

Control de Calidad de los Medicamentos

Carlos García G, José Campoverde C, Carmita Jaramillo J

Volumen I



Universidad Técnica de Machala

Control de Calidad de los Medicamentos
Volumen I



Ing. César Quezada Abad, MBA

RECTOR

Ing. Amarilis Borja Herrera, Mg. Sc.

VICERRECTORA ACADÉMICA

Soc. Ramiro Ordóñez Morejón, Mg. Sc.

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO

COORDINACIÓN EDITORIAL
VICERRECTORADO ACADÉMICO

Tomás Fontaines-Ruiz, PhD.

INVESTIGADOR BECARIO PROMETEO-UTMACH
ASESOR DEL PROGRAMA DE REINGENIERÍA

Ing. Karina Lozano Zambrano

COORDINADORA EDITORIAL

Ing. Jorge Maza Córdova, Ms.

Ing. Cyndi Aguilar

EQUIPO DE PUBLICACIONES

Control de Calidad de los Medicamentos Volumen I

Carlos García González

José Campoverde Cortez

Carmita Jaramillo Jaramillo

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA
2015

Primera edición 2015

ISBN: 978-9978-316-64-1

D.R. © 2015, UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA
Ediciones UTMACH
Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje
www.utmachala.edu.ec

ESTE TEXTO HA SIDO SOMETIDO A UN PROCESO DE EVALUACIÓN POR PARES EXTERNOS
CON BASE EN LA NORMATIVA EDITORIAL DE LA UTMACH.

Portada:

Concepto editorial: Jorge Maza Córdova

Diseño: Mauro Nirchio Tursellino (Docente Principal de la UTMACH)

Diseño, montaje y producción editorial: UTMACH

Impreso y hecho en Ecuador

Printed and made in Ecuador

Advertencia: “Se prohíbe la reproducción, el registro o la transmisión parcial o total de esta obra por cualquier sistema de recuperación de información, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o cualquier otro, existente o por existir, sin el permiso previo por escrito del titular de los derechos correspondientes”.

Índice

La Calidad de un Producto Farmacéutico y su Control	13
Evolución de la Calidad	13
Generalidades	15
Breve Historia del Control de Calidad	15
Definición de Conceptos Generales.....	16
Control de Calidad	17
Condiciones de Calidad	18
Control de Calidad	20
Especificaciones de Calidad.....	20
Características de Calidad.....	23
Medición de Calidad.....	24
Control Integral de Calidad	26
Principios Básicos para Implementar un Sistema de Control Integral de Calidad	27
Ventajas del Sistema de Control Integral de Calidad	31
Organización de un Sistema de Control Integral de Calidad.....	32
Lista de Instrumental y Equipos Necesarios y Adecuados para un Laboratorio Analítico.....	34
Control Estadístico de la Calidad	37
Definiciones y Conceptos.....	38
Clasificación de la Estadística	38
Población y Muestra.....	39
Variable Estadística y Clasificación	39
Frecuencia	40

Parámetros Estadísticos	45
Probabilidad.....	49
Tabla de Valores agrupados	50
Diagramas de Ordenadas	52
Polígonos de Frecuencia	52
Análisis de los Datos a Través de Cifras Indicadoras.....	53
Tabla de Muestreo.....	56
Plan de Muestreo por Variables	63
Control del Proceso	63
Los Valores A2, D3, D4, y D2 se Obtienen en	
Tablas Apropriadas.....	65
Gráfico de Control P	65
Validación de Métodos Analíticos	67
Generalidades	67
Principios Básicos de la Validación de Métodos	70
Hipótesis de Ensayo	71
Fuentes de Error en el Análisis.....	72
Efectos del Método y del Laboratorio	74
Validación de un Procedimiento Analítico	77
Evaluación de las Características de Calidad de las	
Formas Farmacéuticas.....	95
Buenas Prácticas de Manufactura	96
Principios Básicos de las Prácticas de Buena Manufactura.....	97
Objetivos de las Prácticas de Buena Manufactura.....	99
Peligros y Determinación de los Puntos Críticos	
de Control (Haccp).....	101
Control de Calidad de la Materia Prima	104
Valoración de la Materia Prima Tanto Sólidas como Líquidas...	106
Especificaciones de Calidad de los Productos Terminados	107
Supositorios.....	108
Polvos para Suspensión	109
Polvos Estériles para Inyectables	109
Formas Farmacéuticas Líquidas.....	109

Soluciones y Suspensiones estériles	110
Formas Farmacéuticas Sólidas.....	110
Formas Farmacéuticas Semi-Sólidas	110
Pomadas y Cremas.....	111
Pastas.....	111
Geles (Hidrogeles).....	112
Ensayos Físicos.....	113
Ensayos Químicos.....	115
Ensayos Biológicos.....	116
Ensayos Microbiológicos	116
 Bibliografía	 119

García, C / Campoverde, J / Jaramillo, C

Prólogo

En la actualidad la innovación tecnológica es arrolladora y no se desliga de la calidad del producto, por lo que la sinergia es fundamental en biotecnología para el desarrollo de la industria farmacéutica. Este libro es producto de la necesidad de proporcionarle a estudiantes y especialistas en el área de farmacia y bioquímica conceptos generales de calidad de productos farmacéuticos. Constituyéndose este volumen en cuatro capítulos que hacen énfasis en el papel de la gestión de la calidad en respuesta a los niveles cada vez mayores de competitividad. En este sentido el primer capítulo aborda conceptos generales de calidad, en el segundo se introduce el uso de análisis estadísticos para el manejo de los datos de una forma didáctica. El tercer capítulo aborda lo relacionado con el control de los métodos analíticos y en el cuarto se hace referencia a la evaluación de formas farmacéuticas.

La Calidad de un Producto Farmacéutico y su Control

Evolución de la Calidad

La calidad, por su parte también ha evolucionado y se define en la ISO 8402 como la totalidad de características de una entidad que influyen en su capacidad para satisfacer necesidades expresadas e implícitas (ISO, 1995). También se ha ampliado el concepto a la calidad total, siendo esta filosofía la que le permitió a Japón lograr sus niveles actuales de competitividad. (Castellano S. , 2010)

La época actual conduce a un énfasis marcado en la competitividad, a una fuerte lucha existente por el acceso al mercado, de forma tal que permita satisfacer las necesidades de los clientes y de la organización. Es en este camino hacia la competitividad, que la calidad y la innovación tienen una gran importancia, llegando a plantearse la existencia de un modelo binomial calidad-innovación, en el que la calidad se analiza como una función multiatributo e involucra a cualquier elemento que haga al producto más deseable para el cliente y la innovación es reconocida como cualquier intervención que pueda modificar el mercado.

Expresar la necesidad actual, debido a la competitividad en calidad, de un enfoque básico nuevo, centrado en el concepto de aumentar el plan empresarial estratégico para incluir los objetivos de calidad, donde los altos directivos tienen que proporcionar el liderazgo de la gestión de calidad en un grado que no tiene precedentes. Este último análisis no pretende superponer la calidad a la innovación, ni creo que lo contrario sea conveniente, sólo se ha pretendido establecer el justo lugar de cada uno, pudiendo plantearse que ambos: calidad e innovación tecnológica

requieren ser gestionados. Un modelo de gestión de calidad que incorpore la gestión tecnológica, sobre todo en aquellos casos en que exista o se requiera de un enfoque tendiente a la innovación tecnológica, es una vía de solución a las actuales condiciones del mercado. (Fernández, 2010)

Tanto la calidad como la innovación tecnológica son términos de gran actualidad y más aún si se refieren a uno de los procesos que caracterizan la III Revolución Industrial: la Biotecnología. El presente trabajo aborda estas temáticas haciendo énfasis en el papel de la gestión de la calidad en respuesta a los niveles cada vez mayores de competitividad. En este sentido se establecen las bases y principios para el diseño de sistemas de calidad en la industria biotecnológica, que tiene como rasgo fundamental la integración de la familia de normas ISO 9000 y los requerimientos regulatorios de la industria. La aplicación se refiere a las etapas de investigación y desarrollo de nuevos productos en la biotecnología aplicada a la salud, en que la innovación tecnológica juega un papel importante y tiene sus propias características, requiriendo igualmente de la gestión de la tecnología.

Según la OMS la polifarmacia es el consumo de más de 3 medicamentos simultáneamente. Esto tiene más probabilidades de presentar reacciones adversas (RAM). La incidencia de RAM aumenta exponencialmente con el número de fármacos: 4% de RAM con 5 fármacos, 10% de RAM con 6 a 10 fármacos y 28% de RAM con 11 a 15 fármacos. (Mendoza, 2010)

Por otra parte, en 1979 se constituyó el Comité Técnico No. 176, que emitió la primera versión de las normas ISO 9000 publicada en 1987. En 1990, se elaboró un plan estratégico para su revisión que tuvo como resultado, la simplificación y reducción de la anterior familia de normas, a las normas ISO 9000, ISO 9001 e ISO 9004, con la ISO 19011 que permite a las organizaciones de cualquier tipo y tamaño contar con sistemas de calidad para sus diversos procesos y obtener un máximo beneficio, (Guerra, Armonización de estándares de calidad para ensayos clínicos. Norma ISO 9001-Guía de Buena Práctica Clínica, 2011).

Por lo que su uso para los ensayos clínicos está justificado. La Norma ISO 9001:2008 "Sistemas de Gestión de la Calidad. Requisitos" surgió de la revisión que se hace periódicamente a las normas la cual

en este caso emitió en el 2008 su versión más reciente. En ella se establecen los requisitos para implementar Sistemas de Gestión de Calidad.

Partiendo de estos elementos y de la necesidad de que los ensayos clínicos se realicen con un máximo de calidad se decide emplear como normativas aplicables para la realización de un ensayo clínico la Guía de Buena Práctica Clínica según ICH, la regulación de BPC cubana y la Norma ISO 9001:2008. (Guerra, Estándares de calidad en los ensayos clínicos: ISO 9001-Buena Práctica Clínica, 2010). La fundamentación del uso de estos estándares en los ensayos clínicos constituye el punto de partida para este trabajo, donde se pretende establecer elementos que demuestren la armonización entre la BPC de la ICH, la BPC cubana y la ISO 9001:2008 para su uso en los ensayos clínicos. (Guerra, Armonización de estándares de calidad para ensayos clínicos. Norma ISO 9001-Guía de Buena Práctica Clínica, 2011).

Generalidades

En la década de los 90, el desarrollo acelerado de la Industria Médico Farmacéutica cubana impuso la necesidad de crear estructuras que garantizaran la evaluación clínica de productos para su introducción a la práctica médica y posterior comercialización. Uno de los centros fundados para contribuir con estos fines fue el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. El presente trabajo recoge en síntesis las razones que motivaron la creación del centro y muestra, brevemente, su desarrollo organizacional por más de 17 años. Describe, además, los principales componentes del sistema de diseño y conducción de ensayos clínicos; así como los aportes más significativos de cada uno de ellos para el cumplimiento de sus objetivos como centro. (Guerra, Armonización de estándares de calidad para ensayos clínicos. Norma ISO 9001-Guía de Buena Práctica Clínica, 2011).

Breve Historia del Control de Calidad

La investigación clínica comprende todo estudio que involucre pacientes, ya sea en la elucidación de aspectos etiológicos, diagnósticos,

terapéuticos o pronósticos. Aquellas investigaciones clínicas que permiten evaluar la utilidad y seguridad de agentes para el tratamiento y diagnóstico de las enfermedades, se conocen como ensayos clínicos terapéuticos y/o diagnósticos respectivamente; y son considerados estudios prospectivos en seres humanos, que comparan el efecto y valor de una intervención nueva con una intervención control.

Durante la década de los 50 tuvo lugar uno de los fenómenos más importantes en la medicina y en la investigación clínica: el surgimiento del ensayo clínico controlado como metodología portadora de la evidencia necesaria para la toma de decisiones, en la práctica médica, para evaluar diferentes procedimientos terapéuticos. El desarrollo de esta nueva metodología marcó un hito que ha trascendido el plano académico para dictar pautas en el ámbito regulatorio, con el máximo afán de protección de la salud de la población. (Guerra, Armonización de estándares de calidad para ensayos clínicos. Norma ISO 9001-Guía de Buena Práctica Clínica, 2011).

El desarrollo acelerado y cada vez más competitivo de la Industria Médico Farmacéutica y Biotecnológica en los últimos 20 años más, la existencia de un ambiente regulatorio con exigencias crecientes, ha obligado a la búsqueda de soluciones para obtener resultados de mayor calidad y eficiencia.

Como resultado de lo antes expuesto surge un tipo de institución, típica de países del primer mundo, especializada en la realización de dichos estudios conocida como Organización de Investigación por Contrato, más conocidas por su nombre y siglas en inglés (Contract Research Organisation-CRO). Dichas instituciones aportan ventajas en cuanto a costo, calidad y velocidad de la evaluación clínica, etapa que requiere mayor cantidad de recursos y esfuerzo. (M, 2009)

Definición de Conceptos Generales

En los últimos años se ha introducido un término conocido como “la salud pública basada en la evidencia” entendida por Jenicek, como “el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia en la toma

de decisiones sobre la atención a comunidades y poblaciones en el campo de la protección de la salud, la prevención de la enfermedad y el mantenimiento y mejora de la salud”. Para la aplicación de esta definición se exige una sólida base tanto de conocimientos sobre la frecuencia, determinantes y consecuencias de una enfermedad, como de la seguridad, eficacia y efectividad de las diferentes alternativas para su tratamiento, evaluadas fundamentalmente a través de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA). (López, 2012)

El concepto de salud pública se ha definido desde múltiples y variadas perspectivas. Entre las definiciones propuestas se encuentra la clásica de Acheson, que describe la salud pública como “la ciencia y el arte de prevenir la enfermedad, prolongar la vida y promover la salud mediante los esfuerzos organizados de la sociedad.

Estos estudios son esenciales para evaluar la eficacia, la efectividad y la seguridad y la calidad de nuevas intervenciones terapéuticas donde los resultados pueden extrapolarse de forma segura, según la mayoría de los expertos, a otras poblaciones. Los ECA permiten obtener el nivel de evidencia más alto para demostrar que el procedimiento médico que se realiza es el más adecuado con los conocimientos científicos que existen en ese momento, debido al diseño del estudio, donde las variables estadísticas están controladas para evitar posibles sesgos.

Sin embargo, en el caso de las evaluaciones de intervenciones de salud pública, los resultados de los ECA están sujetos a modificación de su efecto en las diferentes poblaciones por lo que en estos casos se valoran de forma especial la validez interna y la validez externa de estos resultados.

Control de Calidad

Los avances en distintas ramas científicas en el siglo XX favorecen el surgimiento de un nuevo paradigma relacionado con la práctica médica. Este paradigma se basa en evidencias científicas y permite ofrecer servicios médicos de mayor calidad con costos asociados menores. Estimula además, la introducción sistemática del conocimiento

científico a la práctica profesional, la educación continua y el desarrollo de la investigación clínica. (PJ, 2010)

El Sistema Nacional de Salud cubano tiene cualidades extraordinarias como son la accesibilidad y gratuidad de los servicios. Se caracteriza además por la introducción y extensión de los adelantos de la ciencia y la técnica y la presencia de la colaboración internacional en diversos campos. El Ministerio de Salud Pública como organismo rector tiene entre otras funciones: ejercer la evaluación, el registro, la regulación y el control de los medicamentos de producción nacional y de importación, equipos médicos y material gastable y otros de uso médico; regular y controlar la aprobación, ejecución y evaluación de las investigaciones biomédicas o de cualquier tipo que se realice directamente en seres humanos. (Martínez, 2012)

El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso complejo y la evaluación clínica de estos compuestos es uno de sus componentes fundamentales. En Cuba, existe un desarrollo importante de la biotecnología y de centros de investigación que producen novedosos productos que necesitan de la evaluación clínica según estándares nacionales e internacionales.

La práctica médica llamada también práctica clínica, puede considerarse como el proceso de interacción médico paciente. La variabilidad en la práctica puede ocurrir debido a incertidumbres, ignorancia y existencia de recursos limitados que originan diferencias en la toma de decisiones sobre pacientes individuales. La hipótesis más extendida actualmente sobre el origen de estas diferencias es la que relaciona la variabilidad con el grado de incertidumbre que acompaña a la toma de decisión, por lo que es necesario que los decisores de políticas de salud se preocupen por generar y publicar recomendaciones para estas circunstancias.

Condiciones de Calidad

En la actualidad, alrededor de unos 50 000 ensayos clínicos se ejecutan a nivel mundial. Más del 40 % de estos nuevos estudios se están

realizando en áreas geográficas donde habitualmente no se hacía este tipo de investigación, países que están experimentando un cambio en el cuadro epidemiológico, asociado con una disminución de los recursos de salud disponibles, y que tienen poca participación en el mercado farmacéutico mundial. (López, 2012)

Los estudios que involucran sujetos humanos se desarrollan siguiendo documentos de alcance nacional e internacional como regulaciones, normativas y leyes que tienen como objetivo proteger al individuo bajo estudios experimentales y que contemplan principios universales los cuales no deben ser violados. Por ejemplo, la evaluación del perfil de riesgo beneficio de un determinado tratamiento bajo ensayo clínico, es una preocupación de todos los implicados ya que el bienestar de los participantes en sí es de importancia ética moral fundamental. Esto exige que los beneficios que obtendrán los sujetos bajo investigación tengan que ser superiores a cualquier riesgo que pueda ocurrir durante el estudio. Estos aspectos también son importantes para asegurar que los centros de investigación reflejen los términos justos de la cooperación social en este sentido. Los ensayos clínicos pueden tener un impacto directo sobre la distribución de oportunidades en una comunidad determinada y contribuir a mitigar algunas desigualdades sociales que perjudican a determinadas poblaciones vulnerables. Se debe asegurar por todos los medios posibles que la investigación no genere o exacerbe las desigualdades inaceptables en la comunidad donde se realiza el estudio clínico.

Actualmente los ensayos clínicos se están desarrollando en áreas geográficas no habituales y se integran de forma compleja a la salud pública y a la calidad de la atención médica en ese contexto. El proceso de desarrollo de nuevos medicamentos ha sido marcado por el sello de una serie estructurada de prácticas inherentes a la industria farmacéutica, como se ha desarrollado en América del Norte y en algunos países europeos desarrollados. Ejemplos de estas prácticas han sido la utilización de minorías vulnerables y los llamados pacientes “cooperativos” y los “conejillos de indias” profesionales, y el poder que ejerce la industria farmacéutica sobre las decisiones y la política de reglamentación farmacéutica en estos países. (Habana, 2012)

Control de Calidad



- Nuevos proyectos de control: En esta área se lleva a cabo el análisis del costo del medicamento contra la calidad de él, la realización del medicamento contra la calidad de él y la confiabilidad del medicamento contra su calidad, además de evaluar si hay posibles fuentes de error. (HERRERA, 2009)

- Control de material de llegada: la recepción y almacenamiento a los niveles más económicos de calidad deben hacerse solamente de estas materias. Además el proceso para la aprobación de proveedores de la industria farmacéutica es un proceso complejo que pasa por diversas etapas. La finalidad es poder disponer de un proveedor de confianza que pueda dar la facilidad al laboratorio farmacéutico de la mejor calidad en cuanto se trate de materias primas. (HERRERA, 2009)

- Control del producto: este aspecto del programa controla los procesos que dan como resultado el producto, su inspección final y procedimientos patrones. (HERRERA, 2009)

Especificaciones de Calidad



Las materias primas tienen que provenir solamente de proveedores aprobados citados en las especificaciones y, siempre que sea posible, directamente de los fabricantes. Estas especificaciones deberían ser discutidas previamente con los proveedores. (SALUD, 2010)

Todos los resultados de los ensayos que caen fuera de las especificaciones o criterios de aceptación establecidos en los expedientes de productos, en el archivo maestro de un producto farmacéutico, en las farmacopeas o por el fabricante. (SALUD, 2010)

Material de llegada:

La función primordial del material de llegada abarca todas las materias primas y componentes de empaque. Todas las materias primas empleadas en la fabricación de un producto son recibidas por el departamento de recepción y son almacenadas hasta que su uso sea aprobado. (SALUD, 2010)

Para verificar si son en verdad las materias primas aceptadas se les realizan las pruebas necesarias, a las cuales respectivamente se les asigna un número de lote por el cual se les identificará en las siguientes operaciones hasta que se haya usado completamente y se coloca en existencia o mercancías almacenadas. (SALUD, 2010)

El número de lote deberá tener un distintivo distinto lo cual evite toda posibilidad de confusión con otro número que el proveedor haya puesto en los envases. Este puede lograrse añadiendo el nombre de la empresa o la marca registrada de la compañía al número, de manera que no haya ninguna posibilidad de confusión. (SALUD, 2010)

El departamento de control de calidad tiene la obligación de proporcionar un lugar adecuado para el almacenamiento de las materias primas, ya que de ellas depende el buen producto que se comercializará. Cualquier materia prima que no cumpla con las especificaciones aceptables se aislara de las que ya han sido aceptables y devueltas al proveedor en forma adecuada. (SALUD, 2010)

Control de fabricación:

Una vez que se ha analizado la muestra y se ha encontrado que se ajusta a las especificaciones, se hacen las debidas anotaciones en la hoja especial, la hoja de informe del examen en la etiqueta de identi-

cación o la tarjeta de revisión del material se marca adecuadamente y se fija al envase.(Castellano P. M., 2010)

Esto constituye el permiso para usar el material en las operaciones de fabricación. No podrá usarse ningún material hasta que no haya sido aprobado por el Departamento de Control.

Las boletas que han preparado previamente se envían al departamento para su preparación. Cuando los diversos ingredientes se pesan o se miden por volumen, se anota el número de identificación de cada uno en la hoja de trabajo en un espacio en blanco junto al nombre del ingrediente. (Castellano P. M., 2010)

El número de lote en proceso y la cantidad empleada se asientan en la tarjeta de comprobación del material. Es aconsejable que dos individuos comprueben el peso del volumen de cada ingrediente con objeto de evitar errores. Los números de identificación anotados, se identifican con la lista maestra. Un empleado lee en voz alta el número de boleta y un segundo empleado busca este número en la lista maestra y le dice en voz alta el nombre del ingrediente que corresponde al número en caso de desacuerdo esto debe de conciliarse antes de aprobar el proceso. (Castellano P. M., 2010)

El peso o volumen total de cada lote deberá calcularse en las diferentes etapas de producción subsecuentes al peso o medición inicial de los ingredientes. Nótese que si se encuentra alguna anomalía en la fabricación de cualquier forma farmacéutica esta deberá ser investigada, para saber cuál es el motivo. Deberán hacerse análisis en las diferentes etapas de fabricación de todos los productos. Todos los tipos de productos preparados deberán sujetarse al examen y pruebas más inteligentes y cuidadosas de que se puede disponer. Deberán seguirse siempre un plan de pruebas y analizar todos los lotes, no debe descuidarse ni presuponerse ningún detalle. Si dedicarse a la misma actividad crítica hacia los productos químicos elaborados, que si se tratase de artículos farmacéuticos; cualquiera de los productos químicos que han de usarse en la producción farmacéutica deberá sujetarse al mismo sistema de identificación y pruebas que hemos visto en material de llegada.(Castellano P. M., 2010)

Características de Calidad



Hay varios factores que influyen en el control de la calidad de la Industria farmacéutica, con el motivo de llevar a la empresa al éxito mediante la elaboración de sus productos de buena calidad con instrumentos que estén a la vanguardia pero eso sí sin gastar más de lo que se pueda recuperar y no olvidando al consumidor tercermundista.

Factor hombre:

Este es el factor más delicado, porque sin su buen funcionamiento la industria no se echa a andar. El factor hombre debe saber cómo realizar todos los procedimientos, esto es mediante su actualización a menudo por personas expertas en estos temas, pero no solo en lo técnico sino también para desenvolverse en esa industria. Al factor hombre hay que tratarlo con la importancia que amerita, porque de él depende el buen funcionamiento de la industria.(HERRERA, 2009)

Factor dinero:

El control de calidad realizado a la industria farmacéutica debe ser el mejor, ya que estamos jugando con el bienestar del consumidor, pero así como nos ponemos a pensar en el consumidor nos debemos deponer a pensar en su capacidad para comprarlo, porque no debemos olvidar que es una empresa como cualquiera que lo que busca es una buena remuneración de sus productos.(HERRERA, 2009)

Maquinas:

Las maquinas deben de ser las mejores, ya que nuestros productos van dirigidos al control de la salud, hay que darles mantenimiento, ya que como un carro (maquina) sino le das mantenimiento se descompone y gasta más de los que te da. En las industrias dirigidas a la salud al igual que otras como la de alimentos, la maquinaria debe estar impecable ya que esto podría ocasionar algún daño al consumidor y no digamos que salubridad puede clausurar la industria.(HERRERA, 2009)

Materiales:

La adquisición de las materias primas, tanto si se trata de productos activos como de excipientes, es una operación importante y un punto crítico en el proceso de fabricación de los medicamentos. Esta operación debe llevarla a cabo personal que conozca a los proveedores de forma particular y a fondo.(HERRERA, 2009)

Métodos:

Los Aspectos a considerar son: La necesidad de decisiones superiores, apreciación de las necesidades del sistema, separación de autoridad para prevenir conflictos de intereses entre varios niveles administrativos. (HERRERA, 2009)

Medición de calidad



Los factores que pueden influir en la determinación de la característica de calidad de un producto farmacéutico se los puede clasificar en 2 grupos como causas aleatorias y comunes.

Como a causa esporádica como manejo general los factores que conduce a un cambio en la calidad de un producto farmacéutico podemos citar personal, factor ambiental, material y métodos empleados en la elaboración del producto y estas alteraciones en el medicamento se conoce como variabilidad en el proceso de fabricación.

Causas aleatorias y comunes: Estos son frecuentes difíciles de eliminar y por tales efectos presentan una representación estadística aunque no un peligro en la producción y calidad medicamento ejemplo, los cambios de temperatura, el desgaste de la maquina entre otros.

Causas esporádicas: Se presenta con poca frecuencia, esta si se los puede eliminar sin embargo presenta una representación estadística ejemplo, el cambio del personal el daño de una maquina entre otros.

El valor de un medicamento de acuerdo a su característica sea organolépticas, terapéuticas se conoce como valor nominal.

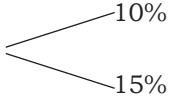
Por otro lado los extremos máximos o mínimos a este valor nominal pero que no afecta la calidad del producto farmacéutico se conoce como tolerancia.

La tolerancia puede tomar diferentes valores, así:

1. Tolerancia Compartida mitad a ambos lados del valor nominal.

(V.N. + $\frac{1}{2}$ T) Ejemplo: 100% $\pm$ 10%

2.- Tolerancia compartida desigualmente a ambos lados del valor nominal.

(V.N. $\pm$ T max.) Ejemplo: 100% $\pm$ 
T min

3.- Tolerancia a un solo lado del valor nominal.

(V.N. $\pm$ T máx.). Ejemplo: 100% o más

T min. 0%

Unidades de un lote dentro de los límites de tolerancia, son todos de igual calidad. Para comprobar si las características de calidad de un producto están dentro de las especificaciones, se deben efectuar mediciones con instrumentos adecuados. Pero estos instrumentos de medición pueden sufrir deterioros que afecten su exactitud, precisión y eficacia, por lo que se deben realizar controles de comprobación en forma periódica.

El instrumento de medición usado para la verificación de cada característica, debe ser apropiado y especificado en cada caso.

Control Integral de Calidad

Existen numerosas definiciones de qué es la calidad. Por tomar alguna de ellas, cogeré la contemplada en la norma ISO 8402:

“Conjunto de propiedades y características de un producto o servicio que le confieren su aptitud para satisfacer unas necesidades expresadas o implícitas”.(NAVARRO, 2014)

Está claro pues, que la calidad no es el resultado de la casualidad sino que es la consecuencia de un esfuerzo planificado que nace en el diseño del producto, pasa por la producción del mismo y termina en la satisfacción del cliente. Pero, cuidado, la calidad tampoco es estática, sino dinámica, debe estar en continuo movimiento y cambiarla en función de los requerimientos de los usuarios.(NAVARRO, 2014)

Este fue el enfoque que dio William Deming para conseguir incrementar y gestionar de una forma adecuada la calidad. Había que incrementar el control estadístico de los procesos para conocerlos más profundamente y establecer planes de mejora, optimizando recursos, evitando defectos y reducir costes. Así se consigue la calidad.(NAVARRO, 2014)

Deming, difusor del concepto de calidad total, escribió años más tarde el libro “Out of the Crisis” (Salir de la Crisis) en el que expuso los “14 puntos Deming” y las “7 Enfermedades de la Gerencia” que expresan una nueva filosofía de trabajo para alcanzar la calidad en una organización y que hoy en día tienen plena vigencia para cualquier industria o negocio:

De forma sintética podríamos enumerarlos así:

- Mejora continua de los productos/servicios. Fomento de la I+D+i.
- Filosofía de cooperación entre toda la organización (empleados, proveedores, clientes) “Todos nos beneficiamos”.
- No a la inspección global. Sustituirla por la mejora del proceso y por el diseño de la calidad desde el comienzo.
- No a compras al precio más bajo. Usar proveedores fiables y cualificados.
- Mejora de los sistemas de producción y de cualquier actividad relacionada (Seis Sigma, Lean Manufacturing)¹.
- Formación continuada por personal competente.

- Establecer líderes que ayuden a cómo trabajar mejor y que identifiquen planes de mejora individuales.
 - Establecer confianza entre operario/gerente. Quitar el miedo.
 - No a barreras entre departamentos.
 - Eliminar objetivos difícilmente alcanzables y comparativos.
- Proponer mejora de la calidad y de la competitividad.
- Eliminar valoraciones numéricas. Potenciar valores de calidad y cambio de métodos.
 - Quitar evaluaciones anuales. Fomentar la participación del trabajador.
 - Establecer programas de auto mejora, fomentar el trabajo en equipo y la aplicación de técnicas estadísticas.
 - Todos tienen que trabajar con el mismo objetivo.

Principios Básicos para Implementar un Sistema de Control Integral de Calidad

Entre los elementos de un Sistema de Gestión de la Calidad, se encuentran los siguientes:

1. Estructura Organizacional
2. Planificación (Estrategia)
3. Recursos
4. Procesos
5. Procedimientos

La Estructura Organizacional es la jerarquía de funciones y responsabilidades que define una organización para lograr sus objetivos. Es la manera en que la organización organiza a su personal, de acuerdo a sus funciones y tareas, definiendo así el papel que ellos juegan en la misma.

La Planificación constituye al conjunto de actividades que permiten a la organización trazar un mapa para llegar al logro de los objetivos que se ha planteado. Una correcta planificación permite responder las siguientes preguntas en una organización:

- ¿A dónde queremos llegar?
- ¿Qué vamos hacer para lograrlo?

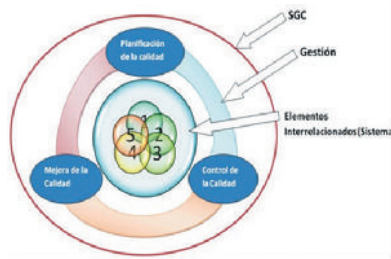
- ¿Cómo lo vamos hacer?
- ¿Qué vamos a necesitar?

El Recurso es todo aquello que vamos a necesitar para poder alcanzar el logro de los objetivos de la organización (personas, equipos, infraestructura, dinero, etc).

Los Procesos son el conjunto de actividades que transforman elementos de entradas en producto o servicio. Todas las organizaciones tienen procesos, pero no siempre se encuentran identificados. Los procesos requieren de recursos, procedimientos, planificación y las actividades así como sus responsables.

Los Procedimientos son la forma de llevar a cabo un proceso. Es el conjunto de pasos detallados que se deben de realizar para poder transformar los elementos de entradas del proceso en producto o servicio. Dependiendo de la complejidad, la organización decide si documentar o no los procedimientos.

Sistema de Gestión de la Calidad



Todos estos elementos descritos anteriormente, están relacionados entre sí (de ahí a que es un SISTEMA) y su vez son gestionados a partir de tres procesos de gestión, como bien dice Juran: Planear, Controlar y Mejorar. En la figura siguiente se presenta un esquema gráfico de esta relación

La Planificación de la Calidad: Son actividades para establecer los requisitos y los objetivos para calidad y para la aplicación a los elementos de un Sistema de Calidad (Juran & Godfrey, 1998).

La planificación de la calidad consta de los siguientes pasos:

1. Establecer el proyecto
2. Identificar los clientes

3. Identificar los requisitos del cliente
4. Desarrollar el producto
5. Desarrollar el proceso
6. Desarrollar los controles y enviar a operaciones

El Control de la Calidad, lleva a cabo un conjunto de operaciones para mantener la estabilidad y evitar cambios adversos. Para mantener la estabilidad, se mide el desempeño actual y estos se comparan con las metas establecidas para tomar acciones en las diferencias que se encuentren (Juran & Godfrey, 1998).

La Mejora de la Calidad constituye al grupo de actividades que llevan a la organización hacia un cambio benéfico, es decir, lograr mayores niveles de desempeño. Mejor Calidad es una forma de cambio benéfico (Juran & Godfrey, 1998).

Para que un Sistema de Gestión de la Calidad falle, solo bastará con que uno de estos cinco elementos lo haga, o que se realice una mala gestión sobre ellos. No es posible tener un Sistema de Gestión de la Calidad sin que uno de los cinco elementos citados anteriormente esté presente.

Podríamos usar la analogía del cuerpo humano, tal como lo explica Víctor Medellín, en donde todo el cuerpo es un complejo sistema formado a su vez por varios elementos, tales como: Sistema Respiratorio, Sistema Digestivo, Sistema Circulatorio, etc. Cada uno de estos elementos que conforman al cuerpo humano están relacionados entre sí, y no es posible que el cuerpo humano pueda operar sin uno de ellos.

Continuando con la analogía anterior, podríamos agregar que si no hacemos una adecuada gestión sobre los elementos del cuerpo humano, nuestro Sistema Corporal empezará a fallar, provocando así un deterioro en nuestra salud, en el caso del Sistema de Gestión de la Calidad, provocará un deterioro en la Calidad de los productos o servicios que ofrezca la organización.

En nuestra próxima entrega, continuaremos desarrollando este tema, introduciendo la normativa ISO 9001 y los beneficios que un Sistema de Gestión de la Calidad podría traerle a una organización. Mateo.2009

Funciones del Control Integral de Calidad

Los especialistas en control de calidad por lo regular trabajan para empresas manufactureras, aunque también se pueden encontrar en industrias relacionadas. Estos se aseguran de que el departamento o los procesos con los que trabajan cumplan con los requerimientos mínimos de calidad. Los procesos varían dependiendo del proceso específico involucrado. Todos los procesos de control de calidad comparten algunas funciones.

Pruebas

La función más básica de control de calidad son las pruebas. Los especialistas prueban el proceso de manufactura al principio, a la mitad y al final para asegurarse de que la calidad de la producción permanezca igual durante todo el proceso. Si los especialistas descubren un problema en cualquier punto del proceso, trabajarán con el equipo de producción para solucionarlo. Estos especialistas también realizan pruebas en servicios, evaluando la calidad de un servicio brindado en intervalos específicos durante la prestación del mismo. Las pruebas proveen resultados de la calidad al momento de realizarlas.

Monitoreo

El monitoreo consiste en una serie de pruebas que los especialistas en control de calidad realizan de manera regular. El especialista repite las pruebas y archiva los resultados de cada una. Después de que se hayan realizado varias, se revisan los resultados y se buscan tendencias en la calidad. Si la calidad ha disminuido, se aumentará la cantidad de pruebas en esa área. Si la calidad se mantiene o aumenta, se disminuirá la cantidad de pruebas realizadas. El especialista en control de calidad hará un seguimiento de las tendencias de los resultados.

Auditoría

Los especialistas en control de calidad también realizan auditorías de la calidad de los procesos con los que no trabajan. El especialista podría auditar los procesos de control de calidad realizados o la calidad de los procesos que actualmente no tienen procedimientos de control. Cuando hace una auditoría, el especialista revisa los resultados reportados por el departamento de control de calidad para determinar si realizaron sus pruebas de manera correcta.

Reportes

De manera regular, el especialista en control de calidad emite reportes sobre los resultados de los procesos a la administración. Un gran número de problemas de calidad indicaría que algo está mal en el proceso y probablemente existan muchos clientes insatisfechos. Los administradores revisan el número de problemas de calidad y en qué parte del proceso están ocurriendo para tomar acciones que los resuelvan. Adams.2010

Ventajas del Sistema de Control Integral de Calidad.

Las ventajas que tendría la empresa al crear su Sistema de Control Integral de Calidad de sus productos son muchos, pero básicamente los resumiremos en cuatro aspectos:

1.- El sistema previene, minimiza o elimina los riesgos de comercializar productos peligrosos. El control de diseño donde se evalúan los efectos farmacológicos, clínicos y toxicológicos de las sustancias empleadas en la elaboración, y los productos de degradación de productos terminados, y de la materia prima, nos permiten evitar riesgos potenciales.

2.- El sistema garantiza la eficacia del producto. Los estudios de Biodisponibilidad, y los Test de Disolución y de Estabilidad aplicados a los mismos, aseguran una forma farmacéutica eficaz durante el tiempo de uso determinado.

3.- Además, el sistema garantiza que el producto cumpla con los requisitos legales establecidos. Anteriormente y en algunos casos hasta la actualidad, la industria farmacéutica establecía un sistema de control solamente para cumplir las disposiciones legales. Sin embargo debemos estar de acuerdo en que un sistema de control integral de la calidad debe cumplir no solo con la letra, sino además con el espíritu de la ley.

4.- Finalmente, el sistema da confianza a los profesionales médicos a prescribir los productos que el laboratorio elabora con la seguridad de estar recetando medicamentos de elevada calidad desde el punto de vista de su eficacia y pureza.

Una Industria Farmacéutica que asegure la calidad de sus productos, manteniendo la calidad lote a lote, creará un prestigio que inducirá a los médicos a prescribir sus productos.

Organización de un Sistema de Control Integral de Calidad.

Producción: Se ocupa específicamente de la actividad de producción de artículos, es decir, de su diseño, su fabricación y del control del personal, los materiales, los equipos, el capital y la información para el logro de esos objetivos.

Operaciones: Es un concepto más amplio que el de producción. Se refiere a la actividad productora de artículos o servicios de cualquier organización ya sea pública o privada, lucrativa o no.

La gestión de operaciones, por tanto, engloba a la dirección de la producción.

Producto: Es el nombre genérico que se da al resultado de un sistema productivo y que puede ser un bien o un servicio. Un servicio es una actividad solicitada por una persona o cliente.

Actividad productiva:

Producir es transformar unos bienes o servicios (factores de producción o inputs) en otros bienes o servicios (outputs o productos).

Producir es también crear utilidad o aumentar la utilidad de los bienes para satisfacer las necesidades humanas.

Entonces podemos decir que la actividad productiva no se limita a la producción física. Estas actividades se denominan actividades económicas productivas y son aquellas que consiguen que el producto tenga un mayor valor. El concepto de producción se divide en:

- Producción en sentido genérico, económico o amplio: es la actividad económica global que desarrolla un agente económico por la que se crea un valor susceptible de transacción.
- Producción en sentido específico, técnico-económico o estricto: es la etapa concreta de la actividad económica de creación de valor que describe el proceso de transformación.

Función de producción:

Es aquella parte de la organización que existe fundamentalmente para generar y fabricar los productos de la organización. La función de producción a su vez está formada por:

Proceso de transformación: es el mecanismo de conversión de los factores o inputs en productos u outputs.

Está compuesto por:

Tarea: es una actividad a desarrollar por los trabajadores o máquinas sobre las materias primas.

Flujo:

Flujo de bienes: son los bienes que se mueven de: una tarea a otra tarea; una tarea al almacén; el almacén a una tarea.

Flujos de información: son las instrucciones o directrices que se trasladan.

Almacenamiento: se produce cuando no se efectúa ninguna tarea y el bien o servicio no se traslada.

Factores de producción: hay de 3 tipos:

Creativos: son los factores propios de la ingeniería de diseño y permiten configurar los procesos de producción.

Directivos: se centran en la gestión del proceso productivo y pretenden garantizar el buen funcionamiento del sistema.

Elementales: son los inputs necesarios para obtener el producto (output). Estos son los materiales, energía. Estrucplan.2010

Lista de Instrumental y Equipos Necesarios y Adecuados para un Laboratorio Analítico.

Instrumental

- Espectroscopio,
- Espectro visible al ultravioleta,
- Espectro al infrarrojo,
- Fluorómetro,
- Karl-Fisher,
- Buretas calibradas,
- Columnas cromatográficas,
- Cromatografía gaseosa (C.G),
- Cromatografía líquido total (T.L.C),
- Cromatografía gas-sólida, (C.G.S),
- Cromatografía gas-líquida (G.L.C),
- Cromatografía líquida de alto rendimiento (H.P.L.C).

Equipos necesarios:

- Polarímetro,
- Medidor de pH,
- Aparato para determinar punto de fusión,
- Viscosímetro,
- Microscopios,
- Refrigerador,
- Densímetros,
- Balanza analítica,
- Baño termorregulado,
- Test de desintegración
- Test de disolución,
- Centrifuga,

- Aparato de Kjeldahl y Soxhlet.
- Destilador de agua,
- Destilador con arrastre de vapor
- Estufa convencional y de vacío, (Bomba de vacío),
- Desecadores,
- Autoclave,
- Estufa de cultivo
- Medidor de halo de inhibición y contador de colonia,
- Campana de flujo laminar.

Finalmente, es por todos conocido que la calidad de un fármaco no solo incide en el aspecto económico, sino también en la salud pública.

Aquellas reparaciones farmacéuticas que no aseguren su calidad, son un peligro potencial, pues el consumidor del producto no está capacitado para juzgar su calidad.

Así lo han comprendido las autoridades sanitarias de la mayoría de los países, por lo cual han dictado leyes y reglamentos al respecto, en donde se establecen las especificaciones y normas de calidad que deben tener los productos farmacéuticos.

Generalmente se han adoptado como oficiales Farmacopeas extranjeras de reconocida idoneidad, con un alto nivel científico y un profundo conocimiento farmacéutico.

Control Estadístico de la Calidad

La ciencia ha estado estrechamente enlazada con la estadística desde sus orígenes pues ha sido la forma universal de describir y explicar los resultados obtenidos de cualquier experimentación. La producción masiva de medicamentos y las especificaciones internacionales y nacionales de calidad de los productos y los procesos es cada vez más estrictas por lo que se requiere del uso de herramientas estadísticas que permitan darle veracidad y calidad a los productos obtenidos.

Es por ello que las técnicas estadísticas para el control de calidad y control de los procesos en la producción de medicamentos es tan importante, ya que permite dar respuesta sobre la precisión y robustez de los resultados obtenidos y permite determinar si los análisis y los procesos están bien diseñados.

Para llevar a cabo el análisis de numerosos datos, es necesario conocer cuáles son las técnicas de exploración más efectivas y como evaluar variables y determinar si existe relación entre ellas. Es por ello que la estadística permite, recoger, presentar, analizar e interpretar datos experimentales y hacerlos útiles como criterios de decisión.

En los últimos años, se ha producido un gran desarrollo en la metodología estadística que abarca tanto la aplicación de técnicas estadísticas más sensibles como el desarrollo de diseños flexibles y métodos estadísticos más refinados (Robaina y Fors, 2011). El capítulo presenta definiciones y conceptos fundamentales en estadística que puedan ser utilizados para la interpretación de datos, como son: la media, mediana, probabilidad, distribución de frecuencias y otros (Sokal y Rohlf, 1981).

En este capítulo se pretende que el estudiante aprenda, conozca y ponga en práctica conceptos generales de la estadística, usando para ello datos obtenidos en cualquier experimentación.

Definiciones y Conceptos

La estadística es la parte de las matemáticas que estudia métodos para interpretar datos obtenidos de investigaciones o experimentos, es decir los datos obtenidos de un trabajo de experimentación, en los que no se puede predecir el resultado, aunque se realicen siempre en las mismas condiciones, con el fin de extraer de ellos una conclusión. Un ejemplo de ello es: se obtienen 150 valores de glicemia en ratas tratadas con un extracto de la planta *Phyllanthus niruri*, los datos por si solos no permiten determinar cuál es la respuesta de las ratas al extracto si no se una el análisis estadístico para tener una conclusión o rechazar una hipótesis.

Clasificación de la Estadística

La Estadística se clasifican en:

- Estadística Descriptiva o Deductiva: Se refiere a la recolección, presentación, descripción y análisis de un grupo de datos sin sacar conclusiones o inferencias sobre un grupo mayor.

Ejemplo: Estadística de las 150 ratas tratadas con extracto *Phyllanthus niruri*, niveles de glicemia de los estudiantes de una escuela, el peso de los estudiantes de la escuela de bioquímica y farmacia, la edad de las personas, una población, el sexo de cada alumno de un determinado colegio, distribución de frecuencias de edades de 100 pacientes.

- Estadística Inductiva o Inferencial: Se utiliza para lograr generalizaciones acerca del todo, examinando solo una parte. Trata de las condiciones bajo las cuales a partir de una muestra representativa, se pueden deducir conclusiones válidas sobre la población.

Ejemplo: los niveles de hemoglobina glicosilada de los pacientes con diabetes que acuden a los centros de atención primaria en la

provincia de El Oro. Para realizar este estudio se tomará un número representativo de personas de todas aquellas que padecen diabetes en la provincia de El Oro, esta cantidad de pacientes representaría la muestra de la población.

Población y Muestra

Población: Es un conjunto de elementos que tienen características comunes, al menos una. Conjunto de individuos o personas que presenta diabetes en un determinado lugar

Muestra: es el conjunto menor de individuos (subconjunto de la población). Personas sometidas al análisis de algún análisis de laboratorio.

Ejemplo:

1. Van a ser una entrevista a los trabajadores de laboratorios clínicos, en este caso la población vendría a ser los trabajadores de los laboratorios de una localidad, mientras que un conjunto de trabajadores escogidos vendría a ser una muestra.

2. Van a hacer una encuesta a los alumnos de todos los colegios de Machala, lo cual vendría a ser una población, mientras que la muestra vendría a ser un grupo de alumnos representante de cada colegio de Machala.

Variable Estadística y Clasificación

Una Variable es una característica (magnitud, vector o número) que puede ser medida y según como se observe, puede variar su valor en diferentes casos como personas, lugares o cosas.

Según la Escala de Medición, las variables pueden ser:

Variables Cualitativas: Son las que expresan distintas cualidades, características o modalidad. Cada modalidad que se presenta se denomina atributo o categoría y la medición consiste en una clasificación de dichos atributos. Las variables cualitativas pueden ser ordinales y nominales.

- **Variable Cualitativa Ordinal:** La variable puede tomar distintos valores ordenados siguiendo una escala establecida, aunque no es necesario que el intervalo entre mediciones sea uniforme. Las variables ordinales pueden ser dicotómicas cuando sólo pueden tomar dos valores posibles como sí y no, hombre y mujer. Las variables ordinales son politómicas cuando pueden adquirir tres o más valores como por ejemplo, leve, moderado, grave.

- **Variable Cualitativa Nominal:** En esta variable los valores no pueden ser sometidos a un criterio de orden como por ejemplo los colores, el lugar de residencia.

Variables Cuantitativas: Son las que se expresan mediante cantidades numéricas. Las variables cuantitativas además pueden ser:

- **Variable Discreta:** Es aquella que presenta separaciones o interrupciones en la escala de valores que puede tomar. Estas separaciones o interrupciones indican la ausencia de valores entre los distintos valores específicos que la variable pueda asumir.

- **Variable Continua:** Es aquella que puede adquirir cualquier valor dentro de un intervalo especificado de valores.

Según la manipulación del investigador, las variables también pueden ser:

- **Variable Independiente:** Es la variable o las variables que el investigador controla y servirá para establecer agrupaciones en una investigación. También son aquellas variables que identifican intrínsecamente a los casos o sujetos en un experimento.

- **Variable Dependiente:** Son aquellas que sirven para establecer agrupaciones en una investigación. También son aquellas variables que identifican intrínsecamente a los casos o sujetos en un experimento.

- **Variable de Confusión:** Es una variable que modifica a la variable independiente y de no tenerse en cuenta adecuadamente puede alterar los resultados por medio de un sesgo.

Frecuencia

La frecuencia, es una medida para indicar el número de repeticiones de cualquier fenómeno o suceso periódico en la unidad de tiempo. Para calcular la frecuencia de un evento, se contabilizan un número

de ocurrencias de este teniendo en cuenta un intervalo temporal, luego estas repeticiones se dividen por el tiempo transcurrido.

Un método alternativo para calcular la frecuencia es medir el tiempo entre dos repeticiones (periodo) y luego calcular la frecuencia (f) recíproca de esta manera:

$$f = \frac{1}{T}$$

Donde T es el periodo de la señal.

Distribución de frecuencias: La distribución de frecuencia es la representación estructurada, en forma de tabla, de toda la información que se ha recogido sobre la variable que se estudia.

Las Frecuencias se clasifican en:

- Frecuencia Absoluta: La frecuencia absoluta de una variable estadística es el número de veces que aparece en la muestra dicho valor de la variable, la representaremos por n_i

- Frecuencia Absoluta Acumulada: Para poder calcular este tipo de frecuencias hay que tener en cuenta que la variable estadística ha de ser cuantitativa o cualitativa ordenable. En otro caso no tiene mucho sentido el cálculo de esta frecuencia. La frecuencia absoluta acumulada de un valor de la variable, es el número de veces que ha aparecido en la muestra un valor menor o igual que el de la variable y lo representaremos por N_i

- Frecuencia Relativa: La frecuencia absoluta, es una medida que está influida por el tamaño de la muestra, al aumentar el tamaño de la muestra aumentará también el tamaño de la frecuencia absoluta. Esto hace que no sea una medida útil para poder comparar. Para esto es necesario introducir el concepto de frecuencia relativa, que es el cociente entre la frecuencia absoluta y el tamaño de la muestra. La denotaremos por f_i

$$f_i = \frac{n_i}{N}$$

- Frecuencia Relativa Acumulada: Al igual que en el caso anterior la frecuencia relativa acumulada es la frecuencia absoluta acumulada dividido por el tamaño de la muestra, y la denotaremos por F_i

$$F_i = \frac{N_i}{N}$$

- **Frecuencia Porcentual:** Se conoce con este nombre al tanto por ciento de las veces que se ha obtenido un determinado resultado. Se la obtiene multiplicando por 100 la frecuencia relativa y se representa por $n \%$

Con las definiciones dadas anteriormente, se puede organizar los datos del experimento en una tabla de frecuencias de la siguiente manera.

En la Estadística Descriptiva, sistemáticamente observaremos los datos, para lo cual es conveniente ordenarlos en una tabla y resumirlos en un gráfico que facilite su interpretación.

En efecto, supongamos el experimento aleatorio consistente en anotar las calificaciones de Toxicología de un conjunto de 50 estudiantes. Los resultados que se obtenido son:

Tabla 1. Calificación de notas (escala del 1-10) de 50 estudiantes del curso de toxicología

Estudiante	Nota	Estudiante	Nota	Estudiante	Nota	Estudiante	Nota	Estudiante	nota
1	10	11	10	21	8	31	2	41	8
2	10	12	9	22	9	32	9	42	8
3	10	13	10	23	8	33	10	43	8
4	4	14	10	24	5	34	9	44	8
5	9	15	10	25	7	35	8	45	5
6	4	16	8	26	10	36	9	46	9
7	10	17	6	27	10	37	7	47	5
8	9	18	6	28	1	38	9	48	3
9	10	19	7	29	1	39	10	49	3
10	8	20	8	30	2	40	9	50	10

Para continuar con el análisis de los datos obtenidos en necesario agrupar de acuerdo a número de estudiantes que obtuvieron cada calificación.

Tabla 2.- Agrupación de estudiantes por calificación, del curso de toxicología

Número de estudiantes	Calificación
2	1
2	2
2	3
2	4
3	5
2	6
3	7
10	8
10	9
14	10

Una vez agrupados los estudiantes de acuerdo a la calificación obtenida se procede a construir la tabla de frecuencias, haciendo los cálculos como se señaló anteriormente.

Tabla 3. Frecuencia de notas de 50 estudiantes de toxicología.

Xi	Fi	Ni	Fi	Ni	N %
1	2	0,04	2	0,04	4%
2	2	0,04	4	0,10	4%
3	2	0,04	6	0,12	4%
4	2	0,04	8	0,16	4%
5	3	0,06	11	0,22	6%
6	2	0,04	13	0,26	4%
7	3	0,06	16	0,32	6%
8	10	0,20	26	0,52	20%
9	10	0,20	36	0,72	20%
10	14	0,28	50	1,0	28%
Total	50	1,0			100%

Ahora con la tabla anterior se podrá visualizar de una forma más sencilla cual fue el comportamiento general del curso de toxicología. La tabla señala que el 68% de los estudiantes aprobaron el examen con una nota mayor de 8 puntos y de esta manera podrá sacar conclusiones.

Representaciones Gráficas

Los resultados obtenidos en la tabla 3, se podrían ver con mucha mayor claridad si se representan gráficamente. Los principales tipos de representaciones gráficas que se pueden hacer son: grafico de frecuencias absolutas o cualquier otro tipo de las frecuencias definidas.

a) Diagramas de Barras.- En este tipo de gráfico se colocan los valores de la variable x_i en el eje de abscisas y en el eje de ordenadas los valores de las frecuencias y_i , de esta manera se obtiene la figura 1

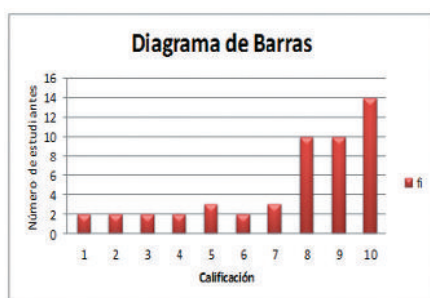


Figura 1. Diagrama de barras de la calificación de notas de 50 estudiantes

b) Polígonos de Frecuencias.- Se obtienen si unimos los puntos medios de las bases superiores de las barras en el diagrama anterior:

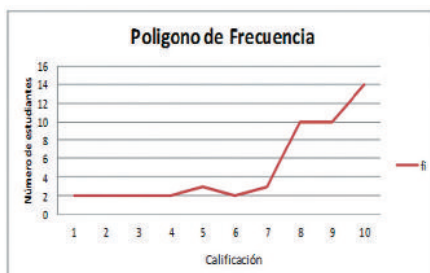


Figura 2. Polígono de frecuencia de la calificación de 50 estudiantes

c) Diagramas de Sectores.- Se obtienen dividiendo la circunferencia en tantas partes como valores tenga la variable, de manera que el área de cada sector obtenido sea proporcional a la frecuencia respectiva.

Para obtener el ángulo central que ha de ocupar cada sector, se calcula la proporcionalidad directa de la siguiente manera:

Si a 360: le corresponde una frecuencia 50

A x: le corresponderá la frecuencia f_i

De manera que se tiene lo siguiente:

$$x = \frac{f_i \cdot 360}{50}$$

Así, por ejemplo para una frecuencia de 2, obtenemos:

$$X = \frac{2 \times 360}{50} = 14,4^\circ$$

Luego con ayuda de un semicírculo graduado, se llevan los ángulos obtenidos a la circunferencia. Sale un gráfico parecido al siguiente:

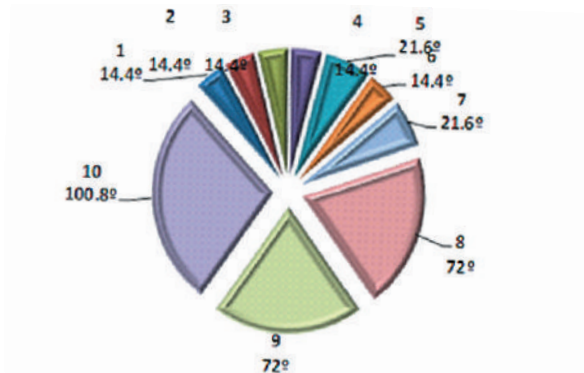


Figura 3. Diagrama de sectores de la frecuencia relativa acumulada de los estudiantes en relación a la calificación obtenida

d) Pictogramas.- Es como el diagrama de barras donde se sustituyen las mismas por un dibujo de altura proporcional a las frecuencias y que hace más intuitiva la interpretación de los resultados. Así podíamos sustituir las barras por dibujos de libros, por ejemplo.

Parámetros Estadísticos

En Estadística es muy útil la notación con subíndices. El símbolo x_i (léase “x sub i”) denota cualquiera de los n valores $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ que una variable x puede tomar. La letra “i” en x_i puede representar cualquiera de los números 1, 2, 3,... n y se llama subíndice.

También es muy frecuente el uso del símbolo de sumatorio $\sum_{i=1}^n x_i$ para indicar la suma de todas las xis desde i=1 hasta i=n, es decir, por definición:

$$\sum_{i=1}^n x_i = x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n$$

Puesto que las representaciones gráficas no siempre consiguen ofrecer una información completa de una serie de datos, es necesario analizar procedimientos numéricos que permitan resumir toda la información del fenómeno en estudio en unos números llamados parámetros estadísticos. Los parámetros estadísticos pueden ser de dos clases:

a) Medidas de Centralización.- Que representan a toda la distribución. Los más importantes son la media aritmética, la mediana y la moda.

b) Medidas de Dispersión.- Que indican si los valores están agrupados o dispersos. Los más importantes son la varianza y la desviación típica.

1) La Moda: Es el valor de la distribución de frecuencias que tiene mayor frecuencia absoluta. En el ejemplo anterior, la moda es $M_o=5$, pues es a esta nota a la que corresponde una mayor frecuencia. Si a dos o más valores les corresponde la misma frecuencia máxima, la distribución se llama bimodal o multimodal.

2) La Media Aritmética.- Se llama así a la suma de todos los valores dividida por el número total de los mismos. Para una tabla de frecuencias en la que a cada valor de la variable x_i , le corresponda una frecuencia absoluta f_i , la media (que se representa por $\bar{x}$), se calcula así:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i \cdot f_i}{\sum_{i=1}^n x_i} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i \cdot f_i}{N}$$

Así, para los datos de la tabla del ejemplo anterior, se calcula la media aritmética de la siguiente manera:

Tabla 4. Cálculo de la sumatoria total de las notas obtenidas por los 50 estudiantes de toxicología.

Xi	Fi	Xi. Fi
1	2	2
2	3	6
3	3	9
4	9	36
5	12	60
6	9	54
7	6	63
8	3	24
9	1	9
10	2	20
	N=50	$\sum_{i=1}^{10} x_i \cdot f_i = 283$

La media aritmética es: $\bar{x} = \frac{283}{50} = 5,66$

3) La Mediana.- Es un número M_e tal que al menos la mitad de los valores de la distribución es inferior o igual a M_e , y al menos la mitad es superior o igual a M_e .

Para calcular la mediana, se ordenan los datos de menor a mayor. Si hay un número impar de ellos, la mediana es el que ocupa el lugar central. Si su número es par, se toma la media aritmética de los dos valores centrales. En el ejemplo anterior, dado que hay N=50 valores y se trata de un número par, los dos valores centrales son los que ocupan las posiciones 25 y 26. Mirando la tabla de frecuencias absolutas acumuladas vemos que ambos corresponden al valor 5 (ya que menores o iguales que él hay 29), por tanto:

$$M_e = \frac{5+5}{2} = 5$$

Para concluir este apartado, hemos obtenido en nuestro ejemplo que:

$$M_o = 5$$

$$\bar{x} = 5,66$$

$$M_e = 5$$

Que son las tres medidas de centralización.

4) Varianza.- Se define la varianza de una distribución de frecuencias al número obtenido de la siguiente expresión:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \cdot f_i}{N}$$

A la raíz cuadrada de la varianza se la denomina desviación típica, o sea:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \cdot f_i}{N}}$$

Cuanto mayor sea la desviación típica, más alejados están los valores de la distribución de su valor medio, es decir, mayor es el error que se comete al sustituirlos todos por su media aritmética. Para nuestro ejemplo, calcularíamos la desviación típica así:

Tabla 5. Cálculo de la desviación típica de las notas obtenida por los 50 estudiantes de toxicología

xi	Fi	xi. fi	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$	$(x_i - \bar{x})^2 \cdot f_i$
1	2	2	-4,66	21,7156	43,4312
2	3	6	-3,66	13,3956	40,1868
3	3	9	-2,66	7,0756	21,2268
4	9	36	-1,66	2,7556	24,8004
5	12	60	-0,66	0,4356	5,2272
6	9	54	0,34	0,1156	1,0404
7	6	63	1,34	1,7956	10,7736
8	3	24	2,34	5,4756	16,4268
9	1	9	3,34	11,1556	11,1556
10	2	20	4,34	18,8356	37,6712
	N=50	$\sum_{i=1}^{10} x_i \cdot f_i =$			$\sum_{i=1}^{10} (x_i - \bar{x})^2 \cdot f_i =$ 211,94

Con lo que se tiene:

$$s^2 = \frac{211,94}{50} = 4,2388$$

$$s = \sqrt{4,2388} = 2,0588$$

Probabilidad

Un experimento se llama aleatorio cuando se conocen todos sus posibles resultados, pero no puede predecirse cuál de ellos se producirá en una experiencia concreta.

Al lanzar un dado, sabemos que pueden salir 1, 2, 3, 4, 5, ó 6, pero en una tirada concreta nadie puede asegurar el resultado que saldrá.

Se denomina Suceso Elemental a cada uno de los posibles resultados de un experimento aleatorio y que no se pueden descomponer en otros más simples. El conjunto de todos los sucesos elementales se llama Espacio Muestral E. Al lanzar un dado, “salir número par” es un suceso, pero no elemental, ya que puede descomponerse en otros más simples {2, 4, 6}. Los sucesos elementales que forman el espacio muestral son:

$$E = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$$

Suceso.- Es cualquier subconjunto del espacio muestral. Al propio espacio muestral se le llama Suceso Seguro (siempre ocurre); al suceso que no puede ocurrir se lo conoce como Suceso Imposible y se representa por $\emptyset$.

La probabilidad de un suceso, es la frecuencia a la que tiende ocurrir el suceso si se repite indefinidas veces. La probabilidad es una medida de la incertidumbre de un suceso futuro y está íntimamente ligada con la frecuencia con la que el suceso se ha presentado en el pasado.

Si se preguntara cual es la probabilidad de que un estudiante del curso de toxicología reprobara un examen de toxicología en un futuro, conociendo los resultados de la tabla 1 se pudiera decir que:

Conociendo que sólo 8 de los estudiantes presentaron una nota menor que 5, se tendría:

$$P = 8/50 = 0,16$$

Mientras que la probabilidad de que un estudiante aprobara el examen es:

$$P=42/50 = 0,84$$

Estas probabilidades podrían ocurrir en un futuro, pero como se sabe que en todos los sucesos, existen muchos factores que determinan la ocurrencia de los sucesos esto podría cambiar.

Tabla de Valores Agrupados.

Intervalo.- Es cada uno de los grupos en que se han reunido los valores de la variable. Para determinar el valor del intervalo se debe determinar primero el rango de la variable que es la diferencia entre el límite superior e inferior de la variable. Luego es necesario definir el número de intervalos con los que se construirá la tabla. Un número apropiado es de 10 o cercano a este valor.

Posteriormente se divide el rango por el número de intervalos eligiendo un número de intervalos apropiados para que el valor obtenido no sea fraccionario.

$$\text{Límite inferior } 2 = \text{Límite inferior } + \text{ tamaño}$$

$$\text{Límite superior } 1 = \text{Límite inferior } 2 - 1 \text{ unidad}$$

Normalmente el límite superior del último intervalo es, mayor que los demás, pues absorbe los últimos valores de la variable.

La Frecuencia Absoluta de un intervalo cualquiera de la variable en valores agrupados “fi”, es la suma de las frecuencias absolutas de todos los valores en el intervalo.

La Frecuencia Absoluta Total de cada distribución es la suma de las frecuencias absolutas ya sean de los valores o de los intervalos y es representada con la letra N.

La columna de la tabla contiene los intervalos de menor a mayor y la segunda columna consigna la frecuencia absoluta de cada intervalo.

La Frecuencia Absoluta Acumulada de un intervalo cualquiera es igual a la frecuencia absoluta de ese intervalo más la suma de las frecuencias absolutas de los intervalos anteriores a él.

La marca de un intervalo es la mitad de la suma de los límites superior e inferior de ese intervalo. Esta marca es una forma de caracterizar el intervalo.

Las tablas de distribución de frecuencia nos dan la siguiente información.

- Frecuencia Absoluta de cada valor o intervalo de la variable.
- Frecuencia Absoluta Total de la distribución.
- Frecuencia Relativa de cada valor o intervalo de la variable, dividiendo la frecuencia absoluta del valor o intervalo por la frecuencia absoluta total.
- Frecuencia Absoluta Acumulada de cada valor o intervalo.
- Representación gráfica de valores contenidos en tablas de distribución de frecuencias.

Este tipo de representación se efectúa en un gráfico de coordenadas.

Los valores de las variables, se representan en el eje de las abscisas, y en el eje de las ordenadas, se grafican los valores de la frecuencia.

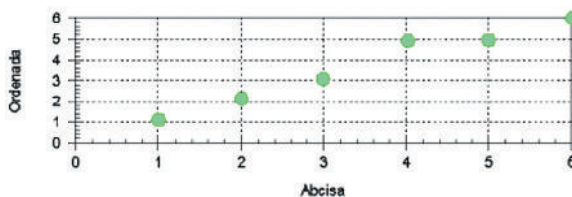
Para los valores no agrupados, existen tres tipos de gráficas.

- Nubes de punto.
- Diagramas de ordenadas.
- Polígonos de frecuencia.

Nube de Puntos La representación gráfica se realiza mediante un dibujo realizado en un sistema bidimensional de coordenadas cartesianas. En este tipo de diagramas cada punto representa la puntuación que el sujeto obtiene en las dos variables, determinando su puntuación por la lectura de los valores que aparecen en la escala vertical y horizontal. Por ejemplo supongamos los siguientes datos:

X	Y
1	1
2	2
3	3
4	5
5	5
6	6

La representación gráfica correspondiente sería:



De esta forma es sencillo verificar el tipo de relación que se establece entre las dos variables.

Características de la Nube de Puntos

Según la forma de la nube de puntos podemos obtener la siguiente información:

1. Conocer si existe una relación directa o inversa entre las variables;
2. Saber si esa relación es fuerte o débil.
3. Determinar si la relación se ajusta a un modelo lineal o bien a otro modelo matemático (Ej.: modelo curvilíneo).

Diagramas de Ordenadas

Polígonos de Frecuencias

Este gráfico se utiliza para el caso de variables cuantitativas, tanto discretas como continuas, partiendo del diagrama de columnas, barras o histograma, según el tipo de tabla de frecuencia manejada.

Características de los polígonos de Frecuencias

- No muestran frecuencias acumuladas.
- Se prefiere para el tratamiento de datos cuantitativos.
- El punto con mayor altura representa la mayor frecuencia.
- Suelen utilizarse para representar tablas tipo B.
- El área bajo la curva representa el 100% de los datos. El polígono de frecuencia está diseñado para mantener la misma área de las columnas. Analicemos una porción de nuestro gráfico para probar esta afirmación:

En el caso de valores agrupados, se establecen cuatro clases de gráficas: Nubes de punto, Diagramas de ordenadas, Histogramas y Polígonos de frecuencia.

Si en un polígono de frecuencia, aumentaran los puntos que constituyen la gráfica, es decir, si la variable fuera continua y no discreta, los segmentos que forman la línea quebrada, serían tan pequeños que esta representación pasaría a ser una curva.

Este tipo de representación se denomina Curva de Frecuencia. Este tipo de curvas pueden ser obtenidos en representación de valores no agrupados como agrupados.

Las representaciones gráficas se las puede clasificar en simétricas y en asimétricas.

Se denomina Simétrica, aquella representación que al ser doblada (lo que se denomina eje de simetría), la zona de representación a la derecha, coincide con la zona del lado izquierdo. La mayor parte de los procesos normales de producción, tienen distribuciones de frecuencia que representadas gráficamente, son representaciones simétricas.

En Control de Calidad, es importante el estudio de esta representación como son las curvas simétricas, la que recibe el nombre de Curva Normal o Campana de Gauss

Análisis de los Datos a Través de Cifras Indicadoras

Existen dos tipos de cifras indicadoras: las de posición y las de dispersión

Las cifras indicadoras de posición estas cifras establecen la posición de los valores respecto al origen de la variable considerada. Estas cifras pueden ser calculadas ya sea para valores agrupados y no agrupados como . Son varias, pero se trataran 2.

En el caso de valores no agrupados, es el valor de la variable que más se repite, lo que se conoce como Moda y se podría definir el valor de la variable que tiene la mayor frecuencia.

En el caso de valores agrupados, se debe ubicar primero el intervalo de mayor frecuencia el cual se conoce con el nombre de intervalo modal y luego se calcula la moda aplicando la fórmula:

$$Md = L + cj$$

L = Límite inferior del intervalo Modal

C = Tamaño del Intervalo = $Li_2 - Li_1$

$$J = \frac{P_1}{P_1 + P_2}$$

$$P1 = \text{fim} - \text{fim} - 1$$

$$P2 = \text{fim} - \text{fim} + 1$$

La otra cifra indicadora de posición, es la media aritmética que es expresada como X

El cálculo de X para Valores no Agrupados se realiza aplicando la fórmula:

$$\bar{X} = \frac{\sum x f}{n}$$

Para calcular la media aritmética de los Valores Agrupados, se aplica la siguiente fórmula:

$$\bar{X} = \frac{\sum mi \times fi}{N}$$

En ambos casos, la media aritmética calculada, se denomina Media Aritmética Ponderada, se puede obtener la media aritmética de las medias si se aplica la fórmula.

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\sum \bar{X}}{N(\bar{X})}$$

Existen diversas cifras indicadoras de dispersión, pero veremos dos:

Rango o Amplitud.- Es la diferencia entre el límite superior e inferior de la variable de un muestra y se expresa por la letra R.

Desviación Standard o Típica (σ).- Es otra cifra indicadora de dispersión y se la puede determinar por las siguientes fórmulas:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum x^2 \times f}{N} - \bar{X}^2}$$

Para Valores no Agrupados

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum mi^2 \times fi}{N} - \bar{X}^2}$$

Para Valores Agrupados

Cuando el valor de la desviación estándar es grande, mayor es la dispersión.

Ahora veremos las características de la curva de distribución normal.

- Simetría
- Eje de simetría, coincide con la posición de la ordeñada de mayor valor, la moda y la media aritmética.
- Los valores de menor frecuencia con los valores extremos de la variable.
- El área bajo la curva de distribución normal abarca el total de casos estudiados.
- Un parte de la rea bajo la curva, representará un porcentaje del total de casos tratados.

$$\bar{x} \sigma = 68,3\%$$

$$\bar{x} \sigma = 95,5\%$$

$$x \sigma = 99,7\%$$

Recordando dos conceptos de Control de Calidad, el valor nominal y la tolerancia.

Con la representación gráfica de la curva de distribución se puede conocer el porcentaje de productos dentro de la tolerancia y el porcentaje de productos defectuosos.

En el caso en que sea igual al valor nominal y la tolerancia coincida con los valores de σ , 2σ ó 3σ es fácil calcular el porcentaje de productos dentro de tolerancia.

En el caso en que σ sea igual al valor nominal y la tolerancia no coincida con los valores antes mencionados, aplicamos la curva normal patrón y la tabla de área respectiva.

La curva normal patrón tiene su eje de simetría en el origen, la variable se denomina Z y cada unidad corresponde a σ .

Para transformar los valores X a Z se recurre a la fórmula:

$$Z = \frac{X - \bar{X}}{\sigma}$$

Para calcular el porcentaje de productos dentro de tolerancia se siguen las siguientes etapas:

1. Al valor de σ se suma la mitad de la tolerancia y se obtiene un valor X .
2. Se calcula el valor Z correspondiente a X aplicando la fórmula antes mencionada.

3. Se ubica en la tabla de áreas de porcentajes que corresponde al valor Z que hemos obtenido.

4. Multiplicar por 2 el porcentaje obtenido en el paso anterior. Este valor indicará el porcentaje de productos dentro de tolerancia.

En el caso de que no sea igual al valor nominal, los cálculos se efectúan de la siguiente manera:

1. Se calculan los valores de tolerancia mínimos y máximos para el valor nominal.

2. Se obtiene el valor Z para cada valor límite.

3. Se ubica el porcentaje en la tabla de áreas de cada valor Z .

4. se suman los porcentajes obtenidos en la etapa anterior. Este valor indicará el porcentaje de productos dentro de tolerancia.

Tablas de Muestreo

Control de Recepción y Control de Salida

Todo producto que se reciba en la empresa industrial, y que sea incluido en la elaboración de productos tales como materias primas, excipientes, material de empaque o productos terminados, debe ser sometido a inspección.

La inspección, es un procedimiento que consiste en medir o comparar un producto respecto a sus especificaciones de calidad con el fin de aceptarlos o rechazarlos.

Existen diversos tipos de inspección:

- a. Inspección por Variables:
- b. Inspección por Atributos.
- c. Inspección por Muestreo.
- d. Inspección al Cien por Ciento.

Inspección por Variables

La mayoría de las veces los procesos industriales (o de otro tipo) puede beneficiarse con un programa de diagramas de control. Para implementar diagramas de control será necesario tener en cuenta

directrices esenciales como elegir el tipo adecuado de diagramas de control, determinar que característica del proceso habrá que controlar y definir en qué lugar del proceso habrán de incorporar los diagramas de control.

Una característica de calidad medible, como dimensión, peso volumen; etc., es una variable cuantitativa. Los diagramas de control para variables se usan para contrastar las características de calidad cuantitativas. Suelen permitir el uso de procedimientos de control más eficientes y proporciona más información respecto al rendimiento del proceso que los diagramas de control de atributos, que son utilizados para contrastar características cualitativas, esto es, características no cuantificables numéricamente.

Entre los diagramas de control por variables más importantes tenemos los siguientes:

- Gráficos de Medias $\bar{X}$
- Gráficos de Rangos R
- Gráficos de Desviaciones Típicas σ
- Gráficos de Medianas $\bar{X}$
- Gráficos de Individuos X

La inspección por Atributos

Es aquella en que una o varias características de calidad del producto, se clasifican como defectuoso o no defectuosos.

En la inspección por atributos, se emplean instrumentos de medición que solo tienen señalada la tolerancia, y por lo tanto la característica de calidad evaluada simplemente pasa o no pasa las especificaciones.

Los productos inspeccionados por atributos, han sido clasificados como defectuosos o no defectuosos.

Entre los diagramas de control por atributos más importantes tenemos:

- Gráfico de la proporción de unidades de gráfico p
- Gráfico del número de unidades defectuosas o gráfico np
- Gráfico del número de defectos c
- Gráfico del número de defectos por unidad u

Cuando la inspección por variables o por atributos, se efectúa en toda la población, se denomina Inspección al Cien por Ciento

Inspección por Muestreo

Conceptos Básicos de la Inspección por Muestreo

Población y Muestra

Población: Conjunto completo de individuos, objetos o medidas, que poseen alguna característica común observable.

Muestra: Es una parte de la población, seleccionada según una política determinada, intentando que sea representativa de la población.



Inspección

La disposición de un lote puede determinarse inspeccionando cada unidad ("inspección al 100%") o inspeccionando una muestra o porción del lote.

Ventajas de la Inspección por Muestreo

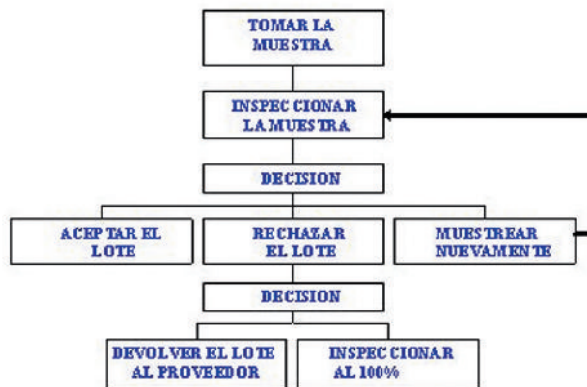
- Economía derivada de inspeccionar solo una porción del lote.
- Reducción del daño por manipuleo durante la inspección.
- Menos inspectores.
- Aplicable a ensayos destructivos.

• Rechazos a los proveedores o a las áreas de operaciones de lotes completos en lugar de devolver solamente los defectuosos, promoviendo así mayor motivación para la mejora.

Desventajas de la Inspección por Muestreo

- Riesgo de aceptar lotes “malos” y rechazar lotes “buenos”
- Requiere la elaboración de planes y documentación
- La muestra provee menos información sobre el producto que la inspección 100%

Proceso de Inspección por Muestreo



Muestreo Aleatorio

• La muestra debe ser el resultado de una selección aleatoria. Cada elemento debe tener la misma probabilidad de ser tomado durante el muestreo.

• Se emplean Tablas de Números Aleatorios que se confeccionan con computadoras.

• Están formadas por dígitos de 0 a 9, llamados dígitos aleatorios (tienen la misma probabilidad de ocurrencia y la ocurrencia o no de cualquier dígito es independiente de la ocurrencia o no de cualquier otro).

• Los dígitos se combinan para formar números de más de un dígito.

Planes de Muestreo

Por Atributos: Pasa-No Pasa.

- La unidad del producto se clasifica como defectuosa o no defectuosa cubriendo un amplio rango de características. Se expresa como porcentaje de defectuosos.

- Se hace referencia al número de defectos encontrados en la unidad inspeccionada. Se expresa como resultado de conteo o relación de defectos por unidad. Obviamente una unidad de producto que contiene uno o más defectos o no conformidades es una unidad defectuosa o no conforme.

Por Variables: Información de Mediciones.

- En general se expresa por el promedio y la desviación normal (standard) de la muestra. Se refiere a la distribución de una característica mensurable del producto inspeccionado.

Unidad de Muestreo

Es uno de los artículos, longitudes, áreas o volúmenes similares del material a inspeccionar. Según la forma de presentación del material, las unidades de muestreo pueden ser de los tipos siguientes:

- Unidad Aislada: un solo artículo.
- Unidad de Continuidad: porción de longitud o área especificada que se toma como unidad en el caso de materiales continuos como alambre, tela hilo, papel en bobinas, etc.
- Unidad de Granel: porción de peso o volumen especificado que se toma como unidad en el caso de material a granel como combustibles, granos, arena, etc.

Lote o Partida

Es una cantidad especificada de material de características similares que es fabricada bajo condiciones de producción presumiblemente uniformes, que se somete a inspección como un conjunto unitario.

Norma IRAM 15 - Inspección por Atributos

La norma establece diferentes niveles de inspección:

- Inspección Normal: no se tiene conocimiento definitivo de la calidad del material a inspeccionar.
- Inspección Simplificada: la calidad es mejor que la que corresponde al plan de muestreo adoptado.
- Inspección Estricta: la calidad no satisface el plan de muestreo adoptado.

Porcentaje defectuoso

$$p \% = \frac{\text{Nº de unidades defectuosas}}{\text{Nº de unidades inspeccionadas}} \times 100$$

Defectos en 100 Unidades

$$d \text{ 100} = \frac{\text{Nº de defectos}}{\text{Nº de unidades inspeccionadas}} \times 100$$

Nivel de Calidad Aceptable - AQL

Número de Aceptación (c): número que expresa la mayor cantidad de unidades defectuosas o defectos, admitida en el plan de muestreo adoptado, para la aceptación del lote con respecto a una determinada característica de calidad.

- Tamaño del Lote (N).
- Tamaño de la Muestra que hay que inspeccionar, y la decisión de aceptación del lote, (n).
- AQL: Máximo porcentaje defectuoso o el número máximo de defectos en 100 unidades, que para los fines de la inspección por muestreo, de por resultado la aceptación de los lotes sometidos a inspección.
- Letra Clave del Tamaño de la Muestra: Identifica un tamaño de muestra.

La decisión de aceptación o rechazo del lote, se basa en la comparación entre la cantidad de defectuosos encontrados en la muestra, y el criterio de aceptación del lote determinado en la tabla.

Definición del Plan de Muestreo

- El plan de Muestreo está caracterizado por el Nivel de Calidad Aceptable (AQL) establecido y la Letra Clave de Tamaño de Muestra.
- El AQL o la norma que lo contiene deben estar especificados en el contrato u orden de compra.
- Los AQL menores o iguales a 10 se expresan como porcentaje de defectuosos o en defectos en 100 unidades, según corresponda. Los mayores a 10 se expresarán en defectos en 100 unidades únicamente.
- Nivel de Inspección: Se empleará el nivel II salvo indicación en contrario de la norma o especificación.

Plan de Muestreo Simple para Inspección Normal

- Se inspeccionan todas las unidades de la muestra correspondiente al plan elegido (n)
- Si el número de unidades defectuosas en la muestra es menor o igual al número de aceptación, se aceptará el lote.
- Si el número de unidades defectuosas en la muestra es igual o mayor al número de rechazo, se rechazará el lote.

Las tablas de muestreo, señalan dos parámetros:

- a. El número de aceptación y
- b. El número de rechazo.

El número de Aceptación, es un valor tal, que si la cantidad de defectuosos en la muestra es igual o inferior al consignado en la tabla, se acepta el lote.

El número de Rechazo, en cambio, es un valor tal que si la cantidad de productos defectuosos en la muestra, es igual o superior al establecido, se rechaza el lote.

Para evaluar la calidad del producto, se trabaja con una ficha o formulario de control; enseguida se selecciona la muestra al azar, se inspecciona la muestra, se registran los datos obtenidos en la ficha de control, y se decide se aceptación o rechazo registrando la decisión.

En el caso de que el número de productos defectuosos esté comprendido entre el número de aceptación y el de rechazo, se acepta

el lote pero con reservas. En este caso, se debe revisar el plan de muestreo.

Plan de Muestreo por Variables

Los pasos de este plan, son similares al plan de muestreo por atributos.

Las tabla de Muestreo por Variables, consignan para cada nivel de calidad aceptable, el tamaño de la muestra para los tamaños del lote y un valor k que expresa el criterio de aceptación o rechazo. Para calcular este criterio, se aplica la fórmula:

$$X = \frac{\bar{x} - L}{\sigma} \geq k$$

$\bar{x}$ = Media Aritmética de la característica.

L = Límite Inferior de las especificaciones.

σ = Desviación Standard.

Cuando se aplica un plan de muestreo, es probable aceptar un lote malo y rechazar un lote bueno, ya que la proporción de productos defectuosos en la muestra, y la proporción de productos defectuosos en el lote, podrían no ser iguales.

La probabilidad de que un lote sea aceptado según un plan de muestreo, se llama probabilidad de aceptación.

La representación gráfica de las probabilidades de aceptación de un lote en función de los posibles porcentajes de productos defectuosos que contenga, se llama curva característica operante.

El riesgo del plan de muestreo, implica un riesgo para el fabricante, y también para el consumidor.

El riesgo del fabricante, es la probabilidad de rechazos de lotes conformes con el nivel de calidad aceptable.

El riesgo del consumidor, es la probabilidad que ofrece un plan de muestreo de aceptar lotes con una calidad no deseada.

Control del Proceso

Gráficos de Control. La variación que experimentan las unidades de un lote durante el proceso de elaboración, se debe a causas no asignables y causas asignables.

Las causas no asignables son aquellas que no se pueden eliminar y están siempre presentes en todo proceso de fabricación.

Las causas asignables son aquellas causas que se pueden eliminar. Una manera de detectar causas asignables es graficar la curva de frecuencia del proceso. Si existen este tipo de causas la curva obtenida no seguirá la curva de distribución normal.

En el caso de que existan solo causas no asignables la distribución de frecuencias de valores seguiría, aproximadamente, la curva de distribución normal;

Basándose en esta propiedad se han diseñado los gráficos de control, estableciendo los límites de -3 y $+3$ para el control de calidad del proceso.

Los gráficos del control de calidad son herramientas estadísticas empleadas durante el proceso de fabricación que permiten visualizar la variabilidad de este, indicando en qué casos deben tomarse medidas correctivas.

Los gráficos de control de calidad se deben establecer y mantener para cada característica importante de calidad del producto.

Gráficos de Control X y R.

Este gráfico de control consiste en mediciones por variables de una cantidad de muestras numerosas, con un pequeño tamaño de unidades.

De estas mediciones se obtiene el promedio y la amplitud (X y R)

Luego se determina la media de las medias y el promedio de la amplitud.

Con estos valores se determinan los límites de control para la media y la amplitud con las siguientes fórmulas:

Medias	Límite Inferior = $\bar{x} - A_2 R$ Media = $\bar{x}$ Límite Superior = $\bar{x} + A_2 R$
Amplitudes	Límite Inferior = $D_3 R$ Línea Central = R Línea Superior = $D_4 R$

Con estos valores se llevan a una hoja cuadriculada trazando una línea central para $\bar{\bar{X}}$ (doble raya) y $\bar{R}$ (raya) y sus respectivas líneas superior e inferior para los límites respectivos.

Para calcular si el proceso está dentro de las especificaciones se recurre a la fórmula:

$$\sigma = \frac{r}{d}$$

Los valores A2, D3, D4, y D2 se obtienen en tablas apropiadas.

Gráfico de Control p

Para los gráficos p se deben sacar muestras representativas (mínimo 10) de tamaño n, mayor de 40 y generalmente menor de 100. Lo más adecuado es que este tamaño sea constante. En el caso en que este tamaño sea variable se considera el promedio para calcular los límites de control. Se calcula el porcentaje de productos defectuosos en cada muestra y el porcentaje promedio total en las muestras. El porcentaje promedio se ubica en la línea central y los límites de control se calculan por la fórmula:

$$\text{Límites de control} = \sqrt{\frac{P \pm [P(100 - P)]}{n}}$$

Para determinar en ambos gráficos de control si en proceso está o no bajo control, se observa la gráfica obtenida en el proceso.

Para que un proceso éste bajo control deben reunirse los siguientes requisitos

- Todos los puntos obtenidos deben estar entre los límites de control.
- No deben existir más de 8 puntos seguidos sobre o bajo la línea central.

Validación de Métodos Analíticos

Generalidades

Hoy en día los laboratorios deben demostrar que sus métodos analíticos proporcionan resultados confiables y adecuados para su finalidad y propósito perseguido ya que las decisiones que se toman, están basadas en la información que estos datos proporcionan. La validación de las metodologías junto a otras actividades englobadas en el control del aseguramiento de la calidad, permite demostrar a los laboratorios que sus métodos analíticos proporcionan resultados fiables.

Validar un método consiste en verificar y documentar su validez, esto es, su adecuación a unos determinados requisitos previamente establecidos por el usuario para poder resolver un problema analítico particular. Estos requisitos son los que definen los parámetros o criterios de calidad que debe poseer un método a utilizar para resolver el problema analítico. Estos criterios de calidad pueden ser de dos tipos: Estadístico o Operativo/económico

Definiciones:

Especificidad.- Habilidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de componentes que se puede esperar que estén presentes. Típicamente éstos pueden incluir impurezas, productos de degradación, la matriz, etc.

Exactitud (Veracidad).- Expresa la cercanía entre el valor que es aceptado, sea como un valor convencional verdadero (material de referencia interno de la firma), sea como un valor de referencia aceptado (material de referencia certificado o estándar de una farmacopea) y el valor encontrado (valor promedio) obtenido al aplicar el procedimiento de análisis un cierto número de veces.

Intervalo de Linealidad.- Ámbito entre la menor y la mayor concentración de analito en la muestra (incluyendo éstas concentraciones) para las cuales se ha demostrado que el procedimiento analítico tiene el nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad.

Limite de Cuantificación.- Cantidad más pequeña del analito en una muestra que puede ser cuantitativamente determinada con exactitud aceptable. Es un parámetro del análisis cuantitativo para niveles bajos de compuestos en matrices de muestra y se usa particularmente para impurezas y productos de degradación. Se expresa como concentración del analito.

Limite de Detección.- Cantidad más pequeña de analito en una muestra que puede ser detectada por una única medición, con un nivel de confianza determinado, pero no necesariamente cuantificada con un valor exacto. Es comúnmente expresado como concentración del analito.

Linealidad.- Habilidad (dentro de un ámbito dado) del procedimiento analítico de obtener resultados de prueba que sean directamente proporcionales a la concentración de analito en la muestra.

Material de Referencia (Patrón Terciario).- Material o sustancia, en el cual una o más de sus propiedades están suficientemente bien establecidas para que sea usado en la calibración de un aparato, la estimación de un método de medición o para asignar valores a los materiales.

Material de Referencia Certificado (Patrón Secundario).- Material en el que los valores de una o más de sus propiedades están certificados por un procedimiento técnicamente validado, bien sea que este acompañado de, o pueda obtenerse, un certificado u otra documentación emitida por un ente certificador.

Material Estándar de Referencia (Patrón Primario).- Material emitido por la Oficina Nacional de Normas de Estados Unidos (U.S National Bureau of Standards) cuyo nombre fue cambiado recientemente

a Instituto Nacional para Normas y Tecnología (National Institute for Standards and Technology, NIST.)

Método Analítico.- Adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado.

Parámetros de Desempeño Analítico.- Características de validación que necesitan ser evaluadas y que típicamente corresponden a la siguiente lista: exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de Cuantificación, linealidad, intervalo de linealidad y robustez.

Libros Oficiales.- Los aprobados mediante el decreto 28466-S y sus modificaciones.

Precisión.- expresa la cercanía de coincidencia (grado de dispersión) entre una serie de mediciones obtenidas de múltiples muestreos de una misma muestra homogénea bajo condiciones establecidas. Puede considerarse a tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

Debe determinarse utilizando muestras originales y homogéneas. Sin embargo, si no es posible obtener una muestra homogénea puede ser determinada usando muestras preparadas o una disolución de la muestra.

Precisión Intermedia.- Precisión obtenida dentro del laboratorio por diferentes analistas, diferentes equipos, días distintos con la misma muestra homogénea.

Procedimiento Analítico.- Forma en que se realiza el análisis. Debe describir en detalle los pasos necesarios para realizar cada prueba analítica. Puede incluir, pero no necesariamente los siguientes conocimientos: características de la muestra, preparación de los estándares de referencia y reactivos, uso de los aparatos o instrumentos, generación de la curva de calibración, uso de fórmulas para los cálculos.

Procedimiento Analítico Oficial.- Procedimiento analítico estandarizado contenido en una Farmacopea oficial o libros oficiales. Se les supone validados y los laboratorios que los utilizan no están obligados a validar la exactitud de los mismos, solamente demostrar su aptitud para aplicarlos, validando la linealidad y precisión del sistema.

Repetibilidad (Repetitividad).- Precisión obtenida bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo (mismo día), por un mismo analista, en la misma muestra homogénea y en el mismo equipo.

Reproducibilidad.- Expresa la precisión entre laboratorios como resultado de estudios interlaboratoriales diseñados para estandarizar la metodología.

Robustez.- Medida de la capacidad de un procedimiento analítico de permanecer inafectado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método y provee una indicación de su fiabilidad en condiciones de uso normales.

Selectividad.- Describe la habilidad de un procedimiento analítico para diferenciar entre varias sustancias en la muestra y es aplicable a métodos en los que dos o más componentes son separados y cuantificados en una matriz compleja.

Sesgo.- Se usa en el sentido de exactitud de un promedio a largo plazo (valor esperado) de una serie de promedios. Es la diferencia en el valor esperado (teóricamente igual al promedio de un número infinito de valores individuales independientes) del valor verdadero, correcto o asumido.

Sistema Analítico.- Está compuesto por: equipos, reactivos, materiales, documentos, patrones, materiales de referencia, analistas y variables operativas, que se utilizan en un método de análisis.

Técnica Analítica.- Principio científico que se ha encontrado útil para proveer información sobre la composición de un determinado producto o material

Validación.- Confirmación que se da por la recopilación y análisis de la evidencia objetiva de que se cumplen los requisitos particulares para el uso específico propuesto.

Principios Básicos de la Validación de Métodos

Especificación y Ámbito de Validación

La validación se aplica a un protocolo definido para determinar un analito específico y el rango de concentraciones en un tipo de material de prueba particular utilizado para un propósito específico.

En general, la validación debe comprobar que el método se comporte de forma adecuada para la finalidad perseguida en todo el conjunto

de concentraciones del analito y de materiales de ensayo a los que se aplica. Por consiguiente, estas características, junto con todos los criterios de adecuación al propósito, deben especificarse en su totalidad antes de realizar la validación.

Hipótesis de Ensayo

Además de facilitar las cifras de rendimiento que indican la adecuación al propósito, y que imperan en el uso práctico de los datos de validación, los estudios de validación actúan como una demostración objetiva de todas las hipótesis en las que se basa un método analítico. Por ejemplo, si debe calcularse un resultado a partir de una simple recta de calibración, se supone implícitamente que el análisis está exento de sesgos significativos, que la respuesta es proporcional a la concentración de analito y que la dispersión de errores aleatorios es constante en todo el rango de interés. En la mayoría de casos, dichas hipótesis se establecen a partir de la experiencia acumulada durante el desarrollo del método o durante un largo período de tiempo, de manera que son razonablemente fiables. No obstante, la buena ciencia de las mediciones confía en hipótesis probadas. Por este motivo muchos estudios de validación se basan en pruebas de hipótesis estadísticas, cuyo objetivo es ofrecer una comprobación básica de que las hipótesis sobre los principios del método no contienen defectos graves.

Esta nota aparentemente abstrusa (de difícil comprensión), reviste una importante implicación práctica: es más fácil comprobar una hipótesis fiable al principio que ‘demostrar’ que una hipótesis particular es correcta.

Así, cuando existe una largo historial de éxitos en el uso de una técnica analítica particular (como el análisis por cromatografía de gases o los métodos de digestión de ácidos) en un rango de analitos y matrices, las comprobaciones de validación se consideran justificadamente pequeñas pruebas preventivas. Al contrario, en ausencia de experiencia, el estudio de validación debe ofrecer pruebas claras de que las hipótesis tomadas son adecuadas para los casos particulares objeto del estudio, y, en general, es preciso estudiar todo el conjunto de circunstancias de manera detallada. Así pues, la extensión de los

estudios de validación necesarios en un caso determinado dependerá, en parte, de la experiencia acumulada en la técnica analítica empleada.

En los siguientes comentarios se dará por sentado que el laboratorio tiene una dilatada experiencia en la técnica en cuestión y que el propósito de cualquier prueba significativa es comprobar que no existen pruebas determinantes para descartar las hipótesis en las que se basa un protocolo particular.

El analista deberá tener en cuenta que puede ser preciso realizar comprobaciones más exhaustivas si se emplean técnicas de medición menos conocidas o establecidas.

Fuentes de Error en el Análisis

Los errores en las mediciones analíticas surgen de diferentes fuentes* y a distintos niveles de organización. Una manera práctica de representar estas fuentes (para una concentración de analito específica) es la siguiente+24:

Error aleatorio de medición (repetibilidad):

- Sesgo de ejecución;
- Sesgo del laboratorio;
- Sesgo del método;
- Efecto de variación de la matriz.

Aunque estas diferentes fuentes no son necesariamente independientes, esta lista sirve para comprobar hasta qué punto un estudio de validación determinado estudia las fuentes de error.

El término “repetibilidad” (durante la ejecución) incluye las contribuciones de cualquier parte del procedimiento que varía durante una ejecución, incluidas las contribuciones procedentes de errores gravimétricos y volumétricos conocidos, de la heterogeneidad del material de prueba y de la variación en las etapas de tratamiento químico del análisis, y se observa fácilmente en la dispersión de los análisis replicados. El efecto de ejecución se explica por las variaciones cotidianas en el sistema analítico, como los cambios de analistas o de lotes de reactivos, el recalibrado de los instrumentos y el entorno del laboratorio (p. ej.: cambios en la temperatura). En la validación en un solo laboratorio, el efecto de ejecución suele estimarse realizando un

experimento diseñado con análisis replicados de un material apropiado en varias ejecuciones independientes.

La variación entre laboratorios se deriva de factores como las variaciones en los estándares de calibrado, las diferencias entre las interpretaciones locales de un protocolo, los cambios en el equipo o los reactivos, o de factores del entorno, como las diferencias en las condiciones climáticas medias. La variación entre laboratorios se considera como una realidad evidente en los resultados de ensayos colectivos (estudios de rendimiento del método) y en los ensayos de aptitud. Además, en ocasiones sus resultados permiten detectar variaciones entre métodos.

Generalmente, la repetibilidad, el efecto de ejecución y el efecto de laboratorio son de magnitud comparable, de modo que ninguno de ellos puede obviarse si se desea realizar una validación segura. En el pasado se tendía a despreciar algunos aspectos, en particular al estimar y plasmar la información sobre la incertidumbre. Esto provocaba unos intervalos de incertidumbre demasiado elevados. Por ejemplo, tal como se realiza normalmente, el ensayo colectivo no ofrece una imagen completa debido a que los factores de incertidumbre procedentes del sesgo del método y de la variación de la matriz no se estiman en los ensayos colectivos y deben estudiarse de forma independiente (en general, a priori en un estudio en un solo laboratorio). En la validación en un solo laboratorio existe el riesgo específico de no tener en cuenta el sesgo del laboratorio, y este elemento suele ser el mayor factor individual de incertidumbre de entre los anteriormente señalados. Por tanto, debe prestarse una especial atención al sesgo del laboratorio en la validación en un solo laboratorio.

Además de los problemas antes citados, la validación de un método se limita al ámbito de su aplicación, esto es, al método aplicado a una clase particular de material de prueba.

Si existe una variación sustancial en los tipos de matriz dentro de la clase definida, puede existir una fuente adicional de variación debido al efecto de matriz dentro de la clase. Es evidente que si el método se utiliza posteriormente con materiales no pertenecientes a la clase definida (esto es, fuera del ámbito de la validación), el sistema analítico no puede considerarse validado, ya que se introduce un error adicional de magnitud desconocida en el proceso de medición.

También es importante para los analistas tener en cuenta el modo en que varía el rendimiento de un método en función de la concentración del analito. En la mayoría de casos, la dispersión de los resultados aumenta claramente con la concentración y la recuperación puede diferir sustancialmente a altas y bajas concentraciones. Por tanto, la incertidumbre de la medición asociada a los resultados a menudo depende de estos dos factores y de otros factores dependientes de la concentración.

Afortunadamente, suele ser razonable suponer una simple relación entre el rendimiento y la concentración del analito, ya que a menudo estos errores son proporcionales a la concentración del analito (Puede no ser aplicable a concentraciones inferiores a 10 veces el límite de detección). No obstante, cuando el rendimiento del método es de interés a concentraciones sustancialmente diferentes, es importante comprobar la supuesta relación entre rendimiento y concentración del analito. Esto suele hacerse comprobando el rendimiento en los extremos del rango probable, o a unos pocos niveles seleccionados. Las comprobaciones de linealidad también ofrecen información de este tipo.

Efectos del Método y del Laboratorio

En la validación del método en un solo laboratorio es de suma importancia tener en cuenta el sesgo del método y el sesgo del laboratorio. Existen unos pocos laboratorios cuyas instalaciones permiten desprestigiar estos sesgos, pero se trata de casos excepcionales (sin embargo, si un solo laboratorio realiza un análisis particular, el sesgo del método y el sesgo del laboratorio adquieren una perspectiva distinta). Normalmente, los efectos del método y del laboratorio deben considerarse factores de incertidumbre, pero a menudo son más difíciles de estudiar que el error de repetibilidad y el efecto de ejecución. En general, para valorar las incertidumbres que producen es necesario utilizar información recabada independientemente del laboratorio.

Las fuentes generalmente más útiles de dicha información son:

1. Estadísticas derivadas de ensayos colectivos (no disponibles en muchas situaciones de validación de un método en un solo laboratorio),

2. Estadísticas derivadas de ensayos de aptitud y

3. Resultados de análisis de materiales de referencia certificados.

Los ensayos colectivos estiman directamente la varianza de los sesgos entre laboratorios. Aunque teóricamente el diseño de estos ensayos puede presentar carencias, estas estimaciones de la varianza resultan útiles para muchos propósitos prácticos. En consecuencia, siempre es instructivo realizar una prueba de la validación en un solo laboratorio comparando las estimaciones de la incertidumbre con las de la reproducibilidad a partir de ensayos colectivos.

Si el resultado en un solo laboratorio es claramente menor, es probable que se hayan dejado de lado importantes fuentes de incertidumbre (también puede ser que un laboratorio particular trabaje con una incertidumbre menor que la hallada en ensayos colectivos: estos laboratorios deben tomar medidas especiales para justificar dicha postura). Si no se ha llevado a cabo ningún ensayo colectivo sobre la combinación método/material de prueba en cuestión, normalmente puede obtenerse una estimación de la desviación estándar de la reproducibilidad σ_H a una concentración del analito c superior a unos 120 ppb mediante la función de Horwitz, $\sigma_H = 0.02c^{0.8495}$, con ambas variables expresadas como fracciones de masa (la estimación de Horwitz suele situarse dentro de un factor de, aproximadamente, dos de los resultados observados en el estudio colectivo).

Se ha observado que la función de Horwitz es incorrecta a concentraciones inferiores a unos 120 ppb y que resulta más apropiado emplear una función modificada.^{21, 25} Toda esta información puede aplicarse a un ensayo en un solo laboratorio produciendo unos cambios mínimos.

Las estadísticas derivadas de ensayos de aptitud son particularmente interesantes porque ofrecen información general sobre la magnitud de los sesgos combinados de laboratorio y del método y, para el participante, información sobre el error total en ocasiones específicas.

Las estadísticas, como la desviación estándar robusta de los resultados de los participantes para un analito en una serie de ensayos, puede utilizarse en principio de una forma similar a las desviaciones estándar de la reproducibilidad obtenidas de ensayos colectivos (p. ej.: para obtener un valor de referencia de la incertidumbre global y compararlo con estimaciones individuales obtenidas en una validación

en un solo laboratorio). En la práctica, puede resultar más complicado explotar las estadísticas de los ensayos de aptitud, ya que no están sistemáticamente expresadas en tablas ni publicadas como los ensayos colectivos, sino que únicamente se comunican a los participantes. Obviamente, si deben utilizarse estas estadísticas, deben hacer referencia a la matriz y a la concentración del analito apropiadas. Los participantes individuales en programas de ensayos de aptitud también pueden valorar la validez de la incertidumbre estimada comparando sus resultados con los valores obtenidos en sucesivas ejecuciones. No obstante, esto es una actividad que se realiza de forma repetida y, por tanto, no entra estrictamente en la esfera de la validación en un solo laboratorio (que se realiza una sola vez).

Si se dispone de un material de referencia certificado adecuado, un ensayo en un solo laboratorio permite al laboratorio valorar el sesgo del laboratorio y el sesgo del método combinados analizando el MRC varias veces. La estimación del sesgo combinado es la diferencia entre el resultado medio y el valor certificado. Pero no siempre se dispone de un material de referencia certificado adecuado, en cuyo caso deben emplearse otros materiales. En ocasiones pueden servir para este propósito los materiales restantes tras los ensayos de aptitud y, aunque los valores señalados de los materiales pueden tener incertidumbres cuestionables, su uso sin duda permite comprobar el sesgo global.

Específicamente, suelen elegirse los valores indicados en los ensayos de aptitud para obtener una estimación con un sesgo mínimo, de manera que es importante realizar una prueba del sesgo significativo con este tipo de material. Otra alternativa es utilizar información de adición y recuperación⁴ para obtener estimaciones de estos sesgos, aunque puede haber fuentes de incertidumbre no medibles asociadas a estas técnicas.

Actualmente, el efecto menos conocido en la validación es el debido a la variación de la matriz dentro de la clase de material de prueba definida. El requisito teórico para estimar este componente de incertidumbre es analizar en una única ejecución una gama representativa de materiales de prueba, estimar sus sesgos individuales y calcular la varianza de dichos sesgos. (El análisis en una sola ejecución implica que los sesgos elevados no tienen efectos sobre la varianza. Si se utiliza una amplia gama de concentraciones, debe tolerarse un cambio en el sesgo con

la concentración). Si los materiales representativos son materiales de referencia certificados, los sesgos pueden estimarse directamente como diferencias entre los resultados y los valores de referencia, lo que redundaría en beneficio de la claridad del procedimiento.

En el caso más probable de que no existan suficientes materiales de referencia certificados, puede recurrirse a ensayos de recuperación con una gama habitual de materiales de prueba, con la debida precaución.

Actualmente existe muy poca información cuantitativa sobre la magnitud de incertidumbres derivadas de esta fuente, aunque en algunos casos se sospecha que es grande.

Validación de un Procedimiento Analítico

Procedimiento para establecer por medio de estudios laborales una base de datos que demuestren científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño que son adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas.

Implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático y al azar de un procedimiento, no solo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales.

Exactitud

Existen diferentes maneras de determinar la exactitud, los siguientes son los más frecuentes en la literatura, y pueden ser utilizados en todos los tipos de análisis.

Comparación con un Método Oficial, Validado o Estandarizado

Verificación

La muestra debe ser analizada, utilizando el método a validar y un segundo método bien caracterizado, el cual debe tener una exactitud

bien definida y establecida. Se analizan 6 muestras por replicado a la concentración normal de trabajo por ambos métodos.

Criterio de Aceptación

Se lleva a cabo un análisis de varianza (ANOVA), del porcentaje de recuperación o del error relativo en porcentaje, para determinar si hay o no diferencia significativa entre la exactitud de los métodos comparados.

Adición Estándar

Verificación

Se puede llevar a cabo de dos maneras diferentes:

Con Placebo:

Se utiliza una mezcla preparada en el laboratorio de todos los componentes de la matriz de la muestra sin el principio activo a determinar, luego el placebo se enriquece con estándar.

Con Muestra

Cuando no es posible contar con un placebo, se determina por replicado el contenido promedio del analito en la muestra con el método a validar; una vez conocido el contenido promedio se procede a enriquecer las muestras con estándar. Para preparar las soluciones, en este caso se mantiene constante la cantidad de muestra tomada y se agregan cantidades variables del estándar.

En ambos casos se preparan soluciones de placebo o de muestras enriquecidas a tres niveles de concentración diferentes, valores sugeridos en la literatura son 80, 100 y 120 de la concentración normal

de trabajo del método. ICH (International Conference Harmonization), recomienda preparar muestras independientes por triplicado a cada nivel de concentración. En el caso en que se trabaje con muestra enriquecida, para llevar a cabo el cálculo del porcentaje de recuperación, se requiere contar con los datos de contenido del principio activo en la muestra antes de la adición estándar.

Concentración del analito	Criterio de Aceptación
Ensayo	
	1. Placebo enriquecido • Porcentaje de recuperación esperado debe encontrarse entre el 98%-102%. Lo cual es equivalente a $\pm 2\%$ de error relativo. • Al graficar la cantidad recuperada contra la cantidad adicionada, debe obtenerse un coeficiente de correlación de 1.00, una pendiente de 1.00 y el intercepto debe ser 0.00. Lo cual puede ser corroborado estadísticamente. 1. Muestra enriquecida • Los porcentajes de recuperación obtenidos, deben encontrarse dentro del $100\% \pm 4S$, donde S es la mayor desviación estándar obtenida en la determinación de la precisión del método o del sistema Al graficar la respuesta del ensayo (cantidad total encontrada), contra la cantidad de analito adicionada, la pendiente debe ser mayor o igual a 0.95 y el intercepto debe ser igual a la concentración inicial.
Trazas	
Sobre 100 ppb/ng/L	80-100% de recuperación
Menos de 100 ppb(ng/L)	60-110% de recuperación
Menos 1 ppb	70-120 % de recuperación

Verificación.

Este método es una modificación del método de adición estándar a placebo. Se preparan soluciones a diferentes niveles de concentración de placebo enriquecido (80, 100, 120%) y soluciones de estándares a los mismos niveles de concentración.

Separadamente se evalúa la regresión lineal de ambos grupos y se lleva a cabo la comparación de las pendientes y los interceptos.

Criterio de Aceptación

Los efectos de la interacción entre la matriz y el analito, se encuentran ausentes si los interceptos del placebo enriquecido y los estándares son estadísticamente iguales a cero, (información que a la vez permite establecer la especificidad del método respecto a la matriz). El error sistemático proporcional se encuentra ausente si la razón de las pendientes de las curvas de respuesta para el placebo y los estándares es estadísticamente equivalente a 1.

Comparación de los Resultados Obtenidos de un Estándar o Material de Referencia Certificado

Verificación

El material de referencia puede ser obtenido en el mercado por algún proveedor o puede ser preparado internamente en el laboratorio. Se analiza por replicado el material, por el método a validar y se compara el resultado obtenido con el valor verdadero declarado, este método se encuentra limitado por la disponibilidad y la estabilidad del material de referencia, así como por el grado de certidumbre que se tenga del valor verdadero de la concentración del material de referencia.

Criterio de Aceptación

98%-102% de recuperación o 2% de error relativo

Precisión

Verificación

Existen diferentes formas de evaluar la precisión: repetibilidad, precisión intermedia, reproducibilidad

En términos generales la precisión, debe determinarse, analizando un número suficiente de alícuotas, que permitan calcular estadísti-

camente la desviación estándar y la desviación estándar relativa. La ICH, recomienda llevar a cabo un total de nueve determinaciones, que cubran el intervalo especificado en el procedimiento. Para ello se pueden trabajar tres niveles diferentes de concentración (80, 100, 120 %), con tres muestras independientes de cada nivel. Datos con los que se cuenta si al evaluar la exactitud, se llevó a cabo por el método de Adición estándar. Otra forma de evaluarlo es, analizando por lo menos seis muestras independientes a la concentración normal de trabajo.

Criterios de Aceptación

Existen diferentes criterios de aceptación, sin embargo se puede generalizar que en el caso de la repetibilidad y la precisión intermedia la desviación estándar relativa, para evaluar la precisión del sistema o del método debe ser menor o igual al 2 %, y en algunos casos puede ser igual o menor del 3%, la reproducibilidad, puede ser 2 o 3 veces la repetibilidad.

Linealidad e Intervalo

Verificación

El comportamiento lineal de un método, debe ser demostrado dentro del intervalo en el cual es probable que se trabaje. Este intervalo varía dependiendo del tipo de determinación a realizar. Por esta razón se establece los intervalos dentro de los cuales deben llevarse a cabo las pruebas para cada análisis:

Tabla 2

Análisis	Intervalo de Trabajo
Ensayo de principio activo	80-120 % de la concentración de trabajo
Determinación de impurezas	50-120% de la Especificación
	70-130% de la concentración de trabajo o alguna modificación del mismo, dependiendo de la naturaleza de la forma dosificada ± 20 % sobre la especificación, en el caso de la liberación controlada, en que existe una especificación mínima al inicio de la prueba y una máxima al finalizar, el intervalo debe ser -20% de la especificación mínima, y +20 % de la especificación máxima.

Para llevar a cabo la determinación de la linealidad y el intervalo, se deben seguir los siguientes pasos:

Linealidad e Intervalo del Sistema

Verificación

1. Preparar en forma independiente soluciones de estándar al menos 5 niveles de concentración, las cuales deben encontrarse dentro de los intervalos establecidos para cada tipo de análisis.

2. Este procedimiento debe repetirse en forma independiente por lo menos 3 veces, para evaluar estadísticamente la regresión lineal del sistema.

3. Con estos datos se grafica la respuesta de la medición, contra la concentración del analito. Se verifican datos con comportamiento atípico mediante mediciones adicionales.

4. Realizar un análisis de varianza de la regresión lineal

5. Calcular el coeficiente de regresión (calcular por lo menos tres curvas independientes)

6. Calcular y graficar los residuos (valor real de la concentración – el calculo por la ecuación de regresión para cada valor de X)

Linealidad e Intervalo del Método

Verificación

1. Preparar soluciones de muestra o placebo enriquecidos a cinco niveles de concentración, los cuales deben encontrarse dentro de los intervalos establecidos por la USP para cada tipo de análisis, y que fueron verificados previamente al llevar a cabo la determinación de la linealidad del sistema.

2. Este procedimiento debe repetirse en forma independiente por lo menos 3 veces, para evaluar estadísticamente la regresión lineal del método.

3. Con estos datos se grafica la respuesta de la medición, contra la concentración del analito. Se verifican datos con comportamiento atípico mediante mediciones adicionales.

4. Realizar un análisis de varianza de la regresión lineal
5. Calcular el coeficiente de regresión con la totalidad de los datos (por lo menos tres curvas independientes)
6. Calcular y graficar los residuos (valor real de la concentración – el calculado por la ecuación de regresión para cada valor de X)

Criterios de Aceptación

Se confirma linealidad si se cumplen los siguientes criterios:

1. Homocedasticidad (la varianza es constante para todas las concentraciones).
2. El Análisis de varianza de la regresión lineal debe demostrar:
 - a. paso del intercepto por cero, mediante un test de t o mediante el intervalo de confianza con un de 0.05.
 - b. desviación no significativa con respecto a la regresión
3. Distribución aleatoria de los residuos (Tendencias sistemáticas son indicativas de no linealidad)
4. El coeficiente de correlación de la regresión lineal debe encontrarse entre 0.98 y 1.00, el coeficiente de correlación al cuadrado debe ser mayor de 0.995

Límite de Detección

El límite de detección puede ser establecido de diferentes maneras dependiendo del tipo de método:

Métodos no Instrumentales

Por Comparación de Blanco y Blanco Enriquecido a una sola Concentración.

Verificación

El límite de detección se determina por medio del análisis comparativo de un blanco y de muestras independientes de blanco enriquecido con

diferentes niveles de concentraciones conocidas del analito. Se compara el comportamiento de las muestras con el blanco y se establece el nivel mínimo al cual el analito puede ser realmente detectado. En el caso del límite de detección del sistema, el blanco está constituido por los solventes utilizados en el análisis. En el caso del método, el blanco está constituido por los solventes y por la matriz de la muestra.

Métodos Instrumentales

En el caso de métodos establecidos como oficiales casi nunca es necesario determinar el límite actual de detección. Preferiblemente el límite de detección de trabajo debe ser más bajo del nivel de detección requerido por la especificación. Por ejemplo, si se requiere detectar una impureza al nivel del 0.1%, se debe demostrar que el procedimiento realmente detecta la impureza a este nivel. Existen diferentes formas de determinar el límite de detección, cualquiera que sea el método utilizado, se requiere del análisis de un número adecuado de muestras conocidas que deben estar cercanas o preparadas a la concentración del límite de detección requerido para el tipo de ensayo a realizar.

Por Comparación de Blanco y Blanco Enriquecido a una sola Concentración

Determinación

Se utiliza cuando la desviación estándar del blanco es diferente de 0. Se preparan no menos de 10 blancos independientes y 10 blancos enriquecidos a la concentración más baja aceptada. Una vez preparadas las soluciones, se llevan a cabo las mediciones de cada una y posteriormente se calcula la desviación estándar de cada grupo de datos.

Con estos datos se puede calcular el límite de detección:

$$LD = \text{Valor promedio del blanco} + 3S$$

Donde:

S = es la desviación estándar de la muestra enriquecida

Blanco Enriquecido a una sola Concentración

Determinación

En este caso se analizan y cuantifican no menos de 10 soluciones de blanco enriquecidas o muestras enriquecidas preparadas a la concentración menor para la que se puede obtener un grado aceptable de incertidumbre. Se lleva a cabo la cuantificación para cada una de las soluciones, se calcula el valor promedio de las concentraciones obtenidas y la desviación estándar.

LD= Concentración promedio obtenida para el blanco o la muestra enriquecida + 4.65 S

Comparación del Comportamiento de Blanco con Blanco enriquecido a Diferentes Concentraciones

Determinación

1. Se preparan soluciones independientes de blanco y de blanco enriquecido a diferentes niveles de concentración bajos, cercanos al límite de detección esperado. Se determina aquella concentración a la cual la señal del analito es igual a la señal del blanco (C_a). Se calcula el límite de detección. Puede calcularse de dos maneras.

$$LD = C_a + 2S$$

Donde:

C_a = es la concentración del analito determinada

S = la desviación estándar del blanco

2. Se debe construir la regresión lineal de los blancos enriquecidos para determinar el valor de la pendiente (m), también debe calcularse el valor promedio de la señal del blanco y su desviación estándar. Con estos datos se calcula el límite de detección de la siguiente manera:

$$LD = \frac{S_m - S_{bl}}{m} \qquad S_m = S_{bl} + kS_{bl}$$

S_m = se puede determinar realizando 20-30 medidas del blanco preferiblemente a lo largo de un período de tiempo extenso.

S_{bl} = Señal media del blanco

S_m = Señal analítica mínima distinguible

S_{bl} = Desviación estándar del blanco

m = Pendiente de la regresión lineal

K = Múltiplo de la desviación estándar del blanco, valores recomendados en la literatura son 2 o

Determinación del corredor de error

Determinación

Se preparan de 7 a 10 soluciones independientes, a tres niveles de concentración (baja, intermedia y alta).

Se construye el corredor de error a un nivel de confianza adecuado 95%, graficando la concentración versus la señal obtenida. Utilizando para ello un programa estadístico apropiado.

Método de comparación Señal / Ruido

Determinación

En el caso de procedimientos analíticos instrumentales que están sujetos a ruido de fondo, los documentos de la International Conference Harmonization describen una aproximación común que consiste en comparar las señales de muestras con concentraciones bajas (conocidas) del analito, contra las señales del blanco.

Se preparan muestras de concentración baja conocida a diferentes niveles de Concentración, de acuerdo con el método en estudio. Se prepara un blanco, y se miden las señales de las soluciones preparadas. El Límite de detección corresponde a la concentración mínima a la cual el analito es detectado con una relación señal ruido de 2:1 o 3:1

Límite de cuantificación

Métodos no instrumentales

Con muestras preparadas

Determinación

Se preparan varias muestras de concentraciones conocidas del analito en análisis.

Se analiza cada una de las muestras preparadas por el método en estudio.

El límite de cuantificación es la mínima concentración cuantificable con una precisión y exactitud aceptable. (Ver tabla 1)

Métodos instrumentales

Con muestras preparadas

Se procede de la misma manera que en el caso de los métodos no instrumentales.

Método de comparación de Señal / Ruido

Determinación

Se preparan muestras de concentración conocida a bajos niveles, de acuerdo al método en estudio. Se prepara un blanco, y se mide la señal de las soluciones preparadas.

El límite de cuantificación es la concentración de analito en la que se pueden dar cualquiera de las siguientes situaciones:

- Relación señal / ruido es 10:1.
- Relación señal / ruido es al menos 10 y la precisión de menos de 10% (Desviación estándar relativa).
- Relación señal / ruidos mayor de 20 y la precisión menor de 5% (Desviación estándar relativa).

Método de respuesta de línea base (cromatografía líquida o gaseosa)

Determinación

Se debe preparar una solución de blanco y se corre el cromatograma por un tiempo igual a 20 veces el ancho del pico obtenido para el analito.

Se obtiene la medida de ruido como:

- La más grande fluctuación pico a pico
- La desviación más grande (positiva o negativa) de la respuesta media

Se calcula el límite de cuantificación, utilizando la siguiente fórmula:

$$Lc = 10 \times \text{Desviación mínima} \times \text{la pendiente de la curva de calibración.}$$

Donde la pendiente de la curva de calibración se obtiene del estudio de linealidad del método.

Método de la inyección doble de la muestra de analito

Determinación

Se preparan muestras del analito a bajas concentraciones. Se llevan a cabo dos corridas para cada una de las soluciones.

Se calcula el Límite de cuantificación como la concentración más baja del analito a la cual la desviación estándar relativa de las dos mediciones es 2%

Especificidad

La especificidad puede verificarse de diferentes maneras, dependiendo del tipo de análisis a realizar. Es importante tomar en cuenta, que en aquellos casos en que la Matriz de la muestra es variable, tanto en términos de su composición (productos 13 biológicos o de origen natural), así como en la fuente de las materias primas que las componen (diferentes proveedores, diferentes orígenes), se recomienda que la especificidad se establezca para las diferentes composiciones o fuentes en forma independiente.

Análisis Tipo I: Potencia, disolución y uniformidad de contenido

Se puede demostrar de diferentes maneras:

Comparación del comportamiento de la matriz o impurezas con respecto al comportamiento del estándar

Verificación

Se prepara una solución estándar del analito a la concentración esperada en el procedimiento de ensayo, y una solución de matriz a la misma concentración relativa. Se lleva a cabo una comparación de las mediciones de ambas soluciones.

Criterio de Aceptación

La matriz no debe presentar ningún tipo de señal que interfiera con la señal que se encuentra para el estándar.

Comparación del comportamiento de muestra con respecto al comportamiento del estándar

Verificación.

Se prepara una solución estándar del analito a la concentración esperada en el procedimiento de ensayo y una solución de muestra a la misma concentración. Se lleva a cabo una comparación de las mediciones de ambas soluciones.

Criterio de Aceptación

La muestra no debe presentar ningún tipo de señal que interfiera con la señal que se encuentra para el estándar.

Comparación del comportamiento de muestra enriquecida con matriz con respecto al comportamiento de estándar enriquecido con matriz

Verificación

Se prepara una solución estándar del analito a la concentración esperada en el procedimiento de ensayo, y una solución de muestra a la misma concentración. Ambas soluciones son enriquecidas con una cantidad equivalente de matriz. Se lleva a cabo una comparación de las mediciones de ambas soluciones enriquecidas.

Criterio de Aceptación

El criterio de aceptación es que el comportamiento de las muestras enriquecidas y del patrón enriquecido, debe ser lo más cercano posible, en aquel punto en que se lleva a cabo la medición del analito. Lo cual es indicativo de que la matriz, no aporta ningún tipo de señal que interfiera con la medición.

Comparación del comportamiento de muestras enriquecidas con analito con respecto al comportamiento de estándar enriquecido con analito

Verificación

Se prepara una solución estándar del analito a la concentración esperada en el procedimiento de ensayo, y una solución de muestra a la misma concentración. Ambas soluciones son enriquecidas con una cantidad equivalente de analito. Se lleva a cabo una comparación de las mediciones de ambas soluciones enriquecidas.

Criterio de Aceptación

El criterio de aceptación es que el comportamiento de las muestras enriquecidas y del patrón enriquecido, debe ser lo más cercano

posible, en aquel punto en que se lleva a cabo la medición del analito. Lo cual es indicativo de que la matriz, no aporta ningún tipo de señal que interfiera con la medición

Algunos autores recomiendan enriquecer tanto las muestras como el patrón con cinco niveles de concentración del analito, y llevar a cabo la comparación del comportamiento de las soluciones a los diferentes niveles. Esto permitiría determinar el grado de interferencia, dependiendo de la concentración del analito a determinar. Estos datos pueden obtenerse del estudio de linealidad del método utilizando la adición estándar.

Procedimientos adicionales para verificar la especificidad, pueden ser:

- a. Ensayo de la pureza de pico, cuando se cuenta con un detector de arreglo de diodos o con espectrometría de masas.
- b. Reanálisis del pico, cuando el analito de interés es recogido y reanalizado bajo diferentes condiciones cromatográficas o con métodos sensitivos a la estructura del analito
- c. Comparación de resultados obtenidos cuando la muestra puede ser analizada por dos o más métodos de separación o de detección.

Análisis Tipo II: Pruebas cuantitativas para la determinación del contenido de impurezas o de valores límites para el control de impurezas

Adición estándar de impurezas a la muestra:

Verificación

Este método se utiliza, si se encuentran disponibles en el mercado los patrones correspondientes a las impurezas. Se agrega a la muestra, diferentes concentraciones de impurezas, a la concentración normal de trabajo

Criterio de Aceptación

Se debe demostrar que el contenido de impurezas determinado en el ensayo tiene una exactitud y precisión apropiadas para el método al límite de cuantificación.

Comparación de métodos

Verificación

En los casos en que los patrones de impurezas no están disponibles, la especificidad puede ser demostrada por comparación de los resultados del ensayo con el método propuesto, con resultados obtenidos por un segundo método bien caracterizado u oficial.

La comparación debe incluir muestras almacenadas bajo condiciones extremas relevantes (luz, calor, humedad, hidrólisis ácida o básica, oxidación). Estas condiciones deben ser escogidas de acuerdo a la estructura química del analito, que determinará la susceptibilidad del mismo a la descomposición.

Criterio de Aceptación

En el caso de la determinación cuantitativa de impurezas, se deben comparar los resultados obtenidos por ambos métodos.

En el caso de pruebas de impurezas cromatográficas, se deben comparar los perfiles de impurezas.

Análisis tipo IV: Pruebas de identificación

Verificación

Deben prepararse:

1. Muestras que contengan el analito a identificar.
2. Muestras que no contengan el analito (matriz).

3. Muestras sin analito pero contaminadas con una sustancia de estructura similar.

4. Solución de patrón de la sustancia a identificar, preparado a una concentración equivalente a las anteriores.

Las tres primeras soluciones se comparan con la cuarta solución.

Criterio de aceptación

Deben obtenerse los siguientes resultados para cada solución

1. La solución 1. Identificación positiva
2. La solución 2. Identificación negativa
3. La solución 3. Identificación negativa.

Evaluación de las Características de Calidad de las Formas Farmacéuticas

Habíamos dicho anteriormente que las especificaciones de calidad de un producto farmacéutico debían ser establecidas antes de su fabricación, y que estas características de calidad por su naturaleza y destino del fármaco debían ser aprobadas, rechazadas o modificadas por un organismo estatal contralor las que se proponen por el laboratorio Farmacéutico productor.

En numerosos países, las autoridades sanitarias han establecido especificaciones, normas y regulaciones de la calidad de los productos farmacéuticos a través de las Farmacopeas nacionales o extranjeras que han sido adoptadas como oficiales por esos países.

Las Farmacopeas son compendios oficiales que establecen normas y requisitos de calidad, pureza, eficacia, identidad y valoración de drogas, productos farmacéuticos elaborados, excipientes y material de empaque que en ellas se incluyen.

Definen además, las características físico-químicas de las drogas y productos terminados, tales como: punto de fusión, índice de refracción, poder rotatorio, desintegración, disolución, solubilidad; etc. Estos compendios estipulan las características de los ensayos y el instrumental necesario para efectuarlos. La Organización Mundial de la Salud (OMS), editó una Farmacopea internacional cuya II edición aún está vigente, aunque la III edición ya está por ser aprobada por los países miembros. Sin embargo, es bueno aclarar que esta Farmacopea no tiene carácter oficial sino hasta que cada estado miembro la reconozca como tal.

Estados Unidos e Inglaterra poseen textos oficiales, los mismos que establecen normas y requisitos para cada droga y para cada producto

farmacéutico que se incluyen en esos textos. Además, esos compendios incluyen normas generales de todos los fármacos que se expenden en sus respectivos países.

Los textos oficiales reconocidos en los Estados Unidos, son la Farmacopea de los Estados Unidos y el Formulario Nacional. Aunque estos textos se unificaron en el año 1.975. En Inglaterra, el compendio reconocido oficialmente, es la Farmacopea Británica.

Una característica muy digna de ser tomada en cuenta, es la continua revisión de estas farmacopeas, las mismas que cada cierto tiempo, publican ediciones renovadas de estos textos, lo que nos permite tener una constante actualización de datos que tienen relación con la farmacia y la industria farmacéutica. Es necesario sin embargo tener presente que las Farmacopeas, presentan una gran limitación que consiste en que las especificaciones y normas de calidad que en ellas se incluyen, abarcan solamente a las materias primas, material de empaque y productos terminados. Es decir el control de calidad de recepción y control de salida de los productos.

Las razones de esta limitación, son obvias, pues ya habíamos mencionado anteriormente que cada laboratorio farmacéutico productor, es diferente en maquinarias, procesos de elaboración, diversidad de productos, condiciones ambientales, etc. Las autoridades sanitarias, comprendiendo la necesidad de establecer normas sobre el proceso de producción, en una de las etapas más importante de lograr la calidad de un producto, han dictado lo que se ha denominado prácticas de buena manufactura.

Buenas Prácticas de Manufactura

Las Buenas Prácticas de Manufactura o Normas (PBM), son un conjunto de normas y procedimientos que se deben seguir en la elaboración de productos farmacéuticos, para conseguir que los mismos sean fabricados de manera consistente y acorde a ciertos estándares de calidad pre-establecidos.

Este sistema fue elaborado para minimizar errores en la manufactura de productos farmacéuticos, pues generalmente de ningún modo se

puede asegurar al 100% que los errores vayan a detectarse al someter al producto a las pruebas finales, es decir, antes de ser distribuido.

Estas normas de BPM abarcan todos los aspectos que tienen relación con la fabricación de productos farmacéuticos.

Principios Básicos de las Prácticas de Buena Manufactura

Hacer Conocer las Prácticas de Buena Manufactura de cualquiera de las organizaciones y países que las han dictado, sería muy extenso y agotador, por lo mismo, es preferible comentar sobre los principios básicos de estos manuales o normas y los aspectos generales que en ellos se tratan.

Estos principios básicos, los podemos resumir en los siguientes aspectos:

a.- El control de calidad, debe ser integral de tal manera que asegure al consumidor que cada lote de un producto, esté de acuerdo a las especificaciones establecidas, que cada unidad cumpla con las indicaciones estipuladas en la etiqueta y que los requisitos legales, concuerden con la calidad del producto, independientemente de las regulaciones adicionales que la empresa productora haya adoptado para cada caso o para todos.

b.- El o los principios activos empleados en la fabricación de un producto farmacéutico, a través de su investigación y desarrollo, deben después de extensos trabajos haber demostrado que son bien tolerados, inocuos, atóxicos, y carentes de teratogenicidad.

c. El desarrollo químico debe establecer las especificaciones y los standards de calidad adecuados, con los ensayos de pureza.

d. Deben establecerse las características fisico-químicas que incidan en la interacción con los excipientes que se van a usar en las respectivas formas farmacéuticas y en la estabilidad de la droga.

e. La calidad de diseño debe considerar todos los parámetros críticos que incidirán en la calidad del producto. Una apropiada producción dependerá fundamentalmente de unas buenas especificaciones.

f. Un factor esencial es el personal involucrado en la fabricación de un medicamento. Es de vital importancia de profesionales con una

preparación científica apropiada y supervisores capacitados a un buen nivel.

Son necesarios controles periódicos de la salud del personal, para asegurar la seguridad de los medicamentos y del personal.

g. Deben existir antecedentes de una adecuada disposición de los diferentes recintos y áreas en los cuales los productos farmacéuticos son fabricados, procesados, envasados, etiquetados, y ensayados. Estas áreas deben ser estrictamente reservadas para el uso indicado y mantenidos en condiciones higiénicas. El almacenamiento de materias primas y de productos terminados debe ser a temperatura y humedad apropiada.

h. Indicaciones separadas deben existir para la manufactura de productos estériles que requieran un grado de ausencia de microorganismos.

i. El material de las maquinarias usadas en la fabricación, no debe reaccionar con los productos usados en la manufactura. Además, todos los equipos deben ser examinados frecuentemente para asegurar su adecuado funcionamiento.

j. Todas las materias primas, cualquiera sea la función para la que va a ser usada en la producción, debe ser adecuadamente identificada, muestreada y analizada para garantizar su conformidad con los requisitos y especificaciones establecidas. Debe prestarse una esmerada atención al adecuado etiquetaje de los materiales de estos envases.

k. En cada producto farmacéutico debe existir por escrito especificaciones de los procedimientos de manufactura. En cada etapa de la producción susceptible de errores o donde alguna característica sea crítica deben diseñarse controles adecuados.

l. El envasado final es un problema importante. Debe existir un envase adecuado para cada producto que pueda resguardarse de factores tales como: la luz, humedad, aire o volatilización que influyan la estabilidad del producto.

Un sistema de envase adecuado debe ser establecido para prevenir de etiquetados incorrectos u otros tipos de errores.

m. Es necesario almacenar contramuestras de cada materia prima y producto terminado durante un lapso razonable de tiempo. Esto posibilita trazar una historia de vida del producto.

n. Debe establecerse un sistema que permita recibir los reclamos o reacciones adversas por el uso del producto. En estos casos deberán efectuarse los ensayos respectivos para determinar si el producto sufrió algún cambio o sigue cumpliendo las especificaciones de calidad.

Hemos visto en sus aspectos generales las normas y regulaciones en el proceso de manufactura, que han establecidos en varios países que aseguran en gran medida la obtención de un producto farmacéutico de calidad.

Ahora veremos en forma más extensa las especificaciones de calidad que se incluyen en las Farmacopeas.

Objetivos de las Prácticas de Buena Manufactura

Las Buenas Prácticas de Manufactura tienen tres objetivos claros:

- a. Evitar errores,
- b. Evitar contaminación cruzada del producto fabricado con otros productos, y,
- c. Garantizar la trazabilidad hacia adelante y hacia atrás en los procesos. Sin embargo, la base de estas normativas de calidad es la seguridad del paciente durante el uso de los medicamentos destinados a la prevención, atenuación y recuperación de la salud.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), los Estados Unidos a través de La Administración de Fármacos y Alimentos (FDA, en sus siglas en inglés), y la Comunidad Europea, y algunos países latinoamericanos han elaborado su manual de prácticas de buena manufactura, situándose en el caso de Sudamérica en sus propias realidades y los medios con que cuenta cada país.

En los Estados Unidos, las prácticas de buena manufactura son normas que obligatoriamente deben ser cumplidas por toda la industria farmacéutica de ese país.

Una droga es definida como adulterada, si los métodos empleados en su manufactura, procesos, ensayos, envasado o almacenamiento no cumplen con las prácticas de buena manufactura.

La Organización Mundial de la Salud, dictó una resolución, donde se recomienda a sus países miembros aplicar las prácticas de buena manufactura que en ellas se incluyen.

Estos avances llegan a coexistir con, o a mejorar una serie de normas o herramientas específicas para lograr la producción de medicamentos de muy buena calidad. Uno de ellos es el de las Buenas Prácticas de Manufactura-BPM- (“Good Manufacturing Practices”, “GMPS”). Cuando recién se presentaron, a nivel de la FDA de los EEUU, fueron llamadas “Normas Paraguas” (“abrir el paraguas antes que empiece a llover”). En 1967, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó una primera versión, la cual fue actualizada con un nuevo documento en 1975. Posteriormente, se han actualizado estas normas y se han preparado, por OMS y por OPS, Guías muy adecuadas. La Comisión FAO/OMS del Codex Alimentarius ha aprobado también las BPM para el procesamiento de alimentos. En síntesis, las BPM indican lo que debe hacerse, y las medidas a tomar durante la obtención de productos farmacéuticos para lograr su conformidad a las especificaciones que garanticen su calidad, eficacia e inocuidad, pero “no necesariamente a cómo realizar las operaciones de fabricación y de control de calidad”.

Validación de los Procesos

Otro criterio a considerar cuando se aplican las BPM en la industria farmacéutica es el de la Validación de Procesos, definida por la OMS como el acto documentado para probar que los procedimientos, procesos, equipos, materiales o sistemas aplicados producen efectivamente los resultados esperados.

Inocuidad de los Medicamentos

Al referirnos a inocuidad (que algunos llaman “Seguridad”) estamos indicando el atributo de un medicamento de no afectar la salud del paciente, si sigue las indicaciones dadas por el médico prescriptor y por el farmacéutico dispensador, en especial cuando este último aplica los Principios de la Atención Farmacéutica. Esta condición del Medicamento de ser “Inocuo”, atóxico, debe juzgarse aparte o independientemente de las reacciones adversas medicamento/medicamento,

medicamento/alimento, u otras que puedan producirse por motivos diferentes a la acción terapéutica del medicamento “per se”.

Las BPM están también encargadas de prevenir las contaminaciones cruzadas con penicilínicos, por ejemplo microbianas, así como las confusiones que puedan producirse con algunos ingredientes o durante el etiquetado. Para garantizar la inocuidad, se propuso hace muchos años, aplicar los principios del Análisis de Peligros y Determinación de los Puntos de Control Crítico (HACCP) durante la preparación de vacunas u otros medicamentos, y como resultado de las investigaciones se ha ratificado esta propuesta ante los industriales farmacéuticos. La utilidad del Sistema en la industria farmacéutica ha sido reconocida recientemente por algunos autores británicos.

Peligros y Determinación de los Puntos Críticos de Control (HACCP)

El sistema HACCP, es un conjunto de procedimientos científicos y técnicos, que aseguran la sanidad de los productos farmacéuticos y alimenticios, llevado adelante por un equipo interdisciplinario HACCP. El mismo que permite identificar, evaluar y controlar los peligros que se producen en el proceso de elaboración de un determinado medicamento o alimento, que pueden hacerlo peligroso para la salud humana.

Los Principios HACCP son 7:

1. Conducir un Análisis de Peligro. Podemos dividirlo en dos etapas o fases:

Fase 1: Identificación de peligros: confeccionar una lista de todos los pasos en el proceso donde pueden existir peligros significativos, describiendo las posibles medidas de control para cada uno de esos peligros.

Fase 2: Evaluación de Peligros: el equipo HACCP decide cuales son los peligros incluidos en el plan HACCP.

La diferencia entre peligro y riesgo es que, el peligro es un agente físico, químico o biológico capaz de convertir un medicamento o un

alimento en peligroso para la salud si no es controlado a tiempo y un riesgo, es la probabilidad de que ocurra un daño en el alimento.

2. Establecer los Puntos Críticos de Control (PCC). El control garantiza la inocuidad del medicamento. Se puede usar un árbol de decisiones, que son preguntas por si o por no que nos llevan a la respuesta certera, y que nos permiten identificar si la etapa del proceso es un PCC. En este punto aplico el control o no se puede aplicar ni controlar más. Ejemplo: proceso de pasteurización, desinfección, detección de metales en un alimento. Las claves para un buen procedimiento de PCC son:

- a. Identificar
- b. Desarrollar
- c. Validar
- d. Documentar

3. Establecer los Límites Críticos (LC). Un límite crítico es un valor máximo o mínimo de un parámetro biológico, químico o físico sobre el cual se debe trabajar para evitar que la situación se convierta en un peligro irreversible, por ejemplo temperatura, humedad, pH, tiempo, textura, etc. Para cada producto y en cada PCC hay un límite crítico.

Nos permite situarnos entre lo aceptable y lo inaceptable, así como también tomar decisiones sobre el producto cuando hay una desviación. El límite crítico en una etapa del proceso puede establecerse a través de bibliografía, mediante ensayos y reglamentos que nos sirven de parámetro.

4. Establecer Procedimientos de Monitoreo Es un conjunto de observaciones realizadas en tiempos preestablecidos que nos permiten evaluar si se mantiene o no el control de un PCC. Lo ideal es que la frecuencia de vigilancia del proceso sea continua, pero también puede ser discontinua con un plan de muestreos establecidos, dependiendo del punto de control dentro de la cadena. Es indispensable llevar en forma ordenada, toda la documentación que se recoja a través del monitoreo.

5. Establecer Acciones Correctivas. Son los procedimientos que se implementan cuando se produce una desviación. También es importante documentar las acciones correctivas que se van tomando cuando ocurre una desviación. Cuando la misma se detecta, hay que implementar la corrección, estudiar el origen del problema detectado y proceder a resolverlo. Cuando hay un lote de producción que no pudo

corregirse, es imprescindible que se decida qué hacer con el mismo, ya que debe salir de los carriles normales de la cadena productiva (por ejemplo, la quema del mismo). Las acciones correctivas pueden ser realizadas, en forma:

a. Inmediata: Sin la necesidad de detener el proceso, ajustando en la misma línea de producción.

b. No inmediata: Es imprescindible detener la línea de producción, retener el producto con problemas, corregir el problema, para así poder continuar con la producción.

c. Temporal: Es necesario parar el proceso, hacer las reparaciones correspondientes, e incorporar esta acción correctiva al nuevo plan HACCP.

6. Establecer Procedimientos de Verificación Se hace sobre la marcha. Mediante este procedimiento se verifica que todos los peligros fueron identificados y que cada uno de los mismos están controlados.

7. Establecer Procedimientos de Documentación y Mantenimiento de Registros Todos los datos que describen al producto deben estar debidamente documentados en cada una de las etapas de producción.

Laboratorios de Control de Calidad

En la Industria Farmacéutica, estos laboratorios no son meros auxiliares, como a menudo y equivocadamente consideran algunas personas. Los laboratorios constituyen, junto con las BPM y los procesos de validación, las “piedras angulares” del sistema de aseguramiento de la calidad, eficacia e inocuidad de los productos medicamentosos o alimenticios. Las pruebas analíticas físico-químicas que los laboratorios emplean para demostrar la pureza, potencia, identidad, desempeño, estabilidad y otras características son muy valiosas. Las técnicas microbiológicas para demostrar la ausencia de contaminaciones, con gérmenes de alteración o patógenos en productos estériles o no estériles, deben reunir, al igual que las físico-químicas una serie de características para que sean confiables, tanto para los medicamentos como para los alimentos y otros productos. Entre las varias características se encuentran la Especificidad, Sensibilidad, Reproducibilidad, Rapidez, Bajo Costo, Exactitud, Precisión, Robustez, últimamente

también se está exigiendo la Trazabilidad y, para algunas técnicas, la determinación de la Incertidumbre en los análisis.

Un aspecto a considerar es la recomendación que los laboratorios analíticos estén Acreditados (ISO o NTP 17025) y, aunque no lo estuvieran, es ineludible que tengan en operación un Sistema de Aseguramiento o Garantía de la Calidad del Laboratorio. Para cumplir las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), es necesario igualmente que exista una buena administración de los laboratorios. También es interesante señalar que los laboratorios están en capacidad de realizar controles simplificados de calidad para la detección de defectos galénicos, cambios de color, olor, precipitados, turbidez, partículas, etc. u otras pruebas básicas aconsejadas por la OMS. Algunas de estas pruebas pueden ser efectuadas también por los inspectores.

Almacenamiento, Transporte, Dispensación y Uso

Existen también Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) y Dispensación, así como recomendaciones para un transporte adecuado. Los organismos del estado, efectúan un control muy exigente sobre esas prácticas y en especial, sobre las BPA.

Los usuarios también podrían ser considerados como parte del Sistema de Control Integral. Los Farmacéuticos, a través de sus Programas de Atención Farmacéutica, y en su condición de educadores para la salud, deben brindar información y educación a sus clientes-pacientes, sobre las precauciones a tomar durante el uso del medicamento, los mejores lugares para guardarlos en sus domicilios, la necesidad de eliminar los medicamentos sobrantes, etc. Al igual que los procesadores, establecimientos farmacéuticos, clínicas y hospitales, es preciso que los usuarios tomen también las precauciones para evitar la contaminación microbiana de los productos.

Control de Calidad de la Materia Prima

Las especificaciones de calidad de las materias primas que están estipuladas en textos pueden resumirse en los siguientes ensayos.

- **Identidad** Los métodos de identidad han ido variando con el tiempo. Aun subsisten en las farmacopeas reacciones coloreadas que identifican grupos funcionales, lo que da información parcial e inespecíficas sobre el producto.

Sin embargo, los ensayos de identidad por espectroscopia han ido ganando terreno. La espectrofotometría infrarroja permite dar una información que muchos definen como huellas dactilares del producto. Además, el espectro ultravioleta si bien no es tan específico, da información de pureza al comparar la absorbancia del producto contra un estándar.

En este caso, existe una discrepancia entre la Farmacopea Británica y la estadounidense, pues la primera da valores de absorbancia absoluta sin tomar como referencia una sustancia patrón.

Otra ventaja de los métodos espectrofotométricos infrarrojo, es permitir en algunos casos determinar la existencia de polimorfos que pueden afectar en forma dramática la biodisponibilidad del producto farmacéutico.

Los ensayos de pureza de las materias primas son numerosos y dependen fundamentalmente de la naturaleza de la droga, la forma de obtención y las posibles vías de degradación de la misma.

En el caso de las materias primas sólidas, los ensayos que generalmente se realizan, son los siguientes:

Punto de Fusión.- En este caso, la Farmacopea de los Estados Unidos, indica un baño termostático usando el método del capilar. Existen cinco procedimientos para efectuar el ensayo.

La Farmacopea Internacional, incluye también el método de Koeffler.

Humedad o Pérdida por Secado.- Igualmente, existen diferentes métodos para evaluar esta característica. En algunos casos, se puede determinar por el método de Karl Fisher, y en otros por estufa tanto corriente como al vacío.

Residuo de Ignición.- En este caso, los métodos también difieren unos de otros.

Metales Pesados.- Los métodos que se practican en estos casos, son bastante similares por lo cual son más bien comparativos.

Cloruros y Sulfatos.- En estos casos, los ensayos son similares y de tipo comparativo.

pH.- En estos casos, se determina el pH de soluciones o suspensiones de concentración conocida. Existe un margen de pH que debe cumplir el producto que esta siendo sometido a ensayo. En algunos otros casos, se determina la acidez o alcalinidad de la sustancia.

Impurezas o Sustancias Afines.- Este ensayo de pureza se aplica cuando se desea determinar la existencia de precursores o posibles productos de degradación. En estos casos, el método de análisis mas empleado es la cromatografía en capa fina, pero cualquier otro tipo de cromatografía puede ser empleado.

Una técnica muy empleada, es usar una dilución de la solución de concentración conocida de la droga, y comparar las manchas secundarias con la obtenida con la solución diluida.

Otros ensayos de pureza que pueden aplicarse en las materias primas son la polarimetría, la difracción de rayos x, pero estos no son muy generales, por lo que su aplicación es restringida a ciertas sustancias.

Para los casos de materias primas liquidas, se incluyen otros tipos de ensayos.

Rango de Destilación.- Existen numerosos métodos cuyas características son similares, dependiendo del rango de ebullición de la sustancia examinada.

Peso Específico.- Las Farmacopeas indican el método del picnómetro, pero una balanza analítica de alta precisión, puede ser un instrumento apropiado para estas circunstancias.

Índice de Refracción.- Este ensayo debe efectuarse con un refractómetro y la temperatura debe ser controlada.

Acidez o Alcalinidad.- La prueba se efectúa mediante una técnica de neutralización.

Valoración de la Materia Prima Tanto Sólidas como Líquidas

Las Farmacopeas en la mayoría de lo casos aplican técnicas titrimétricas para conocer el porcentaje de principio activo presente en la muestra analizada.

Esta técnica analítica, tiene una serie de ventajas con respecto a otros métodos que la hacen adecuada para este objetivo.

La valoración efectuada por esta técnica es mas precisa y exacta, no necesita una sustancia patrón de comparación y requiere de poca sofisticación.

Existen diferencias notables entre las distintas Farmacopeas en la valoración de algunas materias primas; por ejemplo la ampicilina. Dependiendo de la naturaleza de la materia prima y del destino para el cual será usada, se deben realizar ensayos adicionales a los ya establecidos.

En el caso de materias primas de origen natural, se incluyen ensayos de recuento microbiológico; por ejemplo ácido dehidrocólico, gelatina, almidón, etc.

Cuando se trata de materias primas que van a aplicarse parenteralmente, se deberán efectuar otra clase de ensayos tales como esterilidad, pirógenos, histamina; etc. Los antibióticos, son un caso típico en los que se deben realizar este tipo de pruebas.

Especificaciones de Calidad de los Productos Terminados

Formas Farmacéuticas Sólidas

En esta clase de formas farmacéuticas, podemos distinguir por lo menos cuatro tipos diferentes: Tabletas, Comprimidos, Grageas y Cápsulas. Todas, tienen ensayos generales similares, los mismos que los podemos resumir en los siguientes:

Identidad.- Los conceptos emitidos anteriormente en este tipo de ensayos para las materias primas, son igualmente válidos para este y todos los casos de productos terminados.

Valoración.- Para efectuar este análisis, y debido al hecho de que los principios activos modernos son cada vez más potentes por lo que se encuentran en pequeña cantidad en la forma farmacéutica, agravado con la incorporación de excipientes que pueden influir en las técnicas analíticas, estas se han complicado y sofisticado cada vez más y en mayor grado.

Métodos de análisis modernos como cromatografía de gases, cromatografía líquido de alta presión, automatización de técnicas es-

pectrofotométricas, cromatografía de partición, han sido incorporados en las últimas Farmacopeas como ensayos analíticos rutinarios.

Impurezas y Sustancias Afines.- Generalmente, esta clase de ensayos se realiza por cromatografía en capa fina.

Uniformidad de Contenido.- Esta prueba fue incorporada en las farmacopeas, para verificar la uniformidad del principio activo incorporado en cada unidad del producto.

Se había dicho ya, que la cantidad de principio activo que lleva un producto farmacéutico, es en términos generales cada vez menor. Este hecho implica la posibilidad de que la distribución de la droga en el proceso de elaboración no sea adecuada en un volumen bastante mayor de excipiente; si esto ocurriera, la cantidad de principio activo en cada unidad del lote podría ser dramáticamente diferente con los riesgos que ello significa para el consumidor. Por lo tanto, el ensayo de cuantificación del principio activo se debe realizar en cada unidad del producto en una muestra de por lo menos diez unidades.

Variación de Peso.- en aquellos casos en que el principio activo va en gran proporción en la forma farmacéutica, se utiliza este tipo de prueba para asegurar la uniformidad.

Test de Desintegración.- Este ensayo fue incorporado por todas las Farmacopeas hace muchos años, permite asegurar la desintegración del producto en el organismo. Más adelante se analizarán los parámetros que influyen en este Test, así como sus ventajas y limitaciones.

Disolución.- Incorporado por las Farmacopeas de Estados Unidos y Británica en 1980, este Test, se ha ido incorporando cada vez a más formas farmacéuticas. La teoría de este ensayo, así como los parámetros que influyen en su resultado y el significado de los valores obtenidos serán analizados más adelante.

Supositorios

Los ensayos que se practican a los supositorios, son:

Identidad.- De igual característica de lo anteriormente establecido.

Valoración.- Igual a los comentarios anteriores.

Variación de peso.- Este ensayo es incluido en la Farmacopea británica, no así en la norteamericana.

Desintegración.- Igualmente, este ensayo es establecido en la Farmacopea Británica pero no en la estadounidense.

Polvos Para Suspensión

Además de las pruebas de identidad y valoración, se incluyen los siguientes ensayos adicionales.

pH.- La suspensión reconstituida, debe tener un valor de pH entre los rangos estipulados en la Farmacopea.

Humedad.- Se determina empleando un método adecuado y los valores obtenidos, no pueden exceder los límites especificados para el caso.

Variación de peso.- El contenido de cada unidad, debe cumplir las especificaciones señaladas en la Farmacopea.

Polvos Estériles para Inyectables

Los ensayos que se realizan para estos casos, son los mismos que se efectúan en los productos antes mencionados, pero además se deben incluir los Test de esterilidad, pirógenos, histamina, seguridad y claridad y solubilidad completa.

Formas Farmacéuticas Líquidas

En esta clase de productos, se pueden distinguir los siguientes grandes grupos: Soluciones, Jarabes, Elixires, Suspensiones y Gotas.

Los ensayos generales para este tipo de formulaciones son las siguientes: identidad, valoración, en algunos casos pH e impurezas y sustancias afines; los comentarios sobre estos ensayos ya han sido expresados anteriormente.

En el caso de los elixires, además se debe determinar el contenido de alcohol que se realiza por medio de la cromatografía de gases.

Soluciones y Suspensiones Estériles

Este clase de productos, incluyen una serie de ensayos adicionales a los descritos anteriormente como: esterilidad, pirógenos, volúmenes promedio recomendados y en el casos de las suspensiones estériles uniformidad de contenido.

Formas Farmacéuticas Sólidas

Comprenden comprimidos, grageas y cápsulas.

En el producto semielaborado deben efectuarse los siguientes ensayos:

- Humedad del granulado.
- Gráficas de control para la uniformidad de peso.
- Gráficas de control para la dureza de los comprimidos.
- Uniformidad de contenido del granulado para asegurar una buena distribución del principio activo con los excipientes.

En el producto terminado, los ensayos que se tienen que efectuar son:

- Dureza, dimensiones y friabilidad de los comprimidos y grageas.
- Test de disolución para ciertos productos no contemplados en las Farmacopeas.

Formas Farmacéuticas Semi-Sólidas

El control de calidad es de vital importancia en cualquier tipo de producción, y adquiere un nivel destacado en la fabricación de formas farmacéuticas semisólidas. Este control de calidad debe abarcar desde la recepción de materiales, hasta el producto final.

En este grupo se cuentan a las pomadas y cremas. Los análisis que en ellas se efectúan son: Identidad, valoración, variación de peso en los envases unitarios y en algunos casos pH, preparando una solución por un medio adecuado.

Pomadas y Cremas

- Caracteres organolépticos.
- Distribución y tamaño de los glóbulos de la fase interna en pomadas acuosas.
 - Comportamiento reológico (Reología es estudio de los principios físicos que regulan el movimiento de los fluidos): Consistencia y Extensibilidad.
- Determinación del pH.
- Índice de agua.
- Homogeneidad: separación de fases, formación de exudados.
- Peso de la pomada elaborada descontando el envase (peso neto).
- Tamaño de partícula de la fase dispersa: distribución de tamaño.
- Dispersión del principio activo.
- Ausencia de burbujas de aire.
- Ensayos químicos.
- Ensayos biológicos.
- Control microbiológico.
- Estabilidad de activos y de coadyuvantes.

Pastas

- Caracteres organolépticos.
- Consistencia.
- Extensibilidad.
- Homogeneidad: separación de fases, formación de exudados.
- Determinación del pH.
- Dispersión del principio activo.
- Ausencia de grumos.
- Ensayos químicos.
- Ensayos biológicos.
- Control microbiológico.
- Estabilidad.

Geles (Hidrogeles)

- Caracteres organolépticos.
- Consistencia.
- Extensibilidad.
- Determinación del pH.
- Peso del gel elaborado descontando el envase (peso neto).

En forma general, los ensayos que se les realizan a las distintas formas semisólidas de acuerdo del tipo se trate y del uso a que se destine son los siguientes:

En el producto final, su control de calidad consiste en realizar ensayos que garanticen la óptima calidad del producto y su estabilidad durante su vida útil.

Los ensayos son útiles para cumplir una serie de especificaciones de las formulaciones.

Hasta este momento, hemos estudiado las especificaciones concretas para las materias primas, y productos terminados que se incluyen en las Farmacopeas, pero el Control de Calidad necesita especificaciones de calidad en el producto semielaborado, y controles de los procesos de fabricación.

Previo a cualquier decisión, un laboratorio productor debe preguntarse si cuenta con los medios materiales necesarios y suficientes para la elaboración de un producto, y si tiene el instrumental mínimo requerido para efectuar las mediciones de las características de calidad adecuadas para asegurar un producto de calidad.

Si la respuesta es afirmativa, deberá diseñar el producto, elaborar especificaciones concretas para cada característica importante de evaluar, y definir los procesos que pueden producir variaciones peligrosas que afecten la calidad del producto elaborado.

A continuación, procederemos a enumerar los ensayos adicionales que necesariamente deben efectuarse en el proceso de elaboración y en el producto terminado para las distintas formas farmacéuticas.

De acuerdo al tipo de producto que se trate, los ensayos que se realizan, generalmente son:

Ensayos Físicos

Control de Caracteres Organolépticos.- En esta clase formas farmacéuticas semisólidas se controla su color y su olor. Este control es importante ya que de ellos depende la aceptación del paciente.

El cambio de textura y la aparición de color amarillo o pardo indican oxidación en el excipiente el cual también puede originar un olor desagradable en dicha formulación semisólida. La observación visual es importante, porque permite detectar indicadores cualitativos de inestabilidad química.

Homogeneidad.- Puede verse modificada por dos fenómenos según el tipo de pomada: separación de fases en emulsiones o formación de exudados en el que aparecen gotas visibles sobre la superficie, como producto de la reorganización y contracción de la estructura interna. Ambos procedimientos son irreversibles.

Tamaño de las partículas.- Las Farmacopeas exigen un límite del tamaño de partículas entre 60µm. a 200µm. Las normas indican que la mayoría de las partículas (75 ó 99%) no tengan una longitud mayor que 20 hasta 40µm. y que ninguna partícula sea mayor de 40-75µm. También es necesario controlar regularmente el tamaño de partículas durante el periodo de almacenamiento, pues no puede excluirse el crecimiento de cristales.

Extensibilidad.- Bajo la denominación de extensibilidad de una pomada se entiende su capacidad para ser aplicada y distribuida uniformemente sobre la piel. Esta determinación se efectúa con el extensómetro, que consiste en una plancha de vidrio de 6 a 10 cm. donde hay círculos concéntricos separados por 1 mm, y se gradúa a partir del círculo central de 2 cm. de diámetro.

Dureza.- Una crema, un gel, una pomada, dejados en reposo un tiempo, pueden exudar una parte líquida de su composición, como si se encogiesen. Se trata de un defecto de preparación llamado sinéresis, el cual conjuntamente con los cambios en la consistencia por el envejecimiento o la temperatura constituyen los principales problemas que se presenta cuando se elabora pomadas o cremas; los mismos que son importantes de controlarlos.

La consistencia se mide con varios viscosímetros pero es común que se haga determinando la velocidad de penetración de un objeto

pesado y en punta, suele utilizarse un penetrómetro o cono de Mahler adaptado al control de pomadas.

Las buenas prácticas de la fabricación le confieren a cremas y pomadas una apropiada consistencia capaz de mantenerse con pocas variantes entre 0 y 25°C.

Poder Adherente.- Es una prueba que se realiza para determinar calidad de pegarse o de permanecer fijado con firmeza que puede tener una crema, pomada, etc. , así como también la propiedad de ser lavables. Para esta prueba se utiliza un aparato que es un sistema de poleas.

pH.- Es necesario conocer el pH de una pomada porque el mismo influye sobre la estabilidad de la misma y de sus principios activos., sobre su viscosidad, sobre la compatibilidad de los conservadores y sobre el pH de la piel misma, que puede modificar. Por otra parte, la evolución del pH en el tiempo constituye buen índice de la estabilidad de estas formas. El pH de la superficie de la piel debe mantenerse y muchas veces se considera como buena medicación cualquier crema o pomada que restaure el pH normal de una zona afectada.

Peso del Contenido de los Envases.- Este control se efectúa para verificar el llenado correcto de los envases.

A cada recipiente se le agrega por lo general un 5% más de lo que debe contener para compensar lo que queda adherido a las paredes.

Fuerza de Extrusión.- Se llama poder de extrusión al peso expresado en gramos que se aplica al tubo para extraer en 10 segundos un cilindro de pomada de 0.5 cm. de longitud. El reómetro de extrusión permite medir la fuerza necesaria para hacer pasar la pomada a través de un orificio estrecho.

Termorresistencia.- Sirve para ajuiciar la capacidad de almacenamiento en zonas climáticas sometidas a cambios marcados y constantes de temperatura (climas tropicales).

Pérdidas por Evaporación.- Pueden determinarse con medidas del peso (pérdida del peso).

Capacidad de Retención de Agua.- la capacidad de retención de agua, medida como índice de agua, sirve para la caracterización de las bases de adsorción. El índice de agua se define como la máxima cantidad de (g) que pueden fijar 100 g de base exenta de agua, a una temperatura determinada (15-20°C) en un tiempo limitado (casi siempre 24 h.), incorporando manualmente el agua.

Ensayos Químicos

Los ensayos químicos se los realiza especialmente a las formas que contienen excipientes grasos, para la investigación de interacciones que pueden producirse entre drogas activas y entre estas y los excipientes y a la estabilidad farmacotécnica del preparado.

Este ensayo abarca las siguientes pruebas:

- Índice de acidez
- Índice de saponificación
- Índice de esteres
- Índice de hidroxilo
- Índice de yodo.

Índice de Acidez: La acidez, en grasa o aceite, es el contenido de ácidos grasos libres, convencionalmente expresado como gramos de ácido oleico o láurico por cada 100 g. de sustancia.

El índice de acidez es el número de miligramos de hidróxido de potasio requeridos para neutralizar los ácidos grasos libres contenidos en 1 gramo de grasa o aceite. Este índice nos da la cantidad de ácidos grasos. Su elevación implica hidrólisis con liberación de ácidos grasos. Las grasas liberan ácidos durante su almacenamiento prolongado, por tal motivo la presencia de ácidos grasos libres es indicación del comienzo de una descomposición. El porcentaje de ácidos grasos libres bajos es señal de una buena calidad.

Índice de Saponificación: Si una grasa o aceite reacciona con un álcali, del producto de esta reacción se obtiene el glicerol y una sal (jabón); esta reacción toma el nombre de saponificación. El índice de saponificación es el número de miligramos de hidróxido de potasio necesarios para saponificar por completo 1 g. de grasa o aceite. Este índice aumenta con el envejecimiento del producto.

Índice de Ésteres: Es la diferencia entre el índice de saponificación y el de acidez. El índice de ésteres, disminuye con el envejecimiento.

Índice de Hidroxilo: Informa sobre los grupos hidroxilos liberados durante el envejecimiento.

Índice de Yodo: Es la cantidad de yodo absorbida por gramo de grasa o aceite. Constituye una medida del grado de insaturación (número de dobles enlaces). La adición cuantitativa de yodo constituye las formas básicas de la importante característica conocida como número o índice de yodo. Este índice cambia ligeramente con el tiempo.

Ensayos Biológicos

Se emplean para determinar si se producen reacciones no deseadas para la piel y la absorción per. Cutánea. Estos ensayos abarcan las siguientes pruebas:

Prueba de Irritación.- Para los estudios de irritación y toxicidad de distintas sustancias de aplicación tópica, el animal de elección es el conejo; en él se determina la irritación primaria que causan estos, porque sus reacciones sin ser iguales, se aproximan a las del hombre.

Prueba de Sensibilización.- Se la realiza para determinar el grado de sensibilización ante un determinado producto de uso tópico

Prueba de Fotosensibilización.- La luz del sol también exalta el efecto de sensibilización de ciertas drogas. Para evaluar el potencial de toxicidad se efectúa la aplicación de la crema o pomada como en el procedimiento anterior

Si después de realizar esta prueba de la sustancia con vehículos orgánicos, el eritema que se forma es pequeño, debe repetirse la prueba pero esta vez incorporada a su excipiente definitivo. Si el eritema que se forma, es más intenso o solo se presenta en el lado tratado con el producto, este debe de rechazarse como no apto para su expendio.

Por lo ya expuesto, es un poco difícil predecir la toxicidad humana basada en la respuesta del animal cuando se trata de preparados dermatológicos. Pero si una fórmula de este tipo muestra cualquier signo de irritación o toxicidad en animales de experimentación, es conveniente no aplicarlo a humanos.

Ensayos Microbiológicos

Este ensayo se lo realiza para determinar que no exista contaminación por gérmenes extraños en el preparado farmacéutico, por ello en la industria farmacéutica se ha establecido la necesidad de incluir en los ensayos microbiológicos la determinación del número y tipo de microorganismos para evitar alteraciones en el medicamento en lo que hace relación a su aspecto, olor, consistencia, descomposición, intolerancia, disminución de actividad y otros.

El control microbiológico de los medicamentos debe cumplir con la exigencia de la ley de medicamentos. Los ensayos sobre contaminación microbiana deben extenderse tanto en forma cualitativa como cuantitativa. Este ensayo se aplica especialmente para el control de bacterias que puedan contaminar el preparado farmacéutico.

Esterilidad.- Las cremas y pomadas en ocasiones se utilizan para actuar sobre heridas abiertas o sobre la piel dañada, en tal caso deben de esterilizarse, la fabricación debe hacerse en condiciones rigurosas de asepsia y tomando en cuenta las siguientes precauciones:

- Esterilización en caliente de la fase oleosa.
- Esterilización por filtración de la fase acuosa.
- Esterilización de la droga no solubilizadas, preferentemente por vaporización de óxido de etileno.
- Utilización de un equipo que opere en circuito cerrado para emulsionar.
- Control bacteriológico de los pomos utilizados para el acondicionamiento.
- Control bacteriológico del producto final.

Estabilidad.- Este ensayo es para determinar el tiempo y las condiciones bajo las cuales el medicamento es estable.

No pueden utilizarse temperaturas elevadas en estudios cinéticos de estabilidad acelerada, por las modificaciones físicas que sufren estos sistemas.

Bibliografía

- Castellano, P. M. (2010). Control de Calidad en la Industria farmaceutica.
- Castellano, S. (2010). Calidad de servicio en farmacias. Revista venezolana de farmacia, 1.
- Fernández, M. D. (2010). LA CALIDAD Y LA INNOVACIÓN TECNOLÓGICA EN LA BIOTECNOLOGÍA APLICADA A LA SALUD. Revista de ingeniería y organizacion de la universidad de madrid españa, 1.
- Guerra, S. Á. (2010). Estándares de calidad en los ensayos clínicos: ISO 9001-Buena Práctica Clínica. Revista Cubana de Farmacia, 1.
- Guerra, S. Á. (2011). Armonización de estándares de calidad para ensayos clínicos. Norma ISO 9001-Guía de Buena Práctica Clínica. Revista Cubana de Farmacia, 1.
- Habana, M. d. (2012). Centro para el control estadístico de medicamentos. Revista Cubana de Salud Pública, 1.
- HERRERA, M. A. (2009). la industria farmacéutica y sus productos con un control de calidad.
- López, D. C. (2012). Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. Revista Cubana de Salud Pública, 1.
- M, S. (2009). Comercializing clinical trials ricks and benefits.
- Martinez, P. (2012). Surgimientos y resultados en ensayos clinicos. Revista Cubana de Salud Pública, 1.
- Mendoza, J. (2010). Calidad. Revista mexicana de farmacia, 1.
- NAVARRO, D. D. (2014). APLICACIÓN DE LA CALIDAD INTEGRAL AL MEDICAMENTO. zaragoza: Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.
- PJ, D. (2010). THE REPORTING OF METHODOLOGICAL FACTORS. Revista Cubana de Salud Pública, 1.
- SALUD, O. M. (2010). Buenas prácticas de la oms para laboratorios de control de calidad de productos farmaceuticos.

Velásquez, G. (2011). LA PROTECCIÓN DE LA SALUD. Madrid: vol 1.

Avendaño C. Introducción a la química farmacéutica. New York; Interamericana McGraw-Hill. 1993. Pp. 278-88.

Dr. Edmundo Montalvo Aguirre Introducción a la Tecnología Farmacéutica. Tomo 1.

Farmacopea de los Estados Unidos de América. Edición 2006 en español (UPS29-FN 24)

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). Octava Edición. Volúmenes 1 y 2

Biografía

Carlos García González

Ecuatoriano, Bioquímico Farmacéutico. Master en Química Farmacéutica por la Universidad de la Habana – Cuba, Actualmente Investigador de principios activos para el desarrollo de Fármacos, Biotecnología Avanzada, está realizando un Doctorado en La Coruña – España. Es Docente de la Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud de la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA

José Campoverde Cortez

Ecuatoriano, Doctor en Bioquímica y Farmacia, Docente Jubilado de la Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud de la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA

Carmita Jaramillo Jaramillo

Ecuatoriana, Doctora en Bioquímica y Farmacia. Master en Química Farmacéutica por la Universidad de la Habana – Cuba, Actualmente Investigador en el área de plantas medicinales para el desarrollo de Fitofármacos. Es Docente de la Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud de la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA

Control de Calidad de los Medicamentos

Volumen I

Se terminó de imprimir en marzo de 2016 en la
imprenta de la UTMACH, calle Loja y 25 de Junio
(campus Machala)

Esta edición consta de 300 ejemplares.

www.utmachala.edu.ec

El programa de Reingeniería del Conocimiento en la Universidad Técnica de Machala (UTMACH) es un modelo emergente de gestión de la investigación que promueve saberes científicos con pertinencia social. Desde el Vicerrectorado Académico impulsamos la investigación colectivista, donde docentes y estudiantes se engranan en la construcción y divulgación del resultado de sus ejercicios pedagógicos, heurísticos y de vinculación social, en aras de contribuir con el fortalecimiento de nuestras ventajas comparativas y competitivas a nivel transfronterizo.

Mediante este programa estratégico la UTMACH impacta sus imaginarios respecto a la relación de la docencia con la investigación, muestra de ello es la presente obra donde se cristaliza el empoderamiento y profesionalismo de sus actores y redes al servicio de la formación crítica de profesionales de avanzada.

En la UTMACH seguimos conquistando el conocimiento a través de la investigación, por ello en cada acción emprendida *proyectamos nuestra historia*.

Ing. Amarilis Borja Herrera, Mg. Sc.
VICERRECTORA ACADÉMICA

