



Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas

La Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas le extiende a usted la más cordial invitación para asistir a la:

Sesión Académica

que se llevará a cabo el día jueves 17 de Mayo de 2018, a las 18:00 horas, en las instalaciones de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), sita en Av. Cuauhtémoc 1481, Col. Santa Cruz Atoyac

con la presentación de la conferencia:

“Fracción Disconforme: Métrica para la Evaluación de Procesos Farmacéuticos”

impartida por el

A. N. Alejandro Alcántara Pineda

Director de LUAL ASESORES

Esperamos contar con su valiosa asistencia

Atentamente,

**AT Juana Leticia Rodríguez y
Betancourt**
Presidenta

AT Helgi Jung Cook
Vicepresidenta Científica

AT Edilberto Pérez Montoya
Director de Sesiones Académicas

FRACCIÓN DISCONFORME: MÉTRICA PARA LA EVALUACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS



PARTE UNO: INTRODUCCIÓN



DESDE LOS ALBORES DE LA HUMANIDAD, NUESTRA ESPECIE DOTADA CON RACIOCINIO, MIRÓ EL CIELO NOCTURNO Y ENCONTRÓ LUMBRERAS QUE ILUMINABAN LA OSCURIDAD. HAN PASADO VARIOS MILENIOS Y NUESTROS GENES, ÁVIDOS DE EXPLICAR NUESTRO AMBIENTE, HAN TRATADO DE INVESTIGAR EL CAOS DE NUESTRO CIELO NOCTURNO. HOY EL CAOS SE HA TRANSFORMADO EN UN ORDEN, PASANDO POR MUCHAS EXPLICACIONES O HIPÓTESIS, DESDE DIOSES, HASTA MODELOS MATEMÁTICOS QUE DESCRIBEN EL CAOS EN TÉRMINOS DEL ORDEN.

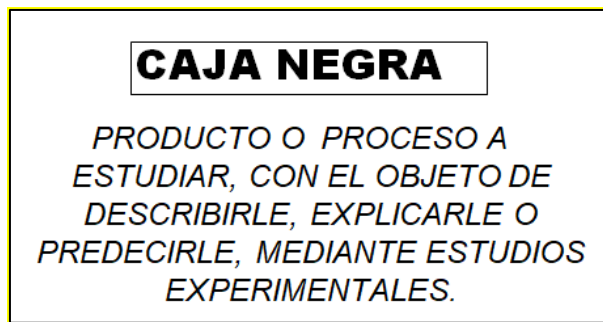
HACIENDO USO DE UNA SIMPLE DESCRIPCIÓN DENOMINADA CAJA NEGRA, DESARROLLADA POR BOX A MEDIADOS DEL SIGLO PASADO, DONDE DEFINE ENTRADAS Y SALIDAS O FACTORES Y

RESPUESTAS; LOS MODELOS MATEMÁTICOS MEDIANTE LA HERRAMIENTA DEL MÉTODO CIENTÍFICO, DESCRIBEN, EXPLICAN Y PREDICEN EL PASO DEL CAOS AL ORDEN.

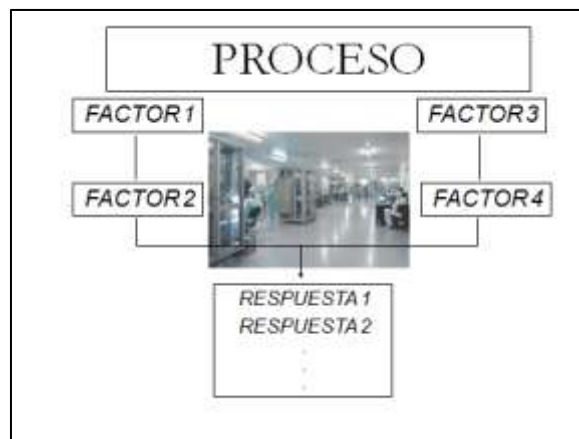
VARIAS CIVILIZACIONES COMO EJEMPLOS, LA BABILÓNICA, EGIPCIA, GRIEGA, MAYA Y MENTES ASOMBROSAS COMO COPÉRNICO, GALILEO, LEONARDO, BACON, NEWTON, PASTEUR, ENTRE OTROS, DIERON PASO AL MÉTODO CIENTÍFICO; MÉTODO CAPAZ DE RASGAR ELVELO DEL CAOS AL ORDEN.

PARTE DOS: ANTECEDENTES

UN PROCESO FARMACÉUTICO, PUEDE SER REPRESENTADO EN PRIMERA INSTANCIA COMO UNA CAJA NEGRA:



YA QUE:

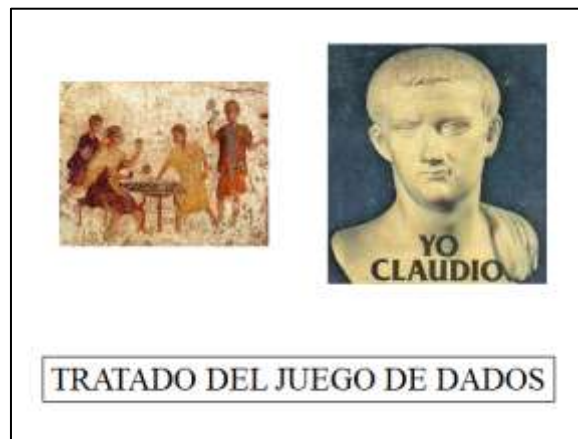


POR LO TANTO:




ES DECIR, POR LO TANTO PARA FABRICAR INSUMOS PARA LA SALUD, NOSOTROS LOS FARMACÉUTICOS, APLICAMOS EL MÉTODO CIENTÍFICO, EL CUAL GENERALMENTE, HACE USO DE MODELOS MATEMÁTICOS PARA ESTABLECER AQUELLA RELACIÓN (FACTORES – RESPUESTA) QUE DESCRIBAN, EXPLIQUEN Y PREDIGAN EL COMPORTAMIENTO DEL PROCESO, CUYO PROPÓSITO ES FABRICAR INSUMOS PARA LA SALUD, QUE CUMPLAN CON LAS ESPECIFICACIONES O RESPUESTAS, LAS CUALES PODEMOS CATEGORIZAR EN ATRIBUTOS, CONTEOS Y VARIABLES.

UNA CARACTERÍSTICA DE LAS RESPUESTAS ES, DADO UN PROCESO, LA MAYORÍA DE ÉSTAS PRESENTAN ALEATORIEDAD. RETOMANDO LA PARTE HISTÓRICA, LA ALEATORIEDAD SE ASOCIA A LOS JUEGOS DE AZAR Y ESTA CON LA PROBABILIDAD, LA PARTE LÚDICA QUE TODOS LLEVAMOS DENTRO, ¿A QUIÉN NO LE GUSTA JUGAR DADOS, NAIPES, LOTERIA, ETC..?



COMO EJEMPLO DE ELLOS, EL ASTRÁLAGO, FUE JUGADO POR LOS ASIRIOS Y SUMERIOS Y LA CIVILIZACIÓN ROMANA, MUY AFICIONADA AL JUEGO DE LOS DADOS, NO OLVIDEMOS EL CASO DEL MANTO DE JESÚS PARA ESTE JUEGO, CLAUDIO, UN EMPERADOR ROMANO DE LA DINASTÍA CLAUDIA, ELABRÓ UN TRATADO SOBRE ESTE PASATIEMPO.

Girolamo Cardano (1501 – 1576)



- Médico, matemático y astrólogo italiano.
- Era un jugador empedernido y su obra es más bien un manual para jugadores.
- Escribió el *Libro de los juegos de azar*, en 1563, aunque no publicado hasta 1883.
- Trabajó con los conceptos de la definición clásica de la probabilidad.
- Introdujo la idea de asignar una probabilidad "P" entre 0 y 1 a un suceso cuyo resultado se desconoce.

LIBRO DE LOS JUEGOS DEL AZAR

TUVIERON QUE PASAR CASI QUINCE SIGLOS PARA QUE CARDANO, UN JUGADOR PROFESIONAL DE NAIPES, ESCRIBIERA SU OBRA *EL LIBRO DE LOS JUEGOS DEL AZAR*, CONSIDERADA LA PRIMERA OBRA ESCRITA DE CÁLCULO DE PROBABILIDADES, PERO PARA DESCRIBIR CON EXACTITUD LA RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTAS ALEATORIAS Y SU PROBABILIDAD, DENOMINADAS DISTRIBUCIONES; EN EL SIGUIENTE SIGLO, HUYGENS PUBLICÓ LAS IDEAS DE PASCAL Y FERMAT AL RESPECTO

MENTES BRILLANTES Y DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD

Distribución de Bernoulli

Experimento de Bernoulli: un suceso aleatorio con dos resultados posibles. Bernoulli realizó un estudio sobre el lanzamiento de una moneda.

La probabilidad de éxito en n de N pruebas sucesivas, sea n veces de probabilidad p .

$$P(X = n) = p^n (1 - p)^{N - n} \quad n = 0, 1, \dots, N$$

Un tipo particular de Bernoulli es el experimento de lanzamiento de una moneda.



El experimento de Bernoulli es el fundamento de la teoría de la probabilidad.



El experimento de Bernoulli es el fundamento de la teoría de la probabilidad.



El experimento de Bernoulli es el fundamento de la teoría de la probabilidad.

FRACCIÓN DISCONFORME

POSTERIORMENTE, MENTES BRILLANTES COMO LAS BERNOULLI, GAUSS EL PRÍNCIPE DE LA MATEMÁTICA, DE MOIVRE Y POISSON DESARROLLAN LAS DISTRIBUCIONES HIPERGEOMÉTRICA, BINOMIAL, POISSON Y NORMAL, EMPLEADAS EN EL MÉTODO CIENTÍFICO PARA LA DESCRIPCIÓN, EXPLICACIÓN Y PREDICCIÓN EN LAS RESPUESTAS O ESPECIFICACIONES DE INSUMOS PARA LA SALUD.

¿POR Y PARA QUÉ ESTAS DISTRIBUCIONES SON IMPORTANTES? DEBIDO A QUE LAS DEBEMOS EMPLEAR, PARA CALCULAR LA FRACCIÓN DISCONFORME.

PARTE TRES: CALIDAD



LOS PROCESOS FARMACÉUTICOS GENERAN INSUMOS PARA LA SALUD, CUYO CICLO DE VIDA, QUE INICIA DESDE LA DETECCIÓN DE NECESIDADES EN DE UNA SOCIEDAD, HASTA SU FARMACOVIGILANCIA Y POSTERIOR RETIRO DEL MERCADO. EL PROPÓSITO ESCENCIAL DE CUALQUIER PROCESO ES CONSTRUIR LA CALIDAD DE ESTOS INSUMOS.



DONDE LA CALIDAD BAJO UN MARCO TÉCNICO SE DEFINE COMO:



YA HEMOS COMENTADO QUE UN PROCESO ES UNA CAJA NEGRA (ENTRADAS – SALIDAS):

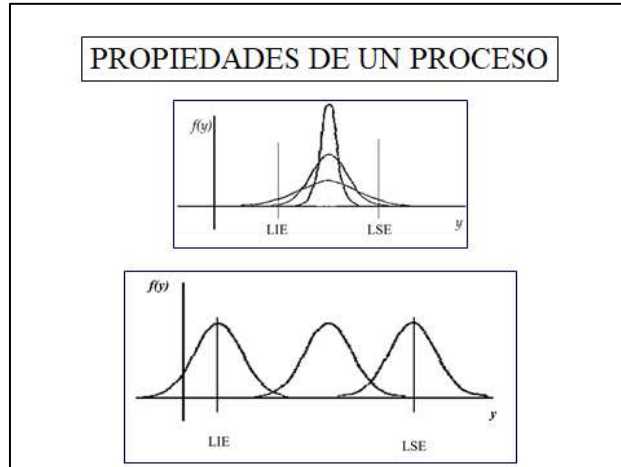


LAS ENTRADAS SON AQUELLOS FACTORES QUE IMPACTAN DIRECTAMENTE EN LAS SALIDAS O SUS CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD, CONOCIDAS COMO ESPECIFICACIONES. ESTOS FACTORES SE IDENTIFICAN COMO INSUMOS, OPERADORES, EQUIPOS, MÉTODOS E INSTALACIONES Y GENERAN ALEATORIEDAD EN LAS CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD, QUE CUANDO ESTÁN BAJO CONTROL SON DESCRITOS EN SU COMPORTAMIENTO POR DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD

PARA CALIFICAR A NUESTRO PROCESO, SE UTILIZAN HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS QUE APLICAN DESDE LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO, TRANSFERENCIA, VALIDACIÓN Y MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO COMO LO ES SU DESCRIPCIÓN, CONTROL, VERIFICACIÓN, EVALUACIÓN Y MANTENIMIENTO O MEJORA SI PROCEDE.

LA MÉTRICA PROPUESTA PARA LA EVALUACIÓN DEL PROCESO, PARTE IMPORTANTE, YA QUE NOS PERMITE MANTENER O MEJORAR EL PROCESO, ES LA FRACCIÓN DISCONFORME, MÉTRICA ASOCIADA A UNA ESTIMACIÓN UNIVARIADA.

LAS PROPIEDADES DE UN PROCESO EN RELACIÓN A SU ESPECIFICACIÓN, PARA EL CASO DE MAYOR COMPLEJIDAD, QUE SON VARIABLES COMO DISOLUCIÓN, VALORACIÓN, SUSTANCIAS RELACIONADAS CUANTIFICABLES, PESO, UNIFORMIDAD, ENTRE OTRAS, ADEMÁS DE SER DE MAYOR PONDERACIÓN EN SUS ESPECIFICACIONES; LE PODEMOS DESCRIBIR COMO:



DONDE SE PUEDE APRECIAR QUE LA CAPACIDAD PARA CUMPLIR CON LA ESPECIFICACIÓN ES SU TENDENCIA Y VARIACIÓN LO CUAL EN EL ARGOT SE LE DENOMINA CAPACIDAD DE PROCESO.

PARTE CUATRO: PRINCIPIOS ESTADÍSTICOS

EL ASPECTO TÉCNICO PARA ESTIMAR LA CAPACIDAD, SE RELACIONA CON EL CICLO DE LA ESTADÍSTICA:



UN PROCESO PUEDE SER ENFOCADO COMO UNA POBLACIÓN, LA CUAL SE DEFINE COMO UN CONJUNTO DE ELEMENTOS FABRICADOS POR UN PROCESO, QUE PRESENTA UNA CARACTERÍSTICA DE CALIDAD MEDIBLE EN COMÚN.

ESTA CARACTERÍSTICA, LA CUAL PUEDE SER UN ATRIBUTO, CONTEO O VARIABLES, ESTÁ REPRESENTADO POR SUS PARÁMETROS; SÍMBOLOS REPRESENTADOS POR LETRAS DEL ALFABETO, COMO FRACCIÓN DISONFORME DEL LOTE APLICABLE A ATRIBUTOS, UNIDADES DISCONFORMES EN EL LOTE (CONTEOS) O NÚMERO DE DISONFORMIDADES EN EL LOTE O NÚMERO DE DISCONFORMIDADES POR UNIDAD POR LOTE FABRICADO (CONTEOS) O LA TENDENCIA Y VARIACIÓN DEL LOTE FABRICADO (VARIABLES); CUYOS VALORES SON DESCONOCIDOS.

PARA ESTIMARLES, ES NECESARIO OBTENER UNA MUESTRA REPRESENTATIVA DEL LOTE, RECORDANDO QUE LA VALIDACIÓN DEL PROCESO SUSTENTA SU TENDENCIA, CONSISTENCIA Y ROBUSTEZ, ES DECIR LA REPRESENTATIVIDAD DE CADA UNIDAD FABRICADA EN UN LOTE. PARA ELLO ES NECESARIO TOMAR UNA MUESTRA DE UNIDADES, APLICARLES EL MÉTODO DE PRUEBA Y OBTENER LOS RESULTADOS, POR LO QUE DESDE SU FABRICACIÓN HASTA SU MEDICIÓN SE PRESENTA ALEATORIEDAD.

A LOS RESULTADOS, LE APLICAMOS MÉTODOS DE DESCRIPCIÓN PARA OBTENER SUS ESTADÍSTICAS TANTO ANALÍTICAS (SIMBOLOS REPRESENTADOS POR LETRAS DEL ABECEDARIO), COMO GRÁFICAS; QUE PERMITIRÁN REALIZAR INDUCCIONES POR ESTIMACIÓN O PRUEBA DE HIPÓTESIS PARA LOS PARÁMETROS, CON BASE A SUS ESTADÍSTICAS.

PARTE CINCO: MÉTODO Y UTILIDAD

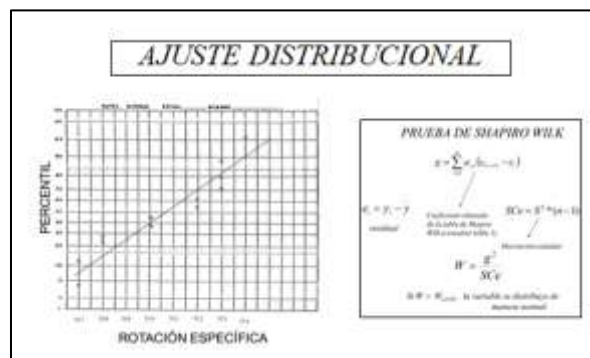
CONSIDERANDO UNA CARACTERÍSTICA DE CALIDAD COMO VARIABLE:



LA ETAPA UNO, CONSIDERA LA DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS EN TÉRMINOS DE SU TENDENCIA, HOMOGENEIDAD, SIMETRÍA Y CURTOSIS, QUE SON ÚTILES PARA ESTABLECER UNA ESTIMACIÓN DE LA POSICIÓN DEL LOTE FABRICADO Y VISUALIZARLO RESPECTO A LA ESPECIFICACIÓN.

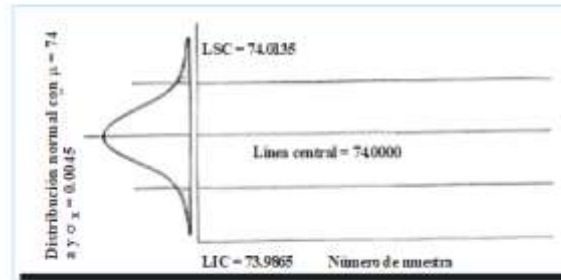


LA ETAPA DOS, PERMITE DETERMINAR SI LOS RESULTADOS SE AJUSTAN A UNA DISTRIBUCIÓN NORMAL POR MEDIOS ANALÍTICOS (SIMETRÍA Y CURTOSIS), GRÁFICOS (DIAGRAMA EN PAPEL NORMAL, OJIVA O HISTOGRAMA) O POR MEDIOS PROBABILÍSTICOS, AL APLICAR LA PRUEBA DE BONDAD DE AJUSTE, SHAPIRO WILKS, ENTRE OTRAS; LO QUE PERMITE CONCLUIR, SI LA VARIABLE SE AJUSTA A UNA DISTRIBUCIÓN NORMAL. SI ESTO OCURRE, ESTO FACILITA EL MANEJO DE LOS RESULTADOS O EN CASO CONTRARIO, SE PUEDE INVESTIGAR EL AJUSTE A OTRAS DISTRIBUCIONES COMO LOGNORMAL, LAPALACE, VALOR EXTREMO MAYOR, GAMA, WEIBUL, ENTRE OTRAS; LO QUE IMPLICA CASI DE MANERA OBLIGADA, EL EMPLEO DE SOFTWARE ESTADÍSTICO PARA PROSEGUIR CON EL ANÁLISIS.



LA ETAPA TRES, INVESTIGA, SI ESTADÍSTICAMENTE EL PROCESO DE FABRICACIÓN DEL LOTE, ESTÁ BAJO CONTROL ESTADÍSTICO EN TÉRMINOS DE TENDENCIA Y VARIACIÓN, EMPLEANDO EL CONCEPTO 3 SIGMA, ASOCIADO A UN RIESGO DEL FABRICANTE.

DIAGRAMAS DE CONTROL



SI SE ESTABECE LA ESTABILIDAD DE LA FABRICACIÓN DEL LOTE, SE PROCEDE A ESTIMAR SU CAPACIDAD POR EL PROCEDIMIENTO DE VARIACIÓN A CORTO PLAZO O CORTO PERIODO O EN CASO CONTRARIO, SE UTILIZA EL PROCEDIMIENTO DE VARIACIÓN A LARGO PLAZO O LARGO PERIODO. YA ESTABLECIDO EL PROCEDIMIENTO SE ESTIMA LA CAPACIDAD O CP_k

CAPACIDAD DEL PROCESO

$$CPK_L = \frac{\mu - LIE}{3\sigma}$$

$$CPK_S = \frac{LSE - \mu}{3\sigma}$$

QUE ES UNA MÉTRICA PARA ESTABLECER LA CAPACIDAD EN FUNCIÓN DE LA ESPECIFICACIÓN. ESTA MÉTRICA NO PROPORCIONA, EN MI OPINIÓN, LA MEJOR FORMA PARA EVALUAR AL PROCESO. PARA DETERMINAR LA FRACCIÓN DISCONFORME SE EMPLEAN LAS SIGUIENTES FÓRMULAS:

FRACCIÓN DISCONFORME

PROBABILIDAD ESTIMADA DE QUE UNA UNIDAD DE MANUFACTURA SEA DISCONFORME, ES DECIR NO CUMPLA LA ESPECIFICACIÓN

$$Z_L = 3 * CPK_L \quad Z_U = 3 * CPK_S$$

$$p_1 = \int_{Z_L}^{\infty} f(Z_i) \quad p_2 = \int_{-\infty}^{Z_U} f(Z_i)$$

$$P = p_1 + p_2$$

FRECUENCIA DE DISCONFORMIDAD (f) = 1 / P
REDONDEAR AL ENTERO INMEDIATO ANTERIOR

$P * 100 = \text{NIVEL DE CALIDAD EL PROCESO}$

DICHA MÉTRICA, ESTIMA LA PROBABILIDAD DE QUE UNA UNIDAD FABRICADA CUMPLA CON LA ESPECIFICACIÓN, ADEMÁS DE REPORTAR LA FRECUENCIA DE LA DISCONFORMIDAD O NO CUMPLIMIENTO DE LA ESPECIFICACIÓN, QUE ESTÁ ASOCIADA AL CONCEPTO DEFECTOS POR MILLÓN, REPORTADA POR LA MAYORÍA DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS ESTADÍSTICOS.



LA UTILIDAD DE ESTA MÉTRICA PERMITE CUANTIFICAR:

- A) LA MAGNITUD DEL RIESGO, DE QUE LA UNIDAD DE CALIDAD, RECHACE EL LOTE FABRICADO.
- B) LA ESTIMACIÓN DE UNIDADES DISCONFORMES EN UN LOTE FABRICADO Y POR LO TANTO EL RIESGO DE QUE UNA UNIDAD DISCONFORME FORME PARTE DE TRATAMIENTO ASIGNADO A UN PACIENTE, INFORMACIÓN RELEVANTE TANTO PARA UN PACIENTE, LA ORGANIZACIÓN Y LA COFEPRIS.

CONCLUSIÓN

“EL USO APROPIADO E INNOVADOR DE UNA HERRAMIENTA PROPORCIONA AVANCES TECNOLÓGICOS, EN BENEFICIO DE NUESTRA SOCIEDAD”