	<p>AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA</p>	<p>Fecha: 07-08-2013</p>
	<p>NOTA TECNICA N°4 <b>Version 03</b></p>	

## GUIAMIENTO EN EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS OBTENIDOS EN LA VALIDACIÓN DE PROCESOS PRODUCTIVOS

Una parte fundamental en la validación de los procesos productivos lo constituye el análisis estadístico de los datos obtenidos en las diferentes mediciones realizadas para evaluar los atributos críticos de calidad del proceso. Se ha definido una guía acotada de análisis de los resultados a efectos de unificar criterios en la evaluación estadística de la información.

### ESTUDIO DE CAPACIDAD

#### DEFINICIÓN DE CAPACIDAD

Un proceso industrial está sometido a una serie de factores de carácter aleatorio que hacen imposible fabricar dos productos exactamente iguales. Dicho de otra manera, las características del producto fabricado no son uniformes y presentan una variabilidad. Esta variabilidad es claramente indeseable y el objetivo ha de ser reducirla lo más posible o al menos mantenerla dentro de ciertos límites.

El Control Estadístico de Procesos es una herramienta útil para alcanzar este objetivo. Puede decirse que esta herramienta contribuye a la mejora de la calidad de la fabricación y permite también aumentar el conocimiento del proceso.

Existen una serie de factores que influyen en el resultado obtenido y generan la variabilidad propia de un proceso: mano de obra, equipos, materiales, método, ambiente, mantenimiento, etc.


La Capacidad del proceso es un atributo medible que puede calcularse por medio del índice de capacidad del proceso (ej. Cp, Cpk o Cpm) y puede analizarse de forma estadística, siempre que los datos obtenidos muestren una distribución normal.

La habilidad de un proceso para cumplir con la especificación determinada p redefinida, se denomina capacidad y puede expresarse con un solo número, el índice de capacidad del proceso.

$$C_p = \frac{LES - LEI}{6DS}$$

Donde: LES= Límite especificación superior  
LEI= Límite especificación inferior  
DS= Desviación estándar



	<p>AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA</p>	<p>Fecha: 07-08-2013</p>
	<p>NOTA TECNICA N°4 <b>Version 03</b></p>	

$C_p > 1,3$ . Proceso muy capaz.

$C_p > 1$  -se dice que el proceso es capaz, pues prácticamente todos los productos fabricados estarán dentro de las tolerancias requeridas.


$CP = 1$  -> habrá que vigilar muy de cerca el proceso, pues cualquier pequeño desajuste provocará que los productos finales no sean aceptables.

$CP < 1$  -> se dice que el proceso no es capaz.

### **Distribución Normal o Campana de Gauss.**

La distribución normal es desde luego la función de densidad de probabilidad "estrella" en estadística. Esta depende de dos parámetros, que son la media y la desviación estándar. Tiene una forma acampanada (de ahí su nombre) y es simétrica respecto a la media, llevando múltiplos de la desviación estándar a ambos lados de la media, nos encontramos con que el 68% de la población está contenido en un entorno  $\pm 1$  d.s. alrededor del promedio y el 95% de la población está contenido en un entorno  $\pm 2$  d.s. alrededor del promedio, en tanto un 99,73% está comprendido en  $\pm 3$  d.s. alrededor del promedio.




	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA	Fecha: 07-08-2013
	NOTA TECNICA N°4 <b>Version 03</b>	

## INSTRUCCIONES PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA VALIDACIÓN DEL PROCESOS PRODUCTIVO FARMACÉUTICO

- A) Mida la capacidad en los 3 lotes (al menos 15 lotes en validación retrospectiva) teniendo como condición que la distribución de los datos sea normal. En cada lote se debe analizar todos los datos individuales obtenidos según el plan de muestreo. Los análisis se deben hacer en base a los límites de control de procesos predefinidos, los que deben ser más acotados que los límites de especificación, o en el caso de tratarse de un proceso nuevo (validación prospectiva), se debe utilizar el valor teórico  $\pm 3$  desviaciones estándar teóricas, valor que pueden obtener a partir de las desviaciones estándar históricas para el parámetro de un proceso de fabricación similar. Nótese que para la evaluación de la uniformidad de mezcla y uniformidad de dosis, el muestreo y los criterios de aceptación deben ser adecuados y establecidos en el protocolo. En ningún caso debe tomarse un número inferior de 10 muestras en triplicado de diferentes locaciones del mezclador y 20 muestras en septuplicado en diferentes tiempos del proceso de compresión o llenado de cápsulas.}
- B) Tabule los índices obtenidos de capacidad para cada lote ( $C_p$  y  $C_{pK}$ ), habiendo demostrado previamente la distribución normal de los datos.
- C) Las estadísticas resúmenes de cada lote deben ser reportadas en el siguiente formulario:  
***Se deben utilizar todos los datos individuales obtenidos según el plan de muestreo.***

	<u>LOTE 1</u>	<u>LOTE 2</u>	<u>LOTE 3</u>
<b><u>PARAMETROS A INFORMAR</u></b>			
<b>Valor mínimo</b>			
<b>Cuartil 1</b>			
<b>Cuartil 2</b>			
<b>Cuartil 3</b>			
<b>Valor máximo</b>			
<b>Promedio</b>			
<b>Desviación estándar (DS)</b>			



	<b>AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA</b>	<b>Fecha: 07-08-2013</b>
	<b>NOTA TECNICA N°4</b> <b>Version 03</b>	

<b>Coefficiente de variación (CV)</b>			
<b>IC 95%</b>			
<b>p-value ( Test Shapiro-Wilk ) Normalidad</b>			
<b>p-value para la diferencia de las medias (test ANOVA a una vía) (oneway) F calculado y F tabulado</b>			
<b>p-value para la homogeneidad de las varianzas (Test de Bartlett)</b>			

- D) Gráficas de control: Presente las gráficas de control para cada uno de los lotes, incorporando el valor promedio teórico, límites de control superior e inferior y límites de especificación superior e inferior. En el caso de tratarse de un proceso nuevo (validación prospectiva) y de no contar con límites de control predefinidos, se debe utilizar  $\pm 3$  desviaciones estándar teóricas obtenidas a partir de un proceso de fabricación similar.
- E) Proceda a hacer la misma gráfica de control obviando el efecto lote (reúna todos los datos de los 3 lotes en una sola gráfica) incorporando el valor promedio teórico, límites de control superior e inferior y límites de especificación superior e inferior. En el caso de tratarse de un proceso nuevo (validación prospectiva) y de no contar con límites de control predefinidos se debe utilizar  $\pm 3$  desviaciones estándar teóricas obtenidas a partir de un proceso de fabricación similar.
- F) Si sus resultados no tienen una distribución normal (p-value del test de Shapiro-Wilk < 0,05), proceda a analizar los logaritmos naturales de los parámetros exigidos. Reporte las medias geométricas y sus intervalos de confianza y calcule con esto valores transformados, Anova y Test de Bartlett.

