetro		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Turno de fabricación	Primero	40	100.0	100.0	100.0
Descripción del producto	Cumple	40	100.0	100.0	100.0
Identidad del producto	Cumple	40	100.0	100.0	100.0
Hermeticidad	Cumple	12	30.0	100.0	100.0
	Datos faltantes	28	70.0		
	Total	40	100.0		
Dictamen Químico	Aprobado	40	100.0	100.0	100.0
Dictamen Físico	Aprobado	37	92.5	100.0	100.0
	Datos faltantes	3	7.5		
	Total	40			
Presenta gráfica de control de procesos	Si	40	100.0	100.0	100.0
Tamaño de muestra	10 tabletas	40	100.0	100.0	100.0
Frecuencia de muestreo	Cada 30 minutos	40	100.0	100.0	100.0
	Datos faltantes	1	2.5		
	Total	40	100.0		

Parámetro	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Uniformidad de contenido	40	92.06	106.94	97.8688	3.2307
Disolución de producto	40	85.40	106.08	96.0751	5.1851
Valoración de principio activo	40	9.24	10.80	9.7920	0.3006
Límite de principio activo	40	92.42	107.68	97.9342	2.9639
Dureza vía izquierda	37	6.30	9.80	7.9568	0.8859
Dureza vía derecha	37	6.80	11.10	8.4514	0.9356
Friabilidad vía izquierda	37	-0.32	0.22	2.916E-02	9.445E-02
Friabilidad vía derecha	37	-0.12	0.25	4.551E-02	6.981E-02
Peso promedio vía izquierda	37	152.90	158.30	155.3432	1.2846
Peso promedio vía derecha	37	151.40	157.50	154.8000	1.4067

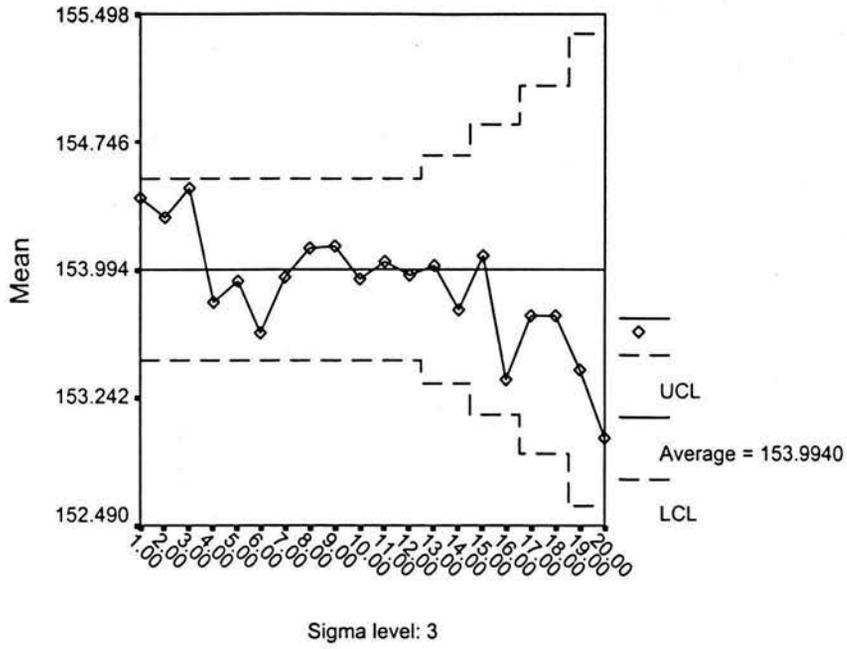
Se selecciona una gráfica de media rango y se elaboraron para cada lote de producto, las siguientes muestran algunos lotes representativos.

Grafico de control lote 20

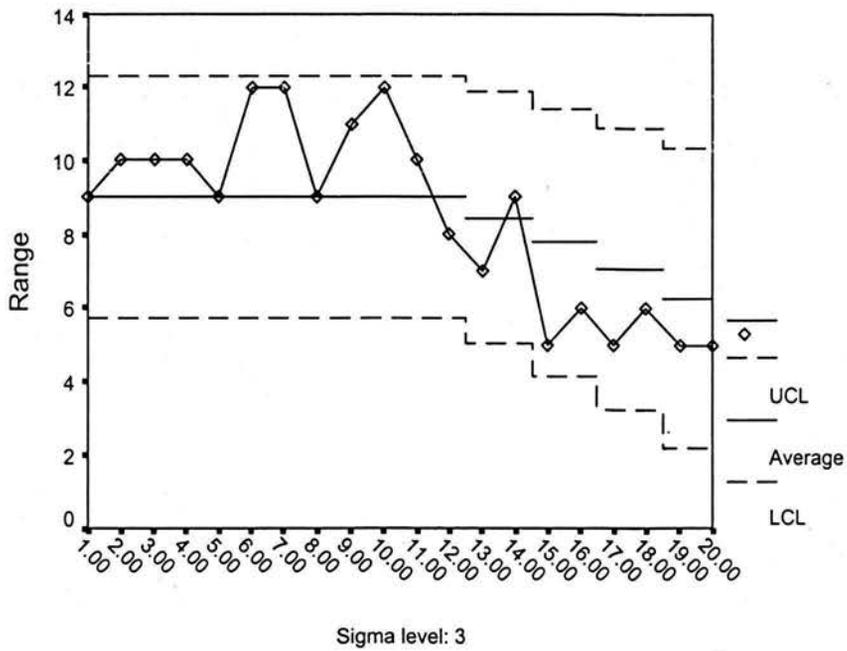


Los lotes de tabletas al ser homogéneos se consolidaron los datos de todas ellos.

Tabletas todos lotes



Tabletas todos lotes



CONDICIONES DE FUNCIONAMIENTO					
Parámetro	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Kilogramos de granel por partida	38	60.48	65.10	61.3522	0.6791
Presión de funcionamiento del bombo en bar	39	4.90	6.80	6.5308	0.3172
Presión de puertas laterales del bombo en bar	39	3.00	5.50	3.5692	0.4531
Presión de puerta delantera en bar	39	.90	1.00	0.9872	3.387E-02
Presión de entrada hacia el bombo en bar	39	6.30	6.90	6.6846	0.1548
D.P. Prefiltro en pa	39	251.00	272.00	258.5128	6.1639
Depresión en el bombo en mbar	39	-3.40	-1.50	-2.1718	0.3000

CONDICIONES DE OPERACIÓN					
Parámetro	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Velocidad de adición suspensión de recubrimiento en rpm	39	16.00	17.00	16.0769	0.2700
Velocidad de adición suspensión de brillo en rpm	39	14.00	16.00	15.5641	0.5523
Diámetro boquilla de pistola en mm	39	1.20	2.00	1.2410	.1788
Distancia pistola-pistola en cm	39	17.00	17.00	17.0000	.0000
Distancia pistola-núcleos en cm	39	12.00	18.00	14.9487	1.1909

CONDICIONES DEL PROCESO

VOLUMEN DE AIRE/CALENTAR EN m³/h

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1200	39	97.5	100.0	100.0
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

VOLUMEN DE AIRE/RECUBRIR EN m³/h

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1200	39	97.5	100.0	100.0
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

VOLUMEN DE AIRE/ENFRIAR EN m³/h

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1200	39	97.5	100.0	100.0
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

TEMPERATURA DE ENTRADA/CALENTAR EN °C

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
110	39	97.5	100.0	100.0
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

TEMPERATURA DE ENTRADA/RECUBRIR EN °C

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
95	37	92.5	94.9	94.9
92	1	2.5	2.6	97.4
93	1	2.5	2.6	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

TEMPERATURA DE ENTRADA/ENFRIAR EN °C

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	39	97.5	100.0	100.0
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

VELOCIDAD DE TAMBOR/CALENTAR EN rpm

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
2	20	50.0	51.3	51.3
2.1	19	47.5	48.7	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

VELOCIDAD DE TAMBOR/RECUBRIR EN rpm

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
3.50	34	85.0	87.2	87.2
3.00	1	2.5	2.6	89.7
3.20	1	2.5	2.6	92.3
3.30	1	2.5	2.6	94.9
3.70	1	2.5	2.6	97.4
5.50	1	2.5	2.6	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

VELOCIDAD DE TAMBOR/ENFRIAR EN rpm

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
5.00	12	30.0	30.8	30.8
6.00	12	30.0	30.8	61.5
4.50	7	17.5	17.9	79.5
4.00	5	12.5	12.8	92.3
3.50	2	5.0	5.1	97.4
0.00	1	2.5	2.6	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

PRESION DE AIRE ATOMIZADO/CALENTAR EN bar

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0.00	39	97.5	100.0	100.0
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

PRESION DE AIRE ATOMIZADO/RECUBRIR EN bar

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1.90	30	75.0	76.9	76.9
1.80	7	17.5	17.9	94.9
2.00	2	5.0	5.1	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

PRESION DE AIRE ATOMIZADO/ENFRIAR EN bar

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0.00	39	97.5	100.0	100.0
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

TEMPERATURA DE SALIDA/CALENTAR EN °C

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
62	34	85.0	87.2	87.2
61	3	7.5	7.7	94.9
63	2	5.0	5.1	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

TEMPERATURA DE SALIDA/RECUBRIR EN °C

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
64	33	82.5	84.6	84.6
65	5	12.5	12.8	97.4
63	1	2.5	2.6	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

TEMPERATURA DE SALIDA/ENFRIAR EN °C

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
38	37	92.5	94.9	94.9
28	1	2.5	2.6	97.4
58	1	2.5	2.6	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

TIEMPO DE SECUENCIA/CALENTAR EN minutos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
25	17	42.5	43.6	43.6
30	10	25.0	25.6	69.2
20	7	17.5	17.9	87.2
35	2	5.0	5.1	92.3
10	1	2.5	2.6	94.9
15	1	2.5	2.6	97.4
40	1	2.5	2.6	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

TIEMPO DE SECUENCIA / RECUBRIR EN minutos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
120	19	47.5	48.7	48.7
130	6	15.0	15.4	64.1
125	4	10.0	10.3	74.4
110	2	5.0	5.1	79.5
135	2	5.0	5.1	84.6
140	2	5.0	5.1	89.7
150	2	5.0	5.1	94.9
1.5	1	2.5	2.6	97.4
12.5	1	2.5	2.6	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

TIEMPO DE SECUENCIA/ENFRIAR EN minutos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
60	9	22.5	23.1	23.1
50	6	15.0	15.4	38.5
40	5	12.5	12.8	51.3
35	4	10.0	10.3	61.5
45	4	10.0	10.3	71.8
65	3	7.5	7.7	79.5
70	3	7.5	7.7	87.2
55	2	5.0	5.1	92.3
30	1	2.5	2.6	94.9
75	1	2.5	2.6	97.4
80	1	2.5	2.6	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

BOMBA rpm DE ATOMIZADO/CALENTAR

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0.0	36	90.0	100.0	100.0
Datos faltantes	4	10.0		
Total	40	100.0		

BOMBA rpm DE ATOMIZADO/RECUBRIR

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
16	33	82.5	91.7	91.7
17	2	5.0	5.6	97.2
15	1	2.5	2.8	100.0
Total	36	90.0	100.0	
Datos faltantes	4	10.0		
Total	40	100.0		

BOMBA rpm DE ATOMIZADO/ENFRIAR

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0.00	36	90.0	100.0	100.0
Datos faltantes	4	10.0		
Total	40	100.0		

ALMACENAJE A GRANEL**TEMPERATURA DE EL GRANEL EN °C**

N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
39	37.00	39.00	37.9487	0.3203

NUMERO DE CUÑETES

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
4	29	72.5	74.4	74.4
3	10	25.0	25.6	100.0
Total	39	97.5	100.0	
Datos faltantes	1	2.5		
Total	40	100.0		

PESO DE EL GRANEL EN KG

N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
40	61.83	67.12	62.9792	0.9062

PESO PROMEDIO DE EL GRANEL EN mg

N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
40	156.10	160.80	158.0333	1.0178

PORCENTAJE DE RENDIMIENTO DE EL GRANEL

N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
40	95.35	100.26	99.2995	0.8450

ACONDICIONAMIENTO**CANTIDAD REAL ACONDICIONAMIENTO**

N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
40	14715.00	139833.00	44900.9750	27225.9657

RENDIMIENTO ACONDICIONAMIENTO

N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
40	96.06	108.72	99.5290	1.7280

VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

No hay diferencias entre lotes como lo muestran las gráficas, por lo tanto el proceso es estable.

Grafico de control Todos los lotes de crema

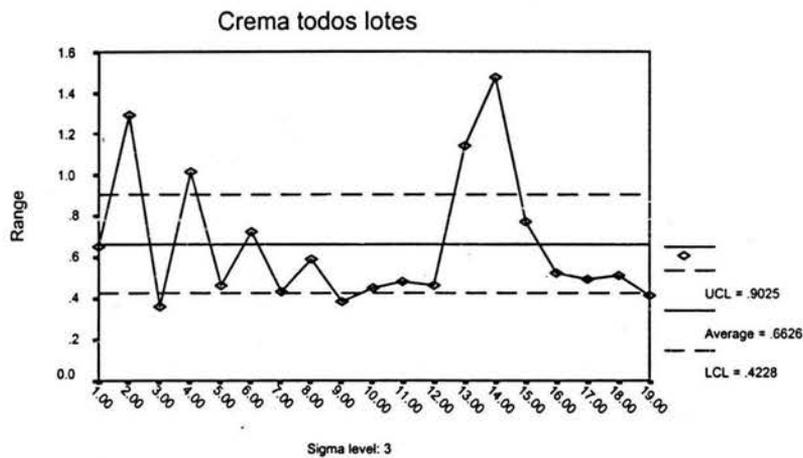
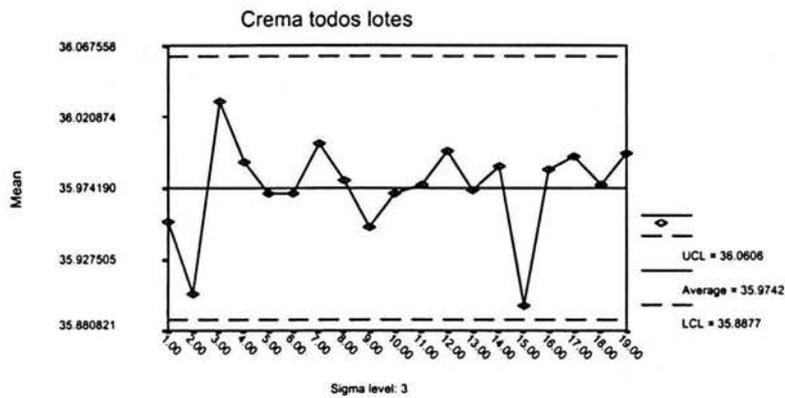
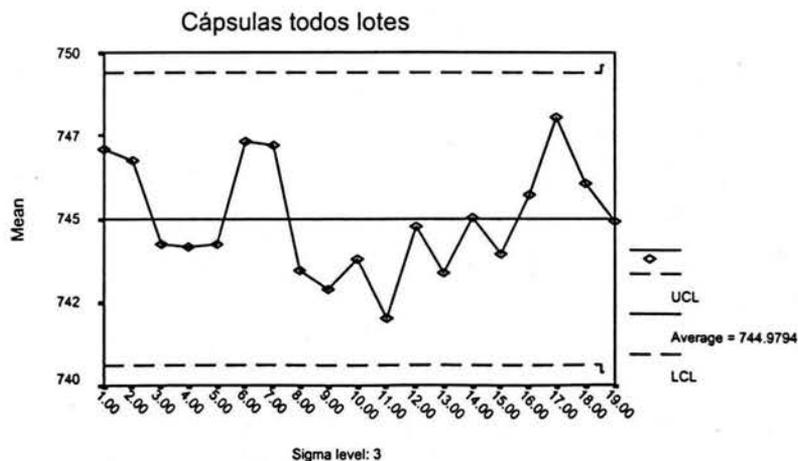


Grafico de control Todos los lotes de cápsulas



Cápsulas todos lotes

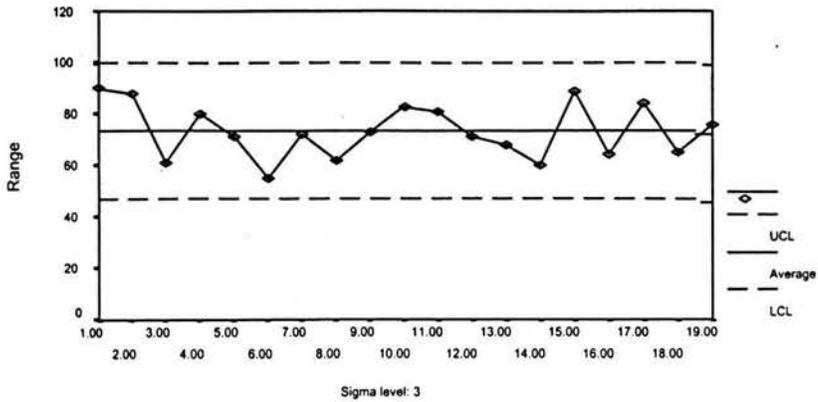
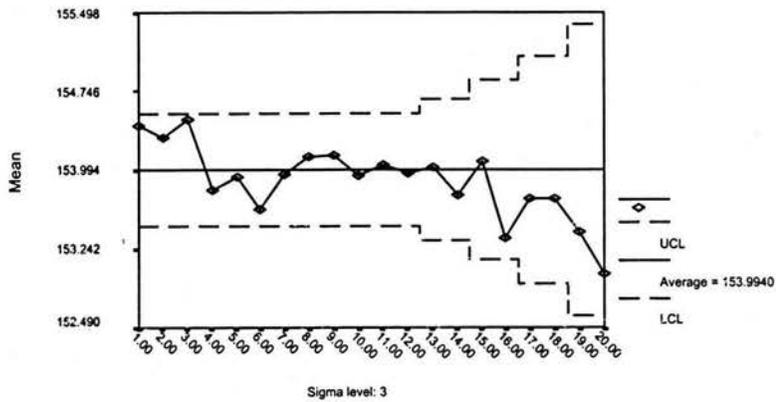
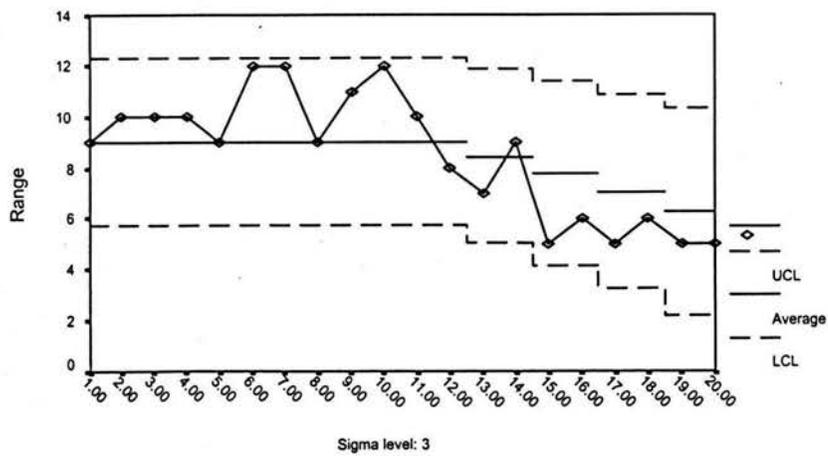


Gráfico de control todos los lotes de Tabletas

Tabletas todos lotes



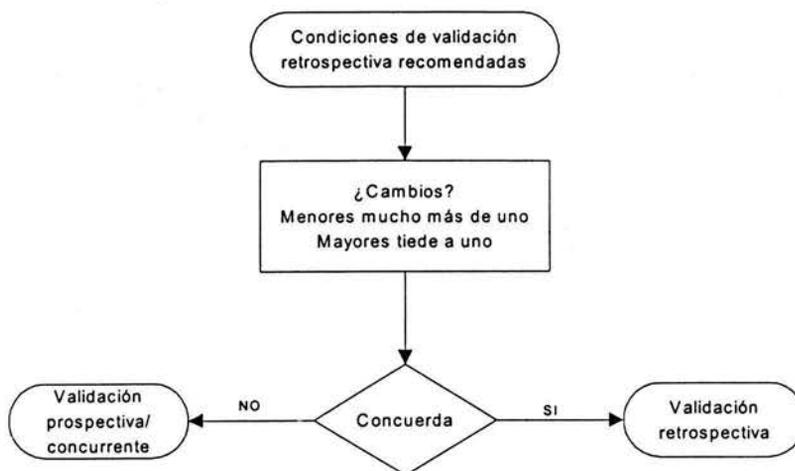
Tabletas todos lotes



VI.I) diseñar un sistema de factibilidad de validación.

VI.I.I) evaluar e identificar las tendencias históricas.

El objetivo es encontrar las condiciones de factibilidad desde revisar la integridad de la información de acuerdo al siguiente diagrama de flujo.



Metodología.

Regresión polinomial para:

Crema

Se presenta la regresión polinomial en base a la valoración donde se muestra que la tendencia por ajuste polinomial no presenta cambios pudiéndose recomendar la validación retrospectiva

Dependent variable.. VALORACION Method.. LINEAR

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R .04054
 R Square .00164
 Adjusted R Square -.02463
 Standard Error .70296

Analysis of Variance:

	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	1	.030908	.03090755
Residuals	38	18.777930	.49415605

F = .06255 Signif F = .8039

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	.002408	.009629	.040537	.250	.8039
(Constant)	19.711885	.226531		87.016	.0000

Dependent variable.. VALORACION Method.. QUADRATIC

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R	.12976
R Square	.01684
Adjusted R Square	-.03631
Standard Error	.70696

Analysis of Variance:

	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	2	.316704	.15835210
Residuals	37	18.492133	.49978739

F = .31684 Signif F = .7304

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	.031514	.039689	.530497	.794	.4322
Time**2	-.000710	.000939	-.505228	-.756	.4543
(Constant)	19.508145	.352834		55.290	.0000

Dependent variable.. VALORACION Method.. CUBIC

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R	.24920
R Square	.06210
Adjusted R Square	-.01606
Standard Error	.70002

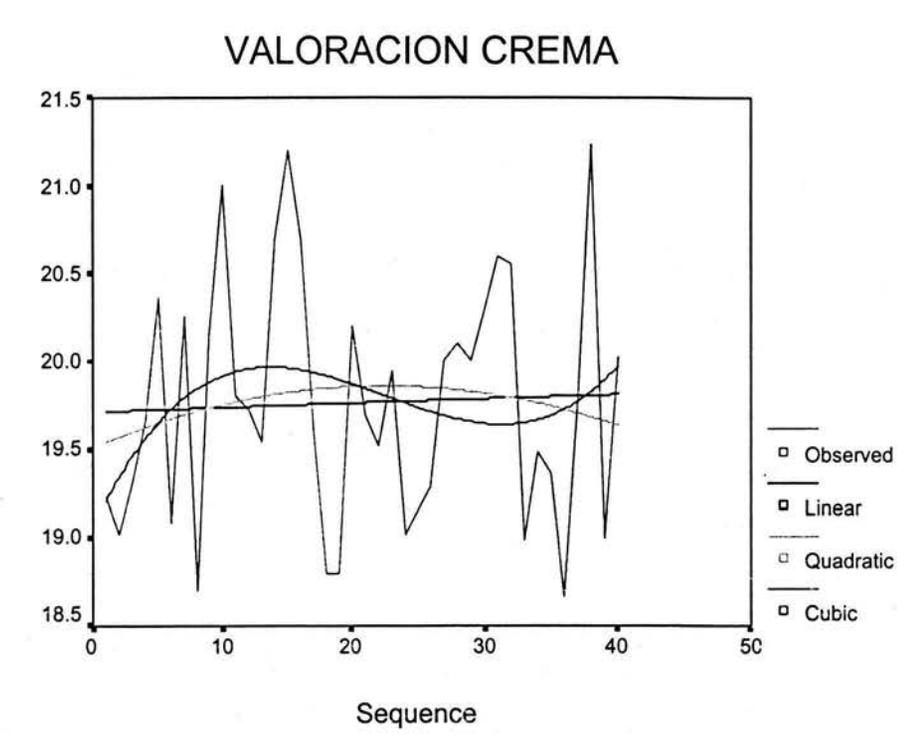
Analysis of Variance:

	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	3	1.168058	.38935263
Residuals	36	17.640780	.49002166

F = .79456 Signif F = .5050

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	.155221	.101749	2.612969	1.526	.1359
Time**2	-.008161	.005729	-5.807926	-1.425	.1629
Time**3	.000121	9.1914E-05	3.329047	1.318	.1958
(Constant)	19.059606	.487707		39.080	.0000



Cápsulas

Se presenta la regresión polinomial en base a la valoración donde se muestra que la tendencia por ajuste polinomial no presenta cambios pudiéndose recomendar la validación retrospectiva

Dependent variable.. VALORACION MZ Method.. LINEAR

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R	.00495
R Square	.00002
Adjusted R Square	-.02855
Standard Error	12.64095

Analysis of Variance:

	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	1	.13713	.13713
Residuals	35	5592.77686	159.79362

F = .00086 Signif F = .9768

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	-.005702	.194637	-.004952	-.029	.9768
(Constant)	399.888874	4.242025		94.268	.0000

Dependent variable.. VALORACION MZ

Method.. QUADRATIC

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R .18235
 R Square .03325
 Adjusted R Square -.02362
 Standard Error 12.61062

Analysis of Variance:

	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	2	185.9681	92.98407
Residuals	34	5406.9459	159.02782

F = .58470 Signif F = .5628

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	-.841822	.797474	-.731062	-1.056	.2986
Time**2	.022003	.020355	.748641	1.081	.2873
(Constant)	405.323655	6.571542		61.679	.0000

Dependent variable.. VALORACION MZ

Method.. CUBIC

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R .19147
 R Square .03666
 Adjusted R Square -.05091
 Standard Error 12.77766

Analysis of Variance:

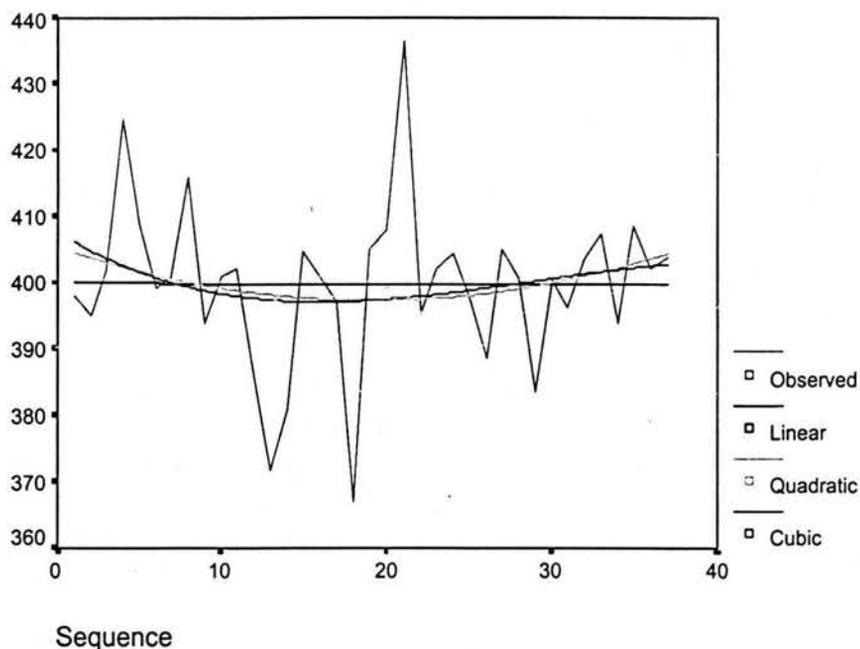
	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	3	205.0497	68.34989
Residuals	33	5387.8643	163.26862

F = .41863 Signif F = .7408

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	-1.503887	2.098436	-1.306019	-.717	.4786
Time**2	.064985	.127407	2.211051	.510	.6134
Time**3	-.000754	.002206	-.917385	-.342	.7346
(Constant)	407.558690	9.331617		43.675	.0000

VAL_MZ CAPSULAS



Dependent variable.. VALORACION DHQ

Method.. LINEAR

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R	.17408
R Square	.03031
Adjusted R Square	.00260
Standard Error	5.17705

Analysis of Variance:

	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	1	29.31667	29.316672
Residuals	35	938.06504	26.801858

F = 1.09383 Signif F = .3028

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	-.083369	.079713	-.174084	-1.046	.3028
(Constant)	200.898333	1.737305		115.638	.0000

Dependent variable.. VALORACION DHQ Method.. QUADRATI

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R .18356
 R Square .03369
 Adjusted R Square -.02315
 Standard Error 5.24345

Analysis of Variance:

	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	2	32.59377	16.296885
Residuals	34	934.78794	27.493763

F = .59275 Signif F = .5584

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	.027665	.331587	.057767	.083	.9340
Time**2	-.002922	.008463	-.239045	-.345	.7320
(Constant)	200.176615	2.732422		73.260	.0000

Dependent variable.. VALORACION DHQ Method.. CUBIC

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R .19120
 R Square .03656
 Adjusted R Square -.05103
 Standard Error 5.31441

Analysis of Variance:

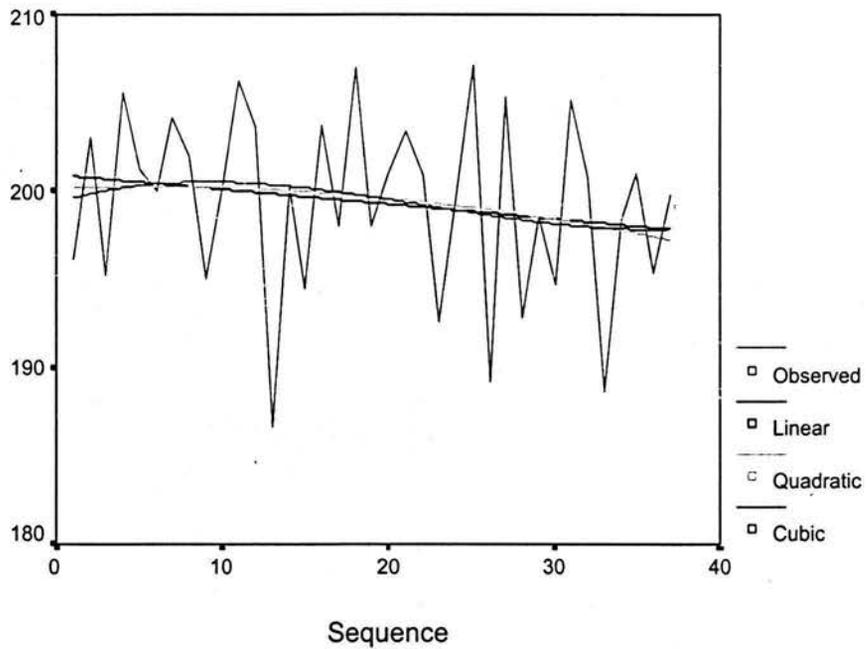
	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	3	35.36538	11.788461
Residuals	33	932.01632	28.242919

F = .41740 Signif F = .7417

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	.279990	.872769	.584651	.321	.7504
Time**2	-.019303	.052990	-1.579182	-.364	.7180
Time**3	.000287	.000917	.840681	.313	.7561
(Constant)	199.324803	3.881149		51.357	.0000

VAL_DHQ CAPSULAS



Tabletas

Se presenta la regresión polinomial en base a la valoración donde se muestra que la tendencia por ajuste polinomial no presenta cambios pudiéndose recomendar la validación retrospectiva

Dependent variable.. VALORACION Method.. LINEAR

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R .02797
 R Square .00078
 Adjusted R Square -.02551
 Standard Error .30441

Analysis of Variance:

	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	1	.0027565	.00275645
Residuals	38	3.5212554	.09266462

F = .02975 Signif F = .8640

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	.000719	.004170	.027968	.172	.8640
(Constant)	9.777208	.098096		99.670	.0000

Dependent variable.. VALORACION Method.. QUADRATIC

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R .09412
 R Square .00886
 Adjusted R Square -.04472
 Standard Error .30725

Analysis of Variance:

	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	2	.0312159	.01560793
Residuals	37	3.4927960	.09439989

F = .16534 Signif F = .8482

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	-.008466	.017249	-.329229	-.491	.6265
Time**2	.000224	.000408	.368328	.549	.5863
(Constant)	9.841500	.153343		64.180	.0000

Dependent variable.. VALORACION Method.. CUBIC

Listwise Deletion of Missing Data

Multiple R .18468
 R Square .03411
 Adjusted R Square -.04639
 Standard Error .30749

Analysis of Variance:

	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	3	.1201888	.04006292
Residuals	36	3.4038231	.09455064

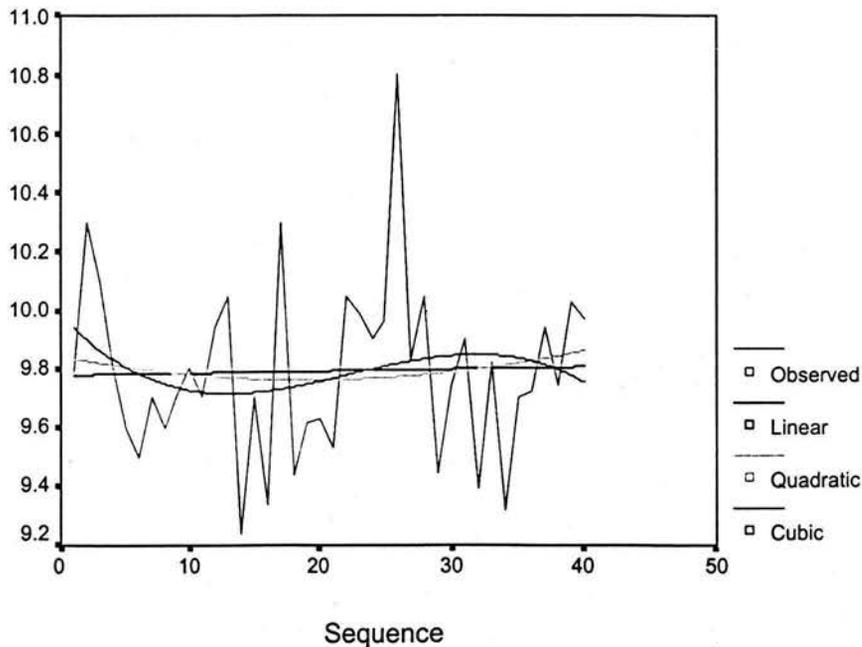
F = .42372 Signif F = .7371

**ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA**

----- Variables in the Equation -----

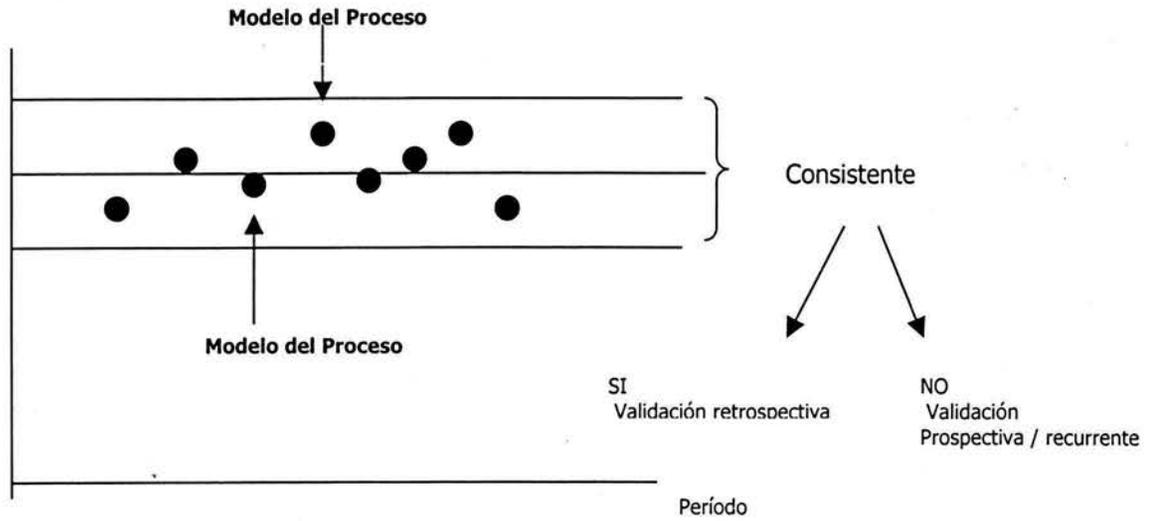
Variable	B	SE B	Beta	T	Sig T
Time	-.048457	.044695	-1.884533	-1.084	.2855
Time**2	.002633	.002516	4.328673	1.046	.3024
Time**3	-3.91653592E-05	4.0374E-05	-2.486314	-.970	..3385
(Constant)	9.986502	.214232		46.615	.0000

VALORACION TABLETAS



VI.I.II) evaluar una manera de calificar el impacto de las tendencias en base a diseño de experimentos.

A través de una serie modelos matemáticos se identifica si el proceso es consistente y se decide si se valida retrospectivamente.



En base a las **condiciones de funcionamiento** del proceso (parámetros críticos) se busca la correlación entre dichos parámetros para decidir y apoyar la validación retrospectiva

Correlaciones

Estadísticas Descriptivas

Condiciones de funcionamiento	Media	Desviación estándar	N
Presión de funcionamiento del Bombo en bar	6.5308	0.3172	39
Presión de puertas laterales del bombo en bar	3.5692	0.4531	39
Presión de puerta delantera en bar	0.9872	3.387E-02	39
Presión de entrada hacia el bombo en bar	6.6846	0.1548	39
D.P. Prefiltro en pa	258.5128	6.1639	39
Depresión en el bombo en mbar	-2.1718	0.3000	39

		Presión de funcionamiento del bombo en bar	Presión de puertas laterales del bombo en bar	Presión de puerta delantera en bar	Presión de entrada hacia el bombo en bar	D.P. Prefiltro en pa	Depresión en el bombo en mbar
Presión de funcionamiento del bombo en bar	Pearson Correlation	1.000	-.145	-.060	.465**	.217	.002
	Sig. (2-tailed)	.	.378	.715	.003	.186	.992
	N	39	39	39	39	39	39
Presión de puertas laterales del bombo en bar	Pearson Correlation	-.145	1.000	.094	-.363*	-.146	.024
	Sig. (2-tailed)	.378	.	.571	.023	.376	.885
	N	39	39	39	39	39	39
Presión de puerta delantera en bar	Pearson Correlation	-.060	.094	1.000	.112	-.258	.140
	Sig. (2-tailed)	.715	.571	.	.497	.113	.395
	N	39	39	39	39	39	39
Presión de entrada hacia el bombo en bar	Pearson Correlation	.465**	-.363*	.112	1.000	.077	-.143
	Sig. (2-tailed)	.003	.023	.497	.	.639	.384
	N	39	39	39	39	39	39
D.P. Prefiltro en pa	Pearson Correlation	.217	-.146	-.258	.077	1.000	.278
	Sig. (2-tailed)	.186	.376	.113	.639	.	.087
	N	39	39	39	39	39	39
Depresión en el bombo en mbar	Pearson Correlation	.002	.024	.140	-.143	.278	1.000
	Sig. (2-tailed)	.992	.885	.395	.384	.087	.
	N	39	39	39	39	39	39

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Como se puede observar en la tabla se encuentran variables correlacionadas con las cuales se tendrán cuidado pues son variables críticas al hacer la validación retrospectiva, sobre todo deben ser incluidas como variables a monitorear en el protocolo de validación.

En base a las **condiciones de operación** del proceso (parámetros críticos) se busca la correlación entre dichos parámetros para decidir y apoyar la validación retrospectiva

Correlaciones

Estadísticas Descriptivas

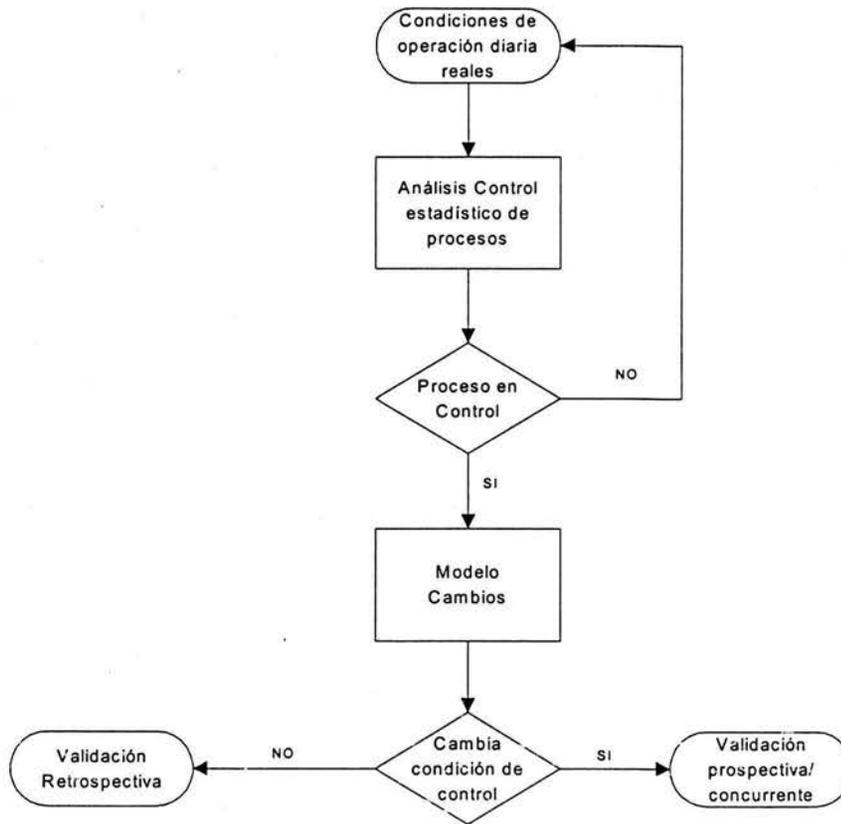
	Media	Desviación estándar	N
Velocidad de adición suspensión de recubrimiento en rpm	16.0769	0.2700	39
Velocidad de adición suspensión de brillado en rpm	15.5641	0.5523	39
Diámetro boquilla de pistola en mm	1.2410	0.1788	39
Distancia pistola-núcleos en cm	14.9487	1.1909	39

		Velocidad de adición suspensión de recubrimiento en rpm	Velocidad de adición suspensión de brillado en rpm	Diámetro boquilla de pistola en mm	Distancia pistola-núcleos en cm
Velocidad de adición suspensión de recubrimiento en rpm	Pearson Correlation	1.000	-.122	-.067	.013
	Sig. (2-tailed)	.	.459	.685	.939
	N	39	39	39	39
Velocidad de adición suspensión de brillado en rpm	Pearson Correlation	-.122	1.000	-.027	.045
	Sig. (2-tailed)	.459	.	.869	.785
	N	39	39	39	39
Diámetro boquilla de pistola en mm	Pearson Correlation	-.067	-.027	1.000	.505**
	Sig. (2-tailed)	.685	.869	.	.001
	N	39	39	39	39
Distancia pistola-núcleos en cm	Pearson Correlation	.013	.045	.505**	1.000
	Sig. (2-tailed)	.939	.785	.001	.
	N	39	39	39	39

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Como se puede observar en la tabla se encuentran variables correlacionadas con las cuales se tendrán cuidado pues son variables críticas al hacer la validación retrospectiva, sobre todo en el protocolo de validación.

VI.I.III) desarrollar un sistema de calificación de factibilidad de validación en base a tendencias y analizar el método de factibilidad de validación en varios casos reales.



Tendencia por diseño

Estadística descriptiva

	Media	Desviación Estándar	N
Dureza izquierda	7.9568	0.8859	37
Dureza derecha	8.4514	0.9356	37
Friabilidad izquierda	2.916E-02	9.445E-02	37
Friabilidad derecha	4.551E-02	6.981E-02	37

Correlaciones

		Dureza izquierda	Dureza derecha	Friabilidad izquierda	Friabilidad derecha
Dureza izquierda	Pearson Correlation	1.000	m0.746**	-0.124	-0.012
	Sig. (2-tailed)	.	0.000	0.463	0.943
	N	37	37	37	37
Dureza derecha	Pearson Correlation	0.746**	1.000	0.126	0.246
	Sig. (2-tailed)	0.000	.	0.457	0.142
	N	37	37	37	37
Friabilidad izquierda	Pearson Correlation	-0.124	0.126	1.000	0.575**
	Sig. (2-tailed)	0.463	0.457	.	0.000
	N	37	37	37	37
Friabilidad derecha	Pearson Correlation	-0.012	0.246	0.575**	1.000
	Sig. (2-tailed)	0.943	0.142	0.000	.
	N	37	37	37	37

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Como se puede observar en la tabla anterior las especificaciones son independientes por lo tanto se puede recomendar la validación retrospectiva.

Análisis de Resultados:

- La metodología cubre requisitos tradicionales de revisión de validación retrospectiva.
- Se incluye metodología estadística no propuesta antes (CEP, DOE) para el desarrollo de factibilidad.
- En base a los resultados obtenidos:
 - La presentación en Crema no es factible de validar retrospectivamente.
 - La presentación en Tabletas si es factible de validar retrospectivamente
 - La presentación en Cápsulas si es factible de validar retrospectivamente.

VII. CONCLUSIÓN

1. La metodología es útil para determinar la factibilidad de validar un proceso retrospectivamente.
2. Las tendencias especiales fueron demostradas por la técnica de Control Estadístico de Procesos.
3. Las técnicas estadísticas (Control Estadístico de Procesos, Diseño de Experimentos) evidencian las tendencias históricas.
4. Se encontró un ejemplo de No factibilidad (presentación en crema) con el cuál se demuestra la capacidad para discernir la factibilidad.

IX. BIBLIOGRAFIA

IX.I) Normas y Regulaciones

- 1) *Code of Federal Regulations*, Title 21 Part 210-211, Drugs: Current Good Manufacturing Practice.
- 2) *Guideline on General Principles of Process Validation*, May, 1987, FDA.
- 3) *NOM-059-SSA1-1993*, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Química Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos.
- 4) *NOM-176-SSA1-1998*, Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano.
- 5) *NOM-164-SSA1-1998*, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
- 6) *Guías Generales de Validación* 1989 SSA.

IX.II) Libros

- 1) Islas V, Sánchez J. F *Breve historia de la farmacia en México y en el mundo*, primera edición, Asociación Farmacéutica Mexicana, México 1992.
- 2) Guerrero G VM., *Análisis estadístico de series de tiempo económicas*, segunda edición, Thomson México 2003
- 3) Kuehl R O *Diseño de Experimentos* segunda edición editorial Tomson editores México 2001
- 4) Montgomery D C., *Control Estadístico de la Calidad*, Editorial Grupo editorial Iberoamérica, México 1991.
- 5) Montgomery D C. Runger G C, *Probabilidad y Estadística aplicadas a la ingeniería* Segunda edición, Editorial Limusa Wiley, México 2002.

IX.III) Referencias

- 1) Harrison W K, Colin G D *Sociotechnical Reasons for the De-evolution of Statistical Process Control*, Quality Management Journal January 2002 vol 9 Issue 1
- 2) Layloff, Nasr M, et al. *The FDA Regulatory Methods Validation Program*. J. Pharmaceutical Technology, January 2000:30-42.
- 3) Mariscal A S, Francis G R *Gestión de la calidad y diseño de experimentos: herramientas poderosas para la competitividad empresarial*. Maestría y Especialidad de Aseguramiento de la Calidad Facultad de Tecnología de la Universidad de La Habana Cuba. 2002.

IX.IV) World Wide Web:

- 1) Barca, R.G., Control Estadístico de Procesos (Junio 2001)
<http://www.calidad.com.ar/calid111.html> (Acceso Agosto 2, 2002)
- 2) Control Estadístico de Procesos (Febrero 2001)
<http://www.calidad.com.ar/controe7.html> (Acceso Agosto 2, 2002)
- 3) Lefcovich, Mauricio "Control y reducción de costos mediante el control estadístico de procesos" (Septiembre 05, 2003)
<http://www.gestipolis.com/recursos/documentos/fulldocs/ger1/controlproces.htm> (Acceso Febrero 2, 2004)