



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Estudios de Postgrado
Maestría en Gestión Industrial

**DESARROLLO DE UN SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA BASADO EN LA GUÍA ICH
Q10 QUE GARANTICE EL MEJORAMIENTO CONTINUO EN LOS PROCESOS DE
MANUFACTURA Y DE LA CALIDAD DEL PRODUCTO**

Ligia Eugenia Martínez Galicia

Asesorado por el MBA, MA Ing. Ramón Horacio Juárez Juárez

Guatemala, noviembre de 2016

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**DESARROLLO DE UN SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA BASADO EN LA GUÍA ICH Q10 QUE
GARANTICE EL MEJORAMIENTO CONTINUO EN LOS PROCESOS DE MANUFACTURA Y LA CALIDAD DEL
PRODUCTO**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA Y LA ESCUELA DE
ESTUDIOS DE POSTGRADO

POR

LIGIA EUGENIA MARTÍNEZ GALICIA

ASESORADO POR EL MBA, MA ING. RAMÓN HORACIO JUÁREZ JUÁREZ

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE
MAESTRO EN ARTES EN GESTIÓN INDUSTRIAL

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 2016

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
VOCAL I	Ing. Ángel Roberto Sic García
VOCAL II	Ing. Pablo Christian de León Rodríguez
VOCAL III	Inga. Elvia Miriam Ruballos
VOCAL IV	Br. Raúl Eduardo Ticún Córdova
VOCAL V	Br. Henry Fernando Duarte García
SECRETARIA	Inga. Lesbia Magalí Herrera López

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
EXAMINADOR	MSc. Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
EXAMINADORA	Dra. Alba Maritza Guerrero Spínola
EXAMINADOR	Ing. Pedro Miguel Agreda Girón
SECRETARIA	Inga. Lesbia Magalí Herrera López

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

DESARROLLO DE UN SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO BASADO EN LA GUÍA ICH Q10 QUE GARANTICE EL MEJORAMIENTO CONTINUO EN LOS PROCESOS DE MANUFACTURA Y LA CALIDAD DEL PRODUCTO

Tema que me fue asignado por la Dirección de la Escuela de Postgrados, con fecha 10 de julio 2014.



Ligia Eugenia Martínez Galicia



FACULTAD DE
INGENIERÍA - USAC
ESCUELA DE
ESTUDIOS DE POSTGRADO

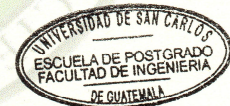
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería
Teléfono 2418-9142 / 24188000 Ext. 86226

APT-2016-079

Como Coordinadora de la Maestría en Artes en Gestión Industrial del Trabajo de Graduación titulado **"DESARROLLO DE UN SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA BASADO EN LA GUÍA ICH Q10 QUE GARANTICE EL MEJORAMIENTO CONTINUO EN LOS PROCESOS DE MANUFACTURA Y LA CALIDAD DEL PRODUCTO"** presentado por la Ingeniera Química Ligia Eugenia Martínez Galicia, apruebo y recomiendo la autorización del mismo.

"Id y Enseñad a Todos"

MSc. Inga. Alba Maritza Guerrero Spínola
Coordinadora de Maestría
Escuela de Estudios de Postgrado



Guatemala, diciembre de 2016

Cc: archivo/la

Doctorado: Sostenibilidad y Cambio Climático. Programas de Maestrías: Ingeniería Vial, Gestión Industrial, Estructuras, Energía y Ambiente Ingeniería Geotécnica, Ingeniería para el Desarrollo Municipal, Tecnologías de la Información y la Comunicación, Ingeniería de Mantenimiento. Especializaciones: Gestión del Talento Humano, Mercados Eléctricos, Investigación Científica, Educación virtual para el nivel superior, Administración y Mantenimiento Hospitalario, Neuropsicología y Neurociencia aplicada a la industria, Enseñanza de la Matemática en el nivel superior, Estadística, Seguros y ciencias actuariales, Sistemas de Información Geográfica, Sistemas de gestión de calidad, Explotación Minera, Catastro.



FACULTAD DE
INGENIERÍA - USAC
ESCUELA DE
ESTUDIOS DE POSTGRADO

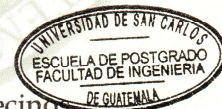
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería
Teléfono 2418-9142 / 24188000 Ext. 86226

APT-2016-079

El Director de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen y dar el visto bueno del revisor y la aprobación del área de Lingüística del Trabajo de Tesis titulado **"DESARROLLO DE UN SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA BASADO EN LA GUÍA ICH Q10 QUE GARANTICE EL MEJORAMIENTO CONTINUO EN LOS PROCESOS DE MANUFACTURA Y LA CALIDAD DEL PRODUCTO"** presentado por la Ingeniera Química Ligia Eugenia Martínez Galicia, correspondiente al programa de Maestría en Artes en Gestión Industrial; apruebo y autorizo el mismo.

"Id y Enseñad a Todos"

MSc. Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Guatemala, diciembre de 2016

Cc: archivo/la

Doctorado: Sostenibilidad y Cambio Climático. Programas de Maestrías: Ingeniería Vial, Gestión Industrial, Estructuras, Energía y Ambiente Ingeniería Geotécnica, Ingeniería para el Desarrollo Municipal, Tecnologías de la Información y la Comunicación, Ingeniería de Mantenimiento. Especializaciones: Gestión del Talento Humano, Mercados Eléctricos, Investigación Científica, Educación virtual para el nivel superior, Administración y Mantenimiento Hospitalario, Neuropsicología y Neurociencia aplicada a la Industria, Enseñanza de la Matemática en el nivel superior, Estadística, Seguros y ciencias actuariales, Sistemas de información Geográfica, Sistemas de gestión de calidad, Explotación Minera, Catastro.



FACULTAD DE
INGENIERÍA - USAC
ESCUELA DE
ESTUDIOS DE POSTGRADO

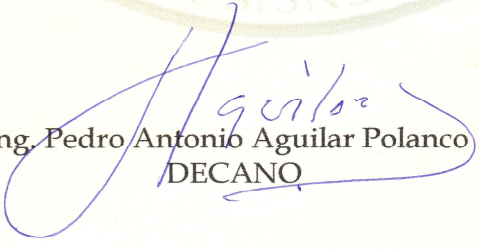
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería
Teléfono 2418-9142 / Ext. 86226

Ref. APT-2016-079

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Postgrado, al Trabajo de Graduación de la Maestría en Artes en Gestión Industrial titulado: **"DESARROLLO DE UN SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA BASADO EN LA GUÍA ICH Q10 QUE GARANTICE EL MEJORAMIENTO CONTINUO EN LOS PROCESOS DE MANUFACTURA Y LA CALIDAD DEL PRODUCTO"** presentado por la Ingeniera Química Ligia Eugenia Martínez Galicia, procede a la autorización para la impresión del mismo.

IMPRÍMASE.

"Id y Enseñad a Todos"


Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
DECANO

Guatemala, diciembre de 2016.

Cc: archivo/la

Doctorado: Sostenibilidad y Cambio Climático. Programas de Maestrías: Ingeniería Vial, Gestión Industrial, Estructuras, Energía y Ambiente Ingeniería Geotécnica, Ingeniería para el Desarrollo Municipal, Tecnologías de la Información y la Comunicación, Ingeniería de Mantenimiento. Especializaciones: Gestión del Talento Humano, Mercados Eléctricos, Investigación Científica, Educación virtual para el nivel superior, Administración y Mantenimiento Hospitalario, Neuropsicología y Neurociencia aplicada a la Industria, Enseñanza de la Matemática en el nivel superior, Estadística, Seguros y ciencias actuariales, Sistemas de Información Geográfica, Sistemas de gestión de calidad, Explotación Minera, Catastro.

ACTO QUE DEDICO A:

Dios y la Virgen María	Por la vida y las bendiciones que me ha dado.
Mis padres	Oscar Martínez y Marta Galicia de Martínez, por su amor y apoyo incondicional.
Mis hijos	Andrés y Diego Escobar Martínez, con amor.
Mis hermanos	Oscar, Víctor, Eduardo (q.e.p.d.), Fernando y Luis, con cariño.
Mi familia	Por su apoyo y cariño

AGRADECIMIENTOS A:

**Universidad de San
Carlos de Guatemala**

Por haber sido mi casa de estudio.

**Escuela de Estudios
de Postgrado**

Por brindarme la oportunidad de continuar mis estudios profesionales, en tan digna Escuela.

Mis amigos y compañeros

Por su amistad y apoyo. Por compartir conocimientos y experiencias que son muy valiosas en mi formación.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	I
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	V
LISTA DE SÍMBOLOS.....	IX
GLOSARIO.....	XI
RESUMEN.....	XV
OBJETIVOS.....	XXI
RESUMEN DEL MARCO METODOLÓGICO.....	XXIII
INTRODUCCIÓN.....	XXV
1. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1. Consideraciones generales.....	1
1.1.1. La industria farmacéutica.....	1
1.1.2. Los medicamentos y su calidad.....	2
1.1.3. Sistema de gestión de calidad.....	4
1.2. Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).....	11
1.2.1. BPM, su contenido.....	13
1.3. Conferencia internacional sobre armonización ICH.....	16
1.3.1. ICH Q8 Desarrollo farmacéutico	18
1.3.2. ICH Q9 Gestión de los riesgos para la calidad ..	22
1.3.3. ICH Q10 Sistema de calidad farmacéutica	26
1.4. Sistema de calidad farmacéutica.....	28
1.4.1. Sistema de calidad farmacéutica, su estructura...	28
1.4.2. Responsabilidad de la Dirección.....	32
1.4.3. La mejora continua y la calidad del producto.....	34

2.	DIAGNÓSTICO INICIAL	53
2.1.	Análisis comparativo ICH Q 10 y las BPM Informe 32.....	53
2.2.	Grado de conocimiento del personal.....	56
2.3.	El producto.....	58
2.3.1.	Etapas de elaboración del producto.....	59
2.3.2.	Controles durante el proceso.....	60
2.3.3.	Controles al producto terminado.....	61
3.	PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	63
3.1.	Descripción de los elementos de la Guía ICH Q10 que posee la empresa.....	64
3.2.	Gestión de desviaciones aplicando las herramientas de análisis de gestión del riesgo para la calidad.....	65
3.2.1.	Definición del problema y/o riesgo.....	66
3.2.2.	Priorización.....	66
3.2.3.	Fase de análisis y clasificación.....	68
3.2.4.	Fase de tratamiento.....	71
3.3.	Estrategias para un estado de control aplicando herramientas de medición y análisis.....	74
3.3.1.	Muestreo.....	75
3.3.2.	Análisis de muestras.....	76
3.3.3.	Proceso de mejora.....	80
3.4.	Establecer la eficiencia y la productividad del proceso de manufactura.....	84
4.	SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA.....	89
4.1.	Introducción.....	89
4.2.	La empresa.....	89
4.3.	Propósito.....	89

4.4.	Alcance.....	90
4.5.	Responsabilidad.....	90
4.6.	Referencias normativas aplicadas.....	90
4.7.	Definiciones.....	91
4.8.	Desarrollo.....	93
4.8.1.	Compromiso de la Dirección	94
4.8.2.	Política de calidad.....	94
4.8.3.	Objetivos de calidad.....	95
4.8.4.	Misión.....	95
4.8.5.	Visión.....	95
4.8.6.	Organigrama.....	95
4.8.7.	Mapa de procesos	97
4.8.8.	Diagrama de flujo del proceso.....	101
4.8.9.	Revisión por la Dirección.....	103
4.9.	Procedimientos operativos estándar (POE).....	105
4.9.1.	Gestión del riesgo de calidad.....	109
4.9.2.	Desarrollo del producto.....	117
4.9.3.	Gestión de cambios.....	124
4.9.4.	Sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA).....	131
	CONCLUSIONES.....	141
	RECOMENDACIONES.....	143
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	145
	ANEXOS.....	149

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Alinear del SGC a la estrategia de la organización	7
2.	Desarrollo farmacéutico.....	19
3.	Diseño de un medicamento	21
4.	Proceso: Gestión de riesgo para la calidad	23
5.	Interrelación de la ISO 9001:2008, BPM y la ICH Q10	27
6.	Gráfica de medias	41
7.	Herramientas de control de calidad	46
8.	Análisis del proceso.....	48
9.	Análisis de la información	48
10.	Diagrama de un modelo del sistema de calidad ICH Q10	51
11.	Tipos de cápsulas.....	58
12.	Flujo de proceso método Scherer.....	59
13.	Diagrama de flujo del proceso acondicionamiento en blíster	66
14.	Priorización de desviaciones.....	67
15.	Capsula con derrame del contenido por mal sello	68
16.	Gestión del riesgo para la calidad	69
17.	Análisis causa – efecto.....	73
18.	Análisis de sello de la cápsula.....	76
19.	Gráfica de control, muestra 1	77
20.	Gráfica de control, muestra 2	77
21.	Gráfica de control, muestra 3	78
22.	Gráfica de control, muestra 4	78
23.	Gráfica de control, muestra 5	78
24.	Capacidad del proceso –diagnóstico inicial	79

25.	Gráfica de control muestra 1, después de la mejora	81
26.	Gráfica de control muestra 2, después de la mejora	81
27.	Gráfica de control muestra 3, después de la mejora	82
28.	Gráfica de control muestra 4, después de la mejora	82
29.	Gráfica de control muestra 5, después de la mejora	82
30.	Capacidad del proceso, después de la mejora	83
31.	Objetivos de calidad	95
32.	Organigrama Laboratorio Farmacéutico.....	96
33.	Mapa de procesos.....	97
34.	Diagrama de flujo del proceso.....	102
35.	Pirámide de documentos.....	105
36.	Diagrama de flujo – Gestión del riesgo de calidad	115
37.	Diagrama de flujo - Desarrollo de producto.....	121
38.	Diagrama de flujo – Gestión de cambios.....	129
39.	Diagrama de flujo – CAPA	137

TABLAS

I.	Calidad en medicamentos	4
II.	Clasificación de OEE según el nivel de excelencia.....	49
III.	Análisis comparativo ICH Q10 y BPM Informe 32.....	54
IV.	Requisitos de la Guía ICH Q 10 que posee la empresa	55
V.	Resultados obtenidos en la realización del cuestionario.....	57
VI.	Parámetros de control durante el proceso de encapsulado.....	60
VII.	Especificaciones del producto terminado.....	61
VIII.	Diagnóstico inicial	64
IX.	Escala de valoración	71

X.	Matriz de riesgo.....	71
XI.	Cálculo de OEE del diagnóstico inicial.....	85
XII.	Cálculo OEE después de la mejora.....	86
XIII.	Control de cambios	107
XIV.	Distribución de copias controladas.....	108
XV.	Formato – Gestión del riesgo de calidad.....	116
XVI.	Formato – Desarrollo de producto.....	123
XVII.	Formato – Gestión de cambios	130
XVIII.	Formato – CAPA 1	138
XIX.	Formato – CAPA 2	139
XX.	Formato – CAPA 3.....	140
XXI.	Matriz de coherencia	149
XXII.	Formato - Control durante el proceso.....	152
XXIII.	Desviaciones en proceso acondicionamiento en blíster.....	153
XXIV.	Datos espesor de sello - % de soldadura.....	154

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
Z	Distribución normal estandarizada
E	Error de muestra aplicar la teoría de muestreo estadístico. Definido como el inverso de la raíz del número que representa la población.
M	Material que entra y sale del sistema.
N	Tamaño conocido de la poblacional.
W	Trabajo realizado por el sistema.
n	Utilizada en estadística, para representar la muestra.

GLOSARIO

Acción correctiva	Acción para eliminar la causa de una inconformidad detectada u otra situación indeseable.
Acción preventiva	Acción para eliminar la causa de una no conformidad potencial u otra situación indeseable.
Análisis de riesgo	Utilización sistemática de información disponible para estimar el riesgo.
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura.
Calidad	Grado en que un conjunto de propiedades inherentes de un producto, sistema o proceso cumple con los requerimientos.
CAPA	Sistema de acciones correctivas y acciones preventivas.
Control del riesgo	Acciones para la implementación de las decisiones de la gestión del riesgo.
Estrategias de control	Un conjunto planificado de controles, derivados del producto actual y la comprensión de los

procesos, que aseguran el rendimiento del proceso y la calidad.

Gestión del cambio

Un enfoque sistemático para proponer, evaluar, aprobar, ejecutar y revisar cambios.

ICH

International Conference of Harmonization.

ICH Q8

International Conference of Harmonization
- Pharmaceutical Development –

ICH Q9

International Conference of Harmonization
- Quality Risk Management -

ICH Q10

International Conference of Harmonization
- Pharmaceutical Quality System -

Innovación

Introducción de nuevas tecnologías o metodologías.

Indicadores de rendimiento

Valores medibles para cuantificar los objetivos de calidad para reflejar el desempeño de una organización, proceso o sistema.

Manual de calidad

Documento que anuncia la política de calidad y que escribe el sistema de calidad de una organización.

Mejora continua	Actividad recurrente para aumentar la capacidad de cumplir con los requisitos.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
POE'S	Procedimientos Estándar de Operaciones.
Realización del producto	Logro de un producto con atributos de calidad apropiados para satisfacer las necesidades de pacientes, profesionales de la salud y autoridades regulatorias y los requisitos internos del cliente.
Requisitos	Necesidades o expectativas implícitas o explícitas de los pacientes o de sus relacionados.
Riesgo	Combinación de la probabilidad de que un daño suceda y la gravedad de dicho daño.
Sistema de Calidad Farmacéutico (SCF)	Sistema de gestión para dirigir y controlar una compañía farmacéutica con respecto a la calidad.

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo general diseñar un Sistema de Calidad Farmacéutica, basado en la Guía ICH Q10, para garantizar la mejora continua de los procesos e incrementar la eficiencia y productividad en un Laboratorio Farmacéutico. Estas nuevas tendencias con bases más flexibles y eficaces han generado en la industria farmacéutica mejores niveles de calidad y producciones con más altos rendimientos, aumentando, por ende, la productividad.

Para su mejor comprensión se desarrolló en cuatro fases:

- Diagnóstico inicial. Descripción de los conocimientos del personal sobre SCF y los requisitos de la Guía ICH Q10 que poseía la empresa.
- Evaluación de las desviaciones de calidad aplicando herramientas de análisis de riesgo.
- Definición de estrategias de un estado de control, aplicando herramientas de medición y análisis.
- Establecer qué incremento en la eficiencia y productividad se obtuvo después de la implementación del SCF.

Se realizó el diagnóstico inicial, donde se comprobó que la empresa poseía un 46 % de cumplimiento de los elementos requeridos por la Guía ICH Q10. La implantación del Sistema de Calidad Farmacéutica evitó los costos de no calidad durante los procesos productivos logrando mejoras, a través de un tratamiento efectivo de las desviaciones y la aplicación de acciones correctivas al proceso, un incremento en la productividad de 6.96 % y la disminución de producto fuera de especificaciones de 2.79 % a 0.70 %.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y FORMULACION DE PREGUNTAS AUXILIARES

La falta de un sistema de calidad, en la empresa Laboratorio Farmacéutico, fue la razón de esta investigación. La empresa no contaba con un sistema de calidad que le garantice procesos robustos, más flexibles y eficaces que aseguren productos de calidad, lo hace estar en desventaja al no poseer las herramientas competitivas que le permitan diferenciarse en el segmento al que pertenece.

En la actualidad, la industria guatemalteca dedicada a la manufactura de medicamentos se enfrenta a grandes retos dados por la creciente exigencia de que sus instalaciones, procesos y productos cumplan con estándares de calidad y efectividad cada vez más altos. Parte de estas exigencias se derivan del cumplimiento de normativas internacionales de calidad, las que se han tornado indispensables para ingresar y expandirse en los mercados actuales; una de ellas, muy importante el sistema de gestión de calidad .

La implementación de este sistema puede traer grandes beneficios a la organización; uno de ellos la manufactura de medicamentos en forma semisólida con especificaciones y calidad establecida, promoviendo la mejora continua en los procesos.

Para la empresa Laboratorio Farmacéutico, el desarrollo de un sistema de calidad es fundamental para ser competitivo internacionalmente. Un sistema de calidad bien desarrollado y documentado facilitará la apertura a nuevos mercados y ayudará a mantenerse en ellos.

Por lo anterior expuesto, se realizó la pregunta central de investigación:

¿Cuál debe ser el diseño del Sistema de Calidad Farmacéutico basado en la Guía ICH Q10, para garantizar la mejora continua de los procesos de manufactura y el incremento de eficiencia y productividad?

Para contestar la pregunta central de la investigación, se plantean las siguientes preguntas auxiliares:

- ¿Qué elementos requeridos por la Guía ICH Q10 posee la empresa Laboratorio Farmacéutico al comenzar la investigación?
- ¿Cómo las desviaciones a la calidad afectan las etapas o parámetros críticos del proceso de acondicionamiento de medicamentos en blíster, en la empresa Laboratorio Farmacéutico?
- ¿Qué estrategias de control, aplicando herramientas de medición y análisis, garantizan el monitoreo del desempeño de los procesos de manufactura y calidad del producto?
- Al implementar el Sistema de Calidad Farmacéutico. ¿existirá un incremento significativo en la eficiencia y productividad de los procesos de manufactura?

La investigación se llevó a cabo en la empresa Laboratorio Farmacéutico. Se tomó como unidad de análisis y observación el sistema de producción, sus procesos y controles.

“En el momento de iniciar la implementación de la calidad resultará muy difícil que este abarque a toda la empresa, principalmente si es de gran tamaño, por lo que es conveniente su implementación de manera progresiva, para no equivocarse, mediante una experiencia piloto, que en caso de éxito se puede

extender a toda la organización” (Tari, 2000, p. 91). Por lo anterior, para el ensayo solución, se seleccionó un caso de estudio real: el proceso de acondicionamiento en blíster de medicamentos en forma semisólida.

En lo que refiere a la viabilidad del trabajo, se utilizó la plataforma ya existente en la empresa Laboratorio Farmacéutico; la certificación de las BPM de la OMS. Se desarrolló el Sistema de Calidad Farmacéutica que da continuidad e integración a los procesos, manteniéndolos en un ámbito preventivo. Este es el enfoque de la Guía de la ICH Q10, que integra los requerimientos de las BPM y los conceptos de calidad de la Norma ISO 9001-2008.

Como resultado de la investigación, se logró la implementación del sistema de calidad farmacéutica, para garantizar la mejora continua, el incremento de la eficiencia y productividad de los procesos productivos.

OBJETIVOS

General

Desarrollar un sistema de calidad farmacéutico basado en la Guía ICH Q10, que garantice la mejora continua en los procesos de manufactura, incrementado la eficiencia y productividad.

Específicos

1. Describir los elementos requeridos por la Guía ICH Q10, que posee la empresa Laboratorio Farmacéutico, por medio de un análisis comparativo entre las BPM y la Guía ICH Q10.
2. Evaluar las desviaciones a la calidad en el proceso de acondicionamiento en blíster de productos farmacéuticos, aplicando las herramientas de análisis de gestión del riesgo.
3. Definir las estrategias para un estado de control, aplicando herramientas de medición y análisis, que garanticen el monitoreo del desempeño de los procesos de manufactura y la calidad del producto.
4. Establecer qué incremento tiene la eficiencia y la productividad en los procesos de manufactura al implementar un Sistema de Calidad Farmacéutico.

RESUMEN DEL MARCO METODOLÓGICO

La investigación que se llevó a cabo, es de diseño experimental de grupo único de análisis con pre y post test que consistió en aplicar a un ensayo solución las herramientas de riesgo de calidad, medición y análisis; en el diagnóstico inicial y después de aplicar las medidas correctivas.

El enfoque de la investigación es de carácter mixto; de enfoque cuantitativo porque se manejaron variables numéricas y herramientas estadísticas, cualitativas, porque se utilizó la observación para la descripción de los procesos de manufactura y la descripción de las características del producto, en la empresa Laboratorio Farmacéutico.

El alcance de la investigación fue de tipo descriptivo, porque se dio a conocer la situación actual de la unidad de análisis y de carácter correlacional, ya que permitió responder a la pregunta ¿La implementación de un Sistema de Calidad Farmacéutico basado en la Guía ICH Q10, garantiza la mejora continua de los procesos de manufactura y el incremento de eficiencia y productividad?

La investigación se realizó en cuatro fases para una mayor comprensión 1) Diagnóstico inicial y la descripción de requerimientos según la Guía ICH Q10 que posee la empresa. 2) Evaluación de las desviaciones de calidad aplicando las herramientas de análisis de gestión de riesgo. 3) Se definieron las estrategias para el control y monitoreo de la calidad del producto. 4). Establecimiento del incremento de la eficiencia y productividad después de la implementación del SCF, a través de indicadores de calidad. $OEE = \text{disponibilidad} \times \text{rendimiento} \times \text{calidad}$.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación desarrolló un Sistema de Calidad Farmacéutico basado en la Guía de la *Conferencia Internacional de Armonización* (ICH) Q10 que garantiza la mejora continua de los procesos de manufactura y la calidad del producto, para ser implementado en un laboratorio farmacéutico. La normativa integra los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura y los conceptos de calidad de la Norma ISO 9001-2008.

La implementación del sistema de calidad se llevó a cabo en un laboratorio farmacéutico, dedicado a la fabricación de medicamentos en forma semisólida, el cual cumple con la normativa vigente en el país, las Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, según la “Organización Mundial de la Salud”. A pesar de esto, previo a la investigación, la empresa no contaba con un Sistema de Calidad Farmacéutico ICH Q10, requisito indispensable para acceder a las oportunidades de expansión a mercados internacionales.

La investigación respondió a la interrogante de cómo la implementación del sistema de calidad puede conferir una ventaja competitiva, para la mejora de los procesos de manufactura en medicamentos, el aumento de la calidad del producto y la confianza de los clientes. Buscó mejorar la eficiencia en los procesos para buscar el ingreso a nuevos mercados y el mantenerse en ellos. A partir de ello, se definió el marco teórico.

Inicialmente se presenta las consideraciones generales sobre la industria de productos farmacéuticos y la gestión de la calidad. Hay una explicación

general de los orígenes de esta industria en el país, y la evolución de los estándares bajo los cuales son normados.

Luego, se tratan los elementos que componen las Buenas Prácticas de Manufactura, según la OMS vigentes en Guatemala. Se establecen los veintiún aspectos que componen este conjunto de procedimiento y normas para la producción.

Se describe la Guía Tripartita, compuesta por la Guía ICH Q8 de mayo del 2006, “desarrollo farmacéutico”, la Guía ICH Q9 “gestión de riesgos para la calidad” y Guía ICH Q10, la cual es un modelo integral que da los lineamientos y procedimientos para el diseño del “Sistema de Calidad Farmacéutica”. Cada una de estas Guías define los lineamientos a seguir para su implementación en sistemas de producción en la industria farmacéutica. Por ser la base de la investigación, a la Guía ICH Q10 se le da un enfoque más profundo,

La Guía ICH Q10 que describe los pasos para que el sistema alcance un nivel óptimo de efectividad; además hace énfasis en que la implementación del sistema se puede realizar por etapas tomando en cuenta el ciclo de vida del producto, por lo tanto, se describen los facilitadores y complementos para su implementación; además menciona el manual de calidad, documento indispensable en un sistema de calidad. Se describe la responsabilidad y compromiso de la Dirección de la empresa, el cual es esencial para garantizar el éxito del sistema. Por medio del análisis de la eficiencia y productividad, se establecen las etapas de mejora continua y control.

Para una eficaz implementación del SCF, inicialmente se aplicaron las herramientas del sistema a un “ensayo solución”, este se realizó a un caso real en la empresa en estudio. El ensayo solución, se realizó en el proceso de

acondicionamiento de medicamentos en blíster, al cual se le aplicaron las herramientas de riesgo de calidad y de medición y análisis al inicio de la investigación y después de aplicar las medidas correctivas, lo que permitió contestar cada una de las preguntas auxiliares.

En el capítulo dos, se presenta el diagnóstico inicial del Laboratorio Farmacéutico sobre sistemas de calidad. En el capítulo tres se hace la presentación y discusión de los resultados obtenidos a lo largo de la investigación, se presenta en fases. Se identifican y evalúan las desviaciones encontradas en el proceso de acondicionamiento de medicamentos en blíster, así como el análisis de los resultados. La desviación mayor fue de 33.42 %, la que corresponde a producto con derrame del contenido por mal sello. Este resultado se clasifica una desviación crítica, lo que es necesario una investigación a fondo. En el análisis, se encontró que la causa raíz de la desviación fue la presión en el sellado.

Por último, se presentan las mediciones de diagnóstico al inicio y mediciones después de la aplicación de acciones correctivas. Aplicando el indicador de calidad OEE (disponibilidad x rendimiento x calidad) se pudo establecer que la mejora de productividad fue de 6.96 %, y la disminución de producto fuera de especificaciones fue de 2.79 % a 0.70 %.

En el cuarto capítulo, se presenta el Sistema de Calidad Farmacéutico el cual fue implantado en Laboratorio Farmacéutico. En el sistema se presentan la misión, visión, objetivos de calidad, política de calidad, organigrama general, mapa de proceso. Además, los procedimientos estándar de operación propios del sistema: sistema de gestión de riesgo, desarrollo del producto, gestión de cambio, sistema CAPA.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Consideraciones generales

La industria farmacéutica actualmente se enfoca cada vez más en garantizar que los productos que elabora sean íntegros y con calidad. En inicio, para lograr este fin, la industria debe cumplir con las normativas que la rige: Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), así como los elementos requeridos para la implementación de Sistemas de Calidad Farmacéutica.

1.1.1. La industria farmacéutica

La industria farmacéutica es una organización del sector empresarial dedicada a la investigación, desarrollo, manufactura, empaque y comercialización de productos químicos con propósitos medicinales. Este tipo de industrias están clasificadas como de las más importantes del mundo, por el aporte que en investigación, descubrimiento y desarrollo de nuevas moléculas y fármacos dan a las ciencias de la salud, beneficiando a las diferentes sociedades alrededor del mundo.

La industria farmacéutica guatemalteca tiene su origen en 1927, siendo Laboratorios Lancasco la primera industria química farmacéutica en el sector (Melsar, 2006). El sector farmacéutico en Guatemala ha evolucionado y crecido a un ritmo importante, se ha desarrollado tecnológicamente y ha creado nuevas estrategias para ser cada vez más competitivo.

En Guatemala igual que en casi todas las partes del mundo, los productos farmacéuticos están relacionados directamente con el bienestar y la salud de la población, la cual es una necesidad básica. El Estado guatemalteco brinda mayor importancia a la industria farmacéutica que a otras industrias, por lo que la misma opera bajo supervisión gubernamental estricta, y es sometida al cumplimiento de normativas y reglamentos que aseguren la distribución de los medicamentos a los consumidores (Melsar, 2006).

Aun así, los países desarrollados son líderes mundiales en este sector, se ha estimado que 15 empresas multinacionales con sedes en Estados Unidos y Europa representan alrededor el 55 % del mercado mundial. Las industrias farmacéuticas de la región centroamericana y Panamá han tenido un crecimiento promedio del 15 % en los últimos 5 años, cifras que no son significativas en comparación con las importaciones de medicamentos que ingresan a la región (Petrecolla, 2011).

Por lo que es relevante que las industrias farmacéuticas guatemaltecas, no se conformen con cumplir únicamente con las normativas y reglamentos vigentes en el país, sino quieran agregarle valor a sus procesos y productos, implementando nuevas tendencias como elementos estratégicos de competitividad.

1.1.2. Los medicamentos y su calidad

Hoy en día, la calidad es algo que las organizaciones persiguen a toda costa con métodos, avances tecnológicos, teorías, filosofías o estrategias que les brindan una esperanza y una oportunidad para alcanzar estándares de calidad de clase mundial (Marcelino & Ramírez, 2012, p.10).

Los SCF en la actualidad se han tornado cada vez más importantes, se han vuelto herramientas competitivas, que por medio de sus directrices ayudan a alcanzar los objetivos de calidad propuestos, las políticas, las relaciones internas beneficiosas, personal emprendedor, servicios orientados al cliente, cuidado y mejora del medio ambiente. Estos sistemas pueden ser implantados en empresas estructuradas no importando su tamaño.

Cuando se va a adquirir un medicamento, se busca ante todo calidad. La industria farmacéutica debe ofrecer calidad a sus clientes, ya que la persona al adquirir un medicamento busca fundamentalmente sanar, aliviarse o prevenir una enfermedad y por tanto han de exigir esa calidad (AEFI, 1996). Es importante mencionar, que solo las industrias farmacéuticas que puedan dar esta calidad y posean estrategias establecidas podrán subsistir en los mercados globales actuales.

Entonces ¿Qué es calidad? Este concepto no es nuevo, ha existido siempre. Ahora bien, el concepto ha evolucionado y para los propósitos de esta investigación se considera lo descrito en la normativa: “la naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina” (RTCA 11.03.42.07, 2007, p.5).

La calidad de los medicamentos tiene consideraciones diferentes a la de otros productos y servicios, es una exigencia irrefutable que debe garantizarse. La competencia nacional e internacional, así como el consumidor particular o institucional hace que el desarrollo de medicamentos y su calidad evolucionen constantemente y la base de su filosofía se torne más exigentes.

Las industrias farmacéuticas para conseguir este objetivo han trabajado buscando modelos y tendencias y han llegado al entendimiento que la implementación de herramientas de mejora y su continuo mantenimiento pueden generar respuestas satisfactorias para la organización.

Entonces, en la industria farmacéutica la calidad, se aplica a todas las facetas involucradas en la obtención del medicamento, que va desde la investigación y diseño, hasta el desarrollo como forma farmacéutica; el desarrollo del proceso para su obtención a nivel industrial, el acondicionamiento de productos, control de calidad, su almacenamiento y distribución, hasta la fase del ciclo de vida final que está demostrado por la estabilidad del producto.

Tabla I. **Calidad en medicamentos**

CALIDAD DE MEDICAMENTOS	
<p>Calidad aparente Las características que el cliente pide al especificar los elementos de su satisfacción.</p>	<p>Calidad esperada Los aspectos de la calidad y de satisfacción en los que el cliente ni siquiera piensa, dándolos por descontado.</p>
<p>Aspecto Composición Pureza Envase Fácil administración</p>	<p>Eficiencia Inocuidad Estabilidad</p>

Fuente: elaboración propia.

1.1.3. Sistema de gestión de calidad

Un sistema de gestión de calidad, según la (OMS, 2010, p. 8) “es una infraestructura apropiada, que abarca la cultura organizativa, los procedimientos,

procesos y recursos, y las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza adecuada de que un producto o servicio satisface determinados requisitos de calidad”.

La implementación de SGC, robustece los procesos y asegura productos con altos estándares de calidad, lo que se evidencia en la satisfacción de los consumidores del producto. Pero su implementación conlleva cambios económicos y organizacionales que deben de estar liderados por la alta dirección de la empresa, quien es el responsable de la divulgación y roles del sistema hacia todos los niveles de la organización.

Como menciona (Tari, 2000, p. 39) “Un sistema de calidad puede ser un medio ideal para crear una cultura de calidad orientada a satisfacer las necesidades y expectativas del cliente”. Para que se mantenga a largo plazo debe de estar involucrada toda la organización, especialmente la alta dirección.

La misma (ISO 9000, 2005, p. 2) menciona que “para desarrollar e implementar un sistema de gestión de calidad, este debe de comprender diferentes etapas:

- Determinar las necesidades y expectativas de los clientes.
- Establecer los objetivos y la política de calidad de la empresa.
- Determinar los procesos y las responsabilidades para lograr los objetivos de calidad.
- Proporcionar los necesarios en cuanto a recursos para el logro de los objetivos de calidad.
- Establecer métodos para medir la eficacia y la eficiencia de los procesos
- Aplicar estos métodos para determinar la eficacia y eficiencia de cada proceso.

- Determinar los medios para prevenir las no conformidades y eliminar sus causas.
- Establecer y aplicar un proceso para la mejora continua”.

Una organización que adopte el enfoque anterior genera confianza en la capacidad de sus procesos y en la calidad de sus productos y proporciona una base para la mejora continua. (ISO 9000, 2005, p.2).

Un sistema de calidad, se puede decir que es el conjunto de procedimientos que definen de forma estructurada la forma de manufacturar los productos y que se pueda verificar sus especificaciones y calidad. Con el propósito de alcanzar este fin, se han desarrollado normas y modelos internacionales que regulan los lineamientos que deben contener dichos procedimientos para su cumplimiento, esto significa que estas condiciones no pueden ser cambiadas a voluntad, por el cliente o la organización.

Para la implementación de un sistema para la calidad, es necesario que la empresa cuente con una estructura organizacional adecuada; la estructura ideal es la jerarquía horizontal, la cual elimina barreras interdepartamentales. En Guatemala, la estructura típica de la mayoría de organizaciones es la jerarquía vertical, donde el flujo de mando fluye de arriba hacia abajo.

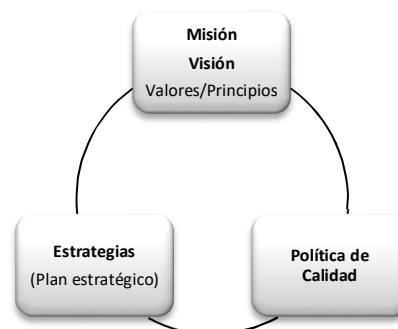
Entre los recursos básicos indispensables para su implementación sin duda, además de los financieros (dependen de la situación de cada empresa), destacan el humano, los procedimientos e instructivos de trabajo, así como la tecnología de información e administración. (Marcelino & Ramírez, 2012, p.98). Contando con estos recursos, la implementación del SGC debe guiar a la empresa hacia la mejora continua.

Como lo mencionan Marcelino & Ramírez (2012), para implementar un SGC se necesitan tres cosas: compromiso, honestidad y paciencia. Ya que es una herramienta que se desarrolla con trabajo corporativo y los resultados se obtienen con el tiempo.

Además del compromiso, honestidad y paciencia que menciona Marcelino & Ramírez (2012), en la implementación de un SGC, según Gutiérrez (2010), se debe velar por que se cumplan los aspectos fundamentales siguientes:

- El enfoque y satisfacción del cliente
- Se debe alinear las estrategias, la misión, la visión, los objetivos y política de calidad.
- Medir las cosas correctas.
- Velar porque los procesos tengan indicadores y mediciones de desempeño.

Figura 1. **Alinear del SGC a la estrategia de la organización**



Fuente: Gutiérrez (2010), p. 93.

Para la implantación del SGC se debe de realizar las siguientes interrogantes: ¿Por dónde empezar?, ¿qué hay que documentar y qué no?

Debe tenerse en cuenta siempre que las necesidades de quienes adquieren o utilizan los productos no son estáticas; evolucionan de forma continua, de acuerdo con ello, los SGC deben ser de estructura consistente y confiable desde la implementación hasta las revisiones si ya existe. El sistema debe de estar relacionado directamente con la misión y visión de la organización, ya que se puede evaluar la situación actual y visualizar el futuro que se desea.

Estos dos conceptos y su interacción determinan: quiénes somos, a dónde vamos y en qué valores se fundamenta el trabajo y crecimiento de la empresa. En esta base filosófica se está preparado para construir la Política de Calidad, que debe enfocarse en el cliente, lo que garantiza la formulación de metas, para cumplir con lineamientos y requisitos del sistema de calidad.

- Misión

“Es la razón de ser de una organización o empresa, está relacionada con su comportamiento actual: describe el propósito, los clientes, productos o servicios, los mercados, la filosofía y la tecnología básica” (López, 2012, p.10). Debe estar orientada al cliente, porque es quien da las pautas del desarrollo futuro de la empresa, en esto recae la importancia de identificar sus necesidades o expectativas para satisfacerlas mediante el producto.

La misión permite la creación y la consideración de objetivos y estrategias, quien proporciona una base para el aprovechamiento de los recursos.

- **Visión**

Es la condición posible y deseable de una organización o empresa a futuro, debe responder a la pregunta básica: ¿Qué queremos llegar a ser?; la visión bien formulada debe ser breve, fácil de captar y recordar, inspira y plantea retos para su logro, es creíble y consistente con los valores estratégicos. (López, 2012, p. 10).

- **Valores estratégicos**

Son principios de conducta que guían el comportamiento y la forma de decisiones. Algunos ejemplos de valores son los siguientes: persona, rentabilidad, confianza, trabajo en equipo, pasión por el servicio y enfoque en al cliente, honestidad, integridad, entre otros. (López, 2012 p. 10).

Estos valores deben ser congruentes y permitir que se alcance la misión, por lo que deben ser claros, desafiantes, fáciles de medir y consistentes, para que estimulen a los logros, sirven como patrones para la evaluación al personal, reducen la incertidumbre, ayudan en el diseño de las tareas.

- **Política de calidad**

Describe el conjunto de directrices generales de una organización o empresa respecto a la calidad. Se trata de pautas escritas que formalizan las interacciones globales, para cumplir con los requisitos del sistema de calidad elegido y se relaciona estrechamente con la misión y la visión de la organización. (López, 2012, p. 10)

La política de calidad, debe ser concreta y concisa en su contenido, debe indicar lo que se espera de los colaboradores que labora en la empresa; además

debe hacer mención a la calidad de los productos que se entregarán al cliente. Una política bien estructurada garantiza en gran parte el éxito del sistema.

Para que la política de calidad sea aplicada con éxito, se debe realizar una campaña de divulgación a todos los niveles de la organización, el compromiso de sus colaboradores es esencial, debe existir una cultura de calidad que garantice que todo lo que se produce lleva la calidad adecuada.

- Manual de calidad

“Es un documento que describe el sistema de gestión de calidad de una organización” (López, 2012, p. 10). Este documento puede variar en formato y forma dependiendo de los planteamientos de la organización, pero es indispensable que incluya el alcance y los responsables del sistema, detalle cualquier exclusión, detalle de cómo interactúan los procesos en concordancia con el SGC, además incluya los procedimientos, instrucciones y registros o en su efecto haga mención a ellos.

El manual de calidad es indispensable dentro de la estructura documental del sistema, se constituye en una recopilación específica y detallada del mismo y de todas las secciones que lo componen. Todo el personal de la empresa debe conocer este documento, ya que representa una guía del sistema y da las herramientas para alcanzar la misión y la visión establecidas.

1.2. Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica (BPM)

Las BPM tiene su origen en el siglo XX, cuya exigencia viene dada por la Food and Drug Administration (FDA), las cuales tienen como base los estándares de calidad, que se establecieron en el año de 1938 para productos farmacéuticos, estas reglas en un inicio tenían carácter de recomendación (AEFI, 1996).

“En 1967, la asamblea de la OMS solicita establecer las normas de GMP para garantizar la idoneidad del medicamento, y en 1969 se recomienda la aplicación de estas normas en los estados miembros de la OMS” (AEFI, 1996, p.11). Y fue a partir de entonces que cada país miembro empieza a elaborar su propia normativa y hacer diferentes interpretaciones de la misma, para la realización de auditorías a la industria farmacéutica; siempre basada en la normativa decretada por la FDA, la cual tiene carácter legal.

Como describe (AEFI, 1996, p. 12) “La evolución de la industria farmacéutica, se ha regido por el marco histórico siguiente:

- 1938 la FDA estableció reglas para registrar alimentos y medicamentos.
- 1973 la Corte Suprema de USA Decretó que toda normativa adoptada por la FDA debe ser considerada con carácter y fuerza legal, incluyendo las BPM.
- 1975 La OMS propone una regulación mundial de las BPM.
- 1976 La FDA propone una edición más completa de las BPM.
- 1992 la OMS hace una revisión completa de las BPM de 1975. Se emite el Informe-32”.

En 1992, la OMS emitió el Informe 32 sobre BPM para la industria farmacéutica, el cual sustituye al Informe emitido en 1975; este enfatiza las exigencias para evitar contaminación cruzada, mediante instalaciones que garanticen que con el flujo de personal, materiales y suministros no exista contaminación entre productos, instalaciones auto soportables, validación sobre procesos, equipos, procedimientos y suministros (OMS, 1992).

Entonces, las BPM son normativas y regulaciones que rigen a los laboratorios farmacéuticos, están dadas por la OMS y son adoptadas por los diferentes países alrededor del mundo, el gobierno de cada país es el responsable de velar por su cumplimiento en beneficio de la salud de los seres humanos.

En Guatemala los laboratorios farmacéuticos operan bajo supervisión gubernamental, las BPM las rige y controla el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), a través de su departamento de Monitoreo de Establecimientos, esta normativa es emitida por Comités de Normalización integrado por Miembros Normalizadores que integran la Región Centroamericana.

Para la región centroamericana, este documento tiene correspondencia con “Informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)” (RTCA11.03.42:07, 2014, p. 1) El Reglamento Técnico Centroamericano: RTCA 11.03.42:07, 2014, fue aprobado como: “Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica”, en el cual aparece también la aprobación del Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO).

Según (RTCA11.03.42:07, 2014, p. 4) las BPM son un “conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad”.

1.2.1. BPM, su contenido

Las BPM vigentes en Guatemala, según el RTCA 11.03.42:07 (2014) se divide en capítulos, siendo:

Objeto

Aplicación, ámbito

Documentos a consultar

Relación entre operaciones de fabricación y Licencia Sanitaria

Definiciones

De los requisitos

Las industrias farmacéuticas de la región para operar deben cumplir con el RTCA 11.03.42.07 (2007) y contar con la correspondiente licencia sanitaria, además debe dar seguimiento a las actualizaciones que dicha normativa tenga en el tiempo, de acuerdo a los requisitos establecidos por la autoridad sanitaria de cada país.

Organización y personal

Abarca la organización jerárquica de la empresa e involucra el perfil del puesto de personal directivo y operario que se involucran en los procesos productivos, además debe garantizarse la inducción y capacitación del personal y demostrar su competencia.

Edificios e instalaciones

Da los lineamientos a cumplir referentes a la ubicación, el diseño y las especificaciones de la construcción. Las instalaciones deben de reducir los riesgos de contaminación cruzada, además deben garantizar la fácil limpieza y mantenimiento. La empresa debe de contar con planos y diagramas de todos los servicios.

Equipo

Verifica la existencia de equipos adecuados, su mantenimiento preventivo y correctivo, la existencia de manuales de operación y limpieza, además programas y cronogramas de calibración.

Productos y materiales

Verifica la existencia de procedimientos establecidos que detallen la recepción, su identificación, métodos de almacenamiento, el manejo y el muestreo. Además, el análisis y cumplimiento de especificaciones según corresponda, lo que aplica a todos los materiales y productos que ingresan y egresan de la empresa.

Documentación

La documentación bien escrita evita re trabajos errores durante los procesos de producción. Los procedimientos, especificaciones, fórmulas, etc. deben de existir en forma escrita y deben de estar aprobados. Es uno de los capítulos más largos del reglamento. Es esencial dentro de la normativa.

Producción

Deben de poseer procedimientos claramente escritos de todas las actividades que allí se realicen, con el objetivo de obtener productos que cumplan con la calidad previamente establecida.

Garantía de calidad

Esta sección tiene la responsabilidad de velar y garantizar el cumplimiento de especificaciones y procedimientos, materiales, procesos y la calidad del producto. Es el responsable del cumplimiento del SGC, su revisión y documentación.

Control de calidad

Debe de contar con toda la documentación necesaria que garantice que el dispensado de materiales y el despacho de producto al cliente se realicen hasta que el producto se encuentre aprobado.

Producción y análisis por contrato

Toda producción a terceros debe cumplir con contratos preestablecidos, debe documentarse, analizarse y controlarse adecuadamente.

Validación

La validación constituye una parte fundamental de las BPM y debe aplicarse métodos de análisis, procesos, instalaciones. Debe existir un protocolo sobre su procedimiento y documentar los resultados y conclusiones.

Quejas, reclamos y retiro de productos

Toda queja, reclamo o retirada de producto del mercado debe ser objeto de una investigación profunda, como lo especifiquen el SCF y los procedimientos escritos,

Auditorías de calidad y auto inspecciones

Se deben realizar auditorías de calidad que su objetivo debe ser el cumplimiento del sistema de calidad. Las auto inspecciones deben de realizarse

periódicamente e involucrar al Director Técnico. Estos dos procesos deben documentarse.

Vigilancia y verificación

Lo realiza las autoridades de cada país centroamericano.

Elementos complementarios

Concordancia y correspondencia.

Bibliografía

En la industria farmacéutica guatemalteca, las BPM constituyen el reglamento normativo a cumplir, de allí que el SGC debe estar basado en ellas y apoyado en otras normas internacionales para su eficiencia y eficacia.

1.3. Conferencia internacional sobre armonización - ICH

La Conferencia Internacional para la Armonización (ICH) de los requisitos técnicos de los Productos Farmacéuticos para uso humano, “consiste en un proyecto conjunto de las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica procedente de Europa, Estados Unidos y Japón, regiones donde se desarrolla la mayoría de nuevos medicamentos” (Montpart & Pilar, 2003, p.118).

La ICH fue creada en 1990, la cual se ha desarrollado y mejorado de forma gradual, para responder al rápido desarrollo global de medicamentos; los beneficios que la armonización trae a la salud, es garantizar medicamentos eficaces, seguros y de alta calidad, la que puede ser implementada alrededor del mundo (ICH, 2014).

En la actualidad surgen una cantidad de guías, teorías o metodologías que dan motivo a la innovación de la industria farmacéutica. Estas guías tienen como uno de sus objetivos, el diseño del producto hasta la terminación de su vida útil.

Actualmente, la industria farmacéutica internacional ha incorporado a sus procesos nuevas tendencias y modelos de calidad que les brinden una ventaja competitiva y que garanticen mediante procesos controlados la calidad y eficacia de los productos. Estos nuevos modelos deben de estar armonizados con las BPM. Estos principios los contempla la Guía Tripartita ICH Q8, Q9 y Q10, la cual está siendo implementada cada vez más en la industria. (Quintana & Apezteguía, 2010).

Las Guías ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10 conforman las bases del nuevo marco de regulaciones para la Industria Farmacéutica, con la aplicación de estas guías se pueden alcanzar varios objetivos: ayudarán a las organizaciones en un mayor aprovechamiento de sus recursos, eliminación de estudios y documentos duplicados, medicamentos seguros y eficaces, innovación en el desarrollo de nuevos procesos y productos.

Uno de los principales requisitos de estas guías es la implementación de nuevos sistemas que garanticen la utilización de procesos robustos para asegurar la calidad, dejando a un lado los sistemas basados en la garantía de calidad como lo mandan las BPM, Tebar (2009) también hace mención a la calidad, a través de la inspección es cara e ineficiente, lo contrario a lo que proponen estas guías: procesos de manufactura más flexibles y eficientes, sistemas de calidad más robusto, sin poner en riesgo la calidad y la bioseguridad del producto.

“Estos sistemas proponen, impedir que las normativas limiten el mejoramiento continuo y la innovación, además estos nuevos modelos abarcan todo el ciclo de vida del producto, no descuidando la calidad del producto” (Beneyto & Manzano, 2012, p.14).

“El escenario dibujado por estas guías conforma la hoja de ruta ideal para que cualquier planta farmacéutica diseñe sus procesos de forma robusta y enfocada a la mejora continua y a la excelencia operacional.” (Beneyto & Manzano, 2012, p. 14). Es importante señalar que estas metodologías se pueden aplicar a procesos ya existentes como a procesos de nuevos medicamentos.

1.3.1. ICH Q8 - Desarrollo farmacéutico

Guía ICH Q8 entra en vigor en mayo 2006. La guía ICH Q8 tiene como objetivo diseñar productos y procesos de calidad que garanticen consistentemente el rendimiento establecido para el producto. (ICH Q8, 2005).

La Guía ICH Q 8 (2005) proporciona los lineamientos para:

- “Fijar los atributos críticos de calidad.
- Monitorear y controlar: materiales que comprenden activos y excipientes, procesos de manufactura y considerar los puntos críticos que puedan afectar la calidad del producto.
- Mejoramiento de calidad.
- Reducción de costes.
- Construir la calidad desde el diseño del producto”

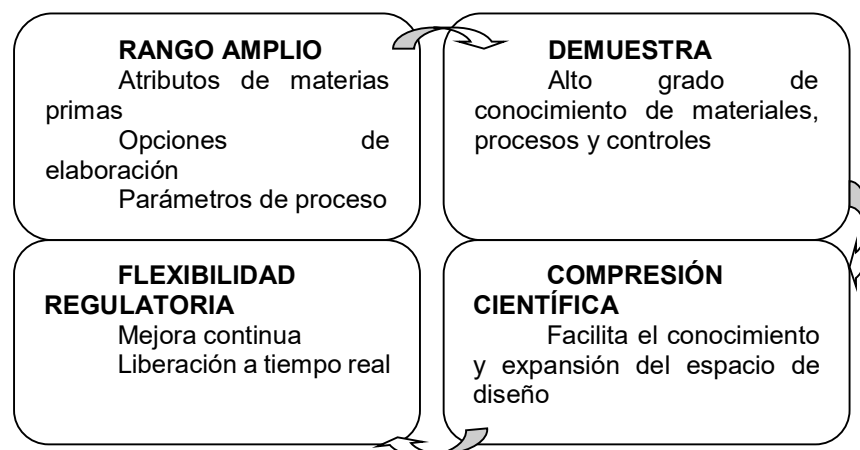
Esta guía; ICH Q8 (2005) abarca:

- Que el control de calidad del producto sea verificado durante todo el proceso, en especial durante su etapa inicial de diseño.

- Utilizando la más moderna metodología, se demuestra el compromiso de la calidad desde el diseño.

Desarrollo farmacéutico: abarca estudios de ampliación del conocimiento, basados en el comportamiento del proceso.

Figura 2. **Desarrollo farmacéutico**



Fuente: Tazón (2008).

El proceso de desarrollo farmacéutico

Un proceso de desarrollo farmacéutico que se base en diseño de la calidad (QbD Quality by Design) debe incluir:

Empezar con un objetivo de perfil de producto que describe el uso al que estará destinado, describiendo la eficacia y biodisponibilidad esperada.

Definir un objetivo de perfil de calidad de producto que será utilizado durante el desarrollo del producto por los formuladores y los ingenieros de proceso, como sustituto cuantitativo en aspectos de seguridad y eficacia clínica.

Reunir conocimiento previo sobre las formulaciones y las operaciones de proceso dentro de un espacio de conocimiento. En esta fase es importante utilizar la evaluación de riesgos para priorizar los gaps de conocimiento que habrá de investigar posteriormente.

Diseñar una formulación y que puntos en el proceso deben de ser identificados como críticos de la calidad y por ser monitoreados.

Demostrar la comprensión del producto identificando los atributos críticos de los principios activos y excipientes.

Diseñar un proceso de fabricación para producir un producto final que tenga los atributos críticos de calidad definidos.

Identificar los parámetros proceso que sean críticos, que deben ser controlados, para producir un producto final que tenga los atributos críticos de calidad definidos. Aquí también hay que utilizar la evaluación de riesgos para priorizar las etapas del proceso y las características de materiales que deben verificarse experimentalmente.

Combinar el conocimiento previo y el conocimiento adquirido con los experimentos realizados, para definir un espacio de diseño, que representará la comprensión del proceso que hemos alcanzado.

Establecer una estrategia de control para el proceso completo, que puede incluir controles de materiales de entrada, controles y monitorización del proceso, espacios de diseño alrededor de operaciones individuales o múltiples y/o ensayos sobre producto final. La estrategia de control debe incluir cualquier cambio previsto en la escala y puede estar basada en una evaluación de riesgos.

Monitorizar continuamente el proceso y actualizarlo para asegurar una calidad consistente.

En toda esta nueva estrategia de desarrollo farmacéutico, tanto el diseño de experimentos, como la evaluación de riesgos y la tecnología analítica de procesos (PAT – Process Analytical Technology) son herramientas que

pueden utilizarse cuando sea apropiado, no son requisitos que deben incluirse siempre. (ICH Q8, 2005, p. 4)

La información de los estudios de desarrollo farmacéutico puede ser una base para la gestión del riesgo de calidad. Es importante reconocer que la calidad no puede ser probada en el producto, es decir, la calidad debe ser construida en el diseño. Los cambios en el proceso de formulación y fabricación durante el desarrollo y la gestión del ciclo de vida deben ser vistos como oportunidades para ganar conocimiento adicional y establecer además el apoyo del espacio de diseño. (ICH Q8, 2005, p. 2)

Figura 3. **Diseño de un medicamento**



Fuente: elaboración propia.

1.3.2. ICH Q9 – Gestión de los riesgos para la calidad

La Guía ICH Q9 (2005) da los elementos necesarios para identificar, analizar, clasificar y tratar los riesgos potenciales a la calidad, la cual tiene aplicación en los procesos del sistema y de manufactura.

“La ICH Q9 propone aplicar el proceso de gestión de riesgos tanto a los procesos productivos como a los procesos del sistema de gestión de la calidad. La gestión de desviaciones es uno de estos últimos y se puede ver optimizado aplicando las herramientas de gestión de riesgos.” (Canadell et ál., 2008, p. 73)

- “Priorización: esta herramienta es utilizada para el estudio y la clasificación de eventos no deseados en base a criterios ya establecidos. La gestión de las desviaciones es un evento puede ser tratado de acuerdo al riesgo que representa para la calidad del producto final.” (Canadell et ál., 2008).
- “Toma de decisiones: esta herramienta es utilizada para el tratamiento de las desviaciones a la calidad del producto y l.as decisiones que dan paso a las acciones preventivas y correctivas que se derivan de la desviación.” (Canadell et ál., 2008).

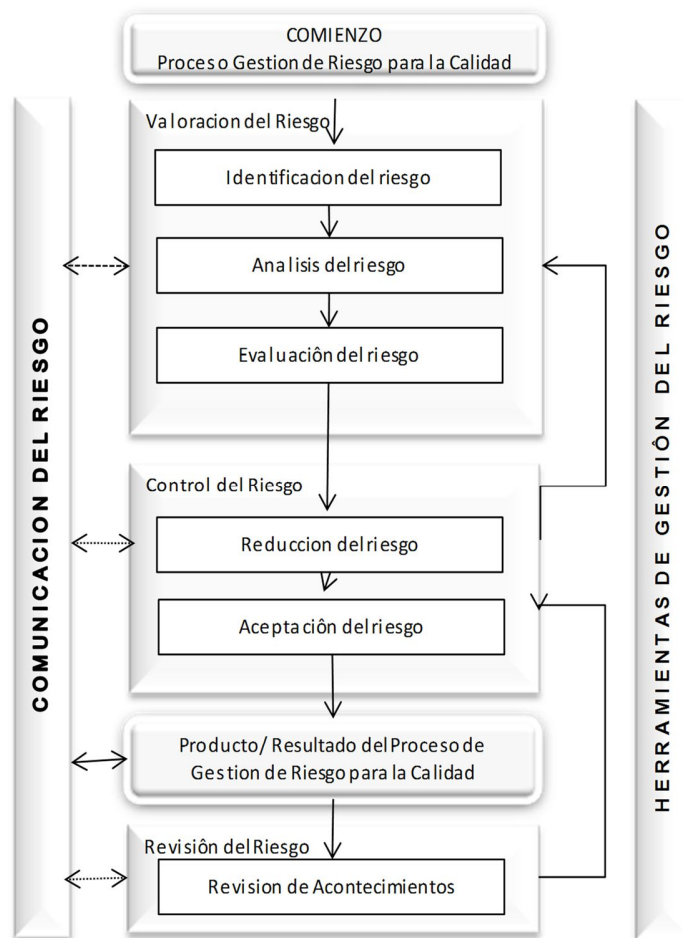
La utilización de la herramienta de gestión de riesgo en la identificación, análisis, clasificación y tratamiento de las desviaciones de calidad en la industria farmacéutica, tiene una estructura eficiente que contribuye una mejor utilización de los recursos y en la toma de decisiones.

Proceso de la aplicación de gestión de riesgos para la calidad

“La gestión de riesgos para la calidad es un proceso sistemático que consiste en valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos que pueden afectar a la calidad de un medicamento durante toda su vida.” (ICH Q9, 2005, p.4). Se

presenta el árbol de decisión como una aplicación de la gestión de riesgos de calidad en el manejo de las desviaciones, en la Figura 4.

Figura 4. **Proceso: Gestión de riesgo para la calidad**



Fuente: ICH Q9 (2005) p. 4.

Los procesos farmacéuticos que aplican la gestión de riesgos obtienen control de conocimientos con respecto a:

- Los puntos que se consideran críticos, dando alternativas de redefinir los límites de control.

- Las especificaciones o atributos del producto y la relación con los parámetros del proceso.
- La capacidad del proceso
- El sistema CAPA (acciones correctivas-acciones preventivas) y su efectividad (Canadell et ál., 2008).

Etapas de desarrollo: Gestión del riesgo para la calidad

La Guía ICH Q9 (2005) proporciona lineamientos claros y detallados del desarrollo de cada etapa para de la gestión del riesgo para la calidad.

Siendo estas etapas:

- “Responsabilidad
Definir el grupo y su líder
- Iniciación del proceso
Este proceso debe incluir:
 - Definir el riesgo
 - Recopilar antecedentes y datos potenciales al peligro
 - Identificar recursos
 - Definir los procesos y documentos que se elaborarán”
(ICH Q9, 2005, p.4).
- “Valoración del riesgo
Evaluar los riesgos hay tres preguntas fundamentales, las que son:
 - ¿Qué podría ir mal?
 - ¿Qué probabilidad hay de que eso vaya mal?
 - ¿Cuáles son las consecuencias?”
(ICH Q9, 2005, p.4).
- “Para la calificación del riesgo para la calidad se debe responder a:

- La identificación del riesgo
- El análisis del riesgo
- La evaluación del riesgo
- Control del riesgo

Para control del riesgo se debe centrar en las siguientes preguntas:

 - ¿El riesgo está por encima del nivel aceptable?
 - ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?
 - ¿Cuál es el balance adecuado para beneficios, riesgos y recursos?
 - ¿Se introducen nuevos riesgos al confrontar los riesgos identificados?
- Comunicación del riesgo

Los resultados deben de documentarse y comunicarse.
- Revisión de un riesgo

Dentro del sistema de calidad farmacéutica debe ser un proceso que se aplique continuamente” (ICH Q9, 2005, p.6).

Herramientas de apoyo estadístico a la gestión del riesgo para la calidad

“A menudo las herramientas de calidad se utilizan para la mejora continua y solución de no conformidades (productos o proceso no conformes); es por ello que cuando se usan correctamente tienen características específicas que ayudan al crecimiento y desarrollo de las organizaciones” (Marcelino & Ramírez, 2012, p.24).

Como lo menciona la ICH Q9 (2005), para su implementación hay una diversidad de herramientas estadísticas y de calidad que ayudan a su estructuración, facilitando así la toma de decisiones. Estas herramientas son:
Hoja de verificación

Análisis de datos
Diagramas de flujo
Diagrama de Ishikawa
Diagrama de Pareto

Además, la guía menciona a otras herramientas avanzadas como:
Análisis por árbol de fallos (AAF)
Análisis de peligros y puntos críticos de control (APPCC)
Análisis de peligros de operatividad (APO)
Análisis modal de fallos y efectos (AMFE)

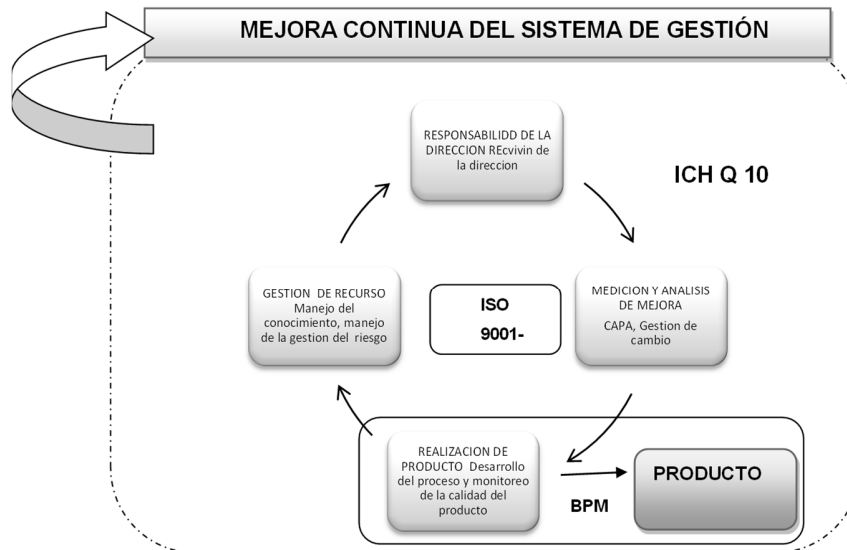
1.3.3. ICH Q10 - Sistema de calidad farmacéutica

La Guía ICH Q10 fue publicada en el 2008, tiene como objetivo principal dar los lineamientos de cómo implementar el Sistema de Calidad Farmacéutica. Es una guía con mucha aceptación alrededor del mundo porque involucra en su desarrollo los fundamentos de las BPM de la OMS y los requisitos de la ISO 9001 2008. Esta guía de calidad da los elementos requeridos en cada una de sus fases en que debe pasar el producto farmacéutico, empezando desde su diseño hasta su discontinuidad. Además, trabaja conjuntamente con la ICH Q8 y la ICH Q9 desarrollo del producto y riesgo de la calidad respectivamente.

La guía tiene un alcance internacional, escribe un sistema eficaz y efectivo brindando procesos robustos y productos eficaces, lo cual se torna como un elemento de apoyo en las empresas farmacéuticas.

Entonces, la implementación de un SCF en la industria farmacéutica, aumentará los niveles de calidad de los productos y proporcionará procesos más robustos y eficaces lo que ayudará a generar un entorno de éxito.

Figura 5. Interrelación de la ISO 9001:2008, BPM y la ICH Q10



Fuente: Bourne & Vega (2010), P.8.

“La armonización de los sistemas de calidad, que incluyan el modelo ISO 9001, los requisitos y regulaciones de las BPM, con la implantación del SCF, según la Guía ICH Q10 presenta para la industria, las siguientes ventajas:

- Incorporación de indicadores del desempeño como medida de la eficiencia del sistema.
- Incremento en las funciones de la alta gerencia ante los objetivos de la calidad.
- Obtención de reconocimiento internacional para la empresa, incremento económico.
- Logro de clientes internos y externos satisfechos” (ICH Q10, 2008, p.18).

1.4. Sistema de calidad farmacéutica

“ICH Q10 es un modelo para un sistema de calidad farmacéutico que se puede implementar, a través de las diferentes etapas de un ciclo de vida del producto” (ICH Q10, 2008, p.5).

“La ICH Q10 demuestra a la industria y a las autoridades regulatorias que contar con un sistema de calidad farmacéutico eficaz mejora la calidad y la disponibilidad de los medicamentos en todo el mundo, en interés de la salud pública” (ICH Q10, 2008, p.5).

1.4.1. Sistema de calidad farmacéutica, su estructura

Implementar el sistema de calidad en una empresa requiere la definición de su estructura organizativa y la asignación de roles y responsabilidades, para su posterior consolidación al establecer los procesos y los recursos necesarios que permitan cumplir con la totalidad de las especificaciones preestablecidas del producto, confiriéndole la capacidad del cumplimiento de las exigencias y demandas establecidas o implícitas de los clientes.

El SCF está diseñado para facilitar la mejora continua, este dinamismo genera las condiciones para lograr la satisfacción del cliente y los requisitos que debe de tener el producto. Esta satisfacción se evidencia entonces cuando se consolida, se mantiene en constante mejora y está crece naturalmente. Es por eso que el sistema de calidad se ha vuelto un requisito indispensable, y una estrategia empresarial para el crecimiento. (Chávez, J. 2011).

Objetivos ICH Q10

La guía ICH Q10 (2008) menciona que el buen desarrollo de modelo debe resultar del logro de tres objetivos que complementan o mejoran los requisitos de las BPM. Los cuales son:

- Lograr un producto

“Para establecer, implementar, mantener y mejorar un sistema que permita la distribución de productos con la calidad de los atributos apropiados para llenar las necesidades de los pacientes, de los profesionales de la salud y de autoridades regulatorias” (ICH Q10, 2008, p.7).

- Establecer y mantener un estado de control

“Para desarrollar y utilizar sistemas de supervisión y control herramientas para el desempeño de los procesos y la calidad del producto, proporcionando de esta manera la idoneidad y la capacidad de los procesos” (ICH Q10, 2008, p.7).

- Facilitar la mejora continua

“Identificar e implementar las mejoras de calidad pertinentes al producto, la reducción de la variabilidad en los procesos y por consiguiente su mejora, las mejoras e innovaciones al sistema de calidad farmacéutica, lo que aumenta la oportunidad de satisfacer la calidad de manera consistente de los productos” (ICH Q10, 2008, p.7).

Facilitadores ICH Q10

“La utilización de la gestión del riesgo y gestión del conocimiento de calidad permitirá implementar el SCF ICH Q10 con éxito y eficacia. Estos capacitadores facilitarán la consecución de los objetivos anteriormente descritos” (ICH Q10, 2008, p.7).

- **Gestión del conocimiento**

“Productos y conocimiento del proceso y del producto debe ser manejado desde el diseño hasta la vida comercial del producto incluyendo la suspensión del mismo. La gestión del conocimiento es un planteamiento sistemático para lograr, analizar, almacenar y propagar información relacionada con los procesos de fabricación, componentes y productos” (ICH Q10, 2008, p.7).

Estas fuentes del conocimiento incluyen: estudios de diseño y desarrollo farmacéutico, transferencia de tecnología y de conocimientos, estudios de estabilidad, estudio de validación de proceso. Estos estudios se deben de realizar a lo largo del ciclo de la vida del producto.

- **Gestión del riesgo de calidad**

La gestión de riesgos de la calidad es una parte integral y fundamental de un sistema eficaz y eficiente de calidad farmacéutica. “Puede proveer un enfoque beneficioso para la identificación, evaluación y control científico de los riesgos potenciales a la calidad. Facilita el desempeño de los procesos, la calidad del producto durante todo su ciclo de vida y agiliza la mejora” (ICH Q10, 2008, p.8).

Diseño y contenido

Consideraciones:

- Un diseño, organización y documentación bien estructurada que facilite la comprensión y aplicación coherente.
- Los objetivos de la guía ICH Q10 se debe aplicar a cada fase del desarrollo del producto hasta su caducidad.
- El diseño del SCF debe de contener bases de la gestión de riesgos. El SCF puede implementarse en áreas específicas o en toda la empresa.
- Se debe de incluir procesos y responsabilidades y cada uno debe de contener sus recursos para ofrecer garantía a las actividades de calidad.
- Las responsabilidades del SCF deben de estar identificadas.
- “Los cuatro elementos son:
 - El rendimiento de proceso y sistemas de monitoreo de la calidad del producto.
 - La acción correctiva y acción preventiva del sistema (CAPA)
 - Sistema de gestión del cambio
 - Revisión de la gestión de rendimiento de los procesos y la calidad del producto” (ICH Q10, 2008, p.12).
- Para monitorear la efectividad del SCF se debe de incluir indicadores de desempeño.

La base de diseño del SCF es indispensable para la realización de las fases futuras y su sostenimiento continuo en la implementación. Aquí es donde se estructura el sistema (ICH Q10, 2008).

Según la recomienda Tari (2000) para el desarrollo del SCF una de las fases claves es el diagnóstico inicial de la empresa en lo referente a la calidad. Este

debe de ser una fase de inicio que permitirá identificar puntos fuertes y débiles que servirán de guía en el diseño.

El desarrollo de un proyecto piloto, es conveniente ya que la implementación del sistema debe de ser de forma progresiva, para no sufrir equivocaciones, al lograr el éxito en el proyecto piloto este se puede extender a toda la empresa.

Manual de calidad

Este documento detalla el contenido, alcance y aplicación del SCF. El manual debe de incluir:

- El propósito
- El alcance
- El ámbito de aplicación
- La política de calidad
- Las responsabilidades
- Identificación de cada proceso del SCF, mapas de proceso, diagramas de flujo, organigramas los cuales deben ser útiles para facilitar la representación de los procesos de manera visual.

1.4.2. Responsabilidad de la Dirección

Uno de los propósitos de la Guía ICH Q10 es definir el compromiso y la responsabilidad de la alta dirección, ya que esta debe garantizar la aplicación y desarrollo de un sistema eficaz de calidad donde esté involucrado todo el personal.

La Dirección debe liderar y participar activamente en la implementación del SCF, definiendo roles, responsabilidades, autoridades del sistema. Debe proveer los recursos necesarios y velar porque el sistema sea del conocimiento de toda la organización. Además, otras de sus responsabilidades es dar seguimiento en el lograr de los objetivos de calidad propuestos, garantizar una comunicación oportuna y efectiva, darle seguimiento a la gestión del rendimiento de los procesos, la calidad establecida y abogar por el mejoramiento continuo del sistema y de los procesos (ICH Q10, 2008).

La Dirección y su compromiso

- Responsable de garantizar un SCF eficaz, alcanzar los objetivos de calidad propuestos, que los roles y las responsabilidades estén definidas en toda la empresa para un desempeño eficaz y efectivo.
- La gestión debe: Liderar y participar activamente en el diseño, implementación, monitoreo, revisión periódica y mantenimiento del sistema. Garantizar una comunicación efectiva y oportuna, apoyar firme y visiblemente la calidad farmacéutica.
- Responsable de reuniones de revisión y monitoreo del SCF, velar por el rendimiento de los procesos y el cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto.
- Mediar por la mejora continua.
- Asignar recursos apropiados.

La Dirección de la organización es responsable del control y gobierno del SCF, una vez implementado debe realiza una revisión anual como mínimo, para garantizar su eficacia y cumplimiento.

El equipo del sistema es el responsable de darle seguimiento a las revisiones periódicas del sistema, debe evaluar las conclusiones y/o cambios resultantes de estas revisiones.

1.4.3. La mejora continua y la calidad del producto

“Describe los objetivos de la etapa del ciclo de vida de y los cuatro elementos específicos del sistema de calidad farmacéutica que aumentan las necesidades para alcanzar los objetivos de la ICH Q10”. (ICH Q10, 2008, p.11)

Ciclo de vida

A continuación, se describen los objetivos de cada etapa del ciclo de vida del producto como lo describe la ICH Q10.

- **Desarrollo farmacéutico**

“El objetivo de esta etapa: desarrollo farmacéutico incluye el diseño de un producto y su proceso de fabricación para brindar constantemente el rendimiento previsto, cumplimiento de los requisitos de los clientes internos, la satisfacción de los requerimientos de los pacientes, los profesionales responsables de la salud y las autoridades” (ICH Q10, 2008, p.12).

- **Transferencia de tecnología**

“El objetivo de la transferencia de tecnología y de conocimiento es una propagación de capacidades del proceso y del producto, el cual se da entre el desarrollo y la fabricación y en las áreas de producción para lograr la realización del producto. Este conocimiento conforma la base para el desarrollo del proceso de fabricación, la

estrategia de control durante el proceso, la validación de los procesos y productos, la mejora continua en curso” (ICH Q10, 2008, p.11).

- **Fabricación comercial**

“Este elemento tiene varios objetivos que incluye: el logro de la realización del producto, desarrollo de los procesos de fabricación, establecer un estado de control y ante todo ayudar a la mejora continua. El SCF debe asegurar que la calidad del producto deseado se cumpla rutinariamente, se consiga el rendimiento del proceso adecuado, los controles sean adecuados, se identifiquen oportunidades de mejora, y el cuerpo de conocimientos se amplíe continuamente” (ICH Q10, 2008, p.11).

- **Interrupción del producto**

“El objetivo de la interrupción del producto es que las actividades de la fase final del ciclo de vida del producto se den de manera eficaz. Esta fase debe estar enfocada en gestionar las actividades tales como la retención de documentación, muestras, estudios de estabilidad y la evaluación continua del producto como son la gestión de queja” (ICH Q10, 2008, p.11).

1.4.3.2 Calidad farmacéutica – elementos del sistema

Como se ha mencionado anteriormente, los cuatro elementos que no deben faltar en esta fase son:

- “El rendimiento de procesos y sistema de monitoreo de la calidad del producto;
- La acción correctiva y acción preventiva del sistema (CAPA);
- Sistema de gestión del cambio;

- Revisión de la gestión de rendimiento de los procesos y la calidad del producto” (ICH Q10, 2008, p.7).

1.4.3.3. Rendimiento de procesos y monitoreo de la calidad del producto

El SCF debe de contar con herramientas de control y análisis las cuales deben de estar establecidas en procedimientos de operación con el fin de poder monitorear los procesos y su desempeño. Así como la calidad establecida en las especificaciones de cada producto. Estas herramientas ayudaran a identificar las áreas de mejora y el tratamiento a seguir. La guía establece que el sistema debe aplicar herramientas de medición y análisis para poder establecer estrategias de control y así identificar la fuente de variación en los procesos, y documentar todo lo relacionado a la calidad del producto (ICH Q10, 2008).

La industria farmacéutica desde siempre ha trabajado con métodos de fabricación y procedimientos capaces de garantizar que los productos tengan una calidad homogénea y adecuada para el fin previsto. “El sistema de calidad farmacéutica da los cimientos necesarios para obtener un buen rendimiento de fabricación con la calidad óptima” (Barrios, 2012)

- Monitoreo de la calidad del producto

La evidencia demuestra que el conocimiento y entendimiento de los procesos trae como resultado un proceso adecuado capaz de brindar productos de calidad cumpliendo con sus especificaciones.

El entendimiento del proceso se obtiene a través de su desempeño, así como de los resultados obtenidos, de la recolección, análisis de datos y se traduce en que todas las fuentes importantes de variabilidad son identificadas demostrando que los atributos de calidad del producto son precisos y fiables a lo largo del espacio de diseño, establecidos de los materiales utilizados. Los parámetros de proceso, fabricación y condiciones ambientales, así como la capacidad de predecir su comportamiento en el tiempo. (Barrios, 2012).

El Control Estadístico de Procesos (CEP), es una herramienta utilizada en los procesos de la calidad con una amplia trayectoria en los procesos industriales y de aceptación a nivel internacional. Múltiples instituciones, empresas y organismos lo utilizan como un instrumento de control de calidad de productos y de seguimiento al proceso de calidad, orientado a detectar información necesaria pertinente para el mejoramiento continuo y explicación de la variabilidad de los procesos. (MISC, 2010, p.28).

Para su utilización en estos procesos, el método consta de dos etapas: la recolección de muestras o evidencias y la etapa de análisis:

- En la primera etapa se recopilan los datos para obtener evidencia que permita caracterizar el proceso. (Barrios, 2012).
- Las causas aleatorias, comunes o no asignables, se dan debido a la variación natural del proceso. En el proceso existe una variedad de ellas, las cuales en su mayoría no son identificadas, porque no es rentable hacerlo y porque ejercen un mínimo efecto en la variación total. Estas causas no pueden ser fácilmente eliminadas o reducidas a menos que se hagan cambios al proceso, ya que son inherentes al mismo. (Barrios, 2012).

Los atributos o causas especiales son las que originan que el proceso no funcione como se desea, por lo que es necesario su identificación, descripción y eliminación. Con el fin que el proceso adopte un funcionamiento correcto.

Figura 6. **Gráfico de control**



Fuente: Barrios, 2012. p.18

Las hipótesis a considerar en el control estadístico de procesos:

Una vez que un proceso está en funcionamiento bajo condiciones establecidas, se supone que la variabilidad de los resultados en la medición de una característica de calidad del producto se debe sólo a un sistema de causas aleatorias, que es inherente a cada proceso en particular. (MISC, 2010).

El sistema de causas aleatorias que actúa sobre el proceso genera un universo hipotético de observaciones (mediciones) que tienen un comportamiento de tipo estadístico que se denomina curva normal (Distribución Normal, campana de Gauss). (MISC, 2010).

“Cuando aparece alguna causa asignable provocando desviaciones adicionales en los resultados del proceso, se dice que el proceso está fuera de control” (MISC, 2010, p.34)

Como lo menciona (MISC, 2010): la función del control estadístico de procesos es comprobar si los resultados que van surgiendo de las mediciones están de acuerdo con las dos primeras hipótesis. Si aparece uno o varios resultados que contradicen o se oponen a las mismas, es necesario detener el proceso, encontrar la causa por las cuales el proceso se apartó de su funcionamiento habitual y corregirlas.

El control de procesos son herramientas estadísticas que se aplican a los procesos, para ampliar su conocimiento y poder conseguir productos adecuados. Estas herramientas son ampliamente utilizadas en la industria farmacéutica, para el control de sus procesos y ampliar el conocimiento de los mismos y poder conseguir productos adecuados. Se utiliza para mejorar:

- Ayuda a aumentar la productividad
 - Da resultados confiables
 - Da dinamismo a los procesos
 - Rentabiliza los recursos
 - Ayuda a mejorar el servicio al cliente
-
- Mantenimiento del estado de control

Con la etapa de inferencia terminado y teniendo que el proceso se encuentra controlado, la segunda fase es determinar la capacidad del proceso (Cp.). (Barrios, 2012).

“La capacidad del proceso es el examen de variabilidad y distribución inherente de un proceso con el fin de estimar su habilidad para producir resultados de conformidad con el rango de variabilidad permitido y las especificaciones de manera coherente y para estimar la cantidad de productos no conformes que puedan esperarse” (Barrios, 2012, p. 18).

En el control estadístico de proceso, los límites de control superior e inferior del proceso se deben de establecer con base en los resultados que consistentemente proporciona el equipo o el sistema, de tal manera que cuando todos los resultados obtenidos se encuentren entre de los límites establecidos demuestren que el proceso está bajo control. En este caso no es aplicable ninguna acción correctiva, ya que el proceso se encuentra bajo control.

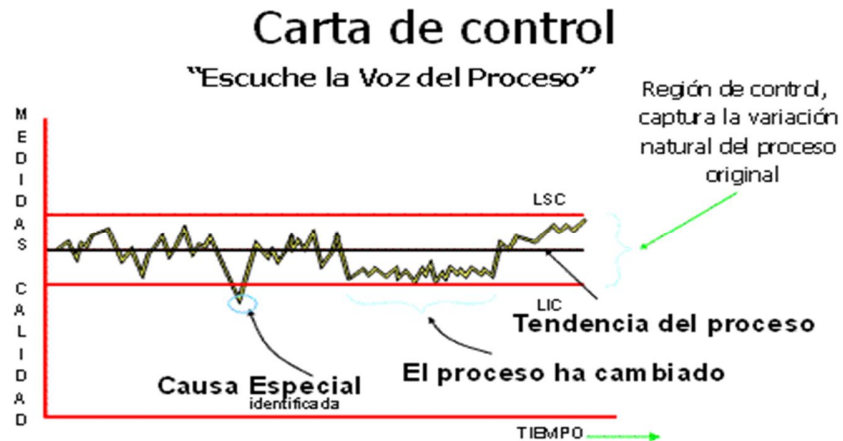
Para la construcción de las gráficas de medias se utilizan las especificaciones del producto, el proceso da los límites de control del proceso, para lo cual se utilizan las siguientes formulas:

$$LCS = \mu + A_2R \quad (1)$$

$$LCI = \mu - A_2R \quad (2)$$

μ : Media de medias

Figura 7. Gráfica de medias



Fuente: Barrios, 2012. p.19

Cuando se construyen los gráficos de control y existe un punto o más fuera de los límites previamente establecidos por el proceso, se evidencia que se encuentra fuera de control.

Todo proceso fuera de control debe de ser un motivo de análisis y tratamiento. El propósito de la utilización de esta herramienta estadística es detectar la variabilidad en los procesos, para aplicarle una acción correctiva y eliminar la causa de la variabilidad.

Sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA)

La industria farmacéutica como resultado de sus procesos y productos han tenido eventos como: desviaciones a la calidad, rechazo de producto, no conformidades, auditorías de calidad, auto inspecciones planificadas, hallazgos encontrados, investigación de quejas y reclamos. Estos eventos en casi todos

los casos ameritan una atención importante., de allí la necesidad de contar con un sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA). El sistema debe tener como propósito determinar la causa del problema desde la raíz. El enfoque del sistema CAPA debe ser mejorar los procesos y lograr como fin el cumplimiento de especificaciones del producto. Lo que genera la comprensión de los mismos. (ICH Q10, 2008).

La mayoría de las observaciones durante las inspecciones son causadas por fallos del sistema de calidad del laboratorio en la gestión de desviaciones y en el sistema CAPA.

Como lo menciona, Tazón (2008), en muchos casos, las desviaciones ya eran conocidas por la compañía farmacéutica, pero a pesar de ello, no se había realizado una investigación de las causas que lo habían generado, ni se habían tomado acciones adecuadas para corregirla y evitar que se repita en el futuro.

Las BPM según la OMS y el SCF dado por la Guía ICH Q10, tienen dentro de sus requerimientos de importancia que la industria farmacéutica tenga dentro de su sistema una robusta gestión de desviaciones y un buen sistema CAPA, lo cual garantiza la base del mejoramiento. (Tazón, 2008)

Sistema de gestión del cambio

La organización debe de contar con procedimientos de control de cambios efectivo. Este sistema asegura que la mejora continua se tenga en forma rápida y efectiva. Todo cambio debe ser evaluado antes su implementación. Esta revisión la debe realizar personal con experiencia en las áreas y en los procesos. (ICH Q10, 2008)

Revisión del rendimiento del proceso y de la calidad del producto

La revisión al rendimiento de los procesos y en consecuencia la calidad del producto debe realizarla el comité de calidad, quienes deben garantizar que los procesos en las áreas productivas se llevan a cabo bajo procedimientos establecidos y existen controles en proceso para su verificación. Esta gestión se debe de realizar desde el desarrollo hasta la caducidad del producto.

Esta revisión debe de contar con:

- Revisiones periódicas de calidad.
- Los resultados de auditorías e inspecciones reglamentarias y sus hallazgos, compromisos contraídos con las autoridades de salud.
- Cualquier acción de seguimiento proveniente de revisiones previas de la dirección. (ICH Q10, 2008).

Mejora continua del SCF

Uno de los objetivos del SCF es buscar que todos los miembros y áreas de la organización estén alineados con la calidad. A partir de ello mejoramiento continuo de SCF debe ser sistemático y darse en las diferentes etapas de calidad, eficiencia y productividad.

Procesos productivos

Un proceso “es un conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, las cuales transforman elementos de entrada en resultados” (Gutiérrez, 2010, p.17).

“Se conoce como proceso productivo a la forma en que una serie de insumos se transforman en productos mediante la participación de una determinada tecnología (combinación de mano de obra, maquinaria) dicho de otra forma un proceso productivo es el conjunto de operaciones que mediante recursos técnicos y humanos transforman la materia prima en un producto, además el proceso productivo puede realizarse de manera artesanal o industrial” (Himmelblau, 1979, p.91).

En los procesos productivos es importante considerar el balance de materiales para el análisis del proceso y aplicar procedimientos de mejora continua.

“El balance de materiales no es otra cosa más que una contabilidad de los flujos y cambios de masa en el inventario de masa de un sistema” (Himmelblau, 1979, p.91).

Saber a qué se refiere y qué fines persigue su aplicación, permitirá conocer con antelación si su aplicación es requerida para dar solución a un problema. Tema que se adaptará siempre que sean requeridas mejoras en un proceso.

Ecuación general del balance de materia:

$$\begin{array}{cccccc} \text{Acumulación} & & \text{Entrada a} & & \text{Salidas de} & & \text{Generación} & & \text{Consumo} \\ \text{dentro del} & = & \text{los limites} & - & \text{los limites} & + & \text{dentro del} & = & \text{dentro del} \\ \text{sistema} & & \text{del sistema} & & \text{del sistema} & & \text{sistema} & & \text{sistema} \end{array} \quad (3)$$

En la ecuación anterior, la acumulación puede ser positiva o negativa. En los casos donde no hay generación o consumo de materiales en el sistema, se tiene:

$$\text{Acumulación} = \text{entradas} - \text{salidas} \quad (4)$$

$$\text{Entrada} = \text{Salidas} \quad (5)$$

“En las industrias de procesamiento, los balances de materiales ayudan a planear el diseño del proceso, en la evaluación económica de los procesos existentes o propuestos, en el control del proceso y en la optimización” (Himmelblau, 1979, p.93).

Mejoramiento continuo

La mejora en los procesos, según James Harrington (1993), significa aplicarle cambios para hacerlo más adaptable, eficiente y efectivo, para cambiar hay que conocer el enfoque específico del proceso y de la organización.

Todo proceso debe estar enfocado en la mejora, siempre y cuando esta tenga con fin el incremento de la efectividad y la productividad. En el sistema de calidad esta herramienta es muy importante para generar un mejor producto de cara al consumidor.

Se puede decir que una empresa es más productiva cuando produce más con la utilización de menos recursos. El concepto de calidad se debe extender a las áreas productivas de la empresa.

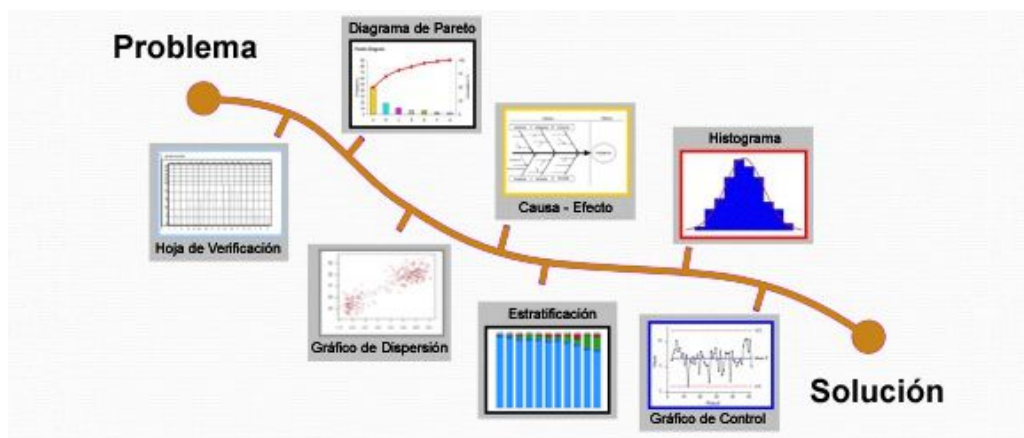
Cuando se aplican herramientas de mejora a los procesos y los resultados son satisfactorios, es importante que estos cambios sean permanentes para aumentar así su efectividad, eficiencia y eficacia. (DAFP, 2007). La importancia del mejoramiento continuo de los procesos radica en que su aplicación ayuda a minimizar las debilidades y cimentar las fortalezas. Por medio del mejoramiento

continuo las empresas logran ser más productivas y competitivas en el mercado al cual pertenecen.

“No todos los procesos deben mejorarse. Aquellos que tienen una importancia estratégica y una capacidad baja de proceso debe ser los que se seleccionen primero para el propósito de mejoramiento” (Schroeder et al., 2011, p.190).

Las siete herramientas de control de calidad ayudan en la identificación y los problemas asociados al mejoramiento de procesos (Schroeder et al., 2011).

Figura 8. **Herramientas de control de calidad**



Fuente: Schroeder et al. (2011), p. 191.

¿Cómo utilizar estas herramientas? El proceso de utilización se muestra en la gráfica siguiente. Cabe señalar que este proceso es cíclico; por lo tanto, el último paso es el primer paso del siguiente ciclo, lo que lleva a establecer un proceso de mejora continua.

Etapas del mejoramiento continuo

Las etapas de mejoramiento continuo en los procesos según (García, 2012, p. 7) son:

“Identificación de procesos
Valoración de los procesos
Identificación de mejoras e identificadores adecuados”

- **Identificación del proceso**

En esta etapa, es necesario contestar las siguientes preguntas: “¿Qué tareas se han de realizar?, ¿cómo se han de realizar?, ¿cuándo y dónde se han de realizar?” (García, 2012, p.9).

El mejoramiento continuo de los procesos empieza con el diagrama de flujo ya que describen las relaciones del proceso y revelan desperdicios y pasos innecesarios que se pueden eliminarse (Schroeder et ál., 2011).

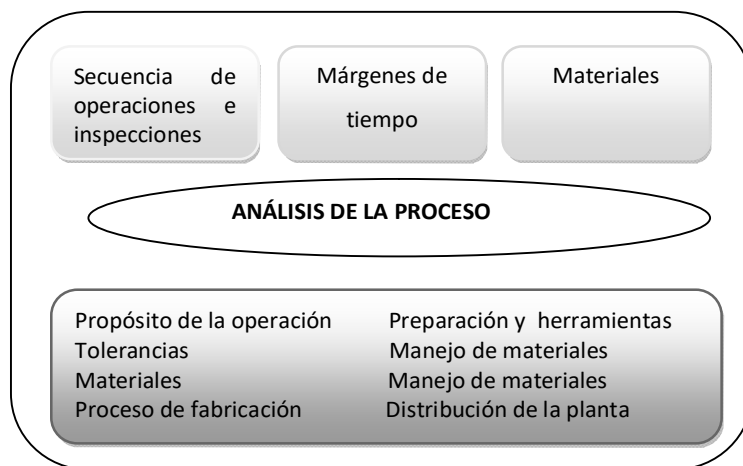
- **Valoración del proceso**

Procedimiento básico de mejora acorde (García, 2012, p. 20):

- **Seleccionar:** el trabajo o proceso a estudiar
- **Registrar:** por observación directa lo que sucede
- **Examinar:** los hechos registrados con espíritu crítico
- **Idear:** el método más económico tomando en cuenta todas las contingencias previsibles.
- **Medir:** la cantidad de trabajo que exige el método elegido y calcular el tiempo tipo que lleva hacerlo.

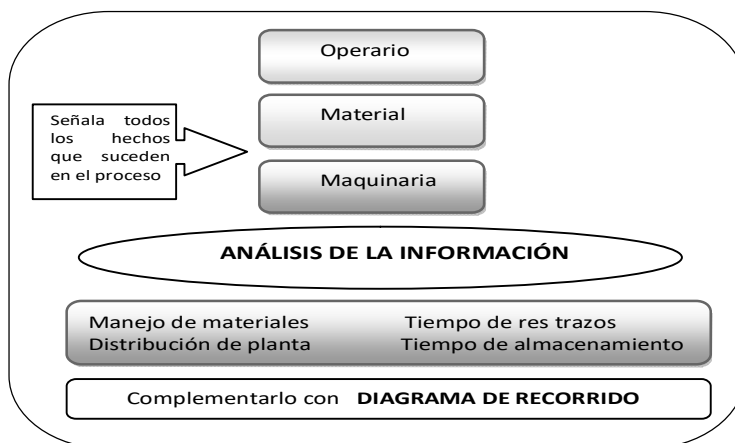
- Definir: el nuevo método y tiempo correspondiente
- Implantar: el nuevo método como práctica general aceptada con el tiempo fijado.
- Mantener: en uso la nueva práctica mediante procedimientos de control adecuados.

Figura 9. **Análisis del proceso**



Fuente: García (2012), p.25.

Figura 10. **Análisis de la información**



Fuente: García (2012), p.27.

- Identificación de la mejora e indicadores adecuados

Los indicadores adecuados para cuantificar el mejoramiento de calidad: “OEE (Overall Equipment Efficiency) - Eficiencia global del proceso.

Se estima a partir de tres variables independientes:

Disponibilidad: es el porcentaje del tiempo de explotación real de la línea con respecto al tiempo planificado de producción

Rendimiento o eficiencia: estima el porcentaje de la producción real generada comparada con la producción total esperada en la línea

Calidad: mide la cantidad de productos que son conformes y la compara con la producción total generada en la línea” (Gutiérrez, 2010, p.21).

$$\text{OEE} = \text{disponibilidad} \times \text{rendimiento} \times \text{calidad} \quad (6)$$

Tabla II. **Clasificación de OEE según el nivel de excelencia**

0% < OEE < 65%	Inaceptable. Muy mala competitividad
65% < OEE < 75%	Regular. Baja competitividad. Aceptable sólo si se está en proceso de mejora.
75% < OEE < 85%	Aceptable. Continuar la mejora para avanzar hacia la clase mundial
85% < OEE < 95%	Buena competitividad. Entre los valores de clase mundial
95% < OEE < 100%	Excelente competitividad, Valores clase mundial

Fuente: Gutiérrez, 2010, p.21.

- Productividad

La productividad asociada a una organización, viene dada por la mejora continua (mejorar hoy lo que se hizo ayer y mañana lo que se hizo hoy).

A nivel humano es medir el rendimiento del empleado de acuerdo a las funciones desarrolladas. La productividad “se mide por el cociente formado por los resultados logrados y los recursos empleados.” (Gutiérrez, 2010, p.2)

$$\text{Productividad} = \text{eficiencia} \times \text{eficacia} \quad (7)$$

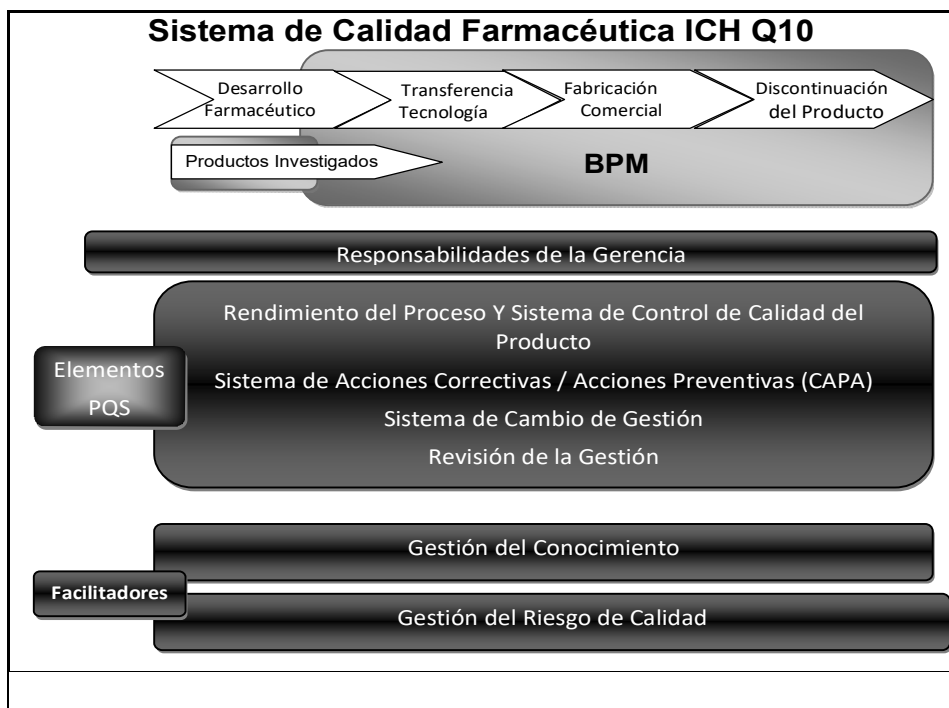
$$\frac{\text{Unidades producidas}}{\text{Tiempo total}} = \frac{\text{tiempo útil} \times \text{unidades producidas}}{\text{tiempo total} \times \text{tiempo útil}} \quad (8)$$

$$\text{Productividad} = \frac{\text{Unidades producidas}}{\text{Tiempo total}}$$

Aspectos que se deben considerar para aumentar la productividad: mejorar la eficiencia mejorando la calidad de los materiales, los tiempos perdidos por paros del equipo, reduciendo los tiempos desperdiciados, mantenimientos correctivos, retrasos en entrega de suministros y por el aumento de la eficacia que tiene como propósito, la optimización de materiales, equipos y los procesos, así como la capacitación del trabajador para alcanzar los objetivos de calidad planteados y buscar mejorar sus habilidades (Gutiérrez, 2010).

“Pero esa medida cuantitativa no considera aspectos cualitativos como la calidad, los requerimientos del cliente y su satisfacción; en un sentido estricto, un producto debería estar bien hecho desde la primera vez y responder a las expectativas y necesidades del cliente” (Marcelino & Ramírez, 2012, p.5).

Figura 11. Diagrama de un modelo del sistema de calidad ICH Q10



Fuente: Guía ICH Q10 2008 (2008), p. 17.

1.4.3.11. Documentación del sistema

Los documentos con que debe de contar el SCF debe de cumplir con ciertos requisitos, su elaboración y los lineamientos debe permitir agilizar y mejorar los procesos. Debe de tomarse en cuenta que la documentación en una empresa ayuda la comunicación y a que la información fluya de manera eficiente.

Como lo mencionan las BPM, la documentación del SCF debe de ser controlada, los procedimientos y registros debe de contener: quién lo elaboró, lo revisó y quién lo aprobó. Además, debe de existir procedimientos que

especifiquen su almacenamiento y su revisión periódica (RTCA 11.03.42:07, 2007).

Esta documentación debe apoyarse en organigramas, mapas de procesos, programas de producción, ya que servirán de evidencia en las actividades a realizar.

2. DIAGNÓSTICO INICIAL REALIZADO A LABORATORIO FARMACÉUTICO SOBRE SISTEMAS DE CALIDAD

La empresa guatemalteca Laboratorio Farmacéutico, se dedica a la producción de medicamentos en forma semisólida y cumple con las BPM vigentes en Guatemala, según el RTCA 11.03.42.07 “Medicamentos de uso humano Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica”.

La situación actual de la empresa fue el punto de partida para el desarrollo del Sistema de Calidad Farmacéutica, basado en la Guía ICH Q10.

2.1. Análisis comparativo entre los requerimientos de la Guía ICH Q10 y las BPM Informe 32

A través de un análisis comparativo entre los requerimientos de la Guía ICH Q10 y el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42.07 Medicamentos de uso humano Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (BPM Informe 32), se identificaron de manera objetiva los elementos requeridos por la Guía ICH Q10 que posee la empresa.

Con los resultados del análisis comparativo, se realizó la descripción de los elementos comunes de las dos normativas y, por ende, los elementos requeridos por la Guía ICH Q10 que posee la empresa.

Tabla III. Análisis comparativo ICH Q10 y BPM Informe 32

REQUISITO	ICH Q10	BPM I32	CRITERIO DE EVALUACIÓN	SI/NO	EVIDENCIA Y OBSERVACIONES	MEDIDA DE IMPLEMENTACIÓN
Gestión de Riesgo de Calidad ICH Q9	1.6.2.	----	La gestión de riesgo de calidad es parte integral de un sistema eficaz de calidad farmacéutica	NO	La empresa no cuenta con un sistema de gestión de riesgo de calidad	Implementación de un Sistema de Gestión de Riesgo de Calidad ICH Q9
Manual de Calidad	1.8 y 2.2	13.1.1	El manual debe de contener la política, objetivos, misión y visión	SI	La empresa cuenta con el Manual de Calidad. Debe de ser revisado para el cumplimiento con ICH Q10	Revisión y armonización con los requisitos de ICH Q10
Selección de Proveedores	2.7(a)	10.1.5	Selección, clasificación y aprobación de proveedores	SI	La empresa cuenta con programa de selección, clasificación y aprobación de proveedores. Existen registros	Se cuenta con lo requerido
Desarrollo Farmacéutico o del producto ICH Q8	3.11	12.1.1 al 12.1.9	Diseño del producto y su proceso de fabricación	NO	No cuenta con un diseño del desarrollo de producto. Si cuenta con el proceso de fabricación	Implementar el procedimiento del Desarrollo de producto
Transferencia de Tecnología	3.1.2	16	Este conocimiento tiene base para los procesos de fabricación, validación de procesos.	SI	La transferencia de conocimientos se da de manera adecuada. Hay personal calificado en los procesos y validación de los mismos.	Se cuenta con lo requerido
Interrupción del Producto	3.1.4	14.3.4 y 14.5	Retención de documentación y muestras. Estudios de Estabilidad según programa	SI	Se cuenta con programa de muestras de retención y estudios de estabilidad. Retención de documentos	Se cuenta con lo requerido
Rendimiento de los procesos y sistema de monitoreo de la calidad de los productos	3.2.1	---	Sistema para el monitoreo de desempeño de los procesos y la calidad del producto, lo que garantiza un estado de control.	NO	la empresa con cuenta con este requisito	Definir las estrategias para un estado de control, aplicando herramientas de medición y análisis
Quejas, rechazo de producto, no conformidades, desviaciones a la calidad, auditorias	2.1 (E)	17 y 18	Información de fuentes internas y externas como quejas, no conformidades, desviaciones a la calidad, devoluciones de producto, auditorias.	SI	La empresa cuenta con procedimientos de quejas, no conformidades, desviaciones a la calidad, devoluciones de producto, auditorias. Pero varios no tienen formato si seguimiento	Armonizar BPM con ICH Q10. Revisión de procedimientos
Sistema de acciones correctivas y preventivas (CAPA)	3.2.2	18.1.3	La metodología CAPA debe resultar al mejorar el producto y el proceso. Es mejor prevenir que corregir.	NO	La empresa cuenta con procedimientos de auto inspección que incluye el informe de acciones correctivas, no así las preventivas.	Implementación del sistema CAPA
Sistema de Gestión de Cambios	3.2.3	---	El sistema de gestión de cambios asegura que la mejora continua se tenga en forma efectiva y rápida.	NO	la empresa no cuenta con el sistema	Implementación del sistema de gestión de cambios
Revisiones por la Dirección	3.2.4	12.3.9	La revisión por la dirección debe incluir el cumplimiento de la política y los objetivos de calidad	SI	Se cuenta con los procedimientos pero no se le da seguimiento	Revisión de procedimientos existentes y seguimiento del sistema.
Mejora continua del SCF	4.1	---	Medición de los objetivos	NO	No se cuenta con SFC	Implementación de un programa de mejora continua
Indicadores de desempeño para controlar la eficiencia y la productividad de los procesos	4.1 (o)	---	Evaluación de quejas, desviaciones, procesos y gestión de cambios.	NO	No se cuenta con indicadores de desempeño.	Implementación de indicadores acordes al proceso y el producto

. Fuente: elaboración propia.

Una vez completado el análisis de comparación se determinó que todos los requisitos de la Guía ICH Q10 aplican a la empresa en estudio.

Del análisis comparativo, se totalizó el número de requisitos comunes entre las dos normativas, estos constituyen los elementos requeridos por la Guía que posee la empresa.

Para el cálculo del porcentaje de cumplimiento, se partió de la fórmula:

$$\% \text{ de cumplimiento} = \frac{\text{Total de requisitos cumplidos}}{\Sigma \text{ Requisitos}} \times 100 \quad (8)$$

$$\% \text{ de cumplimiento} = \frac{6 \times 100}{13} = 46 \%$$

Se obtuvo un porcentaje del 46 % de requisitos comunes entre las dos normativas. De donde se puede decir que la empresa posee 46 % de elementos requeridos por la Guía ICH Q10.

Tabla IV. **Requisitos de la Guía ICH Q 10 que posee la empresa**

REQUISITOS DE LA GUÍA ICH Q10 QUE POSEE LA EMPRESA	OBSERVACIONES
Manual de Calidad	Revisión y armonización con los requisitos de ICH Q10
Selección de Proveedores	Se cuenta con lo requerido
Transferencia de Tecnología	Se cuenta con lo requerido
Interrupción del Producto	Se cuenta con lo requerido
Quejas, rechazo de producto, no conformidades, desviaciones a la calidad, auditorias	Armonizar BPM con ICH Q10. Revisión de procedimientos
Revisiones por la Dirección	Revisión de procedimientos existentes y seguimiento del sistema.

Fuente: elaboración propia.

Es importante destacar que la empresa cuenta con procedimientos para procesos o sistemas relacionados con el SCF, pero estos no están armonizados con la ICH Q10. Tal es el caso del procedimiento operativo estándar de no

conformidades, reclamos, quejas, retiros, desviaciones, auditorías internas, controles en proceso; en los cuales se indica como debe ser registrada la no conformidad; sin embargo, en los mismos no se detalla cómo debe de aplicarse la acción correctiva para mitigar el evento encontrado, no documenta el tratamiento efectuado a la no conformidad y no se mide la satisfacción del cliente derivado de las conclusiones de la investigación. Tal como lo indica la Guía ICH Q10.

2.2. Grado de conocimiento del personal

Para el desarrollo del SCF es esencial el involucramiento del personal que labora en las áreas productivas de la organización, por lo que es importante saber qué grado de conocimiento poseen en relación a temas de calidad. Para ello se utilizó un cuestionario con preguntas directas y sencillas para su comprensión.

El cuestionario se realizó a 27 personas, total del personal de producción en ese momento. Los resultados fueron contabilizados de acuerdo al número de veces en que se repitió cada opción de respuesta.

$$\% \text{ Re repetición} = \frac{\text{No. de veces que se escogió la opción} \times 100}{27} \quad (9)$$

En la Tabla V se observan los resultados. Se puede observar que el personal no tiene bien definido que es una *no conformidad*, ya que solo el 41 % contestaron correctamente a la pregunta 1. Las preguntas 2 y 6 que se refería a la *calidad* y la *mejora continua*, a las cuales respondieron correctamente el 67 % y 81 % respectivamente.

Tabla V. Resultados obtenidos en la realización del cuestionario

PREGUNTA	No. de personas que escogieron la opción	Porcentaje de repetición (%)
Pregunta No. 1. ¿Que es una no conformidad?		
Es el incumplimiento de un requisito	11	41
Es el rechazo de un producto	12	44
Es la acción tomada para eliminar las causas de un problema	4	15
Ninguna de las anteriores	0	0
Pregunta No. 2. ¿Que es calidad?		
Economía de los procesos y rentabilidad de las operaciones	0	0
Programar previamente las actividades a realizar	6	22
Es la adecuación para el uso, satisfaciendo las necesidades del cliente	18	67
Hacer las cosas bien	3	11
Pregunta No. 3. ¿Indique cual de las siguientes herramientas estadísticas de calidad ha utilizado anteriormente. Si cree dominar 2, puede marcar.		
Causa y efecto	3	11
Diagrama de Pareto	2	7
Graficas de control	12	44
Lluvia de ideas	5	19
Ninguna de las cuatro	5	19
Pregunta No. 4. ¿Qué es una acción preventiva?		
Es la acción tomada para mejorar un proceso	7	26
Acción tomada para prevenir una no conformidad	15	56
Es un requisito aplicable al producto	0	0
Es una acción de calidad	4	15
Pregunta No.5. ¿Sabe usted di la empresa cuenta con una política de calidad?		
Si	24	89
No	3	11
Si su respuesta es SI, ¿la conoce?		
Si	11	41
No	16	59
Pregunta No. 6. ¿Qué es la mejora continua?		
Es el proceso de un producto	2	7
Es un proceso documentado	3	11
Es una filosofía que intenta optimizar y aumentar la calidad de un bien o servicio	22	81
Ninguna de todas	0	0

	Respuesta correcta
--	---------------------------

Fuente: elaboración propia.

De acuerdo a lo resultados obtenidos se recomienda a la empresa la capacitación al personal operativo de producción, sobre conocimientos y destrezas en temas de calidad, herramientas estadísticas utilizadas en el control de procesos con el fin de un mayor rendimiento de sus actividades.

2.3. El producto

El encapsulado de medicamentos en forma semisólida está formada por una cubierta de una sola pieza de gelatina, que engloba un material de relleno.

La proporción de los componentes principales del involucro pueden ser gelatina, plastificante y agua varia de una fabricación a otra según contenido de la capsula, calidad de materia prima, modo de fabricación y consistencia deseada. El contenido de relleno regularmente es una mezcla semisólida con una viscosidad controlada.

El producto puede tener diversos tamaños y formas: oblongas, ovales, redondas.

Figura 12. Tipos de capsulas

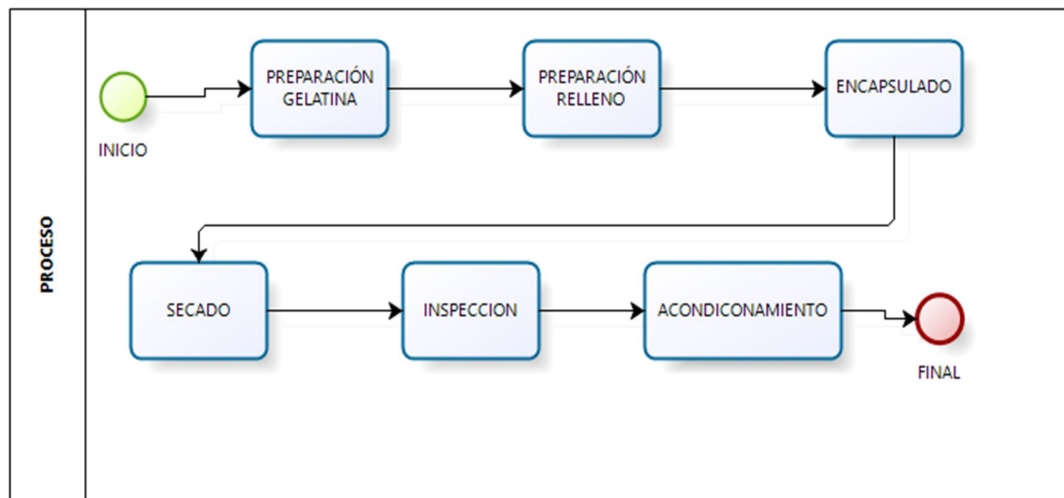


Fuente: Laboratorio Farmacéutico

2.3.1. Etapas de elaboración del producto

- Preparación masa gel
- Preparación relleno
- Encapsulado
- Secado
- Inspección
- Acondicionamiento

Figura 13. Flujo de proceso método Scherer



Fuente: Zúñiga H. & Calvo H. (2013) p.30.

El método de matrices rotatorias es también llamado de rodillos de rotación o de Scherer es el más aplicado en la industria en el cual los principales pasos son los que menciona la Figura 13.

2.3.2. Controles durante el proceso

La empresa tiene estructurada una serie de controles que aseguran que el proceso avanza con seguridad en la obtención de un producto con la calidad especificada.

Tabla VI. **Parámetros de control durante el proceso de encapsulado**

ETAPA DE PRODUCCIÓN	PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Preparacion Masa Gel	Homogenización final	La masa gel presenta un aspecto homogéneo en su textura sin la aparición de burbujas
	Temperatura almacenamiento	55 - 65 °C
Preparación de Mezcla Semisólida	Excipiente	Rango de temperatura de trabajo (según el excipiente)
	Adición de principio activo	Rango de temperatura de trabajo (según la materia prima)
	Filtrado	Verificar tamaño de partícula
	Homogenización final	La mezcla de no debe presentar aire- burbujas
Dosificación y Secado	Control de dosificación	Peso teórico XX mg/capsula Limites +/- X% del teórico
	Control de sello	≥ 50 % de soldadura
	Grosor de película	30 - 40 μm

Fuente: Zúñiga H. & Calvo H. (2013) p.37.

El control de procesos es una herramienta importante determinar la variabilidad inherente del proceso y conocer su habilidad en la producción de productos de conformidad con las características y especificaciones establecidas.

El control de los ambientes, limpieza y somatización de equipos y áreas también son controles que se realizan durante el proceso.

2.3.3. Controles al producto terminado

Para el cumplimiento de estas especificaciones se le realizan análisis y controles del producto terminado, con el formato presentado:

Tabla VII. **Especificaciones del producto terminado**

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN
Descripción	Según producto
Color	Según producto
Forma y medidas	Según producto
Espesor de soldadura	≥ 50 %
Peso neto promedio	XX mg/capsula +/- 5% del teórico
Tiempo de disgregación	No más de 30 minutos
Disolución	No menos de 80 % (Q) a los 60 minutos
Cuantificación de principio activo	XX mg/capsula XX - XX % del declarado
Uniformidad de contenido	Según producto
Control Microbiológico	
Conteo Aerobios Totales	< 10 ⁴ ufc/g
Mohos y Levaduras	< 10 ² ufc/g
S. Aureus	Ausente/ 1g
E. coli	Ausente/1 g
Salmonella	Ausente/10g

Fuente: Zúñiga H. & Calvo H. (2013) p.39.

A partir de las muestras tomadas del producto terminado se dictaminará el producto es apto para la venta o no. Mientras se realiza esta fase de análisis el producto terminado permanecerá en el almacén de cuarentena.

Las especificaciones de productos farmacéuticos están dadas por libros oficiales.

3. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La implementación de un Sistema de Calidad Farmacéutica basado en la Guía ICH Q10 reduce la variabilidad de los procesos productivos, manteniéndolos bajo control y da los procedimientos para detectar las variaciones y mitigarlas, además permite mantener los productos bajo especificaciones en el ámbito de las BPM Informe 32 vigentes en el país, lo que genera el mejoramiento continuo en los procesos y en consecuencia la calidad del producto.

El alcance técnico de la investigación fue realizar un diagnóstico inicial de la situación de Laboratorio Farmacéutico en relación con la calidad. Uno de los objetivos fue describir los elementos requeridos por la Guía ICH Q10 que poseía la empresa, así como el grado de conocimiento del personal operativo sobre conceptos de sistemas de calidad, con la finalidad de diseñar un Sistema de Calidad Farmacéutica que estuviera de acuerdo con las necesidades de la empresa; para llevarlo a cabo se resolvió escoger un ensayo solución real al que se le aplicó las diferentes fases del SCF, con la finalidad de determinar qué incremento se logra en la eficiencia y productividad en los proceso después de aplicar las acciones correctivas al sistema y posteriormente su implementación.

Para la mejor comprensión de la presentación y discusión de resultados se presenta en cuatro fases:

Fase 1:

3.1. Descripción de los elementos requeridos por la Guía ICH Q10 que posee la empresa

La empresa Laboratorio Farmacéutico al inicio de la investigación cumplía con el 46 % de los elementos requeridos por la Guía ICH Q10.

En la tabla VIII se describe los elementos requeridos por la Guía que posee la empresa y los elementos objetos de implementación.

Tabla VIII. **Diagnóstico inicial**

Requisitos que posee la empresa según la Guía ICH Q10	Requisitos que NO posee la empresa según la Guía ICH Q10
"Manual de calidad	"Gestión de riesgos de calidad
Selección de Proveedores	Desarrollo farmacéutico
Interrupción del Producto	Sistema de gestión de cambios
Quejas, Rechazo de Producto, No Conformidades, Desviaciones a la Calidad, Auditorias-	Sistema de acciones correctivas y acciones preventivas -CAPA
Revisión por la Dirección" (ICH Q10, 2008, p.4)	Mejora continua del sistema SCF
	Evaluación de indicadores de desempeño" (ICH Q10, 2008, p.4)

Fuente: elaboración propia.

Es importante destacar que la empresa cuenta con procedimientos para algunos de los sistemas a partir de los cuales se identifican no conformidades como son: reclamos, quejas, retiros, desviaciones, auditorías internas y revisión de producto en proceso y producto terminado; en estos procedimientos se indica como debe ser registrada la no conformidad, sin embargo en los mismos no se detalla cómo debe llevarse a cabo el análisis de la causa raíz, de qué manera deberán de registrarse las acciones tomadas y como verificar el grado de efectividad de las acciones correctivas. Además, no se mide la satisfacción del

cliente derivado de las conclusiones de las investigaciones realizadas o acciones correctivas tomadas, por lo cual no se cumple con la medición de la satisfacción del cliente derivado de estas acciones, como lo indica la Guía ICH Q10.

Por lo que fue necesario armonizar y actualizar los procedimientos de quejas, rechazo de producto, no conformidades, desviaciones de calidad, auditorias y revisiones por la Dirección con respecto a los requerimientos de la Guía ICH Q10.

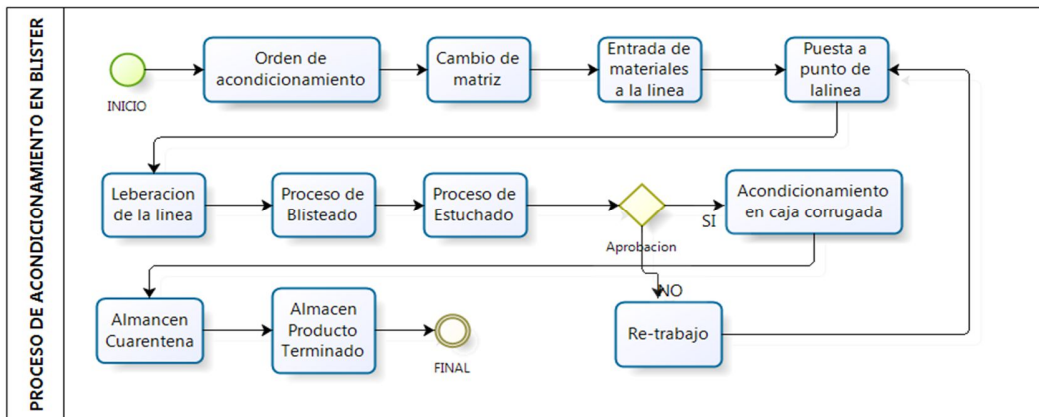
Fase 2:

3.2. Gestión de desviaciones aplicando las herramientas de análisis de gestión del riesgo para la calidad

La “Gestión de los riesgos de calidad ICH Q9”, se aplicó a la gestión de desviaciones a un proceso productivo: acondicionamiento en blíster.

Para tener un mejor conocimiento del proceso, inicialmente se elaboró un diagrama del flujo del proceso de acondicionamiento en blíster el cual abarcó desde la orden de acondicionamiento hasta el ingreso del producto terminado al almacén. La finalidad del diagrama fue observar en qué etapa del proceso la criticidad de las desviaciones tenía más impacto.

Figura 14. **Diagrama de flujo del proceso acondicionamiento en blíster**



Fuente: elaboración propia.

3.2.1. Definición del problema y/o riesgo:

Desviaciones a la calidad el proceso de acondicionamiento de medicamentos en blíster, detectadas en el control del proceso.

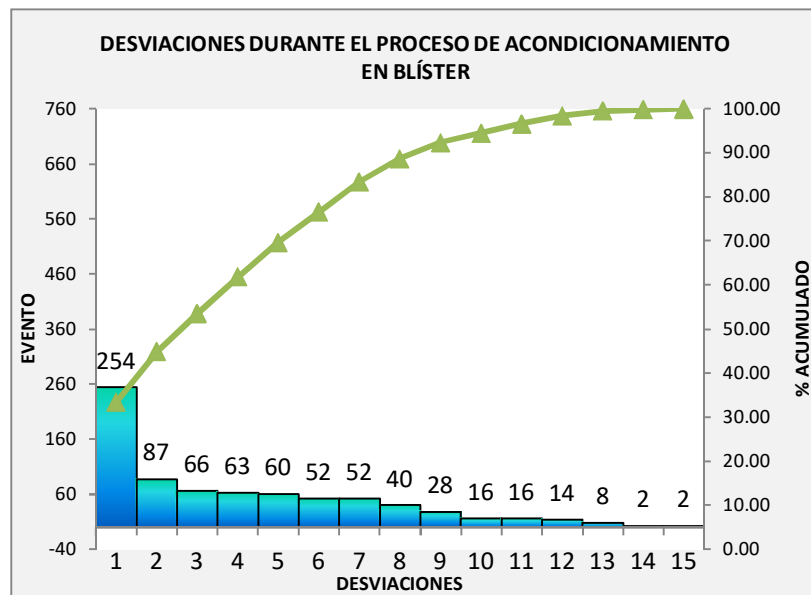
3.2.2. Priorización

Recopilación de antecedentes y datos acerca del potencial riesgo a la calidad: Se realizó un plan de recolección de datos de veinte órdenes de acondicionamiento en blíster del Producto Farmacéutico con No. de Lote: 10A, donde en su formato de control durante el proceso se recopila la información de: desviaciones, defectos, errores, retrasos, desperdicios y daños ocurridos durante el proceso. (Anexo 2)

Para seleccionar la desviación a eliminar o mejorar, se realizó un análisis cuantitativo del número de desviaciones a la calidad del producto utilizando un

diagrama de Pareto, se estableció una jerarquización de las desviaciones y se determinó cuál de ellas era prioritario analizar.

Figura 15. **Priorización de desviaciones**



Fuente. elaboración propia.

Las desviaciones detectadas durante el proceso fueron:

Producto con derrame de su contenido por mal sello 33.42%

Producto con manchas o deformes 11.45%

Alveolos vacíos 8.68%

Alveolos apachados 8.29%

Mala alineación de pre corte horizontal 7.89%

Mala codificación 6.84%

Con los resultados del diagrama de Pareto, se logró priorizar las desviaciones determinando que producto con derrame de su contenido por mal sello (33.42 %), era la desviación a tratar. Además, se encontró que el 76.58 %

de las desviaciones (eventos) en el proceso ocurrían en los primeros 6 eventos de los 15 que se controlaron.

La utilización del diagrama de Pareto para la priorización de las desviaciones fue adecuado, ya que se logró identificar el área o situación de intervención. Además, se determinó que la priorización es una fase fundamental en la gestión del riesgo porque identifica los eventos relevantes e irrelevantes, simplificando el análisis y tratamiento posterior.

3.2.3. Fase de análisis y clasificación

Luego de tener conocimiento de la desviación a tratar y teniendo el conocimiento que está se daba en un proceso productivo, se decidió analizar a través de un “árbol de decisión” como lo manda la ICH Q9. Este árbol de decisión a través de preguntas directas (dicotómicas) lleva directamente a la clasificación de la desviación.

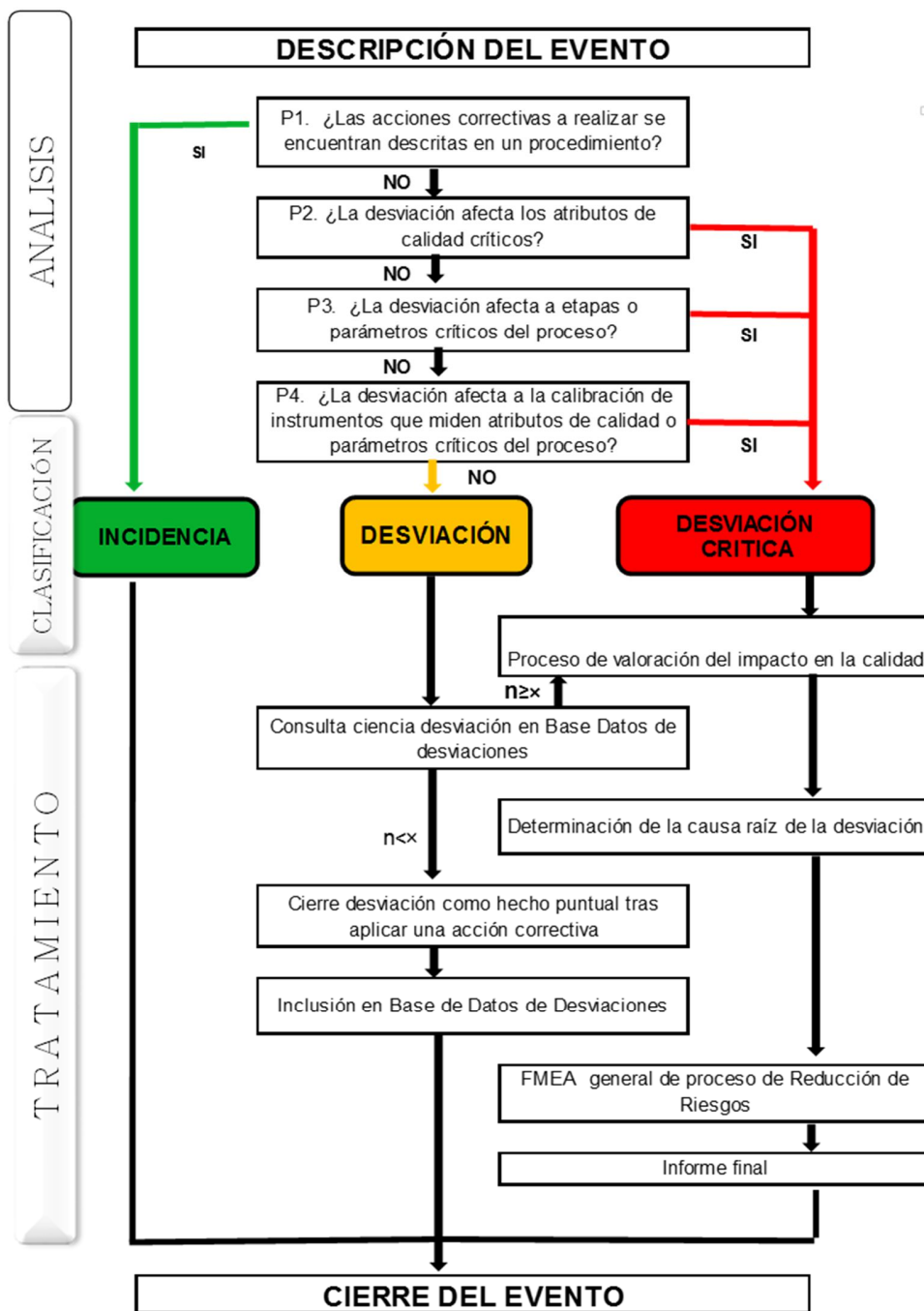
Desviación: De acuerdo al análisis obtenido en el diagrama de Pareto, se trató la desviación de mayor prioridad: producto con derrame de su contenido por mal sello. Esta desviación es difícil de detectar durante el proceso de acondicionamiento en blíster.

Figura 16. **Cápsula con derrame del contenido por mal sello**



Fuente: Laboratorio Farmacéutico.

Figura 17. Gestión del riesgo para la calidad



Fuente: Canadell et ál., (2008) p.75.

Las preguntas del aron de decisión están dadas por la literatura de la Guía ICH Q9.

“P1. ¿Las acciones correctivas a realizar se encuentran descritas en un procedimiento?” (Canadell et ál., 2008, p. 74)

No, las acciones no están incluidas en un procedimiento.

“P2. ¿La desviación afecta los atributos críticos de calidad?” (Canadell et ál., 2008, p. 74)

Si afecta los atributos críticos de calidad, la capsula pierde su hermetismo y se pierde la seguridad de su contenido.

“P3. ¿La desviación afecta a etapas o parámetros críticos del proceso?” (Canadell et ál., 2008, p. 74)

Si, afecta la etapa de acondicionamiento secundario, ya que estos blísteres son descartados, porque no cumplen con especificaciones. Se invierte tiempo en el re inspección y en la recuperación de capsulas que cumplen con las especificaciones.

“P4. ¿La desviación afecta la calibración de instrumentos que miden atributos de calidad o parámetros críticos del proceso?” (Canadell et ál., 2008, p. 74)

No, no afecta.

La desviación es clasificada como: Desviación crítica.

3.2.4. Fase de tratamiento

- Valoración del impacto en la calidad

La valoración de la desviación en el impacto que tiene en la calidad determina la severidad de las consecuencias, si esta no fuera detectada en alguna etapa del proceso. Para esta evaluación, Canadell et ál., (2008) da una escala para su determinación.

Tabla IX. Escala de valoración

ESCALA DE VALORACION	
SEVERIDAD	5= La desviacion afecta a un atributo o parametro critico para la calidad
	3= La desviacion afecta a un atributo o parametro no critico para calidad
	1= La desviacion no afecta a la calidad del producto pero debe documentarse
PROBABILIDAD DE NO DETECCION	5= No hay controles implementados
	3= Solo control final, cuando el producto ya esta elaborado
	1= Control en proceao

Fuente: Canadell et ál., (2008) p.75.

Tabla X. Matriz de riesgo

		Probabilidad de no detección			n	Nivel del riesgo	
		5	3	1			
SEVERIDAD	5	25	15	5	Acciones	Desviación Crítica = $n \geq 9$ <i>Investigación a fondo</i>	
	3	15	9	3			Desviación no Crítica = $n \geq 3$ <i>Investigación proporcional al Incidencia = $n < 3$</i>
	1	5	3	1			

Fuente: Canadell et ál., (2008) p.75.

Se procedió a la valoración de la desviación de detección durante el proceso de capsulas con mal sello y derrame del contenido.

“P1. Establecer el grado de severidad de la desviación en una escala de 1-5” (Canadell et ál., 2008, p. 75).

Severidad = 5, la capsula pierde su hermetismo y la seguridad del producto

“P2. Establecer la probabilidad de no detección de fallo a consecuencia de la desviación, en una escala de 1-5” (Canadell et ál., 2008, p. 75).

Probabilidad de no detección = 3, ya que la desviación no se detecta en el proceso de inspección y llega al acondicionamiento

“P3. Establecer el nivel de riesgo de la desviación según la matriz” (Canadell et ál., 2008, p. 75).

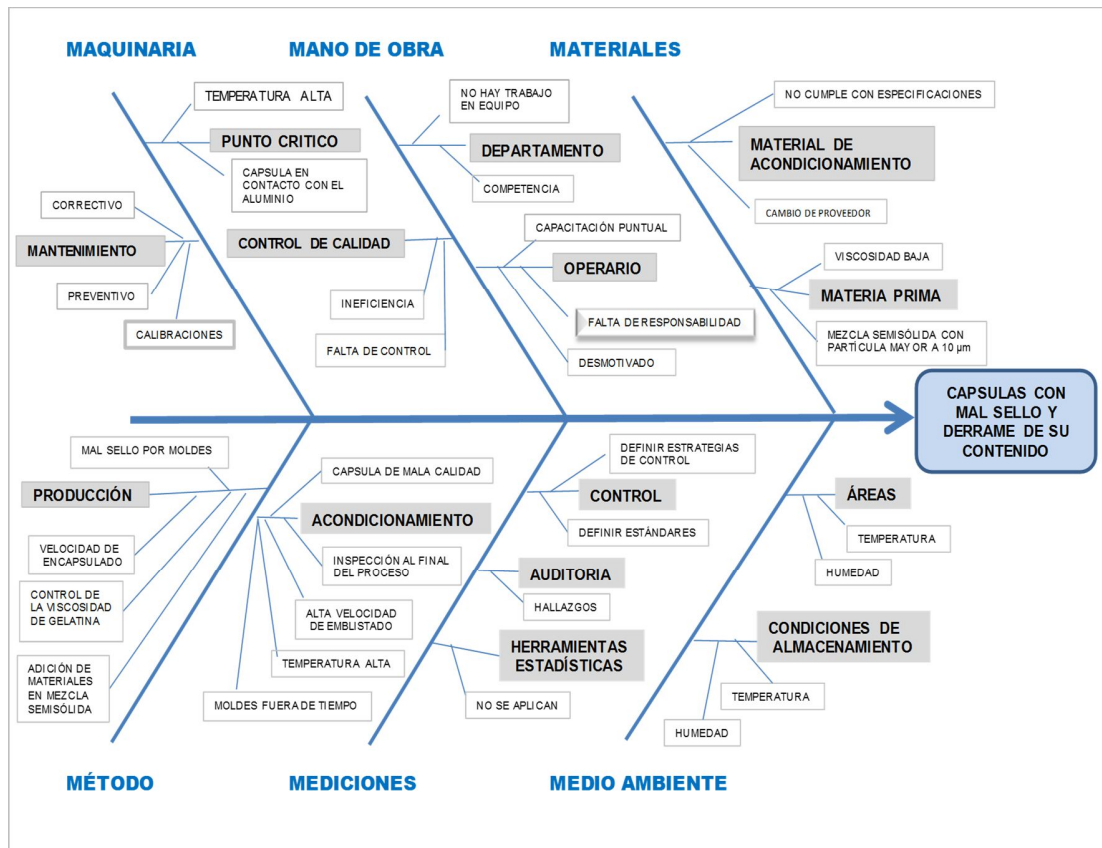
Resultado= 15, clasificación: Desviación crítica.

La desviación a la calidad encontrada en el proceso de acondicionamiento en blíster: producto con derrame por mal sello fue clasificada como **desviación crítica**, con un riesgo de $n \geq 9$, lo que dictamina una investigación a fondo del proceso, como lo indica la ICH Q9.

- Determinación de la causa raíz de la desviación

Teniendo definido el nivel de riesgo en el que se encuentra la desviación, el siguiente paso consiste en analizar las principales causas que tienen efecto sobre el mal sello del producto y que provoca el derrame del contenido, estas se determinan a partir del diagrama de Ishikawa generado con la técnica de lluvia de ideas en reuniones con el equipo del personal involucrado en el proceso.

Figura 18. Análisis causa – efecto



Fuente: elaboración propia.

La figura 18 muestra cuáles son las principales causas que originan la desviación de productos con derrame de su contenido por mal sello, el análisis se enfoca en el riesgo que se tiene que el producto fuera de especificaciones llegue al cliente sin ser detectado antes de salir de la empresa.

Identificados los procesos se centran los esfuerzos sobre estos para comprobar que influyen de manera significativa. Las causas encontradas se encuentran en el proceso de encapsulado, por lo que para mitigar el riesgo se procedió a estudiar los controles en proceso en esa área. Se revisó la presión aplicada a los moldes en el sellado y el espesor de la película de masa gel, para

determinar límites de control adecuados establecer estrategias de medición y análisis aplicando medidas correctivas y evitar la recurrencia.

Luego de detectar las causas de la desviación, se aplican las acciones correctivas al proceso, con la finalidad de reducir la cantidad de producto fuera de especificaciones, crear estrategias de control y tener un mayor conocimiento del proceso.

Para tener conocimiento real del proceso se realizó una revisión al Record del Lote en estudio, lo que comprobó el resultado ya obtenido. Que la variabilidad del producto con derrame por mal seco se debía a la presión aplicada a los moldes y por el espesor de la película de la masa gel.

La “Gestión de los riesgos de calidad ICH Q9” es una herramienta eficaz para el tratamiento de las desviaciones, ya que simplifica el tratamiento posterior, porque elimina las incidencias irrelevantes a través de la priorización. Además, posee una estructura consistente que apoya la toma de decisiones con base en el conocimiento científico y en la experiencia adquirida en el proceso.

Fase 3:

3.3. Estrategias para un estado de control aplicando herramientas de medición y análisis

Ya que como lo menciona la ICH Q10 un sistema eficaz proporciona garantía de la capacidad continuada del proceso y controles para producir un producto de calidad deseada e identifica áreas de mejora.

Como lo requiere ICH Q10, para implementar estrategias para el estado de control es necesario utilizar la gestión de riesgos de calidad e identificar los procesos que requieren garantizar que están bajo control y establecer métodos y frecuencia del monitoreo y control asociados.

Luego de aplicar el análisis de riesgo de calidad a la gestión de desviaciones del proceso de acondicionamiento de medicamentos en blíster, se determinó que la desviación se debe a la variabilidad del proceso de encapsulado en el espesor de la masa gel que conforma la corteza de la gelatina y la presión que se le aplica al molde en el sellado.

Como medida para mitigar el riesgo se estudia la medición del espesor del sello en la corteza de la cápsula en el proceso de encapsulado y la presión aplicada al molde en el sellado, lo cual evitará que la cápsula después de ser secada e inspeccionadas por la temperatura aplicada en el blíster derrame su contenido. Se implementan controles de proceso en esta etapa, estableciendo límites adecuados y así prevenir la desviación de capsulas con derrame del contenido por mal sello.

Las muestras analizadas fueron tomadas durante el proceso de encapsulado. (Anexo 4)

3.3.1. Muestreo

Las muestras satisfacen dos criterios, se recogieron muestras para cerciorarse de que las causas internas de la variación tuvieran oportunidad de mantenerse, y proporcionar una prueba satisfactoria de la estabilidad del proceso. A partir de un mínimo de mediciones individuales, se obtuvo esta garantía (20 muestras con n=5)

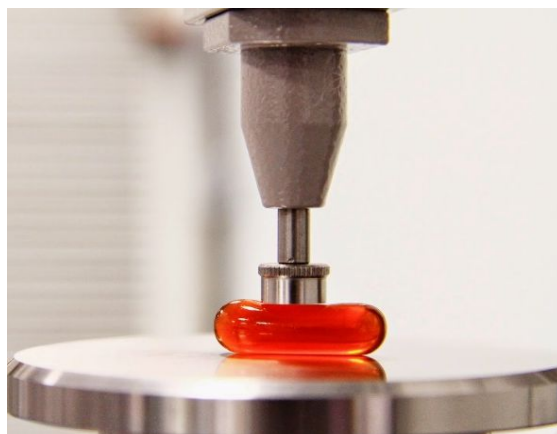
Las condiciones de prueba para las muestras, equipo de medición y ambientales fueron:

- No. Lote: 10A
- Muestras: cápsulas tomadas durante el proceso
- Tamaño de la muestra 20 cápsulas cada hora
- Velocidad de máquina: 4 rpm
- Lote estándar: 300,000 cápsulas
- Humedad relativa 22 %
- Temperatura ambiente 21 °C

3.3.2. Análisis de muestras

Se tomaron las muestras, se abrieron las cápsulas por la punta, se les sacó el contenido verificando que la corteza quedara completamente limpia, la cápsula se cortó en pequeños anillos, los cuales fueron observados y medidos en el microscopio. La medición del espesor o % de soldadura se dio en micrones (μm).

Figura 19. Análisis de sello de la cápsula

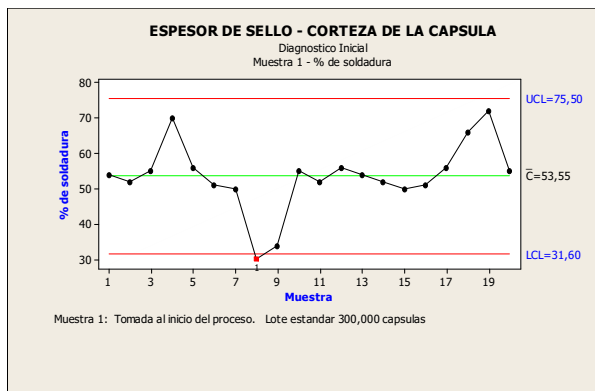


Fuente: Laboratorio Farmacéutico.

Para el control del proceso y análisis de los datos de las características de calidad de los productos muestreados se utilizó un gráfico de control, en el cual se iban registrando los datos tomados durante el proceso de encapsulado, en el cual los valores del porcentaje de soldadura en el sellado del producto fluctúan alrededor del valor central. A medida que el proceso se monitorea se puede visualizar la variabilidad que posee.

Los gráficos de control mostradas en la Figura 20 a 24, representan los resultados de las muestras analizadas en el “diagnóstico inicial o estado actual”

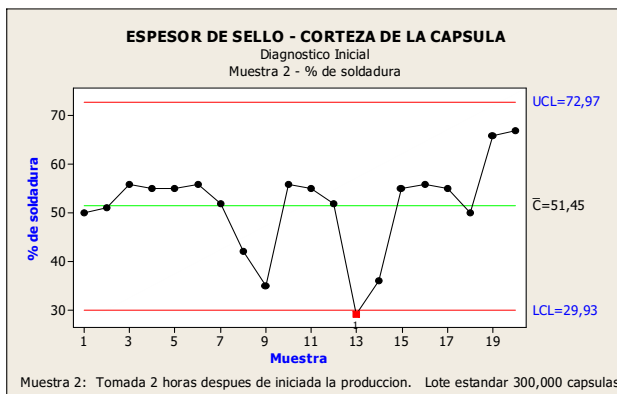
Figura 20. Gráfica de control muestra 1



Estado actual
Muestra 1
Lote: 10A
Hora: 8:10 a.m.
Lote estándar: 300,000 cápsulas
Cantidad muestra: 20 cápsulas

Fuente: elaboración propia.

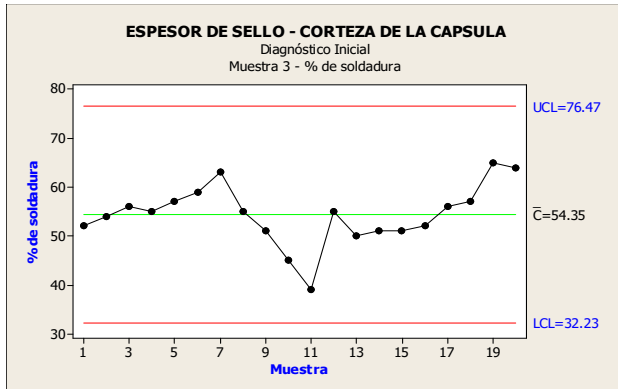
Figura 21. Gráfica de control muestra 2



Estado actual
Muestra 2
Lote: 10A
Hora: 9:05 a.m.
Lote estándar: 300,000 cápsulas
Cantidad muestra: 20 cápsulas

Fuente: elaboración propia.

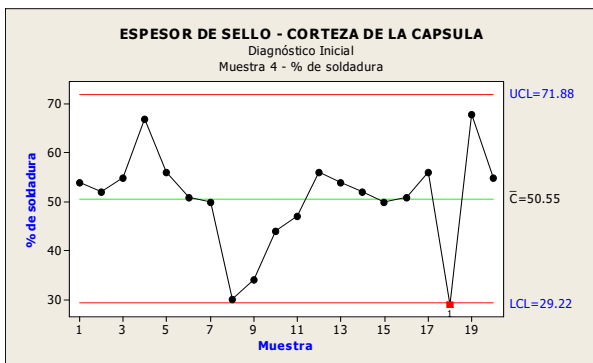
Figura 22. Gráfica de control muestra 3



Estado actual
 Muestra 3
 Lote: 10A
 Hora: 10:10 a.m.
 Lote estándar: 300,000 cápsulas
 Cantidad muestra: 20 cápsulas

Fuente: elaboración propia.

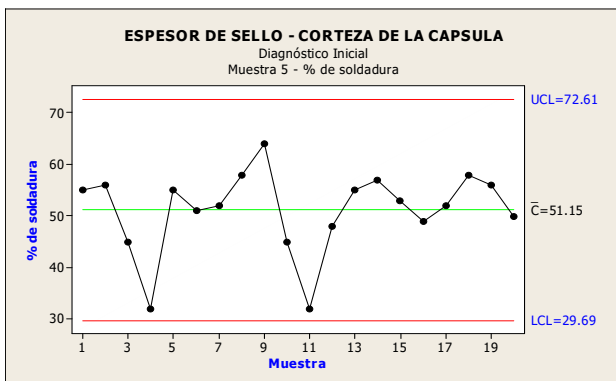
Figura 23. Gráfica de control muestra 4



Estado actual
 Muestra 4
 Lote: 10A
 Hora: 11:00 a.m.
 Lote estándar: 300,000 cápsulas
 Cantidad muestra: 20 cápsulas

Fuente: elaboración propia.

Figura 24. Gráfica de control muestra 5



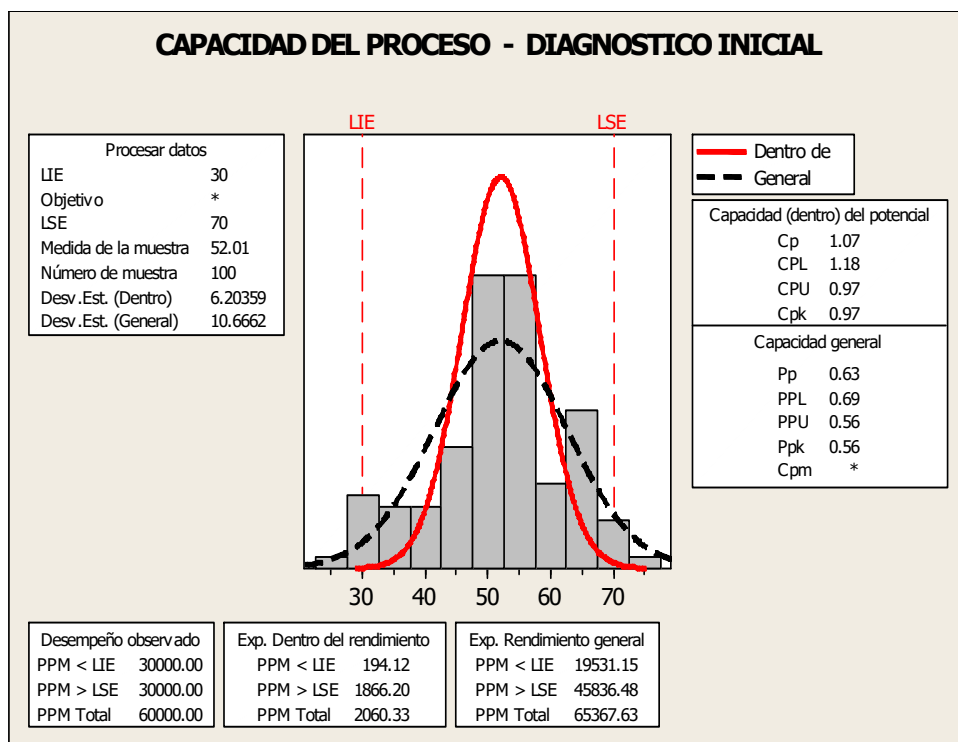
Estado actual
 Muestra 5
 Lote: 10A
 Hora: 12:10 p.m.
 Lote: 300,000 cápsulas
 Cantidad muestra: 20 cápsulas

Fuente: elaboración propia.

En las Figuras 20, 21, 23 se puede determinar que la variable espesor de sellado en el proceso de encapsulado es significativa porque afecta la variabilidad del proceso. Ya que “un punto fuera de los límites se interpreta como una evidencia de que el proceso está fuera de control debiendo investigarse la naturaleza de la causa o causas presentes, a fin de eliminarlas, mediante la oportuna medida correctiva” (Barrios, 2012, p.19).

Posteriormente, se determinó la capacidad del proceso en la fase del diagnóstico inicial con el propósito de determinar la variabilidad del proceso cuando estaba fuera de control y producía producto fuera de especificaciones.

Figura 25. Capacidad del proceso, diagnóstico inicial



Fuente: elaboración propia.

La capacidad del proceso al iniciar esta investigación, según el gráfico de la Figura 23 fue de $C_p = 1.07$, $C_{pk} = 0.97$.

Según la literatura se tiene:

$$1 < C_p < 1.33$$

“Proceso adecuado, pero requiere de un control estricto”

El proceso es adecuado, pero requiere un control estricto, ya que siempre que ocurre variación por mínima que sea en el proceso podrá dar como resultado algunos productos fuera de las especificaciones establecidas.

3.3.3. Proceso de mejora

De acuerdo a los resultados en el “diagnóstico inicial” de la investigación se pudo detectar que el proceso requiere un control estricto, específicamente en el espesor de sello de la corteza del producto. En la empresa no se realizaba un seguimiento al control, por lo que se hicieron modificaciones al proceso, aumentando el espesor de la película de la masa gel y aumentando la presión aplicada al molde al momento del sello. La presión fue aumentada un 6%. Se requiere mejorar y alinear los procesos para disminuir dichos parámetros y eliminar causas de variación.

Se realizó una toma de muestras del nuevo lote de producción después de aplicar las mejoras al proceso. Estas muestras fueron tomadas bajo las siguientes especificaciones:

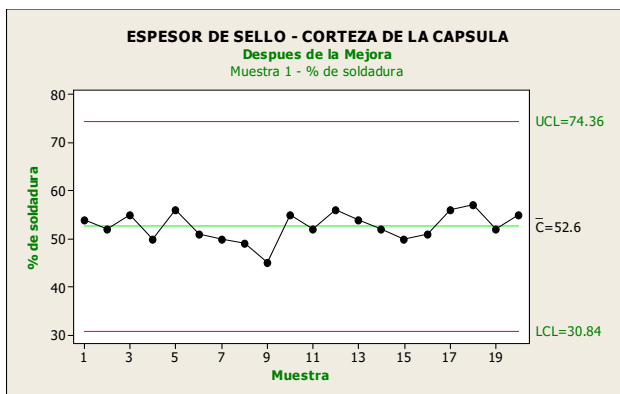
Las condiciones de prueba para las muestras, equipo de medición y ambientales fueron:

- No. Lote: 23A
- Muestras: cápsulas tomadas durante el proceso

- Tamaño de la muestra 20 cápsulas cada hora
- Velocidad de máquina: 4 rpm
- Lote estándar: 300,000 cápsulas
- Humedad relativa 21.7 %
- Temperatura ambiente 22.2 °C

Los gráficos de control mostrados en la Figura 26 a 30 representan los resultados de las muestras analizadas después de aplicar las modificaciones al proceso.

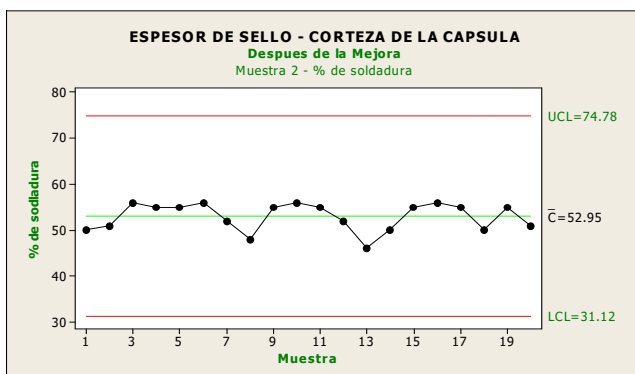
Figura 26. Gráfica de control muestra 1, después de la mejora



Después de la mejora
 Muestra 1
 Lote: 23A
 Hora: 7:55 a.m.
 Lote estándar: 300,000 cápsulas
 Cantidad muestra: 20 cápsulas

Fuente: elaboración propia.

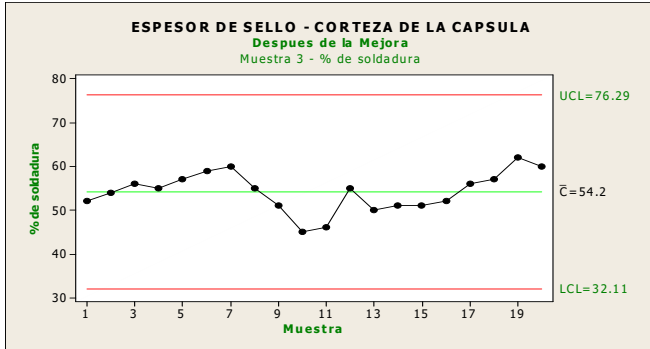
Figura 27. Gráfica de control muestra 2, después de la mejora



Después de la mejora
 Muestra 2
 Lote: 23A
 Hora: 9:00 a.m.
 Lote estándar: 300,000 cápsulas
 Cantidad muestra: 20 cápsulas

Fuente: elaboración propia.

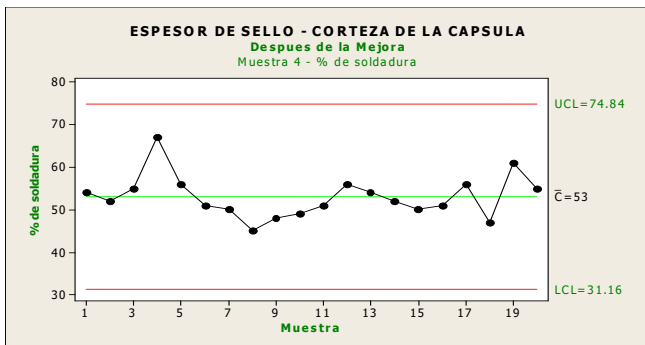
Figura 28. Gráfica de control muestra 3, después de la mejora



Después de la mejora
 Muestra 3
 Lote: 23A
 Hora: 10:10 a.m.
 Lote estándar: 300,000 cápsulas
 Cantidad muestra: 20 cápsulas

Fuente: elaboración propia.

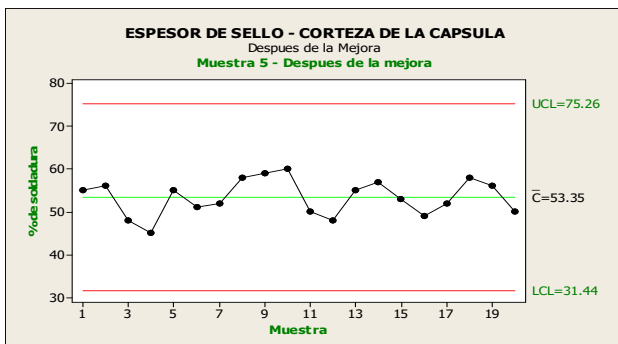
Figura 29. Gráfica de control muestra 4, después de la mejora



Después de la mejora
 Muestra 4
 Lote: 23A
 Hora: 11:00 a.m.,
 Lote estándar: 300,000 cápsulas
 Cantidad muestra: 20 cápsulas

Fuente: elaboración propia.

Figura 30. Gráfica de control muestra 5, después de la mejora

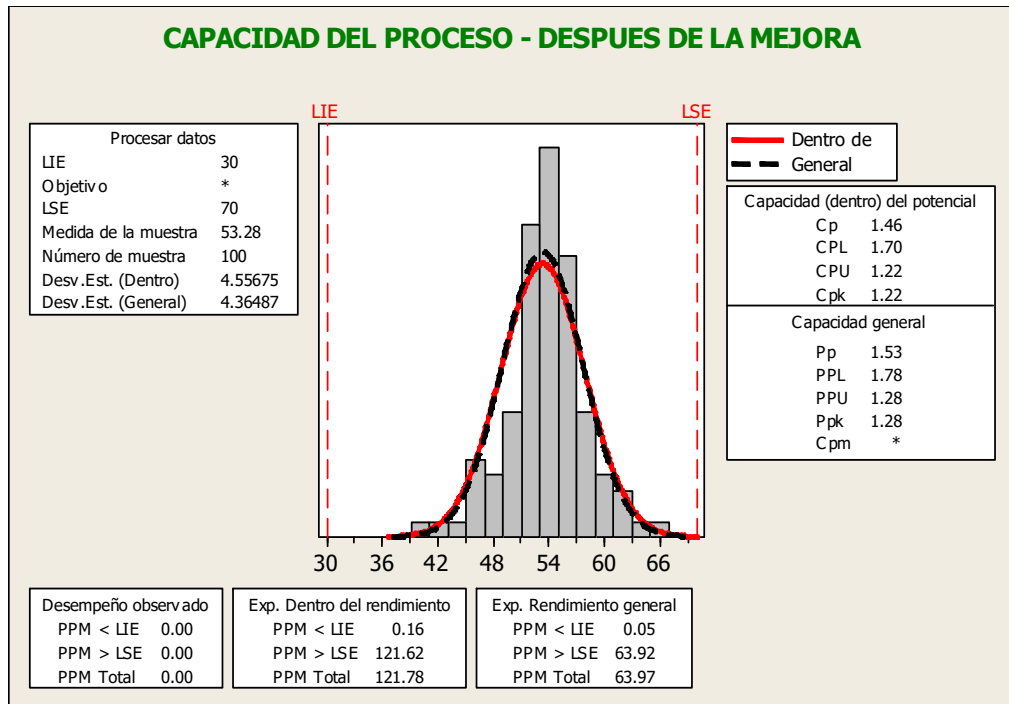


Después de la mejora
 Muestra 5
 Lote: 23A
 Hora: 12:00 a.m.
 Lote estándar: 300,000 cápsulas
 Cantidad muestra: 20 cápsulas

Fuente: elaboración propia.

Cuando se consideró que el proceso estaba bajo control, confirmado por medio de las gráficas, se evaluó la capacidad del proceso.

Figura 31. Capacidad del proceso, después de la mejora



Fuente: elaboración propia.

La capacidad el proceso después de la mejora, según el gráfico de la Figura 29 fue de $C_p = 1.46$, $C_{pk} = 1.22$

Según la literatura se tiene:

$$C_p > 1.33$$

“Proceso adecuado”

El resultado de capacidad del proceso al inicio de la investigación se detectó que el proceso era adecuado $CP = 1.07$, pero se debía de aplicar un control estricto. Se le aplicaron las medidas correctivas al proceso; control de la presión

ejercida al molde de sellado y se incrementó la película de masa gel. Se analizaron los datos después de la mejora obteniéndose un resultado de $C_p = 1.46$ que es mayor al valor recomendado (1.33), lo que indica que el proceso es potencialmente capaz de producir conforme a especificaciones.

Para fijar nuevos objetivos es necesario la revisión de las metas alcanzadas y las estrategias tanto técnicas o financieras necesarias para mejorar la característica de calidad, con base a estos criterios y a la experiencia acumulada del proceso se debe de eliminar las causas especiales de variación encontradas y trabajar en las causas comunes que generalmente están asociadas con un cambio de proveedor o nueva tecnología.

Fase 4:

3.4. Establecer la eficiencia y la productividad del proceso de manufactura

Como se mencionó en la literatura, los indicadores que se calcularon en el proceso fueron:

Rendimiento Eficiencia= Mide la producción real obtenida frente a la capacidad productiva.

Calidad= Mide las piezas buenas producidas frente al total de las producidas

Disponibilidad= Mide el tiempo real producido frente al tiempo disponible

$$OEE = \text{disponibilidad} \times \text{productividad} \times \text{rendimiento}$$

Tabla XI. **Cálculo de OEE del diagnóstico inicial**

PLANIFICACIÓN	Tiempo disponible: 8 horas Velocidad estándar: 1,500 blíster/hora Capacidad productiva: 12,000 blíster	100%
DISPONIBILIDAD	Horas reales producidas: 6.9 horas, debido a paradas tiempo de arranque, averías, inspección de producto con desviaciones Producción potencial: 10,350 blíster	86.25%
RENDIMIENTO EFICIENCIA	Fabricadas una media de 1,424 blíster/hora, debido a micro paradas y velocidad de maquina reducida Piezas reales fabricadas: 9,826blíster	94.94%
CALIDAD	Del total de pieza fabricadas 274 piezas son defectuosas Piezas buenas fabricadas: 9,552 blíster	97.21%
OEE	Disponibilidad (86.25%) x Rendimiento (94.94%) x Calidad (97.21%) Productividad= Se han producido 9,552 blíster/día frente a una capacidad productiva de 12,000 blíster/día= 79.60%	79.60 %

Fuente: elaboración propia.

Un valor de 100 % es prácticamente inalcanzable y ayuda a trabajar sistemáticamente en la mejora continua.

El OEE además compara entre equipo o maquinaria, células productivas, líneas de producción, turnos de trabajo.

Según la literatura presentada, un OEE= 79.60 % es un proceso aceptable, pero debe continuar en la mejora y avanzar hacia la clase mundial.

Por lo que aplica el mejoramiento continuo.

A continuación, los resultados de los indicadores calculados después de aplicación de las acciones correctivas al proceso en el ciclo de mejora continua.

Tabla XII. **Cálculo OEE después de la mejora**

PLANIFICACIÓN	Tiempo disponible: 8 horas Velocidad estándar: 1,500 blíster/hora Capacidad productiva: 12,000 blíster	100%
DISPONIBILIDAD	Horas reales producidas: 7.2 horas, debido a paradas tiempo de arranque, averías, inspección de productos con desviaciones Producción potencial: 10,800 blíster	90,00%
RENDIMIENTO EFICIENCIA	Fabricadas una media de 1,453 blíster/hora, debido a micro paradas y velocidad de maquina reducida Piezas reales fabricadas: 10,462 blíster	96.87%
CALIDAD	Del total de pieza fabricadas 74 piezas son defectuosas Piezas buenas fabricadas: 10,388 blíster	99.29%
OEE	Disponibilidad (90.00%) x Rendimiento (96.87%) x Calidad (99.29%) Productividad= Se han producido 10,388 blíster/día frente a una capacidad productiva de 12,000 blíster/día = 86.56	86.56%

Fuente: elaboración propia.

La medición del indicador OEE, puede constituir el punto de partida para la mejora continua. El 86.56 % alcanzado después de aplicar las herramientas del SCF, midió la efectividad de la máquina y la línea de producción a través del porcentaje asociado de disponibilidad, rendimiento o eficiencia y calidad.

OEE mide la disponibilidad, eficiencia y calidad del proceso. El resultado aplicado al proceso en el diagnóstico inicial fue de 79.60 %, lo que significa que de cada 100 cápsulas buenas que la máquina podría haber producido, ha

producido únicamente 79. Después de la mejora el resultado fue de 86.56 % lo que significa que la máquina ha producido 87 cápsulas buenas. Luego de aplicar estrategias de control al proceso de encapsulado se determinó que las capsulas fuera de especificaciones se redujo de 2.79 % a 0.70%.

Los resultados obtenidos en la investigación, a través del “ensayo solución”; al cual se le aplicaron las diferentes fases del SCF, fueron presentados a la dirección de la empresa, aprobando su implementación, como primera etapa la planta de producción. El sistema de calidad farmacéutica según la Guía ICH Q10 se presenta para su implementación; el cual debe ser desarrollado en una cultura de mejora continua lo que hará evidente el impacto del sistema a través del tiempo.

- Limitaciones de la investigación

La resolución del problema identificado en este diseño de investigación contiene aspectos positivos y negativos.

La ventaja competitiva que conlleva la implementación de sistemas de calidad a las empresas hoy en día es esencialmente positiva, beneficia la reducción de costos en las operaciones y trae incremento en la eficiencia y en la productividad de los procesos de manufactura lo que trae como consecuencia la calidad de los productos.

Sin embargo, la resistencia al cambio desde el enfoque del personal operativo puede obstaculizar el desarrollo; pero tomando en cuenta que la resistencia al cambio es un componente habitual en todo proceso de transformación y que los elementos exitosos para enfrentarla son: empatía y apoyo, comunicación, participación e inclusión.

4. SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA

4.1. Introducción

Laboratorio Farmacéutico, implementa el Sistema de Gestión bajo un modelo de calidad que permite garantizar productos farmacéuticos de alta calidad en la búsqueda de la satisfacción de sus partes interesadas.

El presente sistema tiene como finalidad el conocimiento de los procesos internos y externos de la empresa, con el propósito de mejorar su desempeño y la calidad de los productos. Está basado en la política y objetivos de calidad, el cumplimiento de los requisitos vigentes en el país. Incluye el propósito, el alcance, los roles y responsabilidades, la documentación y todo lo inherente al SCF.

4.2. La empresa

Laboratorio Farmacéutico es una empresa guatemalteca, la cual tiene como objetivo evolucionar hasta convertirse en una empresa dinámica, consolidándose como un proveedor competitivo de sus productos farmacéuticos en el área.

4.3. Propósito

Dirigir y controlar la empresa con respecto de la calidad.

El SCF está sujeto a apoyar y promover la mejora continua, este dinamismo genera las condiciones para el cumplimiento de los requisitos que se espera de los productos, así como lograr la satisfacción del cliente.

4.4. Alcance

El Sistema de Gestión de la Calidad está fundamentado en los principios y requisitos de la “Guía de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) Q10”, que garantiza la mejora continua y la calidad del producto. Utilizando además los requisitos de las “Buenas Prácticas de Manufactura” vigentes, los conceptos de la Norma ISO 9001-2008.

Abarca su estructura organizativa, los roles y responsabilidades, los procesos productivos, los resultados de estos procesos, el cumplimiento de las especificaciones, los proveedores y distribuidores, sus clientes.

4.5. Responsabilidad

Personal profesional y operativo, proveedores y distribuidores.

4.6. Referencias normativas aplicadas

- Sistema de Calidad Farmacéutico Q10. ICH Harmonised Tripartite Guideline Curred Step 4 version 2008.
- “Productos Farmacéuticos Medicamentos de Uso Humano”. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. RTCA 11.03.42.07. Informe 32 Comieco LXVII.
- “Norma UNE – ISO 9001 2008, Sistemas de Gestión de la Calidad: Requisitos”

4.7. Definiciones

Acción correctiva: “Acción para eliminar la causa de una inconformidad detectada u otra situación indeseable” (ICH Q10, 2008).

Acción preventiva: “Acción para eliminar la causa de una no conformidad potencial u otra situación indeseable” (ICH Q10, 2008).

Análisis de riesgo: “Utilización sistemática de información disponible para estimar el riesgo” (ICH Q10, 2008).

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

Calidad: “Grado en que un conjunto de propiedades inherentes de un producto, sistema o proceso cumple con los requerimientos” (RTCA 11.03.42.07, 2014).

CAPA: “Sistema de Acciones Correctivas y Acciones Preventivas” (ICH Q10, 2008).

Control del riesgo: “Acciones para la implementación de las decisiones de la gestión del riesgo” (ICH Q 9, 2005).

Estrategias de control: “Un conjunto planificado de controles, derivados del producto actual y la comprensión de los procesos, que aseguran el rendimiento del proceso y la calidad del producto” (ICH Q10, 2008).

Gestión del cambio: “Un enfoque sistemático para proponer, evaluar, aprobar, ejecutar y revisar cambios” (ICH Q10, 2008).

Gestión del riesgo: “Aplicación sistemática de políticas, procedimientos, y prácticas de gestión de calidad para la valoración, control, comunicación y revisión de riesgos” (ICH Q9, 2005).

ICH: International Conference of Harmonization

ICH Q10 International Conference of Harmonization Pharmaceutical Quality System --

Innovación: “Introducción de nuevas tecnologías o metodologías” (ISO 9001, 2008).

Indicadores de rendimiento: “Valores medibles para cuantificar los objetivos de calidad para reflejar el desempeño de una organización, proceso o sistema” (ICH Q10, 2008).

Manual de calidad: Documento que anuncia la política de calidad y que describe el sistema de calidad de una organización.

Mejora continua: “Actividad recurrente para aumentar la capacidad de cumplir con los requisitos” (ICH Q10, 2008).

OMS: “Organización Mundial de la Salud”

POE: Procedimiento Operativo Estándar

Realización del producto: “Logro de un producto con atributos de calidad apropiados para satisfacer las necesidades de pacientes, profesionales de la

salud y autoridades regulatorias y los requisitos internos del cliente” (ICH Q10, 2008).

Requisitos: “Necesidades o expectativas implícitas o explícitas de los pacientes o de sus relacionados” (ISO 9001.2008).

Riesgo: “Combinación de la probabilidad de que un daño suceda y la gravedad de dicho daño” (ICH Q9, 2005).

Sistema de Gestión de la Calidad Farmacéutica: “Sistema de gestión para dirigir y controlar una compañía farmacéutica con respecto a la calidad” (RTCA 11.03.42.07, 2014).

4.8. Desarrollo

El sistema de calidad farmacéutico de Laboratorio Farmacéutico tiene su base en el recurso humano que posee. El sistema abarca desde la estructura de la organización hasta los materiales, suministros, equipos instalaciones que hacen posible que los procesos productivos generen productos de calidad, con la finalidad de tener consumidores satisfechos.

Elementos que cuenta el sistema:

Un Sistema de Calidad Farmacéutica bien estructurado: instalaciones, equipos, procesos y productos.

Clientes y consumidores satisfechos, con la confianza que el producto cumple con los requisitos de calidad.

Capacitaciones de inducción, y continuas a su recurso humano que garantice el conocimiento de los procesos y la importancia en manufacturar productos con la calidad establecida y un rendimiento adecuado.

4.8.1. Compromiso de la Dirección

La Dirección debe liderar y estar plenamente comprometida suministrando los recursos necesarios para la implementación del Sistema de Gestión de Calidad, bajo los lineamientos de la Guía ICH Q10 y las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes, que garantice la estandarización de los diferentes procesos, defina los lineamientos únicos a seguir y que brinde la confianza a los posibles clientes potenciales, suministrando productos de calidad.

El Sistema de Gestión de Calidad debe de contar con una estructura sólida y contar con los pilares fundamentales que sugiera la norma ISO 9001-2008, los cuales son:

Política y objetivos de calidad

Misión y visión

Revisión por la Dirección la cual debe de estar documentada en un procedimiento operativo estándar y debe realizarse como mínimo una vez al año.

Debe de proveerse los recursos necesarios, ya sea humanos o económicas para el funcionamiento y mantenimiento del sistema. Debe ser responsabilidad de la Dirección.

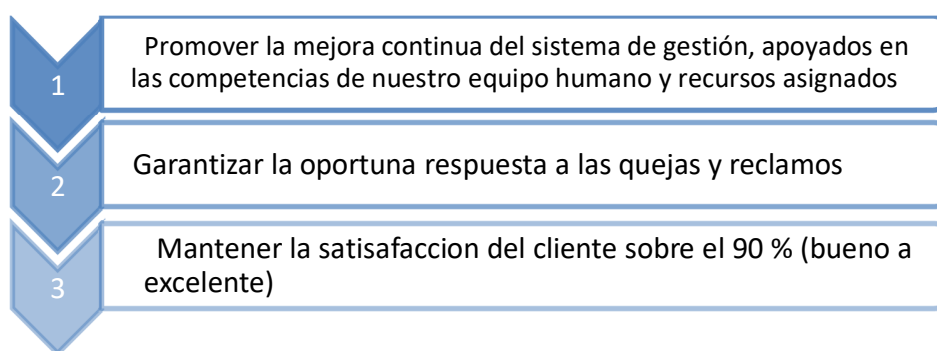
4.8.2. Política de calidad

En el Laboratorio Farmacéutico, la calidad es parte fundamental de todas nuestras actividades que apoyan la manufactura y comercialización de productos

para nuestros clientes, siendo una de nuestras razones de ser para construir confianza en la sociedad y, por tanto, nuestro futuro éxito de negocio.

4.8.3. Objetivos de calidad

Figura 32. **Objetivos de calidad**



Fuente: elaboración propia.

4.8.4. Misión

Brindar a nuestros clientes y consumidores productos farmacéuticos de calidad, a través de procesos robustos y en un ámbito de mejora continua.

4.8.5. Visión

Constituirnos en una empresa líder del sector farmacéutico guatemalteco, gracias al profesionalismo de nuestros colaboradores y la calidad de los productos para la completa satisfacción de nuestros clientes y el medio ambiente.

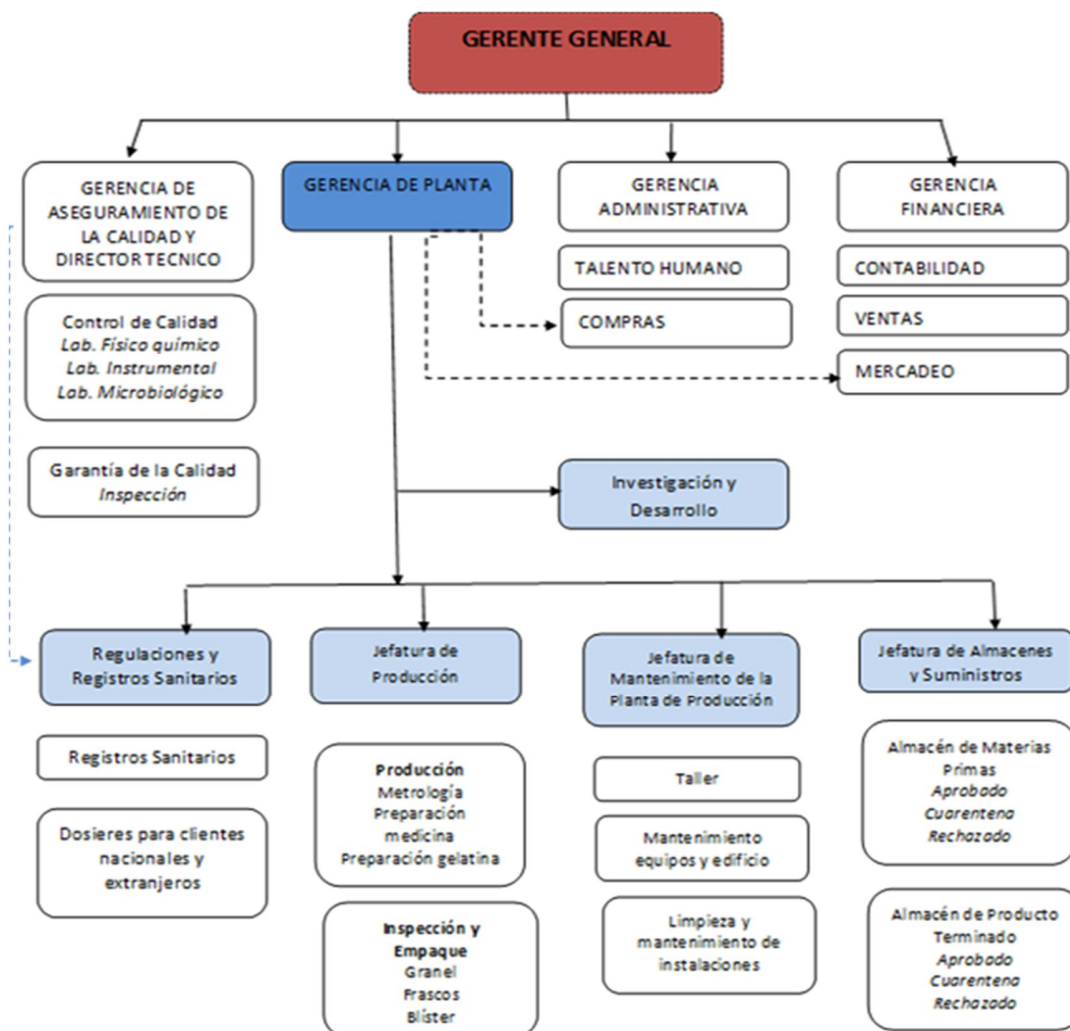
4.8.6. Organigrama

La empresa Laboratorio Farmacéutico cuenta con un organigrama general que describe su estructura y detalla los puestos claves. Además, cuenta con

organigramas específicos para cada departamento. Cada puesto en el organigrama debe de estar amparado con su respectivo perfil del puesto.

Los organigramas deben de estar expuesto en la empresa, deben de estar vigentes y debidamente revisados y aprobados por el personal responsable.

Figura 33. Organigrama Laboratorio Farmaceutico



Fuente: elaboración propia.

4.8.7. Mapa de procesos

El mapa de procesos presenta la visión del Sistema de Gestión de Calidad, en relación a los procesos que la constituyen y sus principales interrelaciones.

Figura 34. Mapa de procesos



Fuente: elaboración propia.

Procesos misionales:

Son los procesos que están directamente ligados con el producto y orientados al cliente como: mercadeo y ventas, desarrollo de productos, compras y logística, producción y empaque, almacenamiento de materias primas y materiales, control de calidad, recepción y distribución de producto terminado.

- Mercadeo y ventas, tiene la función de buscar y crear la necesidad de los productos a largo plazo, generando fuentes potenciales de negocios.

- Desarrollo de productos, tiene como objetivo desarrollar formulaciones funcionales y estables que cumplan con las especificaciones preestablecidas y preparar dossier técnico para solicitar al Ministerio de Salud Pública de Guatemala el Registro Sanitario.
- Compras, tiene como objeto garantizar el abastecimiento de materiales, materias primas y excipientes, suministrados por proveedores locales e internacionales.
- Producción y empaque, busca producir y empacar productos garantizando su efectividad a través del cumplimiento de las características establecidas y los requerimientos del cliente.
- Almacenamiento de materias primas y materiales, el objetivo de este proceso es garantizar la conservación, dispensado, distribución y almacenamiento de suministros como: materias primas, material de acondicionamiento y envase. Garantizar la confiabilidad de la información del inventario.
- Control de calidad, busca asegurar el cumplimiento de especificaciones de insumos, productos en proceso y productos terminados. Monitorear y controlar los procesos para garantizar los productos que serán comercializados.
- Recepción y distribución de producto terminado, tiene como objetivo verificar la recepción del Productos Terminados y material promocional, actualizar el inventario y coordinar la distribución de producto terminado a los diferentes clientes, así como el material promocional y muestras médicas según solicitud del plan de mercadeo y ventas.

Procesos de apoyo:

Son los procesos que sirven de soporte a los procesos estratégicos y los misionales, dentro de estos están: recurso humano, administración y presupuesto y mantenimiento de edificios y equipos.

- Recurso humano, tiene como responsabilidad velar porque el recurso humano sea competente y este en concordancia con el perfil del puesto que desempeña.
- Administración y presupuestos, cuyo objetivo es planear y controlar la ejecución de ingresos y gastos para lograr una situación financiera estable, que nos permita dar cumplimiento a todas las obligaciones.
- Mantenimiento de la edificios y equipos, cuyo objetivo es el correcto funcionamiento de los edificios e instalaciones. Aplicar las acciones preventivas evitando las acciones correctivas.

Descripción de la interacción entre los procesos del sistema

Los procesos asociados a la Alta Dirección y Gestión de Calidad , generan los lineamientos para el correcto desarrollo del “Sistema de Gestión” y todos los procesos, dando un permanente seguimiento para su correcto funcionamiento y una constante mejora.

El Comité Directivo determina los productos a desarrollar teniendo en cuenta el plan estratégico y la información recibida del mercado. Se hace una búsqueda de los proveedores que tengan portafolios acordes con los productos definidos. Posteriormente se remiten a mercadeo y ventas, donde se realiza el

análisis de factibilidad. Paralelamente se evalúa la viabilidad técnica, regulatoria y económica.

Una vez se definen los productos a lanzar, se envía al proceso desarrollo de productos a regulaciones y registros para la solicitud de Registro de producto nuevo para que inicie la fabricación y la obtención del registro sanitario. Una vez se obtiene el registro, desarrollo de productos informa a producción para que éste fabrique el lote comercial.

A través de compras se emiten las órdenes a los proveedores, cuyas entregas serán recibidas por la bodega para su posterior almacenamiento de materias primas y materiales, verificando lo recibido frente a lo solicitado y dando ingreso de los materiales al inventario de materias primas y materiales. Una vez se reciben los materiales, control de calidad programa el muestreo y coordina los análisis. Cuando estos materiales son aprobados, se liberan para producción.

Planta de producción es la responsable de coordinar la fabricación de productos. Y control de calidad es el responsable de verificar la calidad durante los procesos y analizar el producto terminado antes de su comercialización.

Una vez aprobado el producto este se decepciona en la bodega de producto terminado, control de calidad realiza un muestreo, inspección y liberación de los mismos.

Los productos permanecen en almacenamiento, hasta que el proceso de mercadeo y ventas recibe órdenes de compra de clientes, las cuales son facturadas y gestionadas para su entrega.

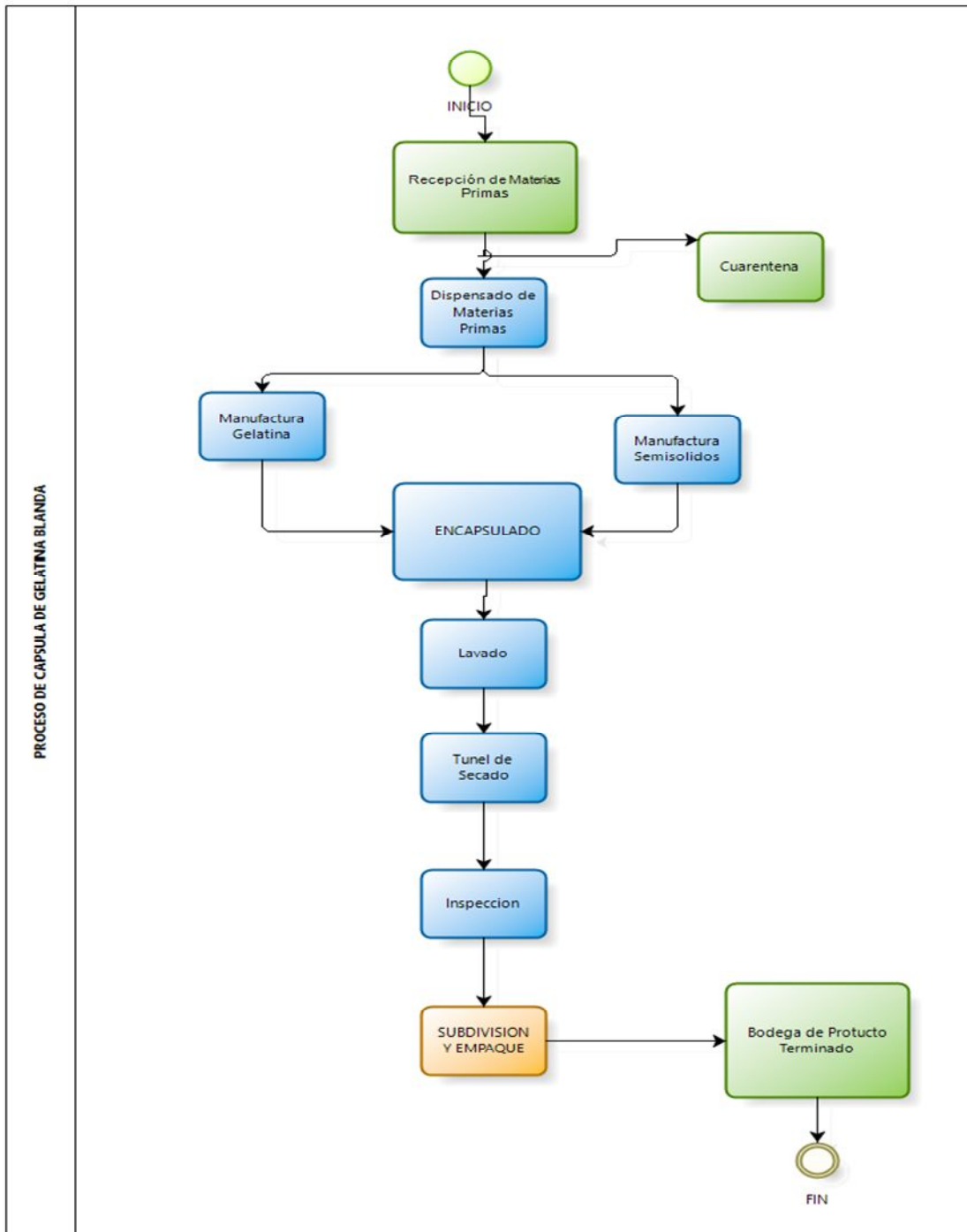
El recurso humano, administración y presupuestos y mantenimiento de edificios y equipos son proceso de apoyo, que se relacionan con todos los

procesos estratégicos y misionales, dado que brindan un soporte en términos de recursos físicos, económicos y humanos.

4.8.8. Diagrama de flujo del proceso

Las cápsulas de gelatina blanda son una forma de dosificación semisólida constituida por un líquido o un semisólido protegido por una cubierta externa elástica herméticamente sellada. Son formadas, dosificadas y selladas en una operación continua, por un proceso rotatorio. La mayoría de las cápsulas blandas son fabricadas con gelatina debido a sus propiedades físicas únicas, que la hacen un excipiente ideal para un proceso rotatorio.

Figura 35. Diagrama de flujo del proceso



Fuente: elaboración propia.

4.8.9. Revisión por la Dirección

El propósito de las normativas de referencias en que se basa este sistema: es promover el compromiso de la dirección (gerencia general), ya que, en ella recae la responsabilidad de proveer los recursos necesarios y la divulgación del mismo a toda la empresa.

- “La alta dirección es responsable del control y gobierno del sistema de calidad farmacéutica a través de la revisión asegurar su adecuada eficacia” (ICH Q10. 2008, p.11).
- “La administración debe evaluar las conclusiones de sus revisiones periódicas de desempeño de los procesos y la calidad del producto y del sistema de calidad farmacéutica” (ICH Q10. 2008, p.11).

4.8.10. Documentación del sistema

El sistema de documentación es fundamental del “sistema de calidad farmacéutica”, ya que todo lo que sucede o se realiza debe de quedar documentado. Debe existir trazabilidad de procesos, análisis, liberaciones de producto, aprobación o rechazo, distribución y comercialización. Todos los procesos realizados y procedimientos aplicados en las áreas productivas deben contar con una bitácora, la cual puede ser consultada en el momento que se requiera, para comprobar la calidad en proceso.

Documentación necesaria:

- Manual de calidad: política, objetivos de calidad, estructura de la organización, requisitos aplicables, presentación de procedimientos.

- Procedimientos operativos estándar: “procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que son específicas para un producto o material determinado” (RTCA 11.03.42.07, 2014, p.8). Se da la descripción de cada actividad, ¿Qué?, ¿Quién?, ¿Cómo?, ¿Con qué?, ¿Cada cuánto?, ¿Dónde?
- Las Instrucciones de trabajo: descripción detallada de la actividad o tarea
- Los formatos o formularios: este documento se utiliza durante la mayoría de procesos como: limpieza de áreas y equipos, lavado de uniformes, control de condiciones ambientales, controles en proceso, inspecciones, control de los procedimientos, etc. Todo formato o formulario debe ser revisado y aprobado por el personal autorizado. Debe de existir un departamento de documentación el cual es el responsable de darle un seguimiento a cada formato emitido. Es una plantilla en blanco para formalizar datos en un documento.
- Los registros: archivos que contiene los datos resultantes de realizar alguna actividad.

El sistema de documentación debe de tener una estructura robusta, es el responsable de velar por el cumplimiento de procedimientos, archivar toda la documentación emitida durante los procesos, controles, mantenimientos, mejoras, entre otros. Debe de existir un POE de distribución y recolección de esta documentación, además uno de destrucción o archivo de documentos obsoletos.

Figura 36. **Pirámide de documentos**



Fuente: elaboración propia.

Los documentos que componen el SGC cumplen con los requisitos siguientes:

- Su elaboración y los lineamientos permiten agilizar y mejorar los procesos.
- La documentación en la empresa ayuda la comunicación y a que la información fluya de manera eficiente.
- La documentación es controlada.
- Los procedimientos y registros contienen; quien lo elaboró, lo revisó y quien lo aprobó.
- Procedimiento de almacenamiento y revisión periódica.
- Existe un listado maestro de documentos.

4.9. Procedimientos operativos estándar (POE)

- Gestión de riesgos de calidad
- Desarrollo farmacéutico
- Sistema de gestión de cambios

- Sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA)
- Mejora continua del SCF
- Evaluación de indicadores de desempeño

Tabla XIII. **Control de cambios**

<i>Actualización a la versión No</i>	<i>Actualización realizada</i>	<i>Fecha de emisión</i>	<i>Fecha de revisión</i>	<i>Quién realizó la actualización</i>
01	<i>Procedimiento inicial</i>	xx-xx-xxxx	xx-xx-xxxx	<i>Gerente de producción</i>

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIV. **Distribución de copias controladas**

No. de copias	Área Departamento de destino	Recibió (Nombre y Firma)	Fecha	Destrucción del obsoleto (si/no)	Observaciones

Fuente: elaboración propia.

4.9.1. Gestión del riesgo de calidad

SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA POE GESTIÓN DEL RIESGO DE CALIDAD				
GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO POE XX XXX XXXX		
Fecha emisión	Fecha revisión	Versión	Sustituye a	No. de páginas

Elaboración	Revisión	Aprobación
Gerente Planta de Producción <i>Fecha:</i>	Gerente Garantía de Calidad <i>Fecha:</i>	Gerencia General <i>Fecha:</i>

Fuente: elaboración propia.

- PROPÓSITO

Proporcionar los lineamientos necesarios para la gestión de los posibles riesgos a la calidad, ya sea de los procesos o los generados por el propio SCF.

- ALCANCE

A lo largo del ciclo de vida del producto. El cual abarca desde el diseño y desarrollo, su fabricación incluyendo la inspección y los controles, la distribución y posterior comercialización. Y la fabricación, así como la inspección y los procesos. Además, todo suministro e insumo utilizado en las acciones descritas en este apartado.

- RESPONSABILIDAD

Dirección, Sistema Gestión de Calidad, Garantía de Calidad, Producción y Operarios.

- DEFINICIONES

Ciclo de vida del producto: Todas las fases de la vida de un producto, desde el desarrollo inicial pasando por su comercialización hasta el cese del producto.

Comunicación del riesgo: Intercambio de información relativa al riesgo y a la gestión del riesgo entre quienes toman las decisiones y otras partes.

Control del riesgo: Acciones para la implantación de las decisiones de la gestión del riesgo.

Daño: Perjuicio para la salud, incluido el perjuicio que pueda derivarse de la pérdida de calidad de un producto o de su disponibilidad.

Evaluación del riesgo: Comparación del riesgo estimado con los criterios del riesgo dados utilizando una escala cuantitativa o cualitativa para determinar la importancia del riesgo.

Gestión del riesgo: Aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión de calidad para la valoración, control, comunicación y revisión de riesgos.

Gestión de riesgo para la calidad: Proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad de un producto (medicamentos) a lo largo de su ciclo de vida.

Gravedad: Medida de las posibles consecuencias de un daño.

Identificación del riesgo: Utilización sistemática de la información para identificar fuentes potenciales de daño referentes al riesgo en cuestión o a la descripción del problema.

Parte interesada: Individuo, grupo u organización afectada, que puede estar afectada o que crea que pueda estar afectada por un riesgo. Las personas que toman las decisiones también pueden ser partes. Para esta directriz, las partes más importantes son el paciente, el profesional de la salud, la autoridad reguladora y la industria.

Peligro: Fuente potencial de daño.

Requisitos: Necesidades o expectativas implícitas o explícitas de los pacientes o de sus relacionados. En el contexto del anexo, "requisitos" no se

refiere sólo a requisitos estatutarios, legales o reguladores, sino también a esas necesidades o expectativas.

Revisión del riesgo: Revisión o control de los resultados del proceso de gestión del riesgo, teniendo en cuenta, si procede, el conocimiento nuevo y la experiencia sobre este riesgo.

Riesgo: Combinación de la probabilidad de que un daño suceda y la gravedad de dicho daño.

Valoración del riesgo: Proceso sistemático de organización de la información que apoya la toma de una decisión durante un proceso de gestión de riesgos para la calidad. (ICH Q9, 2005).

- GENERALIDADES

“La gestión de riesgos para la calidad es un proceso sistemático que consiste en valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos que pueden afectar a la calidad de un medicamento durante su ciclo de vida” (ICH Q9 2005, p 3)

“Los dos principios básicos en la gestión de riesgos para la calidad son:
La evaluación de los riesgos para la calidad debe basarse en conocimientos científicos y ha de estar ligada en última instancia a la protección de los pacientes.

El nivel de esfuerzo, de detalle y el volumen de documentación que suponga el proceso de gestión de riesgos para la calidad ha de estar en relación con el nivel del riesgo” (ICH Q9 2005, p 3).

- **PROCEDIMIENTO**

Basado en la guía ICH Q9, el proceso de “gestión del riesgo para la calidad, debe de considerar los pasos siguientes:

Definir el problema y/o el riesgo, incluyendo las asunciones pertinentes que se hagan identificando el potencial de ese riesgo.

Recopilar los antecedentes y/o los datos acerca del potencial peligro, el daño o el impacto sobre la salud que sean relevantes para la fase de valoración del riesgo.

Identificar un líder y los recursos necesarios.

Definir para el proceso de gestión del riesgo un calendario, los documentos que se crearán y el nivel adecuado para cada toma de decisiones” (ICH Q9 2005, p 3).

Etapas del desarrollo de la gestión del riesgo para la calidad

Proporciona lineamientos claros y detallados del desarrollo de cada etapa para de la gestión del riesgo para la calidad.

Como lo indica la ICH Q9, las etapas a seguir son:

Responsabilidad

“Definir el líder y el grupo

Inicio del proceso de gestión de un riesgo” (ICH Q9, 2005).

Este proceso debe incluir

“Definir el riesgo

Recopilar antecedentes y datos potenciales al peligro

Identificar recursos

Definir los procesos y documentos que se elaborarán” (ICH Q9, 2005).

Valoración del riesgo

Para evaluar los riesgos hay tres preguntas fundamentales, las que son:

“¿Qué podría ir mal?
¿Qué probabilidad hay de que eso vaya mal?
¿Cuáles son las consecuencias?” (ICH Q9, 2005).

Control del riesgo

Según el control del riesgo se debe centrar en las siguientes preguntas:

“¿El riesgo está por encima del nivel aceptable?
¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?
¿Cuál es el balance adecuado para beneficios, riesgos y recursos?
¿Se introducen nuevos riesgos al confrontar los riesgos identificados?”
(ICH Q9, 2005).

Comunicación del riesgo

“Los resultados deben de documentarse y comunicarse” (ICH Q9, 2005).

Revisión del riesgo

“Debe de ser continuo en el proceso de gestión de la calidad” (ICH Q9, 2005).

- ANEXOS

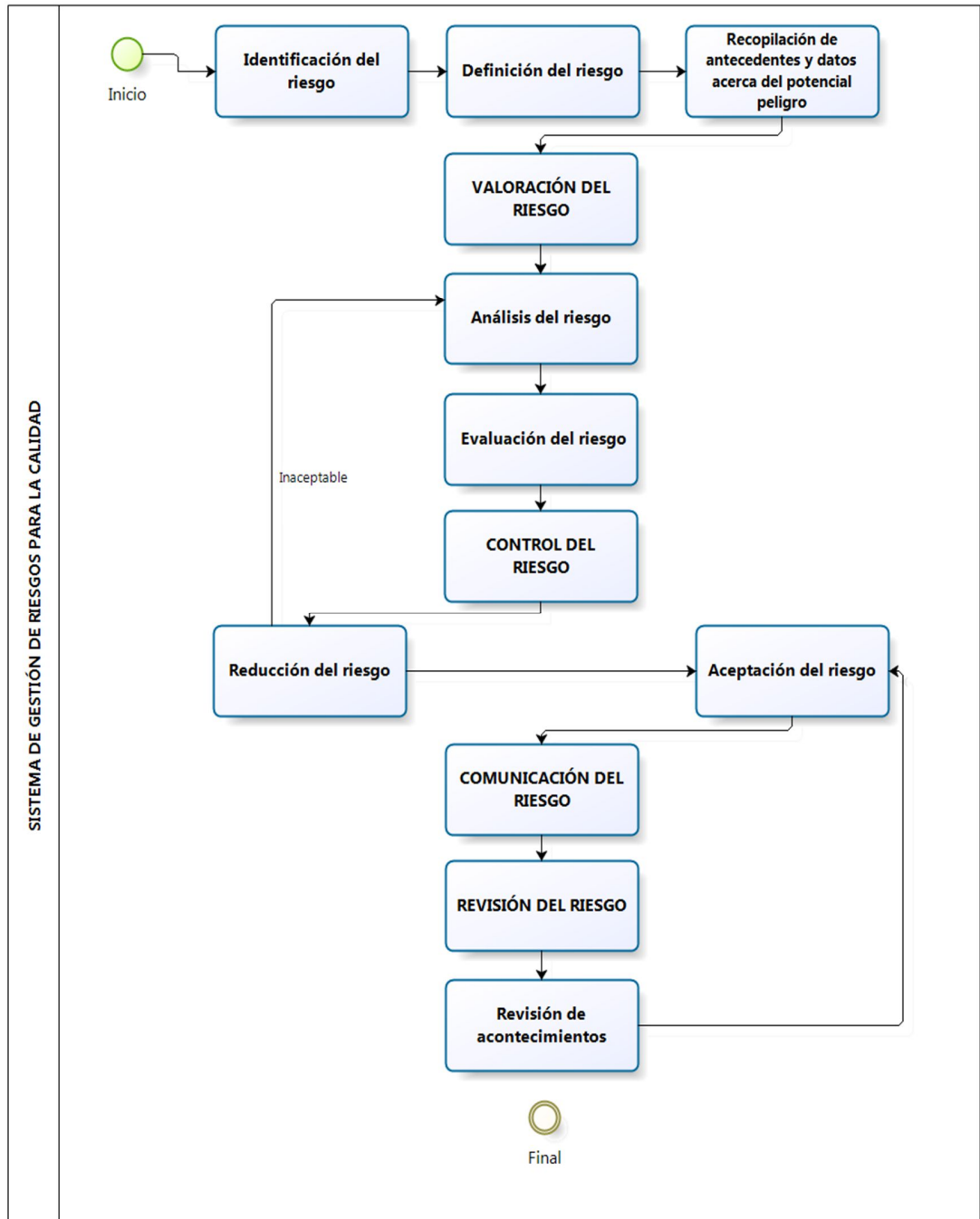
Diagrama de flujo

Formato de registro

Control de cambios

Distribución de copias controladas

Figura 37. Diagrama de flujo – Gestión del riesgo de calidad



Fuente: elaboración propia.

Tabla XV. **Formato – Gestión del riesgo de calidad**

Sección: Garantía de calidad	GESTIÓN DEL RIESGO DE CALIDAD	Formato No, POE XX XXXX
REGISTRO		Fecha de efectivo

AREA DONDE SE PRODUJO EL RIESGO DE LA CALIDAD			
DESCRIPCION			
Persona que identifico el riesgo			
Tipo de riesgo;			
Fecha del riesgo:			
ACCIONES INMEDIATAS			
ANALISIS Redaccion de las causas que dieron lugar al Riesgo de la Calidad			
Estado	Abierto	Cerrado	
PROPUESTO DE CIERRE			
RESPONSABLE DEL RIESGO		FIRMA	
RESPONSABLE DEL ANALISIS		FIRMA	
Elaboración	Revisión	Aprobación	
Gerencia de Producción	Gerente Garantía de la Calidad	Gerencia General	
<i>Fecha:</i>	<i>Fecha:</i>	<i>Fecha:</i>	

Fuente: elaboración propia.

4.9.2. Desarrollo del producto

SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA POE DESARROLLO DEL PRODUCTO				
GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO POE XX XXX XXXX		
Fecha emisión	Fecha revisión	Versión	Sustituye a	No. de páginas

Elaboración	Revisión	Aprobación
Gerente Planta de Producción <i>Fecha:</i>	Gerente Garantía de Calidad <i>Fecha:</i>	Gerencia General <i>Fecha:</i>

Fuente: elaboración propia.

- PROPÓSITO

El propósito de este procedimiento es el diseño de un medicamento (producto), que tenga las características deseadas, y que se desarrolle el proceso de manufactura y controles de procesos adecuados y que estos cumplan con los rendimientos esperados.

- ALCANCE

Aplica desde el diseño, elaboración de la documentación, procesos de fabricación y elaboración de resultados de un lote piloto.

- RESPONSABILIDAD

Dirección, director técnico, departamento de investigación y desarrollo, control de calidad, producción.

- DEFINICIONES

Verificación continua de procesos: “un enfoque alternativo para la validación de procesos en el que el proceso de fabricación. El rendimiento se supervisa y evalúa continuamente” (ICH Q8, 2009, p.7).

Espacio de diseño: “la combinación multidimensional y la interacción de variables de entrada y parámetros del proceso que se han demostrado para proporcionar de calidad” (ICH Q8, 2009, p.7).

Diseño experimental formal: “un método estructurado y organizado para determinar la relación entre los factores afectando un proceso y la salida de ese proceso. También conocido como Diseño de Experimentos” (ICH Q8, 2009, p.7).

Ciclo vital: “todas las fases de la vida de un producto desde el desarrollo inicial hasta la comercialización hasta la interrupción del producto” (ICH Q8, 2009, p.7).

- GENERALIDADES

El desarrollo de procesos es una de las etapas iniciales que debe someterse un nuevo producto, desde la creación del concepto hasta la introducción final en el mercado.

- PROCEDIMIENTO

El desarrollo debe de contar con los siguientes elementos:

Componentes:

Propiedades farmacológicas de las sustancias involucradas.

Se deben considerar las características físicas y químicas de las sustancias, como: descripción, contenido de agua, solubilidad, pH, entre otros.

Estudio de las propiedades de los excipientes, evaluar la estabilidad a lo largo de la vida útil del producto a diseñar.

Estudios de estabilidad

Formulaciones:

“Se debe proporcionar un resumen describiendo el desarrollo de la formulación. Incluyendo la identificación de aquellos atributos que son críticos para la calidad del medicamento. Pruebas del producto teniendo en cuenta el uso previsto y la vía de administración” (ICH Q8, 2009, p.5).

Excesos:

Durante el diseño del producto y luego en el proceso de fabricación de lotes piloto, se puede utilizar excesos de los activos siempre y cuando este documentado. La utilización de excesos en los activos es una medida de seguridad que se suele tomar para evitar la degradación de las sustancias activas antes de la caducidad del producto.

- ANEXOS

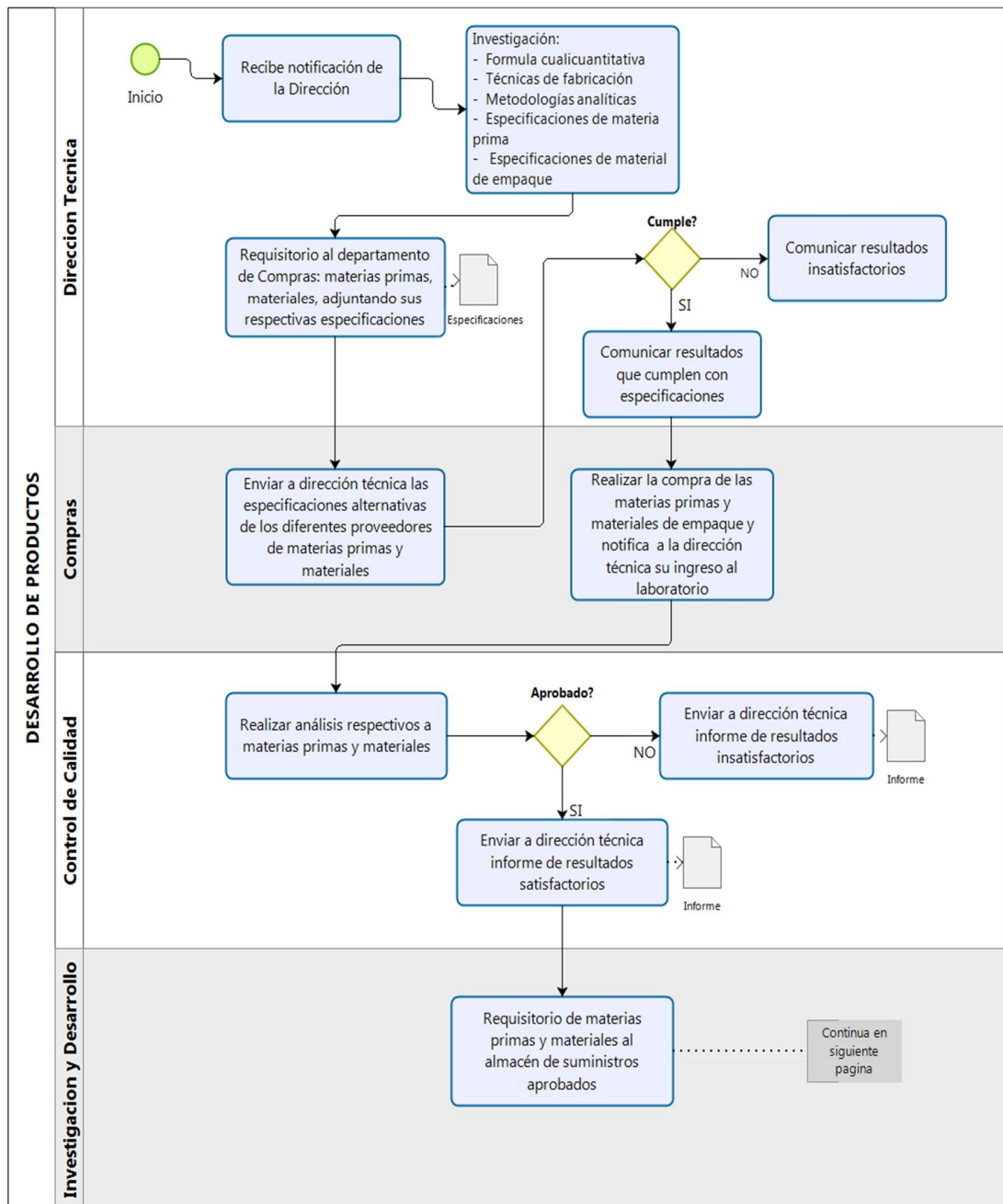
- Diagrama de flujo

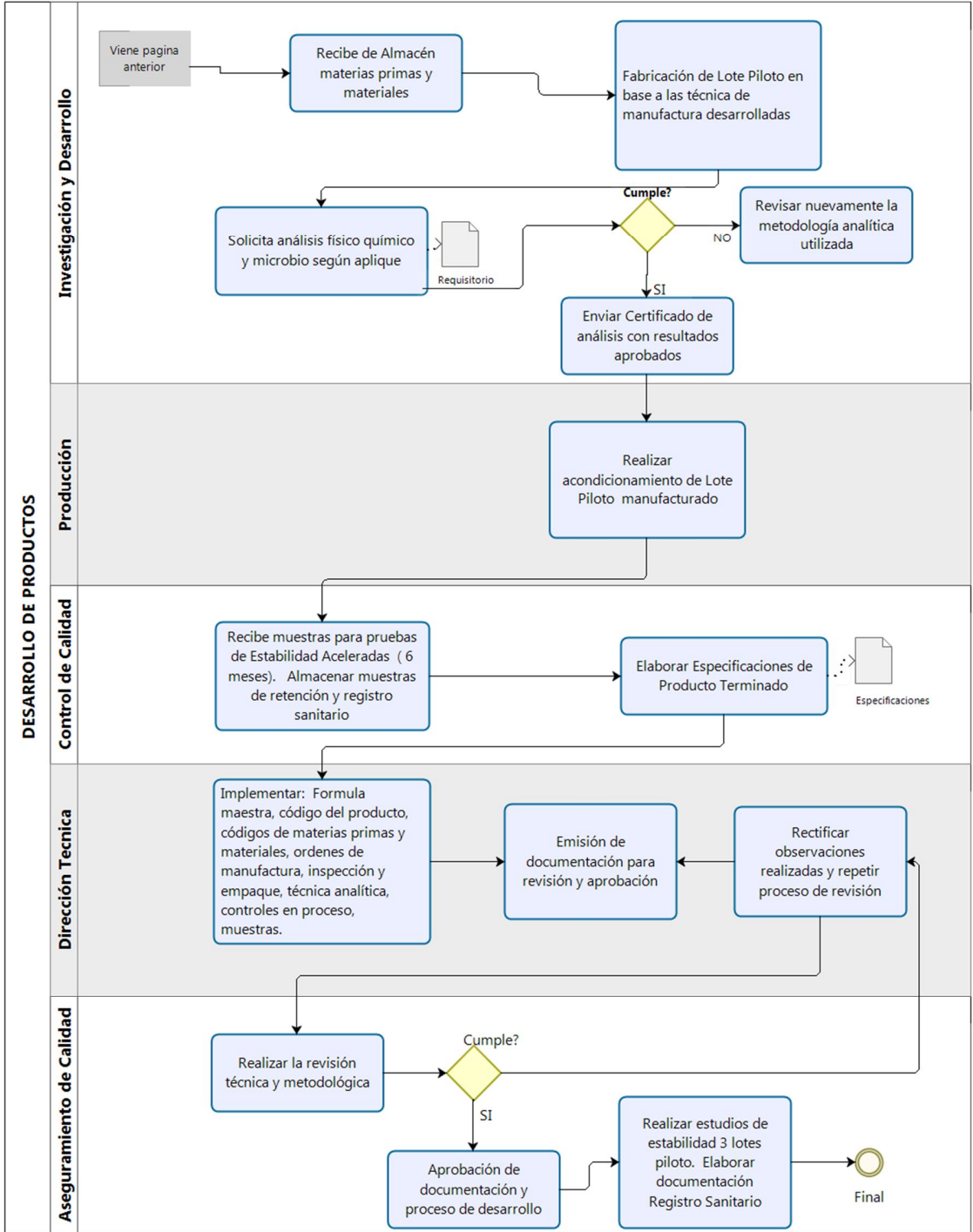
- Formato de registro

- Control de cambios

- Distribución de copias controladas

Figura 38. Diagrama de flujo - Desarrollo de producto





Fuente: elaboración propia.

Tabla XVI. **Formato – Desarrollo de producto**

LABORATORIO FARMACÉUTICO	DESARROLLO DE PRODUCTO	Sección: GARANTÍA DE CALIDAD Formato No. POE XX-XXXX No. páginas: 1 Fecha efectivo:
-----------------------------	-----------------------------------	--

Fecha:
Producto:
Nuevo/ Reformulación

ESPECIFICACIONES ESPERADAS

MATERIA PRIMA	SE UTILIZA ACTUALMENTE		RESULTADOS OBSERVADOS/MEDICIONES	OBSERVACIONES
	SI	NO		

CONCLUSIÓN

ADJUNTAR COPIA DE CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE LA MATERIA PRIMA UTILIZADA E INFORME DE RESULTADOS EMITIDOS POR CONTROL DE CALIDAD.

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

Fuente: elaboración propia.

4.9.3. Gestión de cambios

SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA POE GESTIÓN DE CAMBIOS				
GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO POE XX XXX XXXX		
Fecha emisión	Fecha revisión	Versión	Sustituye a	No. de páginas

Elaboración	Revisión	Aprobación
Gerente Planta de Producción <i>Fecha:</i>	Gerente Garantía de Calidad <i>Fecha:</i>	Gerencia General <i>Fecha:</i>

Fuente: elaboración propia.

- PROPÓSITO

Proveer un procedimiento para el control de cambios realizados en todos los procesos realizados en la empresa.

- ALCANCE

Procesos, documentos, instrucciones, personal.

- RESPONSABILIDAD

Comité de calidad, garantía de la calidad, gerencia de producción.

- GENERALIDADES

Los cambios continuos es parte de la vida diaria. En los sistemas, procesos y productos se deben realizar las revisiones periódicas, las cuales deben ser estudiadas por el Comité y verificar qué tan viables son los cambios sugeridos. Si los cambios son aprobados, se deben realiza, ya que pensar en cambio es pensar en mejoras. Todo cambio debe de documentarse.

Las principales razones para la realización de cambios en son:

Eliminación de errores

Desarrollo de nuevos procesos y productos.

Mejora de los procesos y productos existentes.

Imperativo legal.

Todo cambio debe de llevar el proceso establecido en este procedimiento, siguiendo las instrucciones que manda el diagrama de flujo. El cambio debe realizarse de forma que no ocasione retrasos o dificultades a los dueños de los procesos.

- DEFINICIONES

Procedimiento: “descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la fabricación de un medicamento” (RTCA 11.03.42.07, 2014).

Procedimiento operativo estándar: “procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que son específicas para un producto o material determinado” (RTCA 11.03.42.07, 2014).

- PROCEDIMIENTO

El “control de cambios”, está asociado al cumplimiento de las BPM, toda no conformidad o desviación reportadas luego de una auditoria de calidad o de las entidades regulatorias debe ser motivo de cambios. Estos deben quedar documentado.

¿Qué es un cambio? O, mejor dicho, ¿Qué se va a considerar en mi organización un cambio? “Cambio es una alteración planeada que se documenta antes de su implementación. Puede ser permanente, o tener un período temporario acotado de validez y debe proporcionar una oportunidad de mejora”

¿Que no es un cambio?

No entran en la categoría de cambio el remplazo de partes de un equipo o máquina que estén amparados por un mantenimiento preventivo/correctivo o una calibración planificada. Estos cambios o remplazos de deben realizar bajo las instrucciones que da el POE específico del equipo en su sección de mantenimiento.

¿Qué puede cambiar?

En el producto: mejora en las características, remplazo de algún excipiente o cantidad de los mismos, entre otros.

En las instalaciones: remodelación de áreas en la planta de producción, cambio o rediseño de los flujos de personal, suministros o procesos, entre otros.

En los servicios: cambios o mejoras por rediseño o por implementación de nuevas tecnologías en: el sistema de agua purificada del laboratorio, en el sistema de aire comprimido, en el sistema de vapor, en el sistema de HVAC, entre otros.

En los equipos: rediseño de equipos existentes, adaptación a los equipos existentes con nuevas tecnologías, renovaciones de equipos, reemplazo a de equipos existentes por unos nuevos.

En los procesos: pueden catalogarse como cambios: cambios en las características (especificaciones) del producto final, condiciones ambientales críticas en áreas productivas, rediseño de metodologías analíticas, entre otros.

En los documentos: revisiones y actualizaciones en los procedimientos, no conformidades encontradas en la documentación, incorporación de nuevos controles, con propósitos de mejora, entre otros.

¿Por qué puede ser propuesto un cambio?

Deficiencias en los procesos.

Factores económicos.

Por cambio de proveedor.

Requerimiento de las autoridades sanitarias: por no conformidades, desvíos a la calidad, nuevas disposiciones, actualización en literatura como es el cambio de edición de farmacopeas utilizadas, cambios en regulaciones nacionales o internacionales.

Mercadeo y ventas: sugerencias, quejas o reclamos de los clientes.

Mejora continua.

¿Qué es control de cambios?

Es una parte fundamental del SCF. Debe de seguir los lineamientos del procedimiento establecido. Todo cambio debe de estar documentado poniendo énfasis en su justificación, el cual debe ser revisado y aprobado por el personal autorizado.

¿Para qué implementar esta herramienta?

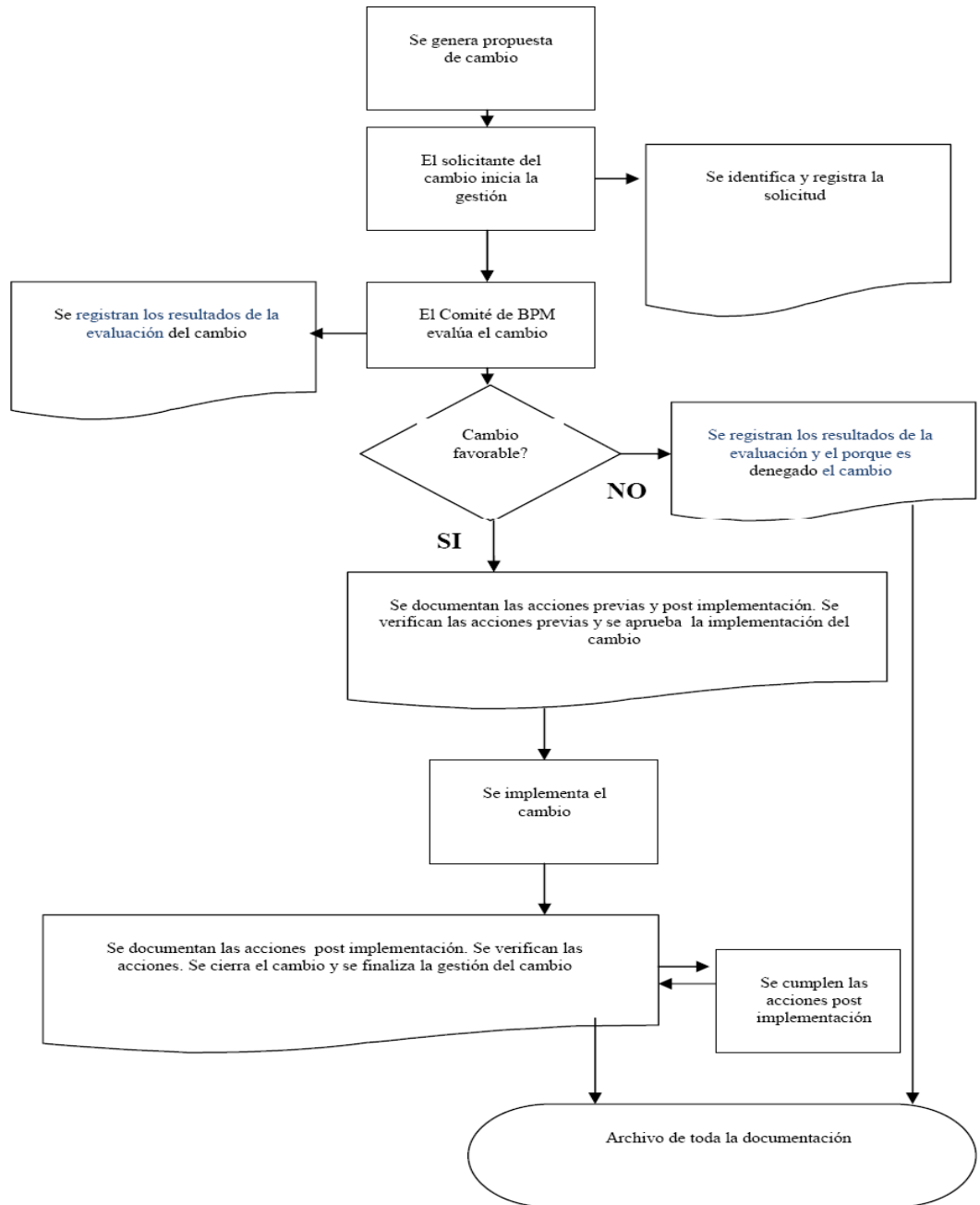
Para tener evidencia y trazabilidad de los cambios ocurridos en el sistema, procesos, productos, servicios, entre otros, en la organización. Por regla general todo cambio debería generar una mejora.

¿Qué se necesita?

La existencia del procedimiento, los formatos para los registros correspondientes, el control a los cambios, darle seguimiento a la gestión.

- ANEXO
 - Diagrama de flujo
 - Formato de registros
 - Control de cambios
 - Distribución de copias controladas

Figura 39. Diagrama de flujo – Gestión de cambios



Fuente: elaboración propia.

Tabla XVII. Formato – Gestión de cambios

LABORATORIO FARMACÉUTICO	GESTIÓN DE CAMBIOS	Sección GARANTÍA DE CALIDAD Formato No. POE XX-XXXX Fecha efectivo:
CAMBIO PROPUESTO		
DESCRIPCIÓN		
Persona que solicita el cambio		
Tipo de cambio		
Fecha de solicitud del cambio		
ACCIONES QUE SE DEBEN DE TOMAR PARA EFECTUAR EL CAMBIO		
ANÁLISIS DE CAMBIO PARA SU APROBACIÓN		
ACCIÓN	APROBADO	RECHAZADO
COMENTARIOS		
RESPONSABLE DEL CAMBIO	FIRMA	
RESPONSABLE DEL ANÁLISIS	FIRMA	
Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Fecha	Fecha	Fecha

Fuente: elaboración propia.

4.9.4. Sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA)

SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA POE SISTEMA DE ACCIONES CORRECTIVAS Y ACCIONES PREVENTIVAS (CAPA)				
GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO POE XX XXX XXXX		
Fecha emisión	Fecha revisión	Versión	Sustituye a	No. de páginas

Elaboración	Revisión	Aprobación
Gerente Planta de Producción <i>Fecha:</i>	Gerente Garantía de Calidad <i>Fecha:</i>	Gerencia General <i>Fecha:</i>

Fuente: elaboración propia.

- PROPÓSITO

El propósito de este procedimiento es establecer los lineamientos para la gestión CAPA (acciones correctivas y acciones preventivas) del SCF.

- ALCANCE

Aplicar a todos los procesos que pertenecen al SCF.

- RESPONSABILIDAD

La responsabilidad es de la dirección del SCF y de la dirección de garantía de la calidad.

- DEFINICIONES

Acción correctiva: “Acción para eliminar la causa de una no conformidad detectada”

Acción preventiva: “Acción para eliminar la causa de una no conformidad potencial”

Efectividad: “Medida del impacto de la gestión tanto en el logro de los resultados planificados, como en el manejo de los resultados utilizados y disponibles”

Eficacia: “Grado en que se realizan las actividades planificadas y se alcanzan los resultados esperados”

Eficiencia: “Relación entre el resultado alcanzado y los recursos utilizados”

Evidencia: “Datos que respaldan la existencia o veracidad de algo”

Indicador: “Datos esencialmente cuantitativos que permiten conocer el desempeño de la gestión y de los procesos”

Mejora continua: “Actividad realizada permanentemente con el fin de aumentar la capacidad para cumplir los requisitos y optimizar el desempeño”

No conformidad potencial: “probable incumplimiento de un requisito, detectado durante las actividades de planificador de los procesos”

No conformidad: “Incumplimiento de un requisito. Se entiende por no conformidad aquella desviación o incumplimiento respecto a los requisitos estipulados en las especificaciones del proceso o producto”

Producto/ensayo/servicio no conforme: “Aquel que incumple alguno de los requisitos que para él están especificados, pueden ser reactivos, equipos, resultados de ensayos, medicamentos”

Productos no conformes: “Producto que no cumple con uno o varios de los requisitos o especificaciones” (RTCA11.03.42.07, 2014).

- GENERALIDADES

Las acciones correctivas se pueden generar por:

Hallazgos o no conformidades encontradas en las auditorías internas o externas de calidad.

Quejas y reclamos presentados por parte del cliente.

Materialización de riesgos identificados de calidad

Resultado de los indicadores

Y las preventivas se generan por:

Identificación de un riesgo que potencialmente puede alterar el correcto funcionamiento de los procesos.

- **PROCEDIMIENTO**

Determinar: la necesidad de generar una corrección y/o elaborar y documentar una solicitud de acción en el formato reporte de acción correctiva y preventiva. Establecer si se requiere tomar una acción inmediata y ejecutar. Si es una no conformidad potencial no aplica la corrección.

Definir: identificar la acción catalogada como correctiva que se va aplicar inmediatamente para corregir la situación presentada.

Ejecutar: las acciones establecidas.

Especificar: Establecer el origen e identificarlo en el formato de solicitud de acción. Puede ser por: desempeño y/o resultado del proceso, auditoría interna o externa de calidad, queja o reclamo, riesgo de calidad, producto no conforme, o la revisión del comité del SGC.

Determinar el tipo de acción: Ya que puede ser: correctiva, preventiva o de mejora.

Definir: que requisito del SCF no está realizando los resultados esperados y si se puede convertir en un riesgo.

Describir: con detalle la acción. En el caso que se origine por auditoría se registra tal y como se encuentra en el informe.

Establecer: la identificación de la no conformidad reportada, para definir las acciones a tomar. Se debe utilizar una metodología para el análisis de causas. Utilizar el formato Guía de análisis para determinar la causa raíz

Las metodologías a utilizar pueden ser:

Diagrama de Ishikawa – Análisis de causa y efecto

Lluvia de ideas

Definir acciones: establecer las medidas o actividades que el líder del proceso propone para mitigar la causa de la no conformidad, identificando al responsable y fijar el tiempo establecido para terminar la actividad y dar cierre al evento.

Codificación y aprobación: toda acción ya sea correctiva o preventiva debe ser codificada y aprobada por el SCF.

Implementar acciones: Ejecutar las propuestas establecidas dentro del plazo determinado.

Realizar seguimiento a las acciones: Dar seguimiento a cada una de las acciones propuestas es fundamental. Se debe verificar el cumplimiento de tiempos establecidos, el responsable debe velar por el cierre del evento y notificarlo al SCF. Utilizar el formato Matriz de seguimiento de acciones correctivas y preventivas. Revisión de resultados.

Volver a identificar la acción: Después de la revisión de resultados, si se cumplió con lo planificado se procede al cierre del evento; de no ser así se replantean nuevas acciones y posteriormente se abre un nuevo ciclo de CAPA.

Cerrar la solicitud del evento: Dar los comentarios y observaciones, adjuntar evidencias sobre la acción correctiva, preventiva o de mejora.

Informar: Se debe comunicar al SCF el cierre.

Registrar y controlar: Documentar el estado y las acciones tomadas, ya sean correctivas o preventivas.

- ANEXOS

Diagrama de flujo – Sistema de acciones correctivas y preventivas

Formato de registro 1

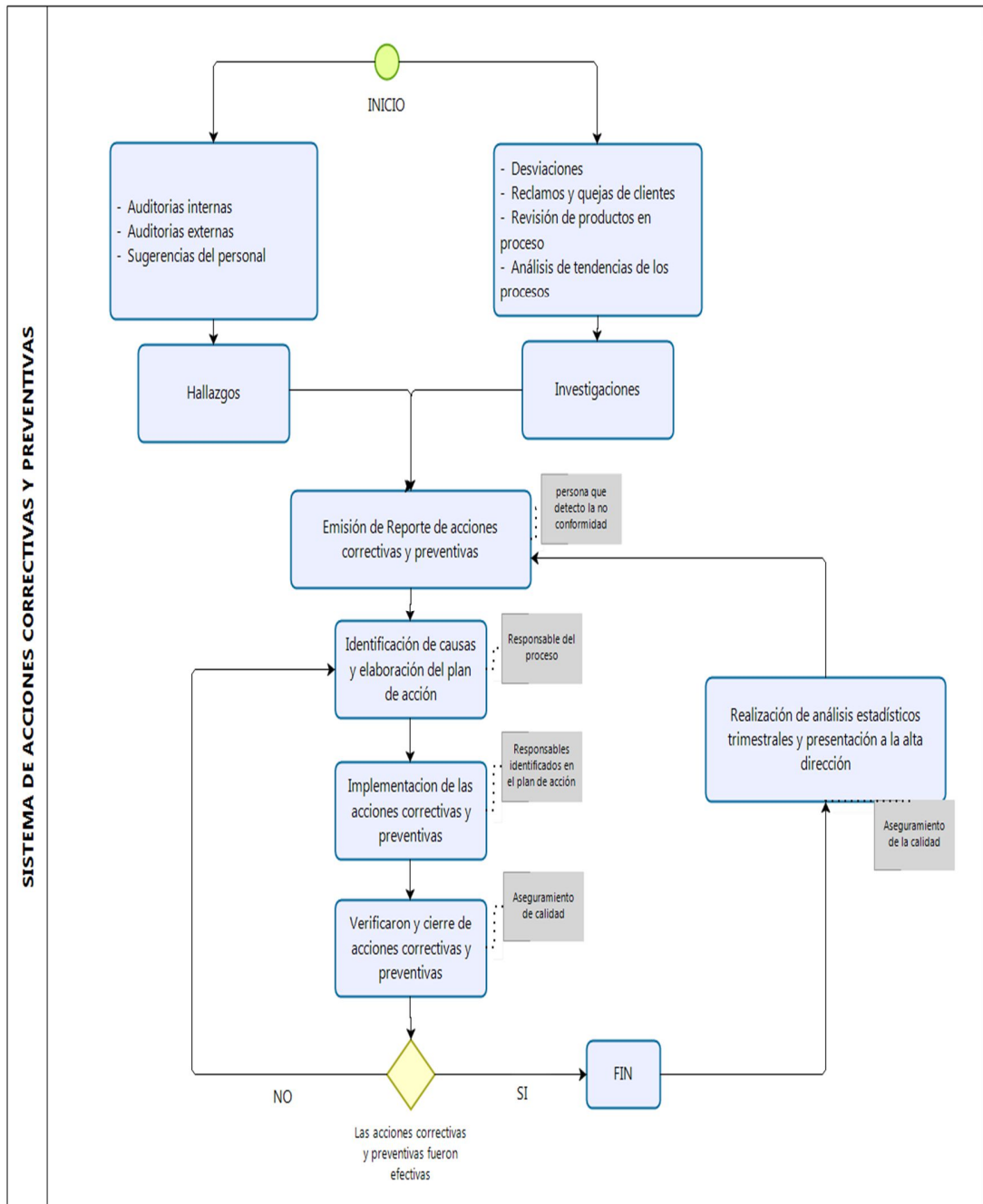
Formato de registro 2

Formato de registro 3

Control de cambios

Distribución de copias controladas

Figura 40. Diagrama de flujo – CAPA



Fuente: elaboración propia.

Tabla XVIII. Formato – CAPA 1

Sección: Garantía de calidad	REPORTE DE ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS	Formato No, POE XX-XXXX - 1
REGISTRO		Fecha de efectivo

Fecha:	Área o proceso en que se detectó:	No conformidad No.
--------	-----------------------------------	--------------------

Mecanismo de detección	
Auditoría interna	Auditoría externa
Reclamos y quejas de clientes	Sugerencia del personal
Revisión de un producto en proceso o terminado	Muestreo de productos recibidos por terceros
Otro	
Tipo de hallazgo	
No conformidad existente <input type="checkbox"/>	No conformidad potencial <input type="checkbox"/>

Descripción de la no conformidad	Requisito incumplido

Detectado por: _____ Responsable del proceso: _____

Firma/Fecha

Firma/Fecha

Elaboración	Revisión	Aprobación
Gerencia de Planta Producción <i>Fecha:</i>	Gerente Garantía de la Calidad <i>Fecha:</i>	Gerencia General <i>Fecha:</i>

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIX. Formato – CAPA 2

Sección: Garantía de calidad	GUÍA DE ANÁLISIS PARA DETERMINACIÓN DE UNA CAUSA RAÍZ	Formato No, POE XX-XXXX- 2
REGISTRO		Fecha de efectivo

A continuación, marque con una X la causa que usted considera pudo ser el origen de la No Conformidad.

1. Mano de obra

Error, omisión, descuido, negligencia	
Número de personas	
Condición de salud	
Entrenamiento, conocimiento técnico, capacidad	
Cumplimiento de normas	
Otros	

2. Maquinaria

Falla en equipo de fabricación	
Falla en equipo o instrumento de análisis, calibración, mantenimiento	
Falla con equipos de medición	
Falla en instalaciones, aire, agua, vapor, electricidad	
Capacidad adecuada de los equipos	
Otros	

Detalle que procedimiento o condición que usted considera pudo ser el origen de la No Conformidad.

3. Procedimiento

Nombre del POE	Código
----------------	--------

4. Condición:

Detalle la condición (humedad, temperatura, ruido, entre otros)	Área
---	------

Respondido por: _____ Departamento: _____

Elaboración	Revisión	Aprobación
Gerencia de Planta Producción <i>Fecha:</i>	Gerente Garantía de la Calidad <i>Fecha:</i>	Gerencia General <i>Fecha:</i>

Fuente: elaboración propia.

Tabla XX. Formato – CAPA 3

Sección: Garantía de calidad	MATRIZ DE SEGUIMIENTO DE ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS	Formato No, POE- XX-XXXX – 3
REGISTRO		Fecha de efectivo

No conformidad No.	Descripción breve	Área responsable	Método de detección	Responsable

No conformidad No.	Acción correctiva/preventiva	Fecha de verificación	Estado	Observación

Elaboración	Revisión	Aprobación
Gerencia de Planta Producción <i>Fecha:</i>	Gerente Garantía de la Calidad <i>Fecha:</i>	Gerencia General <i>Fecha:</i>

Fuente: elaboración propia.

CONCLUSIONES

1. La implementación de un Sistema de Calidad Farmacéutica basado en la Guía ICH Q10 da los procedimientos para detectar las variaciones y mitigarlas, lo que reduce la variabilidad de los procesos de manufactura, manteniéndolos bajo control y permite que los productos cumplan con especificaciones en el ámbito de las Buenas Prácticas de Manufactura Informe 32.
2. La empresa Laboratorio Farmacéutico posee el 46 % de los elementos requeridos por la Guía ICH Q10. Los requisitos que posee son:
 - Manual de calidad
 - Selección de proveedores
 - Interrupción del producto
 - Transferencia de tecnología
 - Quejas, rechazo de producto, no conformidades, desviaciones a la calidad, auditorias
 - Revisión por la Dirección
3. Aplicando las herramientas de análisis de riesgo para la evaluación de las desviaciones, se consigue su priorización, análisis y clasificación, eliminando las incidencias irrelevantes en el proceso de acondicionamiento en blíster de productos farmacéuticos, logrando un tratamiento efectivo con bases científicas.

4. Las estrategias para el monitoreo de los procesos de manufactura y mantenerlos en un estado de control, aplicando herramientas de medición y análisis fueron:

- Recolección y análisis de datos: identificación de las fuentes importantes de variabilidad y caracterización del proceso.
- Control estadístico del proceso a través de gráficos de control: seguimiento y vigilancia del proceso para reducir la variabilidad.
- Sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA): determinar la causa del problema desde la raíz, aplicar las medidas correctivas, evaluar la mejora del proceso y el producto.
- Análisis de la capacidad de proceso: aptitud que tiene el proceso para cumplir con calidad y especificaciones preestablecidas del producto.
- Indicadores adecuados: evaluar la calidad de los productos y las mejoras en los procesos.

Al aplicar estas estrategias de control se logró disminuir de 2.79 % a 0.70 % el producto fuera de especificaciones, lo que se traduce en cambios importantes al implementar SCF y la mejora continua.

5. En el Laboratorio Farmacéutico, se implementó el Sistema de Calidad Farmacéutica, basado en la Guía ICH Q10, se logró un incremento en la eficiencia y productividad de 79.60 % a 86.56 % (6.96 %).

RECOMENDACIONES

Para lograr una mayor efectividad en la implementación y mantenimiento del Sistema de Calidad Farmacéutico, basado en la Guía ICH Q10, se recomienda:

1. El involucramiento, la participación activa y el liderazgo de la alta dirección en el Sistema de Calidad Farmacéutico es esencial. Tiene la responsabilidad última de asegurar que se cuenta con un sistema efectivo, proveer los recursos necesarios, y velar porque los roles y responsabilidades estén definidos y sean comunicados e implantados en toda la organización.
2. La capacitación al personal de la planta de producción en temas relacionados con el sistema de calidad farmacéutico: no conformidades, desviaciones a la calidad, gestión de análisis del riesgo y el uso de herramientas estadísticas.
3. La gestión de riesgos para la calidad, se recomienda aplicar tanto a procesos productivos como a los procesos del sistema de gestión de la calidad, ya que provee una estructura consistente para la toma de decisiones basada en el registro científico y documental.
4. Implementar un sistema operativo que permita la aplicación de las estrategias de control. El sistema deberá tener la capacidad de informar a los dueños de los procesos el seguimiento, control y cierre de los procesos de mejora. Las herramientas a desarrollar dentro del sistema son: recolección y análisis de datos, gráficos de control, gestión de acciones correctivas y acciones preventivas, capacidad del proceso, indicadores de desempeño.

5. Al implementar un Sistema de Calidad Farmacéutica, basado en la Guía ICH Q10 y esperar que se siga manteniendo en el tiempo, es necesario su evaluación periódica, se sugiere la utilización de indicadores de gestión que permitan analizar el desempeño del sistema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Barrios, L. (2012) *Validación. Control estadístico de procesos* GuateFarma. Año 4 No. 10, 16 - 23. Guatemala
- 2 Beneyto, J. & Manzano, T. (2012). *Calidad. Las ICH Q8, Q9, Q10 y Q11: el hilo conductor de la Nueva Industrialización.* Farmaespaña Industrial. Publicación julio-agosto/12. Recuperado de <http://www.farmaindustrial.com.pdf>
- 3 Bourne, C. & Vega, M. (2010). *Propuesta de la aplicación de la Guía Oficial de la ICH Q10 para el levantamiento de un Sistema de Calidad en la Industria Farmacéutica.* (Tesis de maestría, Escuela Superior Politécnica del Litoral). Recuperado de <http://www.dspace.espol.edu.ec/handle/123456789/19976>
- 4 Canadell, R., García, E., Herrero, S., LLaja, J., Noguera, L., Piñas, A., Puñal, D., Tardío, E., & Tébar A. (2008). *Gestión de desviaciones en un entorno ICH Q9/Q10.* Legislación Normas de Calidad. Industria Farmacéutica. No. 137. Pág. 72-77 Publicación Enero-Febrero/08
- 5 Chávez, J. (2011). *Los sistemas de calidad, promotores del crecimiento empresarial.* GuateFarma. Año 3 No. 7, 40-41. Guatemala
- 6 Departamento Administrativo de la Función Pública Red Universitaria de Extensión en Calidad (DAFP), (2007). *Guía de Diseño para*

Implementar el Sistema de Gestión de la Calidad bajo la Norma Técnica de Calidad para la Gestión Pública NTCGP 1000:2004.
Bogotá, D.C.

- 7 Gutiérrez, H. (2010) *Calidad Total y Productividad*. Tercera Edición McGraw-Hill/ Internacional Editores, S.A. DE C.V. México.
- 8 ICH Harmonization for better health. (2014). Recuperado de <http://www.ich.org/>
- 9 ICH Q 10 (2008). *Sistema de Calidad Farmacéutica*. Recuperado de <http://www.ich.org/>
- 10 ICH Q 9 (2005). *Gestión de Riesgos para la Calidad*. Recuperado de <http://www.ich.org/>
- 11 ISO 9000 (2005). *Sistemas de Gestión de la Calidad – Fundamentos y Vocabularios*. Ginebra, Suiza.
- 12 López E. (2012). *Importancia del Establecimiento de una Cultura de Calidad*. Guatearme. Año 4 No. 10, 8-11. Guatemala
- 13 Ministerio de Salud. Dirección de Salud de las Personas (MINSa), (2012). *Guía Técnica para la Elaboración de Proyectos de Mejora y la Aplicación Técnica y Herramientas para la Gestión de la Calidad*. Lima Perú. Recuperado de http://www.minsa.gob.pe/transparencia/dge_normas.asp

- 14 Montpart, E. & Martín, P. (2003). *Las Conferencias Internacionales de Armonización y el Common Technical Document (CTD)*, OFFARM, volumen 22, Numero 8. Recuperado de <http://www.doymafarma.com>
- 15 Mora, C. (2009). *Nuevos Enfoques de las Buenas Prácticas de Manufactura*. Ciencias Químicas y Farmacia, volumen 38, 42-58. Colombia.
- 16 Organización de los Estados Americanos (OEA), (2009). *Sistemas de la Calidad Total – Manual de Gestión*. Recuperado de <http://www.slideshare.net/tigerland/control-de-calidad-manual-de-gestionnormas-para-inspeccion-procesos-bien73-164>
- 17 Organización Mundial de la Salud (OMS), (2010). *Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957*.
- 18 Organización Mundial de la Salud (OMS), (1992). *Serie de Informes de la OMS, No. 823. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Informe 32*. Ginebra
- 19 Petrecolla, D. (2011). *Condiciones de competencia en el sector de medicamentos de Centroamérica*. Grupo Centroamericano de Política de Competencia y Banco Interamericano de Desarrollo.
- 20 Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA 11.03.42:07). (2007). *Productos Farmacéuticos- Medicamentos de uso humano- Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica*.

Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO)
Centroamérica.

- .21 Santiago, R. (2008). *La Importancia de los Sistemas de Gestión de Calidad en Empresas Agrícolas* (Tesis de Maestría). Universidad Veracruzana, Veracruz, México.
- 22 Tari, J. (2000). *Calidad Total. Fuente de Ventaja Competitiva*. Publicaciones Universidad de Alicante.
- 23 Tazón, F. (2008). *ICH Q8. Pharmaceutical Development Parte 1*. Asinfarma, España Recuperado de <http://www.fernandotazon.com.es>
- 24 Tébar, A. (2009). *Regulación. Nuevas perspectivas en la validación de procesos: ¿Cómo conciliar calidad con productividad?* Farmaespaña Industrial. Publicación noviembre/diciembre 09. Recuperado de <http://www.farmaindustrial.com.pdf>
- 25 Mariátegui, J. (1999). *La gestión por procesos: Su papel e importancia en la empresa*. Economía Industrial No. 330-1999/VI
- 26 Zuñiga H. & Calvo H. (2013). *Diseño de Laboratorios. Producción de cápsulas de gelatina blanda para la administración de medicamentos*. Editorial Académica Española.

ANEXOS

Tabla XXI. Matriz de coherencia

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVO GENERAL	VARIABLES DE ESTUDIO	INDICADORES	METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	CONCLUSIONES
Partiendo de la situación actual ¿cual debe ser el diseño del Sistema de Calidad Farmacéutico basado en la Guía ICH Q10 para garantizar el mejoramiento continuo de los procesos de manufactura y que incremento su licencia y productividad?	Diseñar un Sistema de Calidad Farmacéutico basado en la ICH Q10 que garantice el mejoramiento continuo en los procesos de manufactura incrementado la eficiencia y la productividad	Productividad = Eficiencia x Eficacia	OEE= Eficiencia global del procesos = Disponibilidad x Rendimiento x Calidad	Ensayo piloto del Sistema de Calidad Farmacéutico	Como consecuencia de la implementación del Sistema de Calidad Farmacéutica basado en la Guía ICH Q10 en la empresa Laboratorio Farmacéutico se ha logrado aumentar la productividad en un 6.86 %. Además al aplicar los procedimientos y estrategias de control se ha logrado disminuir en un 73% las capsulas fuera de especificaciones.
PREGUNTAS AUXILIARES	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	VARIABLES DE ESTUDIO	INDICADORES	FASES	CONCLUSIONES
¿Que elementos requeridos por la Guía ICH Q10 posee la empresa Laboratorio Farmacéutico al comenzar la investigación?	Describir los elementos requeridos por la Guía ICH Q10 posee la empresa Laboratorio Farmacéutico, por medio de un análisis comparativo entre las BPM y la Guía ICH Q10.	Variables cualitativas	Porcentaje de elementos en común	Análisis comparativo entre los elementos de las BPM y la Guía ICH Q10. Donde las ceidas unificadas mostraran los elementos comunes.	Los requisitos comunes entre la Guía ICH Q10 y las BPM Informe 32 para la empresa Laboratorio Farmacéutico son de 46 %.
¿Qué estrategias de control aplicando herramientas de medición y análisis, garantizan el monitoreo del desempeño de los procesos de manufactura y la calidad del producto?	Definir las estrategias para un estado de control aplicando herramientas de medición y análisis, que garanticen el monitoreo del desempeño de los procesos de manufactura y la calidad del producto.	Variables cualitativas	% de reprocesos % de no conformidades	Mapas de procesos para revisión y análisis. Se aplicará balance de materiales. Los procesos se describirán mediante una caracterización, se mediaran y analizarán con mapas de estratificación, diagrama de Pareto e inspección del producto. Con la información recopilada se analizaran los datos para establecer estrategias de control que identifiquen la oportunidad de mejoramiento de los procesos	La implementación de estrategias del estado de control al proceso en los puntos críticos, así como el seguimiento oportuno a las soluciones encontradas que permitan alcanzar la implementación de las mejoras mediante el desarrollo de procedimientos estandarizados de operación tienen como finalidad la disminución de la variabilidad en las características del producto. Los resultados obtenidos se traducen en cambios sustanciales e importantes el sistema de calidad farmacéutica y la mejora continua.
¿Las desviaciones a la calidad afecta a etapas o parámetros críticos del proceso de emblistado de productos farmacéuticos en la empresa Laboratorio Farmacéutico?	Evaluar las desviaciones a la calidad en el proceso de emblistado de productos farmacéuticos aplicando las herramientas de análisis de gestión del riesgo.	Clasificación del riesgo para la calidad	Incidencia Desviación no crítica desviación crítica	Identificación del riesgo. Valoración del riesgo. Informe final del riesgo. Comunicación de los resultados	Aplicando las herramientas de análisis de riesgo para la gestión de desviaciones en el ámbito de la producción farmacéutica, se consigue su priorización y ajustar su tratamiento en función del riesgo que supone para la calidad. De este modo se consigue un tratamiento efectivo de las desviaciones, eliminando las incidencias irrelevantes y rentabilizando la información que se obtiene de las desviaciones críticas en un mayor conocimiento del proceso.
Al implementar el Sistema de Calidad Farmacéutico, ¿existirá un incremento significativo en la eficiencia y productividad de los procesos de manufactura?	Establecer si existe un incremento significativo de la eficiencia y la productividad en los procesos de manufactura al implementar un Sistema de Calidad Farmacéutico	Productividad = Unidades producidas /Tiempo total	Porcentajes de reprocesos Porcentaje de no conformidades Porcentaje de cumplimiento en el despacho de producto terminado en blíster	Se desarrollara cada uno de los elementos: Sistema de rendimiento y monitoreo de la calidad del producto. Sistema CAPA Sistema de gestión de cambios Revisión de la gestión del sistema de calidad farmacéutico	Como consecuencia de la implementación del Sistema de Calidad Farmacéutica basado en la Guía ICH Q10 en la empresa Laboratorio Farmacéutico se ha logrado aumentar la productividad en un 6.86 %. Además al aplicar los procedimientos y estrategias de control se ha logrado disminuir en un 73% las capsulas fuera de especificaciones.

Fuente: elaboración propia.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
CUESTIONARIO

Finalidad: académica

Objetivo: realizar un diagnóstico sobre los conocimientos del personal de la empresa Laboratorio Farmacéutico, acerca de los conceptos relacionados con un sistema de calidad, mejora continua y calidad de los productos. La resolución de este cuestionario le tomara como máximo un tiempo de 15 minutos, las respuestas serán confidenciales.

Nombre: _____

Departamento: _____

Cargo: _____

Lea detenidamente cada una de las siguientes preguntas y marque con una (x) la respuesta que considere correcta.

1. ¿Qué es una no conformidad?

- () Es el incumplimiento de un requisito
- () Es el rechazo de un producto
- () Es la acción tomada para eliminar la causa de un problema
- () Ninguna de las anteriores

2. ¿Qué es calidad?

- () Economía de los procesos y rentabilidad de las operaciones
- () Programar previamente las actividades a realizar
- () Es la adecuación para el uso, satisfaciendo las necesidades el cliente.
- () Hacer las cosas bien

3. Indique cuál de las siguientes herramientas estadísticas de calidad ha utilizado anteriormente. Si cree dominar 2 puede marcar.

- Causa y efecto
- Diagrama de Pareto
- Gráficas de control
- Lluvia de ideas.

4. ¿Qué es una acción preventiva?

- Es la acción tomada para mejorar un proceso
- Acción tomada para prevenir una no conformidad
- Es un requisito aplicable al producto
- Es una acción de calidad

5. ¿Sabe usted si la empresa cuenta con una política de calidad?

- Si
- No

Si su respuesta es SI, ¿la conoce?

- Si
- No

Puede describirla: _____

6. ¿Qué es la mejora continua?

- Es el proceso de un producto
- Es un proceso documentado
- Es una filosofía que intenta optimizar y aumentar la calidad de un bien o servicio.
- Ninguna de las anteriores

Tabla XXII. Formato - Control durante el proceso

LOGO DE LA EMPRESA	CONTROL DURANTE EL PROCESO ACONDICIONAMIENTO EN BLÍSTER	CONTROL DE PROCESOS
		POE'S 04 CP 130001
		Fecha efectivo

NOMBRE DEL PRODUCTO				
CÓDIGO		ORIGEN No.		CLIENTE
LOTE No.		FECHA EXP.		PRESENTACIÓN
CANTIDAD		FECHA DE INICIO		

Fecha/Hora	1. INSPECCIÓN EN LÍNEA															2. INSPECCIÓN FINAL						
	No.	CANTIDAD	%																			
1. Alveolos apachados																			1			
2. Alveolos vacios																				2		
3. Capsula con mal sello - derrame																				3		
4. Capsulas con manchas o deformes																				4		
5. Contaminación cruzada																				5		
6. Contenido de presentación disminuido																				6		
7. Corte final defectuoso																				7		
8. Deficiente hermeticidad de sello Aluminio - PVDC																				8		
9. Impresión de calidad deficiente																				9		
10. Incumplimiento de prueba de vacío																				10		
11. Mala alineación de pre corte horizontal																				11		
12. Mala alineación de pre corte vertical																				12		
13. Mala codificación																				13		
14. Pre corte cerca del alveolo																				14		
15. Presencia de material extraño dentro del alveolo																				15		
TOTAL DE DESVIACIONES																				T		
Persona que realizo la inspección																						
Cantidad de muestras de Retención																						blíster

Desviaciones mayores durante el proceso o inspección final	Cantidad	%	Etapas (1 ò 2)	Observaciones:
1				
2				
3				

Operador maquina		Supervisor	
Operador auxiliar			
Empacado por		FECHA FINAL	
MUESTREO: Según 04 CP 130001 Nivel general de inspección II. Nivel de calidad aceptada: 2.5%			

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIII. Desviaciones en proceso acondicionamiento en Blíster

No.	PARÁMETRO	Lote No.																				Σ Desviaciones	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
1	Alveolos apachados	2	4	0	9	4	0	4	0	4	0	3	0	0	12	0	0	4	2	6	3	10	63
2	Alveolos vacíos	6	0	2	7	6	2	5	4	0	2	0	0	0	2	6	4	2	6	8	4	4	66
3	Capsula con mal sello - derrame	21	13	17	0	45	13	10	6	2	16	4	5	24	11	1	13	11	27	20	15	274	
4	Capsulas con manchas o deformes	0	2	0	5	4	0	5	2	8	4	0	4	0	6	0	4	0	11	6	2	67	
5	Contaminación cruzada	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
6	Contenido de presentación disminuido	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	
7	Corte final defectuoso	0	0	2	0	0	2	0	0	3	0	3	0	3	0	0	0	2	4	0	0	16	
8	Deficiente hermeticidad de sello Aluminio - PVDC	0	4	0	0	0	0	2	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	14	
9	Impresión de calidad deficiente	0	0	0	0	8	0	2	0	6	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	28	
10	Incumplimiento de prueba de vacío	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	8	
11	Mala alineación de pre corte horizontal	2	0	8	3	0	4	7	2	0	6	0	4	0	4	0	6	2	0	0	12	60	
12	Mala alineación de pre corte vertical	2	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2	0	4	0	2	2	0	0	0	0	16	
13	Mala codificación	0	0	0	0	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	0	0	0	52	
14	Pre corte cerca del alveolo	2	0	8	1	2	4	0	2	0	4	0	5	0	0	0	8	4	2	0	10	52	
15	Presencia de material extraño dentro del alveolo	0	5	4	2	0	7	0	4	1	0	2	0	0	0	0	1	6	1	1	6	40	
	Σ Desviaciones x lote	35	30	44	31	##	47	43	28	29	49	17	36	59	35	30	58	64	79	58	87		

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIV. Datos espesor de sello - % de soldadura

Diagnóstico inicial

Muestra	% de soldadura Muestra 1	% de soldadura Muestra 2	% de soldadura Muestra 3	% de soldadura Muestra 4	% de soldadura Muestra 5
1	54	50	52	54	55
2	52	51	54	52	56
3	55	56	56	55	45
4	70	55	55	77	32
5	56	55	57	56	55
6	51	56	59	51	51
7	50	52	63	50	52
8	30	42	55	30	58
9	34	35	51	34	64
10	55	56	45	44	45
11	52	55	39	47	32
12	56	52	55	56	26
13	54	29	50	54	55
14	52	36	51	52	57
15	50	55	51	50	53
16	51	56	52	51	49
17	56	55	56	56	52
18	66	50	57	28	58
19	72	66	65	72	56
20	55	67	64	55	50

Fuente: elaboración propia.