



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN LA APLICACIÓN DE CALIDAD DESDE EL
DISEÑO EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
BIÓLOGA**

PRESENTA

ANA KAREN CASTILLO MORALES

CD. MX.

NOVIEMBRE, 2022



JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: MIRANDA CALDERON JORGE ESTEBAN



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.

VOCAL: FLORES MARROQUIN ELSA
SECRETARIO: VILLANUEVA MARTINEZ NORMA ANGELICA
1er. SUPLENTE: MARIN AGUILAR MARCELA MIRELLE
2° SUPLENTE: LEYVA GOMEZ GERARDO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO, UNIDAD XOCHIMILCO

Asesor del tema: Jorge Esteban Miranda Calderón

Sustentante: Ana Karen Castillo Morales

DEDICTORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

Con enorme orgullo a mis familiares y maestros que me han apoyado en este camino del aprendizaje de la vida. A la UNAM, que ha forjado en mí no sólo la enseñanza académica, si no valores, conciencia universitaria, amigos y el aprendizaje de una hermosa ciencia en pro de la humanidad.

A la Facultad de Química y a la Universidad Autónoma Metropolitana de Xochimilco por abrirme sus puertas, sobre todo en el área de las ciencias químico-farmacéuticas, desarrollando nuevos conocimientos y proyectos.

¡México, pumas, UNIVERSIDAD!

“Por mi raza hablará el espíritu”

José Vasconcelos

1. ÍNDICE

CONTENIDO	Pág.
1. ÍNDICE	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. MARCO TEÓRICO	6
a. Calidad por Diseño	6
b. Control Estadístico de Procesos	18
4. OBJETIVOS	34
5. MÉTODOS	35
6. RESULTADOS	36
a. Capacidad de proceso en el llenado de Cápsulas de gelatina dura.	
b. Capacidad de proceso para la producción de Comprimidos	
c. Capacidad de proceso para la etapa de recubrimiento (film coating) de núcleos.	
7. ANÁLISIS DE RESULTADOS	57
8. CONCLUSIONES	59
9. REFERENCIAS	60
10. BIBLIOGRAFÍA	61
11. ANEXOS	65

2. INTRODUCCIÓN

La calidad dentro de la industria farmacéutica es un concepto que ha evolucionado mucho desde hace más de un siglo. En sus inicios, como en muchos otros giros industriales, la calidad del producto se analizaba después de haber sido elaborado el producto. Sin embargo, también fue adoptando a lo largo del tiempo las herramientas estadísticas capaces de evaluar la calidad del producto antes, durante y después del proceso productivo. Para la industria farmacéutica, la gestión del conocimiento ha significado la evolución de la calidad; de hecho, el actual entorno regulatorio concerniente a la regulación de medicamentos enfatiza el uso de un conocimiento del rendimiento del producto sobre una variedad de atributos de materiales, opciones de proceso de producción y parámetros de proceso para identificar riesgos potenciales para la seguridad del paciente y la calidad del producto.

La armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano impulsado por el Comité Internacional sobre Armonización (ICH, por sus siglas en inglés), a través de las guías ICH Q8 sobre desarrollo farmacéutico, ICH Q9 sobre gestión de riesgos de calidad e ICH Q10 sobre sistemas de calidad, facilitan y fomentan la pronta adopción de nuevos avances tecnológicos y la implementación de sistemas modernos de calidad que aumentarían la eficiencia de fabricación por parte de la industria farmacéutica. Las herramientas y técnicas innovadoras basadas en el riesgo permiten diseñar productos y procesos para cumplir con los objetivos de calidad predefinidos. La guía ICH Q8 introduce el concepto de Calidad por Diseño, cuyo concepto principal es el reconocimiento de que la calidad no se puede probar en los productos, sino que debe ser incorporada, por diseño. El objetivo es crear calidad en el producto y no depender de las pruebas del producto final.

Para construir eficientemente la calidad en los productos y facilitar la gestión basada en el conocimiento se deben utilizar los principios del diseño estadístico de experimentos y las principales herramientas para el análisis y control estadístico de procesos.

Dicho lo anterior, es importante recordar que la variabilidad del proceso no se puede ignorar y debe cuantificarse y minimizarse o reducirse lo más posible o al menos mantenerla dentro de unos límites. El Control Estadístico de Procesos (CEP) es un método estadístico útil para alcanzar esta meta. Dado que su aplicación principal es durante la producción, puede decirse que contribuye a buscar una mejora constante en la calidad de un producto. El complemento adecuado al CEP son las siete herramientas de la calidad, de las cuales, las cartas control son de gran importancia para la monitorización de las variables de salida en los procesos farmacéuticos. Un estadístico para medir la variabilidad es la capacidad de procesos (C_p), que consiste en determinar la amplitud de la variación natural del proceso para una característica de calidad dada en función de las especificaciones predeterminadas.

Por otro lado, es importante recordar que es imposible conocer o entender la capacidad de un proceso impredecible o altamente variable. La variabilidad es parte de nuestra vida diaria y obviamente está presente en los procesos y cuando no se tiene control de ello es cuando ocurren resultados fuera de especificaciones o no conformes, por lo tanto, es necesario entender las causas de la variación en los procesos para reducirla lo más posible.

Esto debería incluir mediciones de la capacidad del proceso basadas en la variabilidad inherente de un proceso de fabricación farmacéutica en un estado de control estadístico y análisis de tendencias del proceso de fabricación a medida que se adquiere experiencia adicional durante el ciclo de vida.

La aplicación de un enfoque de Calidad por Diseño (QbD, por sus siglas en inglés) al desarrollo de productos debería reducir la variabilidad y los defectos del producto, resultando en un producto y proceso más robusto y de calidad, mejorando las eficiencias de fabricación (reducción de costos debido a menos fallas de productos y menos desperdicio) y la gestión de cambios posteriores a la aprobación, además de proporcionar ventajas y oportunidades tanto para la industria como para las instancias reguladoras.

3. MARCO TEÓRICO

a. CALIDAD POR DISEÑO

El desarrollo de un producto farmacéutico es un proceso increíblemente completo, complejo, exigente, arriesgado y costoso; el cual necesita de mucho trabajo duro, intercambio de ideas, experiencia técnica, y tecnología de punta. Todo con el fin de conseguir productos farmacéuticos seguros, eficaces, con un comportamiento reproducible, y sobre todo que cubran las necesidades del usuario o paciente. En las últimas décadas, la industria farmacéutica se ha convertido en un sector con una de las regulaciones más exigentes en cuanto a procurar la calidad, que la obliga a actualizar continuamente sus procesos e innovar con productos farmacéuticos que cumplan con los requerimientos de las agencias regulatorias. La calidad por diseño (QbD, por sus siglas en inglés) es una filosofía que plantea una serie de lineamientos y herramientas, para que la industria farmacéutica tenga la posibilidad de desarrollar y fabricar productos farmacéuticos de primera calidad, de manera consistente y más eficiente; poniendo de manifiesto un enfoque revolucionario centrado en las necesidades del paciente, y en la construcción de la calidad del producto desde su planteamiento y hasta su comercialización.

La definición de calidad depende en gran medida de las características del producto o servicio del cual se trate. Dentro de la industria farmacéutica, la calidad de un producto farmacéutico siempre lleva implícito un proceso que hace posible la transformación de elementos de entrada en resultados, e involucra a un conjunto de recursos y actividades interrelacionados. Este proceso además incluye una serie de controles que permiten monitorear variables de respuesta relacionadas con la calidad del producto farmacéutico. La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, define la calidad de un producto farmacéutico como el cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. Esta definición contempla dos aspectos fundamentales en el desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos, los cuales son el cumplimiento de especificaciones, que se refiere a una serie de características medibles preestablecidas que debe tener el producto; y el otro es la aptitud de uso,

que considera que dicho producto cumplirá con la función para la cual fue diseñado, y que es totalmente seguro de administrarse al paciente.

Existen diferentes problemas relacionados con la mala calidad de los productos farmacéuticos, los cuales surgen en las distintas etapas tanto de desarrollo como de producción y control de calidad. Estos problemas se atribuyen a la variabilidad de diversos factores, que al combinarse dan como resultado un producto terminado con una alta variabilidad, lo cual es difícil de predecir y solo se observa una vez que el proyecto está en marcha. La variabilidad de las materias primas, la falta de automatización y control de procesos de fabricación, elección inadecuada de los parámetros del producto y el proceso, por mencionar algunos de estos factores, son fuentes de variación que pueden convertirse en los principales responsables de la retirada del mercado de un producto farmacéutico.

Antecedentes de la QbD

La QbD no es un concepto nuevo, fue formulado por el Dr. Joseph M. Juran, un ingeniero estadounidense, a principios de la década de 1970 a través de su famoso libro "Juran on Quality by Design", que luego fue adoptado por varias áreas impulsadas por la tecnología como las industrias de telecomunicaciones, automotriz y aviación, dedicadas a el desarrollo de productos y servicios de alta calidad. Posteriormente, el concepto fue adoptado por las industrias del sector de la salud, y especialmente utilizado por los fabricantes de dispositivos médicos en la década de 1990.

No fue sino hasta el 2004 cuando la QbD entró a la industria farmacéutica, cuando la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) tomó la iniciativa para mejorar los estándares de fabricación farmacéutica. Publicando un documento conceptual que resaltaba la visión de agencia para revolucionar el paradigma de la calidad en la forma de "GMPc farmacéuticas para el siglo XXI". Esta iniciativa informó sobre el establecimiento de principios de Tecnología Analítica de Procesos (PAT) y describió numerosas filosofías de QbD, lo que fue un paso adelante hacia la modernización de las estrategias de aseguramiento de la calidad en el desarrollo farmacéutico y en la práctica regulatoria. En consecuencia, hubo un

rejuvenecimiento en los sectores de fabricación farmacéutica de formas farmacéuticas sólidas.

Esto llevó al origen de pensamientos innovadores y la implementación de nuevas tecnologías científicas desde la perspectiva QbD para productos farmacéuticos novedosos en 2005. Esto permitió a la FDA brindar flexibilidad en la supervisión regulatoria, lo que revolucionó la eficiencia en el desarrollo de nuevos productos, en la presentación de registros y también las fases posteriores a la aprobación. Además, la implementación de estos sistemas de calidad, facilitan la innovación científica y la mejora continua a lo largo del ciclo de vida del producto.

En concordancia a las iniciativas de la FDA, el Comité Internacional de Armonización (ICH) instituyó tres directrices regulatorias para la implementación de la cultura de la calidad en la práctica del desarrollo farmacéutico, que establecen el concepto de QbD como un enfoque holístico, que ofrece productos farmacéuticos robustos de alta calidad. Estas incluyen las guías ICH Q8, Q9 y Q10, que actúan en conjunto para potenciar el desarrollo de la calidad farmacéutica. La ICH Q8 tiene como objetivo principal que el desarrollo farmacéutico diseñe un producto de calidad, cuyo proceso de fabricación ofrezca un rendimiento consistente con lo previsto. La ICH Q9 apunta principalmente a los principios de gestión de riesgos de calidad que, como parte de un sistema de calidad, ayuden a identificar la probabilidad ocurrencia y severidad de una eventualidad. La ICH Q10 describe las características de un Sistema de Calidad Farmacéutica, basándose en los principios establecidos por la Organización Internacional de Normalización (ISO) relacionados con las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), que complementa las pautas establecidas por las ICH Q8 y Q9 en la mejora integral de la calidad.

Ventajas de la QbD

La QbD farmacéutica se describe como una filosofía que plantea el desarrollo de productos y procesos farmacéuticos utilizando enfoques sistemáticos y principios científicos racionales para lograr la calidad objetivo en el producto final. Actualmente la QbD ha ganado una aceptación considerable en toda la industria farmacéutica y

ha funcionado con éxito durante las últimas décadas. Muchas plantas y laboratorios farmacéuticos han influido en la comprensión y aceptación de los principios de QbD al ejecutar enfoques de fabricación pioneros, como el desarrollo continuo y el examen de versiones en tiempo real.

La industria farmacéutica logra una comprensión superior del producto y el proceso, lo que se traduce en menos fallas en los lotes, un control más eficiente y efectivo del proceso de escalamiento, un mayor retorno de la inversión, y en consecuencia un ahorro en tiempo y costos de producción. Además, el desarrollo basado en un enfoque de QbD facilita la identificación y mitigación riesgos, reduce costos y el número de pruebas, permite una mayor confianza en la validación de procesos, coherencia entre lotes, reduce el tiempo de aprobación de un nuevo producto y su llegada al mercado, junto con un número reducido de rechazos de lotes y retiro de productos del mercado, lo que conduce a una mayor disponibilidad de medicamentos ayudando a superar los problemas de escasez de medicamentos. Además, también brinda mejores oportunidades para una supervisión regulatoria más ágil y flexible.

Aplicaciones de la QbD en el desarrollo farmacéutico

El uso de las diferentes herramientas de QbD está muy extendido en todas las etapas del desarrollo de productos farmacéuticos, que comprende desde el desarrollo de fármacos, formulaciones, métodos analíticos, procesos de fabricación, estudios de bioequivalencia, y hasta en la vigilancia posterior a la comercialización.

La QbD es una herramienta muy versátil para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos seguros y robustos, incluso para el desarrollo de productos genéricos. Un laboratorio farmacéutico dedicado al desarrollo puede obtener el máximo beneficio de la QbD, el cual consiste en lograr un entendimiento del producto y su proceso, para resolver problemas a nivel comercial. De esta forma, es capaz de optimizar el rendimiento de sus procesos, junto con el desempeño terapéutico del producto farmacéutico, con el fin de cubrir las necesidades no satisfechas del paciente. Es posible que en la actualidad no se disponga de un

conocimiento completo para la implementación efectiva de la QbD, por lo que la experiencia interna y el ahorro de recursos siguen siendo los dos principales preceptos que conducen el desarrollo de un producto genérico. De ahí la importancia de que las agencias reguladoras fomenten la “verificación continua” más allá de tres lotes de validación; invitando a los fabricantes de genéricos a informarse sobre sus necesidades relacionadas con respecto a instalaciones, equipo y materiales antes de iniciar un nuevo proyecto.

La filosofía de QbD involucra una lista de elementos y pasos fundamentales para lograr una comprensión definitiva del producto y el proceso. Estos incluyen la definición del Perfil del Producto Objetivo (TPP, por sus siglas en inglés), Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTPP, por sus siglas en inglés), la identificación de los Atributos Críticos de la Calidad (CQA, por sus siglas en inglés), de los Atributos Críticos de Materiales (CMA, por sus siglas en inglés) y de los Parámetros Críticos del Proceso (CPP, por sus siglas en inglés), la identificación de espacios de diseño y las estrategias de control enfocadas en la mejora continua.

– *Paso I: Determinación de los objetivos del producto farmacéutico*

La fase inicial del plan de desarrollo de productos farmacéuticos comienza al asumir el objetivo de lograr las características de calidad del producto objetivo. Aquí se define el QTPP, que normalmente constituye un resumen prospectivo y dinámico de las características de calidad del producto farmacéutico. A través del control de calidad, el QTPP garantiza la seguridad y eficacia del producto farmacéutico en los pacientes. Se establece a través de un extenso ejercicio de lluvia de ideas entre los equipos directamente involucrados con las diferentes etapas de desarrollo de productos, incluidos el de síntesis de sustancias farmacéuticas, desarrollo analítico, desarrollo de formulaciones, asuntos regulatorios y desarrollo de fabricación. El cual debe dar como resultado un QTPP centrado en el paciente, que guíe el desarrollo del diseño del producto farmacéutico.

– *Paso II: Identificación de las directrices críticas de la calidad*

Después de definir el QTPP, el segundo paso consiste en identificar las directrices clave de la calidad o características medibles del producto farmacéutico también conocidas como Atributos Críticos de la Calidad (CQA's), que pueden ser útiles para regular la consistencia de la calidad del producto. A menudo, los CQA's también se consideran ramificaciones de los elementos del QTPP, que exhiben un impacto directo en la seguridad y eficacia del medicamento. Las posibles variedades de CQA's incluyen atributos físicos, químicos, biológicos o microbiológicos del producto. Estos se mantienen dentro de un límite, rango o distribución apropiados para asegurar la calidad deseada del producto. La diversidad de los CQA's en un producto farmacéutico incluye a los atributos del fármaco o principio activo, de los excipientes, y del material de empaque. La identificación de los CQA's principales del QTPP se basa en la gravedad del daño que un paciente puede sufrir, debido a su participación en la falla del producto.

– *Paso III: Priorizar las variables de entrada*

Las variables de entrada asociadas con los CQA's del producto generalmente incluyen a los atributos de los materiales (MA) y parámetros de proceso (PP). Estos son parámetros independientes relacionados con el rendimiento del producto y/o proceso, que influyen directamente en los CQA's. Los MA's incluyen a los parámetros del principio activo y de los excipientes, mientras que los PP's a las variables asociadas con las diferentes operaciones unitarias involucradas en las diferentes etapas de fabricación del producto. Los MA's y/o PP's críticos en cualquier producto farmacéutico, se pueden identificar priorizando los factores de entrada con base en la bibliografía, el conocimiento y experiencia previos sobre productos similares y/o relacionados.

– *Paso IV: Gestión de Riesgos de la Calidad (QRM)*

La QRM es un enfoque racional utilizado para priorizar los CMA's y CPP's mediante la asignación de puntajes de riesgo formales, a cada uno de los factores relacionados con el producto y/o el proceso. Como se describe en la guía ICH Q9, se emplean diagramas de Ishikawa o de espina de pescado, para establecer una relación de causa y efecto entre las variables de entrada que afectan a los CQA's

del producto farmacéutico. En este tipo de diagramas causa-efecto, se destacan las causas atribuibles de la variabilidad del producto o proceso y su impacto en los CQA's del producto farmacéutico. Además, la aplicación de la QRM ayuda a identificar los factores críticos para la calidad del producto intermedio o terminado, al asignar clasificaciones de riesgo como:

- Riesgo bajo: riesgo aceptable que requiere de mitigación.
- Riesgo medio: riesgo moderado, pero aceptable, que a veces requiere de mitigación.
- Alto riesgo: riesgo severo, no aceptable y de mitigación necesaria.

El proceso general de gestión de riesgos (Figura 6) generalmente involucra tres pasos diferentes: evaluación, control y revisión de riesgos. Una serie de herramientas de evaluación de riesgos se enumeran en la ICH Q9, que incluyen Matriz de Comparación (CM), Matriz de Estimación de Riesgos (REM), Análisis de Modo y Efecto de Falla (FMEA), Análisis de Operabilidad de Peligros (HAZOP) y Puntos de Control Críticos de Análisis de Peligros (HACCP). Entre estas técnicas, REM y FMEA se emplean en mayor medida para el desarrollo de productos; en donde REM utiliza diferentes niveles de riesgo, es decir, clasificación de riesgo bajo, medio y alto en función de su gravedad y ocurrencia, mientras que FMEA utiliza puntuación en una escala de 1 a 10 para clasificación de riesgo según la gravedad, ocurrencia y detectabilidad.

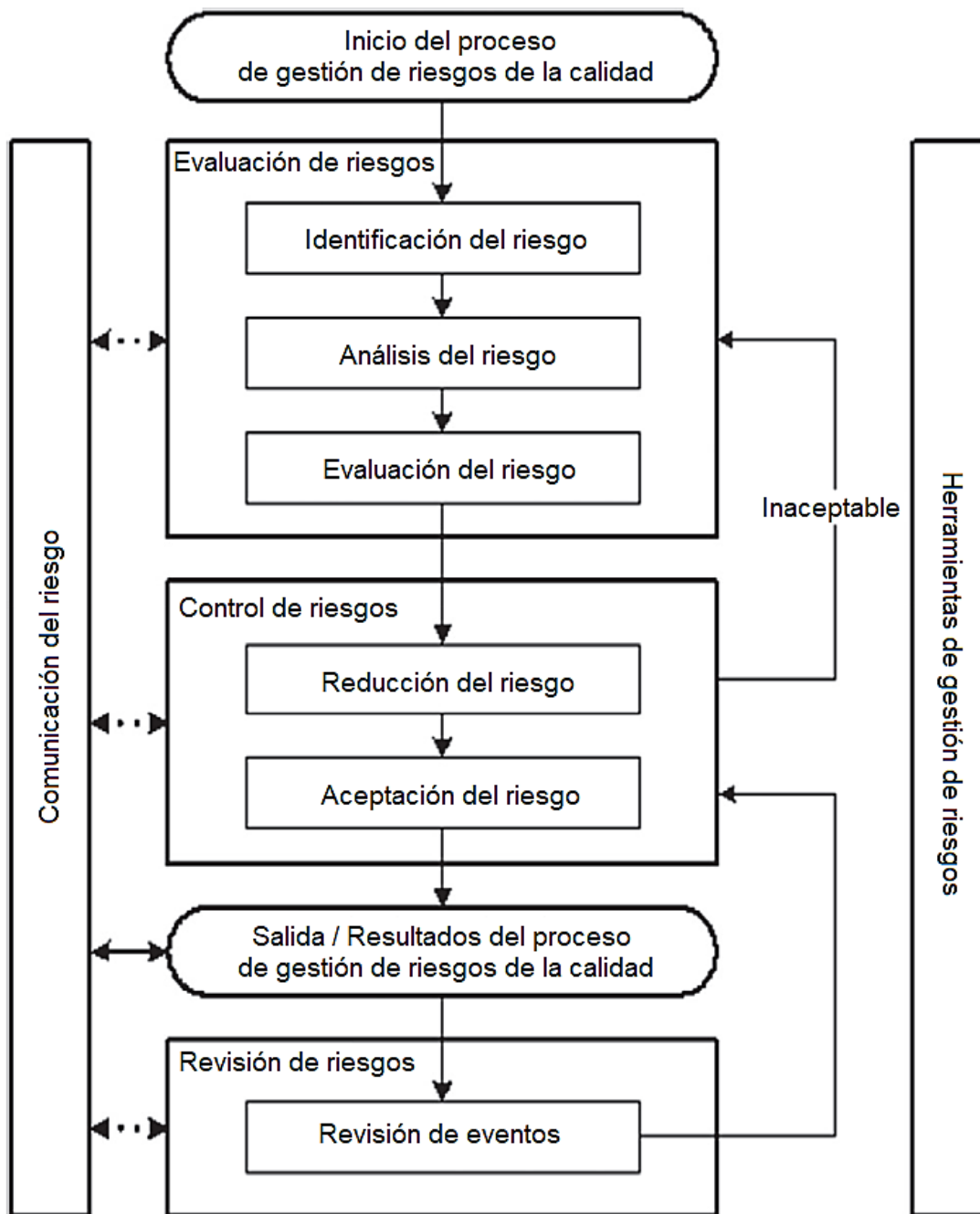
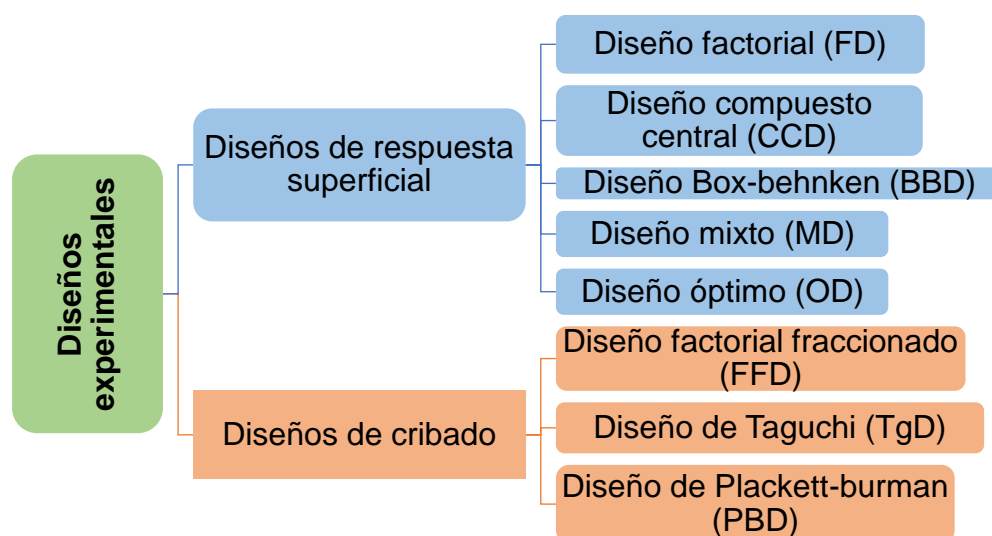


Figura 6. Aplicación de la gestión de riesgos de calidad (QRM) en el desarrollo farmacéutico. (Guía tripartita armonizada de la ICH Q9 — Gestión de riesgos de calidad, 2005).

– Paso V: Estudio de detección de factores

Adicionalmente al estudio de evaluación de riesgos, se realiza también el estudio de detección de factores para identificar los "factores vitales", de los muchos posibles que en realidad influyen en el rendimiento del producto farmacéutico. Aquí se utilizan diseños experimentales de cribado de baja resolución, para realizar el estudio de factores; dentro de estos diseños tenemos a los de factorial fraccionado, de Taguchi, de Plackett-Burman, de cribado óptimos, de parcela dividida, entre otros. Estos diseños requieren un número mínimo de experimentos para identificar el efecto principal de los factores, también denominados diseños sobresaturados. Con un diseño de cribado, la influencia de los factores y su significancia estadística se pueden evaluar fácilmente empleando gráficos de distribución normal de una cola y gráficos de Pareto. Los diferentes tipos de diseños experimentales se pueden clasificar en diseños de respuesta superficial y en diseños de cribado o detección.



Ejemplos de tipos de diseño experimental durante la optimización de la QbD.

– *Paso VI: Estudio de optimización de factores*

El estudio de optimización de factores se realiza utilizando diseños de respuesta superficial de alta resolución adecuados. Donde los factores obtenidos en el ejercicio de selección se utilizan para el de optimización. Los diseños factorial completo, compuesto central, de Box-Behnken, el óptimo y el mixto, son los diseños comúnmente empleados para la optimización de la respuesta superficial. Estos

diseños ayudan a mapear las respuestas y los CQA's con base en los objetivos estudiados al establecer los niveles de CMA's en niveles altos, medios o bajos.

– *Paso VII: Identificación del espacio de diseño y formulación óptima*

El espacio de diseño es una región de interés multidimensional dentro de la región de operatividad (también conocida como espacio de conocimiento). Está constituido por los niveles de CMA's con los CQA's, y emplea enfoques tanto matemáticos como gráficos. Puede haber múltiples variantes del espacio de diseño, como escala de laboratorio, escala piloto y escala comercial. Sin embargo, el espacio de diseño a escala comercial es el que tiene una importancia regulatoria real. Dentro del espacio de diseño, se identifica internamente una región más estrecha y restringida donde existe un control más estricto de los parámetros del producto y del proceso, que se denomina espacio de control. Sin embargo, el espacio de control no tiene importancia regulatoria con respecto al proceso de revisión y aceptación.

Paso VIII: Estrategia de control y mejora continua

La estrategia de control se define como un resumen de varios parámetros críticos relacionados con el producto y el proceso (CMA/ CPP), que se emprenden al final de la fase de desarrollo del producto, es decir, después de la ampliación en la planta piloto y del lote a nivel comercial. Además, la estrategia de control es un elemento dinámico del concepto de QbD y puede cambiarse con el tiempo. El planteamiento adecuado de la estrategia de control ayuda a lograr una mejora continua a lo largo del ciclo de desarrollo del producto.

El ciclo de vida completo de un producto basado en QbD comienza describiendo el perfil de calidad de producto objetivo (QTPP), este pretende cumplir con los requisitos del paciente. Luego se establecen los atributos críticos de calidad (CQA) del producto terminado, que deben garantizar que los productos manufacturados cumplan en todo momento con el QTPP. Finalmente, el enfoque científico y el enfoque basado en el riesgo permiten planificar un proceso industrializado y una estrategia de control que aseguren que el producto se encuentre de forma rutinaria con los CQA's preferidos.

Las características químicas y farmacológicas del Ingrediente Farmacéutico Activo (API, por sus siglas en inglés), son atributos críticos de calidad para tener en cuenta en el desarrollo de productos farmacéuticos. Sin embargo, el objetivo clave bajo el enfoque de QbD, el cual es satisfacer las necesidades del paciente, señala los atributos críticos que el producto farmacéutico tendrá al final. Una vez establecidos estos atributos de calidad, se procede al desarrollo del proyecto con una sólida base científica, y un enfoque sistemático relacionado con el riesgo, esto con el fin de lograr los objetivos predefinidos, donde la comprensión de los componentes en las distintas etapas es un valor añadido de este concepto holístico. Aquí, un modelo estricto de fabricación permite controlar los CQA's, lo que ayuda generar de manera reproducible un producto de calidad robusta. Por ejemplo, mediante QbD se puede llevar a cabo la optimización de nuevos procedimientos para la formulación de comprimidos de forma organizada y productiva, mediante el control de factores cruciales como son las propiedades del polvo y la granulación considerados dentro de los CQA's. Esto permite evitar defectos prematuros de las tabletas, pero sobre todo reduce radicalmente el tiempo de la etapa de escalamiento, la cual se considera como una fase complicada del desarrollo de comprimidos, permitiendo a los científicos formuladores resolver problemas a nivel piloto, resultando en desarrollos más rápidos. Esto gracias a las directrices de la FDA como la de "Implementación de sistemas de calidad para la fabricación de cGMP", que sentó las bases para una perspectiva de evaluación regulatoria interesada en los procesos de transferencia tecnológica de formulaciones y procesos innovadores.

Regularmente los comprimidos son desarrollados a una escala piloto comparativamente pequeña, y posteriormente son elaborados con un proceso a una escala comercial. Se han observado casos donde no fue posible la optimización absoluta durante la fase de escalamiento, de la mayoría de las operaciones unitarias del proceso de fabricación, debido a limitaciones de tiempo. En los cuales el fabricante decidió continuar con el proceso de optimización utilizando un enfoque prospectivo de QbD, previendo con éxito los problemas de procesamiento como; mayor friabilidad y bajo poder de desintegración de los núcleos de las tabletas. Esto es solo un ejemplo de las amplias ventajas del paradigma de QbD, que revela a su

vez, que la implementación apropiada de estrategias innovadoras de desarrollo de nuevos productos farmacéuticos de dosificación sólidas permite obtener resultados seguros, más eficientes e incluso más rentables.

En un análisis de riesgo se utilizan comúnmente métodos estadísticos como el análisis de varianza (ANOVA, por sus siglas en inglés) y las regresiones lineales múltiples, para estimar las consecuencias en una investigación. El ANOVA se usa para resolver la significancia de cada factor y las interacciones entre estos, mientras que la regresión lineal múltiple se usa para obtener la ecuación de las variables. El espacio de diseño es la combinación e interacción multifacética de algunos atributos de los materiales y parámetros de proceso, que han demostrado asegurar la calidad. Usualmente un cambio significativo no es observado cuando se trabaja dentro del espacio de diseño, sin embargo, un cambio fuera de él puede iniciar una alteración al proceso de registro del medicamento.

Varios científicos han discutido sobre la posición actual, los aspectos futuros y el papel principal de la QbD en la industria moderna. El científico Andrew Prpich realizó el modelado de productos farmacéuticos para el escalamiento del recubrimiento de tabletas. Utilizó dos modelos básicos de recubrimiento con un enfoque de QbD para deducir los parámetros operativos para el escalamiento de Vareniclina IR. Y describe el impacto trascendental del espacio de diseño basado en QbD sobre el escalamiento. El enfoque de QbD en la fabricación de productos farmacéuticos por granulación húmeda, donde se evalúan modelos utilizados en planes y escalamientos anteriores, también ha evolucionado.

La inclusión de la calidad por diseño en los procesos de desarrollo de la industria farmacéutica resulta una inversión favorable por permitir la generación estructurada de conocimiento sobre el producto, el cual será de utilidad durante todo su ciclo de vida e incluso para llevar a cabo mejoras. Finalmente, tras aplicar los principios de QbD se logrará contar con la información completa del desarrollo, obteniéndose así la información necesaria para demostrar la calidad del producto y por tanto el cumplimiento regulatorio.

b. CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESO

Preámbulo del CEP

En la industria farmacéutica, la calidad es el tema clave que debe abordarse por encima de todos los demás y uno de los principios de garantía de calidad menciona que el reconocimiento de la calidad no puede probarse en los productos, sino debe incorporarse por o desde el diseño. Por lo tanto, las definiciones de calidad en la producción de medicamentos generalmente giran en torno a las características tangibles del producto, las cuales son esenciales para el cumplimiento terapéutico para el cual está destinado.

Para garantizar la calidad del producto es necesario tener control del proceso. Controlar un proceso significa comprender y gestionar los elementos que lo constituyen de modo que el producto sea predecible y satisfactorio. Cuando se alcanza tal situación, se dice que el proceso está en estado de control. La capacidad de un proceso de fabricación se suele interpretar como su aptitud para producir artículos de acuerdo con las especificaciones. También se suele interpretar como la aptitud del proceso o de una sola máquina para cumplir los límites de tolerancia. El análisis de la capacidad de un proceso deberá realizarse cuando dicho proceso esté bajo control. Dicho análisis se suele iniciar cuando se necesita estudiar un nuevo proceso, cuando se ha modificado alguna de las partes esenciales del proceso, cuando se han sustituido una o más máquinas, cuando ha habido un reajuste en el funcionamiento de las máquinas, cuando los gráficos de control muestran cierta inestabilidad, etc.

El análisis estadístico de la capacidad del proceso suele comenzar con un estudio de éste para realizar estimaciones de los parámetros fundamentales que definen su funcionamiento; especialmente, de los parámetros que determinan su variabilidad. Este último aspecto es esencial, puesto que se puede considerar como un indicador de la uniformidad en el rendimiento. Se suelen analizar dos tipos de variabilidad; la variabilidad instantánea, que determina la capacidad del proceso a corto plazo y La variabilidad en el transcurso del tiempo, que determina la capacidad del proceso a largo plazo.

El análisis de la capacidad del proceso a través de su variabilidad requiere el conocimiento o la estimación de la distribución de la característica estudiada, o bien la estimación de los parámetros que definen dicha variabilidad. Los gráficos de control proporcionan una herramienta útil para el análisis de la capacidad del proceso; en particular, como estimación de la capacidad del proceso se considera el porcentaje de variabilidad que queda dentro de los límites de control. Por ejemplo, con una herramienta básica como el histograma se puede obtener una primera aproximación de la distribución de la característica estudiada y realizar una primera estimación del porcentaje de la producción que verifica las especificaciones. Para usar una carta control se debe especificar un tamaño de muestra, la frecuencia de muestreo y los límites de control.

Capacidad de un proceso

Los procesos tienen variables de salida o de respuesta, las cuales deben cumplir con ciertas especificaciones a fin de considerar que el proceso está funcionando de manera satisfactoria. Evaluar la habilidad o *capacidad de un proceso* consiste en conocer la amplitud de la variación natural de éste para una característica de calidad dada, lo cual permitirá saber en qué medida tal característica de calidad es satisfactoria (cumple especificaciones).

En los procesos farmacéuticos se supone que se tiene una característica de calidad o variable de salida de un proceso, donde las mediciones deben ser iguales a cierto valor nominal o ideal (M), o al menos tienen que estar con holgura dentro de las especificaciones inferior (EI) y superior (ES).

Índice C_p

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

$$C_p = \frac{ES - EI}{6\sigma}$$

donde σ representa la desviación estándar del proceso, mientras que ES y EI son las especificaciones superior e inferior para la característica de calidad. Como se puede observar, el índice C_p compara el ancho de las especificaciones o la variación tolerada para el proceso con la amplitud de la variación real de éste:

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

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

Interpretación del índice C_p

Para que el proceso sea considerado potencialmente capaz de cumplir con especificaciones, se requiere que la variación real (natural) siempre sea menor que la variación tolerada. De aquí que lo deseable es que el índice C_p sea mayor que 1; y si el valor del índice C_p es menor que uno, es una evidencia de que el proceso no cumple con las especificaciones. Para una

mayor precisión en la interpretación, en la tabla 1 se presentan cinco categorías de procesos que dependen del valor del índice C_p , suponiendo que el proceso está centrado. Ahí se ve que el C_p debe ser mayor que 1.33, o mayor a 1.50 si se quiere tener un proceso bueno; pero debe ser mayor o igual que dos si se quiere tener un proceso de clase mundial (calidad Seis Sigma).

Por ejemplo, si el índice $C_p = 0.8$ y el proceso estuviera centrado, entonces el correspondiente proceso produciría 1.64% de piezas fuera de especificaciones (que corresponde a 16 395 partes malas por cada millón producido). Una observación que se deriva de la tabla referida es que el valor del índice C_p no es igual al porcentaje de piezas que cumplen con especificaciones.

Tabla 1. Valores del C_p y su interpretación.

Valor del índice C_p	Clase o categoría del proceso	Decisión (si el proceso está centrado)
$C_p \geq 2$	Clase mundial	Excelente
$1.67 < C_p < 2$	1	Muy bueno
$1.33 < C_p < 1.67$	2	Adecuado
$1 < C_p < 1.33$	3	Parcialmente adecuado
$0.67 < C_p < 1$	4	Malo
$C_p < 0.67$	5	Muy malo

Si al analizar el proceso se encuentra que su capacidad para cumplir especificaciones es mala, entonces algunas alternativas de actuación son: mejorar el proceso (centrar y reducir variación), su control y el sistema de medición, modificar tolerancias o inspeccionar a 100% los productos.

Índices C_{pi} , C_{ps} y C_{pk}

La desventaja del índice de capacidad C_p es que no toma en cuenta el centrado del proceso, debido a que en las fórmulas para calcularlos no se incluye de ninguna manera la media del proceso, μ . Una forma de corregir esto consiste en evaluar por separado el cumplimiento de la especificación inferior y superior, a través del *índice de capacidad para la especificación inferior* (C_{pi}), y el *índice de capacidad para la especificación superior* (C_{ps}), respectivamente, los cuales se calculan de la siguiente manera:

$$C_{pi} = \frac{\mu - EI}{3\sigma} \quad \text{y} \quad C_{ps} = \frac{ES - \mu}{3\sigma}$$

Estos índices sí toman en cuenta μ , al calcular la distancia de la media del proceso a una de las especificaciones. Esta distancia representa la variación tolerada para el proceso de un solo lado de la media. Por esto sólo se divide entre 3σ porque sólo se está tomando en cuenta la mitad de la variación natural del proceso.

Tabla 2. Los índices de C_p , y C_{pk} en términos de la cantidad de piezas malas

Valor del índice (corto plazo)	Proceso con doble especificación (índice Cp)	
	% fuera de las dos especificaciones	Partes por millón fuera (PPM)
0.2	54.8506%	548 506.130
0.3	36.8120%	368 120.183
0.4	23.0139%	230 139.463
0.5	13.3614%	133 614.458
0.6	7.1861%	71 860.531
0.7	3.5729%	35 728.715
0.8	1.6395%	16 395.058
0.9	0.6934%	6 934.046
1	0.2700%	2 699.934
1.1	0.0967%	966.965
1.2	0.0318%	318.291
1.3	0.0096%	96.231
1.4	0.0027%	26.708
1.5	0.0007%	6.802
1.6	0.0002%	1.589
1.7	0.0000%	0.340
1.8	0.0000%	0.067
1.9	0.0000%	0.012
2.0	0.0000%	0.002

El índice C_{pk} siempre va a ser menor o igual que el índice C_p . Cuando son muy próximos, indica que la media del proceso está muy cerca del punto medio de las especificaciones, por lo que la capacidad potencial y real son similares. La interpretación usual de los valores de es como sigue:

- Si el valor del índice C_{pk} es mucho más pequeño que el C_p , significa que la media del proceso está alejada del centro de las especificaciones. De esa manera, el índice C_{pk} estará indicando la capacidad real del proceso, y si se corrige el problema de descentrado se alcanzará la capacidad potencial indicada por el índice C_p .

-
-
- Cuando el valor del índice C_{pk} sea mayor a 1.25 en un proceso ya existente, se considerará que se tiene un proceso con capacidad satisfactoria. Mientras que para procesos nuevos se pide que $C_{pk} > 1.45$.
 - Es posible tener valores del índice C_{pk} iguales a cero o negativos, e indican que la media del proceso está fuera de las especificaciones.

Índice K

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

$$K = \frac{\mu - N}{\frac{1}{2}(ES - EI)} \times 100$$

Como se aprecia, este indicador mide la diferencia entre la media del proceso, μ , y el valor objetivo o nominal (N) para la correspondiente característica de calidad; y compara esta diferencia con la mitad de la amplitud de las especificaciones. Multiplicar por 100 ayuda a tener una medida porcentual. La interpretación usual de los valores de K es como sigue:

- Si el signo del valor de K es positivo significa que la media del proceso es mayor al valor nominal y será negativo cuando $\mu < N$.
- Valores de K menores a 20% en términos absolutos se consideran aceptables, pero a medida que el valor absoluto de K sea más grande que 20%, indica un proceso muy descentrado, lo cual contribuye de manera significativa a que la capacidad del proceso para cumplir especificaciones sea baja.
- El valor nominal, N , es la calidad objetivo y óptima; cualquier desviación con respecto a este valor lleva un detrimento en la calidad. Por ello, cuando un proceso esté descentrado de manera significativa se deben hacer esfuerzos serios para centrarlo, lo que por lo regular es más fácil que disminuir la variabilidad.

Capacidad de largo plazo e índices P_p y P_{pk}

Cuando hablamos de capacidad de un proceso podemos tener una perspectiva de corto o largo plazo. La *capacidad de corto plazo* se calcula a partir de muchos datos tomados durante un periodo suficientemente corto para que no haya influencias externas sobre el proceso (por ejemplo, que no haya importantes cambios de temperatura, turnos, operadores, lotes de materia prima, etc.) El hecho relevante para que sea capacidad de corto plazo es que la desviación estándar utilizada sea de corto plazo, y ésta también se puede estimar de muchas muestras pequeñas (subgrupos) de piezas consecutivas obtenidas durante un periodo largo.

Por lo tanto, esta capacidad representa el potencial del proceso, es decir, lo mejor que se puede esperar del mismo. Por otra parte, está la perspectiva de largo plazo que, a final de cuentas, es la que la interesa al cliente. De aquí que la *capacidad de largo plazo* se calcula con muchos datos tomados de un periodo suficientemente largo como para que los factores externos influyan en el desempeño del proceso.

Índices P_p y P_{pk}

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

$$P_p = \frac{ES - EI}{6\sigma_L}$$

donde σ_L es la desviación estándar de largo plazo. Note que el índice P_p se calcula en forma similar al C_p , la única diferencia es que P_p utiliza σ_L , mientras que C_p usualmente se calcula con la desviación estándar de corto plazo. Un problema del índice P_p es que no toma en cuenta el centrado del proceso, por ello suele complementarse con el *índice de desempeño real del proceso* P_{pk} que se obtiene con

$$P_{pk} = \text{mínimo} \left[\frac{\mu - EI}{3\sigma_L}, \frac{ES - \mu}{3\sigma_L} \right]$$

Obsérvese que este índice se calcula de la misma manera que el índice C_{pk} , la única diferencia es que P_{pk} utiliza σ_L .

Causas comunes y especiales de variación

Los procesos siempre tienen variación, ya que en él intervienen diferentes factores sintetizados a través de las 6 M: materiales, maquinaria, medición, mano de obra (gente), métodos y medio ambiente. Bajo condiciones normales o comunes de trabajo, todas las M aportan variación a las variables de salida del proceso, en forma natural o inherente, pero además aportan variaciones especiales o fuera de lo común, ya que a través del tiempo las 6 M son susceptibles de cambios, desajustes, desgastes, errores, descuidos, fallas, etc. Así, hay dos tipos de variabilidad: la que se debe a causas comunes y la que corresponde a causas especiales o atribuibles. Resulta fundamental distinguir de forma eficiente entre ambos tipos de variación, para poder tomar las medidas adecuadas en cada caso.

La *variación por causas comunes* (o por *azar*) es aquella que permanece día a día, lote a lote; y es aportada de forma natural por las condiciones de las 6 M. Esta variación es inherente a las actuales características del proceso y es resultado de la acumulación y combinación de diferentes causas que son difíciles de identificar y eliminar, ya que son inherentes al sistema y la contribución individual de cada causa es pequeña; no obstante, a largo plazo representan la mayor oportunidad de mejora. La *variación por causas especiales* (o *atribuibles*) se debe a situaciones o circunstancias especiales que no están de manera permanente en el proceso. Por ejemplo, la falla ocasionada por el mal funcionamiento de una pieza de la máquina, el empleo de materiales no habituales o el descuido no frecuente de un operario. Las causas especiales, por su naturaleza relativamente discreta en su ocurrencia, a menudo pueden ser identificadas y eliminadas si se cuenta con los conocimientos y condiciones para ello, de aquí la importancia que durante el desarrollo farmacéutico se aplique la filosofía de QbD.

Cuando un proceso trabaja sólo con causas comunes de variación se dice que está en *control estadístico* o es *estable*, porque su comportamiento a través del tiempo es predecible. Además, independientemente de que su variabilidad sea mucha o poca, el desempeño del proceso es predecible en el futuro inmediato, en el sentido de que su tendencia central y la amplitud de su variación se mantienen sin cambios

al menos en el corto plazo. En contraste, se dice que un proceso en el que están presentes causas especiales de variación está fuera de control estadístico (o simplemente que es inestable); este tipo de procesos son impredecibles en el futuro inmediato pues en cualquier momento pueden aparecer de nuevo las situaciones que tienen un efecto especial sobre la tendencia central o sobre la variabilidad.

No distinguir entre estos dos tipos de variabilidad conduce a cometer dos errores en la actuación de los procesos. *Error 1*: reaccionar ante un cambio o variación (efecto o problema) como si proviniera de una causa especial, cuando en realidad surge de algo más profundo en el proceso, como son las causas comunes de variación. *Error 2*: tratar un efecto o cambio como si procediera de causas comunes de variación, cuando en realidad se debe a una causa especial.

Cartas de control

El objetivo básico de una *carta de control* es observar y analizar el comportamiento de un proceso a través del tiempo. Así, es posible distinguir entre variaciones por causas comunes y especiales (atribuibles), lo que ayudará a caracterizar el funcionamiento del proceso y decidir las mejores acciones de control y de mejora. Cuando se habla de analizar el proceso nos referimos principalmente a las variables de salida (características de calidad), pero las cartas de control también pueden aplicarse para analizar la variabilidad de variables de entrada o de control del proceso mismo.

En la figura 7 se muestra una carta de control típica en la cual se aprecia que el objetivo es analizar de dónde a dónde varía (vea la campana) y cómo varía el estadístico W a través del tiempo y este estadístico puede ser una media muestral, un rango, un porcentaje, etc. Los valores que va tomando W se representan con puntos y éstos se unen con líneas rectas. La línea central representa el promedio de W . Los límites de control (inferior y superior) definen el inicio y final del rango de variación de W , de forma que cuando el proceso está en control estadístico existe una alta probabilidad de que prácticamente todos los valores de W caigan dentro de los límites.

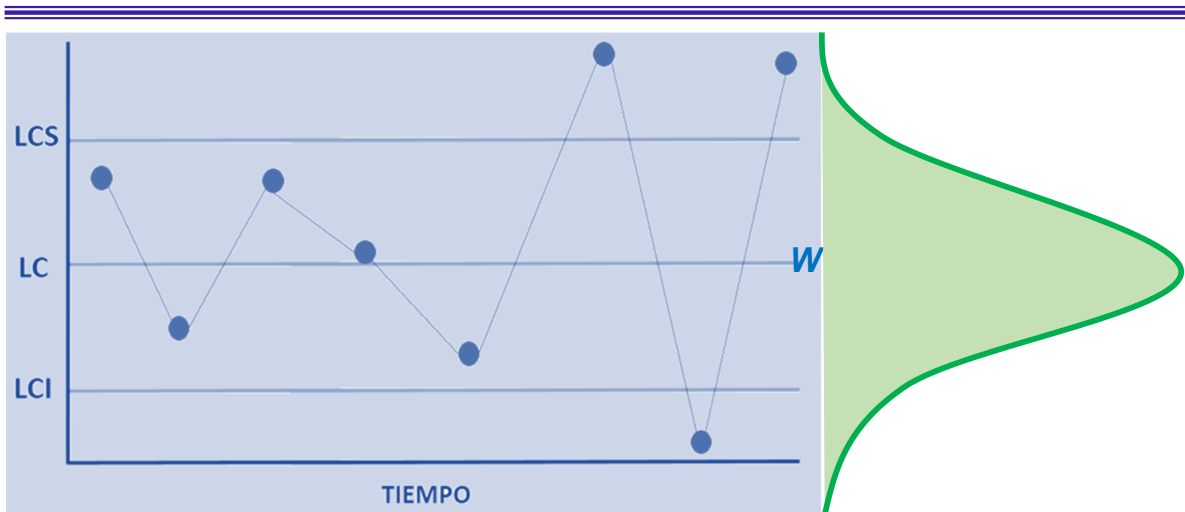


Figura 7. Elementos de una carta control: Limite de control superior (LCS), Línea Central (LC) y Limite control inferior (LCI).

Por ello, si se observa un punto fuera de los límites de control, es señal de que ocurrió algo fuera de lo usual en el proceso. Por el contrario, si todos los puntos están dentro de los límites y no tienen algunos patrones no aleatorios de comportamiento, entonces será señal de que en el proceso no ha ocurrido ningún cambio fuera de lo común, y funciona de manera estable (Figura 8). Así, la carta se convierte en una herramienta para detectar cambios en los procesos.

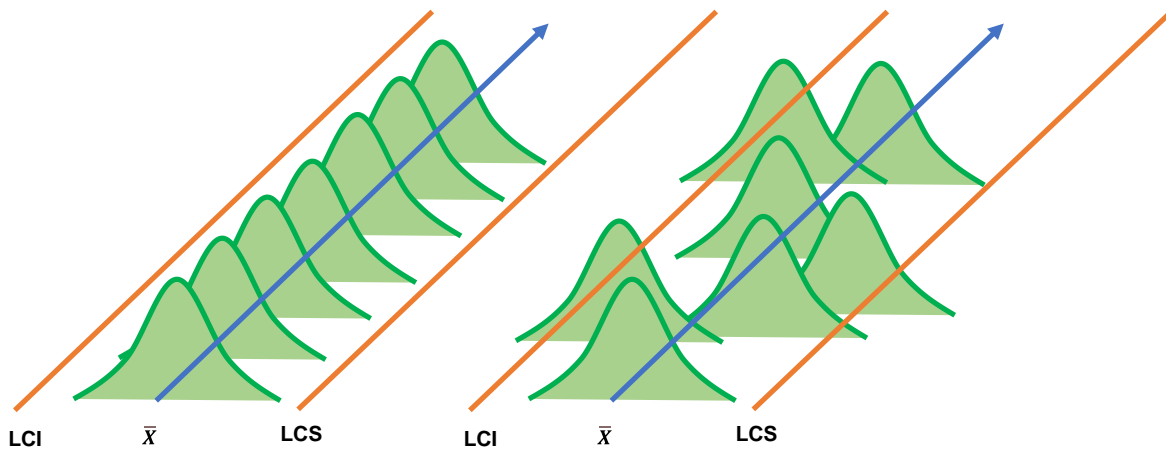


Figura 8. Cuando la curva se desplaza manda una o varias señales fuera de control en la carta X.

Carta de control $\bar{X} - R$

Existen muchos procesos industriales considerados de tipo “masivo”, en el sentido de que producen muchos artículos, partes o componentes durante un lapso pequeño. Por ejemplo: la producción de comprimidos, llenado de cápsulas de gelatina o llenado de frascos. Algunos de estos procesos realizan miles de operaciones por día, mientras que otros efectúan varias decenas o centenas.

La distribución o comportamiento del proceso no necesariamente tiene la forma de campana, sino que pueden ser una curva con sesgo o incluso otras formas más inusuales. Claro que, si la forma es poco usual, se recomienda investigar la causa.

Límites de naturales

Lo primero que debe quedar claro con respecto a los límites de una carta de control es que éstos no son las especificaciones o tolerancias. Por el contrario, se calculan a partir de la variación del estadístico (datos) que se representa en la carta. De esta forma, la clave está en establecer los límites para cubrir cierto porcentaje de la variación natural del proceso, pero se debe tener cuidado de que tal porcentaje sea el adecuado, ya que si es demasiado alto (99.999999%) los límites serán muy amplios y será más difícil detectar los cambios en el proceso. Para calcular los límites de control se debe actuar de forma que, bajo condiciones de control estadístico, los datos que se grafican en la carta tengan una alta probabilidad de caer dentro de tales límites. Por lo tanto, una forma de proceder es encontrar la distribución de probabilidades de la variable, estimar sus parámetros y ubicar los límites de manera que un alto porcentaje (99.73%) de la distribución esté dentro de ellos. La regla empírica afirma que en muchos de los datos que surgen en la práctica se ha observado que:

Entre $\bar{X} - s$ y $\bar{X} + s$ está 68% de los datos de la muestra.

Entre $\bar{X} - 2s$ y $\bar{X} + 2s$ está 95 por ciento.

Entre $\bar{X} - 3s$ y $\bar{X} + 3s$ está 99.7 por ciento.

De tal manera que los límites naturales del proceso quedan definidos por:

$$\begin{aligned} LCI &= \mu_w - 3\sigma_w \\ \text{Línea central} &= \mu_w \\ LCS &= \mu_w + 3\sigma_w \end{aligned}$$

Es importante precisar que, si los intervalos se calculan con la media y la desviación estándar del proceso o población, entonces serán válidos para toda la población. Por lo tanto, en la medida que se tengan muestras aleatorias grandes y representativas, los intervalos anteriores podrán dar una idea aproximada de lo que pasa en el proceso.

Límites de control de la carta \bar{x}

Como se ha señalado, los *límites de control* de las cartas tipo Shewhart están determinados por la media y la desviación estándar del estadístico W que se grafica en la carta, mediante la expresión: $LC = \mu_w \pm 3\sigma_w$, valores que se calculan a partir de la media y la variación del estadístico graficado en la carta, de tal forma que el mismo caiga entre ellos con alta probabilidad (99.73%), mientras el proceso permanezca sin cambios importantes.

En el caso de la carta de medias, el estadístico W es la media de los subgrupos, \bar{X} , por lo que los límites están dados por: $LC = \mu_{\bar{x}} \pm 3\sigma_{\bar{x}}$

donde $\mu_{\bar{x}}$ representa la media de las medias, y $\sigma_{\bar{x}}$ la desviación estándar de las medias, que en un estudio inicial se estiman de la siguiente manera:

$$\mu_{\bar{x}} = \bar{\bar{X}} \text{ y } \sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

donde $\bar{\bar{X}}$ es la media de las medias de los subgrupos, σ la desviación estándar del proceso, que indica qué tan variables son las mediciones individuales y n es el tamaño de subgrupo. Como por lo general en un estudio inicial no se conoce σ , ésta puede estimarse como:

$$\hat{\sigma} = \frac{\bar{R}}{d_2}$$

donde \bar{R} es la media de los rangos de los subgrupos y d_2 es una constante que depende de n , el tamaño de subgrupo o muestra. De esta manera, tres veces la desviación estándar de las medias se estima con:

$$3\sigma_{\bar{x}} = 3 \frac{(\bar{R}/d_2)}{\sqrt{n}} = A_2 \bar{R}$$

Con base en lo anterior, los límites de control para una carta de control, \bar{x} , en un estudio inicial, se obtienen de la siguiente manera:

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

$$\text{Línea central} = \bar{\bar{X}}$$

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

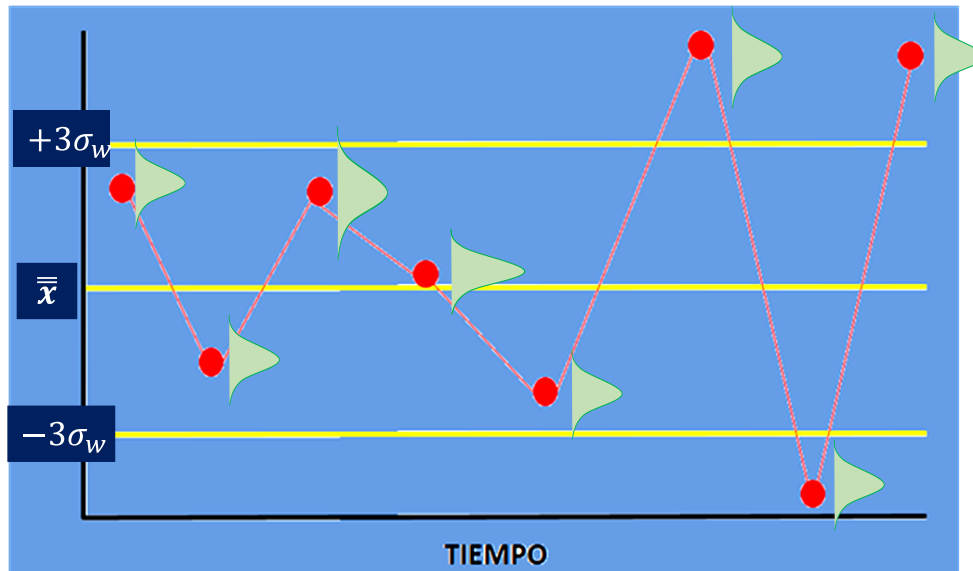


Figura 9. Carta de medias \bar{x} .

Límites de control de la carta R

Con esta carta se detectarán cambios en la amplitud o magnitud de la variación del proceso, como se ilustra en la figura 10, y sus límites se determinan a partir de la media y la desviación estándar de los rangos de los subgrupos, ya que en este caso es el estadístico \bar{X} se grafica en la carta R . Estos límites reflejan la variación esperada para los rangos muestrales de tamaño n , mientras que el proceso no tenga un cambio significativo. Estos límites son utilizados para detectar cambios en la amplitud o magnitud de la variación del proceso y para ver qué tan estable permanece a lo largo del tiempo, pero de ninguna manera se deben utilizar para evaluar la capacidad (Figura 11).

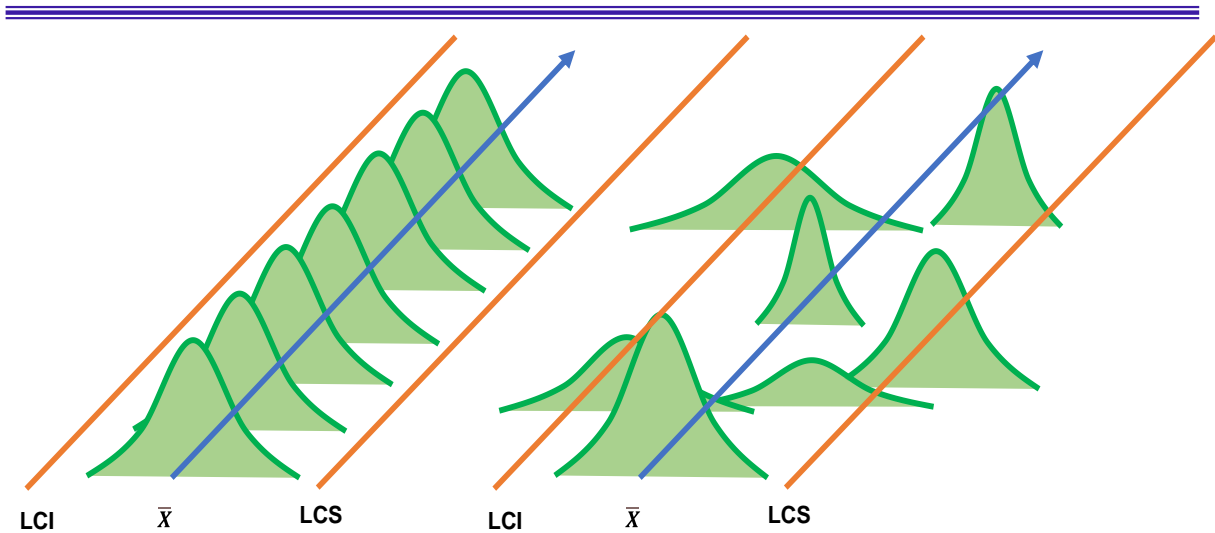


Figura 10. La carta R detecta cambios significativos en la amplitud de la dispersión.

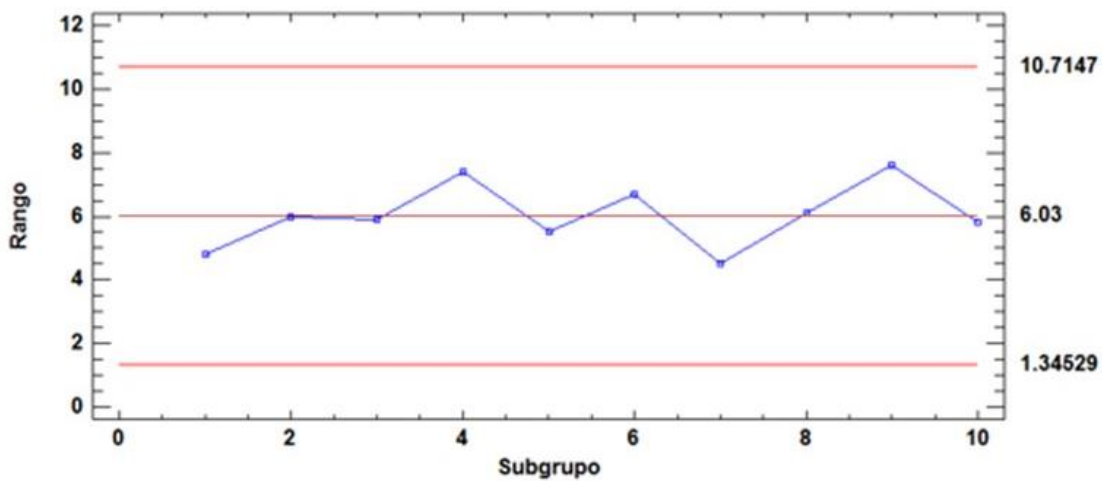


Figura 11. Carta de rangos.

Quando con una carta $\bar{x} - R$ se quiere tener mayor potencia para detectar cambios pequeños en el proceso, se incrementa el tamaño de subgrupo, n . Pero si $n > 10$, la carta de rangos ya no es eficiente para detectar cambios en la variabilidad del proceso, y en su lugar se recomienda utilizar la carta S, en la que se grafican las desviaciones estándar de los subgrupos. Un pProceso se denomina *estable* (bajo control estadístico), cuando sus puntos caen dentro de los límites de control y fluctúan o varían de manera aleatoria (con una apariencia errática, sin un orden) a lo ancho de la carta, con tendencia a caer cerca de la línea central. Para facilitar la identificación de patrones no aleatorios, lo primero que se hace es dividir la carta de

control en seis zonas o bandas iguales, cada una con amplitud similar a la desviación estándar del estadístico W que se gráfica. Enseguida, se presentarán cinco patrones para el comportamiento de los puntos en una carta, los cuales indican si el proceso está funcionando con causas especiales de variación. Esto ayudará a identificar cuándo un proceso es inestable y el tipo de causas que ocasionan la correspondiente inestabilidad.

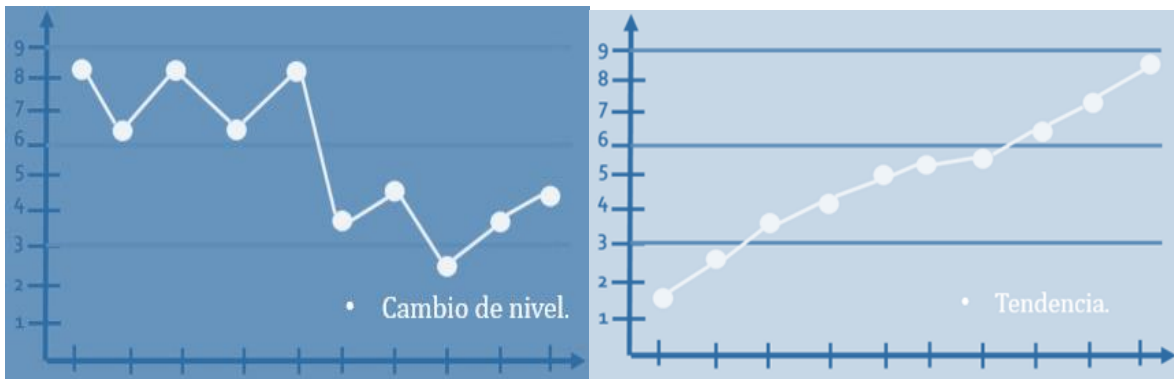
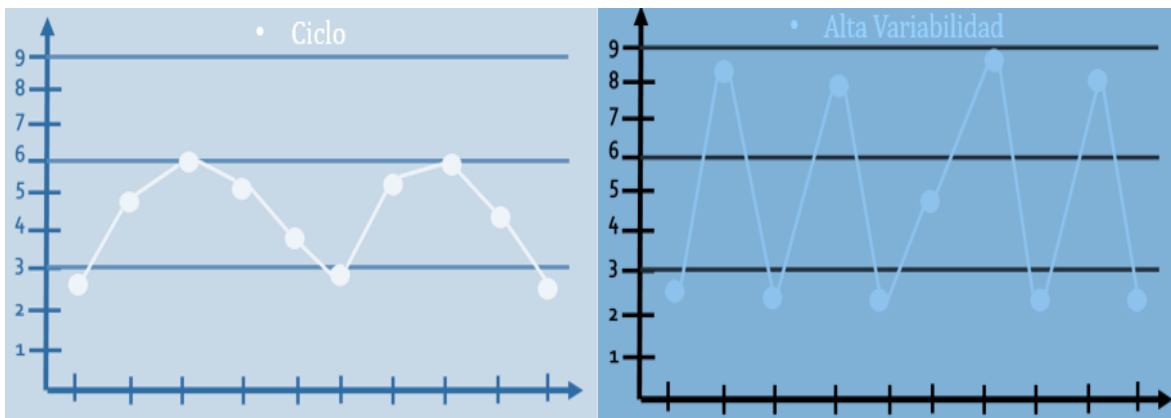


Figura 12. Zonas de una carta control y dos patrones no aleatorios que indican cuando algo especial ocurre en el proceso.



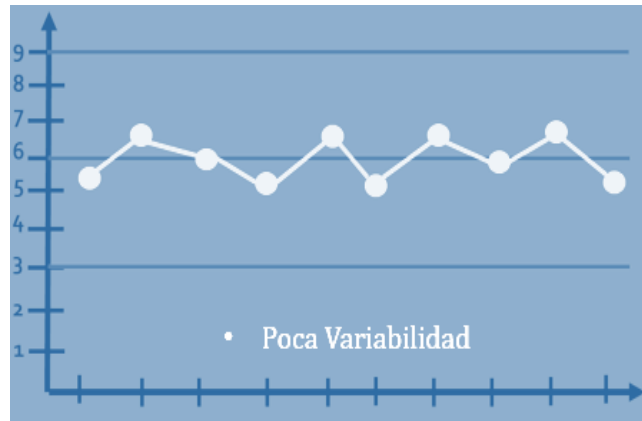


Figura 13. Otros patrones no aleatorios.

Cuando alguno de los patrones anteriores se presenta en una carta, es señal de que en el proceso hay una situación especial (proceso inestable o fuera de control estadístico), la cual provoca que los puntos no estén variando de manera aleatoria dentro de la carta. Lo anterior no significa que no se pueda seguir produciendo con este proceso, sino que trabaja con variaciones debidas a alguna causa específica. Por lo tanto, en caso de presentarse alguno de los patrones anteriores es necesario buscar de inmediato las causas para conocer mejor el proceso (saber qué lo afecta) y tomar las medidas correctivas y preventivas apropiadas. Una correcta aplicación de la filosofía QbD permite dar respuesta oportuna, entendiendo de fondo la causa raíz del problema y estableciendo una solución oportuna y precisa.

4. OBJETIVOS

GENERAL

Discutir los métodos estadísticos útiles para identificar, cuantificar, controlar y disminuir la variabilidad en los procesos farmacéuticos bajo una filosofía de Calidad por Diseño.

ESPECÍFICOS

- Describir los elementos de la filosofía Calidad por Diseño y su relación con las herramientas estadísticas que permiten un control en los procesos productivos durante la fabricación de medicamentos (durante el ciclo de vida del producto).
- Aplicar el control estadístico de procesos en datos tomados de la literatura para ilustrar la importancia dentro de la Industria Farmacéutica.
- Discutir la importancia de los métodos estadísticos aplicables al control de la variabilidad en los procesos farmacéuticos

5. MÉTODOS

1. Recuperación de información bibliográfica sobre Calidad por Diseño y Control Estadístico de la Calidad.

Para la búsqueda bibliográfica de los temas se realizó una investigación extensa en bases de datos (SCOPUS, PUBMED, ELSEVIER), a través de bidi.unam.mx y bidi.uam.mx, libros de texto especializados, en cuyo caso las palabras clave fueron “Quality by Design”, “Statistical Process Control”, “Control Charts”, “Solid dosage form”.

2. Elaborar ejemplos aplicados a la Industria Farmacéutica

Para realizar los análisis estadísticos se partió de datos relacionados a lotes de transferencia de tecnología del área de Desarrollo a Producción proporcionados por el Dr. Jorge E. Miranda Calderón, los cuales fueron modificados de los originales para su presentación en este trabajo de carácter público. Los datos provienen de procesos productivos relacionados al proceso de encapsulado, tableteado y recubrimiento para poder ejemplificar la utilización de estas herramientas estadísticas en la industria farmacéutica con la finalidad de monitorear la capacidad y repetitividad de un proceso, garantizando la calidad de un medicamento

3. Procesar y Analizar datos en el programa Statgraphics

Los datos se procesaron en Statgraphics XVII utilizando un nivel de significancia(α) de 0.05. El algoritmo que se siguió fue: Inicio → Statgraphics → CEP → Análisis de Capacidad → Variables → Datos agrupada → Selección de datos → Selección de tamaño de la muestra → Inserción de especificaciones → OK → Interpretar (Análisis detallado de los resúmenes que generan los programas estadísticos en base al histograma, análisis de capacidad, cartas control, etc.).

4. Presentación de resultados

Con los datos procesados se obtuvieron las gráficas y se exportaron a un archivo de Word para la presentación final en este trabajo.

6. RESULTADOS

La búsqueda de información en las bases de datos con la palabra clave “Quality by design” arroja alrededor de 3340 documentos relacionados. De estos se limitó la búsqueda en aquellos que se incluyera el tema de formas farmacéuticas sólidas, preferencialmente artículos de revisión, lo que redujo el número de trabajos publicados a 119. De estos documentos se revisaron aquellos con mayor número de citas, además se revisó el *abstract* para decidir si el trabajo tenía relación con el control estadístico de proceso o con el tema general de Calidad por diseño (Figura R1). Es importante señalar que la mayoría de los artículos se enfocan en una etapa del proceso productivo y de ellos, muchas de las experiencias se enfocan en la determinación del espacio de diseño mediante el diseño estadístico de experimentos. Por otro lado, la experiencia de la aplicación de la Calidad por Diseño dentro de la industria farmacéutica se encuentra de manera muy escasa. Este hallazgo puede entenderse desde el punto de vista de la confidencialidad de los datos que se manejan al interior de cada laboratorio, es de esperarse que ningún laboratorio revele sus secretos industriales o información considerada privilegiada.

The screenshot shows the Scopus search results for the query "Quality by design". The page displays 119 document results, sorted by citation count. The left sidebar contains filters for Open Access, Year, Author name, Subject area, and Document type. The main content area shows a list of documents with columns for Document title, Authors, Year, Source, and Cited by. The first document is "Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control" by Yu, L.X., published in 2008 in *Pharmaceutical Research* (25(4)), with 831 citations. Other documents include "Understanding pharmaceutical quality by design" (522 citations), "Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review" (266 citations), "Quality by design: Concepts for ANDAs" (222 citations), "Process analytical technology (PAT) for ophthalmic products" (205 citations), "The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences" (202 citations), "Dissolution testing for generic drugs: An FDA perspective" (176 citations), "Lubrication in tablet formulations" (168 citations), "Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena" (148 citations), "Generic development of topical dermatologic products: Formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products" (145 citations), "A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms" (132 citations), "An overview of experimental designs in HPLC method development and validation" (127 citations), "Forced degradation studies to assess the stability of drugs and products" (109 citations), "Developing oral drug delivery systems using formulation by design: Vital precepts, retrospect and prospects" (104 citations), "The science of USP 1 and 2 dissolution: Present challenges and future relevance" (96 citations), and "FDA critical path initiatives: Opportunities for generic drug development" (74 citations).

Figura R1. Captura de pantalla de la búsqueda en la base de datos SCOPUS.

El control estadístico de procesos y por ende de la calidad, ha demostrado su utilidad dentro de la industria farmacéutica, ya que con las exigencias de mejora continua a la que se ven sometidas por las entidades regulatorias, o por la alta competitividad de los mercados globalizados, se ha hecho más evidente la necesidad de ampliar la comprensión y utilización del pensamiento estadístico, y aplicar conceptos y técnicas estadísticas para tener una mayor comprensión y control de los procesos, tal como lo marca la guía ICH Q8.

A continuación, se presentan los resultados generados mediante la aplicación del control estadístico en lotes de transferencia de tecnología desde el área de desarrollo al área productiva. El programa utilizado es el Statgraphics, tal como se ha descrito en la sección de metodología.

5.1 Capacidad de proceso en el llenado de Cápsulas de gelatina dura.

En el anexo *A1* se presentan los datos de peso (mg) y longitud de cierre (mm) en la etapa de llenado de cápsulas de gelatina dura con un fármaco para el tratamiento del dolor neuropático. Los datos corresponden a tres lotes fabricados, codificados para este trabajo como Lote DFAK1021, Lote DFAK1022 y Lote DFAK1023. Con los datos de peso presentados en el anexo *A1* se realizó el análisis de capacidad que se muestra en las figuras R2 – R10.

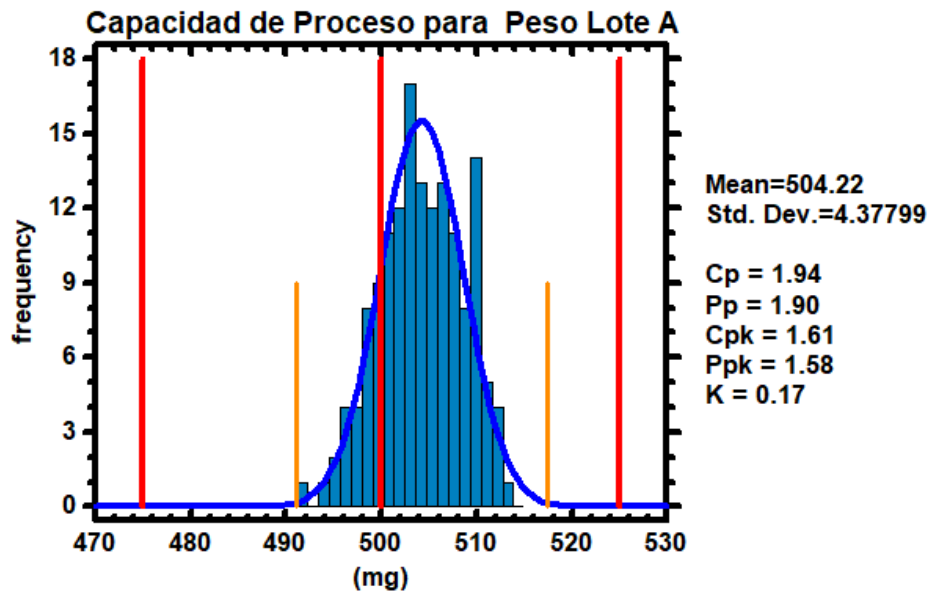


Figura R2. Histograma y valores de la capacidad de proceso a corto y largo plazo para las muestras de peso del Lote DFAK1021.

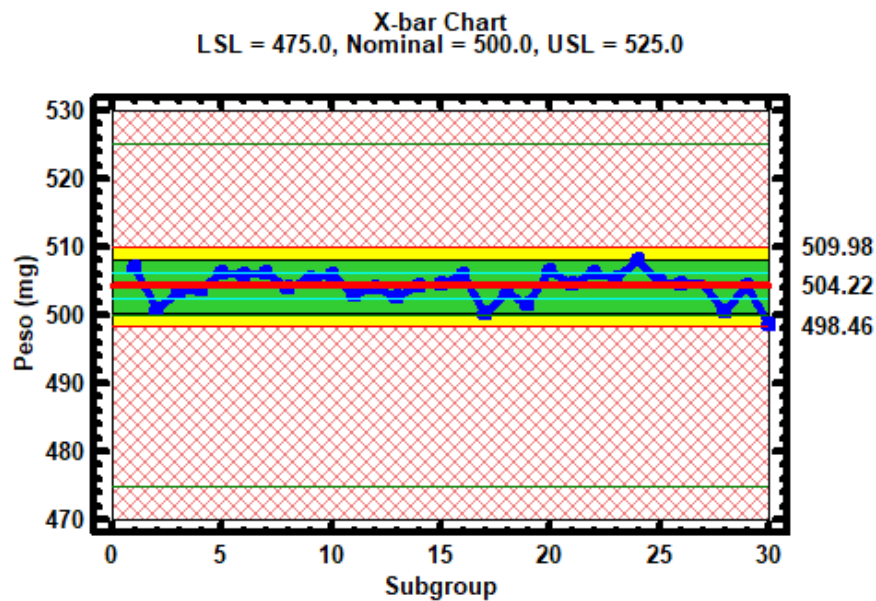


Figura R3. Carta control de \bar{X} para las muestras de peso provenientes del Lote DFAK1021

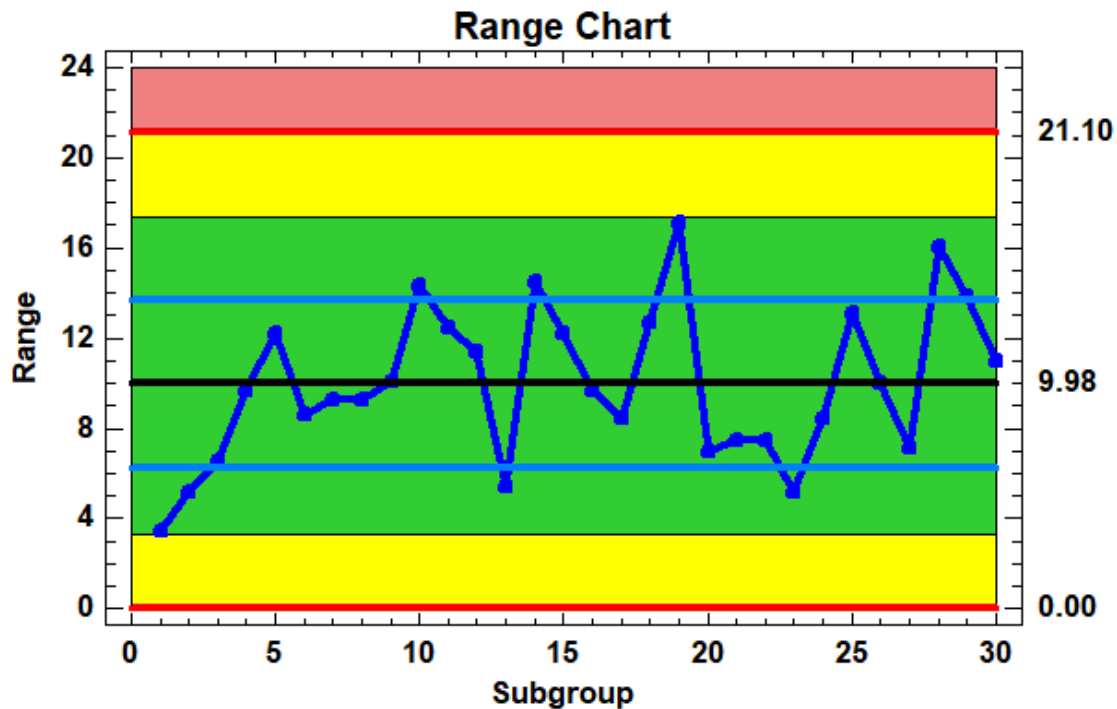


Figura R4. Carta control de R para las muestras de peso provenientes del Lote DFAK1021

Primeramente, se muestra el análisis obtenido para la variable peso. La figura R2 muestra el histograma para los datos de peso en el llenado de cápsulas del lote DFAK1021. La gráfica obtenida muestra que el proceso es capaz, pues los datos caen dentro de las especificaciones. Con ayuda de Statgraphics se calcularon los índices de capacidad los cuales se muestran dentro de la figura R2 y en el resumen de la tabla R1.

Un índice común es el C_p , que, en el caso de una distribución normal, es igual a la distancia entre los límites de especificación dividida entre 6 veces la desviación estándar. En este caso, el C_p es igual a 1.94, el cual generalmente se considera bueno, pues de acuerdo con la tabla R1, el proceso casi es considerado de nivel seis sigma. El C_{pk} es un índice de capacidad unilateral, el cual, en el caso de una distribución normal, divide la distancia de la media al límite de especificación más cercano, entre 3 veces la desviación estándar. En este caso, el C_{pk} es igual a 1.62 y dado que este valor es menor que el C_p , el C_{pk} es el estadístico por considerar durante el análisis de la capacidad del proceso debido a que el proceso no se

encuentra centrado con respecto al valor nominal. El parámetro que nos indica la desviación del valor central es la K . La K es igual a la media menos el valor nominal, dividida entre la mitad de la distancia entre las especificaciones. Puesto que K es igual a 0.17, la media está localizada 17.0% desde el centro de las especificaciones hacia el límite superior de especificación. El análisis de capacidad implica considerar que el número de piezas fuera de especificaciones es de alrededor de una pieza por cada millón producidas (Tabla R1). Con este resultado se esperaría que los valores de peso durante el llevado de cápsulas cumplan con especificaciones de manera consistente.

Por otro lado, es importante mencionar que durante el análisis estadístico de la capacidad de procesos es necesario observar ciertas características específicas del proceso. Así, primeramente, los datos deberán provenir de un proceso que se encuentra bajo control estadístico, es decir, que no presenta causas especiales de variación. En la Figura R3 y R4 se puede observar que el proceso correspondiente al lote DFAK1021 no presenta causas especiales de variación, es decir, presenta una variabilidad normal. Adicionalmente, los datos deben ajustarse a una distribución normal. El estadístico de prueba de Shapiro-Wilk arroja un valor de 0.1256, con lo cual no se puede rechazar la idea de que los datos provengan de una distribución normal con una confianza del 95 %.

En las figuras R5 a R7 se muestran los resultados del análisis de capacidad para el lote DFAK1022. En términos generales, el comportamiento mostrado para el lote DFAK1022 es similar al lote DFAK1021. En este caso, el C_p es igual a 1.78, el cual generalmente se considera bueno, pues de acuerdo con la tabla M1, el proceso casi es considerado de nivel seis sigma. El valor de C_{pk} es igual a 1.55, por lo que al compararlo con el valor de C_p , se infiere y se observa que el proceso no se encuentra centrado. Con el valor de K podemos estimar que tan alejado se ubica del centro, puesto que K es igual a 0.13, la media está localizada aproximadamente 13.0% desde el centro de las especificaciones hacia el límite superior de especificación. Para este lote (DFAK1022), se estima que el número de piezas fuera de especificaciones, de acuerdo con el análisis de capacidad, sea de 15. Este valor

numérico se puede considerar como aceptable, pues la probabilidad de hallar una pieza que no cumpla con la especificación será muy baja.

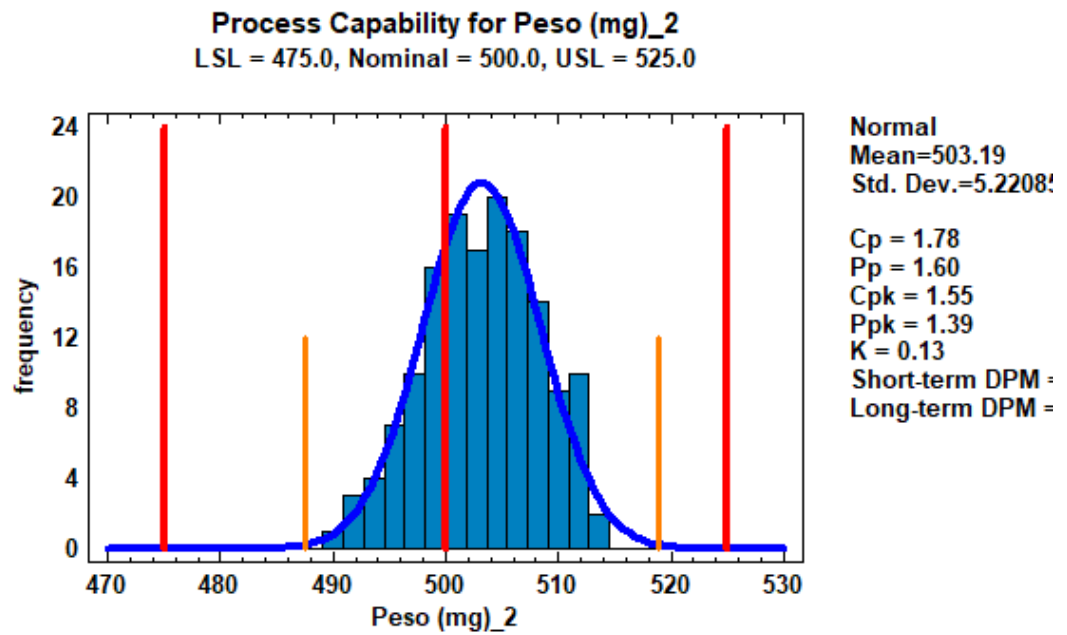


Figura R5. Histograma y valores de la capacidad de proceso a corto y largo plazo para las muestras de peso del Lote DFAK1022.

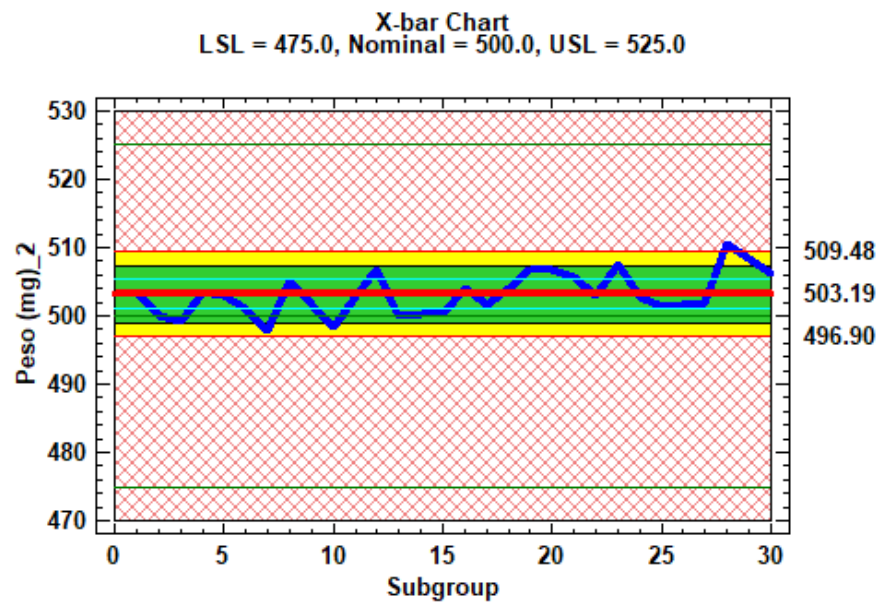


Figura R6. Carta control de \bar{X} para las muestras de peso provenientes del Lote DFAK1022

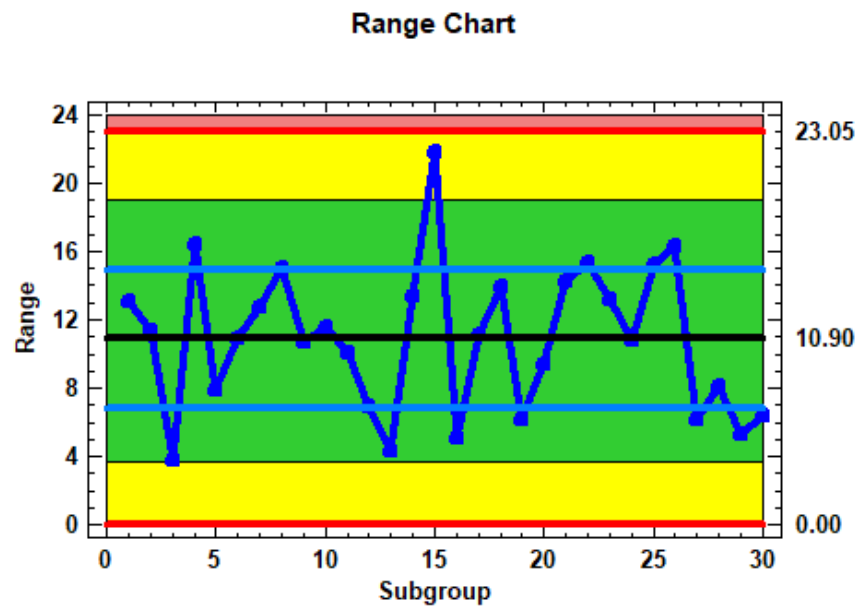


Figura R7. Carta control de R para las muestras de peso provenientes del Lote DFAK1022

En las figuras R8 a R10 se muestran los resultados del análisis de capacidad para el lote DFAK1023. Al igual que el lote anterior, en términos generales, el comportamiento mostrado para el lote DFAK1023 es similar al de los lotes previos. En este caso, el C_p es igual a 2.48, el cual generalmente se considera de clase mundial, pues de acuerdo con la tabla R2, el proceso es considerado de nivel seis sigma. El valor de C_{pk} es igual a 2.24 y puesto que K es igual a 0.09, la media está localizada aproximadamente 9.0% desde el centro de las especificaciones hacia el límite superior de especificación. El número de piezas fuera de especificación para este lote, de acuerdo con el análisis de capacidad, es prácticamente cero.

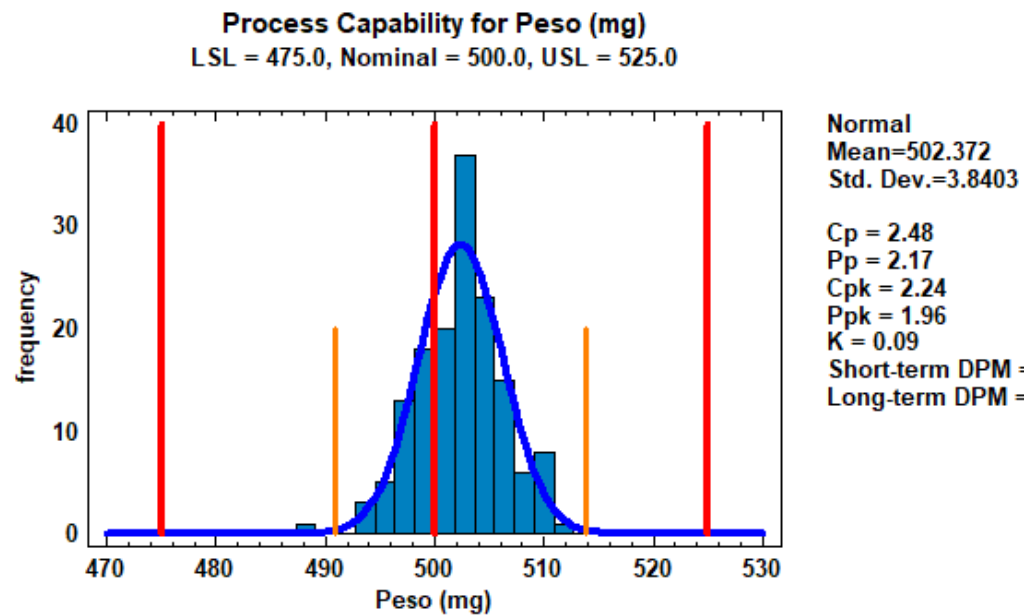


Figura R8. Histograma y valores de la capacidad de proceso a corto y largo plazo para las muestras de peso del Lote DFAK1023.

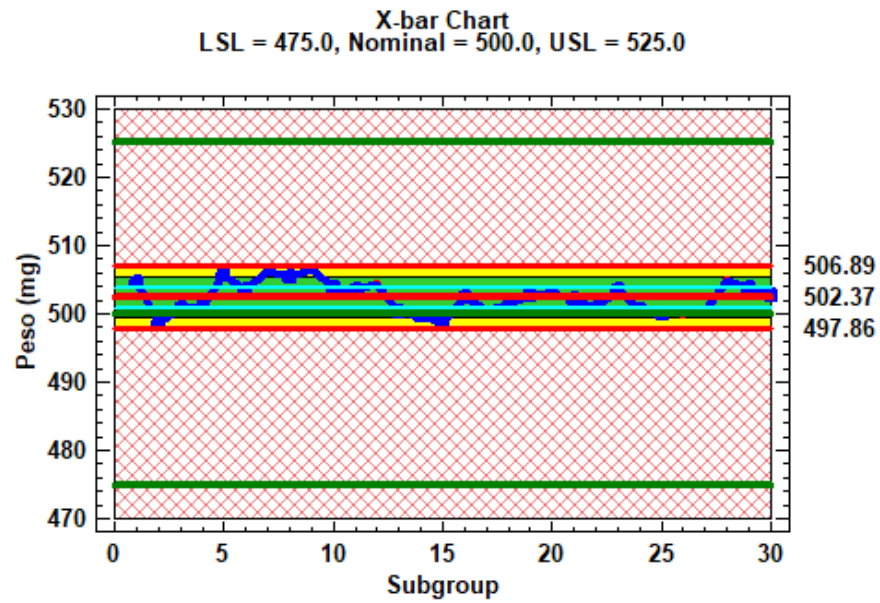


Figura R9. Carta control de \bar{X} para las muestras de peso provenientes del Lote DFAK1023

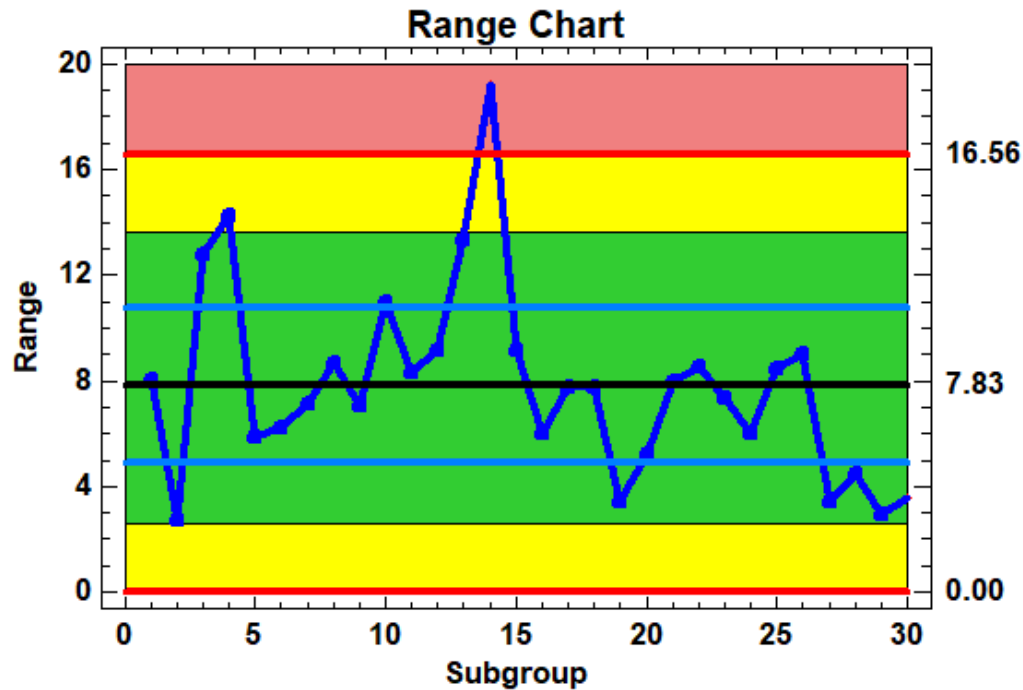


Figura R10. Carta control de R para las muestras de peso provenientes del Lote DFAK1023

En el análisis general de los datos provenientes de lotes de transferencia de tecnología (Lote DFAK1021, Lote DFAK1022, Lote DFAK1023) indica que el proceso desarrollado está bajo control estadístico y que es capaz de producir consistentemente resultados dentro de especificaciones, lo cual, garantiza en parte la aptitud de uso, puesto que, si el peso del producto está relacionado con la uniformidad de dosis, se puede inferir que el producto cumple con las especificaciones de valoración. Cabe señalar que este análisis indica que el proceso productivo cumple con los estándares de calidad y que, si no hay alguna variación en los materiales de entrada, el resultado será consistente y solo existirá variabilidad natural, la cual no producirá piezas fuera de especificaciones. Estos resultados sustentan la idea de que el análisis de capacidad de proceso es una herramienta estadística que permite una mejor comprensión y control de los procesos, acorde a lo sugerido en la guía ICH Q8.

Tabla R1. Resumen de los análisis de capacidad del peso de llenado de cápsulas para los lotes DFAK1021, DFAK1023 y DFAK1023.

LOTE	<i>Corto Plazo</i>		<i>Largo Plazo</i>		<i>K</i>	Defectos por millón
	<i>C_p</i>	<i>C_{pk}</i>	<i>P_p</i>	<i>P_{pk}</i>		
DFAK1021	1.94	1.61	1.90	1.58	0.17	1.01
DFAK1022	1.78	1.60	1.55	1.39	0.13	14.9
DFAK1023	2.48	2.24	2.17	1.96	0.09	0.0

5.2 Capacidad de proceso para la producción de Comprimidos

En el anexo A2 se presentan los datos de peso y resistencia a la fractura diametral, comúnmente llamada dureza, obtenidos durante la producción de Comprimidos de un fármaco para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Los datos corresponden a tres lotes fabricados, codificados para este trabajo como Lote DFCM1911, Lote DFCM1912 y Lote DFCM1913. Con los datos de peso y dureza presentados en el anexo A2 se realizó el análisis de capacidad que se muestra en las figuras R11 – R16, correspondiente al lote DFCM1911.

Inicialmente para la variable peso se puede apreciar a partir de la figura R11 que el proceso es capaz, pues el análisis de capacidad arroja valores mayores a 2, lo cual es indicativo de un proceso de nivel seis sigma, es decir, la probabilidad de que el proceso produzca una pieza fuera de especificaciones es prácticamente cero. Además, el proceso muestra un promedio de peso cercano al valor nominal. No obstante, de acuerdo con el valor de *K*, la distribución está alejada un 23% del centro de las especificaciones, es decir, solo un poco más de una quinta parte de la especificación a partir del valor nominal. Para este caso en particular el promedio registrado en el proceso es de 98.8 mg / comprimido, lo cual no afecta la calidad del producto.

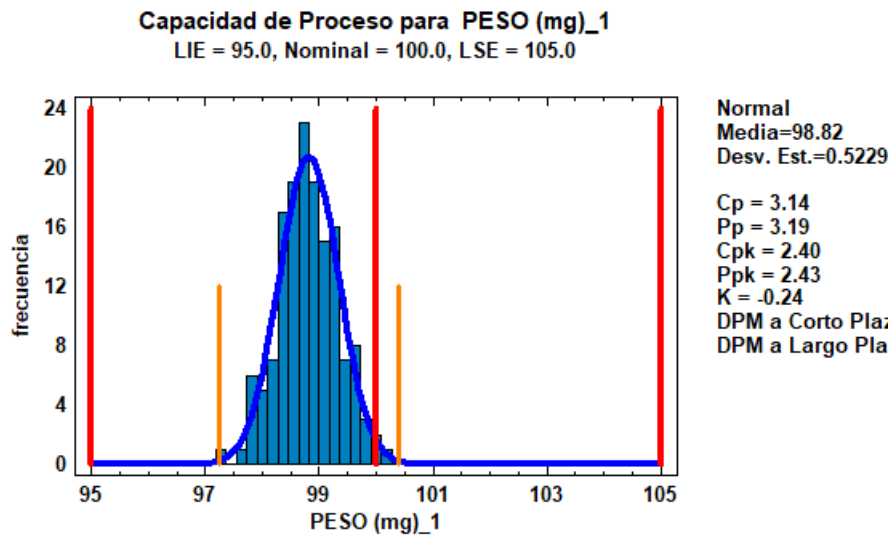


Figura R11. Histograma y valores de la capacidad de proceso a corto y largo plazo para las muestras de peso durante la fabricación de comprimidos del Lote DFCM1911.

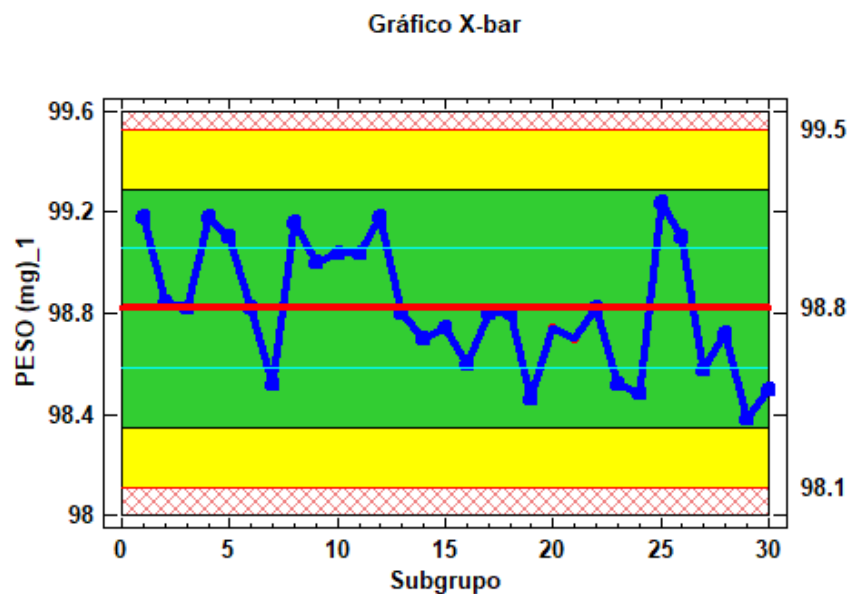


Figura R12. Carta control de \bar{X} para las muestras de peso provenientes de la fabricación de comprimidos del Lote DFCM1911

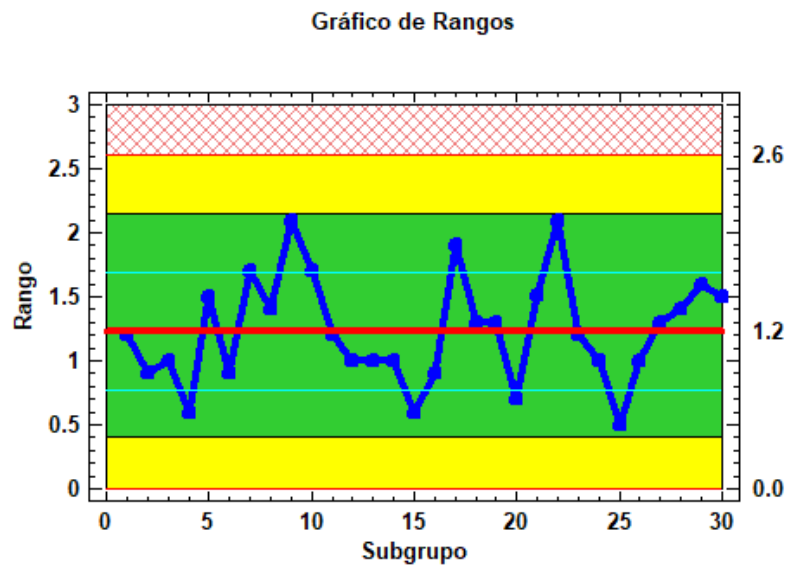


Figura R13. Carta control de R para las muestras de peso provenientes de la fabricación de comprimidos del Lote DFCM1911

Por otro lado, como se ha mencionado para el ejemplo anterior, es importante mencionar que durante el análisis estadístico de la capacidad de procesos es necesario observar ciertas características específicas del proceso. En este ejemplo se ha corroborado que los datos provienen de un proceso que se encuentra bajo control estadístico, es decir, que no presenta causas especiales de variación. En la Figura R12 y R13 se puede observar que el proceso correspondiente al lote DFCM1911 no presenta causas especiales de variación, solo hay variabilidad debida a causas comunes. Adicionalmente, el estadístico de prueba de Shapiro-Wilk arroja un valor de 0.78, con lo cual no se puede rechazar la idea de que los datos provengan de una distribución normal con una confianza del 95 %.

El análisis de capacidad para la variable peso durante la producción de comprimidos nos da información de que el proceso que se ha desarrollado para la fabricación del producto es capaz y es estable. Sin embargo, es importante subrayar que durante la fabricación de cualquier forma farmacéutica existe más de una variable de proceso, las cuales también deber ser monitorizadas para asegurar que se cumplen

con las especificaciones de calidad establecidas, dicho de otra forma, el proceso debe satisfacer el perfil de calidad de producto deseado consistentemente. Por ello, para este ejemplo, ahora consideramos la dureza que se obtiene durante el tableteado para el lote DFCM1911.

La figura R14 muestra el histograma para los datos de dureza obtenidos durante la etapa de tableteado del lote DFCM1911. La gráfica obtenida muestra que el proceso es capaz, pues los datos caen dentro de las especificaciones. Con ayuda de Statgraphics se calcularon los índices de capacidad los cuales se muestran dentro de la figura R2 y en el resumen de la tabla R1✘. Es importante señalar que los valores de los indicadores de capacidad a corto o largo plazo son mucho muy menores con respecto a los valores de los indicadores de capacidad para la variable peso. En este caso, el C_p es igual a 1.42, el cual indica que el proceso es aceptable de acuerdo con la tabla M1. El valor de C_{pk} es igual a 1.38 y puesto que K es igual a 0.03, la media está localizada aproximadamente 3.0% desde el centro de las especificaciones hacia el límite superior de especificación, es decir, el proceso está prácticamente centrado. Por otro lado, el número de piezas fuera de especificaciones para este lote es de aproximadamente 40 piezas, de acuerdo con el cálculo del análisis de capacidad.

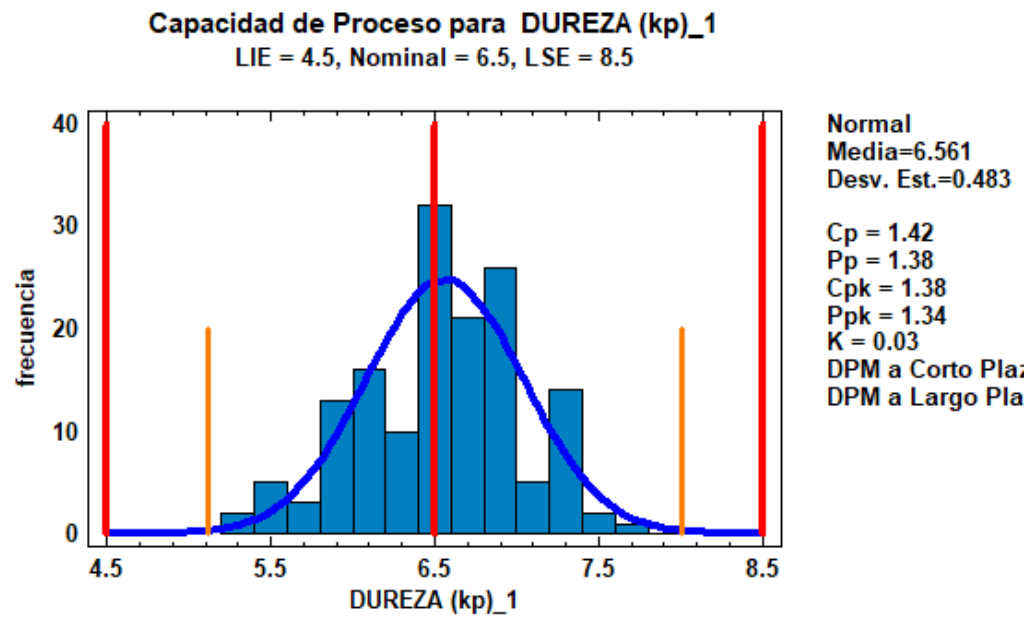


Figura R14. Histograma y valores de la capacidad de proceso a corto y largo plazo para las muestras de dureza del Lote DFCM1911.

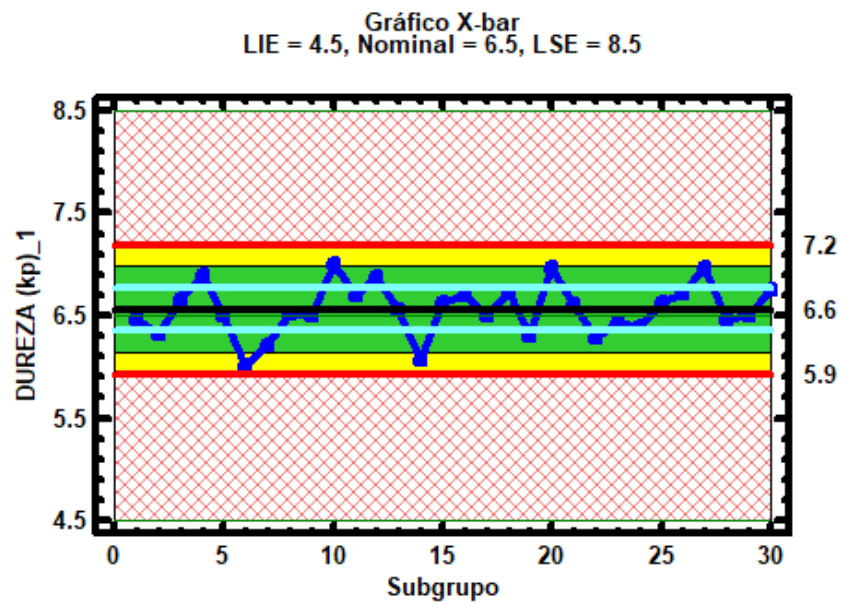


Figura R15. Carta control de \bar{X} para las muestras de dureza provenientes del Lote DFCM1911

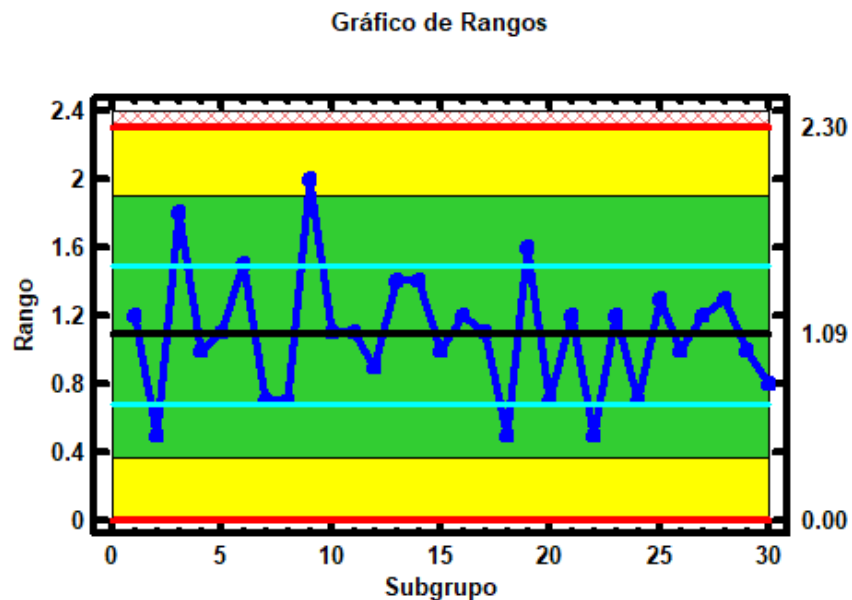


Figura R16. Carta control de R para las muestras de dureza provenientes del Lote DFCM1911

Por otro lado, es importante mencionar que durante el análisis estadístico de la capacidad de procesos para la variable dureza indica que el proceso no necesariamente se encuentra bajo control estadístico, aunque es importante decir que no presenta causas especiales de variación tal como se puede apreciar en las figuras R15 y R16, correspondiente al lote DFCM1911, es decir, presenta una variabilidad normal. Sin embargo, el estadístico de prueba de Shapiro-Wilk arroja un de 0.06, mayor que el valor de significancia, con lo cual no se puede rechazar la idea de que los datos provengan de una distribución normal con un nivel de confianza del 95 %. Este hecho es importante señalarlo, puesto que la distribución apenas ajusta a una distribución normal, mientras que para la variable peso el comportamiento es más claro. Un aspecto importante es identificar las causas de este resultado, las cuales pueden ser atribuidas a la composición de la mezcla que da lugar a la producción de los comprimidos. Cabe señalar que la respuesta medida para la variable dureza depende de otros factores de la que depende la variable peso de cada comprimido. No obstante, los resultados son importantes pues

permiten identificar posibles fuentes de variabilidad no consideradas previamente. Una estrategia estadística para optimizar la dureza de los comprimidos y con ello lograr incrementar los valores de C_p/C_{pk} es el uso del diseño estadístico de experimentos. Sin embargo, la cuestión práctica a definir en cada desarrollo es ¿en cuánto será posible mejorar el proceso para la variable dureza? Además, también hay que considerar la siguiente pregunta ¿Cuál es el riesgo que se corre al modificar el proceso con respecto a la variable peso? En la práctica profesional se estima que la variable peso es más importante que la variable dureza, pues generalmente, la valoración muestra una correlación directa con el peso de cada comprimido, mientras que la dureza puede no ser determinante para el desempeño terapéutico del producto. Si bien, la dureza es una variable que puede afectar la liberación y con ello su efectividad, esta se tiene que evaluar durante la etapa de desarrollo desde una perspectiva de QbD.

Los valores de C_p/C_{pk} para esta etapa productiva de comprimidos de un fármaco para el tratamiento del reflujo gastroesofágico implica que se debe tener un especial cuidado con la variable dureza. Por lo anterior, se recomienda controlar con mayor énfasis la dureza de los comprimidos, mientras que el peso de estos puede muestrearse de forma más espaciada durante la producción, pues se tiene evidencia de que el proceso no arrojará piezas fuera de especificaciones por cada millón producidas.

Este comportamiento descrito para los datos de las variables peso y dureza obtenidos durante la producción de Comprimidos de un fármaco para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, Lote DFCM1911, se repite para los datos generados con la producción de los lotes del Lote DFCM1912 y del Lote DFCM1913. En la tabla R3 se encuentran los valores resultantes de los cálculos del análisis de capacidad para los lotes DFCM1911, DFCM1912 y DFCM1913. Las gráficas correspondientes se ubican en el anexo A2.

5.3 Capacidad de proceso para la etapa de recubrimiento (film coating) de núcleos.

En el anexo A3 se presentan los datos de ganancia en peso en mg obtenidos durante la etapa de recubrimiento de núcleos conteniendo un fármaco antiepiléptico de amplio espectro. Los datos corresponden a un lote fabricado y codificado para este trabajo como Lote DFKC2015. Con los datos de peso presentados en el anexo A3 se realizó el análisis de capacidad que se muestra en las figuras R21 – R22.

Inicialmente para la variable de ganancia en peso se puede apreciar a partir de la figura R17 que el proceso es capaz, pues el análisis de capacidad arroja valores de 1.37, lo cual es indicativo de un proceso parcialmente adecuado y requiere un estricto control durante el proceso. El proceso produce 0.0065 % de piezas fuera de especificaciones, es decir, 65 por cada millón de piezas producidas. Sin embargo, el proceso muestra un promedio de peso cercano al valor nominal. De acuerdo con el valor de K , la distribución está alejada tan solo el 1 % del centro de las especificaciones. Para este caso en particular el promedio registrado en el proceso es de 570.3 mg / comprimido, lo cual no afecta la calidad del producto.

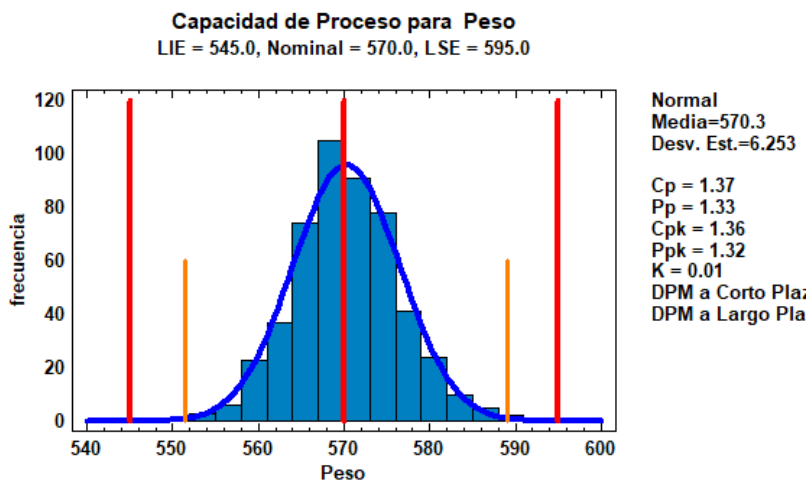


Figura R17. Histograma y valores de la capacidad de proceso a corto y largo plazo para las muestras de ganancia en peso en mg obtenidos durante la etapa de recubrimiento del Lote DFKC2015.

Por otro lado, como se ha mencionado para el ejemplo anterior, es importante mencionar que durante el análisis estadístico de la capacidad de procesos es necesario observar ciertas características específicas del proceso. En este ejemplo, el análisis de capacidad no es resultado de datos agrupados, sino de una muestra representativa tomada al final de la operación unitaria. Así mismo se ha corroborado que los datos provienen de un proceso que se encuentra bajo control estadístico, es decir, que no presenta causas especiales de variación de origen. Adicionalmente, el estadístico de prueba de Shapiro-Wilk arroja un valor de 0.23, con lo cual no se puede rechazar la idea de que los datos provengan de una distribución normal con una confianza del 95 %.

El análisis de capacidad para la variable ganancia en peso durante la etapa de recubrimiento nos da información de que el equipo para la fabricación del producto es apenas capaz de producir resultados dentro de especificaciones.

Sin embargo, es importante subrayar que durante la fabricación de cualquier forma farmacéutica existe más de una variable de proceso, las cuales también deber ser monitorizadas para asegurar que se cumplen con las especificaciones de calidad establecidas, dicho de otra forma, el proceso debe satisfacer el perfil de calidad de producto deseado consistentemente. En el caso del recubrimiento, es indispensable contar con los equipos calificados y que los sistemas auxiliares de suministro se encuentren validados, con la finalidad de tener menos fuentes de variabilidad. Además, también la composición de la suspensión de recubrimiento es un factor crítico. En este caso particular se trata de un recubrimiento funcional, gastrorresistente. Para que la funcionalidad del recubrimiento esté garantizada es necesario asegurar que la totalidad de las tabletas contengan un mínimo de recubrimiento para garantizar que la entrega del fármaco sea en el lugar deseado. En este proceso se observa que el proceso es apenas capaz, pues tomando como referencia las especificaciones, el proceso requerirá de un control estricto para asegurar especificaciones. Nuevamente, la aplicación de diseño de experimentos puede permitir disminuir la variabilidad en la ganancia en peso durante la etapa de recubrimiento y obtener un proceso robusto.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como se discutió anteriormente, la QbD ha demostrado ser un enfoque sistemático aplicable en todas las áreas del desarrollo farmacéutico, con la finalidad de mejorar la calidad de los productos farmacéuticos en beneficio de los pacientes. Por lo que las agencias regulatorias internacionales clave, es decir, ICH, FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), están constantemente alentando a la industria farmacéutica a implementar los principios de la QbD, de esta forma optimizar el desarrollo de productos farmacéuticos. A partir de enero de 2013, la FDA exige el requisito de la QbD en las solicitudes abreviadas de nuevos medicamentos (ANDA) para la aprobación de medicamentos genéricos presentadas en los EE. UU. Del mismo modo, la EMA sugiere el requisito de elementos de la QbD en las solicitudes de medicamentos genéricos presentadas en Europa a partir de febrero de 2018. Además, muchas otras agencias regulatorias en todo el mundo, como MHRA (Reino Unido), TGA (Australia), Health Canada, MCC (Sudáfrica), SFDA (Arabia Saudita), CFDA (China) y la Autoridad de Salud (Chile); han respaldado las directrices ICH Q8-Q10 con énfasis en el desarrollo de productos farmacéuticos robustos y con una calidad consistente. Esto condujo a un cambio de paradigmas en la adopción de enfoques de la QbD, reduciendo e inclusive obviando así la necesidad de la Calidad debida a Pruebas (QbT) en todas y cada una de las etapas de desarrollo del producto.

En México, la adopción de la filosofía de la QbD por parte de la Secretaría de Salud (SSA), ha quedado asentada en la Norma Oficial Mexicana 059, “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos”, a partir del año 2015. Esta NOM en su apartado 5 sobre los sistemas de gestión de la calidad, indica que la QbD, se aplica a todas las fases de la vida del producto, desde la fabricación del medicamento en fase de investigación, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial, hasta la discontinuación del medicamento. Además, subraya que la gestión de la calidad debe extenderse al periodo de desarrollo farmacéutico, debe favorecer la innovación y la mejora continua, y fortalecer la unión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación. Esta inclusión a la norma ha fortalecido en años

recientes la capacidad técnica y el prestigio de la industria farmacéutica mexicana. Sin embargo, la investigación y el desarrollo tecnológico en México sigue siendo limitado, donde sólo una fracción de empresas de capital nacional realizan estas actividades en sus propias instalaciones. Los gastos en investigación y desarrollo tecnológico de las empresas mexicanas difícilmente alcanzan en promedio el 2% del valor de sus ventas. Y las patentes farmacéuticas de mexicanos y las empresas de capital mexicano son muy escasas, debido a que la mayoría de las empresas de capital extranjero realizan su investigación y desarrollo en sus países de origen. En cambio, numerosos laboratorios de capital mexicano se han esforzado por implementar las herramientas de la QbD en el desarrollo de medicamentos genéricos, apoyados frecuentemente por institutos especializados de investigación de universidades nacionales. Este grupo de laboratorios ha crecido en los últimos 20 años ofreciendo medicamentos de bajo costo y buena calidad, a una parte importante del mercado público y privado; siendo la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) quien vigila su calidad y bioequivalencia.

El análisis estadístico, tal como el Control Estadístico de Procesos, es de gran utilidad para asegurar que los medicamentos conservan su calidad durante su vida útil, además, es una herramienta que garantiza que los procesos generan consistentemente el resultado de especificaciones preestablecido. Permite identificar los procesos con la capacidad de cumplir especificaciones, también pueden servir de apoyo para identificar la causa raíz de problemas asociados a la producción. Un punto importante que se ha señalado es contar con la evidencia documentada de que todas las fuentes de variabilidad se mantienen controladas, pero, sobre todo, que se conoce el impacto de ellas en la variable de respuesta de los procesos en cuestión.

Por último, como una aportación colaborativa para la aplicación del control estadístico de proceso, en el Anexo *B1* se propone un guion para la elaboración de un videotutorial que sirva de apoyo o como Protocolo Normalizado de Operación (PNO) para su realización dentro de la producción farmacéutica.

8. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se utilizaron métodos estadísticos, donde se aplicaron para identificar, cuantificar, controlar y disminuir la variabilidad en los procesos farmacéuticos bajo una filosofía de Calidad por Diseño; éstas herramientas son muy importantes para poder construir eficientemente la calidad en los productos y facilitar su gestión; se describen los elementos de dicha filosofía y su relación con las herramientas estadísticas que permiten un control en los procesos productivos durante la fabricación de medicamentos (durante el ciclo de vida del producto).

Se aplicó el control estadístico de procesos en datos tomados de la literatura para ilustrar la importancia dentro de la IF, discutiendo la importancia de los métodos estadísticos aplicables al control de la variabilidad en los procesos farmacéuticos obteniendo resultados muy útiles para identificar las fuentes y la magnitud de las variaciones, las mediciones del desempeño del proceso y las estratificaciones de datos. Las implementaciones de estos métodos proporcionan información sobre la estabilidad y capacidad del proceso objetivo.

9. REFERENCIAS

- 1) European Medicines Agency QbD: A Global Implementation Perspective, The EU Perspective. Riccardo Luigetti [October 2008]. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/10/WC500004889.pdf.
- 2) ICH. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Quality Guideline Q8 Pharmaceutical Development. 2005. Nov. [Last cited on 2010 Jan 05].
- 3) Q9. ICH Harmonised Tripartite Guideline—Quality risk management; 2005.
- 4) Q10. ICH Harmonised Tripartite Guideline—Pharmaceutical quality system; 2008.
- 5) ICH (International Conference on Harmonization) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Pharmaceutical Quality Systems, Q10. Available from http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf; June 2008.
- 6) ICH. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Quality Guideline Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. 1999.Oct, [Last cited on 2009Aug 10]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf.
- 7) ICH. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Quality Guideline Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. 1999. Mar, [Last cited on 2009 Aug 10]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf.

- 8) Secretaría de Salud. "NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Estados Unidos Mexicanos. Diario Oficial de la Federación 2012 Oct 11.
- 9) Pharmaceutical CGMPS for the 21st century. A Risk-Based Approach. September 2004.
- 10) Sandesh MP, Shankar NC, Madhavi N, et al. Process parameters and composition of film coating: a review. Am J PharmTech Res. 2013; 3:4.

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Rathore AS, Winkle H. Quality by design for biopharmaceuticals. Nat Biotechnol. 2009; 27:26–34.
- 2) Lionberger RA, Lee SL, Lee L, et al. Quality by design: concepts for ANDAs. AAPS J. 2008; 10:268–276.
- 3) Garcia T, Cook G, Nosal R, et al. PQLI key topics-criticality, design space, and control strategy. J Pharm Innov. 2008; 3:60–68.
- 4) Mc Curdy V, am Ende MT, Busch FR, et al. Quality by design using an integrated active pharmaceutical ingredient-drug product approach to development. Pharm Engineer. 2010; 4:12–32.
- 5) Singh B, Beg S. QbD in Pharma product development life cycle. Chronicle PharmaBiz. 2013; 28:72–79.
- 6) Grewal NK, Leadbeater NE. The central role of chemistry in 'quality by design' approaches to drug development. Future Med Chem. 2012;4(14):1799–1810.
- 7) Yu LX, Lionberger RA, Johnston G, Olson MC, Buehler G, Winkle H. Quality by design for generic drugs. Pharm Tech. 2009;33(10):1–6.
- 8) Orlandini S, Pinzauti S, Furlanetto S. Application of quality by design to the development of analytical separation methods. Anal Bioanal Chem. 2012;405(2–3):443–450.
- 9) Dickinson PA, Lee WW, Stott PW, et al. Clinical relevance of dissolution testing in quality by design. AAPS J. 2008;10(2):380–390.

- 10) Mulinde J. Clinical quality by design: FDA point of view. In: 51st DIA Annual Meeting; 2015.
- 11) Beg S, Rahman M, Panda SS. Pharmaceutical QbD: Omnipresence in the product development lifecycle. Eur Pharm Review. 2017;22(1):58–64.
- 12) Singh B, Beg S. QbD in Pharma product development life cycle. Chronicle PharmaBiz. 2013;28:72–79.
- 13) Lionberger RA, Lee SL, Lee L, Raw A, Yu LX. Quality by design: Concepts for ANDAs. AAPS J. 2008;10(2):268–276.
- 14) Leonard D, McAdam R. Quality's Six Life Cycle Stages. www.asq.org; 2003.
- 15) Mark S, Matthias P, Melissa H, et al. Pharm Technol. 2010;52.
- 16) Deliang Z, Yihong Q, Valid J, et al. Technol [autumn]. 2010;74.
- 17) Betterman SM, Levy SE, Brown BAS. J GXP Compliance. 2012; 16:34.
- 18) R. Cazes. (2018). A QbD Approach to Shorten Tablet Development Time. mayo 14, 2021, de Pharmaceutical Technology Solid Dosage Drug Development and Manufacturing Supplement Sitio web: <https://www.pharmtech.com/view/qbd-approach-shorten-tablet-development-time>
- 19) Daniel RM. 2011; 134. Available on <http://www.pharmaceutical-technology.com>. Accessed 4 October 2012.
- 20) Gamlen, Michael. (2013). QbD for tablet development: Saving time and money with small scale formulation development. 28. 42-46.
- 21) Gamlen, M., Tableting, G., & Domingue, J. (2011). Tableting, Making better tablets: A QbD approach.
- 22) Yu LX, Amidon G, Khan MA, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. AAPS J. 2014; 16:771–783.
- 23) Sangshetti, J. N., Deshpande, M., Zaheer, Z., Shinde, D. B., & Arote, R. (2017). Quality by design approach: Regulatory need. Arabian Journal of Chemistry, 10, S3412-S3425.
- 24) Defne KT, Steven D, Carl W, et al. Powder Technol. 2013;240:7.
- 25) Vince M. In: Houson I, ed. Quality by design, in process understanding: For scale-up and manufacture of active ingredients. 1st ed. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2011.

-
-
- 26) J. Cobb, R. J. Brett, M. D. Ruff, A. Berry, & R. Epps. (2013). Using Quality by Design (QbD) for Process Optimization of a Novel Oral Solid Dosage Form. mayo 14, 2021, de Pharmaceutical Outsourcing Sitio web: <https://www.pharmoutsourcing.com/1613-WhitePapers-ApplicationNotes/130571-Using-Quality-by-Design-QbD-for-Process-Optimization-of-a-Novel-Oral-Solid-Dosage-Form/>
 - 27) Stegemann S, Connolly P, Matthews W, et al. Application of QbD principles for the evaluation of empty hard capsules as an input parameter in formulation development and manufacturing. AAPS Pharm Sci Tech. 2014; 15:3.
 - 28) Stegemann S, Connolly P, Matthew W, Barnett R, Schrooten K, Cade D., Application of QbD principles for the evaluation of capsules in formulation development and manufacturing. Taylor APharmSciTech 15(3) 542-549 (2014).
 - 29) Lambert, A., (March 2014). QbD and co-processed excipients: A low-risk alternative to API-in-capsule for expediting first-in-human studies. Tablets & capsules., De https://tabletscapsules.com/wp-content/uploads/pdf/tc_20140301_0018.pdf.
 - 30) Cole G, Hogan JE, Aulton ME, et al. Coating Technology. Abingdon (UK): Taylor and Francis; 1995.
 - 31) Swain S, Padhy R, Jena BR, et al. Quality by design: concept to applications. Curr Drug Discov Technol. 2018; <https://doi.org/10.2174/1570163815666180308142016>.
 - 32) Jain S. Quality by design (QBD): a comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development. Int J Pharm PharmSci. 2014; 6:29–35.
 - 33) Yu L. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. Pharm Res. 2008; 25:781–791.
 - 34) Bałdyga, J. (2008). Effects of mixing in pharmaceutical product design. European journal of pharmaceutical sciences, 34(1), S16.
 - 35) Nayak BK, Elchidana P, Sahu PK, et al. A quality by design approach for coating process parameter optimization. Indian J Pharm Sci. 2017; 79:345–352.

- 36) Abdalla A, Meader K., Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007; 66:220–226.
- 37) Gandhi R, Lal Kaul C, Panchagnula R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *Pharm Sci Technol Today.* 1999;2:160–170.
- 38) Stamatis DH. *Failure Mode and Effect Analysis: FMEA from Theory to Execution.* Milwaukee: American Quality Press; 2003.
- 39) Rahman Z, Zidan AS, Habib MJ, et al. Understanding the quality of protein loaded PLGA nanoparticles variability by Plackett-Burman design. *Int J Pharm.* 2010;389:186–194.
- 40) Lott GA, Perdomo OA, Utterback JK, et al. Marcus conformation of self-assembled porphyrin dimers in liposome vesicles by phase-modulation 2D fluorescence spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:16521–16526.
- 41) Vauthier C, Bouchemal K. Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles. *Pharm Res.* 2009;26:1025–1058.
- 42) Tan Q, Yu G, Liao Y, et al. Preparation of stable aqueous suspensions of antimonydoped tin oxide nanoparticles used for transparent and thermal insulation fluorocarboncoating. *Colloid Polym Sci.* 2014;292:3233–3241.
- 43) FDA CDER. Draft Guidance for Industry. Pharmaceutical quality system. July 2007.

11. ANEXOS

Anexo A1. Datos del control de proceso para la producción de Cápsulas de un fármaco para el tratamiento del dolor neuropático.

Muestra	Lote DFAK1021		Lote DFAK1022		Lote DFAK1023	
	Peso (mg)	Longitud (mm)	Peso (mg)	Longitud (mm)	Peso (mg)	Longitud (mm)
1	506.28	21.3	508.98	21.3	501.95	21.34
	505.92	21.4	495.93	21.3	509.5	21.32
	507.54	21.3	505.65	21.3	507.85	21.2
	509.1	21.5	498.81	21.3	501.45	21.28
	505.62	21.3	507.72	21.3	502.8	21.33
2	498.96	21.3	502.77	21.5	497.45	21.28
	498	21.3	505.11	21.4	500.2	21.17
	501.48	21.2	493.77	21.4	499.6	21.27
	502.8	21.3	501.24	21.4	497.75	21.31
	503.16	21.3	496.74	21.4	498	21.4
3	502.14	21.4	498.36	21.4	496.9	21.27
	505.86	21.4	498.99	21.4	494.7	21.32
	503.28	21.3	497.73	21.3	507.15	21.32
	499.74	21.3	498.99	21.4	507.5	21.42
	506.34	21.3	501.51	21.4	497.7	21.3
4	509.52	21.3	503.31	21.4	495.65	21.4
	500.28	21.3	513.66	21.3	509.9	21.49
	504.66	21.3	499.08	21.4	499.65	21.35
	504.06	21.4	503.58	21.3	498.8	21.39
	499.86	21.5	497.28	21.3	501.45	21.34
5	508.62	21.2	497.46	21.3	502.35	21.39
	505.98	21.4	504.12	21.3	502.8	21.39
	508.14	21.3	503.49	21.4	508.2	21.37
	510.12	21.3	504.66	21.3	508.1	21.42
	497.88	21.2	505.38	21.4	506.9	21.25
6	509.58	21.3	493.23	21.3	500	21.25
	501	21.3	502.5	21.3	505.95	21.27
	507	21.2	502.32	21.4	506.2	21.37
	509.46	21.3	502.95	21.3	502.15	21.37
	502.92	21.4	504.12	21.2	502.9	21.22
7	506.16	21.2	494.94	21.5	503.85	21.28
	510.36	21.3	504.21	21.3	510.3	21.13
	501.06	21.3	491.43	21.4	509.35	21.3
	504.72	21.3	499.44	21.2	504.85	21.19
	509.4	21.4	498.54	21.3	503.15	21.26
8	499.14	21.3	511.41	21.4	511	21.36
	502.32	21.2	499.62	21.4	502.3	21.33
	504.72	21.4	497.46	21.3	503.1	21.27
	508.38	21.4	512.49	21.4	503.65	21.42
	505.38	21.3	505.11	21.4	506.6	21.33
9	509.7	21.2	501.51	21.4	506.6	21.27
	502.14	21.3	499.8	21.3	509.55	21.28
	504.9	21.5	500.16	21.3	502.5	21.32
	509.94	21.5	508.89	21.3	503.85	21.35
	499.86	21.3	498.18	21.3	509.3	21.52
10	510.36	21.3	491.7	21.4	509.1	21.37
	513.06	21.2	500.79	21.4	498.15	21.24
	500.16	21.3	495.21	21.4	501.95	21.24
	498.72	21.4	500.43	21.4	506.05	21.39
	507.72	21.3	503.31	21.4	503.35	21.3

11	501	21.3	496.65	21.6	505.3	21.12
	499.02	21.3	504.12	21.3	502.65	21.42
	502.44	21.4	505.56	21.3	499.9	21.49
	511.44	21.3	506.73	21.4	508.25	21.44
	500.76	21.4	502.14	21.3	501.3	21.4
12	507.96	21.3	508.08	21.3	506.05	21.36
	496.56	21.4	510.6	21.4	505	21.22
	501.42	21.3	507.9	21.3	509.25	21.21
	507.18	21.3	503.76	21.4	500.1	21.28
	507.72	21.3	503.67	21.3	501.6	21.34
13	499.68	21.3	500.7	21.2	506.5	21.12
	505.08	21.3	498.9	21.3	500.55	21.19
	505.14	21.3	500.16	21.3	501.65	21.26
	502.62	21.3	502.05	21.3	499.1	21.21
	501.12	21.4	497.73	21.2	493.15	21.41
14	511.14	21.3	493.68	21.4	488.25	21.13
	496.62	21.4	503.94	21.4	504.55	21.13
	502.92	21.5	495.21	21.4	502.55	21.28
	502.98	21.4	507.09	21.3	495.95	21.29
	507.3	21.4	501.69	21.4	507.5	21.45
15	502.8	21.4	511.41	21.4	500.85	21.31
	511.02	21.4	498.54	21.4	494.3	21.09
	502.92	21.3	500.43	21.3	496.35	21.12
	507	21.4	501.78	21.3	498.1	21.21
	498.78	21.3	489.54	21.3	503.45	21.3
16	502.74	21.4	504.8	21.4	504.1	21.19
	511.8	21.4	505.02	21.26	501.9	21.31
	509.82	21.4	500.34	21.35	499.3	21.26
	502.14	21.3	505.1	21.5	505.35	21.28
	503.76	21.3	505.47	21.32	502.15	21.16
17	497.34	21.4	507.09	21.38	503.05	21.33
	500.64	21.3	504.1	21.32	504.6	21.2
	499.92	21.3	499.62	21.3	498.9	21.29
	497.7	21.2	495.93	21.48	496.85	21.35
	505.8	21.4	500.7	21.4	499.5	21.24
18	496.68	21.4	509.7	21.41	504.5	21.38
	503.88	21.4	495.75	21.36	496.75	21.27
	508.98	21.3	503.31	21.28	500.95	21.22
	509.4	21.3	506.28	21.22	502.6	21.32
	497.64	21.1	504.75	21.37	501.75	21.29
19	495.18	21.2	506.1	21.33	502.5	21.4
	512.28	21.2	503.4	21.3	501	21.23
	499.98	21.4	505.2	21.23	502	21.34
	498.96	21.3	509.52	21.26	504.4	21.26
	502.14	21.3	509.25	21.34	504.25	21.23
20	503.22	21.34	505.56	21.36	502.2	21.43
	503.76	21.32	501.6	21.3	500	21.43
	510.24	21.27	511.05	21.29	505.25	21.35
	506.16	21.32	507.72	21.25	503.4	21.33
	508.68	21.36	507.99	21.23	503.55	21.41

21	500.4	21.24	507.27	21.3	503.15	21.31
	507.54	21.32	498.27	21.26	498.15	21.29
	507.84	21.3	502.59	21.28	500.55	21.28
	502.98	21.3	512.58	21.37	506.1	21.37
	503.88	21.4	507.63	21.37	503.35	21.3
22	505.02	21.22	508.53	21.32	503.85	21.37
	504.12	21.27	506.19	21.32	502.55	21.25
	511.62	21.36	493.23	21.37	495.35	21.35
	506.22	21.37	499.26	21.34	498.7	21.44
	504.18	21.24	508.17	21.38	503.65	21.24
23	506.16	21.23	505.56	21.32	502.2	21.26
	503.16	21.37	513.57	21.2	506.65	21.43
	504.12	21.25	506.82	21.14	502.9	21.32
	504.78	21.38	512.13	21.3	505.85	21.38
	508.32	21.3	500.34	21.41	499.3	21.32
24	508.32	21.28	498	21.22	498	21.39
	511.86	21.33	503.04	21.2	500.8	21.4
	503.4	21.34	506.01	21.19	502.45	21.4
	505.02	21.4	508.35	21.49	503.75	21.25
	511.56	21.3	497.55	21.41	497.75	21.45
25	511.32	21.4	498.9	21.36	498.5	21.53
	498.18	21.2	498.9	21.4	498.5	21.2
	502.74	21.2	503.49	21.32	501.05	21.43
	507.66	21.4	495.39	21.12	496.55	21.33
	504.42	21.4	510.6	21.2	505	21.43
26	506.76	21.3	491.07	21.26	494.15	21.29
	503.58	21.2	505.92	21.21	502.4	21.34
	500.28	21.5	500.43	21.35	499.35	21.2
	510.3	21.4	503.76	21.3	501.2	21.24
	501.96	21.4	507.36	21.42	503.2	21.27
27	507.66	21.4	501.96	21.22	500.2	21.25
	506.4	21.4	500.61	21.42	499.45	21.36
	505.44	21.4	500.79	21.38	499.55	21.37
	500.52	21.2	500.25	21.26	499.25	21.23
	502.32	21.4	506.37	21.35	502.65	21.27
28	508.2	21.3	512.31	21.4	505.95	21.37
	501.06	21.4	504.57	21.31	501.65	21.36
	502.38	21.4	510.78	21.39	505.1	21.36
	499.32	21.2	512.49	21.21	506.05	21.26
	492.18	21.4	512.67	21.33	506.15	21.35
29	506.88	21.4	509.79	21.47	504.55	21.43
	505.86	21.4	505.74	21.22	502.3	21.36
	503.46	21.3	507.9	21.21	503.5	21.35
	495.54	21.3	507.36	21.24	503.2	21.34
	509.4	21.4	511.05	21.29	505.25	21.25
30	501.42	21.5	505.56	21.36	502.2	21.14
	493.56	21.2	509.34	21.36	504.3	21.35
	496.02	21.3	502.95	21.37	500.75	21.42
	498.12	21.3	504.39	21.24	501.55	21.26
	504.54	21.2	509.16	21.36	504.2	21.18

Anexo A2. Datos del control de proceso para la producción de Comprimidos de un fármaco para el tratamiento del reflujo gastroesofágico.

Muestra	LOTE DFCM1911		LOTE DFCM1912		LOTE DFCM1913	
	PESO (mg)	DUREZA (kp)	PESO (mg)	DUREZA (kp)	PESO (mg)	DUREZA (kp)
1	98.8	6.9	100.3	5.9	99.4	6.5
	100	6.4	100.1	5.8	100.2	5.9
	98.9	6.4	100.2	6.3	98.7	5.6
	99.4	6.9	100.8	5.3	100.4	6.7
	98.8	5.7	100.2	5.9	100.3	5.7
2	98.8	6.5	99.5	6.8	99.8	5.9
	98.7	6.5	99.7	4.9	99.9	6.2
	98.4	6.3	99.9	6.5	100.6	6.2
	99	6.3	100.8	5.7	100.6	6.2
	99.3	6	100.1	6.4	99.9	6.1
3	99.3	7.4	100.3	5.6	99.5	5.9
	98.8	5.6	99.8	6	99.5	5.6
	98.6	6.7	100.4	5.7	100.5	5.7
	98.3	6.7	100.8	5.9	99.9	6.4
	99.1	6.9	100.4	6.7	99.7	6.5
4	99.1	6.5	99.9	6.2	100.1	6.5
	99.1	6.7	100.2	5.5	99.4	6.5
	99.6	7.3	99.6	6.2	99.9	5.8
	99.1	7.5	100.8	6.4	99.3	5.6
	99	6.5	100.4	6.6	100.9	5.1
5	98.2	7.2	100.8	6.2	100.1	5.9
	99.7	6.5	100.4	5.6	99.7	6.4
	99.4	6.4	99.5	5.4	100.2	6.2
	98.6	6.1	99.3	5.7	99.7	6.4
	99.6	6.3	100.5	6.9	98.8	5.3
6	98.4	5.4	100.1	6.6	99.4	6.5
	99.3	6	100.5	6.5	99.8	5.9
	98.9	5.6	99.8	5.4	99.9	5.9
	98.7	6.2	99.7	5.2	99.4	6.2
	98.8	6.9	100.3	6	99.1	6.3
7	97.9	5.9	100.9	5.4	99.5	6.5
	99.6	5.9	100.4	5.8	100.3	6.3
	98.3	6.6	99.9	5.9	99.7	5.4
	98.3	6.2	99.5	6.4	100.2	5.7
	98.5	6.5	100.3	6.9	99.2	5.8
8	99.7	6.9	99.3	7.4	99.6	5.4
	99.2	6.9	99.8	6.2	100.5	5.9
	99.3	6.3	100.4	6.2	100.6	5.5
	99.3	6.2	100.1	7	99.4	5.1
	98.3	6.3	100.5	6.9	99.6	5.5
9	98.6	5.4	99.7	6.6	99.5	4.9
	99.3	7.4	101.6	6.8	99.4	5.9
	98	6.7	99.3	6.8	99.8	6.1
	99	6.2	100.2	6.7	99.5	6.1
	100.1	6.8	100.3	7	98.8	5.7
10	99.1	6.4	100.2	6.5	101.3	5.6
	98.7	7.1	100	6.5	99.4	5.4
	99.3	7.5	100.1	7.3	100.7	6
	99.9	7	98.9	6.7	99.6	5.8
	98.2	7	99.7	6.5	99.5	6.1

11	98.5	7.2	100.1	7	98.7	5.7
	98.7	6.1	100.7	5.5	100.6	6
	99.1	6.8	99.2	6.6	99.4	6
	99.7	6.7	99.7	6.1	99.6	6.3
	99.2	6.7	99.9	5.5	99.1	6.1
12	99.3	7.3	100.9	6.3	98.9	5.5
	98.8	6.4	99.6	6.6	99.7	5.6
	99.8	6.7	100.4	6.4	99.4	5.2
	98.9	7.2	99.6	5.9	98.9	6.7
	99.1	6.8	99.4	6	99.1	6.1
13	98.7	6.7	98.9	5.7	99.7	5.6
	98.7	7.2	100.9	6.3	99.7	5.7
	99.2	5.9	99.3	6.2	98.8	5.5
	99.2	7.2	99.5	6	98.6	5.7
	98.2	5.8	99.8	6	99.3	5.7
14	98.8	6.3	99.7	5.9	99.7	5.4
	99	6.9	99.2	6.7	99.5	5.5
	98	5.5	99.7	6.6	99.9	6.4
	98.9	5.5	99.7	6.7	99.3	6.4
	98.8	6.1	100.2	5.3	99.7	5.6
15	98.9	6.9	99.8	6.2	99.3	5.6
	99.1	6.8	100.5	6.7	98.7	5.3
	98.6	6	100.1	7.1	98.9	6
	98.5	7	99.7	4.7	99.2	6.3
	98.6	6.4	99.4	6.6	100.3	5.2
16	98.5	6.9	99.9	6.6	98.8	5.1
	98.5	6.6	99.6	6	99.9	5.4
	99.1	7.2	99.7	5.8	98.9	5.8
	98.2	6	100.5	6.4	99.5	6.5
	98.7	6.8	100.6	6	99.8	6
17	99.1	7	100.5	6.2	99.5	5.7
	98.3	6.4	99.4	6.4	99.7	5
	98.9	5.9	100.3	5.9	99.1	5.5
	99.8	6.6	99.3	5.9	99.2	5.1
	97.9	6.6	99.9	6.4	99.3	5.2
18	98.3	6.5	99.2	6.5	99.9	6
	98.4	7	100.6	6.8	98.9	5.8
	98.8	6.9	99.3	7.2	98.7	5.6
	98.9	6.5	99.6	6.9	101.2	6
	99.6	6.8	99.8	5.3	100.3	5.5
19	98.4	6.1	99.5	6.1	101.2	6.2
	97.6	5.5	100.6	7.2	100.8	6.4
	98.6	6.4	99.6	6.9	100.5	7
	98.9	6.4	99.3	6.3	101.3	6.3
	98.8	7.1	100.3	5.7	100.6	6.8
20	98.4	6.8	99.2	5	100.8	6
	98.6	7	100.9	6.9	100.7	6.8
	99.1	7.3	100.2	6.4	100.5	6.6
	98.6	7.1	99.5	6.3	100.5	6
	99	6.6	99.8	6.2	100.3	7.4

21	98.5	7.2	100.4	5.3	101.3	6.6
	98.3	6.9	99.3	6	101.5	6
	99	6.7	99.9	7.2	100.3	8
	98.08	6.2	99.6	7	101.6	6.2
	99.6	6	99.6	6.5	100.7	6.6
22	100	6.1	99.7	6.6	101.6	6.6
	98.4	6.3	99.4	5.8	100.1	6.6
	97.9	6.6	100.5	6.3	101.6	5.5
	99.1	6.1	100.3	6.6	101.1	6
	98.7	6.3	99.8	6.4	100.6	5.8
23	98.8	5.9	100.7	6.6	101.1	6.1
	98.2	6.8	99.3	6.4	100.4	6.1
	97.9	7.1	100.5	6.6	101.9	6.9
	98.6	6.4	100.2	6.3	101.2	6.4
	99.1	5.9	100.3	5.1	100.6	5.8
24	98.5	6.8	99.4	7	100.6	6.9
	98.6	6.3	99.1	6.6	100.6	6
	98.3	6.1	99.6	6.4	100.9	6.4
	99	6.6	99.9	6.6	101.1	6.6
	98	6.2	100.2	6.9	100.5	6.6
25	99.4	6.5	100.1	5.8	100.7	5.8
	98.9	7.3	99.8	6.6	99.6	6.3
	99.4	6	99.7	7.1	101.3	7
	99.4	6.3	99.2	6.8	100.9	6.8
	99.1	7	100.6	6.5	99.7	6.1
26	98.5	6.9	99.7	6.2	100.3	7
	99.5	6.8	99.3	7.4	100.3	5.7
	99.2	6	99.6	5.9	100.2	5.7
	99.1	6.9	100	6.7	100.3	6.8
	99.2	7	99.1	6.3	101.2	6.5
27	98.4	6.9	99.2	7.4	100.5	6.4
	97.9	6.7	100.1	8.3	101.1	5.9
	98.6	7	99.7	7.2	100.9	6.3
	98.8	7.7	101.1	6.7	99.7	6.4
	99.2	6.5	100.2	7.9	100.9	5.8
28	98	7	99.6	7	100.3	5.5
	99.4	6.6	100.1	6.9	100.8	5.9
	98.2	5.7	100.6	6	100.4	5.9
	99	6.6	99.6	6.7	100.3	5.8
	99	6.4	100.5	4.9	100.9	6.5
29	98.8	7	99.4	6.7	100.3	6.2
	98.8	6.1	100.5	6.4	100.3	5.9
	97.2	7.1	100.7	6.7	100.2	6
	98.3	6.2	99.7	4.9	100.2	6.8
	98.8	6.1	99.3	6.6	100.2	6.4
30	98.9	7	100.2	6.7	99.8	5.7
	98.1	6.7	99.1	6.3	100.8	6.7
	98.4	7.2	100.2	6.5	99.6	5.7
	97.8	6.4	99.7	6.6	100.2	6
	99.3	6.5	100.1	5.9	100.9	6.1

Anexo A3. Datos del control de proceso para la etapa de recubrimiento de núcleos de un fármaco antiepiléptico de amplio espectro.

Pieza	Peso (mg)	Pieza	Peso (mg)	Pieza	Peso (mg)	Pieza	Peso (mg)	Pieza	Peso (mg)
1	566.6	51	570.8	101	568.3	151	577.7	201	572.6
2	564.9	52	561.5	102	574.3	152	569.2	202	559.8
3	583.6	53	564.1	103	567.5	153	572.6	203	566.6
4	568.3	54	559.8	104	564.9	154	560.7	204	559.8
5	573.4	55	564.1	105	563.5	155	572.6	205	574.1
6	576.8	56	571.3	106	564.1	156	574.3	206	574.3
7	560.5	57	573.4	107	564.3	157	568.3	207	552.2
8	567.5	58	581.9	108	575.1	158	560.7	208	563.2
9	576.8	59	583.6	109	576.8	159	571.7	209	579.4
10	571.7	60	570.5	110	573.4	160	588.7	210	568.3
11	576.8	61	581.1	111	566.6	161	563.2	211	561.5
12	564.1	62	566.6	112	576.8	162	570.9	212	565.9
13	574.3	63	569.2	113	564.1	163	570.9	213	575.1
14	574.3	64	573.4	114	564.9	164	561.2	214	574.3
15	577.7	65	566.6	115	571.7	165	574.5	215	566.6
16	570.9	66	564.9	116	573.4	166	578.5	216	581.1
17	575.1	67	588.7	117	574.3	167	571.7	217	565.2
18	571.7	68	574.3	118	568.3	168	565.8	218	567.5
19	569.2	69	570.9	119	579.4	169	580.2	219	574.3
20	564.1	70	565.8	120	564.1	170	583.6	220	576.8
21	577.1	71	564.9	121	571.7	171	568.3	221	574.3
22	558.1	72	581.9	122	572.6	172	562.4	222	566.6
23	573.4	73	576.3	123	565.8	173	581.7	223	570.9
24	558.1	74	581.9	124	569.2	174	585.3	224	567.5
25	586.2	75	585.3	125	565.8	175	581.1	225	568.9
26	580.2	76	574.3	126	558.1	176	575.1	226	572.5
27	563.2	77	567.5	127	575.1	177	568.3	227	568.3
28	568.3	78	562.4	128	569.2	178	565.8	228	568.3
29	564.9	79	571.5	129	567.5	179	563.2	229	570.9
30	581.1	80	563.2	130	566.6	180	564.1	230	561.5
31	572.6	81	576.8	131	567.5	181	571.7	231	577.8
32	581.9	82	577.7	132	571.7	182	564.1	232	560.7
33	560.8	83	557.6	133	572.6	183	581.9	233	566.6
34	577.7	84	567.5	134	575.1	184	581.1	234	574.3
35	568.3	85	568.3	135	565.8	185	560.7	235	576.9
36	575.1	86	574.3	136	563.2	186	572.6	236	576.8
37	567.5	87	564.1	137	571.7	187	564.1	237	577.7
38	565.8	88	569.2	138	567.5	188	575.1	238	571.5
39	563.2	89	574.3	139	574.3	189	564.1	239	556.4
40	574.3	90	571.7	140	573.4	190	578.2	240	581.1
41	570.9	91	572.6	141	559.8	191	563.2	241	568.3
42	564.9	92	574.3	142	581.1	192	564.9	242	561.5
43	567.5	93	572.6	143	568.3	193	563.2	243	562.4
44	573.4	94	568.3	144	570.2	194	571.1	244	564.9
45	564.9	95	553.9	145	570.9	195	576.3	245	564.1
46	583.6	96	577.7	146	560.7	196	563.2	246	565.8
47	581.9	97	574.3	147	571.8	197	565.8	247	564.9
48	584.5	98	560.7	148	576.8	198	562.4	248	585.3
49	574.3	99	566.6	149	571.2	199	566.2	249	565.8
50	574.3	100	561.5	150	575.1	200	569.2	250	559.5

Tabletas recubiertas de Valproato de Magnesio, 500 mg. Lote DFCM2015 (cont.)									
Pieza	Peso (mg)	Pieza	Peso (mg)	Pieza	Peso (mg)	Pieza	Peso (mg)	Pieza	Peso (mg)
251	581.1	301	572.6	351	575.1	401	567.5	451	570.9
252	576.8	302	569.2	352	567.5	402	568.3	452	575.1
253	567.9	303	572.6	353	574.3	403	567.5	453	576.8
254	564.5	304	566.6	354	583.6	404	571.7	454	566.6
255	569.2	305	581.9	355	569.2	405	577.7	455	575.1
256	564.1	306	562.4	356	563.2	406	573.4	456	566.6
257	566.6	307	563.2	357	574.3	407	570	457	564.1
258	572.6	308	582.8	358	566.2	408	570.9	458	572.6
259	560.3	309	569.2	359	268.7	409	564.1	459	573.4
260	565.8	310	575.1	360	575.2	410	580.2	460	577.7
261	571.7	311	564.9	361	562.4	411	575.1	461	578.5
262	562.4	312	575.1	362	560.7	412	564.9	462	587.9
263	575.1	313	579.4	363	560.7	413	573.4	463	566.6
264	568.3	314	569.1	364	572.6	414	575.1	464	570.9
265	567.5	315	567.5	365	581.9	415	565.8	465	559.8
266	568.3	316	578.5	366	563.2	416	567.5	466	567.5
267	573.4	317	570.2	367	571.7	417	565.8	467	566.6
268	568.3	318	564.1	368	575.1	418	564.1	468	576.8
269	559.8	319	564.1	369	585.3	419	573.4	469	564.9
270	562.4	320	565.8	370	581.9	420	569.2	470	562.4
271	568.3	321	572.6	371	560.7	421	560.1	471	573.4
272	569.2	322	567.5	372	562.4	422	574.3	472	557.3
273	567.5	323	578.5	373	561.5	423	564.1	473	571.7
274	566.6	324	563.2	374	571.7	424	576.8	474	567.5
275	571.7	325	573.4	375	569.2	425	572.6	475	564.1
276	564.9	326	571.7	376	557.3	426	574.3	476	571.7
277	570.9	327	581.1	377	564.9	427	571.5	477	570.9
278	567.5	328	564.1	378	565.8	428	571.7	478	571.7
279	571.7	329	573.4	379	567.5	429	558.1	479	571.7
280	566.6	330	565.8	380	562.1	430	572.6	480	583.6
281	570.9	331	558.1	381	565.8	431	574.2	481	571.7
282	559.8	332	564.9	382	564.1	432	561.5	482	569.2
283	559.8	333	575.1	383	568.6	433	564.1	483	571.7
284	575.1	334	561.5	384	569.2	434	576.4	484	566.6
285	567.5	335	573.4	385	581.1	435	570.1	485	566.6
286	578.5	336	558.1	386	574.3	436	562.4	486	557.3
287	567.5	337	569.4	387	560.7	437	563.2	487	565.8
288	565.8	338	567.5	388	571.7	438	554.7	488	557.3
289	567.5	339	576.8	389	568.3	439	566.6	489	560.7
290	573.4	340	558.1	390	566.6	440	570.9	490	565.2
291	567.5	341	564.1	391	567.5	441	566.6	491	563.2
292	565.8	342	566.6	392	578.1	442	580.2	492	568.3
293	575.1	343	569.2	393	572.6	443	570.9	493	561.5
294	565.8	344	567.9	394	567.5	444	567.5	494	565.8
295	564.1	345	559.1	395	570.9	445	564.9	495	564.1
296	576.8	346	567.5	396	579.4	446	580.2	496	574.3
297	577.2	347	560.7	397	571.3	447	571.7	497	558.1
298	575.1	348	569.2	398	575.1	448	564.9	498	557.3
299	570.9	349	574.3	399	571.7	449	569.2	499	563.1
300	572.6	350	579.4	400	578.5	450	564.9	500	574.2

Anexo B1. Propuesta de Procedimiento para realizar ejercicio capacidad de proceso en Statgraphics

Imagen 1. BIENVENIDA Y PRESENTACIÓN

Explicación en voz: Bienvenidos al videotutorial de capacidad de proceso en Statgraphics.

Tiempo por cada escena: 5 segundos

Imagen 2

Ejercicio: Análisis de peso de tabletas de Metronidazol

En esta fase inicial, fue hecho un estudio de CEP de la producción de tabletas de Metronidazol mediante un muestreo de los propios operadores, los datos de peso se obtuvieron de las planillas diarias llenadas bajo operación en condiciones habituales de trabajo.

Fueron hechos diez muestreos de diez pesos dentro de un período de 8 h totalizando 100 muestras.

LES: 238 LC: 233 LEI: 228

Muestreos	Mg										
1	235.7	234.4	233.5	236.3	236.3	233.1	234.8	233.1	236.1	235.6	
2	231.5	235.9	236.3	235.6	232.2	236.5	237.4	236.3	234.8	237.9	
3	236.1	233.4	234.1	236.6	231.8	235.9	236.5	232.8	235.8	234.7	
4	234	233.2	234.1	233.7	232.7	234.4	232.9	234.6	232.9	234.6	
5	234.5	231.9	231.1	236.9	237	233.7	236.1	230.8	236	234.7	
6	232.5	231.4	232.8	237.3	231.5	229.8	233.5	232	231.2	237.2	
7	234.1	231.8	233.4	236.6	235.2	235.6	236.9	235.7	235.5	236.5	
8	234.7	232.9	235.1	233.9	234.3	232.8	235.5	234.1	234.1	235.5	
9	236.3	237.4	237	236	236.3	233.2	236.1	236.9	237.2	235.9	
10	235.3	236.4	233	229.9	235.2	231.1	233.9	231.3	229.6	232.1	

Explicación en voz: El ejercicio: Análisis de peso de tabletas de Metronidazol. En esta fase inicial, fue hecho un estudio de CEP de la producción de tabletas de Metronidazol mediante un muestreo de los propios operadores, los datos de peso se obtuvieron de las planillas diarias llenadas bajo operación en condiciones habituales de trabajo. Fueron hechos diez muestreos de diez pesos dentro de un período de 8 h totalizando 100 muestras. Los límites son los siguientes LES: 238 LC: 233 LEI: 228.

Tiempo por cada Imagen: 20 segundos

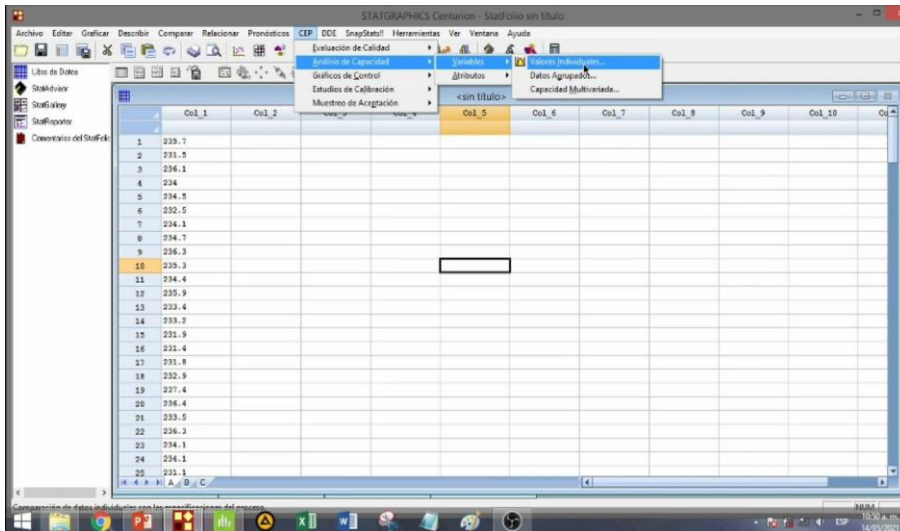
Escena 3



Explicación en voz: Realizaremos el análisis de capacidad de proceso en Statgraphics de la siguiente manera.

Tiempo por cada Imagen: 5 segundos

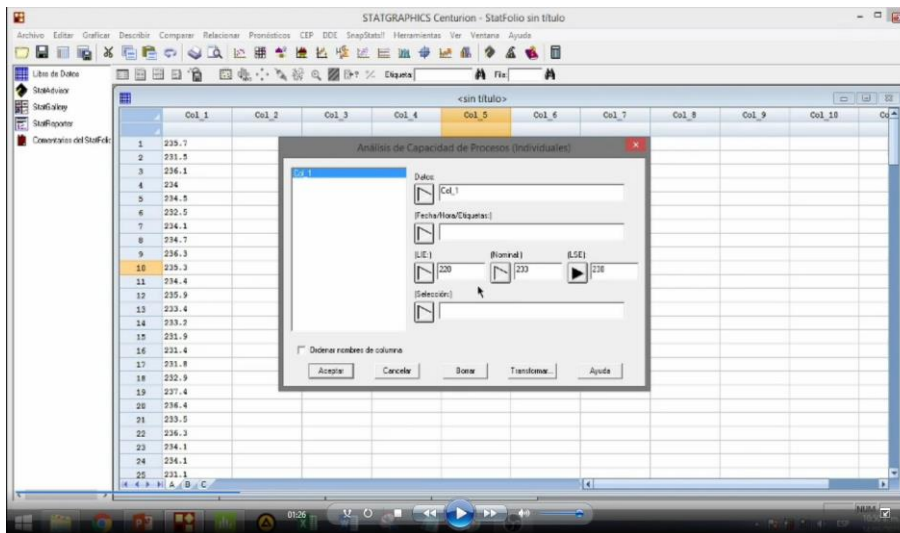
Imagen 4



Explicación en voz: En la primera columna agregamos nuestros datos de ahí abrimos la pestaña que dice CEP que es control estadístico de proceso, nos vamos a análisis de capacidad, escogemos variables y análisis de capacidad.

Tiempo por cada Imagen: 15 segundos

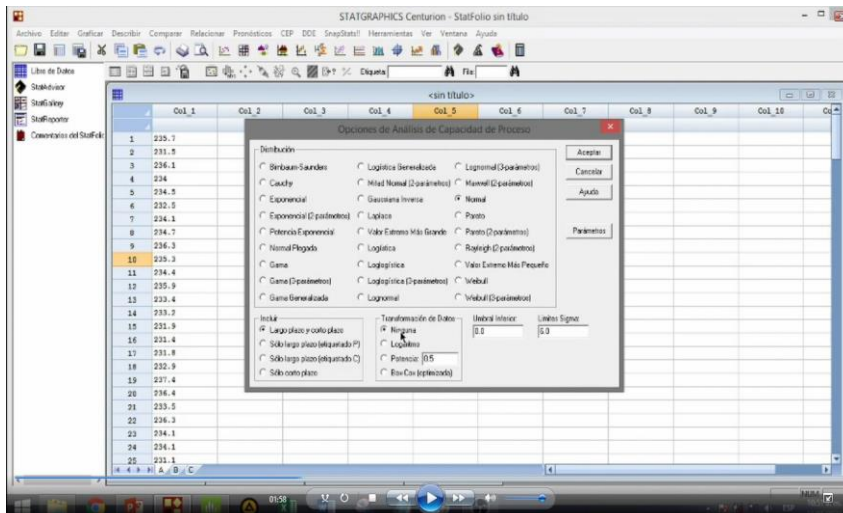
Imagen 5



Explicación en voz: En este cuadro nos pide que seleccionemos nuestros datos, seleccionamos la columna uno y lo agregamos. Nos pide nuestros límites de especificación, el límite de especificación inferior es 228, el nominal es 233 y el superior es 238. Le damos aceptar.

Tiempo por cada Imagen: 15 segundos

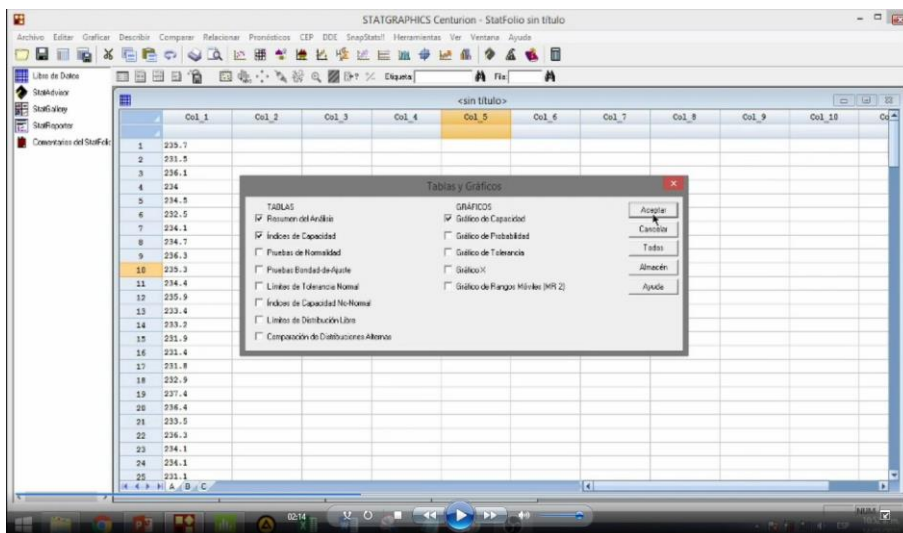
Imagen 6



Explicación en voz: Aquí nos dice nuestras opciones de análisis y debemos escoger el tipo de distribución, en este caso seleccionamos al normal suponiendo que tenemos una distribución normal de nuestro proceso. Abajo a la izquierda nos pide incluir los índices de capacidad a largo plazo y corto plazo y debemos escoger uno de ellos o los dos. Nos pide transformación de datos si logarítmico, exponencial y le damos que ninguna. Aquí por defecto nos marca el límite sigma de seis sigma y le damos aceptar.

Tiempo por cada Imagen: 20 segundos

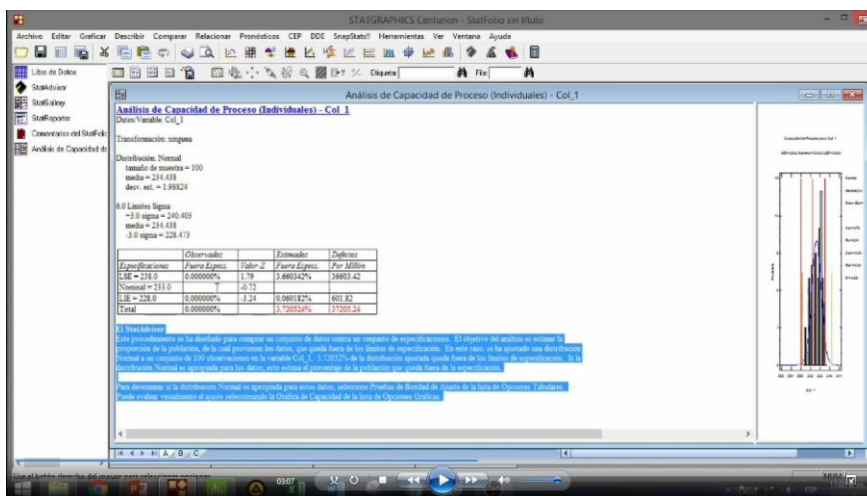
Imagen 7



Explicación en voz: Ahora nos marca que seleccionemos las tablas y gráficos que queremos, en este lado vienen las tablas y en este otro las gráficas, nosotros lo vamos a dejar por defecto.

Tiempo por cada Imagen: 15 segundos

Imagen 8

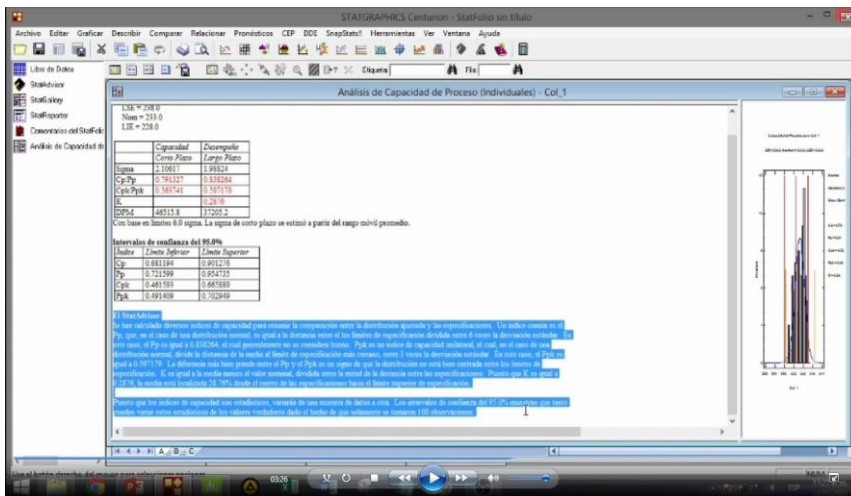


Explicación en voz: Ahora se observa el análisis de capacidad de proceso, en el de arriba a la izquierda le damos doble clic y en ella se observa las piezas que quedarán por fuera de los límites de especificaciones. Nos marca que habrá 3.66 % por fuera del límite superior de especificación y 36 342 partes por millón. Y el límite de especificación inferior de 0.060182% por fuera del mismo y 601.8 partes por millón. También nos menciona el total de los límites de especificación.

Abajo tenemos un pequeño resumen de los defectos que habrá por fuera de nuestros límites de especificación.

Tiempo por cada Imagen:

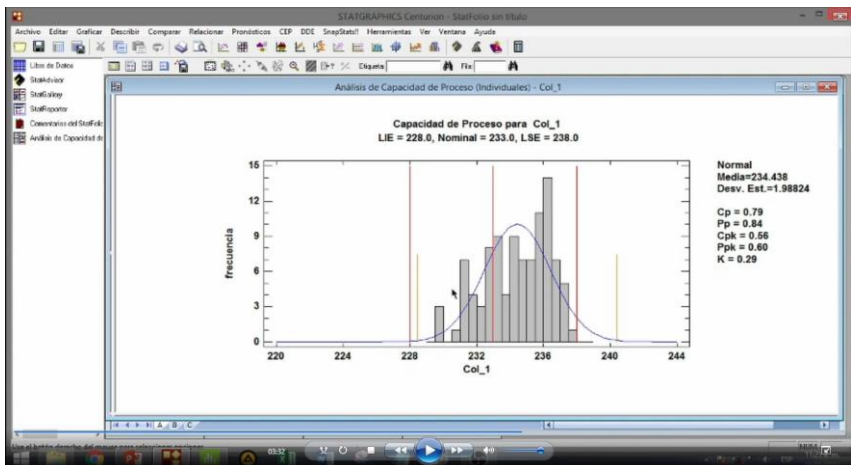
Imagen 9



Explicación en voz: En el apartado de abajo menciona los índices de capacidad tanto a corto plazo como a largo plazo, en este nos muestra de color rojo los índices que no son capaces para llevar a cabo este proceso. En la parte de abajo nos detalla un pequeño resumen no indica porque estos índices no cumplen.

Tiempo por cada Imagen: 20 segundos

Imagen 10



Explicación en voz: En el apartado de la derecha muestra nuestro histograma en donde podemos observar nuestros límites de especificación inferior, nuestra línea central y el límite de especificación superior. En este podemos observar que nuestro proceso tiene mucha variabilidad y está descentrado hacia la derecha. También

mención la media del proceso, la desviación estándar y nuestros índices de capacidad.

Tiempo por cada Imagen: 20 segundos

Imagen 11. DESPEDIDA