

Miquel Romero Obón, codirector del curso de Postgrado de Experto en Aplicación Práctica de la Estadística en los Procesos de la Industria Farmacéutica y Afines (2017-2018). Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universitat de Barcelona



FICHAS SOBRE ESTADÍSTICA Y PROCESOS FARMACÉUTICOS

Continuamos con la segunda entrega de la nueva sección sobre estadística aplicada a los procesos de la industria (concretada en la farmacéutica, aunque pueden servir para cualquier sector afín) liderada por Miquel Romero Obón. En próximos números se irán publicando fichas correspondientes a algunos de los temas que se imparten en el programa del Postgrado, codirigido por Romero, que servirán para resumir su utilidad en el laboratorio farmacéutico, concretar “tips” o buenas prácticas para su uso y resolución de problemas habituales.

AMPLIANDO EL CONCEPTO DE CAPACIDAD DEL PROCESO

Este artículo profundiza más allá del concepto tradicional de la capacidad del proceso y trata de corregir errores comunes en los cálculos e interpretación.

La capacidad del proceso no es otra cosa que una medida de la variabilidad natural del mismo, dado que es una función que depende únicamente de dicha variabilidad, generalmente medida por la desviación estándar. Se muestra especialmente útil cuando se relaciona con una especificación, de modo que da un índice adimensional que indica cuántas veces es mayor la especificación que un intervalo dado, convencionalmente 6σ . Así pues, capacidades mayores que 1 son indicativas de una variabilidad adecuada al rango especificado; menores que 1, obviamente muestran la situación contraria.

Una de las premisas indispensable para el cálculo de la capacidad del proceso es la estabilidad del mismo. Sólo debemos calcular la capacidad ante procesos estables, no tiene sentido alguno aventurarse a realizar cálculos e interpretar los resultados cuando la variabilidad no es debida a causas ordinarias. En el caso de que exista variabilidad debida a causas extraordinarias, no conocidas y fuera de control, el cálculo de la capacidad no es otra cosa que una instantánea, una foto del momento sin ningún valor informativo ni predictivo.

¿Cómo observar si el proceso es estable? Será estable si la variabilidad medida en distintos momentos en el tiempo es de la misma magnitud. Puede evaluarse más objetivamente mediante los tests de Bartlett, Levene o Bonferroni. Resumidamente, evaluando el p-valor resultante de unos o varios de los tests citados frente al nivel de significación predefinido (convencionalmente $\alpha=0,05$). Otro método práctico, el basado en las Nelson Rules comentadas en el artículo anterior de esta sección (ver revista Pharmatech de julio-agosto 2017).

Regresando a la definición dada anteriormente, ¿por qué hago uso de las expresiones “generalmente” y “convencionalmente” en la esta definición? La razón es sencilla. Cuando los datos se distribuyen gaussianamente, la medida de variabilidad empleada es la desviación estándar (σ) y la referencia a comparar con la especificación es 6 veces su valor de σ . Dicho de otro modo, el índice de capacidad es el ratio

entre el rango especificado (límite superior menos límite inferior) y el rango 6σ que comprende el 99,7% de los datos siempre que la variable siga realmente una distribución normal. Por tanto, la indicación $C_p=1$ informa de que el rango 6σ tiene la misma anchura que el rango de la especificación.

Habiendo dicho esto, la pregunta que nos viene a la cabeza es: entonces, ¿qué pasa si mis datos no son gaussianos?. Sencillamente, C_p calculada de este modo no sirve. La razón es que sólo bajo la premisa de normalidad el rango 6σ contiene el 99,7% de los datos. Si los datos se distribuyen de otro modo, ese porcentaje empleado como referencia cambia y no podemos emplear el resultado de forma equiparable.

¿Esto equivale a decir que sólo podemos calcular la capacidad del proceso si este presenta resultados con distribución normal? No. Contrariamente a lo publicado frecuentemente (erróneamente), la capacidad puede calcularse si se conoce la distribución de los datos y se tiene confianza en que siempre se presentan del mismo modo. El modo de hacerlo no es mucho más complicado, se trata de calcular el mismo ratio entre el margen de la especificación y aquel que contiene el 99,7% de los datos. Este segundo dato se obtiene de tablas de distribución estadística, de las funciones de distribución estadística de MS Excel o empleando directamente un software estadístico especializado.

Una vez obtenido el resultado, el índice de capacidad se interpreta del mismo modo que la versión gaussiana, independientemente de la distribución estadística que siguen mis datos.

Visto el impacto que tiene la forma en que los datos se distribuyen, vayamos un poco más allá con el concepto de capacidad para maximizar la utilidad de este índice. Veremos seguidamente los conceptos centralidad y riesgo.

C_p no da información respecto a la centralidad, es decir, cuan cerca está el valor medio del *target* previsto, generalmente en el centro de la especificación. Para completar la información se emplea el concepto de Capacidad Lateral (C_{pk}). Este segundo índice obedece al menor de los resultados de las operaciones siguientes, donde LES es el límite de la especificación superior; LEI, el límite de especificación inferior; μ , es el *target* o centro de la especificación; y σ es la desviación estándar.

$C_{pk} = \text{Menor valor entre } C_{pu} \text{ y } C_{pl}$

$$C_{pu} = \frac{LES - \mu}{3\sigma}$$

$$C_{pl} = \frac{\mu - LEI}{3\sigma}$$

CURSOS DE POSTGRADO

ÁREA DE
INDUSTRIA
FARMACÉUTICA

EXPERTO EN APLICACIÓN
PRACTICA DE LA
ESTADÍSTICA
EN LOS PROCESOS DE LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA Y AFINES

EXPERTO EN
REGISTROS
FARMACÉUTICOS
Y PRODUCTOS AFINES

también
on-line

EXPERTO EN APLICACIÓN
DE LA CALIDAD
FARMACÉUTICA: GLP-GMP,
ISO Y VALIDACIONES EN LA
INDUSTRIA FARMACÉUTICA

EXPERTO EN
PRODUCTOS
SANITARIOS

INFÓRMATE
cursosif@ub.edu
93 402 45 43

Organizado por:

 UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultad de Farmacia
y Ciencias de la Alimentación
Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica, y Físicoquímica
Unidad de Tecnología Farmacéutica

FACULTAT DE FARMÀCIA

TABLA 1.

SITUACIONES POSIBLES Y SU INTERPRETACIÓN			
Cp	Cpk	INTERPRETACIÓN	Medidas a tomar
<1	No se interpreta	Proceso no capaz	Reducción de la variabilidad
>1	<1	Proceso descentrado, potencialmente capaz	Requiere centrar el proceso
>1	>1	Proceso capaz y centra-do	Situación correcta. Proceso bajo control y con bajo riesgo de no conformidad

Nota: la referencia tomada como límite (es decir "1") equivale al concepto expresado anteriormente de $\pm 3\sigma$ o intervalo del 99,7%. Es el criterio más extendido y especialmente empleado en el sector farmacéutico. No obstante, son aplicables otros criterios límite como 1,33 (equivale a $\pm 4\sigma$) o 1,45 (equivale a $\pm 5\sigma$). Estos criterios más exigentes suelen ser empleados en procesos "aguas arriba" cuando la variabilidad del producto final es fruto de la acumulación de procesos anteriores. También es corriente su empleo en la calificación de equipos para producción bajo el concepto de no consumir por la máquina toda la variabilidad permitida en el producto final, sino exigir mayor capacidad al equipo para permitir cierta variabilidad inherente al producto y que el proceso global pueda mostrarse capaz

Una vez conocidos Cp y Cpk, puede diagnosticarse si un proceso es capaz. Para ello, partiendo de la premisa citada de estabilidad, debe mostrarse capaz y centrado a la vez. La Tabla 1 resume las situaciones posibles y su interpretación.


Anteriormente citamos el concepto de riesgo como complemento esencial a la información dada por los índices de capacidad. El riesgo de no conformidad es función de Cpk, es decir sólo depende de este índice y puede estimarse directamente cuando Cpk es conocido. Su cálculo depende de la distribución de los datos. Para el caso gaussiano, se obtiene al determinar el área bajo la curva de una distribución normal y reducida (de media cero y desviación estándar 1) para el valor $3 \cdot Cpk$. Este cálculo puede hacerse con MS Excel mediante la fórmula " $=1-DISTR.NORM. ESTAND.N(3 \cdot Cpk;1)$ " o bien empleando un software estadístico especializado.

El valor de riesgo obtenido debe entenderse como la probabilidad de conseguir lotes no conformes en caso de mantenerse el proceso tal como ha sido observado ahora. Este dato resulta altamente convincente expresado en euros. Una vez que se conoce el número de lotes más probable de ser rechazados a corto-medio plazo, puede evaluarse el caso bajo el prisma económico con suma facilidad y obtener el apoyo necesario de la convencida alta dirección de la empresa para mejorar el proceso.

Y ¿qué decir del tamaño muestral? El número de valores es quizás el tópico más comentado pero peor tratado. Obviamente es crucial que obedezca a un mínimo que garantice la correcta estimación de índices con los que tomaremos decisiones. No es cierto que haya un número mágico a partir del cual podemos fiarnos. El número de valores requerido depende de la variabilidad del proceso. Mayor muestra cuando el proceso es más variable, menor muestra cuando su variabilidad es baja.

¿Cómo podemos salir de dudas en este aspecto? Mediante el uso del intervalo de confianza de Cp y Cpk en lugar de sus estimaciones puntuales. Para un IC95% del Cpk que resulta en 1,2-1,8 no hay duda alguna de que estamos por encima de 1,0. Incluso la comparación del Cpk anterior con el actual será mejor evaluado comparando ambos intervalos que sólo con sus estimaciones puntuales. Cuando se encuentren solapados, diremos que el proceso no ha sufrido cambios y mantiene la variabilidad, por ende la misma capacidad. Con las estimaciones puntuales podemos tender a evaluar qué proceso ha mejorado o ha empeorado sin ser cierto. Estas consideraciones son especialmente relevantes en la comprobación de la eficacia de cambios o medidas correctoras.

CONCLUSIONES

- No estimar la capacidad de un proceso que no es estable.
- Calcular la capacidad únicamente tras conocer la distribución de los datos. No emplear la fórmula estándar (caso gaussiano) indiscriminadamente para cualquier caso, puesto que se puede sub o sobreestimar la capacidad del proceso y llevarnos a tomas de decisión inadecuadas.
 - Evaluar capacidad y riesgo de forma conjunta.
 - Tener en cuenta el intervalo de confianza para la capacidad en caso de no estar seguro de si el tamaño muestral fue suficientemente grande.
 - Emplear dichos índices con sus intervalos de confianza antes y después de cambios o medidas correctoras para medir objetivamente su efectividad. 

Próximo artículo: "Estadística Bayesiana para la determinación del número de lotes requerido en una validación".