

# Documento Técnico de Referencia Nro. 2

Utilización de Herramientas  
Estadísticas en la Industria  
Farmacéutica

## Utilización de Herramientas Estadísticas en la Industria Farmacéutica

---

### Autor

**MAYER Ronaldo**, Licenciado en Química, Co-coordinador del Comité de Expertos de Aseguramiento de la Calidad

---

### Revisores

**CALANDRIELLO Hugo**, Farmacéutico, Co-coordinador del Comité de Expertos de Aseguramiento de la Calidad

**NIETO Fabiana**, Farmacéutica, Integrante del Comité de Expertos de Tecnología Farmacéutica para Desarrollo y Producción de Formulaciones No Estériles

**SOBRERO Cecilia**, Farmacéutica, Coordinadora del Comité de Expertos de Aseguramiento de la Calidad

---

### Colaboradores

Integrantes del Comité de Expertos en Aseguramiento de la Calidad.

**Nota:** El contenido de este Documento Técnico de Referencia tiene el carácter de recomendación. Es el resultado del conceso del equipo de trabajo que lo preparó no reemplazando ninguno de los requerimientos exigidos por las Autoridades Sanitarias Argentinas

Aprobado para su uso y distribución por Comisión Directiva de SAFYBI

**Presidente:** Farm. Federico E. Montes de Oca  
**Vice Presidente:** Farm. Alejandro A. Meneghini  
**Secretaria:** Farm. Viviana Boaglio  
**Pro Secretaria:** Farm. Susana B. Muñoz  
**Tesorero:** Farm. Jorge Ferrari  
**Pro Tesorero:** Bioq. Elías B. Gutman

**Vocales Titulares:**

Farm. Erundina Marta Fasanella  
Farm. Vanesa Andrea Martínez  
Farm. Víctor Eduardo Morando  
Farm. Luis Alberto Moyano  
Farm. María Eugenia Provenzano  
Bioq. Norberto Claudio Vilariño

**Vocales Suplentes:**

Farm. Laura Andrea Botta  
Farm. Mirta Beatriz Fariña  
Bioq. Nora Matilde Vizioli

**JULIO 2020**

---

# Utilización de Herramientas estadísticas utilizadas en la Industria Farmacéutica

Documento Técnico de Referencia Nro. 2

## Lista de Contenidos

<b>1</b>	Introducción	10
<b>2</b>	Alcance	11
<b>3</b>	Descripción de herramientas y aplicaciones estadísticas	11
<b>3.1</b>	Estadística Descriptiva	11
<b>3.2</b>	Diseño de experimentos	12
<b>3.3</b>	Ensayos de hipótesis	14
<b>3.4</b>	Muestreo	15
<b>3.5</b>	Gráficos de Control Estadístico de Procesos	17
<b>3.6</b>	Capacidad de Proceso	19
<b>3.7</b>	Tolerancias Estadísticas	20
<b>3.8</b>	Análisis de Regresión	21
<b>3.9</b>	Series de tiempo	22
<b>3.10</b>	Análisis de Mediciones	22
<b>3.11</b>	Estudios de Confiabilidad	23
<b>3.12</b>	Otras técnicas	25

## Bibliografía

- 1 Acceptance Sampling in Quality Control. Edward G. Schilling y Dean V. Neubauer.
- 2 Control de Calidad Estadístico. Eugene L. Grantt.
- 3 Control de la Calidad 1. Enrique García y Alfredo Arrondo.
- 4 Control Estadístico de la Calidad. Ruy de CB Lourenço.
- 5 Control Estadístico de la Calidad y Seis Sigma. H. Gutiérrez Pulido y R. de la Vara Salazar.
- 6 Introducción a la Estadística. AD Ricmers y HN Todd.
- 7 Introducción al Análisis Estadístico. Dixon y Massey.
- 8 ISO 10725. Acceptance plans and procedures for inspection of bulk materials.
- 9 ISO 11843. Capability of detection.
- 10 ISO 2854, Statistical interpretation of data. Techniques of estimation and test relating to means and variances.
- 11 ISO 2859, Sampling procedures for inspection by attributes.
- 12 ISO 3207. Statistical interpretation of data. Determination of statistic tolerance interval.
- 13 ISO 3534. Statistics. Vocabulary and symbols.
- 14 ISO 3951, Sampling procedures and charts for inspection by variables for percent nonconforming.
- 15 ISO 7870. Control charts, General guide and introduction.
- 16 ISO/TR 10017 Guidance on statistical techniques for ISO 9001.
- 17 Juran's Quality Control Handbook. J.M. Juran.
- 18 Process Capability Analysis. Neil W Polhemus.
- 19 Statistical Methods for Six Sigma. Anand M Joglekar.
- 20 [www.statgraphics.com](http://www.statgraphics.com)

## Glosario y Abreviaturas

<b>ANSI</b>	America National Standard Institute
<b>Análisis jerárquico o anidado</b>	Diseño experimental en el que cada nivel de un factor dado aparece en un solo nivel de cualquier otro.
<b>ANOVA</b>	Análisis de la varianza. Ensayos estadísticos basados en el estudio y comparación de las varianzas de una o más poblaciones.
<b>Causa asignable</b>	Un factor que puede ser detectado e identificado y que contribuye al cambio de una característica de calidad o de un nivel de un proceso.
<b>Causa aleatoria</b>	Factores, generalmente en gran número, pero cada uno de poca importancia relativa y que contribuyen a la variación total, los cuales no necesariamente han sido identificados.
<b>Capacidad de proceso</b>	Medida estadística de la variación inherente de una característica dada.
<b>Característica</b>	Propiedad que ayuda a identificar o diferenciar entre ítems de una población dada.
<b>CGMP</b>	Current Good Manufacturing Practices
<b>Correlación</b>	Interdependencia entre dos o más variables de respuesta con otras variables independientes.
<b>Curva de regresión</b>	Para una muestra de $n$ pares de observaciones de dos características $X$ e $Y$ , es la representación de $Y$ como función de $X$
<b>Desviación Estándar</b>	Medida de dispersión de una población calculada como la raíz cuadrada positiva de la varianza
<b>Distribución de probabilidad</b>	Una función dada que da la probabilidad de que una variable aleatoria tome cualquier valor dado o pertenezca a una serie de valores dados.
<b>Distribución normal</b>	Distribución de probabilidad descripta por la curva de Gauss.
<b>Ensayo estadístico</b>	Procedimiento estadístico para decidir si la hipótesis nula $H_0$ debe ser rechazada en favor de la hipótesis alternativa $H_a$ o no ser rechazada.
<b>Error tipo I (Error alfa)</b>	Error cometido al rechazar la hipótesis nula cuando la misma es verdadera

<b>Error tipo II (Error beta)</b>	Error cometido al no rechazar la hipótesis nula cuando la misma no es verdadera.
<b>Estadística</b>	La Estadística es una rama de las Matemáticas que estudia las características de las poblaciones recogiendo datos, organizándolos, representándolos y analizándolos para sacar conclusiones sobre la misma.
<b>Estimación</b>	Operación de asignar valores numéricos, a partir de observaciones de una muestra, a las características poblacionales.
<b>Estimador</b>	Estadístico utilizado para estimar un parámetro de la población.
<b>EVOP</b>	Evolución operativa. Ensayos efectuados en forma secuencial en las instalaciones de producción durante la producción regular.
<b>FEMEA</b>	Failure Mode and Effect Analysis.
<b>Histograma</b>	Representación gráfica de la frecuencia de distribución de una característica cuantitativa consistente en rectángulos contiguos cada uno con una base igual al ancho de la clase y un área proporcional a la frecuencia de la clase.
<b>Incremento</b>	Unidad de muestra en el muestreo de graneles.
<b>IRAM</b>	Instituto Argentino de Normalización y Certificación
<b>ISO</b>	International Standardization Organization
<b>Mediana</b>	Parámetro que divide en cantidades iguales a los ítems de una población.
<b>Mil std</b>	Military Standard.
<b>Muestra</b>	Una o más unidades de muestreo tomadas de una población de la que se pretende obtener información sobre la misma.
<b>Nivel de significación</b>	Un valor dado que constituye el límite del error de probabilidad tipo I.
<b>Outlier o valor atípico</b>	Observación que se encuentra tan separada de las demás que sugiere que puede pertenecer a otra distribución o ser el resultado de un error de medición.
<b>Parámetro</b>	Una cantidad utilizada para describir la distribución de probabilidad de una variable aleatoria.
<b>Población</b>	La totalidad de los ítems bajo consideración.
<b>Promedio</b>	Sumatoria de los valores dividida por el número de valores.



<b>Rango</b>	Diferencia entre el valor máximo y el mínimo observado de una característica cuantitativa.
<b>Sesgo de un estimador</b>	Diferencia entre el valor esperado de un estimador y el parámetro que éste estima.
<b>Tendencia</b>	Una tendencia creciente o decreciente luego de excluir los errores aleatorios y los efectos cíclicos cuando los valores son graficados en el orden de las observaciones.
<b>Unidad de muestreo</b>	Cantidad de producto, material o servicio que forma una entidad cohesiva y que es tomada de un lugar y en un solo momento de tiempo para formar parte de una muestra.
<b>Varianza</b>	Medida de dispersión de los datos entre sí, que es la suma de los cuadrados de las desviaciones entre las observaciones y su promedio, dividido por el número de observaciones.
<b>Variable de respuesta</b>	Variable que representa el resultado en estudio de un experimento.

## 1. Introducción

Este Documento Técnico de Referencia tiene como objeto enumerar y dar a conocer algunas de las técnicas y herramientas estadísticas aplicadas en la industria farmacéutica.

En toda industria manufacturera cualquiera sea el rubro a la que se dedique, se debe tener en cuenta que, en los procesos, en las mediciones y en la naturaleza en general existen siempre variaciones aun cuando los sistemas aparenten ser estables.

Las causas de la variabilidad pueden estar relacionadas con cambios introducidos voluntariamente o no al sistema (causas asignables) o bien debidas a la múltiple cantidad de factores que afectan al mismo, muchas veces desconocidas y no se pueden o no es redituable tratar de interactuar con ellas (causas aleatorias).

Las herramientas y técnicas estadísticas ayudan a describir, medir, analizar, interpretar, conocer, clasificar las variaciones o proponer modelos para dichos sistemas.

Esto se logra sin la necesidad de medir o describir la totalidad de un universo (el sistema o población), sino que a través de muestras representativas y de tamaño adecuado. De lo dicho anteriormente se desprende la utilidad de las mismas.

También debe considerarse que, para cumplir con las CGMP y las Regulaciones Nacionales e Internacionales, todo ensayo, modificación, lote, fuera de especificación, cambio (incluida la mejora continua), resultado, diseño, etc. debe estar basado y justificado científicamente lo que exige que se deba utilizar algún tratamiento estadístico adecuado en cada caso.

Este Documento Técnico de Referencia se centra en las herramientas estadísticas utilizadas generalmente en el ciclo de vida de un producto: diseño, producción, control, aprobación, distribución, servicio al cliente y desafectación.

También son aplicables a otras áreas de la industria farmacéutica pero no forman parte del alcance de este reporte, como por ejemplo en las áreas de marketing, ventas, planeamiento, etc.

No pretende ser un catálogo completo de las técnicas existentes sino de las más utilizadas. Así mismo el reporte consiste en una colección de técnicas que se describen en forma genérica sin pretender ser un manual de uso para aplicar las mismas.

Aquellos que necesiten utilizar alguna de ellas en particular, deberán consultar la bibliografía especializada o solicitar la asistencia de especialistas en tratamientos estadísticos de datos.

## 2. Alcance

El alcance de este documento aplica a todas las etapas de la manufactura farmacéutica desde su diseño hasta la puesta fuera de mercado de los productos. Por ejemplo: diseño, producción, fijación de límites de variables o atributos, selección de equipos, control de los parámetros de funcionamiento de los equipos y los servicios, control y liberación de componentes activos o excipientes, control del cumplimiento de la calidad del diseño durante la etapa de fabricación (calidad de conformación), ensayos y dictámenes de partes de los procesos, productos semielaborados y terminados, distribución, ejecución e interpretación de ensayos de estabilidad, estadísticas de mantenimiento, tendencias, etc.

Es una colección de herramientas no excluyente de otras técnicas estadísticas que puedan ser más adecuadas para alguna situación particular.

## 3. Descripción de herramientas y aplicaciones estadísticas

### 3.1 Estadística Descriptiva

Son procedimientos que se utilizan para describir, resumir, presentar y caracterizar datos.

Son mucho más eficientes que la descripción del universo o de la muestra en forma de tabla o simple enumeración. Así por ejemplo si quisiese describir la altura de todos los habitantes de la Ciudad de Buenos Aires, será mucho más eficiente y claro construir un histograma caracterizado por dos parámetros (valor central y dispersión), que enumerar los datos de cada uno de los más de tres millones de habitantes.

Otros procedimientos ampliamente utilizados son los gráficos de todo tipo, desde gráficos de torta hasta superficies bidimensionales. Es así que para conocer el comportamiento de un proceso se puede utilizar un gráfico de Shewhart por variables, para evaluar la historia de un producto con un gráfico por atributos, para visualizar la estabilidad un gráfico  $x/y$ , para evaluar un componente por técnicas UV en una curva de calibración, etc.

Un gráfico revela mucho más claramente las interrelaciones de los datos que una enumeración y permite descubrir características que de otra forma son difíciles sino imposibles de visualizar. Hay muchos procedimientos y formas de presentar datos.

También se utiliza la estadística descriptiva como paso previo antes de decidir cuál es la mejor herramienta estadística para tratarlos.

Se debe tener cuidado con los factores que la pueden afectar como ser, el tamaño de la muestra, el número de intervalos a graficar, la forma correcta de tomar la muestra, la posibilidad que la

información que brinden solo se refiera a la muestra y no al universo salvo que se tomen las precauciones necesarias o se apliquen los métodos de corrección que correspondan, o que el valor medio de una muestra, si bien es un estimador no sesgado del universo, está sujeto a la variabilidad del muestreo y puede no necesariamente proveer información útil del mismo (por ejemplo, si la distribución de la población no es gaussiana).

### 3.2 Diseño experimental

Se llama así a todo tipo de ensayo/s planificados que aislados o combinados permiten inferir mediante el tratamiento estadístico de los datos, características que luego se pueden utilizar para comprender, mejorar o modificar un proceso.

En general se ensayan variables de entrada (llamadas independientes) para estudiar su efecto en las variables de salida (llamadas dependientes).

Diferentes experimentos se utilizan en diferentes situaciones. Por ejemplo, en el diseño de un producto, se puede analizar el impacto en las características críticas de calidad, del tiempo de mezclado, del origen del activo, de la influencia del tamaño de partícula en la disolución de un comprimido y de otras variables.

Si estamos analizando la homogeneidad de la distribución de la temperatura en una estufa de secado, un Análisis de la Varianza (ANOVA) es una de las herramientas más adecuadas.

Otro ejemplo es el del diseño de un plan de muestreo de materias primas (que debería efectuar el fabricante de la misma) para determinar la variación entre lotes, entre tambores (dentro del lote), entre los niveles de toma de muestra (dentro de los tambores), entre los diferentes tratamientos de cada incremento tomado para su análisis si corresponde y entre ensayos. En este caso se utilizan los ANOVA jerárquicos que evalúan el peso relativo de las variaciones de cada factor.

Para optimizar procesos, se suele utilizar lo que se llama Evolución Operativa (EVOP) que son una serie de ensayos en los que se modifican las variables del proceso para optimizar (aumentar o disminuir) una variable de respuesta como, por ejemplo, el rendimiento.

Cuando los experimentos están bien diseñados resultan en una disminución significativa del costo del mismo a diferencia de ensayar combinando una a una cada variable independiente. Se lo hace en forma parcial sin por eso perder potencia en las respuestas de las variables dependientes (se sacrifica la posibilidad de diferenciar correlaciones de alto orden). Justamente una de las ventajas de estos diseños es que permiten estudiar las interacciones entre variables en forma racional conglobando aquellas que demuestran ser no significativas. Incluso más, hay diseños exploratorios que tienen por objetivo detectar las variables dependientes que influyen poco en los resultados disminuyendo así significativamente la cantidad de pruebas que deben realizarse.

En general todos los ensayos estadísticos bien diseñados permiten un conocimiento mayor de un proceso, en especial cuando hay multiplicidad de factores que potencialmente pueden influir en los resultados.

Cabe destacar, que cualquier ensayo estadístico sea de diseño experimental complejo o más sencillo, debe seguir una serie de pasos estructurados. No es poco frecuente ver una situación en la que se dispone de una cantidad de datos y la pregunta que surge es: ¿Que podría hacer con ellos?

La planificación es esencial para diseñar la secuencia completa y ordenada de los pasos que aseguran la obtención de conclusiones válidas. De otra forma podemos encontrarnos con que los datos no son los adecuados, no son representativos, faltan datos relevantes, que se utilizan herramientas para los cuales estos no son aplicables y una infinidad de situaciones similares. Por otro lado, llegar a conclusiones erróneas pensando que por haber utilizado una herramienta estadística le da más valor a la misma puede llevar muchas veces a pérdida de dinero o incluso, en el recibimiento de una inspección no es grato que se compruebe in situ que los datos fueron tratados incorrectamente y por ende las conclusiones son inválidas.

Los pasos necesarios son:

**Primero:** Tener en claro que es lo que se pretende demostrar o evaluar.

Si no se conoce la pregunta, difícilmente la respuesta sea la adecuada.

**Segundo:** Elegir la herramienta adecuada al problema planteado.

Por ejemplo, no se deben utilizar las tablas ISO/ANSI de Inspección por muestreo por Variables, para muestrear un granel del que queremos dar un dictamen de aprobación o rechazo.

**Tercero:** Verificar que la herramienta elegida se puede aplicar a los datos disponibles tal como están o previamente estos deben ser transformados o hasta incluso cambiar la herramienta en función de los mismos. Un ejemplo común es asumir que una distribución es gaussiana sin haberlo probado formalmente ya que puede no serlo.

**Cuarto:** Determinar el tamaño de muestra necesario para que las conclusiones tengan la precisión adecuada.

Por ejemplo, un cálculo de capacidad de proceso con un tamaño de muestra inadecuado resultará en límites de confianza muy amplios que llevarán a conclusiones erróneas.

**Quinto:** Recolectar los datos.

Previo a la toma de datos es muy importante planificar adecuadamente el muestreo tanto en cuanto a su tamaño como a su representatividad. Es a veces más fácil decirlo que efectuarlo puesto que por ejemplo tomar datos al estricto azar o agruparlos en forma adecuada no siempre es posible o sencillo.

**Sexto:** Tratamiento de los datos.

Hoy en día se ha vuelto muy sencillo ya que se dispone de software poderosos que efectúan los cálculos en forma rapidísima y fácil (Minitab, Statgraphics, Stata, Excel, etc.). Son tan potentes y su capacidad de cálculo tan grande que pueden calcular cualquier cosa que se les pida, aunque no tenga sentido. Toda herramienta a utilizar debe cumplir con los supuestos estadísticos y limitaciones de utilización de la misma.

Ningún software puede reemplazar al conocimiento necesario de estadísticas aplicadas, el que se logra solamente en base a estudiar los fundamentos de cada ensayo.

**Séptimo:** Presentar los datos.

Un informe puede ser demasiado detallado, difícil de comprender o expresado en forma confusa, de modo tal que a quien está dirigido ni siquiera lo lea. Por otro lado, debe estar lo suficientemente fundamentado para apoyar los resultados y conclusiones del mismo.

Se debe tener precauciones para no confundir correlación con causalidad. Por ejemplo, el hecho que un par de variables presenten una relación de valores crecientes, no necesariamente implica que sean el resultado de una causa-efecto.

También debe tenerse precaución en no considerar alguna variable que sea de impacto, pero por no haberla reconocido previamente, puede llevar a inferencias erróneas.

En general los resultados son válidos para los rangos en estudio propiamente dichos y las extrapolaciones pueden llevar a inferencias erróneas que pueden ser costosas.

El tratamiento estadístico de datos no reemplaza bajo ningún punto de vista al conocimiento profundo del fenómeno que está en estudio ni a la parte “física o las leyes que la rigen” del fenómeno en estudio. A lo sumo permite identificar variaciones o relaciones que no son visibles a simple vista.

### 3.3 Ensayos de hipótesis

Son procedimientos que comparan si un conjunto de datos tomados de una muestra es compatible o no con la formulación de una hipótesis.

Las hipótesis que se pueden contrastar son del tipo más variado. Por ejemplo, pueden relacionarse con la suposición que una muestra proviene de una distribución estadística o modelo dado, o con la comparación de parámetros de las mismas entre sí o con valores de especificación.

Como resultado del ensayo, la hipótesis puede ser aceptada o rechazada.

Debe notarse primero, que siempre que se hace una inferencia, ésta tiene límites de confianza por el solo hecho de ser calculados a partir de una muestra y que la fuerza de un rechazo de la hipótesis nula es más concluyente que la aprobación de la misma. Un rechazo implica afirmar que hay pruebas suficientes para decir por ejemplo que A es distinto de B. Sin embargo, la aprobación de la misma solo significa que con el tamaño de muestra y los datos utilizados, no hay razones estadísticas para pensar que sean diferentes (deja abierta la posibilidad que sean diferentes si la muestra hubiese sido mayor).

Como en todo ensayo, se debe tener la precaución de verificar que las suposiciones asumidas se cumplan y que los niveles de confianza siempre dependerán del tamaño de la muestra.

Los Ensayos de Hipótesis se utilizan cuando se comparan dos universos entre sí o con un valor especificado a través de las muestras tomadas de los mismos,

O sea, comprobar que la media o la varianza de una población es mayor, menor o diferente que un parámetro de especificación, o que las medias o las varianzas de dos poblaciones son iguales o diferentes entre sí.

De esta manera se pueden evaluar las características de dos máquinas, las diferencias de los resultados analíticos y su nivel de significación de dos analistas, y una infinidad más de aplicaciones.

Otros ejemplos son:

- Para considerar si un valor dado es un “caso atípico” y por ende cuestionable, o es un valor extremo de una distribución.
- Que una proporción o porcentaje de defectuosos no es mayor (o menor) que un cierto límite dado.
- Para determinar intervalos de confianza.
- Para comprobar la forma asumida de una distribución.
- Para determinar el tamaño de muestra requerido para aceptar o rechazar una hipótesis.

El campo de aplicación en la industria farmacéutica por lo tanto es muy amplio.

### 3.4 Muestreo

Es un procedimiento de toma de ejemplares de un sistema para inferir sus características en base a ellos.

Una primera división general es el muestreo de unidades discretas (frascos, tapones, manzanas, etc.) y el muestreo de graneles (materias primas, trigo, carbón, etc.). Dentro del primer grupo la división más importante en cuanto a las características que se va a analizar, es el muestro por Atributos y el muestreo por Variables.

Es importante destacar que este último no reemplaza ni se puede utilizar para el muestreo de graneles. Para estos se debe efectuar un estudio previo del aporte a la variación total de los distintos factores que la conforman, antes de definir el plan de muestreo. Hay normas específicas que describen cómo hacerlo.

La forma de la toma de la muestra a su vez caracteriza los diferentes modos de muestreo como por ejemplo aleatorio, secuencial, estratificado, continuo, sistemático, etc. Los muestreos en principio se utilizan con dos grandes fines que difieren entre sí: muestreo para aceptación o rechazo de un lote y muestreo para la evaluación de uno o más parámetros particulares de la población (humedad, potencia, etc.). Dentro de este último grupo se pueden realizar muestreos para evaluar atributos como por ejemplos las encuestas.

Para muestreos de aceptación por atributos y por variables existen una gran cantidad de normas que se pueden utilizar como las ANSI, ISO, Dodge and Romig, MIL std 1916, Phillips, etc. Aquí es importante destacar que la Mil std 105 y 414, ya no tienen validez al igual que la IRAM/Copant 16.

Siempre asumimos que los muestreos serán evaluados estadísticamente ya que hay otros muestreos ad hoc que a veces se suelen utilizar como un porcentaje fijo del lote, un tamaño de muestra fija y otros. Estos no son considerados en este Documento Técnico de Referencia.

La utilidad del muestreo se puede dar por dos motivos: es un método más económico de evaluación de una población que el revisado ciento por cien y la otra es que a veces no se puede efectuar una inspección 100 % porque se destruyen los ejemplares o porque la población es infinita. No tiene sentido probar cada uno de los fósforos de un lote para llegar a la conclusión que funcionaban bien. A veces se muestrean universos infinitos donde la población no tiene un número definido de individuos como por ejemplo incluir a los lotes que se están manufacturando o cualquiera de los que se puedan manufacturar en un futuro.

En el caso del muestreo por atributos, se da por sobrentendido que se encuentra bien definido qué es una unidad defectuosa o un defecto y qué no lo es. Es por eso que efectuar una inspección por muestreo en un sistema en el que no se pueden definir ambas de forma inequívoca como en el caso de la Inspección Óptica de Inyectables, sino que solo se puede definir una probabilidad dada que la unidad sea considerada defectuosa o no (ver Método del Estándar de Transferencia conocido como el Knapp test), es cuestionable.

Cualquier combinación de un tamaño de muestra y criterio de aceptación forma un Plan de Muestreo. Los conjuntos de Planes de muestreo conforman los Esquemas y los Sistemas de muestreo.

En este sentido los tan utilizados planes que toman la raíz cuadrada más uno de las unidades (o 0,4 multiplicado por la raíz cuadrada o 1,5 multiplicado por la raíz cuadrada y que son los que se desarrollaron originalmente en 1920 para el agro), así como las tres corridas generalmente aceptadas como válidas para una calificación o validación, no son en si ni adecuados ni inadecuados.

En cualquier plan de muestreo, la característica más importante que se debe tener en cuenta, aparte de que la muestra sea representativa de la población, es el grado de protección que ofrece. Por el solo hecho de muestrear un sistema se introducen dos errores llamados errores de muestreo. El error alfa, que consiste en rechazar una hipótesis cuando la misma es cierta y el error beta que es el que resulta de aceptar una hipótesis que no es verdadera. Estos errores solo se pueden eliminar si se inspecciona el 100% de la población si esto es posible, y ambos disminuyen a medida que aumenta el tamaño de la muestra. Antes de decidirse por un plan, esquema o sistema, se deben evaluar con detenimiento las curvas operativas que los caracterizan y en las que se evalúan los errores alfa y beta.

Es importante mencionar que estos errores siempre existen aún en los planes con criterio de aceptación cero (aquellos en los que, si se encuentra uno o más defectuosos en la muestra, el lote se rechaza). La ausencia de defectuosos en una muestra no implica desde ningún punto de vista, que no haya defectuosos en la población.



Se debe tener claro esto, por ejemplo, en los estudios de Media Fill donde la no presencia de unidades contaminadas en las corridas no significa que no las haya en el universo infinito de lotes fabricados o a fabricar. Justamente por eso es tan importante establecer un número mínimo de unidades a llenar para asegurar un nivel de confianza establecido de la hipótesis a demostrar.

También es importante destacar en este caso como en el de otras validaciones, que cantidad la arbitraria de tres corridas, en sí no necesariamente demuestra que el sistema está validado ya que uno de los objetivos que se persigue en una validación es poder asegurar que el proceso se encuentra bajo control estadístico para lo cual suelen necesitarse más de tres. El tres no es un número mágico y solo representa una etapa de la validación (ver Mantenimiento de un Estado Validado).

Las aplicaciones y la necesidad del muestreo atraviesan horizontalmente todo el proceso de manufactura de productos farmacéuticos: para el dictamen de aceptación de materiales y materias primas, para la evaluación de variables que se compararan con los límites definidos, durante los controles de proceso, en el dictamen del producto terminado, en las auditorías internas a proveedores, en los procedimientos de auditoría de protocolos de manufactura y documentación en general y en muchos casos más.

Nuevamente se debe entender con claridad que se utilizan las técnicas de muestreo cuando la evaluación del total de la población es imposible (ensayos destructivos, poblaciones infinitas) o económicamente desfavorables.

### **3.5 Gráficos de Control estadístico de proceso**

En su concepto general el control de proceso incluye a todas las actividades desarrolladas durante la manufactura que aseguren que los productos obtenidos cumplan con las especificaciones.

El control estadístico de proceso es una parte del mismo, que utiliza herramientas estadísticas gráficas aplicadas a alguna parte de la manufactura (no necesariamente solo en la producción). Consiste en tomar muestras de un tamaño adecuado con una frecuencia adecuada, y graficar uno o varios parámetros de la muestra con los cuales se podrá inferir las características de la población. Se les calcula límites de control que en principio se utilizan para saber si el universo del cual provienen las muestras se ha modificado o no.

Su utilización primaria es para verificar que un proceso se encuentra bajo control estadístico y en caso contrario para llevarlo a este estado. Un proceso se dice que se encuentra Bajo Control Estadístico cuando las variaciones que se observan son debidas exclusivamente al azar y no a causas asignables.

Teniendo esto en mente se puede verificar cual es la variación intrínseca del universo (la variación de "corto tiempo" como se la suele llamar) y se utiliza para calcular la capacidad del proceso o establecer límites de especificación. No es esta la única forma de calcular la capacidad de proceso,

pero es una ampliamente utilizada. Durante el trabajo rutinario se emplean para detectar y eventualmente corregir el mismo, cuando aparecen causas asignables.

También se utilizan para establecer la “variación de largo tiempo” lo que a su vez permite conocer la performance del proceso, esto es la variabilidad debida a la suma de causas aleatorias y causas asignables.

Para detectar la aparición de una causa asignable, no es necesario que el parámetro de la muestra en cuestión se encuentre por fuera de los límites de control. La observación empírica de patrones permite establecer la existencia de tendencias las que remediadas a tiempo evitarán que el proceso se salga de control. Es aplicable tanto a variables como atributos y puede basarse en muestras de un tamaño dado o valores individuales.

Posiblemente los más conocidos sean los de Shewhart ya que el los diseñó y comenzó a implementarlos en la industria, pero hay no solo variaciones de los mismos, sino que también otros que se utilizan con fines diferentes.

Los gráficos de Shewhart como dijimos pueden ser de variables o atributos, pero también se pueden establecer con límites de especificación preestablecida o sin estos. Esta última técnica se utiliza para caracterizar la variación intrínseca y luego establecer las especificaciones las que deben ser coherentes con la variabilidad del proceso puntual que se está midiendo. De no ser así o bien se deberá intervenir muy frecuentemente en el mismo o bien en el caso contrario los valores especificados pueden ser tan amplios que se estará perdiendo la oportunidad de optimizar el proceso.

Como todo control del proceso, tiene la ventaja sobre los ensayos efectuados en los productos terminados, que permiten intervenir en el mismo a tiempo y evitar así que se deba dictaminar un lote o proceso como rechazado. Son por lo tanto herramientas que no solo garantizan la calidad, sino que pueden reducir costos en forma sustancial.

Tienen algunas limitaciones que se deben tener en cuenta durante su uso como por ejemplo la forma de la distribución (no siempre es crítica), saber que si bien los límites de control se basan en la estadística; la interpretación de los mismos es más bien empírica, que los resultados se afectan seriamente dependiendo de los tamaños de las muestras (llamadas subgrupos racionales) y de su frecuencia y que solo consideran el error alfa (dictaminar un estado fuera de control cuando de hecho no lo está) y no el beta (dictaminar que un proceso está dentro de control estadístico cuando de hecho no lo está).

Otros tipos de Gráficos de Control son: Gráficos de Control de Aceptación, CUSUM (Cumulative Sum), EWMA (Exponential Wheighted Moving Average), MA (Moving Average y Moving Range), Gráficos Multivariados, Gráficos con Tendencias, Gráficos Alto-Bajo, Gráficos de Control Agrupados, Gráficos para Coeficientes de Variación, Gráficos Z y R, Gráficos para observaciones no independientes (auto correlacionadas), Gráficos de Control Modificados, Gráficos de Control para datos No Normales, Gráficos estandarizados p, Gráficos de Control por Deméritos, Gráficos de Control para corridas cortas y mezcla de lotes pequeños, Gráficos de Control de Eventos Raros o infrecuentes, etc.

Las aplicaciones en general que se utilizan en la industria farmacéutica son para controles de peso, volumen o dureza, para seguimiento de los parámetros de los sistemas de aire, de agua y servicios en general, para las revisiones periódicas de producto, para los cálculos de capacidades y performances, para aprobación en línea de etapas con atributos como el estuchado y el emblistado reemplazando el muestreo final, desgaste de herramientas y punzones, accidentes o incidentes laborales, ausentismo, control de eventos raros y muchas otras más.

### 3.6 Capacidad de proceso

Los índices de capacidad de un proceso son medidas de la habilidad de un proceso para cumplir con los límites de especificación previamente establecidos.

Si bien hay una cantidad de diferentes índices que se definen de diferente forma y tienen diferentes aplicaciones según las circunstancias (Cr y Pr, Cm y Pm, Cpm, CCpk, z, DPM, DPMO, etc.), se dividen en aquellos que miden la Capacidad Intrínseca de dicho cumplimiento, o sea que asumen que el proceso se encuentra bajo control estadístico siendo la variabilidad inherente del mismo la única que afecta al proceso y los de Performance que tienen en cuenta no solamente la capacidad intrínseca del proceso, sino que también la introducción de causas asignables dentro del mismo.

Así mismo se definen índices de capacidad para atributos en vez de variables y se miden por la cantidad de no conformidades o por la proporción de ítems no conformes. Se conocen como Índices de Capacidad Equivalente.

Los índices para variables más conocidos y utilizados son el cp y cpk y el pp y ppk. Con estos índices se estima la cantidad de unidades que puede esperarse por fuera de las especificaciones, durante la fabricación.

Al definir Especificaciones se debería tener en cuenta la capacidad del proceso particular que se utilizará porque si no se puede tener una cantidad de defectos inaceptable. En la práctica se puede dar el caso que no sea posible cumplir con las especificaciones preestablecidas a menos que se introduzca un cambio en el mismo que puede ser mejorar el proceso, modificar las especificaciones o convivir con el problema tomando medidas posteriores para rectificar los productos o servicios que produce el mismo. Tanto en las Revisiones Anuales de Producto como en las Validaciones, pero esencialmente al momento de establecer las Especificaciones, el cálculo de estos índices forma parte de las conclusiones o de las medidas a tomar que arrojan estos índices.

Es recomendable recalcular los índices en forma periódica para verificar que el proceso no se ha modificado siendo una medida de la estabilidad/robustez del mismo. Existen gráficos de control específicos para dicha verificación.

Se debe advertir que la suposición o no de que los datos provengan de una distribución normal (gaussiana) es esencial para la correcta interpretación de los índices mencionados. Si la distribución no es normal las definiciones de los índices siguen siendo válidas, pero se deben

utilizar técnicas especializadas para calcular e interpretar adecuadamente el significado de los mismos.

Otra consideración esencial es que calcular los índices de capacidad sin sus correspondientes límites de confianza llevará a inferencias erróneas puesto que los mismos son solo estimaciones puntuales de los parámetros del universo en estudio. Por eso, cuando se quiera obtener conclusiones sobre la capacidad o performance de un proceso, siempre deben considerarse los extremos pertinentes de los límites de confianza de los mismos.

Se utilizan para evaluar procesos, máquinas y hasta proveedores (comparando las capacidades de proceso de diferentes proveedores) y como una herramienta de mejora continua. Aquellos procesos en los cuales el número de defectuosos es menor a 3,4 defectos por millón de oportunidades, se llaman Procesos de Calidad Mundial y para que se pueda lograr esto, las especificaciones deben estar a más de 6 sigmas de los estimadores del centrado si el proceso se encuentra bajo control estadístico y la distribución es normal (para garantizar un  $cp > 2$  y un  $cpk > 1$ ), dando lugar al Sistema 6 Sigma desarrollado por Motorola en el 1986.

### 3.7 Tolerancias estadísticas

Son estudios cuyo propósito es determinar la tolerancia aceptable de un conjunto de piezas ensambladas.

La misma se utiliza como criterio de aprobación o rechazo cuando se mide una pieza (ya sea individual o compuesta).

Al ensamblar piezas, cada una de las cuales tiene su propia tolerancia, la dimensión total tiene una tolerancia de medición que no es la suma de las tolerancias máximas o mínimas de las piezas individuales ya que entre ellas se suelen compensar. La suma directa de las tolerancias individuales se conoce como “tolerancia aritmética global”.

Para el cálculo de la “tolerancia global estadística” se asume que el componente final es la suma de una dada cantidad de piezas individuales pero que las dimensiones de un extremo del rango se compensaran con dimensiones del otro extremo de los rangos de tolerancia. La tolerancia global estadística será menor que la tolerancia aritmética global.

Bajo ciertas circunstancias se puede asumir que la dimensión total tendrá una distribución aproximadamente normal independientemente de las formas de las distribuciones individuales, lo que permite estimar el rango de tolerancia de la dimensión total del ensamblado de las piezas.

Los requisitos principales para la aplicación de esta técnica es que se establezca que proporción de piezas ensambladas que puedan estar fuera del rango de tolerancia de la dimensión total, que las dimensiones reales individuales puedan ser consideradas como variables aleatorias no correlacionadas, que la cadena dimensional sea lineal, que las tolerancias individuales sean del mismo orden de magnitud, y que las distribuciones de las dimensiones individuales de la cadena dimensional sean conocidas.

La aplicación en la industria farmacéutica se limita al cálculo de diseño de materiales de empaque complejos (conjuntos de jeringas prellenadas, dispensadores de aerosoles, etc.) y de dispositivos médicos.

Los resultados de los estudios de tolerancia se suelen expresar como valores que indican que porcentaje de unidades estarán por fuera de un límite dado con un cierto nivel de confianza (por ejemplo, la afirmación: el 99,0 % de las piezas estarán dentro del límite de tolerancias con un nivel de significación del 95,0%).

### 3.8 Análisis de regresión

Es un método para relacionar una o más características de interés (llamadas “variables de respuesta” o “variables dependientes”) con factores que potencialmente las puedan causar (llamadas “variables explicativas” o “variables independientes”). La relación entre ambas puede establecerse en forma teórica mediante un modelo matemático o en forma empírica tomando los datos de resultados experimentales. Con esto se trata de comprender en profundidad la relación entre ambas, determinar cuales tienen mayor impacto o no lo tienen e incluso arriesgar predicciones de respuestas.

Al plantear estas posibles interrelaciones se debe considerar siempre la variabilidad inherente de cada medición con el objeto de ajustar la mejor curva posible y determinar que factor contribuye y cómo a la variable de respuesta.

Se utiliza ampliamente para comprobar hipótesis de interrelación entre las variables, estimar los cambios que se tendrán en la variable de respuesta cuando se alteren las variables explicativas, estimar los límites de confianza en las variables de respuesta o estimar el grado de asociación entre las diferentes variables.

Como todo gráfico, presenta en forma sencilla y elegante de comprensión, lo dicho anteriormente.

Se pueden tener modelos lineales, exponenciales, cuadráticos, de potencias de mayor orden, multivariados, periódicos, etc.

La presencia de variables omitidas, los errores de medición y otras fuentes de variación no consideradas en el modelo, así como los valores cuestionables o atípicos pueden interferir seriamente en las conclusiones.

Cuando se tratan datos empíricos hay que tener muy presente que una buena correlación entre variables no necesariamente proviene de una relación causa/efecto. Si voy sentado en un colectivo y anoto la numeración creciente de una calle y la relaciono con el tiempo de viaje, podría llegar a la conclusión que “la numeración de las casas aumenta con el tiempo de observación”. Obviamente la numeración ordenada de una calle se puede asociar con el tiempo empleado en observarla, pero si bien es cierto para este experimento no significa que la numeración de una calle haya sido definida en forma creciente en base a las condiciones de observación de un

pasajero de colectivo. El tiempo de observación no es la causa por la que la numeración de la calle es creciente.

Los ejemplos en la industria farmacéutica son numerosos: curvas de calibración, tiempos de ciclos, predicción de resultados, estudios de estabilidad, estudios prospectivos y estudios predictivos, etc.

### 3.9 Series de tiempo

Constituyen un subgrupo especial de los análisis de regresión en los que la variable explicativa o independiente es específicamente el tiempo.

Con estas técnicas se busca encontrar/establecer patrones de retraso, patrones cíclicos o estacionales y con muchísima frecuencia, predicciones a futuro. Los patrones de retraso intentan correlacionar una observación con observaciones anteriores repitiéndose para cada período sucesivo determinado. Se emplean para comprender cuales han sido las causas principales que explican a partir de los datos del pasado las variaciones de retraso o cíclicas, así como para identificar valores atípicos. La búsqueda de patrones cíclicos y estacionales tratan de correlacionar la forma en la que factores causales del pasado podrían influir en períodos de tiempo futuros con el objeto de predecir variables de respuesta en los diferentes períodos de cada ciclo. Se diferencian más que nada en el objetivo del ensayo.

En estos ensayos además de los límites de confianza de los datos empíricos debidos a la variabilidad de las muestras tomadas, se determinan intervalos de predicción que son mayores que los de confianza.

Estos métodos son útiles en las áreas de marketing y venta, finanzas, ingeniería de control, pronósticos de influencia en los cambios de las variables dependientes (“que pasa si”) y recursos humanos entre otros. Son utilizados también para proveer información de posibles causas/efectos, separación de causas sistemáticas de causas aleatorias, y descomposición de patrones de una serie en sus componentes cíclicos, estacionales, y de tendencia.

En estos ensayos es muy importante la habilidad para seleccionar el modelo matemático adecuado.

### 3.10 Análisis de Mediciones

También llamado Análisis de la “incertidumbre de la medición” o “Análisis del sistema de medición”, conforman un conjunto de procedimientos para evaluar la incertidumbre del sistema de medición dentro del rango en la cual se va a operar.

Se utiliza para evaluar si el sistema de medición es adecuado para el propósito en que se lo va a utilizar, para cuantificar la variación originada por distintas fuentes (evaluador, proceso de

medición, instrumento) y para expresar la variación debida a la medición como un porcentaje de la variación total permitida al proceso.

Estos métodos se utilizan para seleccionar instrumentos o decidir si los instrumentos de los que se dispone son adecuados. También permite comparar y reconciliar diferencias entre mediciones.

El concepto de incertidumbre de la medición es complejo y siempre debe ser analizado por un especialista con experiencia en la materia. Hay diferentes normas y guías sobre el tema.

Uno de los ensayos que se utiliza es el de los estudios llamados R&R (reproducibilidad y repetibilidad). En los sistemas de medición las características de los equipos utilizados son descriptos por la calibración, estabilidad, repetibilidad, reproducibilidad y linealidad.

Para el análisis de la repetibilidad y la reproducibilidad la nomenclatura que se utiliza es:

Variación total = Variación del Producto + Variación del Operador + Variación del Instrumento

En estos ensayos se iguala la definición de Variación del instrumento a Repetibilidad y Variación del Operador a Reproducibilidad. La suma de estas dos se suelen llamar Variación R&R (o sea la suma de la variación por Repetitividad y por Reproducibilidad). En los estudios R&R que a su vez se dividen en estudios de corto y largo plazo, se trata de determinar de modo experimental que parte de la variabilidad es atribuible al Error de Medición (que se interpreta como la suma de la Repetibilidad y la Reproducibilidad), identificar si este error es pequeño o grande en relación a la variabilidad del Producto y en relación a las Tolerancias establecidas para el mensurando.

Existen varias formas de plantear estos ensayos siendo el análisis de la varianza el más utilizado.

En los estudios de corto plazo, que son más sencillos, no se logra diferenciar el efecto por separado de la Reproducibilidad y la Repetibilidad. En los de largo plazo se trata de determinar en modo experimental que parte de la variabilidad es atribuible al Error de Medición.

En ambos estudios a la variabilidad hallada se la multiplica por un factor dependiendo que se quiera tener un intervalo de confianza del 99,0 % o 99,7% y siempre que sea válida la suposición de Normalidad de los datos obtenidos. Esta se denomina Variación Extendida (VE) ya sea de la Reproducibilidad, de la Repetibilidad o de la Variación Total o Variación R&R.

Hay otros Índices que se calculan en los ensayos R&R como ser Índice de Precisión/Tolerancia, Índice Precisión/Variación Total, Número de categorías distinguibles y Exactitud.

Estos estudios solo se refieren a la incertidumbre tipo A.

### 3.11 Estudios de Confiabilidad

Es la utilización de técnicas estadísticas en ensayos de ingeniería con el objeto de predecir el tiempo de comportamiento libre de fallas de un equipo, pieza, proceso, en general un sistema.

Se utilizan modelos estadísticos para determinar tiempo de fallas o tiempo entre fallas.

En general se somete a un sistema en fase de diseño, a ensayos para producir fallas en forma forzada o bien a garantizar una cantidad de usos sin que se presente una falla. Los resultados se tratan con modelos estadísticos (se utiliza ampliamente la distribución de Weibull). Se puede dar el caso que durante los ensayos se llegue o no a alcanzar las fallas. En este último se habla de datos censurados. También se puede utilizar el historial de fallas del sistema para predecir fallas futuras (muy útil en las áreas de mantenimiento).

Los análisis de confiabilidad son parte de un campo de estudio mayor: el de la Fiabilidad; la que incluye aparte los conceptos de mantenibilidad y disponibilidad. Antes de efectuar los ensayos estadísticos se utilizan los Análisis de Riesgo para determinar los posibles modos de falla. A partir de este campo es que se han desarrollado las técnicas del Análisis del Modo y Efecto de Falla (FMEA y FMECA) y otros que en nuestra industria utilizamos en distintas actividades para poder decidir en forma racional los esfuerzos que se dedicaran para evitar o priorizar determinadas situaciones.

Tienen una amplia aplicación en los campos de la ingeniería (industria aeroespacial, automotriz, de artículos eléctricos para uso en el hogar, electrónica, de diseño de software etc.). En particular en la Industria Farmacéutica se utilizan para la planificación del mantenimiento preventivo de equipos, recalibraciones, así como en el diseño de Dispositivos Médicos (jeringas, dispensers, marcapasos, etc.).

Los ensayos se pueden utilizar para verificar la confiabilidad específica de un sistema antes de lanzarlo al mercado, predecir el tiempo de operación libre de inconvenientes, identificar componentes críticos o de alto riesgo para implementar medidas preventivas o de mitigación de riesgo (por ejemplo, a través de la redundancia).

La ventaja que tiene la utilización de estos métodos es que se obtienen medidas cuantitativas del desempeño del sistema y eso a su vez permite cuantificar el riesgo asociado al mismo. Otra ventaja evidente, como se mencionó, es el mantenimiento preventivo dentro del cual se establecen los tiempos de recambio de piezas de equipos.

La complejidad de los ensayos aumenta cuando se presentan modo de fallas múltiples que afectan al mismo sistema y que presenten diferentes distribuciones estadísticas. La incertidumbre del método a su vez aumenta cuando las fallas posibles son de rara aparición.

También en los casos predictivos o de control de sistemas, se debe considerar que los ensayos predictivos se someten a los sistemas a esfuerzos que no serán los que sufran durante la utilización en el campo de uso. En ese caso puede ser difícil determinar la relación entre ese esfuerzo simulado y el que realmente sufrirá durante su utilización en condiciones normales de utilización.



### 3.12 Otras técnicas

Existen otras técnicas muy especializadas que pueden llegar a aplicarse en la industria farmacéutica.

Con el desarrollo de Pharma 4.0 se requiere y se obtiene enorme cantidad de datos que deben ser tratados adecuadamente y muchos de ellos prácticamente on line.

En esta nueva etapa del desarrollo tecnológico hace su aparición el así llamado Big Data, que son enormes colecciones de datos obtenidos durante el proceso o de una población en general. Para el tratamiento de estos, algunas herramientas como las de Clasificación de Datos, permiten hallar relaciones de esa nube de datos que no son aparentemente visibles. O sea, permiten detectar patrones sutiles desapercibidos a primera vista.

Otra de las herramientas importantes que tienen aplicación en la industria es la simulación de sistemas.

Entre las más conocidas están las simulaciones de Monte Carlo que permiten predecir resultados cuando una función, resultante de una combinación de diferentes variables y que tienen distribuciones aleatorias, al ser combinadas entre sí con valores que son aleatorios de cada una de ellas, dan resultados que presentan su propia distribución estadística.

También hay casos en estadística donde los datos necesarios de algún estimador de una distribución en particular son muy difíciles o extensos para calcular en los que se utiliza la técnica de Bootstrapping (calcular un estimador de un estadístico a partir de una muestra del universo la que a su vez es sub muestreada una gran cantidad de veces calculando el estimador en cada una de ellas e infiriendo la distribución de dicho estimador).

Otro ejemplo relacionado con el anterior es el método de Jackknife más antigua que la de Bootstrapping. Se efectúa de forma similar, pero en vez de tomar muchas sub muestras de la muestra inicial, se calcula la distribución del estimador quitando de a uno los elementos de la muestra y calculando el estimador en cada una de ellas. El promedio de éstos constituye una buena estimación de la distribución de dicho estimador, especialmente del sesgo.

## SAFYBI - ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL

---

Uruguay 469 2B C1015ABI – CAPITAL FEDERAL

Teléfono: +54 11 4373-0462 / 8900

Fax +54 11 4374-3630

Email: [info@safybi.org](mailto:info@safybi.org)

