



Universidad Autónoma Del Estado De México

Facultad De Química



**“IMPLEMENTACIÓN DE LA VERIFICACIÓN CONTINUA DE
ALBENDAZOL / QUINFAMIDA TABLETAS DE 200 MG EN LA
INDUSTRIA FARMACÉUTICA”**

TESINA

Que para obtener el título de:

INGENIERA QUÍMICA

Presentan:

YOLANDA VANESSA SÁNCHEZ GIL

Asesor académico:

DR. CÉSAR PÉREZ ALONSO

Asesor externo:

IBT. JOSE ABRAHAM CRUZ MORALES

Toluca, México, Abril 2024

INDICE

Tabla de contenido

INDICE	2
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	6
El impacto de la validación de procesos en la industria farmacéutica	6
Historia de la Verificación Continua del Proceso	6
Objetivo de la verificación continua	10
Calidad.....	10
Capacidad de un proceso	11
Análisis estadístico de un proceso	11
Medidas de tendencia central	11
Media muestral (X).....	11
Media poblacional o del proceso (μ)	11
Mediana (X).....	11
Moda	12
Medidas de dispersión.....	12
Desviación estándar muestral (S)	12
Desviación estándar poblacional o del proceso (σ)	13
Coeficiente de variación (CV)	13
Histograma.....	13
Distribución normal	18
Índices de capacidad en los procesos.....	19
Cartas de control.....	22
Carta de control X – R.....	22
Prueba de hipótesis.....	26
Criterios de rechazo	26
Nivel de significancia	26
Valor-p	26
Intervalo de confianza	27
Patrones de variación	28
JUSTIFICACIÓN	32
OBJETIVOS	33
DISEÑO METODOLÓGICO	34

Análisis de riesgo.....	36
Parámetros críticos de proceso	43
Atributos críticos de calidad.....	46
Base de datos	46
Tratamiento estadístico	54
Uso de software especializado	54
<i>DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....</i>	<i>61</i>
Parámetros críticos del proceso	61
Atributos críticos de calidad.....	85
<i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>93</i>
<i>REFERENCIAS</i>	<i>94</i>

RESUMEN

En el presente trabajo se realizó la implementación de la verificación continua de proceso al medicamento de Albendazol / Quinfamida Tabletas 200 mg en una empresa farmacéutica, en donde se estudiaron las tendencias y comportamientos de las variables de entrada (Parámetros críticos de operación) y las variables de salida (Atributos críticos de calidad), de esta manera fue posible el cálculo e implementación de límites de control en aquellas variables de salida que presentaban comportamiento fuera de control o que presentaban un patrón de variación. Las variables estudiadas se establecieron con base en un análisis de riesgo, el cual considera los pasos críticos en la producción de dicho fármaco, posteriormente se generó la base de datos desde la validación del proceso (Marzo, 2020) hasta el último lote liberado (Mayo, 2023), de esta manera se obtuvieron los datos a largo plazo y fue posible realizar el estudio.

Mediante uso de herramientas estadísticas como cartas de control, pruebas de normalidad, resúmenes gráficos, etc., fue posible estudiar el comportamiento de las variables y llegar a la mejora continua mediante el control del proceso, para lo cual se establecieron acciones preventivas y fue posible evidenciar que el proceso fue reproducible, confiable y consistente en el periodo evaluado.

Los intervalos de tolerancia y límites de control permitieron reducir horas hombre al tener parámetros que evitan realizar ajustes innecesarios, reducir el gasto energético y disminuir pérdida de producto por mermas. Adicional a esto, se observó que no han existido cambios en los parámetros de operación que hayan impactado a la validación del proceso. Finalmente los resultados de los atributos de calidad permitieron demostrar que es un proceso capaz de mantener dentro de los límites de especificación a largo plazo, por lo tanto se evidencia documentalmente que se trata de un proceso reproducible, confiable y consistente, lo cual permite obtener un producto que cumple con las especificaciones de calidad preestablecidas, por lo tanto el proceso de Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg, acondicionado en sus diferentes presentaciones, mantiene su estado Validado.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la industria farmacéutica tiene que dar cumplimiento a la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2015, “BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS”, esta norma establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación. En su numeral 9 se encuentran los requerimientos de **calificación y validación**, los cuales permiten demostrar el cumplimiento de las características de funcionalidad, consistencia y robustez a lo largo del ciclo de vida del medicamento para asegurar la calidad del producto (1). Derivado de este numeral, en el apartado 9.9.2.3, se encuentra la verificación continua del proceso, la cual procede una vez que el proceso ha sido diseñado y calificado.

La verificación continua del proceso (Etapa 3 de la validación de procesos) busca asegurar el control del proceso durante la producción rutinaria de los medicamentos (2), para lograr cumplir con la verificación continua se deben establecer sistemas de control que detecten los cambios en la variabilidad de cada proceso, de manera que se puedan corregir a tiempo para que estos regresen a sus condiciones validadas de operación.

Por lo tanto, en este trabajo se realiza la verificación continua del producto Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg, lote a lote durante el periodo evaluado Marzo 2020 – Mayo 2023 para dar cumplimiento al numeral 9.9.2.3 Verificación Continua del Proceso de acuerdo a la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2015, “BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS” con el fin de asegurar que el proceso se encuentra en un estado de control.

ANTECEDENTES

El impacto de la validación de procesos en la industria farmacéutica

La finalidad de la validación de procesos en la industria farmacéutica es evidenciar que el proceso de fabricación es funcional, consistente y robusto mediante la recopilación de datos y la evaluación científica de estos, abarcando todo el ciclo de vida del producto (1).

La validación de procesos se logra a partir de las siguientes tres etapas:

Etapa 1. Diseño del proceso: El objetivo del diseño del proceso es definir los parámetros de proceso y atributos de calidad con sus respectivos límites de operativos, esto basado en métodos y principios científicos que vienen de las actividades de desarrollo y escalamiento.

Etapa 2. Calificación del proceso: En esta etapa se corrobora que el diseño del proceso de fabricación (etapa 1) cumpla con la funcionalidad, consistencia y robustez mediante el seguimiento a mínimo 3 lotes de liberación prospectiva y bajo casos excepcionales (tales como demanda limitada, vidas medias cortas, por emergencia sanitaria, entre otros) se realiza de manera concurrente. Para esta etapa se debe realizar un protocolo para la ejecución del ejercicio de validación y un reporte para documentar los resultados obtenidos del ejercicio de validación en donde se dictamina si el proceso puede ser fabricado de manera continua.

Etapa 3. Verificación continua del proceso: La etapa que se va a realizar en el presente trabajo de tesina la cual se refiere al monitoreo continuo (lote a lote) de los parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad.

Historia de la Verificación Continua del Proceso

La idea de hacer un monitoreo continuo del proceso surge del informe del año 2004 “Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st Century” emitido por la FDA (Administración de Alimentos y de Medicamentos, por sus siglas en inglés). En dicho informe se menciona que ya no es suficiente centrarse en tres lotes de

producto a escala comercial para conocer la historia del producto, por lo que se comenzaron a redactar las primeras guías para realizar una evaluación continua de los datos con el fin de mantener un estado de control a lo largo del ciclo de vida del producto; es decir, desde su diseño experimental hasta su retiro del mercado (3).

Posteriormente, en 2005, se publica la ICH Q8 R1 en donde se usa el término “Verificación Continua de Procesos” y se habla un poco más acerca de cómo aplicar el monitoreo continuo mencionando la importancia del seguimiento a los atributos críticos de calidad (principalmente atributos microbiológicos, físicos y químicos) en la fabricación comercial para llevar a la mejora continua del proceso (4).

En el año 2008 se publica la ICH Q10, en donde se implementa el concepto “Ciclo de vida” mencionando cuatro elementos que conforman a este concepto: 1. Desarrollo farmacéutico, 2. Transferencia tecnológica, 3. Fabricación comercial 4. Descontinuación del producto.

Para lograr cumplir con el sistema de calidad la ICH Q10 se debe brindar información más desarrollada sobre el sistema de seguimiento del rendimiento del proceso y la calidad del producto. La guía establece que las empresas farmacéuticas deben planificar la ejecución del monitoreo del desempeño del proceso a lo largo del ciclo de vida del producto para garantizar un estado de control. Dicho monitoreo debe basarse en una gestión de riesgos de calidad en donde se incluyan los parámetros y atributos relacionados con el producto farmacéutico, por ejemplo, las condiciones de los equipos de fabricación, las instalaciones de la planta donde se va a operar, controles en proceso, especificaciones de producto terminado y frecuencia de monitoreo.

Mediante herramientas estadísticas se realiza el análisis de la información aportada por los parámetros de operación y atributos de calidad de un proceso. En dicho análisis se podrá identificar fuentes de variación de las cuales se pueden implementar actividades para la mejora continua y así controlar dicha variación. Si la variación afecta el desempeño del proceso y la calidad del producto, debe considerarse crítica y es

necesario identificar las causas asignables de variación. Lo mencionado anteriormente, ayudará a la comprensión, retroalimentación y enriquecimiento del proceso de fabricación permitiendo la innovación y mejoramiento de este (4)

Para este momento, la verificación continua ya era un concepto más conocido y mucho más concreto, de manera que en el año 2011 la FDA publicó una guía de validación titulada “Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices” en donde se alinean los conceptos que se implementaron en los ICH Q8, Q9 y Q10.

En dicha guía se menciona por primera vez que la verificación continua es la tercera etapa de la validación de procesos, la cual busca garantizar de manera continua que el estado validado del proceso permanece en un estado de control. Se menciona que se deba generar un programa para recopilar y analizar los datos de los procesos validados que tengan que ver con la calidad del producto(2).

Para lograr la verificación continua la guía recomienda lo siguiente:

- La recopilación de datos debe seguir un plan determinado por personal con conocimientos en técnicas de control de procesos, dichos datos deben incluir tendencias estadísticas para su posterior revisión ya que estos servirán para evaluar la capacidad y estabilidad del proceso.
- Se deben generar procedimientos que describan cálculos y tendencias a fin de encontrar variabilidad en el proceso.
- Monitorear y muestrear continuamente los parámetros del proceso y atributos de calidad críticos de manera que cuando existan datos suficientes haya una estimación de variabilidad significativa.
- La revisión de quejas por defectos, hallazgos, desviaciones, rendimientos que han cambiado demasiado también deberán ser revisados ya que por medio de estos se pueden encontrar causas especiales de variabilidad.

- Con los datos recopilados también se puede optimizar o mejorar el proceso mediante las condiciones operativas, cualquier mejora al proceso debe ser justificada.
- Las instalaciones, equipos y servicios son elementos importantes para mantener el proceso bajo control por lo tanto estos deben contar con cronogramas para el monitoreo, mantenimiento o calibración periódica de estos.

En el año 2014 se publica la guía “EMA Guideline on process Validation for finished products-Information and data to be provided in regulatory submissions” en donde nos menciona que la verificación continua puede utilizarse para revalidar productos comercializados, como parte de cambios en el proceso o para respaldar la mejora continua (5)

A continuación, se presenta la figura 1 que muestra un resumen del entorno regulatorio por el que la verificación continua tuvo que atravesar para llegar a ser parte de la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2015, “BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS”

Finalmente, en el año 2015 entra en vigor la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2015, “BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS” en donde se implementa la etapa tres de la Validación de procesos, es decir la verificación continua, en su numeral 9.9.2.3 en donde se resume todo lo descrito en las guías mencionadas de manera que la verificación continua pasa a ser de carácter obligatorio para la industria farmacéutica.

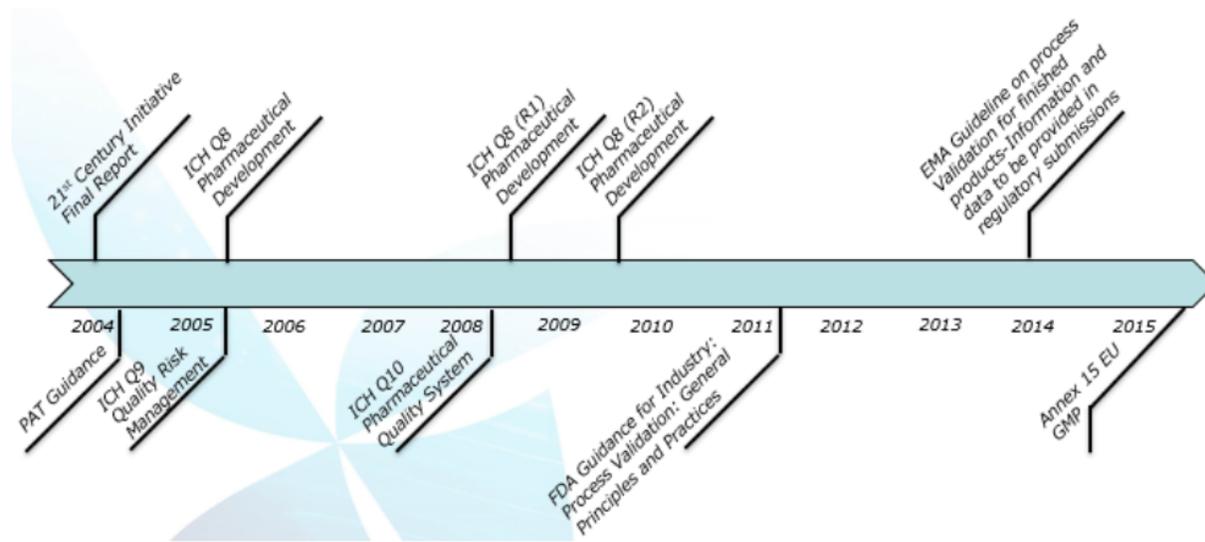


Figura 1. Evolución de las principales guías y normas que tienen relación con el nuevo enfoque de la validación del proceso (6)

Objetivo de la verificación continua

Después de estudiar el origen de la verificación continua podemos concluir que su principal objetivo es la mejora continua, ya que se estudia el ciclo de vida del producto partiendo del hecho de que todos los procesos tienen variabilidad como propiedad intrínseca. Por lo tanto, la verificación continua nos ayuda a analizar, conocer y controlar esta propiedad de los procesos (1).

Calidad

La razón de existir de una empresa u organización es el proveer un producto o servicio que satisfaga las necesidades humanas. Para llegar al objetivo se tiene que pasar por un proceso, en el cual se determinen las actividades necesarias para lograr un resultado o salida. Es por ello que existen variables de salida, las cuales son las características de calidad como resultado de las variables de entrada, las cuales se refieren a las variables de operación.

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

Capacidad de un proceso

Para conocer el comportamiento de un proceso es necesario conocer la capacidad o habilidad del proceso, ya que esto nos permite conocer la amplitud de su variación natural y determinar si está cumpliendo con las características de calidad.

Análisis estadístico de un proceso

Medidas de tendencia central

Dada una variable de salida de un proceso es importante determinar hacia dónde tienden a aglomerarse los datos obtenidos de otra manera es necesario conocer la tendencia central de los datos.

Media muestral (\bar{X})

La media muestral se refiere al promedio aritmético de un conjunto de datos que se obtiene de sumar x_n datos y dividirlos entre n valores:

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

donde

x_1, x_2, \dots, x_n : Observaciones numéricas de la muestra

n : Tamaño de la muestra

Cabe aclarar que el conjunto de datos seleccionado debe de ser de una muestra.

Media poblacional o del proceso (μ)

Se calcula de la misma manera que la media muestral sin embargo el conjunto de datos para la media poblacional comprende a todos los elementos de la población.

Mediana (\tilde{X})

Para obtener la mediana se deben ordenar los datos de menor a mayor (o de manera creciente) y tomamos el valor del dato que se encuentre justo a la mitad del conjunto de datos.

* La ecuación 1 fue tomada de (7)

Moda

Se refiere al dato que se encuentra en mayor cantidad de veces (que se repite más) en el conjunto de datos. Si existe más de un dato que se repite el mismo número de veces entonces se tiene un conjunto de datos multimodal.

Medidas de dispersión

Como se menciona en la definición de la verificación continua del proceso, es necesario conocer la variabilidad del proceso para lograr controlarlo o centrarlo por lo tanto se requiere el uso de las medidas de dispersión las cuales nos ayudan a determinar la variabilidad de los datos.

Desviación estándar muestral (S)

La desviación estándar indica que tan esparcidos están los datos respecto a la media, se calcula de la siguiente manera. La siguiente fórmula mide la distancia de los datos a la media.

$$S = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n-1}} \dots 2$$

o bien,

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n x_i)^2}{n}}{n-1}} \dots 3$$

donde

x_1, x_2, \dots, x_n : Observaciones numéricas de la muestra

n : Tamaño de la muestra

\bar{x} : media muestral

* Las ecuaciones 2 y 3 fueron tomadas de (7)

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

A mayor valor de la desviación estándar mayor variabilidad.

Desviación estándar poblacional o del proceso (σ)

Se calcula de la misma manera que la desviación estándar muestral sin embargo el conjunto de datos para la desviación estándar poblacional comprende a todos los elementos de la población en el transcurso de un lapso amplio.

Coeficiente de variación (CV)

El coeficiente de variación nos permite conocer la magnitud relativa de la desviación estándar respecto a la media, su función principal es el dar el criterio para contrastar la variación de las variables en diversas escalas.

$$CV = \frac{S}{\bar{x}}(100) \dots 4$$

Histograma

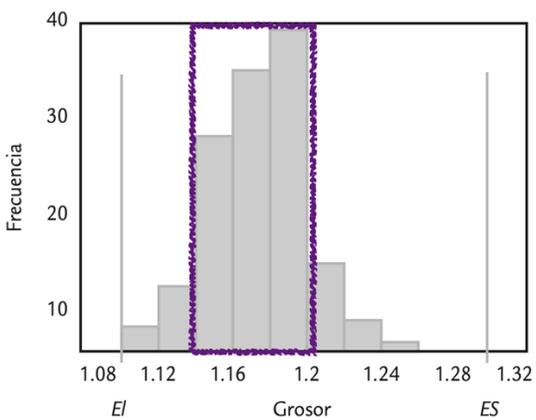
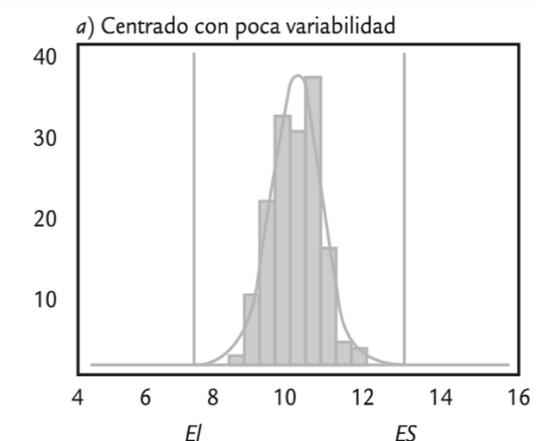
El histograma nos permite conocer de manera gráfica la distribución de un conjunto de datos.

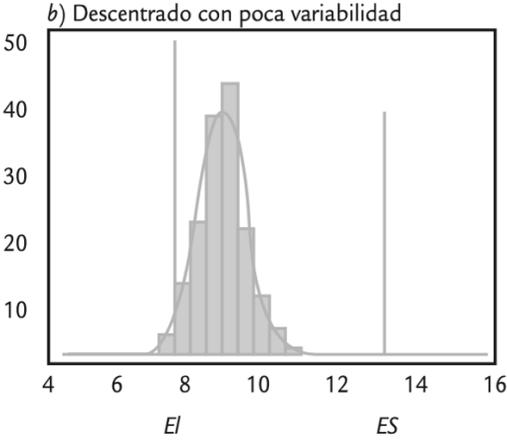
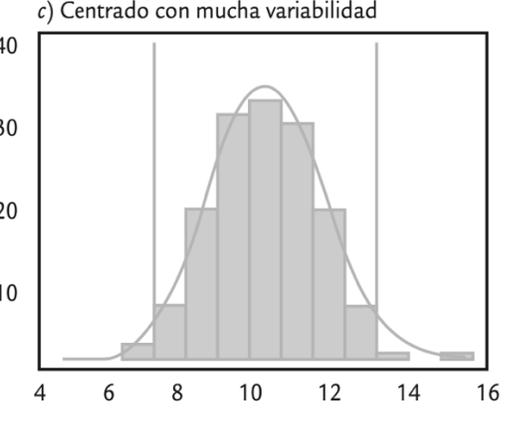
Los datos se clasifican de acuerdo a su magnitud y en grupos, dichos grupos se representan en barras en las cuales la frecuencia de los datos es igual a su longitud. De manera que nos permite de un vistazo encontrar la distribución de los datos al igual que visualizar datos atípicos o comportamientos no comunes.

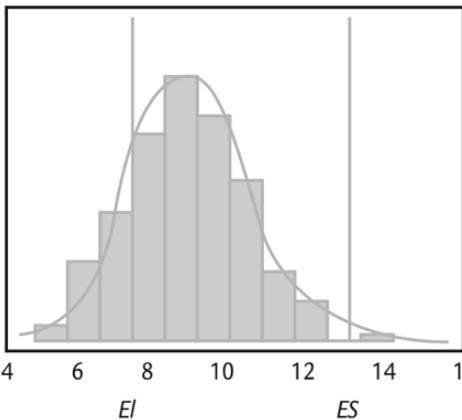
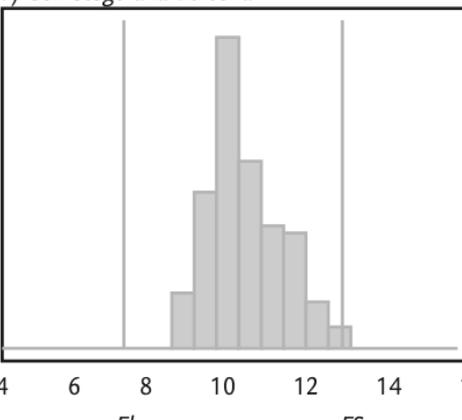
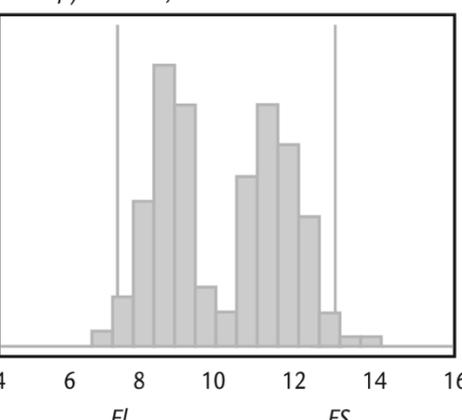
Humberto Pulido y Román Salazar en su libro “Control estadístico de la calidad y seis sigma” propone cuatro puntos para interpretar un histograma:

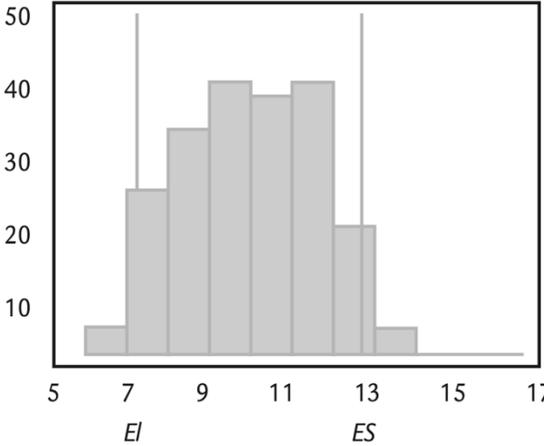
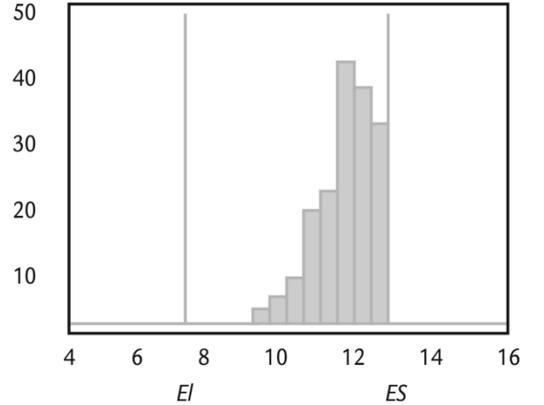
* La ecuación 4 fue tomada de (7)

Tabla 1. Interpretación de histogramas

Paso	Descripción	Histograma
<p>1. Observar la tendencia de los datos</p>	<p>En el ejemplo se observa un gráfico que contiene los datos de grosores (eje x) contra la frecuencia de los mismos (eje y), por lo tanto, se determina que los datos con mayor frecuencia se encuentran entre el rectángulo morado, es decir, entre un grosor de 1.14 y 1.2.</p>	 <p>El histograma muestra la frecuencia de los grosores. El eje x está etiquetado como 'Grosor' y tiene marcas en 1.08, 1.12, 1.16, 1.2, 1.24, 1.28 y 1.32. El eje y está etiquetado como 'Frecuencia' y tiene marcas en 10, 20, 30 y 40. Un rectángulo morado rodea las barras correspondientes a los grosores 1.14 y 1.2, que tienen las frecuencias más altas.</p>
<p>2. Estudiar el centrado del proceso</p>	<p>Como se puede observar en los gráficos siguientes, podemos encontrar procesos centrados y descentrados.</p> <p>Los procesos centrados se encuentran aglomerados entre los límites de control.</p> <p>Los procesos descentrados se encuentran aglomerados hacia un límite de control.</p> <p>El tener un proceso que se encuentre dentro de los límites de especificación, pero este descentrado es una señal de que la calidad del producto no es la adecuada debido a que se está alejando del parámetro óptimo.</p>	 <p>Gráfico a) Centrado con poca variabilidad. El eje x está etiquetado como 'Grosor' y tiene marcas en 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16. El eje y está etiquetado como 'Frecuencia' y tiene marcas en 10, 20, 30 y 40. El histograma muestra una distribución normal centrada en 10, con una curva normal superpuesta. Límites de especificación (EI y ES) están marcados con líneas verticales en 8 y 12 respectivamente.</p>

Paso	Descripción	Histograma
	<p>También existen dos casos en el cuál encontramos poca y alta variabilidad, si</p>	
<p>3.Examinar la variabilidad del proceso</p>	<p>También existen dos casos en el cuál encontramos poca y alta variabilidad, en los gráficos del punto anterior los histogramas se encuentran con poca variabilidad pues observamos que la mayoría de datos están aglomerados en el límite de especificación 10 para el inciso a) y en el límite de especificación 9 para el inciso b), mientras que en los gráficos siguientes se encuentran con bastante variabilidad, por lo tanto las barras del histograma están al ancho de los límites de control o incluso más anchos a estos.</p>	

Paso	Descripción	Histograma
		<p>d) Descentrado con mucha variabilidad</p> 
<p>4. Analizar la forma del histograma</p>	<p>El histograma debe tener distribución de campana ya que esta es la que tiene características de distribución normal, en caso contrario podemos concluir que un hecho negativo está sucediendo en el proceso y que lo más probable es que está afectando la calidad de este.</p> <p>Debido al desempeño de la maquinaria a través del tiempo llegamos a encontrar sesgos ya que el desajuste de las maquinas propicia que los datos se aglomeren hacia alguno de los límites de especificación paulatinamente.</p> <p>Como se mencionó anteriormente existen casos en los que dos o más datos pueden tener la misma</p>	<p>e) Con sesgo a la derecha</p>  <p>f) Bimodal, dos realidades</p> 

Paso	Descripción	Histograma
	<p>frecuencia en un conjunto de datos, en este caso encontramos la distribución multimodal.</p> <p>También existe la distribución muy plana o achatada.</p> <p>Debido a que estos dos tipos de distribuciones están lejos de tener una distribución en forma de campana es necesario identificar las causas y corregirlas.</p> <p>Situaciones que originan este tipo de distribuciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Materia prima procedente de diferentes proveedores. • Diferentes operadores interviniendo en el proceso. • Lecturas de variables de salida de distintos instrumentos o con instrumentos mal calibrados. <p>También existe la distribución con acantilados la cual se identifica por tener cortes bruscos hacia un límite de especificación. Las posibles razones para que ocurra este tipo de distribución es el haber inspeccionado al 100% un lote y</p>	<p>g) Achatado</p>  <p>h) Acantilado derecho</p> 

Paso	Descripción	Histograma
	excluir los productos que no cumplen con las especificaciones, aceptar productos que están cumpliendo con la especificación mínima aceptable o errores de medición.	

Distribución normal

Se refiere a una distribución en forma de campana la cual sirve para conocer la probabilidad de encontrar el valor de la variable en estudio, conociendo las medidas de tendencia central (media, moda y mediana) así como la desviación estándar y la varianza de un conjunto de datos.

Carl Gauss descubrió la función de la densidad de la probabilidad para una variable aleatoria: Si X es una variable aleatoria normal, entonces su función de densidad de probabilidades está dada por:

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2} \text{ con } -\infty < x < \infty \dots 5$$

Donde:

μ : Media

σ : Desviación estandar

Dicha distribución tiene las siguientes características:

- Tiene una distribución simétrica
- Es asintótica
- Las medidas de tendencia central (Media, mediana y moda) se encuentran en el centro de la curva.

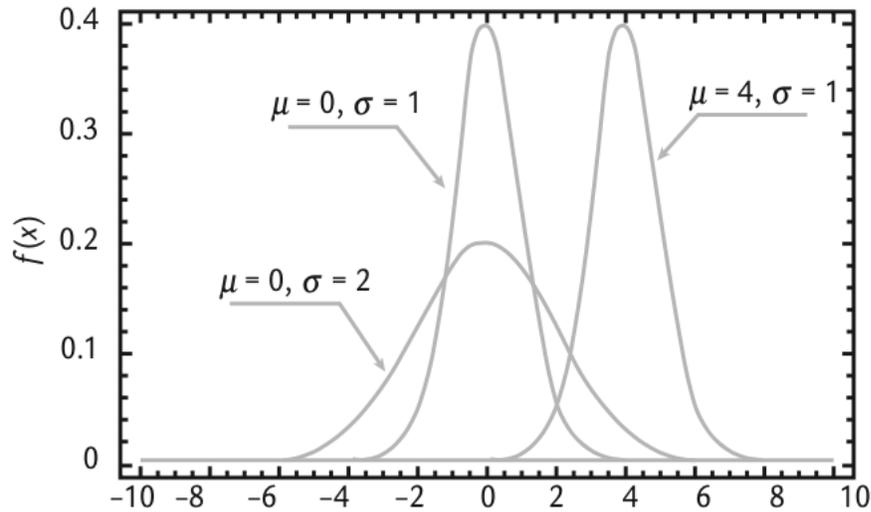


Figura 2. Funciones de densidad de probabilidad normal (7)

* La ecuación 5 fue tomada de (7)

Índices de capacidad en los procesos

Como se mencionó anteriormente en la verificación continua del proceso se evalúan las variables de salida o de respuesta, dichas variables deben estar dentro de especificación para comprobar que el proceso se está comportando de forma correcta.

Por lo tanto, se requiere evaluar la capacidad del proceso, es decir, conocer la amplitud de la variación natural del proceso para una característica dada.

Índices de capacidad de corto plazo

Para poder evaluar la capacidad del proceso se hace uso de los siguientes índices de capacidad:

Índice Cp: Es el indicador de la capacidad potencial del proceso, el cual es el resultado de la división del ancho de las especificaciones entre la amplitud de la variación natural del proceso.

$$C_p = \frac{ES-EI}{6\sigma} = \frac{\text{Variación tolerada}}{\text{Variación real}} \dots 6$$

Donde:

σ : Desviación estandar

ES: Especificación superior

EI: Especificación inferior

De acuerdo con la característica o variable evaluada encontraremos infinitos valores para el índice Cp, por lo tanto, se presenta una tabla para visualizar su interpretación.

* La ecuación 6 fue tomada de (7)

Tabla 2. Valores del índice de Cp

Valor del índice Cp	Interpretación
$C_p \geq 2$	Calidad Seis Sigma
$C_p \geq 1.33$	Adecuado
$1 < C_p < 1.33$	Parcialmente adecuado, requiere control estricto
$0.67 < C_p < 1$	No adecuado. En este caso se realiza un análisis del proceso, será necesario realizar modificaciones serias para alcanzar una calidad satisfactoria
$C_p < 0.67$	Requiere modificaciones muy serias y no es adecuado para el trabajo
Estos criterios pueden usarse indistintamente para el índice Pp (Capacidad a largo plazo)	

Para realizar un estudio más seguro también encontramos al índice Cpk o índice de capacidad real del proceso, el cual a diferencia del Cp si toma en cuenta el centrado del proceso. Por lo tanto, el índice Cpk es una corrección al índice Cp. La fórmula que describe a dicho índice es la siguiente:

$$C_{pk} = \text{Mínimo} \left[\frac{\mu - EI}{3\sigma}, \frac{ES - \mu}{3\sigma} \right] \dots 7$$

El autor Humberto Pulido en su libro "Control estadístico de la calidad y Seis Sigma" menciona los elementos del índice Cpk:

- El índice Cpk siempre va a ser menor o igual que el índice Cp. Cuando son muy próximos, eso 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. (7)

* La ecuación 7 fue tomada de (7)

- Si el valor del índice Cpk es mucho más pequeño que el Cp, significa que la media del proceso está alejada del centro de las especificaciones. De esa manera, el índice Cpk estará indicando la capacidad real del proceso, y si se corrige el problema de descentrado se alcanzará la capacidad potencial indicada por el índice Cp. (7)
- Cuando el valor del índice Cpk 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 $C_{pk} > 1.45$. (7)
- Es posible tener valores del índice Cpk iguales a cero o negativos, e indican que la media del proceso está fuera de las especificaciones. (7)

Índices de capacidad de largo plazo

La diferencia fundamental entre el índice de capacidad a corto plazo y el índice de capacidad a largo plazo es que para poder calcular los índices de capacidad a largo plazo es necesario contar con bastantes datos tomados de un periodo largo (en dicho periodo factores externos ya habrán influido en el proceso), mientras que en los índices de

capacidad a corto es necesario contar con bastantes datos, pero en un periodo corto, de manera que se evitan las influencias externas al proceso.

Índice Pp: Es el indicador de desempeño potencial del proceso, el cual se calcula usando la desviación estándar a largo plazo.

$$P_p = \frac{ES-EI}{6\sigma_L} \dots 8$$

donde:

σ_L : Desviación estandar a largo plazo

ES: Especificación superior

EI: Especificación inferior

Al igual que en el índice Cpk, el índice Ppk es una corrección al índice Pp, en el cual se considera el centrado del proceso:

* La ecuación 8 fue tomada de (7)

$$P_{pk} = \text{Mínimo} \left[\frac{\mu-EI}{3\sigma_L}, \frac{ES-\mu}{3\sigma_L} \right] \dots 9$$

Cartas de control

Las cartas de control son gráficos que nos ayudan a observar y analizar el comportamiento de un proceso a lo largo del tiempo, en el cual también se pueden detectar causas comunes o especiales de la variación de un proceso.

Para fin de la verificación continua se usa la siguiente carta de control:

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

Se usan principalmente para variables de procesos masivos, en donde podemos encontrar subgrupos de forma periódica.

Para trazar una carta de control es necesario calcular los límites de control, los cuales son valores que se calculan a partir de la media y la desviación estándar:

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

$$LE = \mu_{\bar{x}} \pm 3\sigma_{\bar{x}} \dots 10$$

donde:

$$\mu_{\bar{x}} = \bar{\bar{X}} \quad \bar{\bar{X}}: \text{Media de las medias de los subgrupos}$$

$$\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad \sigma: \text{Desviación estandar del proceso}$$

Para calcular la desviación estándar:

$$\sigma = \frac{\bar{R}}{d_2} \dots 11$$

donde:

\bar{R} : Media de los rangos de los subgrupos

d_2 : Constante que depende de n

n : Tamaño de subgrupo o muestra

* La ecuaciones 9, 10 y 11 fueron tomadas de (7)

Por lo tanto 3 veces la desviación estándar es:

$$3\sigma_{\bar{x}} = 3 \left(\frac{\bar{R}/d_2}{\sqrt{n}} \right) = \frac{3}{d_2\sqrt{n}} \bar{R} = A_2 \bar{R} \dots 12$$

Para calcular los límites de control de la carta \bar{X} :

$$LCS = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} \dots 13$$

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

$$LCI = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} \dots 14$$

Si conocemos la media μ y la desviación estándar del proceso σ , entonces podemos calcular los límites de la siguiente manera:

$$LCS = \mu + 3 \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \dots 15$$

$$\text{Línea central} = \mu$$

$$LCI = \mu - 3 \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \dots 16$$

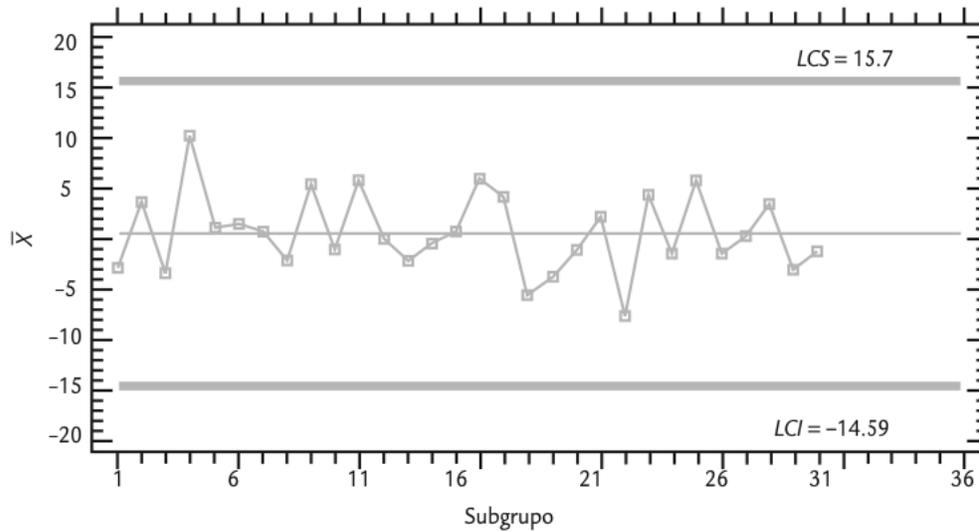


Figura 3. Ejemplo de carta \bar{X} de control (7)

La carta R principalmente nos sirve para detectar cambios en la amplitud o magnitud de la variación del proceso.

Las ecuaciones 12, 13, 14, 15 y 16 fueron tomadas de (7)

Para calcular los límites de control de la carta R :

$$LE = \mu_R \pm 3\sigma_R \dots 17$$

donde:

μ_R : Media de los rangos

σ_R = Desviación estandar de los rangos

Para calcular los rangos en un estudio inicial:

$$\mu_R = \bar{R}$$

$$\sigma_R = d_3\sigma \approx d_3 \left(\frac{\bar{R}}{d_2} \right) \dots 18$$

donde:

\bar{R} : Media de los rangos de los subgrupos

$\sigma =$ Desviación estandar de un proceso

$d_3 =$ Es una constante que depende del tamaño de subgrupo

En un inicio por lo general no se conoce la desviación estándar, por lo tanto, se estima con la relación:

$$\sigma = \frac{\bar{R}}{d_2} \dots 19$$

De esta manera los límites de control se calculan de la siguiente manera:

$$LCI = \bar{R} - 3d_3 \left(\frac{\bar{R}}{d_2}\right) = \left[1 - 3\left(\frac{d_3}{d_2}\right)\right] \bar{R} = D_3 \bar{R} \dots 20$$

$$\text{Línea central} = \bar{R}$$

$$LCS = \bar{R} + 3d_3 \left(\frac{\bar{R}}{d_2}\right) = \left[1 + 3\left(\frac{d_3}{d_2}\right)\right] \bar{R} = D_4 \bar{R} \dots 21$$

Las ecuaciones 17, 18, 19, 20 y 21 fueron tomadas de (7)

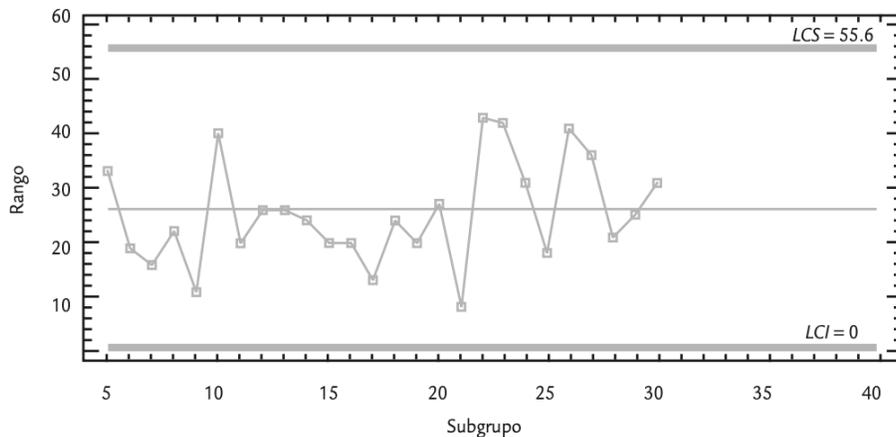


Figura 4. Ejemplo de carta R de control (7)

Prueba de hipótesis

Hipótesis estadística: Se refiere a una afirmación de una característica o valor de un proceso o población, esta debe probarse a partir de los datos de una muestra obtenidos a partir de una población. (7)

Existen dos tipos de hipótesis en estadística:

1. Hipótesis nula (H_0): Hipótesis que se debe probar.
2. Hipótesis alternativa (H_A): Hipótesis que concluye si se rechaza la hipótesis nula.
 - a. Hipótesis alternativa bilateral: Es cuando en la hipótesis es del tipo “No es igual”, puede haber evidencia en contra de la hipótesis nula (H_0) en cualquier lado de la distribución de referencia.
 - b. Hipótesis unilateral: Es cuando la hipótesis es del tipo “Mayor o menor que”, puede haber evidencia que se concentra en un solo lado de la distribución de referencia.

Criterios de rechazo

Para fines de esta tesina se hará uso de dos criterios de rechazo para decidir si se rechaza o no, la hipótesis nula.

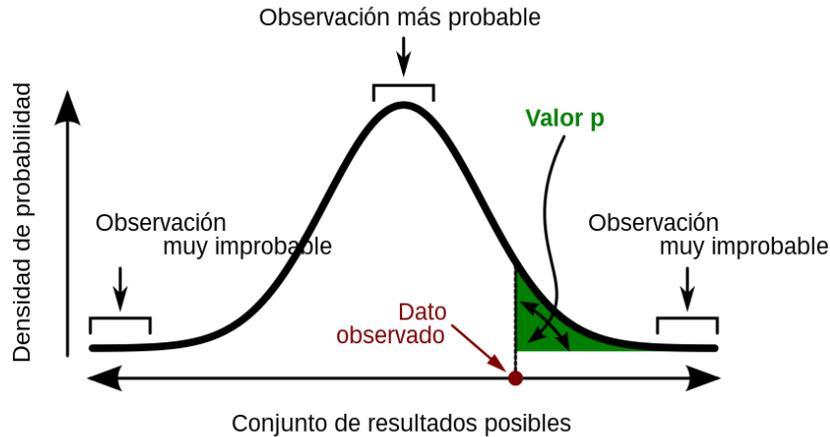
Nivel de significancia

La significancia predefinida (α) es el riesgo máximo que se está dispuesto a correr por rechazar la hipótesis nula (H_0) indebidamente, en otras palabras, es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando esta es verdadera, este error es llamado “Error de tipo I”.

Existe el Error de tipo II, el cual se refiere al aceptar la hipótesis nula cuando es falsa.

Valor-p

La significancia observada o calculada también llamada como p-value ó valor-p se refiere a la probabilidad (Un número entre 0 y 1) de que ocurra un evento de forma al azar, tomando una hipótesis nula como cierta.



El **valor p** (área de color verde) es la probabilidad de que un valor observado sea igual o más extremo que un cierto valor, asumiendo que la hipótesis nula es cierta.

Figura 5. Valor de p (8)

Comúnmente para controles de calidad y para fines de esta tesina se utiliza un nivel de significancia $\alpha = 0.05$.

Esto quiere decir:

- Si el valor de p es menor que 0.05 se rechaza la hipótesis nula de que no hay diferencia entre las medias y se concluye que existe diferencia significativa.
- Si el valor de p es mayor que 0.05 se concluye que hay diferencia no significativa y se acepta la hipótesis nula.

Intervalo de confianza

Este método rechaza a la hipótesis nula (H_0) si el valor del parámetro declarado en en (H_0) se encuentra fuera del intervalo de confianza para el mismo parámetro. (7)

Para hipótesis bilateral, el intervalo a usar es $100(1 - \alpha)\%$. Considerando que el nivel de significancia de referencia es 0.05 entonces:

$$\% \text{ de confianza} = 100(1 - 0.05) = 95\%$$

Para hipótesis unilateral, el intervalo a usar es $100(1 - 2\alpha)\%$.

$$\% \text{ de confianza} = 100(1 - 2(0.05)) = 90\%$$

Patrones de variación

Con el fin de mantener un proceso estable o bajo control estadístico se identifican las causas de variación, estas pueden ser comunes o especiales.

Las causas comunes son inherentes a las características del proceso a lo largo del tiempo ya que indican la variación del día a día, lote a lote; y son aportada de forma natural por los materiales, maquinaria, medición, mano de obra, métodos y medio ambiente.

Las causas especiales indican un proceso inestable ya que este tipo de causas 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. Si el comportamiento de los datos es por causas especiales (o atribuibles) se observa la presencia de situaciones o circunstancias que no están de manera permanente en el proceso.

Para poder identificar patrones de variación existen comportamientos que nos ayudan a identificar si el proceso está funcionando con causas especiales de variación:

- a) Cambio de nivel: Ayuda a identifica cambios en el nivel del proceso cuando uno o más puntos salgan de los límites de control o cuando hay una tendencia larga y clara a que los puntos consecutivos caigan de un sólo lado de la línea central.

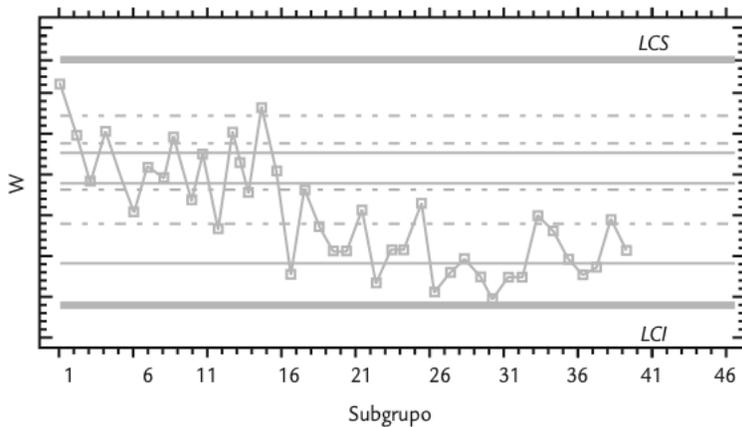


Figura 6. Ejemplo de cambio de nivel (7)

Las posibles causas atribuibles al cambio de nivel pueden ser la introducción de nuevos trabajadores, máquinas, materiales o métodos, cambio en método de inspección, cambio en la cantidad de trabajadores, mejoramiento o empeoramiento del proceso.

- b) Tendencia: Identifica tendencias en el nivel del proceso cuando se observe una tendencia hacia arriba (o hacia abajo) de los puntos en la carta de control.

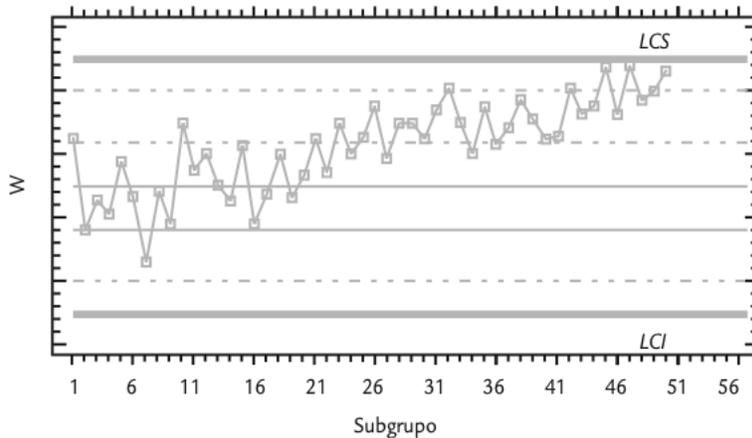


Figura 7. Ejemplo de tendencia (7)

Las posibles causas atribuibles a la tendencia pueden ser el deterioro o desajuste del equipo / maquinaria de producción, acumulación de desperdicios en las tuberías, calentamiento de máquinas, cambios graduales en las condiciones del medio ambiente.

- c) Ciclo: Identificar ciclos recurrentes, es decir, la periodicidad, cuando se observa un conjunto de puntos de manera consecutiva que pueden ascender y posteriormente descender repitiéndose en ciclos.

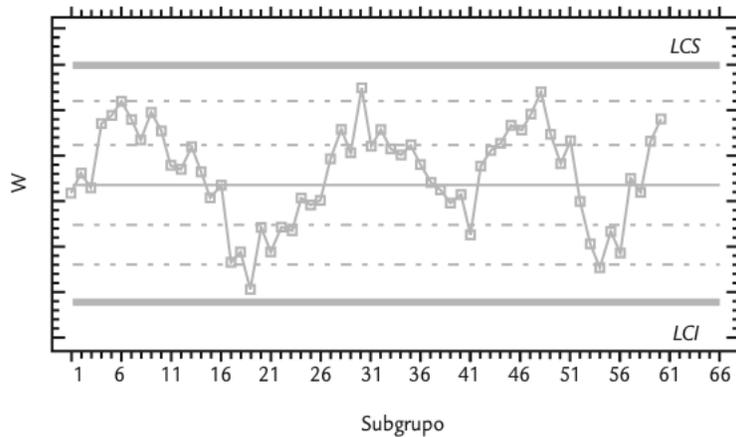


Figura 8. Ejemplo de ciclo (7)

Las posibles causas atribuibles a los ciclos pueden ser los cambios periódicos en el ambiente, diferencias en los dispositivos de medición, rotación regular de operadores y máquinas.

- d) Alta variabilidad: Identificar alta variabilidad cuando se observan varios puntos cercanos a los límites de control en los dos lados de la línea central y ausencia o muy pocos puntos en línea central.

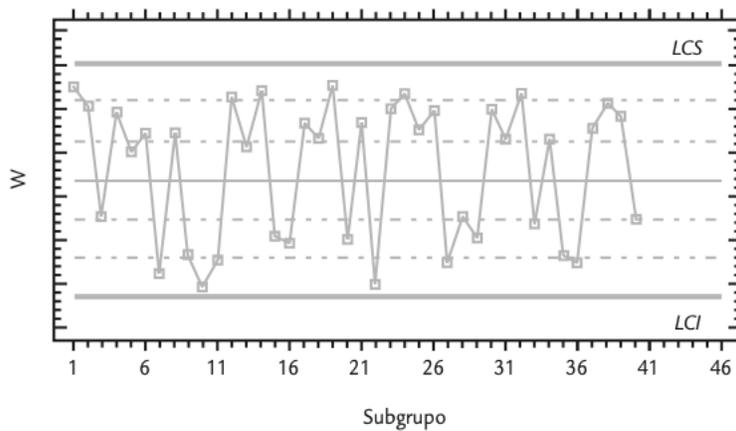


Figura 9. Ejemplo de alta variabilidad (7)

Las posibles causas atribuibles a la alta variabilidad pueden ser el sobrecontrol o ajustes innecesarios en el proceso, deficiencias sistemáticas en la calidad del material o en los métodos de prueba, control de dos o más procesos con diferentes promedios en la misma carta.

- e) Falta de variabilidad: Identificar la falta de variabilidad (estatificación) cuando prácticamente todos los puntos se concentren en la línea central de la carta:

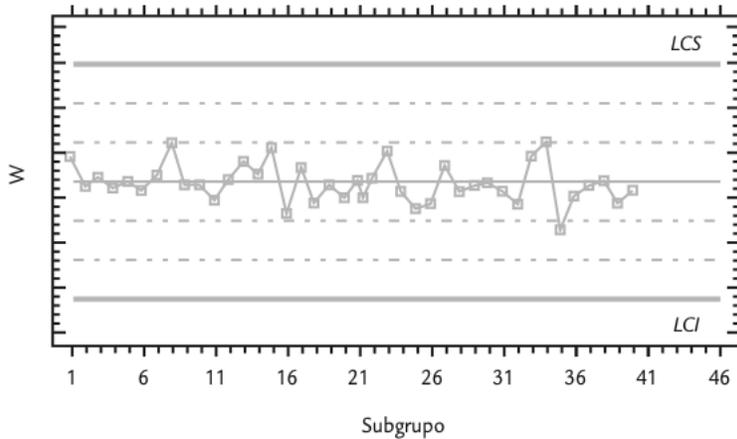


Figura 10. Ejemplo de falta de variabilidad (7)

Las posibles causas atribuibles a la falta de variabilidad pueden ser equivocación en el cálculo de límites de control, manipulación de resultados, carta de control inapropiada, agrupamiento de una misma muestra de datos provenientes de diferentes universos con medias bastante diferentes.

Las reglas de tendencia nos ayudan a detectar los patrones de variación, para fines de esta tesina se utilizarán las que se enumeran a continuación puesto que son las reglas más comunes para identificar dichos patrones:

1. 1 punto $>$ 3 desviaciones estándar desde la línea central
2. 9 puntos consecutivos en el mismo lado de la línea central
3. 6 puntos consecutivos, todos ascendentes o todos descendentes
4. 14 puntos consecutivos, alternando hacia arriba y hacia abajo

JUSTIFICACIÓN

Para las industrias farmacéuticas hoy en día es de carácter obligatorio asegurar de manera continua que los procesos de fabricación permanecen en estado de control durante todo su ciclo de vida, de manera que se emitió evidencia documentada con base a lo descrito en el numeral 9.9.2.3 “Verificación continua del proceso (Etapa 3)” de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1.2015 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”.

Para lograr la implementación de la etapa 3 de la validación de procesos se desarrolló el reporte de verificación continua del proceso de fabricación de Albendazol / Quinfamida Tabletas 200 mg con el fin de evaluar los parámetros críticos de proceso (variables de entrada) y atributos críticos de calidad (variables de salida), dicha evaluación es funcional para:

1. Dictaminar si el proceso se encuentra bajo control y conserva su estado validado.
2. Establecer acciones de mejora.
3. Generar un histórico del proceso de fabricación.
4. Detectar variabilidad del proceso y encontrar las posibles causas comunes y especiales.
5. Establecer límites de control o de alerta.

Con dicha información se obtiene un soporte documental cuya función es asegurar de manera continua que los procesos de fabricación siguen siendo funcionales, consistentes y robustos aparte de asegurar la mejora continua.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Demostrar que el proceso de producción de **Albendazol / Quinfamida en su presentación de Tabletas 200 mg** permanece en estado de control durante su producción comercial.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Colectar, tratar y dar acceso a las bases de datos para el monitoreo a los Parámetros Críticos de Proceso y Atributos Críticos de Calidad.
- Calcular y establecer límites de control para los Atributos Críticos de Calidad para el producto de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg.
- Evaluar los cambios de tendencia en los atributos críticos de calidad.

DISEÑO METODOLÓGICO

Se estableció el periodo de verificación, el cual fue a partir desde su validación, es decir, a partir del primer lote comercial que se fabricó en la planta, haciendo un corte en la fecha en la que se generó el reporte de verificación continua, es decir en el periodo de Marzo 2020 – Mayo 2023.

Para definir la criticidad de los parámetros de proceso es necesario conocer el proceso de fabricación:

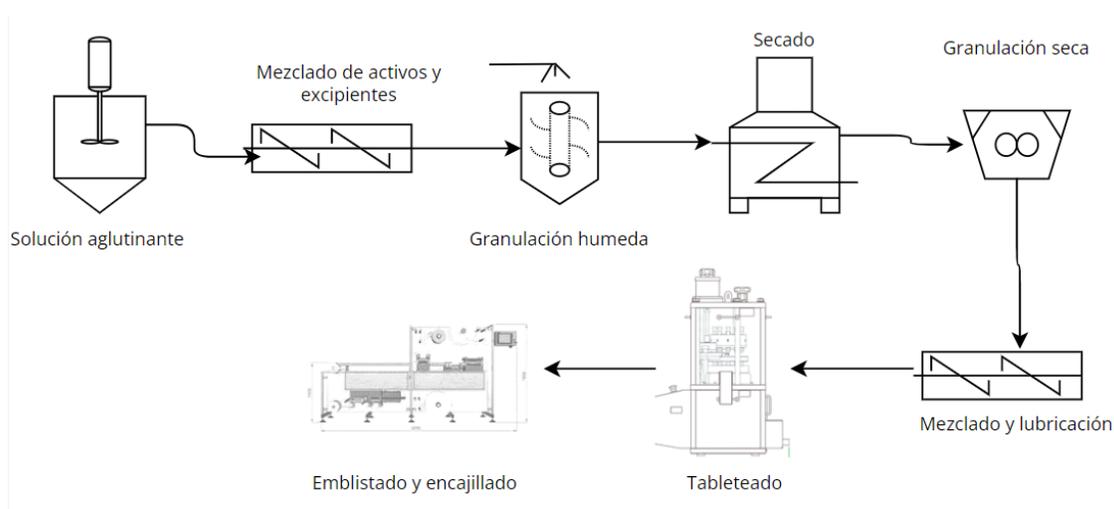


Figura 11. Diagrama de proceso de fabricación de Albendazol / Quinfamida Tabletas 200 mg

El proceso de fabricación y acondicionamiento de **Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg** se describe a continuación:

- **Parte I. Mezclado inicial:** Una vez surtidas las materias primas se tamizan por una malla #20 de forma manual, posteriormente se coloca en el mezclador de listón de 125 kg por 15 minutos.
- **Parte II. Granulado Húmedo:** Se prepara la solución aglutinante y se mantiene en agitación constante hasta su completa incorporación.

Posteriormente se adiciona la solución aglutinante al Mezclador de listón poco a poco de manera uniforme con el mezclador en movimiento durante 6 minutos.

Con ayuda del granulador Alexander Werk equipado con malla #4, se procede a granular las materias primas humectadas y se reciben en charolas de acero inoxidable.

- **Parte III. Secado:** Se colocan las charolas con el granulado obtenido dentro del Horno de secado y se seca el producto a 55 °C +/- hasta obtener un porcentaje de humedad residual dentro de la especificación (3.0 – 3.8%) en un tiempo de 8 h +/- 3 h.
- **Parte IV. Granulado Seco:** Una vez alcanzada la humedad, se granula mediante el granulador equipado con malla #16 y se adiciona al mezclador de listón.
- **Parte V. Mezclado lubricación:** Posteriormente los excipientes con función desintegrante se tamizan manualmente con una malla #20, se adicionan al mezclador de listón que contiene la mezcla principal para mezclarse durante 3 minutos.
- **Parte VI. Tableteado:** A continuación, se muestran los parámetros de operación para cada tableteadora.

Tabla 3. Parámetros de entrada en el tableteado

Parámetro	Tableteadora
Velocidad de zapata	50 – 150 rpm
Velocidad de la maquina	150,000 – 200,000 tab/h
Pre compresión	1.0 – 7.0 mm de apertura
Presión principal	1.0 – 7.00 mm de apertura
Profundidad de llenado	2.0 – 10.0 mm
Observaciones: Cabe mencionar que para este proceso existieron dos diferentes tableteadoras validadas, sin embargo solo se evalúa una de ellas (la cual tiene la cantidad de datos necesarios para realizar el estudio estadístico).	

Tabla 4. Atributos de salida en el tableteado

Especificaciones de Control en Proceso de la etapa de tableteado						
Albendazol/Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg	Peso mínimo:	649.90 mg	Peso medio:	670.00 mg	Peso máximo:	690.10 mg
	Esesor:	5.90 – 6.50 mm				
	Desintegración:	No más de 8 minutos en agua a 37 °C.				
	Dureza:	7.0 - 15 Kp.				
	Friabilidad:	No mayor a 1.0%.				

- **Parte VII. Acondicionamiento:** A continuación, se muestran los parámetros de operación para la emblistadora y encartonadora.

Tabla 5. Parámetros de entrada en el emblistado

Albendazol/Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg	
Parámetro	Emblistadora

Temperatura de las placas de formado	125°C – 145°C
Temperatura de rodillo de sellado	230°C – 270 °C
Velocidad de operación	128 – 136 Blíster/min
Velocidad de encartonado	128 – 138 Cajas/min

Análisis de riesgo

Se definió la criticidad de los parámetros de proceso y atributos de calidad mediante un análisis de riesgo(9,10):

Tabla 6. Análisis de riesgo

Operación Unitaria	Parámetros Críticos de Proceso	Atributos Críticos de Calidad	A	B	C	Resultado (A x B x C)	Justificación	Estimación de la criticidad
Granulación	Tiempo de mezclado	Uniformidad de la mezcla Tamaño y distribución del gránulo Productos de degradación	1	1	1	1	Un tiempo adecuado de mezclado garantiza la formación de gránulos consistentes y homogéneos, lo que influye en la calidad final del producto. Si el tiempo de mezclado es insuficiente, podría resultar en una distribución desigual de la humedad y de los ingredientes, lo que afectaría la uniformidad de los gránulos. Parámetro definido durante el diseño del proceso.	Menor
	Velocidad de Mezclado		1	1	1	1	Una velocidad óptima permite una mezcla eficiente de los componentes, facilitando la absorción uniforme de la humedad por parte de los	Menor

Operación Unitaria	Parámetros Críticos de Proceso	Atributos Críticos de Calidad	A	B	C	Resultado (A x B x C)	Justificación	Estimación de la criticidad
							<p>polvos y contribuyendo a la formación de gránulos de tamaño y forma consistentes. Una velocidad inadecuada podría causar problemas como aglomeración, formación de grumos o una distribución desigual de la humedad, lo que afectaría la calidad de los gránulos producidos. Parámetro definido durante el diseño del proceso.</p>	
Secado	Tiempo de secado	Contenido de humedad Uniformidad del gránulo	2	2	2	8	<p>El tiempo de secado en la granulación es crítico para controlar la humedad, la uniformidad y la resistencia de los gránulos, lo que a su vez impacta en la calidad y el rendimiento del producto final. Un tiempo de secado óptimo es fundamental para obtener gránulos consistentes y de alta calidad.</p>	Potencial

Operación Unitaria	Parámetros Críticos de Proceso	Atributos Críticos de Calidad	A	B	C	Resultado (A x B x C)	Justificación	Estimación de la criticidad
	Temperatura de secado	Contenido de humedad Productos de degradación	2	2	2	8	La temperatura de secado es crítica en la granulación ya que nos permite controlar la humedad del granulado. Pueden ocurrir procesos de degradación a temperaturas superiores a 50 °C.	Potencial
Molienda	Velocidad de Molienda	Propiedades de flujo Distribución del tamaño de partícula Densidad aparente Valoración	1	1	1	1	Una velocidad adecuada garantiza la trituración efectiva y uniforme de los materiales, logrando el tamaño de partícula deseado. Una velocidad demasiado alta podría generar calor excesivo o desgaste prematuro de los equipos, mientras que una velocidad baja puede resultar en una molienda incompleta. Parámetro definido durante el diseño del proceso.	Menor

Operación Unitaria	Parámetros Críticos de Proceso	Atributos Críticos de Calidad	A	B	C	Resultado (A x B x C)	Justificación	Estimación de la criticidad
	Tamaño de la malla		1	1	1	1	El tamaño de la malla determina el tamaño promedio de las partículas una vez que han pasado a través de ella. Un tamaño de malla más pequeño produce partículas más finas, mientras que un tamaño de malla más grande produce partículas más gruesas. Parámetro definido durante el diseño del proceso.	Menor
Lubricación	Tiempo de lubricación	Distribución del tamaño de partícula. Valoración	2	2	2	8	Una lubricación deficiente puede ocasionar que el polvo se adhiera a los punzones de las tableteadoras, mientras que una lubricación excesiva puede ocasionar formación de masas no deseadas.	Potencial
Mezclado	Orden de adición	Uniformidad de la mezcla	1	1	1	1	Agregar los ingredientes en un orden específico puede prevenir la segregación, promover una mezcla uniforme y evitar la formación de grumos. Un orden incorrecto de adición puede resultar en una	Menor

Operación Unitaria	Parámetros Críticos de Proceso	Atributos Críticos de Calidad	A	B	C	Resultado (A x B x C)	Justificación	Estimación de la criticidad
							mezcla incompleta o irregular, afectando la calidad y la consistencia del producto final. Parámetro definido durante el diseño del proceso.	Menor
	Tiempo de Mezclado		1	1	1	1	Un tiempo de mezclado adecuado garantiza la homogeneidad en la composición y las propiedades del producto. Un tiempo insuficiente puede resultar en una mezcla incompleta, mientras que un tiempo excesivo podría afectar negativamente la textura o las propiedades del producto final. Parámetro definido durante el diseño del proceso.	
Compresión	Velocidad de compresión	Variación de peso Dureza Friabilidad Uniformidad de Contenido Valoración Desintegración Disolución	3	3	3	27	Velocidades superiores a la óptima pueden causar inconsistencia en el llenado de la matriz, variabilidad de peso, lo cual impacta de manera indirecta en la dureza, la friabilidad, la uniformidad de	Crítico

Operación Unitaria	Parámetros Críticos de Proceso	Atributos Críticos de Calidad	A	B	C	Resultado (A x B x C)	Justificación	Estimación de la criticidad
							contenido y en la disolución.	
	Fuerza de pre-compresión		3	3	3	27	Fuerzas de pre-compresión por encima de la óptima pueden causar laminación de la tableta. Fuerzas inferiores a la óptima pueden causar atrapamiento de aire y provocar el "capping".	Crítico
	Fuerza de presión principal		3	3	3	27	Fuerzas de compresión por debajo de la óptima pueden afectar la dureza y la friabilidad. Fuerzas de compresión por encima de la óptima pueden retardar el tiempo de desintegración. Fuerzas de compresión por encima o por debajo de la óptima pueden afectar la disolución	Crítico
	Profundidad de llenado		3	3	3	27	Un ajuste inadecuado de la profundidad de penetración del punzón puede provocar bipartición o el laminado en la tableta	Crítico

Operación Unitaria	Parámetros Críticos de Proceso	Atributos Críticos de Calidad	A	B	C	Resultado (A x B x C)	Justificación	Estimación de la criticidad
	Velocidad de la zapata		3	3	3	27	Velocidades por debajo de la óptima pueden causar llenado inconsistente de la matriz. Velocidades de alimentación por encima de la óptima pueden causar sobrelubricación.	Crítico
Emblistado	Temperatura de las placas de formado		3	3	3	27	Altas temperaturas pueden perforar el plástico que forma el alveolo y bajas temperaturas no forman de manera correcta el alveolo	Crítico
	Temperatura de las placas de rodillo de sellado	Hermeticidad Correcta formación de blíster	3	3	3	27	Altas temperaturas pueden perforar o fundir el aluminio con el que se forma el blíster y bajas temperaturas generan una deficiente unión del aluminio con el PVDC para formar el blíster.	Crítico
	Velocidad de operación		3	3	3	27	Altas velocidades de operación pueden causar una incorrecta formación del alveolo y del blíster.	Crítico

**La ponderación fue realizada de acuerdo al procedimiento normalizado de operación de la empresa.*

Parámetros críticos de proceso

Con dicho análisis de riesgo fue posible generar un resumen de los parámetros que se evaluaron, el cual se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 7. Parámetros críticos de proceso

Operación unitaria	Parámetros de operación		Crítico / Potencial	Atributo de Calidad Impactado	
	Tipo de gráfico	Especificación		Tipo de gráfico	Especificación
Secado	Temperatura de Secado (°C) (Gráfica de monitoreo)	50 - 60 °C	Crítico	Porcentaje de humedad (Gráfica de control)	3.0 % - 3.8%
	Tiempo de Secado (h) (Gráfica de monitoreo)	05 – 11 h	Crítico		
Mezclado final y lubricación	Tiempo de Mezclado (Gráfica de monitoreo)	05 min	Crítico	Valoración (Análisis estadístico, Pp y Ppk) Productos de degradación (Gráfica de control)	Valoración: Albendazol: 90.0% - 110.0% Quinfamida: 90.0% - 110.0%
	Velocidad de Mezclado (Gráfica de monitoreo)	NA	Crítico		Productos de degradación Albendazol: Impureza A: No más del 1.0% Impureza B y C: No más del 1.0%

Operación unitaria	Parámetros de operación		Crítico / Potencial	Atributo de Calidad Impactado	
	Tipo de gráfico	Especificación		Tipo de gráfico	Especificación
					<p>Impureza D: No más del 1.0%</p> <p>Cualquier impureza desconocida: No más del 0.50%</p> <p>Total de impureza desconocidas: No más del 2.00%</p> <p>Quinfamida: Ácido furoico: No más del 1.00%</p> <p>DTHQ: No más del 1.00%</p> <p>Cualquier impureza desconocida: No más del 0.50%</p> <p>Total de impureza desconocidas: No más del 2.00%</p>
	Tiempo de Lubricación (Gráfica de monitoreo)	03 minutos	Crítico	Valoración (Análisis estadístico, Pp y Ppk)	<p>Valoración: Albendazol: 90.0% - 110.0%</p> <p>Quinfamida: 90.0% - 110.0%</p>
Parte VI. Tableteado:	Velocidad de compresión (Gráfica de monitoreo)	150,000 – 200,000 tab/h	Crítico	Peso promedio (Análisis de estadístico, Pp y Ppk) Dureza (Análisis de estadístico,	Peso promedio 670.00 mg ± 3% (649.90 – 690.10 mg) Dureza
	Velocidad de zapata (Gráfica de monitoreo)	50 – 150 rpm	Crítico		

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

Operación unitaria	Parámetros de operación		Crítico / Potencial	Atributo de Calidad Impactado	
	Tipo de gráfico	Especificación		Tipo de gráfico	Especificación
	Pre compresión (Gráfica de monitoreo)	1.0 – 7.0 mm	Crítico	Pp y Ppk) Friabilidad (Gráfica de control)	Entre 7.00 Kp y 15.00 Kp
	Presión principal (Gráfica de monitoreo)	1.0 – 7.0 mm	Crítico	Uniformidad de contenido (Análisis estadístico)	Friabilidad (No mayor a 1.00%)
	Profundidad de llenado (Gráfica de monitoreo)	2.0 – 10.0 mm	Crítico	Valoración (Análisis estadístico, Pp y Ppk) Desintegración (Análisis estadístico, Pp y Ppk) Disolución (Gráfica de control)	Uniformidad de dosis para Albendazol VA ≤ L1 % (L1=15) Uniformidad de dosis para Quinfamida Quinfamida: 90.0% - 110.0% Valoración: Albendazol: 90.0% - 110.0% Quinfamida: 90.0% - 110.0% Desintegración No más de 8 minutos en agua a 37°C Disolución Q=70.0% para Albendazol
Parte VII. Acondicionamiento	Temperatura de las placas de formado (Gráfica de monitoreo)	125 °C – 145 °C	Crítico	Hermeticidad	Cumple la prueba de hermeticidad como control en proceso.
	Temperatura de rodillo de sellado (Gráfica de monitoreo)	230 °C – 270 °C	Crítico		
	Velocidad de operación	128 – 136 blíster/min	Crítico		

Operación unitaria	Parámetros de operación		Crítico / Potencial	Atributo de Calidad Impactado	
	Tipo de gráfico	Especificación		Tipo de gráfico	Especificación
	(Gráfica de monitoreo)				

Atributos críticos de calidad

Base de datos

Se generó la base de datos con la captura de los parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad:

Tabla 8. Base de datos de fabricación

Lote	Temperatura de secado (°C)	Tiempo de secado (horas)	% Humedad del secado	Rendimiento de mezclado final y lubricación (%)	Peso real (mg)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (minutos)	Velocidad de zapata (rpm)	Velocidad de la máquina (tab/h)	Pre compresión (mm de apertura)	Presión principal (mm de apertura)	Profundidad de llenado (mm)	Rendimiento del tableteo (%)
1	56.00	5.00	3.14	100.00	670.88	6.10	12.00	0.14	5.11	110.00	150000	3.50	2.00	9.50	94.50
2	56.00	5.00	3.19	100.88	667.57	6.20	10.30	0.19	6.02	100.00	200000	3.50	2.50	9.50	97.50
3	55.00	5.00	3.08	101.38	672.62	6.20	12.30	0.21	4.48	130.00	150000	3.60	3.30	9.50	99.50
4	56.00	5.00	3.50	99.25	673.13	6.20	10.20	0.10	5.14	130.00	150000	3.50	3.30	9.40	98.00
5	57.00	5.00	3.22	100.88	673.97	6.20	10.90	0.20	4.46	120.00	150000	4.00	3.20	9.80	98.31
6	56.00	5.00	3.71	100.63	673.32	6.30	11.90	0.15	6.13	125.00	150000	4.00	3.30	9.70	97.75
7	57.00	5.00	3.50	101.38	673.06	6.30	9.20	0.31	2.19	120.00	150000	3.70	2.80	8.30	98.00
8	57.00	5.00	3.32	101.75	671.69	6.20	11.30	0.13	2.00	120.00	150000	3.70	2.90	8.70	99.37
9	58.00	5.00	3.34	101.50	671.80	6.30	10.80	0.22	2.33	120.00	150000	3.70	2.90	8.70	96.87
10	57.00	5.00	3.35	100.50	670.95	6.40	8.60	0.27	2.00	100.00	150000	4.50	3.50	10.00	99.50
11	57.00	5.00	3.27	100.56	670.15	6.40	9.40	0.20	3.00	100.00	150000	4.50	3.50	10.00	99.87
12	57.80	5.00	3.38	101.81	672.71	6.30	10.90	0.22	2.00	110.00	150000	4.50	3.50	10.00	100.75
13	56.00	5.00	3.38	101.75	670.28	6.30	10.00	0.24	2.00	110.00	150000	4.10	3.00	9.50	100.75
14	57.00	5.00	3.55	101.81	672.15	6.30	11.80	0.27	2.00	110.00	150000	4.10	3.00	9.50	99.75
15	56.00	5.00	3.32	101.31	671.25	6.30	9.80	0.29	3.00	110.00	150000	4.10	3.00	9.50	101.25
16	57.00	5.00	3.48	101.30	669.48	6.30	9.70	0.02	2.40	110.00	150000	4.10	3.00	8.50	100.50
17	55.00	5.00	3.49	100.63	670.95	6.30	11.40	0.38	3.58	130.00	150000	3.70	3.20	9.00	97.25
18	57.00	5.00	3.08	101.06	675.87	6.21	10.96	0.26	3.28	130.00	150000	3.70	3.20	9.30	98.75
19	55.00	5.00	3.64	101.44	671.37	6.20	12.00	0.18	4.11	130.00	150000	4.00	3.10	8.90	99.50
20	55.00	5.00	3.36	101.19	672.42	6.30	10.70	0.27	5.10	120.00	150000	1.00	3.20	9.20	99.50
21	56.00	5.00	3.15	100.88	672.71	6.10	11.80	0.26	4.51	130.00	150000	4.00	3.30	9.20	97.75
22	57.00	5.00	3.40	101.19	658.13	6.30	9.80	0.33	3.00	90.00	150000	3.50	2.50	10.00	96.00
23	57.00	5.00	3.34	100.63	672.84	6.40	8.80	0.32	2.49	55.00	150000	4.00	3.50	9.50	97.75
24	57.00	5.00	3.30	100.38	672.77	6.40	10.30	0.40	2.03	55.00	150000	4.00	3.50	9.50	99.75
25	57.00	5.00	3.40	100.50	672.04	6.40	9.70	0.20	3.05	50.00	150000	4.50	3.60	9.80	98.87
26	58.00	5.00	3.34	99.25	668.53	6.10	11.50	0.14	5.28	120.00	150000	4.50	3.50	9.50	96.50
27	56.80	6.00	3.52	101.38	671.82	6.30	12.60	0.10	3.22	120.00	150000	4.00	3.30	9.70	99.00

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

Lote	Temperatura de secado (°C)	Tiempo de secado (horas)	% Humedad del secado	Rendimiento de moliendo final y lubricación (%)	Peso real (mg)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (minutos)	Velocidad de zapata (rpm)	Velocidad de la máquina (tab/h)	Precompresión (mm de apertura)	Presión principal (mm de apertura)	Profundidad de llenado (mm)	Rendimiento del tableteo (%)
28	55.00	5.00	3.24	100.13	673.72	6.30	12.81	0.29	6.51	120.00	150000	3.50	3.00	9.50	93.25
29	55.80	5.00	3.28	101.44	670.38	6.20	11.41	0.38	5.00	125.00	150000	3.20	2.90	9.80	101.31
30	55.00	5.00	3.42	100.13	672.26	6.40	9.84	0.30	5.00	100.00	150000	4.50	3.50	9.50	94.25
31	55.00	5.00	3.46	101.25	671.36	6.30	11.43	0.05	4.13	100.00	150000	4.20	3.10	9.10	99.50
32	55.00	5.00	3.48	101.19	673.35	6.30	10.90	0.27	3.45	140.00	150000	4.20	3.10	9.40	100.00
33	55.00	5.00	3.32	99.63	671.23	6.30	9.62	0.30	3.56	130.00	150000	4.00	3.50	9.50	98.00
34	55.00	5.00	3.38	100.50	672.15	6.20	11.80	0.23	4.50	130.00	150000	4.00	3.00	9.50	98.02
35	56.00	5.00	3.59	101.19	670.87	6.40	8.60	0.17	5.33	130.00	150000	4.00	3.00	9.50	98.42
36	55.00	5.00	3.12	101.25	672.75	6.10	13.10	0.25	4.46	125.00	150000	3.50	3.20	9.70	92.25
37	56.00	5.00	3.26	100.13	672.27	6.30	10.30	0.19	4.12	125.00	150000	4.00	3.20	9.80	90.25
38	55.00	5.00	3.64	100.88	672.57	6.30	11.20	0.26	3.27	120.00	150000	4.00	3.40	9.90	100.00
39	55.00	5.00	3.08	100.81	672.70	6.10	13.20	0.10	4.31	120.00	150000	3.90	3.20	9.60	96.25
40	55.00	5.00	3.26	100.06	675.44	6.20	11.70	0.23	6.00	120.00	150000	3.50	2.50	9.50	98.75
41	53.00	5.00	3.52	100.44	672.92	6.10	12.00	0.35	3.26	100.00	150000	4.00	2.90	9.30	90.50
42	53.00	5.00	3.34	101.20	669.45	6.20	10.40	0.36	4.00	110.00	150000	4.50	3.50	9.00	93.75
43	52.00	5.00	3.40	100.50	667.48	6.10	12.60	0.22	5.00	120.00	150000	3.50	2.50	9.00	97.25
44	55.00	5.00	3.52	100.25	675.08	6.20	12.90	0.07	5.17	120.00	150000	3.50	2.20	9.30	91.25
45	55.00	5.00	3.42	101.63	673.13	6.20	11.40	0.30	3.35	120.00	150000	3.50	2.20	9.30	101.00
46	54.00	5.00	3.56	101.69	676.16	6.40	11.60	0.30	2.47	120.00	150000	2.50	1.50	9.50	94.25
47	53.00	5.00	3.24	100.31	672.20	6.30	10.10	0.14	4.50	120.00	150000	3.50	2.20	8.50	96.75
48	55.00	5.00	3.06	101.63	674.77	6.30	10.50	0.07	2.90	120.00	150000	3.50	2.20	9.60	99.00
49	55.00	5.00	3.02	100.75	669.88	6.20	11.80	0.19	3.10	145.00	150000	3.90	2.10	9.20	96.25
50	55.00	5.00	3.46	100.25	671.56	6.10	11.90	0.09	3.90	140.00	150000	3.30	2.40	9.30	93.25
51	55.00	5.00	3.30	101.44	671.95	6.20	10.90	0.30	3.80	100.00	150000	3.50	2.50	9.10	100.25
52	53.00	5.00	3.32	97.50	667.36	6.20	11.70	0.17	3.90	100.00	150000	3.50	2.50	9.10	90.25
53	55.00	5.00	3.22	101.00	674.20	6.30	11.28	0.23	3.46	70.00	150000	3.40	2.60	9.70	97.00
54	55.00	5.00	3.28	100.44	670.50	6.10	12.41	0.25	3.33	82.00	150000	3.60	2.70	9.30	96.50
55	55.00	5.00	3.24	101.13	669.66	6.20	12.29	0.04	4.20	120.00	150000	3.50	2.50	9.50	98.37
56	55.00	5.00	3.29	101.25	673.38	6.30	11.36	0.18	3.50	120.00	150000	3.50	2.50	9.50	97.50
57	55.00	5.00	3.60	100.38	671.76	6.20	11.45	0.20	4.09	82.00	150000	4.00	3.50	9.80	98.75
58	55.00	5.00	3.10	101.31	672.20	6.20	11.50	0.15	3.58	83.00	150000	3.80	3.20	9.60	99.37
59	55.00	5.00	3.12	100.44	670.25	6.20	11.99	0.27	3.32	100.00	150000	3.80	3.10	9.40	97.75
60	55.00	5.00	3.30	101.19	669.16	6.25	11.67	0.21	5.38	100.00	150000	4.00	3.30	9.70	97.75
61	55.00	5.00	3.46	100.75	670.11	6.30	12.21	0.32	4.30	100.00	150000	4.10	3.10	9.80	97.25
62	55.00	5.00	3.24	101.38	668.88	6.30	10.93	0.28	2.45	100.00	150000	4.20	3.30	9.60	99.50
63	55.00	5.00	3.21	101.00	669.35	6.30	11.27	0.21	3.15	120.00	150000	3.40	2.90	9.20	99.75
64	55.00	5.00	3.42	101.63	669.92	6.30	11.67	0.11	3.57	72.00	150000	3.70	2.90	9.50	100.37
65	55.00	5.00	3.14	101.19	670.03	6.28	11.51	0.12	3.46	100.00	150000	4.00	2.90	9.80	100.25
66	55.00	5.00	3.37	101.00	669.69	6.30	11.65	0.16	2.45	120.00	150000	3.90	3.00	9.50	100.75

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

Lote	Temperatura de secado (°C)	Tiempo de secado (horas)	% Humedad del secado	Rendimiento de molienda final y lubricación (%)	Peso real (mg)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (minutos)	Velocidad de zapata (rpm)	Velocidad de la máquina (tab/h)	Precompresión (mm de apertura)	Presión principal (mm de apertura)	Profundidad de llenado (mm)	Rendimiento del tableteado (%)
67	55.00	5.00	3.15	101.44	666.85	6.21	10.82	0.19	5.27	80.00	150000	4.30	3.10	9.10	98.00
68	55.00	5.00	3.18	100.38	670.71	6.30	11.79	0.09	5.11	140.00	150000	3.90	2.70	8.80	91.50
69	55.00	5.00	3.39	101.25	673.08	6.20	12.70	0.24	4.26	140.00	150000	3.90	2.90	8.60	100.00
70	55.00	5.00	3.08	100.88	673.79	6.10	11.49	0.16	6.08	130.00	150000	3.50	3.20	8.20	100.50
71	55.00	5.00	3.30	100.06	674.14	6.20	11.32	0.27	3.40	115.00	150000	3.70	2.70	8.80	91.25
72	55.00	5.00	3.39	100.13	669.97	6.11	12.49	0.18	2.50	120.00	150000	3.70	3.00	8.60	100.00
73	55.00	5.00	3.22	100.55	671.37	6.30	11.19	0.17	4.34	130.00	150000	3.70	3.00	8.80	98.92

Tabla 9. Base de datos de acondicionamiento

Lote	Temperatura de las placas de formado (°C)	Temperatura de rodillo de sellado (°C)	Velocidad de Emblistada (blister/minuto)	Rendimiento del acondicionamiento (%)
1	125	245	128	98.17
2	125	245	128	102
3	125	245	128	100.88
4	125	245	128	98.18
5	125	245	128	99.23
6	125	250	128	100.011
7	125	250	128	99.98
8	125	250	128	99.99
9	125	250	128	99.14
10	125	250	128	99.56
11	125	250	128	98.32
12	126	250	132	93.11
13	126	250	132	96
14	126	250	132	94
15	126	250	132	91.31
16	125	230	132	97.15
17	126	250	132	93.2
18	126	250	132	98.38
19	126	230	132	99.58
20	126	250	132	98.27
21	126	250	132	100.41
22	125	250	132	95.09
23	125	250	132	92.03
24	125	250	132	98.58
25	130	250	132	97.39
26	126	250	132	91.7
27	137	250	132	101.18
28	130	250	132	97.69
29	130	250	132	95.13
30	130	250	132	100.16
31	130	250	132	97.81
32	130	250	132	100.59
33	130	250	132	98.23
34	130	250	132	96.05

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

Lote	Temperatura de las placas de formado (°C)	Temperatura de rodillo de sellado (°C)	Velocidad de Emblistado (blister/minuto)	Rendimiento del acondicionamiento (%)
35	130	250	132	98.43
36	130	250	132	96.97
37	135	250	132	94.46
38	135	250	132	94.22
39	135	250	132	101.99
40	137	245	132	96.99
41	137	245	132	95.65
42	133	245	132	98.54
43	137	245	132	96.26
44	137	245	132	94.96
45	133	245	132	100.3
46	129	245	132	92.38
47	129	245	132	100.17
48	129	245	132	100.75
49	127	245	132	99.81
50	127	245	132	101.14
51	127	245	132	97.33
52	127	245	132	97.47
53	127	245	132	101.47
54	132	245	132	95.64
55	130	245	132	97.7
56	130	245	132	98.04
57	130	245	132	96.67
58	130	245	132	97.15
59	130	245	132	93.21
60	130	245	132	96.07
61	130	245	132	96.37
62	130	245	132	96.56
63	130	245	132	97.89
64	130	240	128	97.36
65	130	240	128	100.94
66	130	240	128	98.77
67	135	240	132	99.02
68	135	240	132	99.56
69	135	240	132	96.25
70	140	245	128	101.89
71	140	245	128	94.64
72	140	240	128	98.85
73	140	240	128	101.99
74	140	240	128	98.41
75	140	240	128	100.5
76	140	240	128	97.38
77	137	240	128	96.4
78	137	240	128	100.92
79	137	240	128	99.66
80	137	240	128	101.97
81	134	240	128	101.56
82	137	240	128	96.72
83	137	240	128	98.96
84	127	240	128	100.55
85	127	240	128	99.14
86	127	240	128	101.62
87	127	240	128	100.57
88	127	240	128	101.9

Lote	Temperatura de las placas de formado (°C)	Temperatura de rodillo de sellado (°C)	Velocidad de Emblistado (blister/minuto)	Rendimiento del acondicionamiento (%)
89	127	240	132	99.89
90	127	240	128	100.28
91	127	240	128	98.03
92	127	240	128	97.99
93	127	240	128	98.06
94	136	240	128	101.45
95	136	240	128	101.94
96	136	240	128	101.83
97	136	240	128	99.44
98	134	240	132	97.89
99	136	240	128	100.57
100	136	240	128	97.85
101	136	240	128	101.2
102	126	240	128	100.7
103	126	240	128	100.7
104	134	240	128	99.14
105	134	245	128	98.73
106	126	240	128	101.94
107	126	240	128	100.06
108	134	240	128	99.67
109	134	240	128	100.02
110	145	245	128	98.44
111	145	240	128	98.79
112	140	240	128	97.62
113	145	240	128	101.99
114	125	240	128	102
115	135	240	128	98.69
116	135	240	128	99.58
117	142	240	128	101.91
118	143	240	128	99.59
119	142	240	128	101.29
120	135	240	128	99.62
121	125	240	128	97.81
122	125	240	128	101.83
123	126	240	128	101.93
124	138	240	128	98.62
125	138	240	128	101.99
126	138	240	128	99.7
127	138	240	128	101.61
128	139	240	128	101.86
129	138	240	128	100.69
130	125	240	128	100.47
131	125	240	128	102
132	125	240	128	102
133	125	240	128	102
134	135	240	128	98.15
135	128	240	128	94.93
136	136	240	128	99.74
137	125	240	128	101.14
138	125	240	128	94.00
139	125	240	128	100
140	125	240	128	90.25
141	125	240	128	99.97
142	125	240	128	101.42

Lote	Temperatura de las placas de formado (°C)	Temperatura de rodillo de sellado (°C)	Velocidad de Emblistado (blister/minuto)	Rendimiento del acondicionamiento (%)
143	125	240	128	95.83
144	125	240	128	100.13
145	125	240	128	99.49
146	125	240	128	101.19
147	125	240	128	100.37
148	125	240	128	101.97
149	125	240	132	98.62
150	125	240	132	100
151	125	240	132	101.3
152	125	240	132	100.16
153	125	240	132	99.6
154	125	240	132	100.52
155	125	240	132	100.14
156	125	240	132	95.6
157	125	240	132	101.2
158	125	240	132	99.62
159	125	240	132	101.14
160	125	240	128	93.73
161	125	240	132	100.9
162	126	240	132	98.06
163	127	240	132	99.22
164	125	240	132	96.71
165	125	240	132	101.95
166	125	240	132	100.07
167	125	240	132	91.57
168	125	240	132	97.74
169	125	235	132	97.37
170	126	240	128	99.58
171	126	240	128	99.1
172	128	240	128	100.19
173	128	240	128	95.35
174	126	240	128	100.7
175	126	240	128	91.91
176	126	240	128	97.8
177	126	240	128	92.12
178	126	240	128	93.45
179	126	240	128	91.94
180	126	240	128	90.42
181	126	240	128	90.06
182	126	240	128	90.69
183	126	240	128	91.19
184	126	240	128	100.57
185	126	240	128	92.79
186	126	240	128	101.3
187	126	240	128	93.02
188	126	240	128	98.99
189	128	240	128	97.41
190	128	240	128	100.42
191	128	240	128	92.7

Tabla 10. Base de datos de resultados analíticos

Lote	Valoración de Albendazol (%)	Valoración de Quinfamida (%)	Disolución de Albendazol	Uniformidad de dosis de Albendazol (%)	Uniformidad de dosis de Quinfamida (%)	Total de impurezas desconocidas (%)	Desintegración (minutos)
1	94.280	95.650	92.250	6.370	4.370	0.000	1.450
2	95.540	97.360	92.110	6.500	2.950	0.000	1.570
3	95.080	97.570	90.340	6.120	2.650	0.000	1.400
4	97.350	99.090	93.590	3.660	3.380	0.000	1.500
5	96.900	96.710	84.390	4.000	3.300	0.000	7.000
6	96.410	96.090	85.190	3.510	4.000	0.000	7.000
7	95.680	98.190	90.830	3.650	1.650	0.100	6.000
8	95.180	98.020	92.400	5.500	5.470	0.360	6.000
9	95.990	97.050	93.090	3.710	3.070	0.480	6.000
10	94.790	94.480	88.000	4.680	3.810	0.000	2.000
11	97.140	95.870	84.400	2.460	1.270	0.000	2.000
12	96.170	95.140	81.300	3.450	5.690	0.000	2.000
13	98.080	96.110	87.210	4.730	6.800	0.000	2.620
14	98.530	97.470	83.920	1.240	3.210	0.000	2.750
15	99.010	96.950	84.960	1.180	3.570	0.000	3.120
16	96.000	97.100	81.600	3.200	4.400	0.000	2.000
17	96.880	97.220	85.600	2.550	3.560	0.000	3.200
18	97.000	98.100	89.000	2.800	4.300	0.000	3.000
19	97.800	96.000	85.000	0.700	4.900	0.000	2.000
20	98.700	98.400	84.000	0.100	2.200	0.000	2.000
21	97.750	96.500	85.000	4.700	4.700	0.000	3.000
22	96.000	95.000	81.000	2.600	6.200	0.000	2.000
23	97.750	97.500	82.000	3.100	2.600	0.640	2.000
24	99.750	96.900	82.000	0.800	3.100	0.680	2.000
25	98.300	98.000	86.000	2.100	0.800	0.640	2.000
26	96.500	97.200	96.000	1.400	2.100	0.390	5.000
27	99.000	101.400	94.000	2.200	1.400	0.000	2.000
28	93.250	102.000	92.000	1.700	2.200	0.000	2.000
29	101.300	100.800	92.000	3.300	1.700	0.000	2.000
30	97.700	97.400	87.000	1.500	3.300	0.000	4.000
31	98.900	98.300	89.000	2.300	1.500	0.000	3.000
32	100.000	99.600	89.000	3.200	2.300	0.000	3.000
33	98.000	100.000	82.000	1.900	3.200	0.000	4.000
34	100.600	98.800	88.000	1.100	1.900	0.000	4.000
35	101.100	99.500	88.000	1.100	1.100	0.000	4.000
36	99.000	97.100	98.000	0.900	2.800	0.300	4.000
37	99.850	98.230	93.560	0.900	6.200	0.400	4.000
38	98.540	98.230	95.600	1.200	4.700	0.400	4.000

Lote	Valoración de Albendazol (%)	Valoración de Quinfamida (%)	Disolución de Albendazol	Uniformidad de dosis de Albendazol (%)	Uniformidad de dosis de Quinfamida (%)	Total de impurezas desconocidas (%)	Desintegración (minutos)
39	99.600	96.650	95.420	1.100	4.800	0.400	4.000
40	99.600	96.410	95.820	1.100	5.300	0.400	4.000
41	99.600	96.410	95.820	3.800	6.100	0.400	4.000
42	95.760	95.830	82.040	4.100	5.730	0.110	4.250
43	97.800	97.300	82.000	2.100	5.200	0.030	5.000
44	97.000	97.700	85.000	2.500	3.200	0.000	4.000
45	97.200	97.600	87.000	2.900	4.200	0.000	4.000
46	96.400	97.300	87.000	4.100	4.700	0.000	4.000
47	96.000	96.300	84.000	3.800	3.900	0.000	4.000
48	96.500	96.700	85.000	5.100	3.600	0.000	4.000
49	100.600	98.400	84.000	1.000	3.000	0.200	6.000
50	100.000	98.400	86.000	2.600	4.600	0.000	5.000
51	99.700	98.300	85.000	1.600	4.800	0.000	5.000
52	98.100	97.700	89.000	2.000	2.000	0.000	4.000
53	100.600	99.200	97.000	3.500	2.100	0.000	6.000
54	101.400	100.400	101.000	3.400	3.200	0.000	4.000
55	101.100	99.900	104.000	3.400	7.500	0.000	4.000
56	102.000	100.800	106.000	4.500	4.800	0.000	4.000
57	99.400	98.700	88.000	1.600	3.200	0.420	4.000
58	99.500	98.600	86.000	1.600	3.500	0.400	4.000
59	100.800	98.500	91.000	1.300	2.000	0.460	4.000
60	99.900	97.600	92.000	1.200	3.000	0.430	4.000
61	100.400	97.800	94.000	1.200	2.100	0.000	4.000
62	99.100	96.900	91.000	1.100	2.000	0.000	4.000
63	99.700	98.100	93.000	1.500	1.100	0.460	4.000
64	99.300	97.000	92.000	1.300	1.500	0.000	4.000
65	98.800	96.700	88.000	1.700	1.300	0.000	0.000
66	98.200	95.600	90.000	1.200	2.000	0.000	4.000
67	98.800	96.200	87.000	1.200	5.600	0.000	3.000
68	100.700	99.500	92.000	2.700	1.300	0.000	4.000
69	101.300	99.500	93.000	2.700	2.800	0.000	4.000
70	101.300	99.900	96.000	2.100	4.600	0.000	4.000
71	98.400	95.300	86.000	1.900	2.600	0.000	2.000
72	101.600	97.500	85.000	1.200	1.300	0.000	2.000
73	102.000	99.000	87.000	1.800	1.900	0.000	2.000

La base de datos se realizó lote a lote identificando las presentaciones, los códigos de presentación y los equipos de fabricación, estos como datos adicionales a los parámetros y atributos establecidos en el análisis de riesgo.

Tratamiento estadístico

Se generaron gráficos de control y de monitoreo para estudiar el cambio de los parámetros y atributos del proceso en el tiempo, con el fin de identificar resultados fuera de tendencia.

Uso de software especializado

Para generar gráficos de control y calcular las medidas de tendencia central se hará uso del software Minitab, a continuación, se explica de manera breve los pasos para generar el tratamiento de datos.

Paso 1. Calcular medidas de tendencia central

- *Abrir Minitab.*

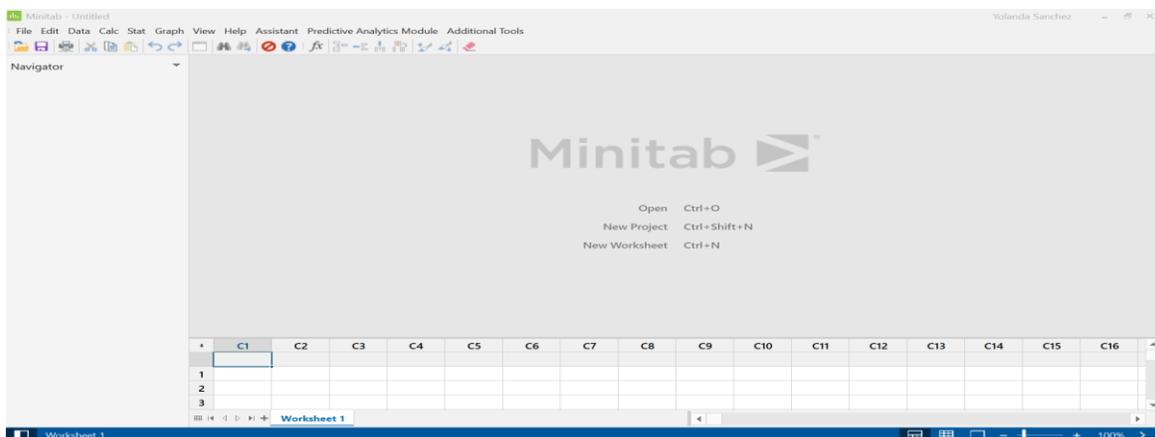


Figura 11. Ventana principal de Minitab

- *Vaciar los datos crudos en las columnas de la parte inferior de la ventana, en donde la fila superior color gris es en la cual se coloca el nombre de la variable.*

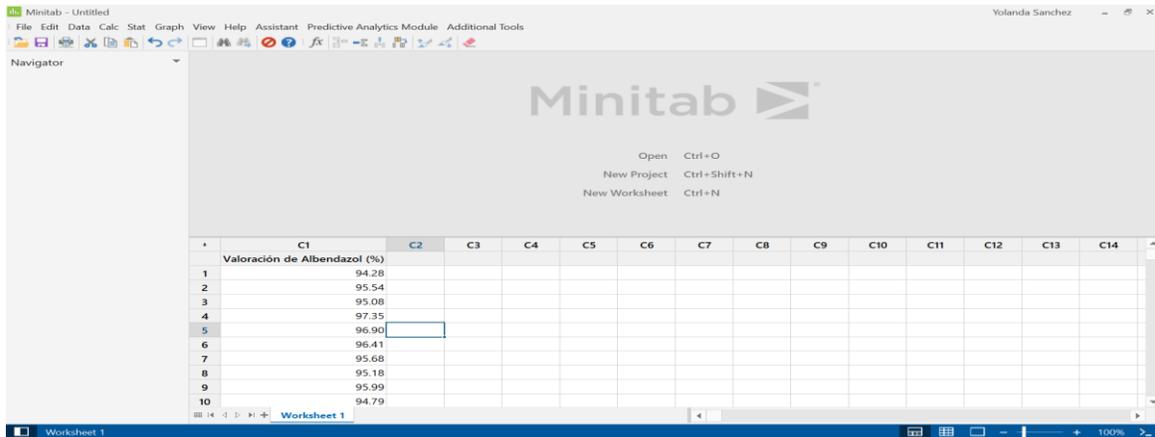


Figura 12. Vaciado de datos en Minitab

- Ir a la cinta de opciones y elegir *Stat / Basic Statistics / Display Descriptive Statistics*.

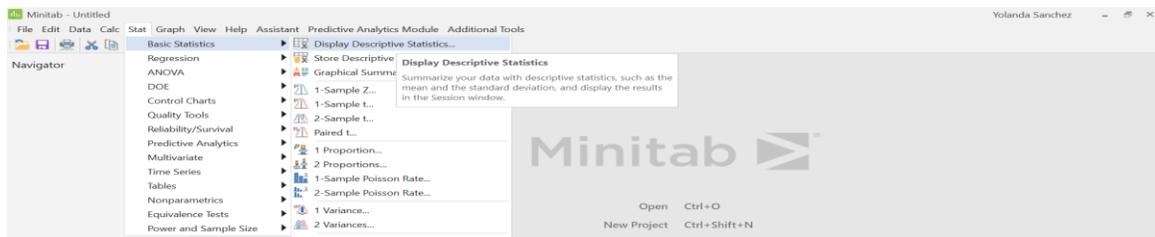


Figura 13. Estadísticas básicas

- Seleccionar la variable de interés y seleccionar "Statistics".

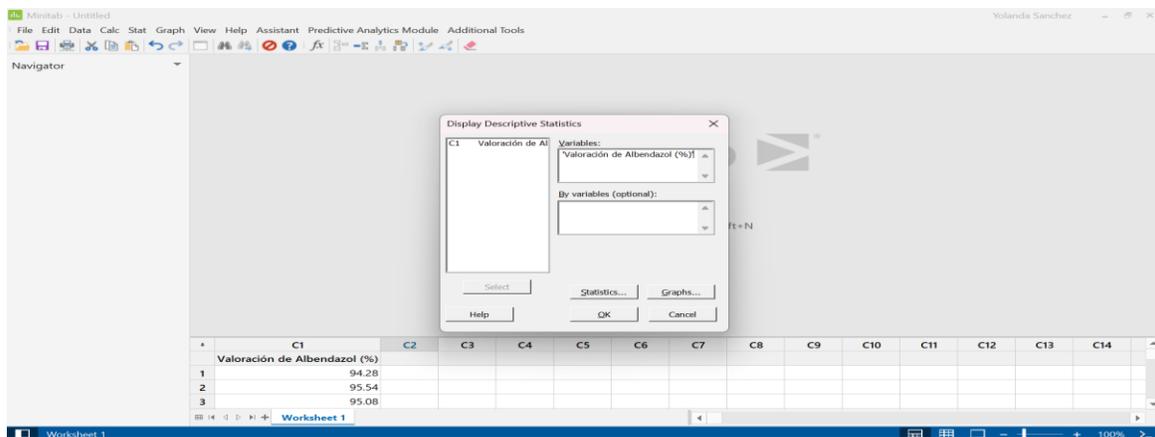


Figura 14. Estadísticas básicas continuación

- Al abrir el cuadro de dialogo seleccionar "All" y posteriormente "OK".

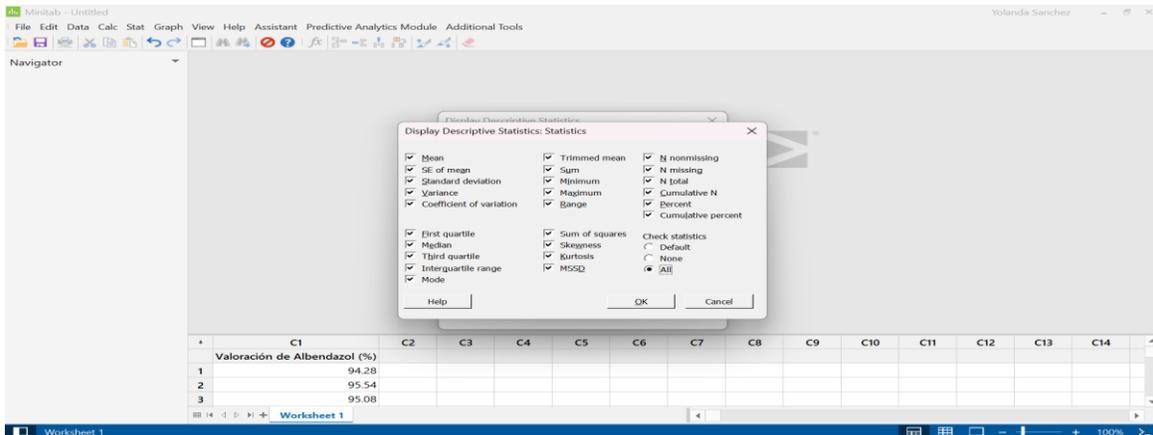


Figura 15. Configuración de estadísticas básicas

- En la pantalla se generarán los resultados de las medidas de tendencia central.

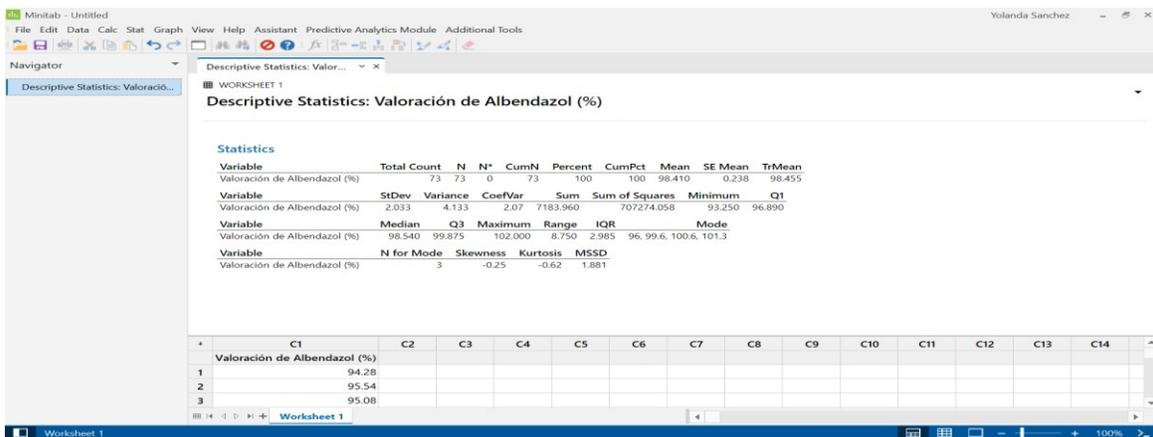


Figura 16. Resumen de medidas de tendencia central

Paso 2. Generar un resumen gráfico

- Ir a la cinta de opciones y elegir Stat / Basic Statistics / Graphical Summary.

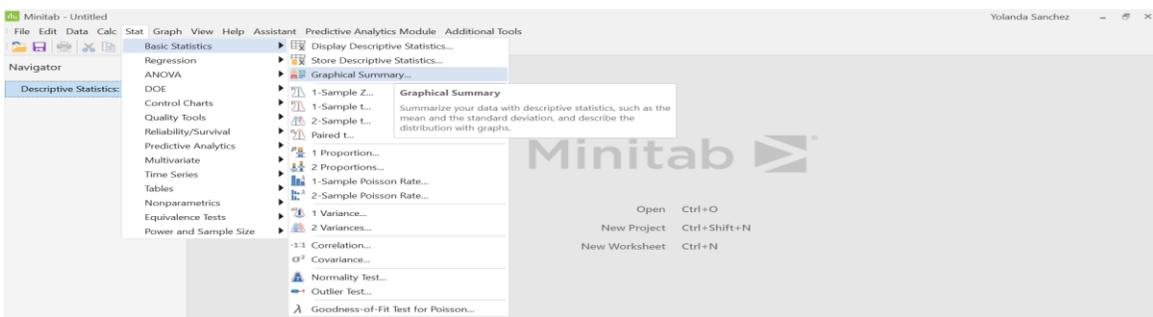


Figura 17. Generación de resumen gráfico

- Seleccionar la variable de interés y seleccionar "OK".

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

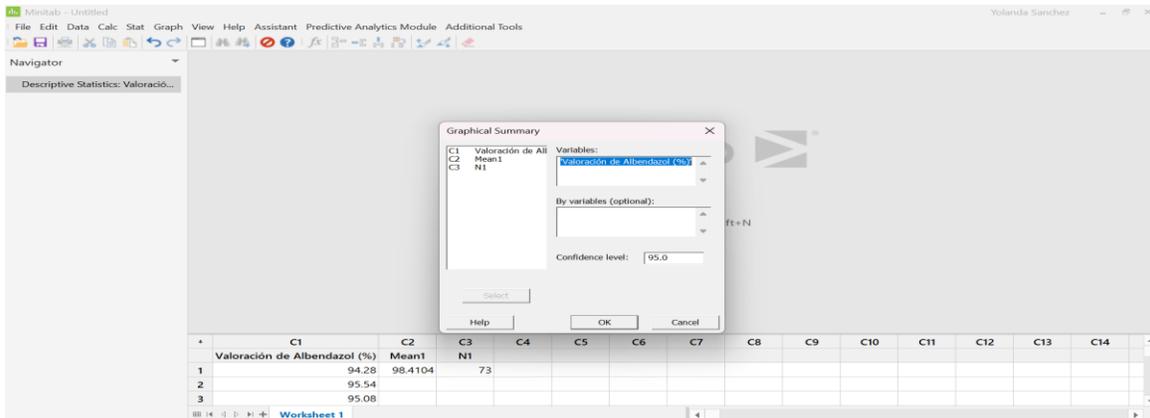


Figura 18. Generación de resumen gráfico continuación

- En la pantalla principal aparecerán el resumen gráfico.

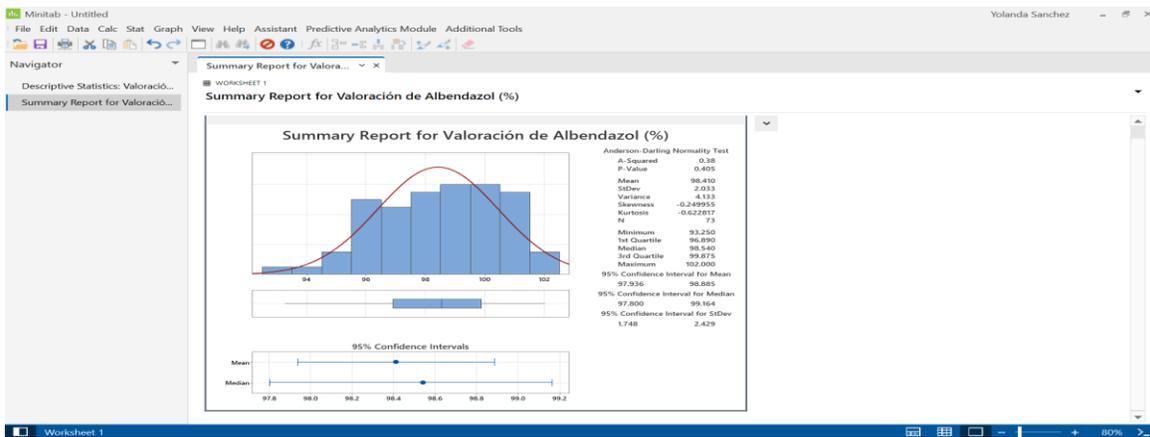


Figura 19. Resumen gráfico

Paso 3. Verificación de normalidad

- Ir a la cinta de opciones y elegir Stat / Basic Statistics / Normality test.

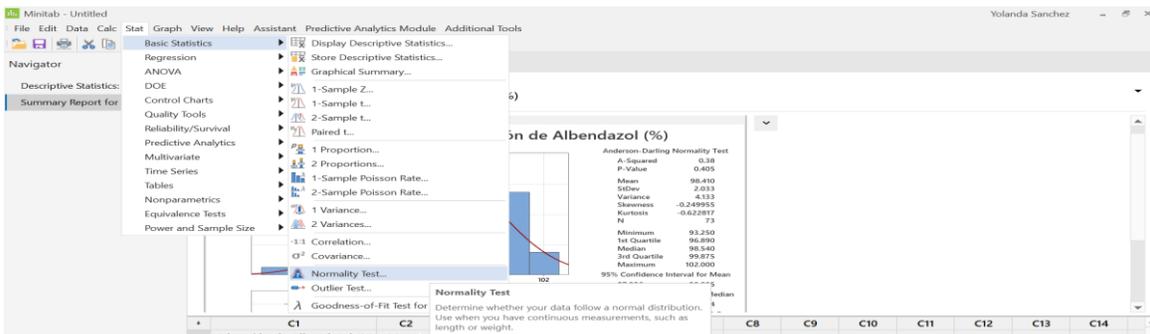


Figura 20. Generación de prueba de normalidad

- Seleccionar la variable de interés y seleccionar "OK".

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

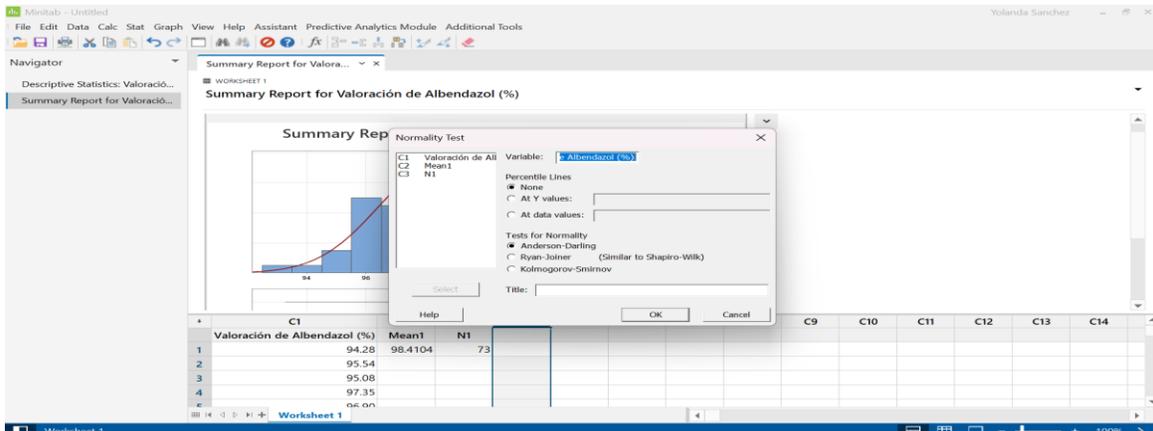


Figura 21. Generación de resumen gráfico continuación

- *En la pantalla principal aparecerá la prueba de normalidad.*

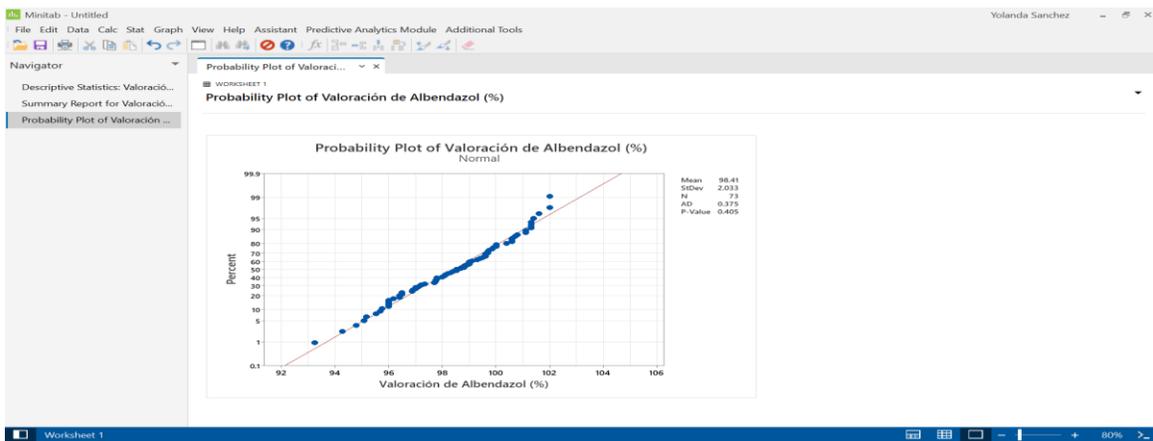


Figura 22. Prueba de normalidad

Se considera un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$, con un nivel de confianza del 95% para prueba de hipótesis unilateral y 90% de confianza para prueba de hipótesis bilateral generar esta prueba, por lo tanto:

Un valor de p mayor a 0.05 indica que los datos siguen una distribución normal.

Paso 4. Hacer uso de la Gráfica I-MR para monitorear la media, la variación y la estabilidad de un proceso cuando tenga datos continuos que sean observaciones individuales que no están en subgrupos.

* Derivado de la clasificación de datos que se tienen para la verificación continua los cuales son individuales y continuos, siempre se hará uso de la gráfica I-MR.

- *Ir a la cinta de opciones y elegir Stat / Basic Statistics / Normality test.*

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

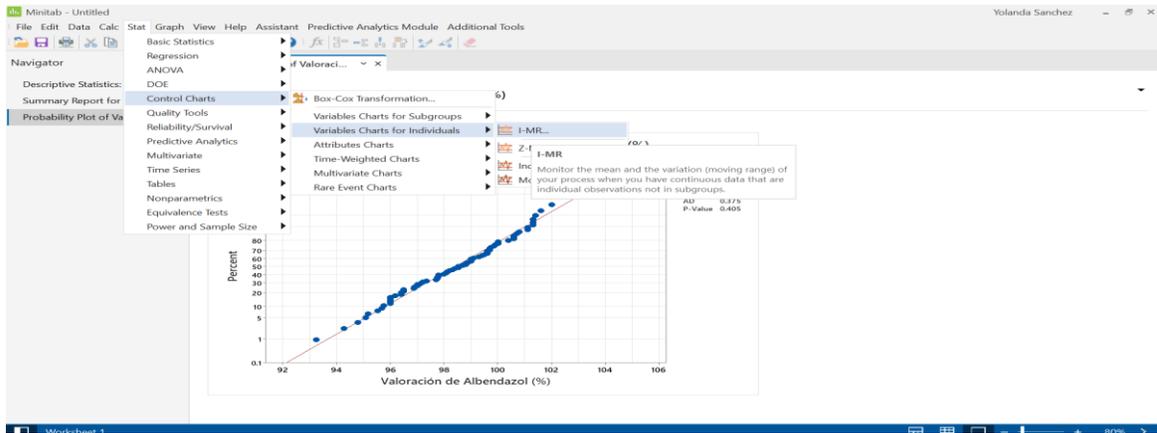


Figura 23. Generación de gráfica I-MR

- *Seleccionar Data I-MR Options en el cuadro de dialogo.*

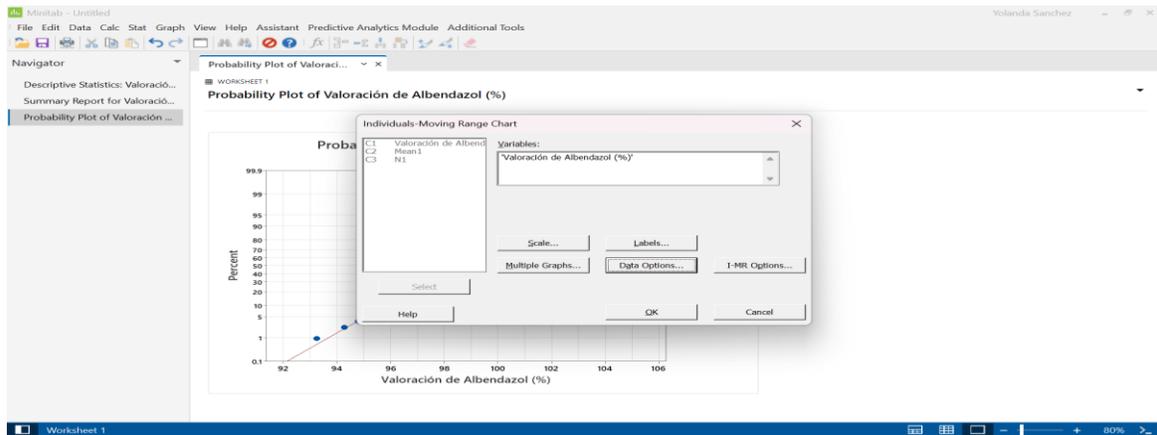


Figura 24. Generación de gráfica I-MR continuación

- *Seleccionar Test y palomear las primeras cuatro pruebas en el cuadro de dialogo, posteriormente presionar OK.*

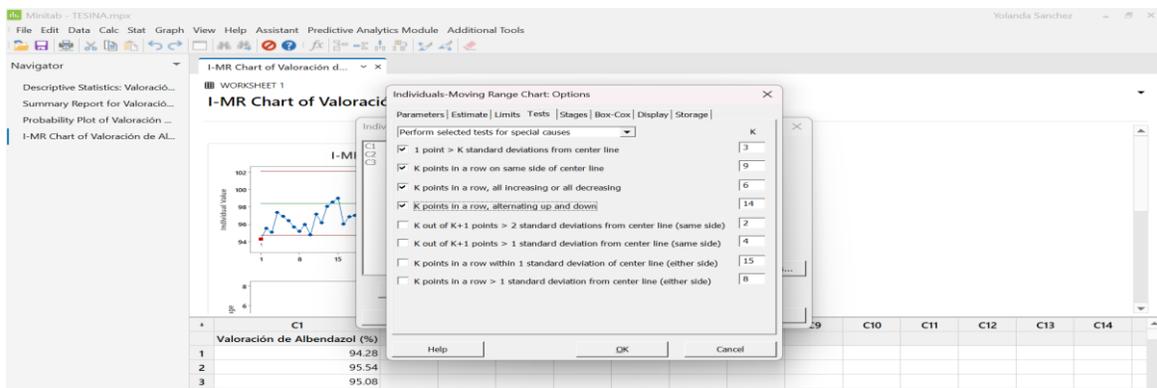


Figura 25. Pruebas para gráfica I-MR

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

- *En la pantalla principal aparecerá el gráfico I-MR.*

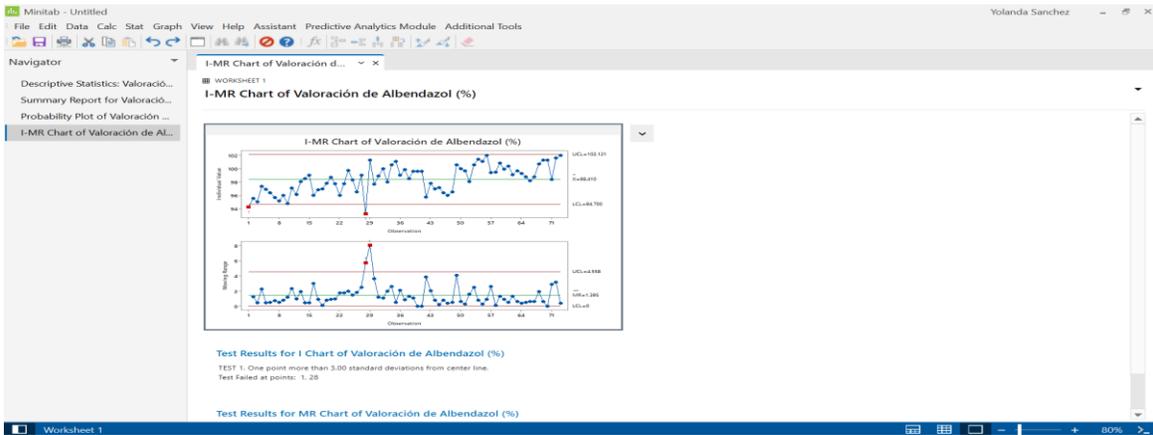


Figura 26. Gráfica I-MR

Paso 5. Generar un reporte de capacidad Sixpack

- *Ir a la cinta de opciones y elegir Stat / Quality Tools / Capability Sixpack.*

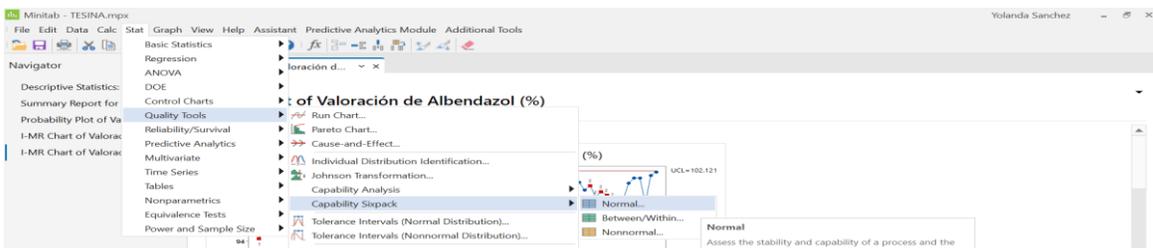


Figura 27. Generación de reporte de capacidad Sixpack

- *Seleccionar la variable a estudiar, elegir como subgrupo 1 (Ya que para este estudio no tenemos subgrupos) y colocar los límites de especificación inferior y superior, posteriormente dar click en OK.*

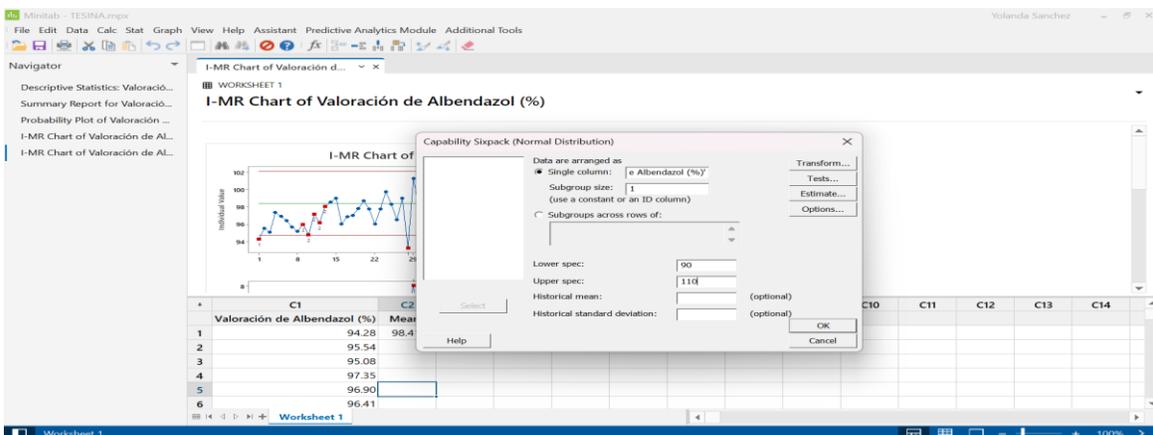


Figura 28. Generación de reporte de capacidad Sixpack continuación

- En la pantalla aparecerá el reporte:

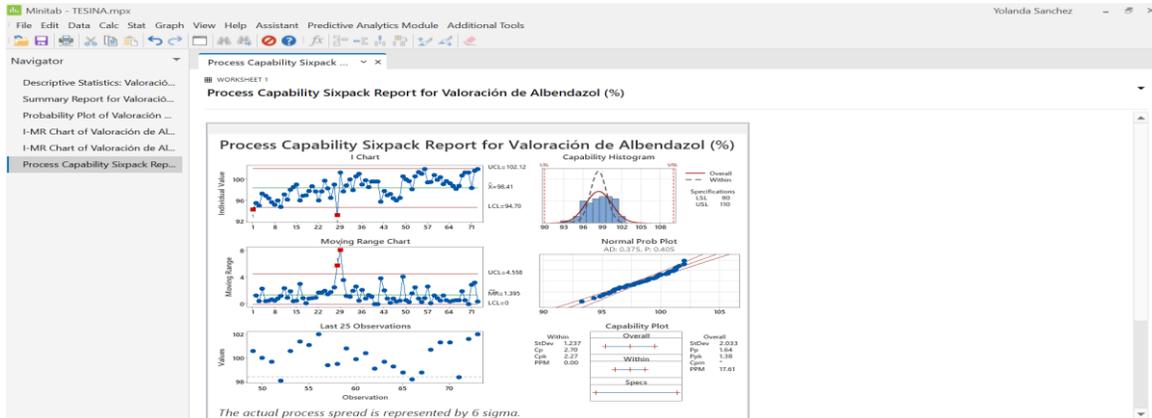


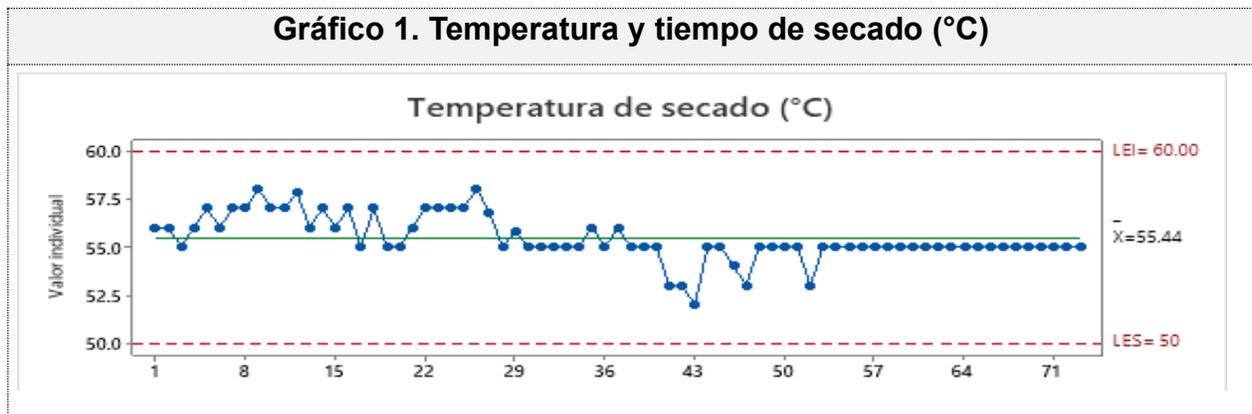
Figura 29. Reporte de capacidad Sixpack

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente reporte se emite con la finalidad de documentar la evaluación de los parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad de Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg en el periodo de Marzo 2020 a Mayo 2023.

Parámetros críticos del proceso

Temperatura y tiempo de secado



Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

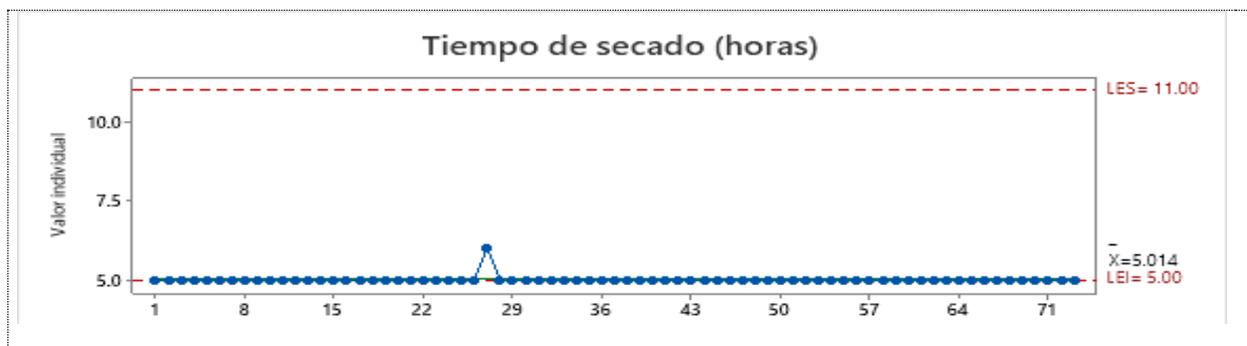


Gráfico 1. Temperatura y tiempo de secado (°C)

Análisis de resultados

En el gráfico de la temperatura de secado se observa que todos los registros se encuentran dispersos entre 52.0 – 58.0 °C los cuales se encuentran dentro de los límites de especificación establecidos (50.0 – 60.0 °C), con una media de 55.44 °C la cual se encuentra cercana a la media de especificación (55.0 °C). Derivado del comportamiento de los datos, no es necesario establecer intervalos de tolerancia, hasta contar con una mayor cantidad de datos que permitan visualizar de mejor manera el comportamiento de la temperatura de secado.

También en el gráfico1, en el tiempo de secado se observa un comportamiento lineal (5.0 horas) a excepción del lote 27 con 6 horas, sin embargo, todos los registros se encuentran dentro de los límites de especificación establecidos (5.0 – 11.0 h), con una media de 5.014 h, la cual se encuentra por debajo de la media de especificación (8 h).

Derivado del análisis anterior y la tendencia lineal en el tiempo de secado se establece mantener este parámetro en 05 horas:

Tiempo de secado

05 horas

Por otra parte, ajustar el equipo a diferentes velocidades de compresión puede ocasionar cambios significativos en los atributos críticos de calidad del proceso: **Dureza,**

friabilidad, desintegración, peso promedio, uniformidad de contenido, disolución y espesor. Así mismo, modificar el tiempo de secado puede ocasionar cambios significativos en el atributo de calidad: **Humedad. ESTE PÁRRAFO DESCRIBE LO QUE PUEDE SUCCEDER, PERO NO TIENE CONGRUENCIA CON LOS PÁRRAFOS ANTERIORES DONDE DESCRIBES Y ANALISAS EL GRÁFICO 1, DEBES DE DARLE UNA SECUENCIA LÓGICA A TU REDACCIÓN.**

Mezclado final y lubricación

En la tabla 11 se observan las especificaciones de tiempo de mezclado para todas las presentaciones de **Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg.** Dado que el mezclador empleado para esta etapa contiene recetas específicas para cada producto, los parámetros de operación no pueden ser manipulados por el operador, por lo tanto, solo se verifica el cumplimiento lote a lote de estos.

Tabla 11. Mezclado final y lubricación		
Parámetro de operación	Especificación	CUMPLE / NO CUMPLE
Tiempo de mezclado	05 minutos	CUMPLE
Tiempo de lubricación	03 minutos	CUMPLE

Análisis de resultados

El tiempo de mezclado y lubricación son parámetros previamente establecidos, por lo tanto, no es necesario realizar un gráfico de control ya que no se cuenta con un intervalo de operación al presentar un comportamiento lineal lote a lote. Se verifica el cumplimiento de los mismos y se evalúa indirectamente a través del atributo de calidad: **Valoración de Albendazol y Valoración de Quinfamida.**

Velocidad de compresión

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

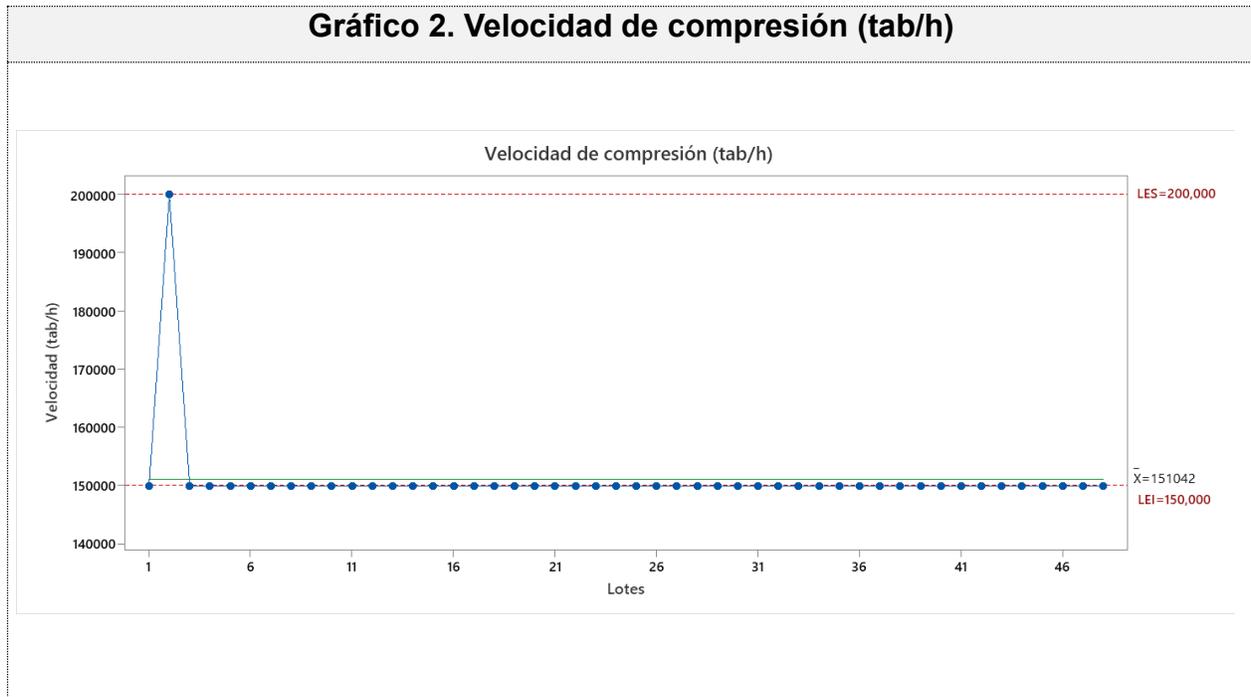


Gráfico 2. Velocidad de compresión (tab/h)

Análisis estadístico

En el gráfico 2 se muestra los datos obtenidos para el parámetro velocidad de compresión, se observa un comportamiento lineal en el límite inferior (150,000.00 tab/h) a excepción del lote 2 con una velocidad de 200,000.00 tab/h llegando al límite superior, aunque los datos se encuentran dentro de los límites de especificación establecidos (150,000.00 – 200,000.00 tab/h) con una media de 151,042.00 tab/h muy cercana al límite inferior (150,000.00 tab/h).

Derivado del análisis anterior y la tendencia lineal de los datos se establece la siguiente velocidad de compresión:

Velocidad de compresión
150,000 tab/h

Ajustar el equipo a diferentes velocidades de compresión puede ocasionar cambios significativos en los atributos críticos de calidad del proceso: **Dureza, friabilidad, desintegración, peso promedio, uniformidad de contenido, disolución y espesor.**

Velocidad de zapata

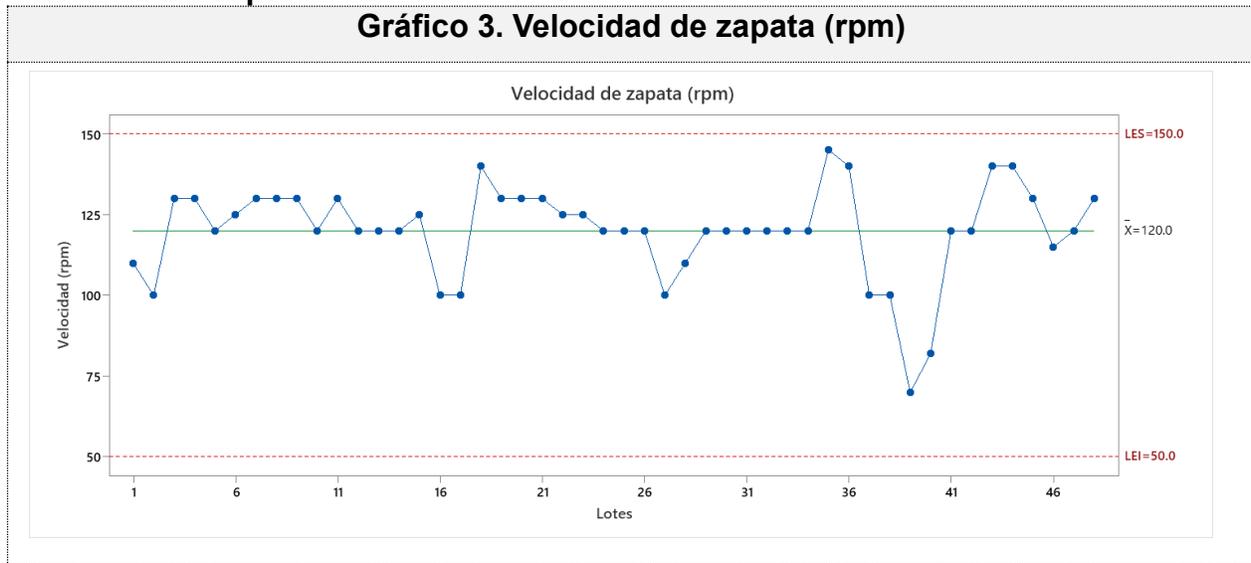


Gráfico 3. Velocidad de zapata (rpm)

Análisis estadístico

En el gráfico 3 se muestra los datos obtenidos para el parámetro velocidad de zapata, los cuales se han trabajado dentro de especificación establecida (50.00 – 150.00 rpm) con una media de 120.00 rpm. Es necesaria la recolección de una mayor cantidad de datos para lograr establecer intervalos de tolerancia para este parámetro de proceso.

Debido a que este parámetro de operación depende de los ajustes del operador y de acuerdo a lo indicado en la tabla 7, solo se realizó la gráfica de monitoreo, ya que este parámetro de operación será evaluado indirectamente a través de los atributos de calidad: **Uniformidad de contenido y disolución.**

Pre compresión

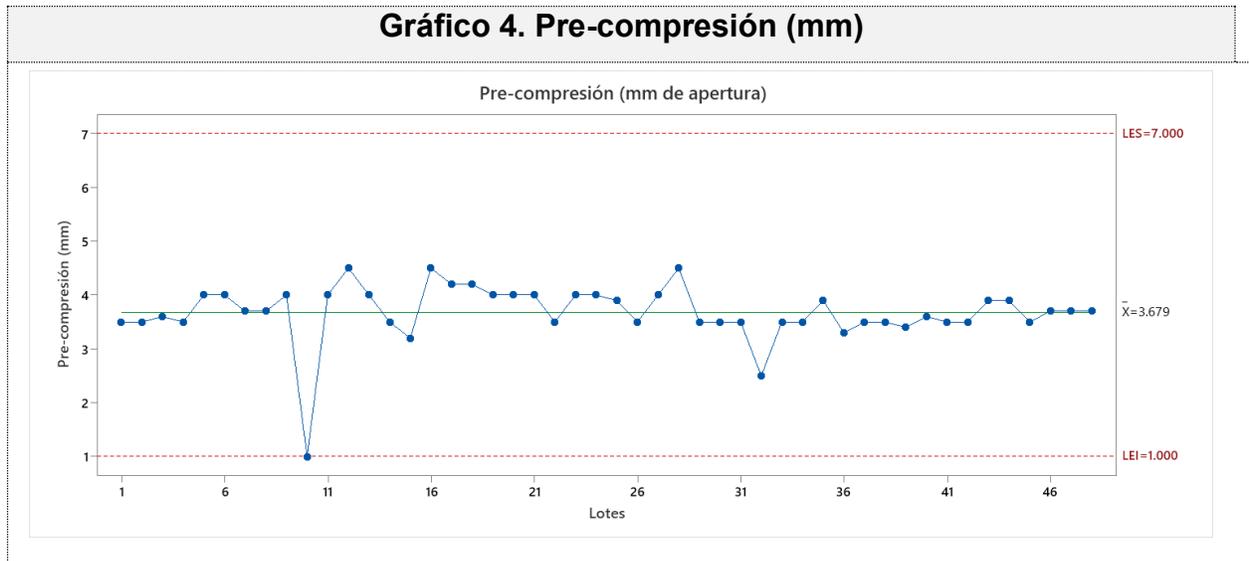


Gráfico 4. Pre-compresión (mm)

Análisis estadístico

En el gráfico 4 se muestra los datos obtenidos para el parámetro pre-compresión, los cuales se han trabajado dentro de especificación establecida (1.00 – 7.00 mm de apertura) con una media de 3.792 mm de apertura la cual se encuentra por debajo de la media de especificación (4 mm de apertura), debido a que este parámetro de operación depende de los ajustes del operador y de acuerdo a lo indicado en la tabla 7, para el parámetro de pre compresión solo se realizó la gráfica de monitoreo y no se realiza un análisis estadístico exhaustivo.

Adicionalmente, se realiza la prueba de normalidad, identificando que no se tiene un comportamiento normal, esto es predecible ya que es un parámetro que depende del ajuste que realice el operador. A continuación, se muestra la gráfica de prueba de normalidad, en donde se puede observar que el valor de p es menor a 0.005.

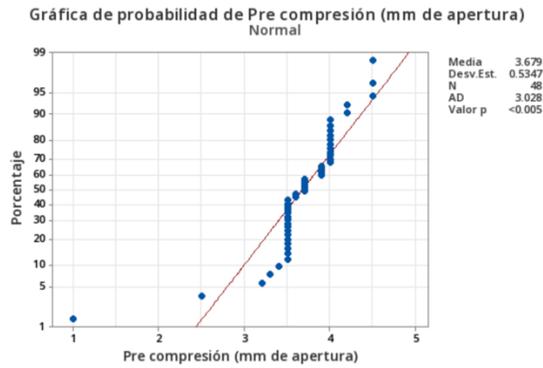


Gráfico 5. Prueba de probabilidad de pre-compresión

Derivado de lo anterior se calculan los intervalos de tolerancia, estos nos permiten conocer los bordes superiores e inferiores en donde se encontrará el 90.0% de los datos.

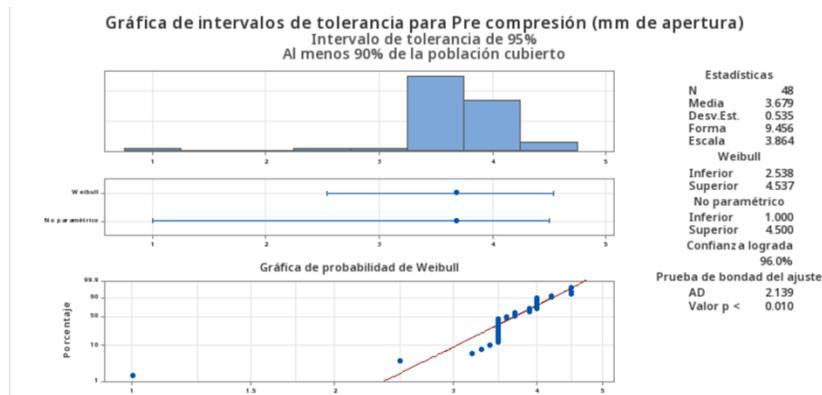


Gráfico 6. Intervalos de tolerancia de pre-compresión

Durante el período de verificación, se observa una distribución en torno a la media de 3.7 mm, con un valor mínimo de 1.0 mm y un máximo de 4.5 mm. Como medida de mejora para evitar fallos durante los ajustes de operador y con base en los resultados del gráfico de intervalos de tolerancia, se sugiere implementar intervalos de tolerancia de la especificación de 1.0 - 7.0 mm a 1.0 – 4.5 mm, con base en el historial de datos, ya que ajustes fuera de este intervalo podrían ocasionar tendencias distintas en los atributos de calidad. Es importante destacar que la evaluación indirecta de este parámetro de operación se realiza a través de los atributos de calidad: **Disolución, dureza y friabilidad.**

Intervalo de tolerancia	Valor
-------------------------	-------

Superior	4.5 mm
----------	--------

Presión principal

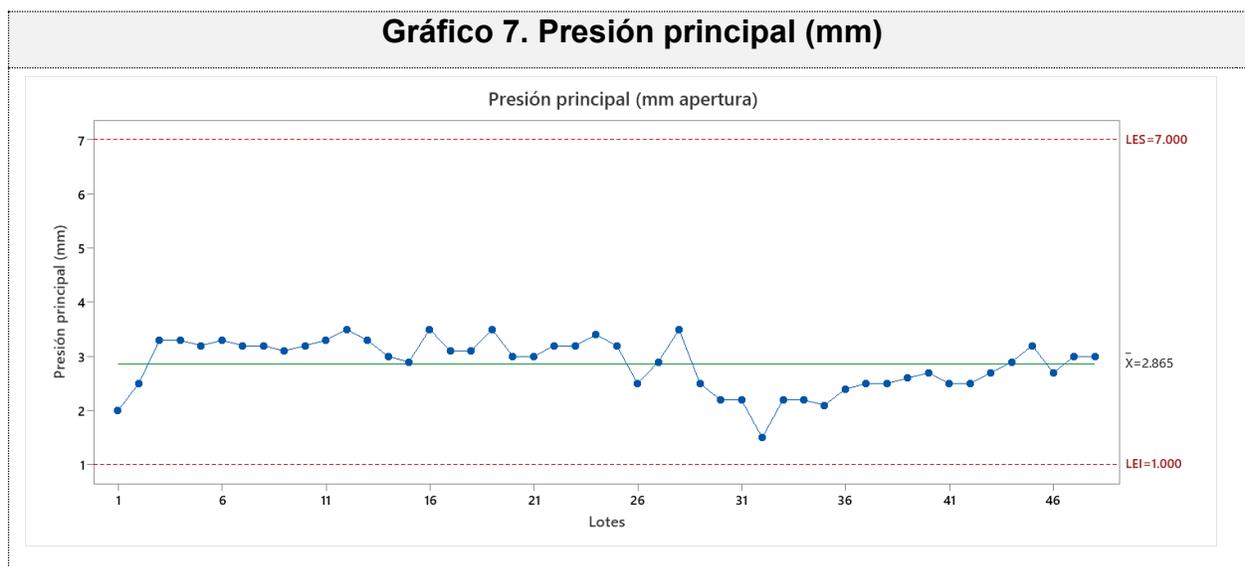


Gráfico 7. Presión principal (mm)

Análisis estadístico

En el gráfico 7 se muestra los datos obtenidos para el parámetro presión principal, los cuales se han trabajado dentro de especificación establecida (1.00 – 7.00 mm de apertura) con una media de 2.96 mm de apertura la cual se encuentra por debajo de la media de especificación (4 mm de apertura), debido a que este parámetro de operación depende de los ajustes del operador y de acuerdo a lo indicado en la tabla 7, para el parámetro de presión principal solo se realiza la gráfica de monitoreo y no se realiza un análisis estadístico exhaustivo.

A su vez, se realiza la prueba de normalidad, identificando que no se tiene un comportamiento normal, esto es predecible ya que es un parámetro que depende del ajuste que realice el operador. A continuación, se muestra la gráfica de prueba de normalidad, en donde se puede observar que el valor de p es menor a 0.005.

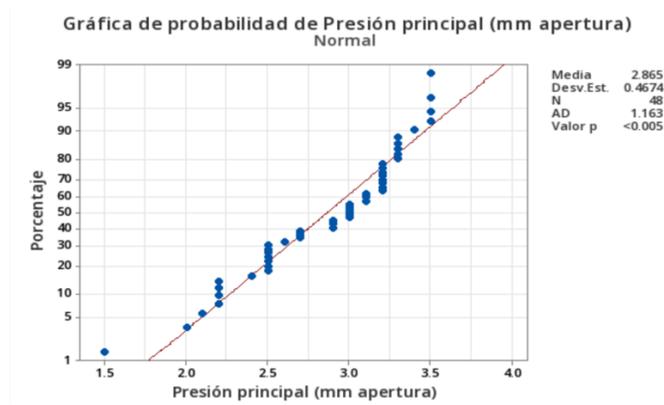


Gráfico 8. Prueba de probabilidad de presión principal

Derivado de lo anterior se calculan los intervalos de tolerancia, estos nos permitirán conocer los bordes superiores e inferiores en donde se encontrará el 90.0% de los datos.

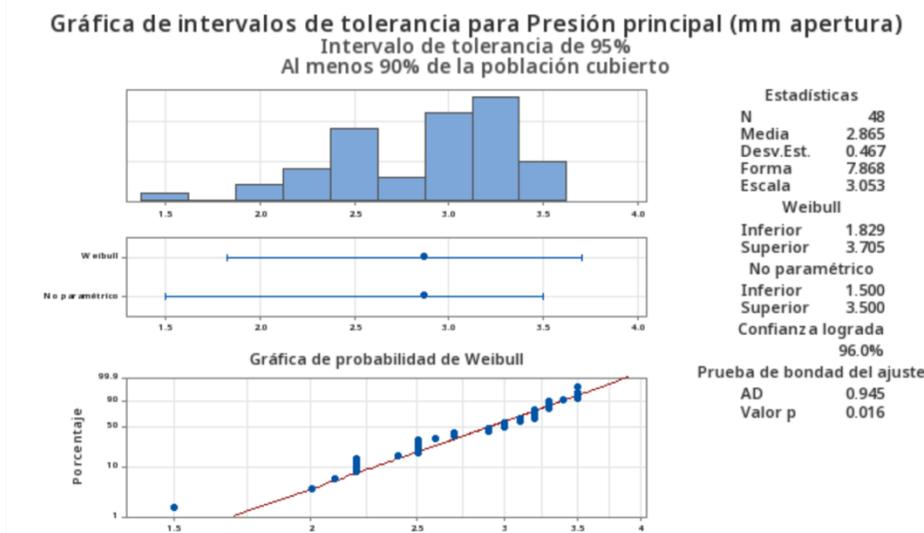


Gráfico 9. Intervalos de tolerancia de presión principal

Durante el período de verificación, se observa una distribución en torno a la media de 2.865 mm, con un valor mínimo de 1.5 mm y un máximo de 3.5 mm. Como medida de mejora para evitar fallos durante los ajustes de operador y con base en los resultados del gráfico de intervalos de tolerancia, se sugiere implementar intervalos de tolerancia de 1.0 - 7.0 mm a 1.5 – 3.5 mm, con base en el historial de datos, ya que ajustes fuera de este intervalo podrían ocasionar tendencias distintas en los

atributos de calidad. Es importante destacar que la evaluación indirecta de este parámetro de operación se realiza a través del atributo de calidad: **Disolución**.

Intervalo de tolerancia	Valor
Inferior	1.5 mm
Superior	3.5 mm

Profundidad de llenado

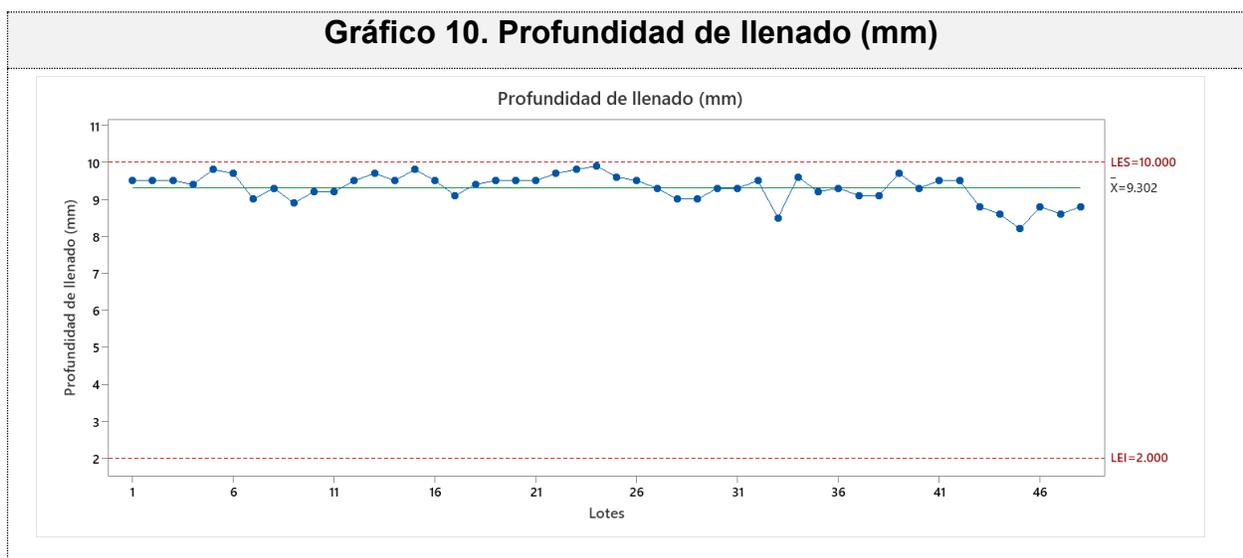


Gráfico 10. Profundidad de llenado (mm)

Análisis estadístico

El gráfico 10 muestra los datos obtenidos para el parámetro de profundidad de llenado, los cuales han permanecido dentro de la especificación establecida de 2.00 a 10.00 mm, con una media de 9.36 mm, aproximándose al límite superior de especificación (10.00 mm). Dado que este parámetro de operación está sujeto a las habilidades del operador en cada lote, se lleva a cabo un monitoreo constante de la tendencia de los datos, sin embargo, dada la naturaleza de los dichos datos no se realiza un análisis estadístico exhaustivo.

También se realiza la prueba de normalidad, identificando que no se tiene un comportamiento normal, esto es predecible ya que es un parámetro que depende del ajuste que realice el operador. A continuación, se muestra la gráfica de prueba de normalidad, en donde se puede observar que el valor de p es menor a 0.005.

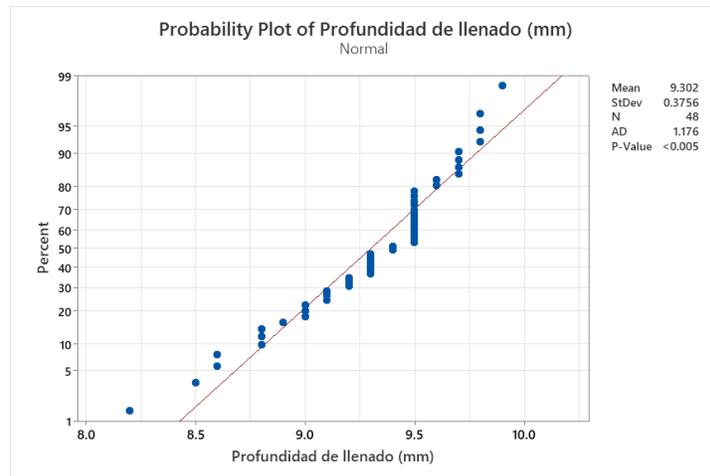


Gráfico 11. Prueba de normalidad de profundidad de llenado

Derivado de lo anterior se calculan los intervalos de tolerancia, estos nos permitirán conocer los bordes superiores e inferiores en donde se encontrará el 90.0% de los datos.

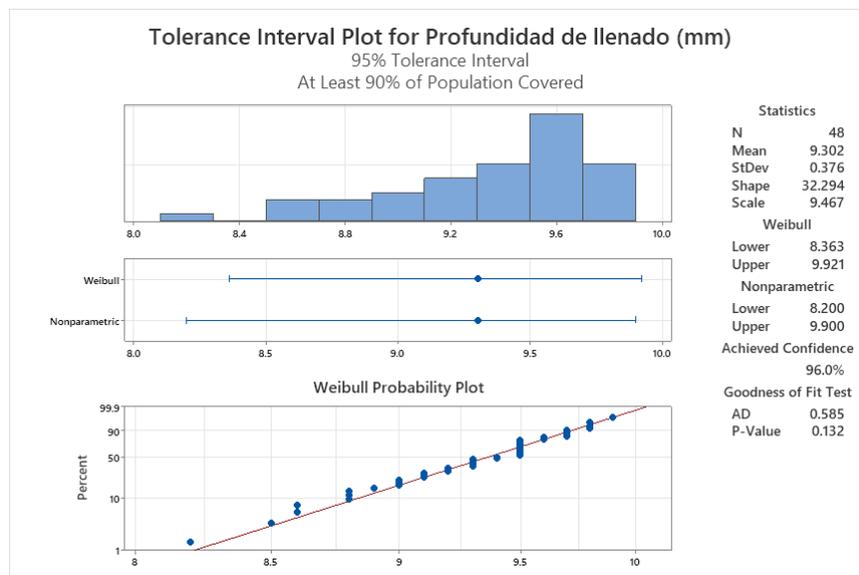


Gráfico 12. Intervalos de tolerancia de profundidad de llenado

Durante el período de verificación, se observa una distribución en torno a la media de 9.302 mm, con un valor mínimo de 8.2 mm y un máximo de 10.0 mm. Como medida de mejora para evitar fallos durante los cambios de operador y con base en los resultados del gráfico de intervalos de tolerancia, se sugiere ajustar la especificación de 2.0 - 10.0 mm a 8.2 - 10.0 mm, con base en el historial de datos, ya que ajustes fuera de este intervalo podrían ocasionar tendencias distintas en los atributos de calidad. Es importante destacar que la evaluación indirecta de este parámetro de operación se realiza a través del atributo de calidad: **Espesor**.

Intervalo de tolerancia	Valor
Inferior	8.2 mm
Superior	9.9 mm

Porcentaje de humedad

Gráfico 13. Humedad (%)

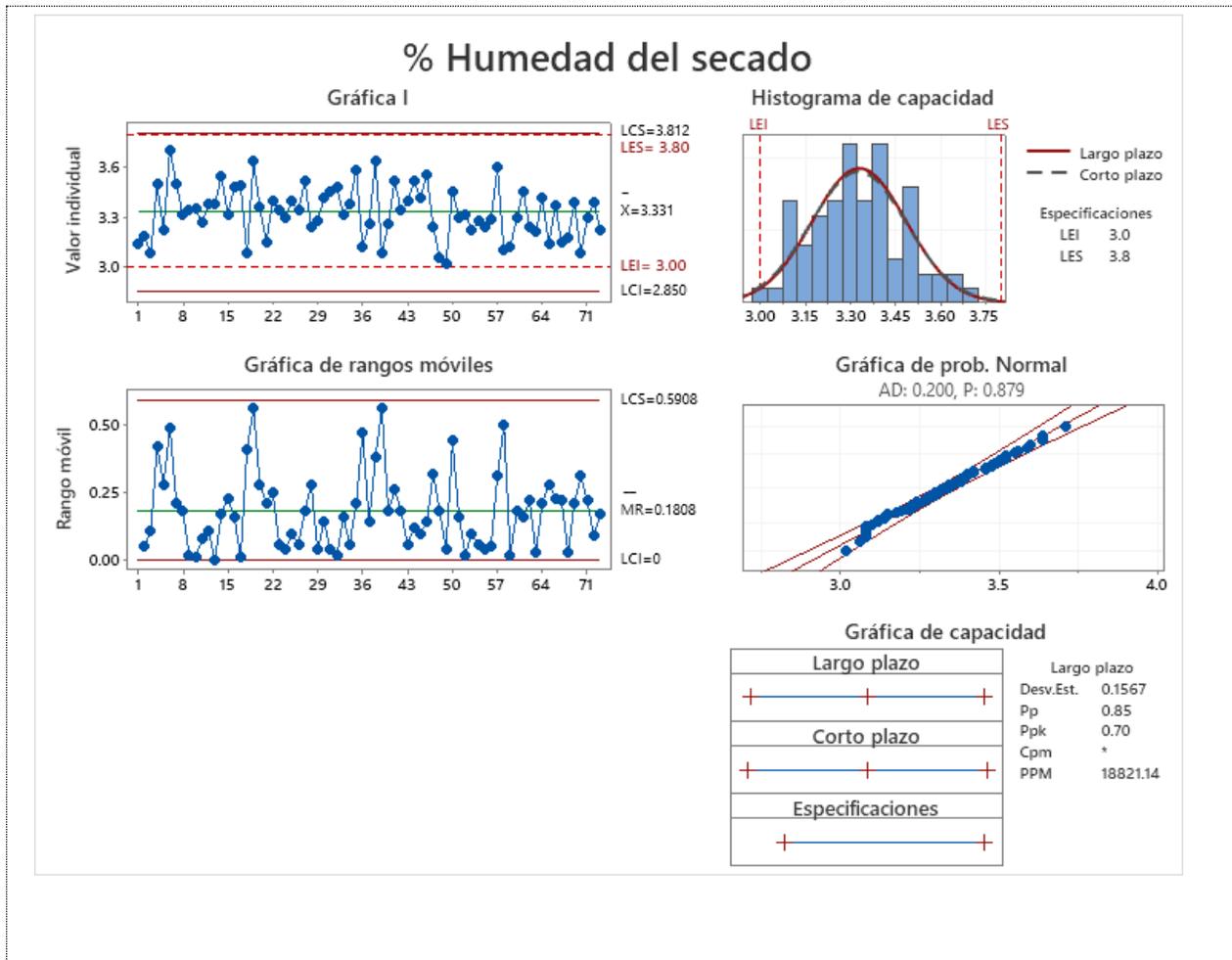


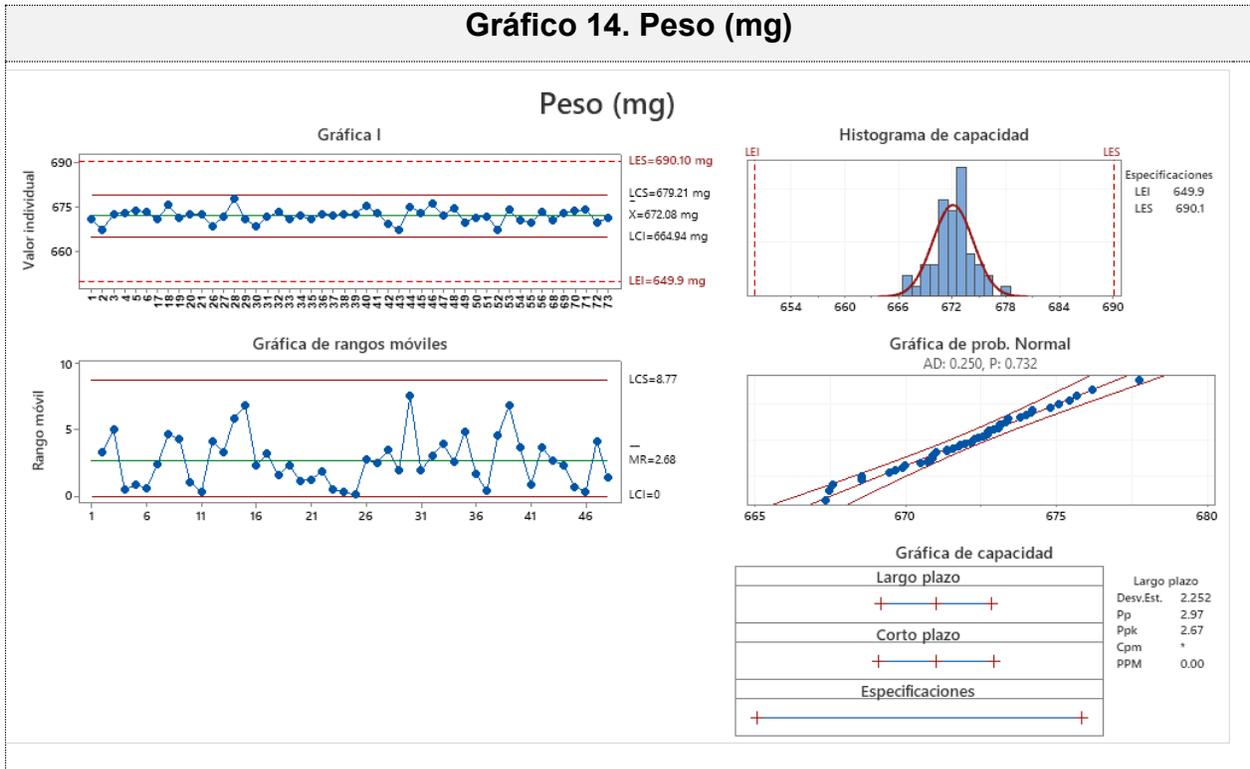
Gráfico 13. Humedad (%)

Análisis estadístico

En el gráfico 13 se muestra los datos obtenidos para el parámetro porcentaje de humedad, los cuales se encuentran dentro de la especificación establecida (3.00 – 3.80 %) con una media de 3.331% y un coeficiente de variación 4.71% observándose que existe alta variabilidad, por lo cual el límite de control superior calculado (3.812%) está por encima de la especificación (3.80%) por lo tanto al no ser estadísticamente adecuado no se establecen límites de control para este atributo, sin embargo, se mantendrá en monitoreo constante.

Se observa un valor de Ppk 0.70; sin embargo, este no es representativo debido a que este parámetro depende la temperatura y tiempo de secado los cuales no son parámetros fijos.

Peso de las tabletas



Análisis estadístico

Como se puede observar en el gráfico 14, la media del peso de las tabletas es de 672.08 mg, con una baja desviación estándar de 2.25 mg y un coeficiente de variación del 0.34 %, indicando una notable estabilidad y consistencia en los resultados. El índice de capacidad a largo plazo PpK de 2.67, sugiere que el proceso tiene la capacidad de producir dentro de las especificaciones a lo largo del tiempo. En conclusión, el proceso se encuentra bien controlado y capaz de cumplir con las especificaciones a largo plazo.

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletadas de 200 mg en la industria farmacéutica

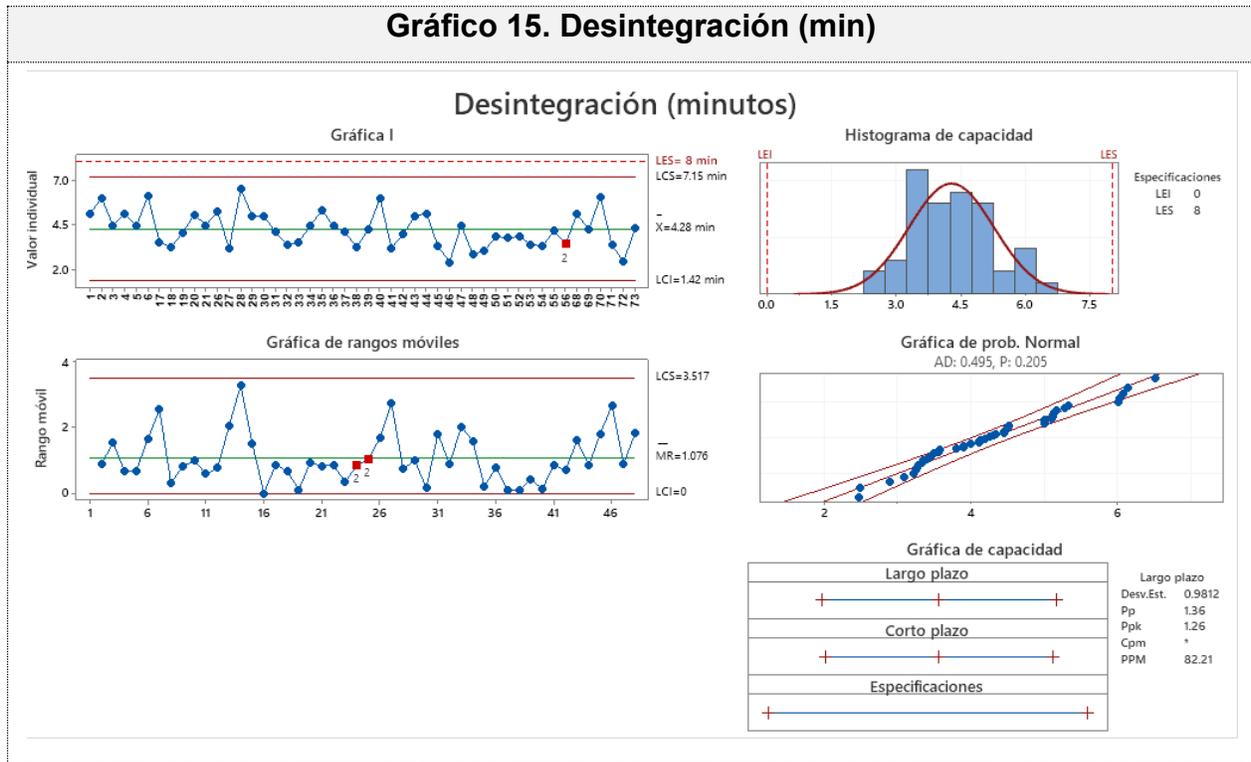
La distribución de los datos, como se muestra en el histograma, parece ser aproximadamente normal y simétrica con un valor de p de 0.732 y un nivel de significancia del 95%, lo cual respalda la validez de las estadísticas descriptivas. Este análisis proporciona una visión detallada y completa de la capacidad del proceso, destacando su estabilidad, consistencia.

Derivado del análisis anterior se concluye que es necesario establecer límites de control para el atributo de calidad: peso promedio en la etapa de tableteado. Con el fin de mantener este atributo de calidad bajo control estadístico se establecen los siguientes límites de control:

Límite de control	Valor
Superior	679.21 mg
Inferior	649.9 mg

Desintegración

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica



Análisis estadístico

Como se puede observar en el gráfico 15, la media del atributo de calidad “Desintegración” es de 4.28 min, con una baja desviación estándar de 0.9812 minutos. Existen más de 9 puntos consecutivos a partir del lote número 49 (los cuales se encuentran por debajo de la media), por lo tanto, se encuentra un fallo a la prueba dos (Nueve puntos consecutivos en el mismo lado de la línea central); sin embargo, esta posible causa de variación especial se descarta debido a que los lotes se fabricaron por campañas de la siguiente manera:

No DE LOTE	CAMPAÑA
49	1
50	1
51	1

No DE LOTE	CAMPAÑA
52	1
53	2
54	2
55	2
56	2

En la siguiente gráfica se muestran las campañas de acuerdo a los lotes fabricados, con lo cual se asume que la prueba dos no aplica como una causa de variación especial, si no como una causa de variación común.

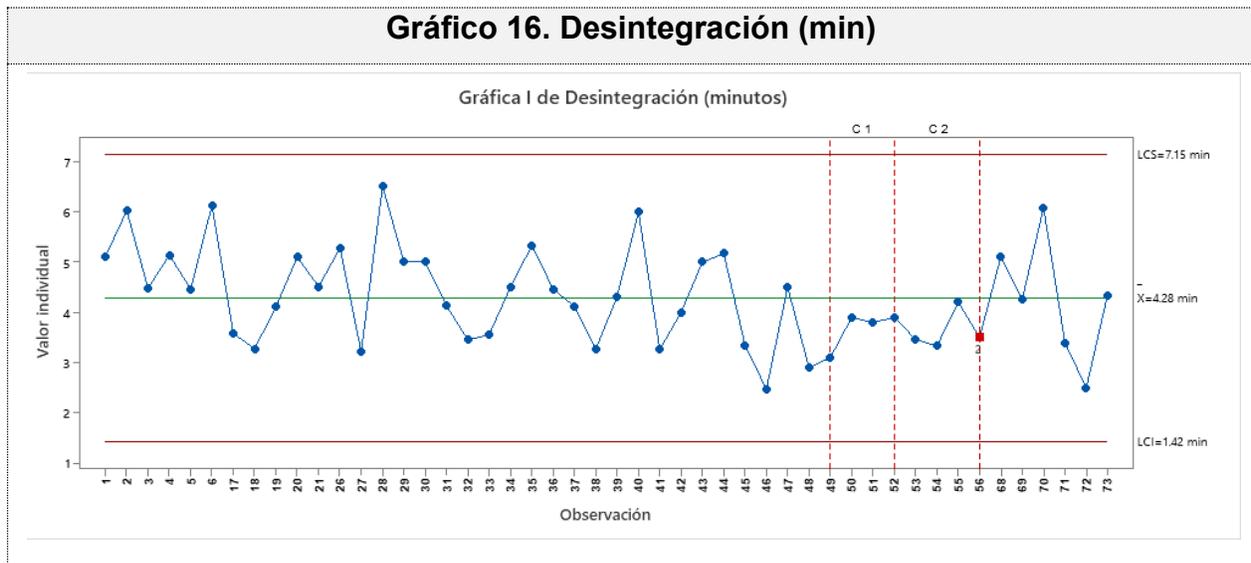


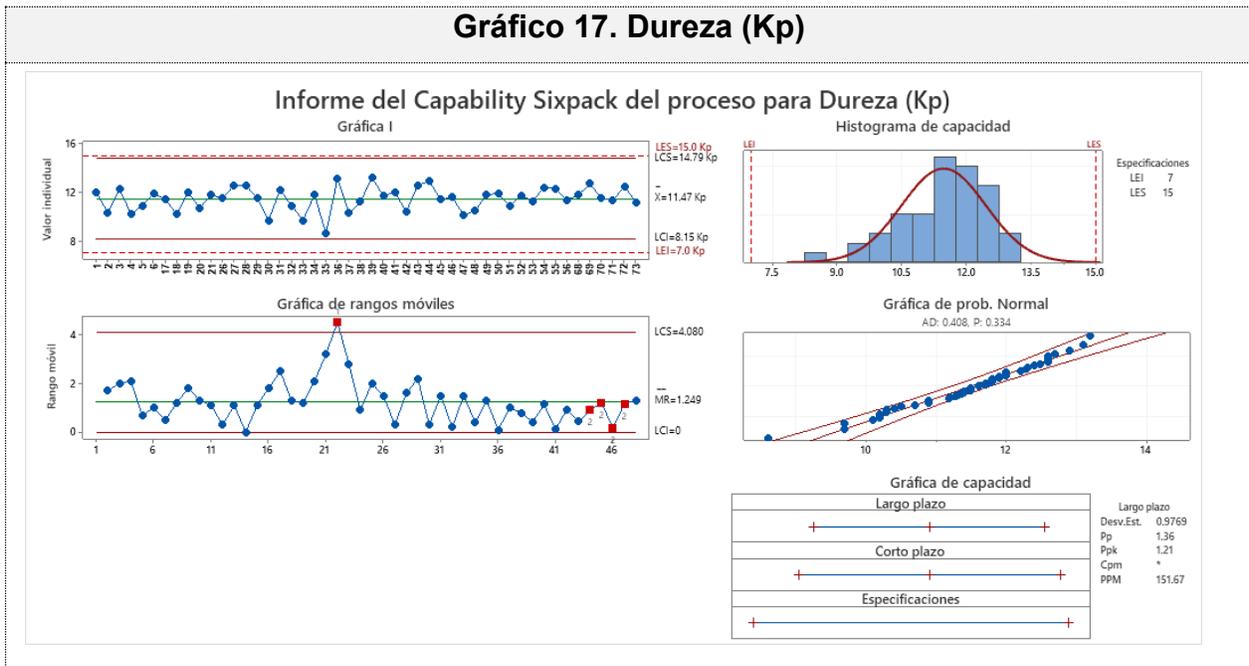
Gráfico 16. Desintegración (min)

En conclusión, se observa estratificación del lote 49 al 56, sin embargo, esta falta de variación se atribuye a que en temporadas de alto desplazamiento se suele fabricar por campañas, es decir, lotes consecutivos.

De acuerdo con el gráfico de control de valores individuales se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de control (1.42 min a 7.15 min) calculados con un intervalo de confianza del 95%, derivado de lo anterior se calcula la capacidad del proceso a largo plazo obteniéndose un valor de Ppk de 1.26 el cuál se ve afectado por la campaña anteriormente descrita ya que no se encuentra centrada por lo tanto se recomienda establecer los siguientes límites de control con la finalidad de mantener este atributo de calidad bajo control.

Límite de control	Valor
Superior	7.15 minutos
Inferior	1.42 minutos

Dureza



Como se puede observar en el gráfico 17 los resultados obtenidos se encuentran distribuidos alrededor de una media de 11.47 Kp, con una desviación estándar de 0.9769 Kp y un coeficiente de variación de 8.52% por lo que se observa poca variación. Derivado de lo anterior se calcula la capacidad del proceso a largo plazo obteniéndose un valor de Ppk de 1.21 el cuál se ve afectado debido a que a partir del lote 49 al 73 se presenta poca variación y su distribución no es comparable con el resto de los lotes, además que la cantidad de lotes evaluados no es estadísticamente adecuada por lo tanto se recomienda mantener el monitoreo y establecer los siguientes límites de control con la finalidad de mantener este atributo de calidad bajo control estadístico.

Límite de control	Valor
Superior	14.79 Kp
Inferior	8.15 Kp

Friabilidad



Gráfico 18. Friabilidad (%)

Los resultados obtenidos en el gráfico 18 se encuentran distribuidos alrededor de una media de 0.214 %, con una desviación estándar de 0.086% por lo que se observa poca

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

variabilidad, además los datos evaluados cumplen con el criterio de aceptación “No mayor a 1.00%”, por lo que se cumple con los requerimientos farmacopeicos de FEUM treceava edición. Derivado de lo anterior se establece el siguiente límite de control con el fin de mantener este atributo de calidad bajo control estadístico.

Límite de control	Valor
Superior	0.47% \approx 0.50%

Temperatura de las placas de formado

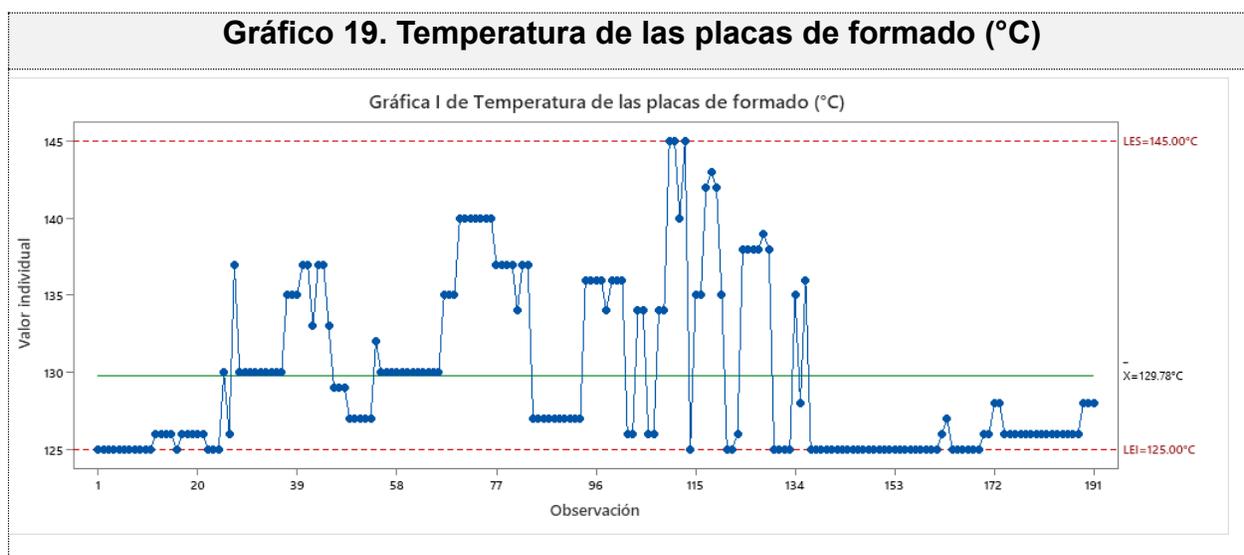


Gráfico 19. Temperatura de las placas de formado (°C)

Análisis estadístico

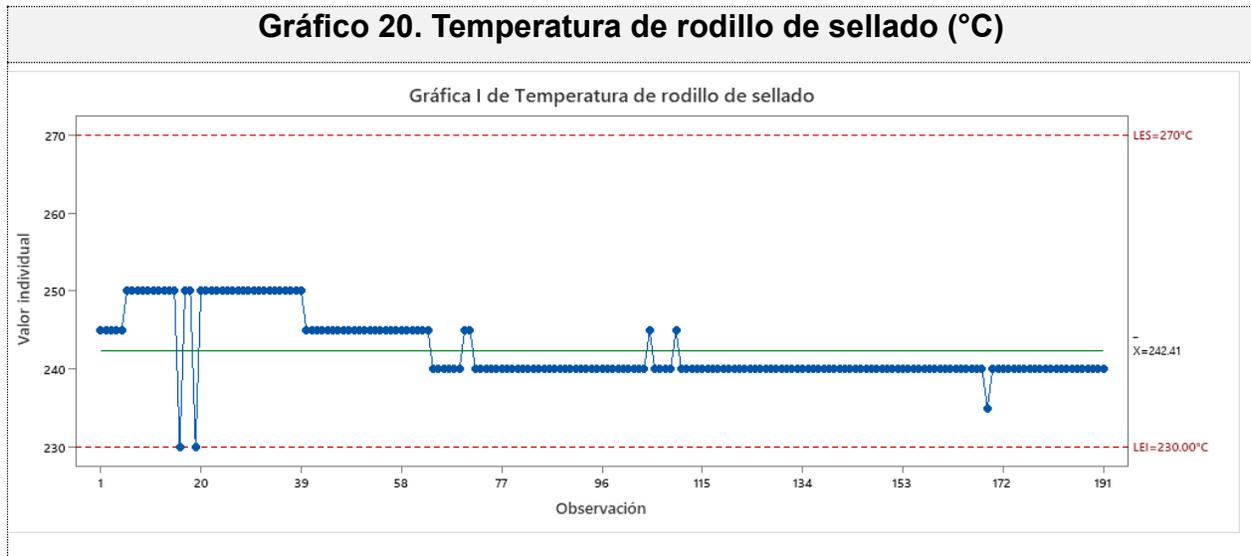
En el gráfico 19 se muestra los datos obtenidos para el parámetro placas de formado, los cuales se han trabajado dentro de especificación establecida (125 – 145°C) con una media de 129.78°C, de acuerdo al comportamiento de los datos se concluye que no es necesario establecer intervalos de tolerancia.

Debido a que este parámetro de operación depende de los ajustes del operador y de acuerdo a lo indicado en la tabla 7 para el parámetro de temperatura de las placas de

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

formado solo se realizará la gráfica de monitoreo, ya que este parámetro de operación será evaluado indirectamente a través del atributo de calidad: **Hermeticidad**.

Temperatura de rodillo de sellado



Análisis estadístico

En el gráfico 20 se muestran los datos obtenidos para el parámetro temperatura de rodillo de sellado, los cuales se han trabajado dentro de especificación establecida (230 – 270°C) con una media de 242.41°C debido a que este parámetro de operación depende de los ajustes del operador y de acuerdo a lo indicado en la tabla 7 para el parámetro de temperatura de las placas de formado solo se realizará la gráfica de monitoreo y no se realiza un análisis estadístico exhaustivo.

Se realiza la prueba de normalidad, identificando que no se tiene un comportamiento normal, esto es predecible ya que es un parámetro que depende del ajuste que realice el operador. A continuación, se muestra la gráfica de prueba de normalidad, en donde se puede observar que el valor de p es menor a 0.005.

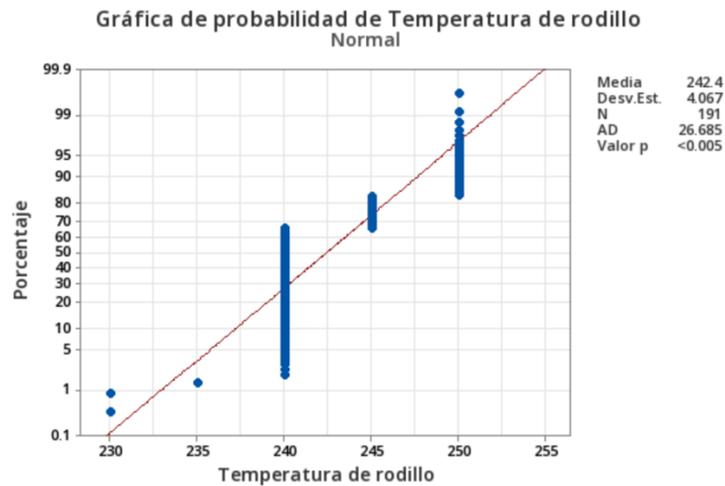


Gráfico 21. Prueba de normalidad de temperatura de rodillo de sellado

Derivado de lo anterior se calculan los intervalos de tolerancia, estos nos permitirán conocer los bordes superiores e inferiores en donde se encontrará el 90.0% de los datos.

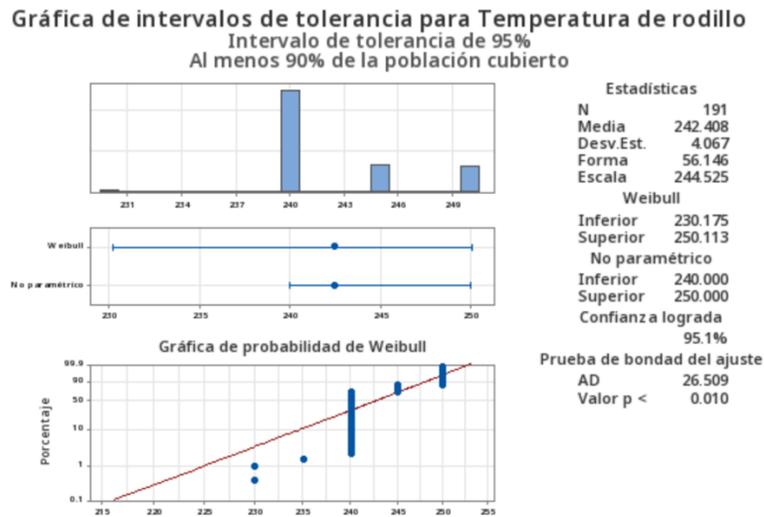


Gráfico 22. Intervalos de tolerancia de temperatura de rodillo de sellado

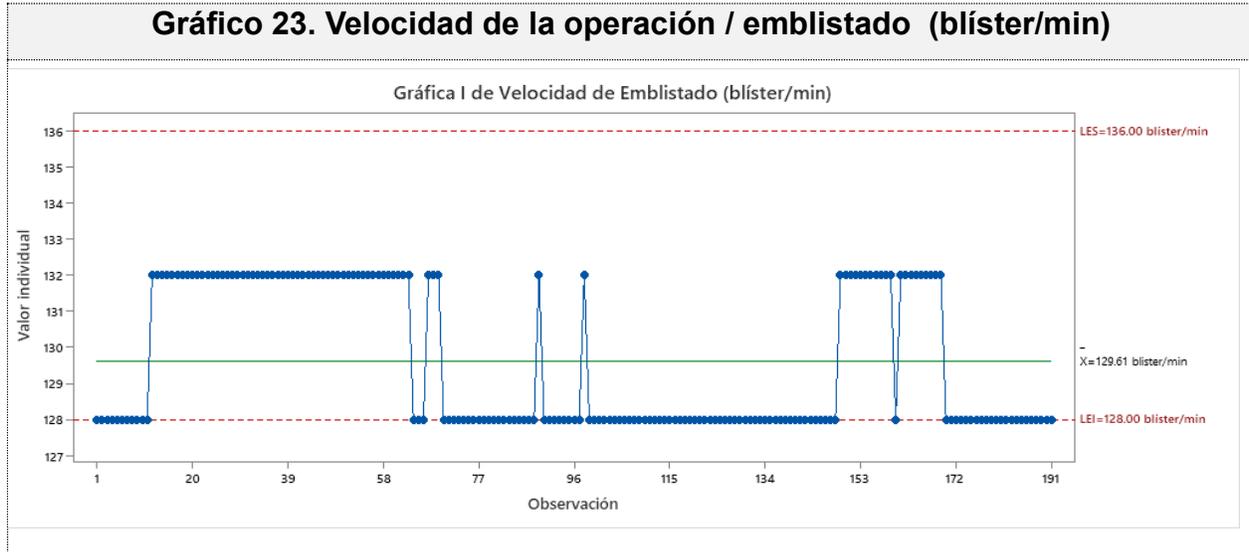
Durante el período de verificación, se observa una distribución en torno a la media de 242.408 °C, con un valor mínimo de 240 °C y un máximo de 250 °C. Como medida de mejora para evitar fallos durante los ajustes de operador y con base en los

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

resultados del gráfico de intervalos de tolerancia, se sugiere implementar intervalos de tolerancia de la especificación de 230.0 – 270.0 °C a 240.0 – 250 °C, con base en el historial de datos, ya que ajustes fuera de este intervalo podrían ocasionar tendencias distintas en los atributos de calidad. Es importante destacar que la evaluación indirecta de este parámetro de operación se realiza a través de los atributos de calidad: **Hermeticidad**.

Intervalo de tolerancia	Valor
Inferior	240 °C
Superior	250 °C

Velocidad de la emblistadora



Análisis estadístico

En el gráfico 23 se muestra los datos obtenidos para el parámetro placas de formado, los cuales se han trabajado dentro de especificación establecida (128 – 136 blíster/min) con una media de 129.61 blíster/min, debido a que este parámetro de operación depende de los ajustes del operador y de acuerdo a lo indicado en la tabla 7, para el parámetro de

pre-compresión solo se realizará la gráfica de monitoreo y no se realiza un análisis estadístico exhaustivo.

Se realiza la prueba de normalidad, identificando que no se tiene un comportamiento normal, esto es predecible ya que es un parámetro que depende del ajuste que realice el operador. A continuación, se muestra la gráfica de prueba de normalidad, en donde se puede observar que el valor de p es menor a 0.005.

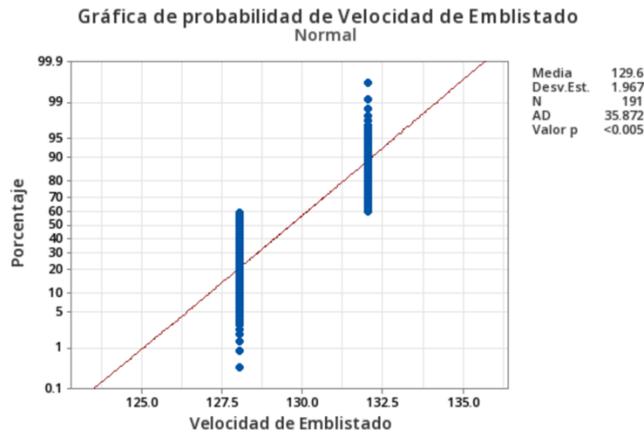


Gráfico 24. Prueba de normalidad de velocidad de emblistado

Derivado de lo anterior se calculan los intervalos de tolerancia, estos nos permitirán conocer los bordes superiores e inferiores en donde se encontrará el 90.0% de los datos.

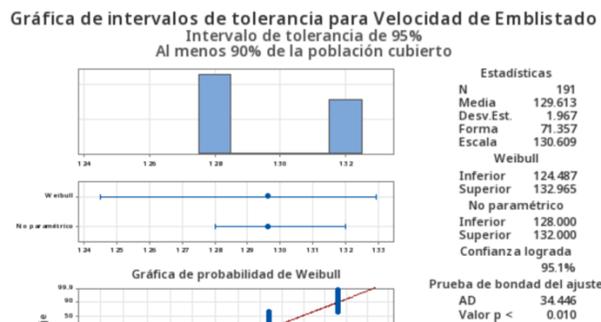


Gráfico 25. Intervalos de tolerancia de velocidad de emblistado

Durante el período de verificación, se observa una distribución en torno a la media de 129.613 blíster/min, con un valor mínimo de 128 blíster/min y un máximo de 132 blíster/min. Como medida de mejora para evitar fallos durante los ajustes de operador y con base en los resultados del gráfico de intervalos de tolerancia, se sugiere implementar intervalos de tolerancia de la especificación de 128 - 136 blíster/min a 128 a 132 blíster/min, con base en el historial de datos, ya que ajustes fuera de este intervalo podrían ocasionar tendencias distintas en los atributos de calidad. Es importante destacar que la evaluación indirecta de este parámetro de operación se realiza a través de los atributos de calidad: **Hermeticidad, lote fecha de caducidad y precio.**

Intervalo de tolerancia	Valor
Inferior	128 blíster/min
Superior	132 blíster/min

Atributos críticos de calidad

Todos los lotes considerados en este reporte cumplieron las pruebas de liberación correspondiente a Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg de acuerdo con la especificación correspondiente:

Valoración de Albendazol

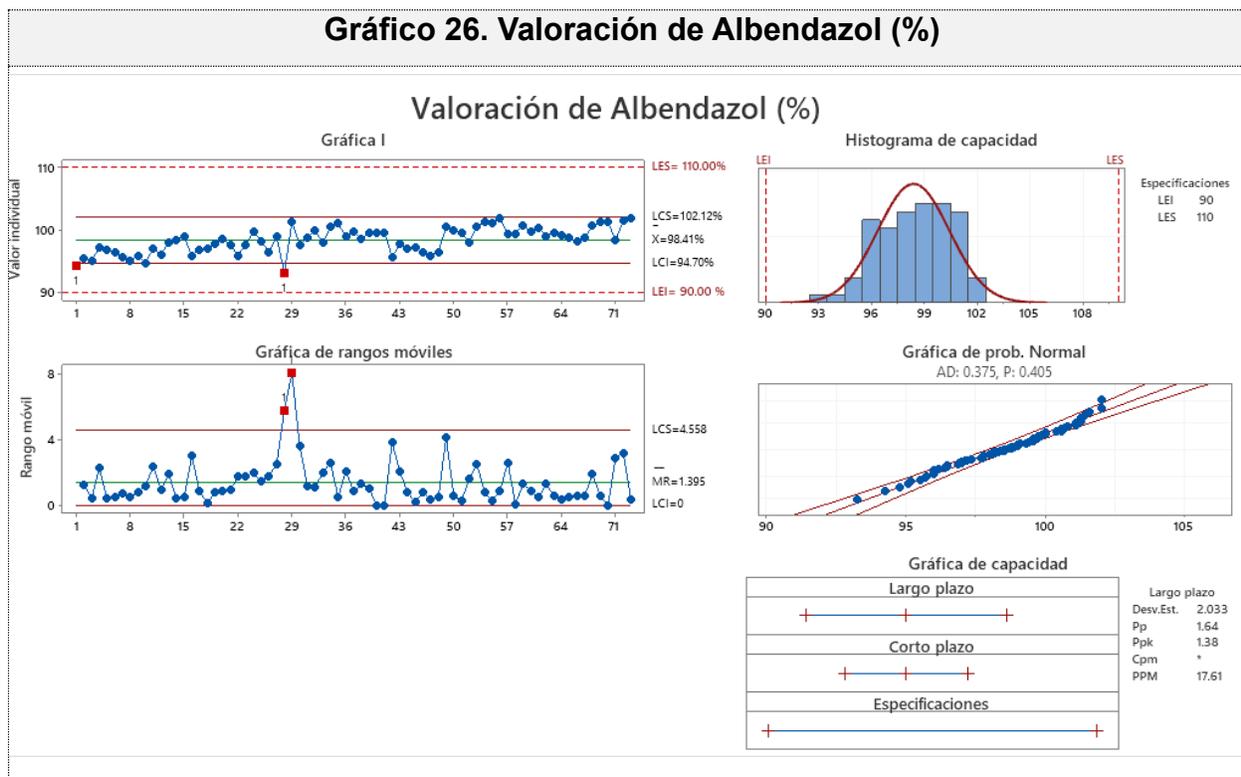


Gráfico 26. Valoración de Albendazol (%)

Análisis estadístico

Como se puede observar en el gráfico de probabilidad el valor de p es mayor a 0.005 por lo tanto se concluye que los datos siguen una distribución normal, los resultados obtenidos se encuentran distribuidos alrededor de una media de 98.41%, con una desviación estándar de 2.033% y un coeficiente de variación de 2.07%, el comportamiento en el gráfico presenta datos a más de 3 desviaciones estándar de la media, lo cual indica que se encuentra fuera de control estadístico, sin embargo cumple con los criterios de liberación del producto, sin que exista el riesgo de obtener un producto fuera de especificación.

Con la finalidad de mantener este atributo de calidad bajo control estadístico se establecen los límites de control de la tabla siguiente considerando que la tendencia global de la mayoría de los datos se encuentra dentro de estos intervalos.

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

Límite de control	Valor
Superior	102.12 %
Inferior	94.70 %

De acuerdo con los resultados de capacidad de la prueba de Valoración de Albendazol, se puede observar que los datos se distribuyen alrededor de una media de 98.41% con un Ppk de 1.38 siendo mayor a 1.33, lo cual sugiere que el proceso tiene la capacidad de producir dentro de las especificaciones a lo largo del tiempo.

Valoración de Quinfamida

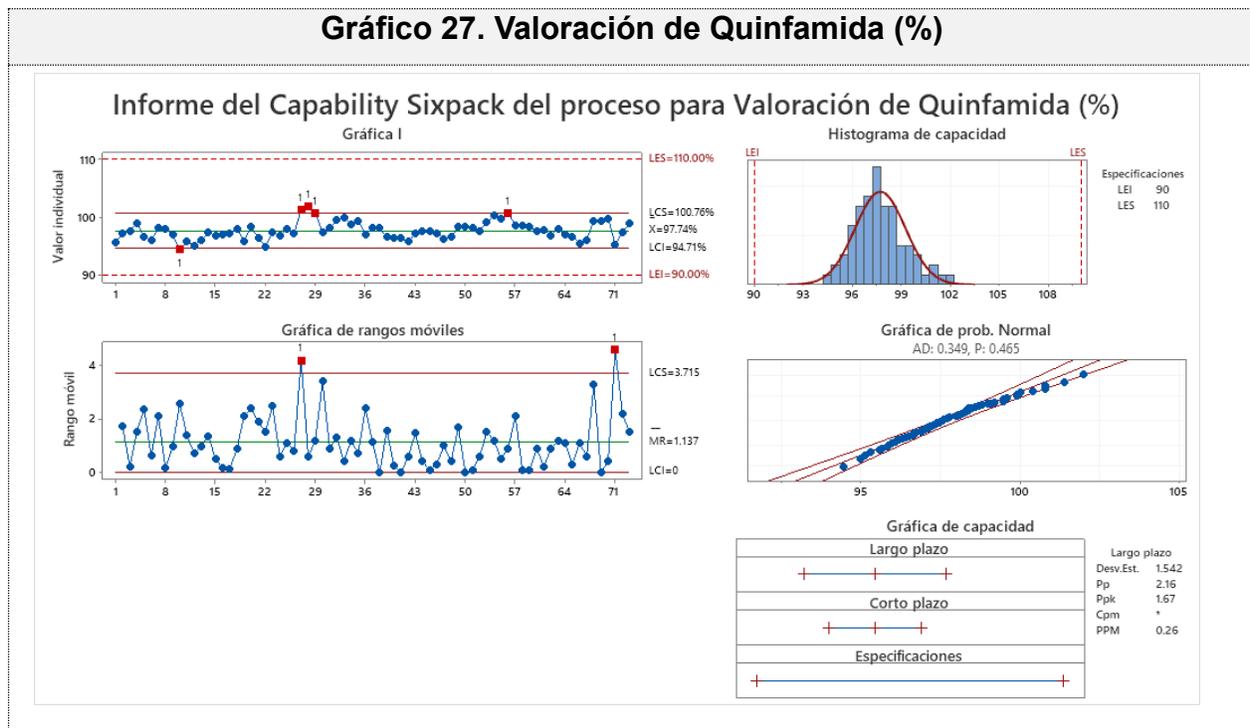


Gráfico 27. Valoración de Quinfamida (%)

Análisis estadístico

Como se puede observar en el gráfico de probabilidad el valor de p es mayor a 0.05 por lo tanto se concluye que los datos siguen una distribución normal, los resultados

Implementación de la verificación continua de Albendazol / Quinfamida Tabletas de 200 mg en la industria farmacéutica

obtenidos se encuentran distribuidos alrededor de una media de 97.74%, con una desviación estándar de 1.542% y un coeficiente de variación de 1.58%, el comportamiento en el gráfico presenta datos a más de 3 desviaciones estándar de la media, lo cual indica que se encuentra fuera de control estadístico, sin embargo cumple con los criterio de liberación del producto, sin que exista el riesgo de obtener un producto fuera de especificación.

Con la finalidad de mantener este atributo de calidad bajo control estadístico se establecen los límites de control de la tabla siguiente considerando que la tendencia global de la mayoría de los datos se encuentra dentro de estos intervalos.

Límite de control	Valor
Superior	100.76 %
Inferior	94.71 %

De acuerdo con los resultados de capacidad de la prueba de Valoración de Quinfamida, se puede observar que los datos se distribuyen alrededor de una media de 97.74% con un Ppk de 1.67 siendo mayor a 1.33, lo cual sugiere que el proceso tiene la capacidad de producir dentro de las especificaciones a lo largo del tiempo.

Disolución de Albendazol

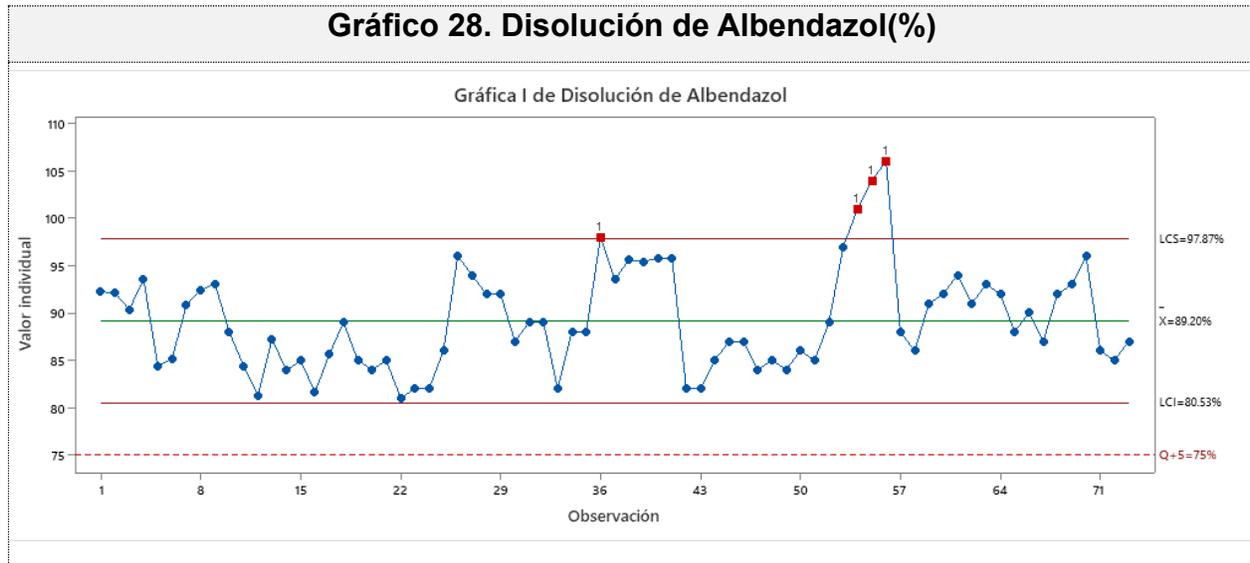


Gráfico 28. Disolución de Albendazol(%)

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en el gráfico anterior se encuentran distribuidos alrededor de una media de 89.20 %, con una desviación estándar de 5.369% y un coeficiente de variación de 6.02%. Se presentan 4 lotes a 3 desviaciones estándar de la media por encima del límite de control superior 97.87% lo cual indica que se encuentra fuera de control, sin embargo, los datos evaluados cumplen con el criterio de aceptación Etapa S₁ de FEUM “Cada unidad no es menor que $Q + 5.0\% = 75\%$ para productos de liberación inmediata, por lo que cumple con los requerimientos farmacopéicos.

Con la finalidad de mantener un adecuado control estadístico de esta prueba y considerando que la prueba de Disolución es un indicador del Desempeño *in vivo* de la consistencia física del producto y el proceso de fabricación, se establecen los siguientes límites de control considerando una población de 73 lotes.

Límite de control	Valor
Superior	97.87 %
Inferior	80.53 %

Uniformidad de dosis de Albendazol

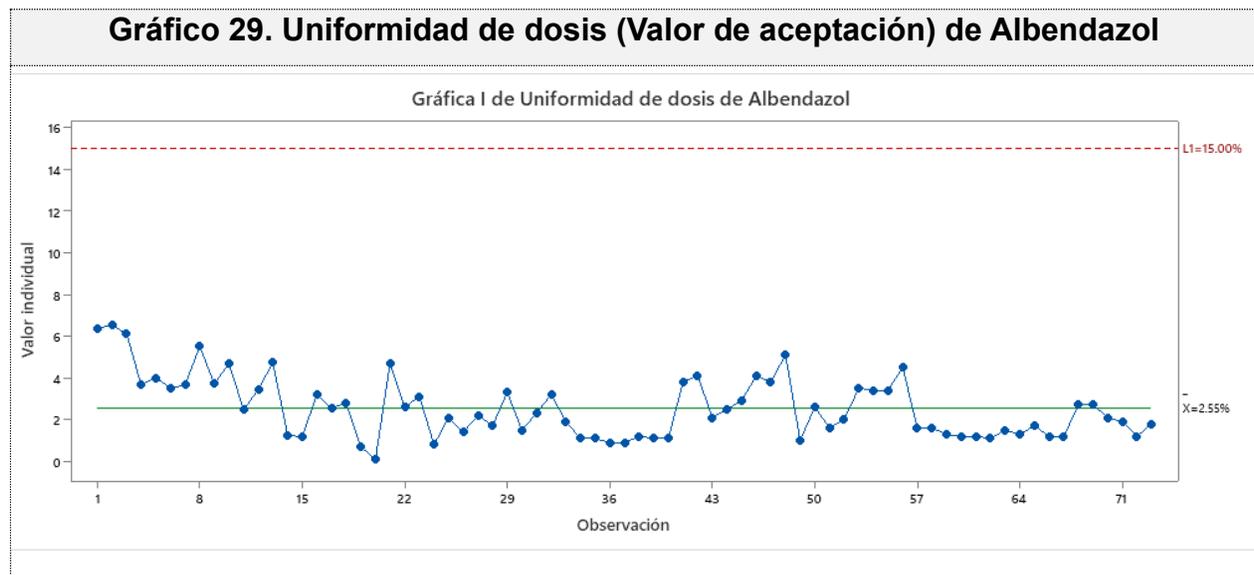


Gráfico 29. Uniformidad de dosis (Valor de aceptación) de Albendazol

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en el gráfico 29 se encuentran distribuidos alrededor de una media de 2.55 %, con una desviación estándar de 1.46%. Como el cálculo del Valor de Aceptación indica que cada unidad de Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg, en cada lote productivo tiene contenido de Albendazol dentro de la especificación declaradas. No se establecen límites de control para este atributo, ya que los resultados de los lotes evaluados son menores a L1=15.0, cumpliendo contrario de aceptación para Uniformidad de dosis de la FEUM treceava edición.

Uniformidad de dosis de Quinfamida

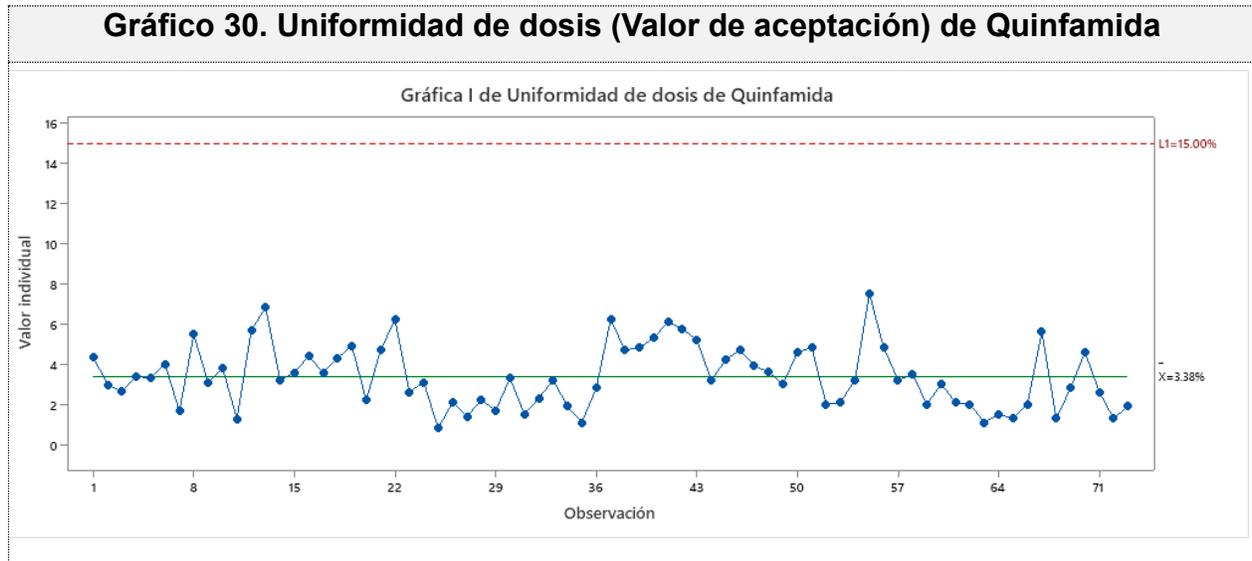


Gráfico 30. Uniformidad de dosis (Valor de aceptación) de Quinfamida

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en el gráfico 30 se encuentran distribuidos alrededor de una media de 3.382 %, con una desviación estándar de 1.56%. Como el cálculo del Valor de Aceptación indica que cada unidad de Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg, en cada lote productivo tiene contenido de Quinfamida dentro de la especificación declaradas. No se establecen límites de control para este atributo, ya que los resultados de los lotes evaluados son menores a $L1=15.0$, cumpliendo contrario de aceptación para Uniformidad de dosis de la FEUM treceava edición.

Total de impurezas desconocidas (Productos de degradación)

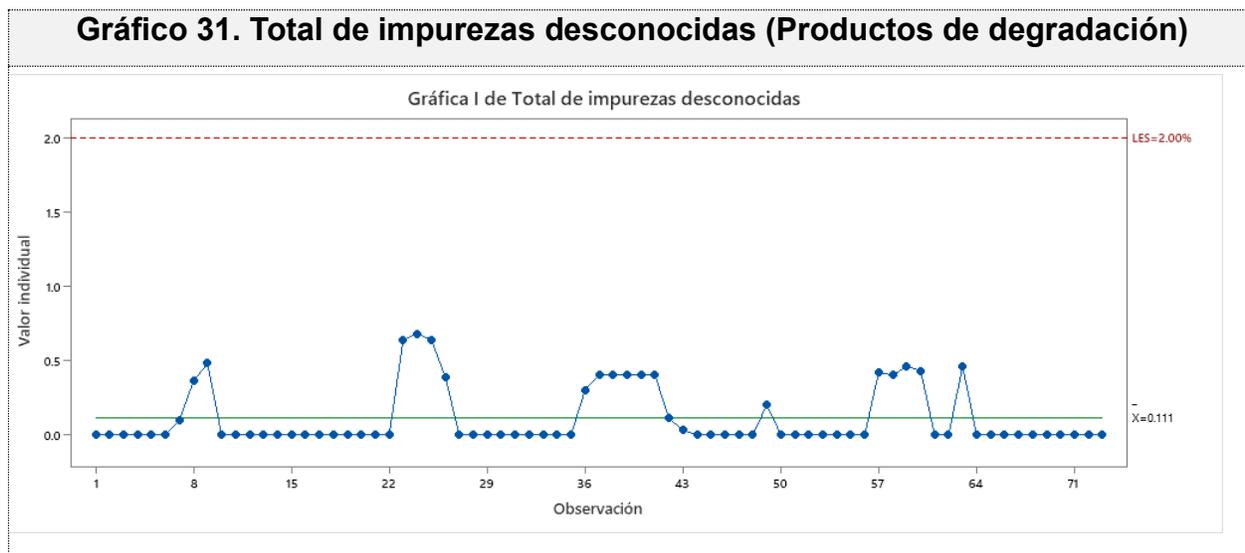


Gráfico 31. Total de impurezas desconocidas (Productos de degradación)

Análisis estadístico

Como se puede observar en el gráfico 31, las impurezas totales presentes en el producto terminado no exceden el 2.0% para los lotes evaluados, debido a que las impurezas se mantienen en límites seguros desde Marzo 2020 a Mayo 2023, no existe impacto hacia la calidad del producto por lo que se demuestra la seguridad y eficacia de Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg.

Los puntos que no son lineales se deben a la sensibilidad de los detectores utilizados, sin embargo, este es un comportamiento esperado, el cual no tiene impacto en la calidad del producto.

Para este atributo de calidad, no se calculan ni establecen límites de control ya que cumple con los límites establecidos, sin embargo, se mantendrá un monitoreo constante de este atributo con la finalidad de verificar su cumplimiento contra la especificación.

CONCLUSIONES

Para los lotes evaluados **Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg**, derivado de la implementación de la Verificación Continua del Proceso, se concluye lo siguiente:

- Las condiciones establecidas en los procedimientos de fabricación y acondicionado correspondientes para las etapas de fabricación, son óptimas para la obtención de un producto que cumple con las especificaciones de calidad requeridas para consumo humano.
- En todos los lotes evaluados se cumple con los intervalos en los parámetros críticos de operación, que permiten obtener resultados de las pruebas de control en proceso que cumplen con las especificaciones de calidad predeterminadas.
- Los resultados de Atributos de Calidad de los lotes evaluados permiten apreciar que se trata de un proceso capaz de mantener dentro de los límites de especificación al producto.
- El atributo de calidad “Uniformidad de dosis” demuestra que la variación presentada en cada lote es mínima de acuerdo con el cumplimiento a la prueba farmacopéica (Valores de aceptación menores a 15%) y asegura que cada tableta contiene la dosis declarada.
- La Verificación Continua del Proceso de fabricación del producto Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg, en sus diferentes presentaciones, que contempla desde la verificación de materias primas y hasta la etapa de acondicionamiento, evaluando los lotes fabricados en el periodo Marzo 2020 – Mayo 2023 permite evidenciar que se trata de un proceso reproducible , confiable y consistente, lo cual permite obtener un producto que cumple con las especificaciones de calidad preestablecidas, por lo tanto el proceso de Albendazol / Quinfamida tabletas 200 mg / 150 mg se mantiene bajo control estadístico.

REFERENCIAS

1. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2015, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS. DOF - Diario Oficial de la Federación 2016.
2. FDA, CDER, CBER, CVM. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices Guidance for Industry. 2011. p. 800–35.
3. FDA. PHARMACEUTICAL CGMPs FOR THE 21 ST CENTURY-A RISK-BASED APPROACH FINAL REPORT. 2004.
4. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development [Internet]. European Medicines Agency; 2017. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions [Internet]. European Medicines Agency; 2016. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
6. Filipa Alves Andreia, Felipe Marcel porta. Ciclo de vida en la validación del proceso: Verificación continuada del proceso. 2020.
7. Gutiérrez Pulido Humberto, Vara Salazar R de la. Control estadístico de la calidad y Seis Sigma. McGraw-Hill Education; 2013.
8. colaboradores de Wikipedia. Valor p. 2023. Wikipedia.
9. AMEF - Análisis de Modos y Efectos de Fallas Potenciales (AIAG). General Motors Corporation; 2008
10. Bagué Serrano AJ, Álvarez Cruz NS. Tecnología farmacéutica.
11. Información básica sobre los intervalos de tolerancia. [citado el 24 de enero de 2024]; Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/20/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/quality-tools/supporting-topics/tolerance-interval-basics/>
12. Wikipedia contributors. Distribución de Weibull [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Distribuci%C3%B3n_de_Weibull&oldid=150540395