

Process Capability & Performance

Estimados lectores, hoy abordaremos un tema de gran relevancia, aunque de larga data, que sigue siendo sumamente actual y, por ende, de imperante importancia tratar de manera adecuada (he visto pocos que lo hagan). Este tema se refiere a la evaluación de la Capacidad (Capacity) y el Desempeño (Performance) de nuestros procesos farmacéuticos, así como la robustez y predictibilidad de los resultados que obtenemos.

EDUARDO SANZ
SENIOR ADVISER PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Esto tiene directa relación con la posible predicción de resultados fuera de especificación (OOS, por sus siglas en inglés), con el objetivo primordial de llevar a cabo mejoras continuas en nuestros productos y en los procesos de su fabricación.

Comencemos con la primera parte, que es esencial comprender.

Es fundamental recordar la esencia de nuestro trabajo. La principal misión y razón de ser de un dossier de registro es demostrar que el medicamento es seguro y eficaz. Debemos mostrar que no produce efectos adversos graves o, en caso de producirlos, que son controlables y predecibles. Además, el medicamento debe demostrar su capacidad para aliviar la sintomatología y mejorar la calidad de vida del paciente.

Por tanto, todos los valores intrínsecos del fármaco que puedan influir en su eficacia y seguridad deben ser sometidos a pruebas y control, tales como la cantidad de principio activo, la uniformidad del contenido, el nivel de impurezas, el perfil de disolución, la esterilidad, la pérdida por desecación, entre otros aspectos. A estos aspectos críticos de calidad los denominaremos Atributos Críticos de Calidad (ACC's) o Critical Quality Attributes (CQA's).

Siguiendo esta línea, abordaremos de manera más detallada los aspectos mencionados en las próximas secciones.

Estos Atributos Críticos de Calidad (ACC's) encuentran su origen en el proceso de fabricación, donde factores como la fuerza de compresión, el tiempo de mezclado, las velocidades de agitación, las temperaturas, entre otros, influyen en que dichos ACC's se mantengan dentro o fuera de las especificaciones establecidas en el dossier de registro. A estos controles se les denomina Controles en Proceso (In Process Control o IPC's).

Por lo tanto, es esencial que supervisemos y mantengamos los IPC's dentro de los valores predeterminados en nuestro Enfoque de Calidad por Diseño (Quality by Design), a fin de garantizar que nuestros Atributos Críticos de Calidad se mantengan dentro de las especificaciones. Esto es fundamental para asegurar que el fármaco continúe siendo seguro y eficaz. ¿Fácil, verdad?

Extractos de las Guidelines aplicables:

"The specification limits of the finished product at the time of batch release are set on the basis of a critical detailed review of the data gathered from the batches analysed."

Nevertheless, acquired experience is a factor recognised to be very important in terms of good manufacturing practice. One of the basic requirements of GMP is the systematic review of all manufacturing processes in the light of experience"

On going stability studies:

After a marketing authorization has been granted, the stability of the FPP should be appropriately monitored according to a continuous programme that will permit the detection of any stability issue (e.g. changes in levels of degradation products or dissolution profile)

The protocol for an ongoing stability programme should extend to the end of the shelf-life period. OOS results or significant atypical trends should be investigated.

In general, "significant change" for an FPP is defined as:

- *A change from the initial content of API(s)*
- *Any degradation product exceeding its acceptance criterion*
- *Failure to meet the acceptance criteria for appearance, physical attributes and functionality test (e.g. colour, phase separation, resuspendability, caking, hardness, dose delivery per actuation).*

Also, as appropriate for the dosage form:

- *Failure to meet the acceptance criterion for pH*
- *Failure to meet the acceptance criterion for dissolution for 12 dosage units.*

The specification limits of the finished product at the time of batch release are set on the basis of a critical detailed review of the data gathered from the batches analysed.

Nevertheless, acquired experience is a factor recognised to be very important in terms of good manufacturing practice. One of the basic requirements of GMP is the systematic review of all manufacturing processes in the light of experience.

Thus, the applicant, shall adapt or refine the specifications at release as a function of experience acquired by the manufacturer(s) of the medicinal product.

Es decir, debemos preparar un Reporte Anual de Calidad (PQR) para cada proceso de fabricación (no para cada presentación de mercado) con el propósito de evaluar los Atributos Críticos de Calidad (QCA's) y, en consecuencia, nuestro proceso.

Perfecto, ya sabemos lo que debemos hacer. Ahora veremos cómo llevarlo a cabo. Para ello, recordemos algunos conceptos estadísticos básicos. Aunque estos cálculos pueden realizarse utilizando herramientas como Minitab, es importante comprender los fundamentos:

A. Estos son algunos de los principales elementos de la estadística junto con sus definiciones:

- Población: Es el conjunto de elementos que forman parte de un estudio.
- Individuo: Cada unidad estadística que compone la población.
- Muestra: Representación de la población a través de un grupo más pequeño.
- Muestreo: Conjunto de métodos para obtener una muestra.

B. Muestra aleatoria:

Una muestra aleatoria es una representación adecuada de la población. Se considera que cada elemento de la población ha tenido la misma oportunidad de formar parte de la muestra, de modo que las conclusiones obtenidas son confiables.

C. Variable:

Una variable es una característica observable que varía entre los diferentes individuos de una población. Por ejemplo, el porcentaje de principio activo en el comprimido.

D. Dato:

Un dato es un valor particular de la variable. Por ejemplo, el porcentaje real de contenido de principio activo en el comprimido.

E. Tipos de Muestreo:

- Aleatorio: Cada elemento de la población tiene la misma oportunidad de ser seleccionado en la muestra.
- Estratificado: La población se divide en estratos, equivalentes a categorías, y se toma una muestra de cada estrato.
- Clusters: La población se divide en conglomerados y luego se selecciona al azar un cierto número de ellos, y todos los elementos de los conglomerados elegidos forman la muestra.
- Sistemático: Los datos de la población están ordenados de forma numérica, y se toma muestras a intervalos uniformes entre las observaciones.

F. Varianza:

La varianza es una medida de dispersión que se utiliza para representar la variabilidad de un conjunto de datos con respecto a la media aritmética de los mismos. Se calcula como la suma de los residuos elevados al cuadrado, dividida entre el número total de observaciones. Esto implica los siguientes pasos:

- Encuentra la diferencia de cada punto de datos con respecto al valor medio.
- Eleva al cuadrado cada uno de estos valores.
- Suma todos los valores elevados al cuadrado.
- Divide esta suma de cuadrados entre $(n - 1)$ (para una muestra) o N (para la población).

Su especialista en Sala Limpia

Lavandería



Prendas y consumibles



Limpieza y desinfección



☎ 917 091 540

García Martín, 19
Pozuelo, Madrid
28224

ventas@anade.com
www.anade.com



VARIANZA

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{X})^2}{N}$$

- X → Variable
- x_i → Observación número i de la variable X .
- N → Número de observaciones.
- $\bar{X}$ → Es la media de la variable X .

Es una medida de dispersión que representa la variabilidad de una serie de datos respecto a su media.



Un valor de la varianza igual a cero implicaría que todos los valores son iguales y, por lo tanto, coincidirían también con la media aritmética.

Algunas propiedades de la varianza: La varianza es siempre un valor positivo. Si a todos los datos se les suma una constante, la varianza de esos datos seguirá siendo la misma.

G. Desviación Estándar:

La Desviación Estándar es la medida de dispersión más común que indica cuán dispersos están los datos en relación con la media. Mientras mayor sea la desviación estándar, mayor será la dispersión de los datos.

La Desviación Estándar (o desviación típica) se calcula como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las desviaciones de la serie de datos, dividida por el número total de observaciones.

DESVIACIÓN ESTÁNDAR

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{X})^2}{N}}$$

- X → Variable
- x_i → Observación número i de la variable X .
- N → Número de observaciones.
- $\bar{X}$ → Es la media de la variable X .

También conocida como desviación típica σ es una medida que ofrece información sobre la dispersión media de una variable.



Es interesante destacar que la desviación estándar no puede ser negativa. Una desviación estándar cercana a 0 indica que los datos tienden a estar más cerca de la media.

Cuanto más alejados estén los datos de la media, mayor será la desviación estándar.

Dado que la varianza representa el promedio de las distancias al cuadrado desde las observaciones hasta la media, la Desviación Estándar es la raíz cuadrada de ese promedio de las distancias al cuadrado desde las observaciones hasta la media.

Varianza Desviación Estándar

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1} \quad s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

H. Coeficiente de Variación:

Para medir la variabilidad relativa, calculamos el Coeficiente de Variación, el cual se obtiene dividiendo la desviación estándar entre la media en valor absoluto y, generalmente, multiplicamos el resultado por 100 para expresarlo como un porcentaje.

• Coeficiente de variación

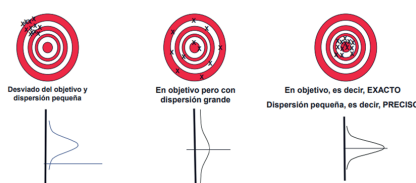
- Es la razón entre la desviación típica y la media.

$$CV = \frac{S}{\bar{X}}$$

- Mide la desviación típica en forma de "qué tamaño tiene con respecto a la media"
- También se la denomina **variabilidad relativa**.
- Es frecuente mostrarla en porcentajes
 - Si la media es 80 y la desviación típica 20 entonces $CV = 20/80 = 0,25 = 25\%$ (variabilidad relativa)
- Es una cantidad **adimensional**. Interesante para comparar la variabilidad de diferentes variables.
 - Si el peso tiene $CV = 30\%$ y la altura tiene $CV = 10\%$, los individuos presentan más dispersión en peso que en altura.
- No debe usarse cuando la variable presenta valores negativos o donde el valor 0 sea una cantidad fijada arbitrariamente
 - Por ejemplo $0^\circ C \neq 0^\circ F$

I.- Exactitud y Precisión:

EXACTITUD Y PRECISIÓN



J.- Media:

Medidas de Resumen de Centralización

Media:

- Conocida como promedio, se calcula como:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

- En datos agrupados en una tabla de distribución de frecuencias la media se puede estimar como:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n c_i n_i = \sum_{i=1}^n c_i h_i$$

K.- Mediana y Moda:

Centralización

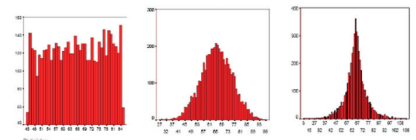
- **Mediana:** es un valor que divide a las observaciones en dos grupos con el mismo número de individuos (percentil 50). Si el número de datos es par, se elige la media de los dos datos centrales.
 - Mediana de 1, 2, 4, 5, 6, 6, 8 es 5
 - Mediana de 1, 2, 4, 5, 6, 6, 8, 9 es $(5+6)/2 = 5,5$
 - Es conveniente cuando los datos son asimétricos. No es sensible a valores extremos.
 - Mediana de 1, 2, 4, 5, 6, 6, 800 es 5. ¡La media es 117,7!
- **Moda:** es el/los valor/es donde la distribución de frecuencia alcanza un máximo.

L.- Curtosis:

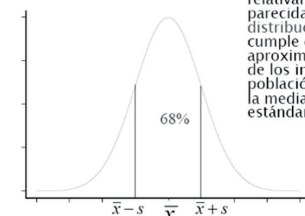
Apuntamiento o kurtosis (kurtosis)

- La **curtosis** nos indica el grado de apuntamiento (aplastamiento) de una distribución con respecto a la distribución normal o gaussiana. Es adimensional.
- **Platicúrtica:** curtosis < 0
- **Mesocúrtica:** curtosis = 0
- **Leptocúrtica:** curtosis > 0

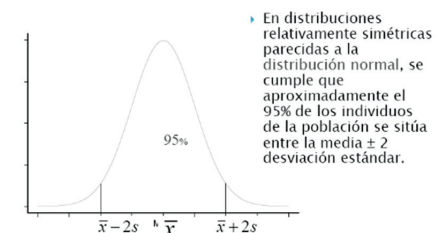
Los gráficos poseen la misma media y desviación típica, pero diferente grado de apuntamiento o kurtosis.



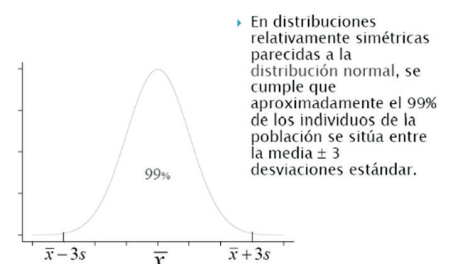
M.- Distribución Normal:



- En distribuciones relativamente simétricas parecidas a la distribución normal, se cumple que aproximadamente el 68% de los individuos de la población se sitúa entre la media ± una desviación estándar.



- En distribuciones relativamente simétricas parecidas a la distribución normal, se cumple que aproximadamente el 95% de los individuos de la población se sitúa entre la media ± 2 desviaciones estándar.



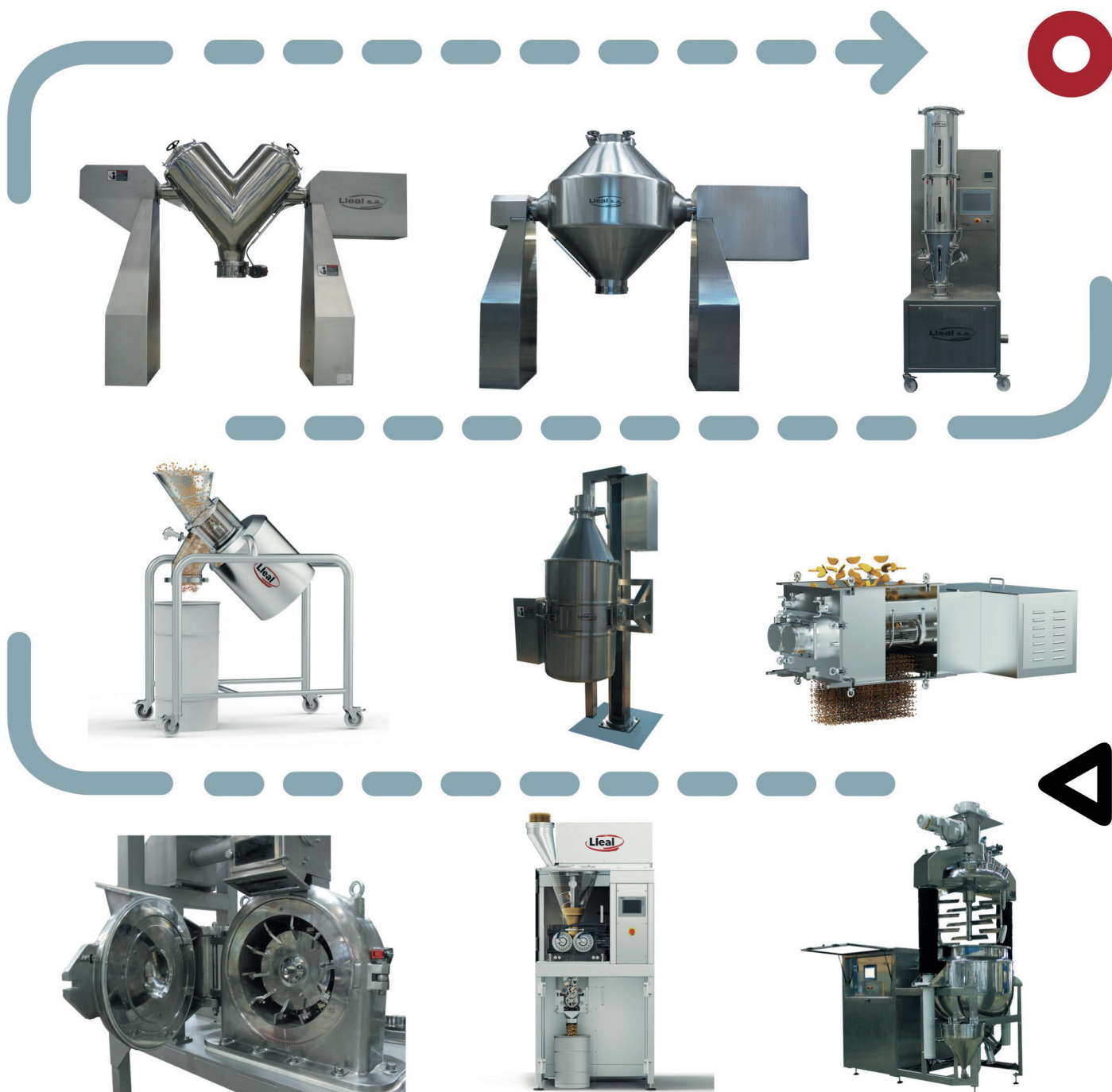
- En distribuciones relativamente simétricas parecidas a la distribución normal, se cumple que aproximadamente el 99% de los individuos de la población se sitúa entre la media ± 3 desviaciones estándar.

Bueno, estimados lectores y amigos, estamos listos para pasar al siguiente capítulo...



contigo, paso a paso

Diseñamos equipos para tus procesos en la industria farmacéutica



Si imaginas una nueva idea de negocio, te ayudamos a crearla. Cuando piensas en un nuevo proceso industrial, lo hacemos posible. Cuando quieres saber cómo funciona, lo ves y lo pruebas en nuestro laboratorio de ensayos. Y después, seguimos.

Lleal te ofrece un amplio abanico de equipos para la industria de la Lleal te ofrece un amplio abanico de equipos para la **industria farmacéutica: emulsión, mezcla, molienda, tamizado y envasado**. Nuestros ingenieros escucharán tu idea y le darán la forma que necesitas. Nuestro equipo de calderería, mecanizado, montaje y programación se encargan del resto: poner tu equipo en marcha. El servicio técnico posventa seguirá a tu lado, en cada cambio y en cada ampliación o con repuestos, si los necesitas. Porque si buscas soluciones, siempre tendrás respuestas.

Después de 147 años, dedicados a la fabricación de maquinaria, sabemos que estar a tu lado forma parte del proceso.

www.lleal.com

Mollet, 53 - 08401 Granollers
T. 938 611 601 - lleal@lleal.com



AEPIMIFA

Asociación Española de Profesionales
de la Industria Farmacéutica,
Alimentaria, Cosmética y Afines

AEPIMIFA estuvo presente en la IX edición de FARMAFORUM 2023



Farmaforum es el Foro de la Industria Farmacéutica, Biofarmacéutica y Tecnologías de Laboratorio que ha celebrado su novena edición en Madrid, en las instalaciones de IFEMA, concretamente el pabellón 14 de la Feria de Madrid. En sus nueve años de existencia, Farmaforum ha logrado consolidarse como **el evento más importante de la Industria Farmacéutica en España**, extendiendo su temática y compartiendo sinergias con la Industria Biotecnológica y la Industria Cosmética, mediante las áreas especiales Health&Research Forum, Cosméticaforum, Biotechforum, Nutraforum y Cannabisforum.

Cada año **AEPIMIFA**, como asociación española sin ánimo de lucro que agrupa a profesionales relacionados con la Ingeniería y el Mantenimiento de la Industria

Farmacéutica, Alimentaria, Cosmética y Afines, ha estado presente con **un stand para dar información de nuestras próximas actividades a todos los socios** que han pasado por allí, además de aprovechar para intercambiar inquietudes y últimas novedades del sector.

Farmaforum, que se ha convertido en el evento por excelencia de la Industria Farmacéutica en España, es **el foro ideal para darnos a conocer como Asociación a todos los participantes y visitantes que pertenecen al sector**, y cada año aumentamos el número de socios tras el congreso.

En esta IX edición, se ha aprovechado para anunciar la **próxima visita que tenemos programada a la fábrica de Mahou**, en su planta de Alovera, en Guadalajara, donde los socios

podrán disfrutar de una visita privada grupal en la que nos explicarán el proceso de elaboración de la cerveza, siendo este una actividad que permitirá la interacción entre los socios, además de observar en primera persona los avances y últimas tecnologías aplicadas.

También hemos anunciado la **Asamblea anual de Aepimifa**, que celebraremos el **16 de noviembre en La Vega del Henares**, donde se darán a conocer los objetivos estratégicos de la asociación, que se han revisado recientemente por la Junta Directiva, y se hará entrega del **premio a la trayectoria profesional** de algunos candidatos propuestos, que han contribuido con su trabajo al impulso de la industria farmacéutica. Como ponencia contaremos con la **colaboración de Fundación Theodora** que realizará un taller solidario con todos los asistentes.

Más información en
T 919 992 223
aepimifa@aepimifa.org

Te echamos una mano

www.aepimifa.org



AEPIMIFA

Asociación Española de Profesionales de la Industria
Farmacéutica, Alimentaria, Cosmética y Afines

Asamblea 2023

Fecha 16 de noviembre

Lugar La Vega del Henares
(Alcala de Henares)

Taller solidario:

Team Building a cargo de Fundación Theodora

Agenda

- 18:00 Recepción de invitados
- 18:30 Presentación de resultados
+ Presentación de
objetivos de la Asociación
- 19:00 Entrega Premio Aepimifa
- 19:30 Taller solidario:
*Team Building a cargo
de Fundación Theodora*
- 21:00 Cena

Más información en
T 919 992 223
aepimifa@aepimifa.org

Te echamos una mano

www.aepimifa.org