

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
INGENIERIA**

FACULTAD DE QUIMICA

**PROPUESTA METODOLÓGICA PARA EVALUAR LA ROBUSTEZ DE
LOS PROCESOS DE VALIDACIÓN EN UNA EMPRESA
FARMACÉUTICA.**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN INGENIERÍA

INGENIERÍA DE SISTEMAS - SISTEMAS DE CALIDAD

P R E S E N T A :

QFB. MARTHA ALICIA CRAVIOTO RUELAS

TUTOR:

M. EN C. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado Asignado

Presidente: Dr. Samano Castillo José

Secretario: M. en I. Ruiz Botello Gerardo

Vocal: M. en C. Alpizar Ramos María del Socorro

1^{er}. Suplente: M. en I. Nava Sandoval Rigoberto

2nd. Suplente: M. en C. Hernández Abad Vicente

Este trabajo se realizó en la Universidad Nacional de México.

TUTOR DE TESIS

M. en C. Maria del Socorro Alpizar Ramos

FIRMA

AGRADECIMIENTOS

A la máxima casa de estudios, la “Universidad Nacional Autónoma de México” por el inmenso orgullo de ser Puma!!!.

A mi tutora la M en C. Socorro Alpizar Ramos, por todos sus consejos, guía y apoyo durante mi formación como maestra.

A mi jurado el Dr. José Samano Castillo, el M. en I. Gerardo Ruiz Botello, el M. en I. Rigoberto Nava Sandoval y M. en C. Vicente Hernandez Abad, por su paciencia, su acertada visión y sus aportaciones para concluir esta tesis.

DEDICATORIAS

A mis "Padres":

Por su incansable apoyo, por todas tus enseñanzas y consejos, por alentarme a ser mejor cada día, pero sobre todo por el infinito amor que siempre me han dado.

A mi hermano "Jorge":

Por su apoyo incondicional, por ser parte de mi vida y por estar ahí conmigo en las buenas y en las malas.

A "Fernando":

Por demostrarme lo que es ser un amigo, por siempre confiar en mi y no dejarme rendir, por darme su tiempo y guía para poder completar este gran proyecto. Muchas Gracias Fer!

A mis queridos amigos

Por todos y cada uno de los momentos que hemos compartido, por enseñarme que se puede sonreír hasta en las peores situaciones y porque con una palabra o un momento de su tiempo me han demostrado su apoyo y amistad. Gracias a todos!

Now are thoughts thou shalt not banish-
Now are visions ne'er to vanish-
From thy spirit shall they pass
No more-like dew drop from the grass:

Edgar Allan Poe.

Deep into that darkness peering,
long I stood there, wondering, fearing, doubting, dreaming
dreams no mortal ever dared to dream before.

Edgar Allan Poe

Knowledge is happiness, because to have knowledge--broad deep knowledge—
is to know true ends from false, and lofty things from low.
To know the thoughts and deeds that have marked man's progress
is to feel the great heart-throbs of humanity through the centuries;
and if one does not feel in these pulsations a heavenward striving,
one must indeed be deaf to the harmonies of life.

Hellen Keller

The most beautiful thing we can experience is the mysterious.

It is the source of all true art and all science.

He to whom this emotion is a stranger,
who can no longer pause to wonder
and stand rapt in awe, is as good as a dead;
his eyes are closed

Albert Einstein.

... es una serpiente,
un círculo de serpientes,
sin principio ni fin,
una serpiente con plumas,
una serpiente en vuelo,
con varias cabezas
y varias fauces.

Carlos Fuentes.

The important thing is not to stop questioning.
Curiosity has its own reason for existing.
One cannot help but be in awe when one contemplates the mysteries of eternity, of life, of
the marvelous structure of reality.
It is enough if one tries merely to comprehend a little of this mystery every day.
Never lose a holy curiosity.

Albert Einstein

The marvelous richness of human experience
would lose something of rewarding joy
if there were no limitations to overcome.

The hilltop hour would not be half
so wonderful if there were no dark valleys to traverse.

Helen Keller

INDICE	PÁGINA
INTRODUCCIÓN.....	1
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
CAPITULO I. CONCEPTOS GENERALES.....	5
1.1 Plan Maestro de Validación.....	5
1.2 Ciclo de vida de los procesos de validación.....	6
1.3 Etapas que componen a la validación.....	7
1.3.1 Calificación de Diseño.....	7
1.3.2 Calificación de Instalación.....	8
1.3.3 Calificación de Operación.....	9
1.3.4 Calificación de Funcionamiento.....	10
1.4 Actividades críticas de la validación.....	10
1.4.1 Parámetros Críticos de Operación.....	10
1.4.2 Fase de Reto.....	11
1.4.3 Documentación de la validación.....	12
1.5 Revalidación.....	13
1.6 Sistema de Control de Cambios.....	13
1.7 Beneficios que ofrece la validación.....	14
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO.....	16
2.1 La validación como un requisito normativo.....	16
2.2 La validación en la industria farmacéutica.....	18
CAPITULO III. DESARROLLO METODOLOGICO.....	30
3.1 Hipótesis.....	30
3.2 Objetivos.....	30
3.3 Empresa farmacéutica.....	31
3.4 Muestra.....	31
3.5 Selección de equipo.....	31
3.6 Variables.....	32
3.6.1 Evaluación de las variables de medición.....	32

3.6.2 Variables de análisis.....	33
3.6.3 Variables operacionales.....	36
3.7 Modelo de análisis.....	37
3.7.1 Impacto del problema (mapa del estado actual).....	37
3.7.2 Identificar causa raíz y principales efectos indeseables...	38
3.7.3 Solución ideal y soluciones generales.....	38
3.7.4 Selección y clasificación de soluciones.....	39
3.7.5 Creación de proyectos.....	39
3.7.6 Seguimiento de proyectos.....	40
3.7.7 Evaluación del estado futuro.....	40
CAPITULO IV. RESULTADOS.....	41
4.1 Impacto del problema (mapa del estado actual).....	41
4.1.1 Uniformidad de contenido 2004.....	41
4.1.2 Valoración 2004.....	43
4.1.3 Disolución 2004.....	45
4.1.4 Resultados fuera de especificación (RFE).....	47
4.1.5 Desviaciones.....	47
4.1.6 Hallazgos durante auditorias.....	47
4.1.7 Re-procesos.....	48
4.1.8 Rechazos de lote.....	48
4.1.9 Quejas.....	48
4.2 Identificación de causa raíz	48
4.3 Principales efectos indeseables.....	52
4.4 Solución ideal y soluciones generales.....	53
4.5 Clasificación de soluciones.....	55
4.6 Creación de proyectos.....	59
4.7 Seguimiento de proyectos.....	61
4.8 Evaluación del estado futuro.....	63
4.8.1 Uniformidad de contenido 2004 – 2007.....	63
4.8.2 Valoración 2004 – 2007.....	67
4.8.3 Disolución 2004 – 2007.....	71

4.8.4 Resultados fuera de especificación (RFE).....	75
4.8.5 Desviaciones.....	75
4.8.6 Hallazgos durante auditorias.....	75
4.8.7 Re-procesos.....	75
4.8.8 Rechazos de lote.....	76
4.8.9 Quejas.....	76
CAPITULO V. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	77
CAPITULO VI. CONCLUSIONES.....	84
CAPITULO VII. ANEXOS.....	86
7.1 Acrónimos y Abreviaturas.....	86
7.2 Lista de Figuras.....	88
7.3 Lista de Tablas.....	90
7.4 Lluvia de Ideas.....	92
7.5 Diagrama de Causa – Efecto.....	94
7.6 Diagrama de Interrelaciones.....	97
7.7 Diagrama de Pareto.....	98
7.8 Diagrama Entrada-Proceso-Salida.....	101
7.9 Diagrama EPS (resultados del estudio).....	104
7.10 Diagrama de Ishikawa (resultados del estudio).....	105
7.11 Diagrama de Interrelaciones (resultados del estudio).....	106
7.12 Diagrama de Pareto (resultados del estudio).....	108
CAPITULO VIII. REFERENCIAS.....	110

INTRODUCCIÓN

Asegurar la calidad de un medicamento durante su manufactura es el resultado de la atención cuidadosa a numerosos factores como son selección de materias primas, capacitación del personal, monitoreo y control de parámetros críticos, condiciones ambientales, análisis de producto terminado, etc. El principio básico de la calidad en la industria farmacéutica tiene como objetivo la producción de medicamentos seguros y efectivos para su uso. La validación es un proceso clave en asegurar que este objetivo de aseguramiento de la calidad se cumpla y es a través de un cuidadoso diseño, control y validación de los procesos de manufactura que un fabricante puede establecer un alto grado de confianza que todas las unidades fabricadas de lotes sucesivos cumplirán con los requerimientos de calidad que le aplican. Así mismo, la validación es un proceso continuo que abarca desde aspectos muy básicos y específicos, hasta investigaciones científicas y metodológicas de cómo el sistema y/o proceso funciona. El alcance de la validación engloba documentación, revisión, control, entrenamiento y mantenimiento del sistema y/o procesos. En teoría un proceso validado ocasionará menos problemas de calidad (rechazos, re-procesos, re-análisis, mermas, etc.); ya que un proceso controlado y científicamente estudiado disminuirá probabilidades de no cumplimiento con especificaciones de los productos durante su manufactura.

Actualmente la industria farmacéutica presenta múltiples retos con respecto a la validación, uno de los principales es que debido a la diversidad de los procesos farmacéuticos, no existe una metodología estandarizada para ejecutarla, es decir, los procesos son únicos y a pesar de las guías y de los lineamientos que diversos organismos han elaborado, no existe un procedimiento específico que permita garantizar que la validación será efectiva. Así mismo no es sencillo evaluar la eficiencia de la validación para asegurar que los procesos sean robustos; ya que el resultado de ésta depende del trabajo en conjunto de diversas áreas y del buen funcionamiento de todos los sistemas de calidad. Esfuerzos aislados se han realizado para tratar de prevenir y corregir las anomalías relacionadas con la validación, sin embargo esto no ha dado resultado pues aún se observan procesos “validados” en los que se continúan rechazando productos.

¿Cómo es posible identificar que un proceso de validación no es eficiente en si mismo y no debido a fallas en el sistema de calidad?, ¿Cómo identificar las causas raíz que originan que la validación no sea un proceso rentable para una compañía?, ¿Cómo establecer la verdadera causa raíz a problemas de calidad de un producto cuando éste se encuentra validado?

Con la finalidad de encontrar una respuesta a las preguntas anteriores, se ha desarrollado la presente investigación; cuyo objetivo es determinar las posibles causas por las cuales los procesos de validación no están siendo eficientes para lograr que los procesos productivos sean estables, capaces y robustos en una empresa farmacéutica. Así mismo, con la presente investigación se pretenden establecer e implementar las posibles soluciones que permitan que la validación sea robusta; así como determinar la efectividad del método de análisis utilizado para detectar y corregir las deficiencias del sistema de calidad, y que éste pueda ser recomendado a otras empresas para que se identifiquen y administren riesgos relacionados con los procesos de validación y se prevengan futuras fallas o simplemente se mejoren sus procesos productivos.

Esta tesis se divide en ocho capítulos, el primer capítulo tiene como objeto definir de forma general los conceptos básicos y las etapas para llevar a cabo la validación de procesos farmacéuticos, de acuerdo a lo que establecen varios lineamientos de diversos organismos nacionales e internacionales. El capítulo dos pretende introducir al lector sobre la problemática, retos y paradigmas que actualmente enfrenta la industria farmacéutica para realizar los procesos de validación. En el capítulo tres se definen las etapas en las que se divide la metodología propuesta para evaluar la robustez de los procesos de validación, se describen las condiciones generales para realizar el estudio, las variables de análisis y operacionales a evaluar, las herramientas de calidad, especificaciones y criterios de aceptación utilizados en cada etapa del método. En los capítulos cuatro, cinco y seis se describe de forma detallada los resultados obtenidos, se analizan los datos con base en los criterios previamente establecidos y se muestran las conclusiones del estudio. Finalmente en los capítulos siete y ocho se incluyen los anexos y referencias.

RESUMEN

El desarrollo de la presente investigación se enfocó en estudiar la robustez de los procesos de validación en una empresa farmacéutica en dos etapas durante un periodo de tres años (Enero - Diciembre 2004 y Enero - Diciembre 2007), para lo cual se realizó la medición y análisis de diversas variables que permitieron determinar si los procesos de validación eran robustos en si mismos, lo anterior con la finalidad de adquirir conocimiento de cómo se ejecutaban los procesos de validación en una empresa farmacéutica y tratar de hacer mejoras; así mismo, se pretende que el enfoque de análisis utilizado pueda servir como una serie de pasos o metodología que permita determinar la robustez de las validaciones en otras empresas en la industria farmacéutica.

Los resultados de la investigación realizada permiten concluir que a pesar de que un proceso se encuentre validado, este hecho no es garantía de que el mismo cumplirá con las especificaciones que le aplican de manera estable y reproducible; y por lo tanto es probable que pueda presentar problemas de calidad. De igual manera se demuestra que no es posible confiar o presuponer que los procesos se comportarán como se supone deben comportarse solo por el hecho de que estén validados y que uno de los principales problemas detectados en la empresa es que las actividades de validación estaban centradas principalmente en la documentación.

Así mismo los resultados del presente estudio también mostraron que la influencia de los controles administrativos (ejemplo, sistema de administración, políticas de calidad, sistemas de comunicación, sistemas de revisión periódica de desempeño de la calidad, etc.) pueden afectar de forma significativa para que la validación no sea un proceso robusto y rentable y que es necesario que las empresas tomen en consideración el impacto de dichos controles, ya que a pesar de que éstos no son específicamente requeridos por la regulación de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), los efectos de cambios en dichos controles pueden tener un efecto negativo significativo en la validación y en el cumplimiento de la calidad en general.

ABSTRACT

The course of the present research work is focused on studying the robustness of the Validation Process in a Pharmaceutical Company in two stages during a three year period (January – December 2004 and January – December 2007).

In order to perform this task, a series of measurement and variables data analysis were executed which allowed to establish if the validation process was robust by itself. The aim of this was to acquire enough knowledge on how the validation processes are performed, and intend to achieve continuous improvement; also, the approach used in this project could help as a process or methodology which allows the establishment of robustness in validation process performed by other companies on the pharmaceutical industry.

The results of the study performed allowed to conclude that even when a process is validated this only circumstance does not guarantee complete compliance with predetermined specification in a stable and reproducible way; therefore it is likely that a validation process can still show some quality problems.

Besides, this work shows that it is not possible to be over confident of pre-suppose that a process will have a normalized or standard behavior just because it is validated, and that one of the main issues detected in the company was that validation activities were mainly focused on documentation only.

Also the outcome of this work shown the important influence of management controls (example given, management systems, quality policies, communication systems, periodic product review systems, etc...) which could significantly affect and provoke that the validation does not become a robust and profitable process, that is because in spite of this management controls are not specifically required by the regulations under Good Manufacturing Practices (GMP's), the effect of any change in these controls could show a negative impact on the validation and quality compliance

CAPITULO I. CONCEPTOS GENERALES

Este capítulo tiene como objeto definir de forma general los conceptos básicos y las etapas para llevar a cabo la validación de procesos farmacéuticos, de acuerdo a lo que establecen varios lineamientos de diversos organismos nacionales e internacionales.

Actualmente se cuentan con varios lineamientos y documentos de diversos organismos nacionales e internacionales que establecen de forma general las etapas para llevar a cabo los procesos de validación farmacéuticos, debido a la normatividad de cada país así como a la diversidad de los productos farmacéuticos fabricados no es posible estandarizar el proceso de validación, sin embargo dichos lineamientos consideran los elementos básicos que deben de seguirse para realizar la validación, a continuación se describen brevemente cada uno de los elementos.

1.1.- PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.

El plan maestro de validación es un documento base que permite visualizar la secuencia lógica de las actividades y elementos para realizar la validación de un proceso. En este documento se indican todas las etapas críticas de la validación que serán monitoreadas a lo largo del estudio ⁽¹⁾.

Todos los proyectos de validación se caracterizan por la planeación y programación cuidadosa de cada una de las actividades del proyecto. En un inicio del proyecto se deben identificar los entregables de validación en cada una de sus etapas.

Durante la fase de planeación del proyecto debe contemplarse también la generación y seguimiento de cualquier desviación, ya que estas requieren un manejo cuidadoso, así como una evaluación y justificación científica. Por ejemplo, si un sistema o pieza de un equipo exhibe múltiples desviaciones, uno debería preguntarse si el sistema es completamente capaz para ser validado. Recientemente, los protocolos de validación han comenzado a incluir páginas para documentar y explicar desviaciones ⁽²⁾.

Es importante mencionar que las desviaciones son aquellos errores del protocolo, pruebas de rechazo, o discrepancias de las pruebas metodológicas, las cuales deben ser completamente descritas en el reporte de validación finales; así como todas las acciones remediales que hayan sido requeridas para reestablecer el equipo o sistema a un estado de cumplimiento ⁽³⁾.

Actualmente se sabe que no es posible garantizar el exitoso término de un proyecto de validación, ya que los proyectos enfrentan incertidumbre, conflictos en programación y limitación de recursos. El concepto y detalle de la validación son algunos de los pasos que no se aplican correctamente y frecuentemente no se entienden. La validación es multidimensional y requiere a personal especializado que cuente con conocimientos científicos y técnicos orientados para realizar los proyectos. La validación es también sistemática y el fracaso en una etapa previa, por ejemplo calificación de instalación o calificación operacional, frecuentemente se traduce en un bajo o mal desempeño de la siguiente etapa.

La validación consta de cuatro etapas, la Calificación de Diseño (DQ), la Calificación de Instalación (IQ), la Calificación de Operación (OQ) y la Calificación de funcionamiento (PQ) ⁽⁴⁾.

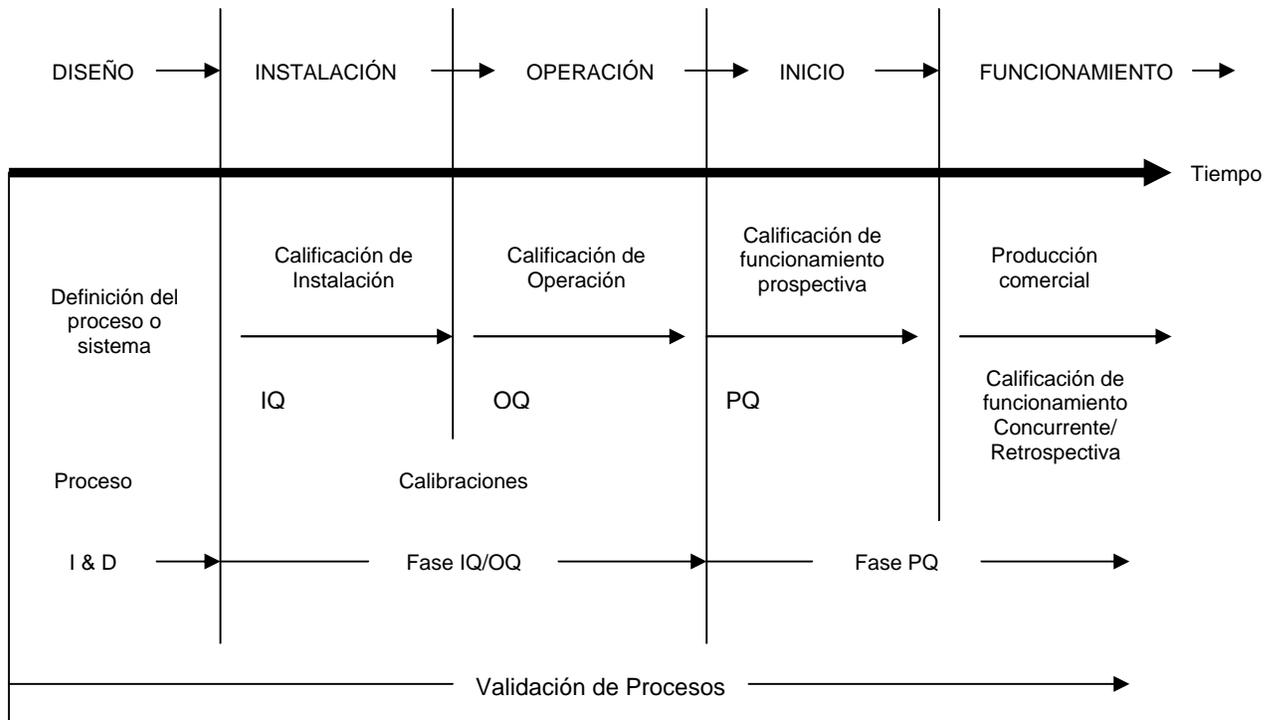
De acuerdo a la literatura ⁽⁵⁾, los sistemas y procesos son validados, mientras que los equipos son calificados.

1.2.- CICLO DE VIDA DE LOS PROCESOS DE VALIDACIÓN

El ciclo de vida de la validación de procesos comienza con la definición del producto y el proceso. Un punto importante a revisar en la validación son las especificaciones críticas de producto las cuales son determinadas en fases iniciales del diseño y desarrollo del medicamento, y son probadas en estudios clínicos en animales y humanos ^(6,7). En la figura 1 se establece la línea de tiempo de validación.

El ciclo de vida completo del proceso de validación comienza con la Calificación DQ, IQ, OQ y PQ, y termina cuando el producto esta en el mercado.

Figura 1. Ciclo de vida de la validación



Fuente: Chapman K, Amer G et al. Propose Validation Standar VS-1 Nonaseptic Pharmaceutical Process. Journal of Validation Technology. February 2000. Volume 6. Number 2. Pages 502 -521.

1.3.- ETAPAS QUE COMPONEN LA VALIDACIÓN

1.3.1.- CALIFICACIÓN DE DISEÑO

El programa de validación empieza con el diseño y el desarrollo de la materia prima y componentes del producto. Cuando se diseña un producto y se planea realizar un estudio de validación de proceso, el fabricante debe evaluar todos los factores que pueden afectar la calidad del producto, dichos factores pueden variar considerablemente debido a las características físico-químicas de los diferentes productos y las tecnologías de manufactura de cada uno, ya que algunos productos pueden requerir por ejemplo componentes específicos, manejo de sistemas de agua y aire, controles ambientales,

equipos con una operación y funcionamiento particular.

Durante la fase de investigación y desarrollo (R&D, por sus siglas en inglés Research & - Development), el producto deseado debe ser cuidadosamente definido en términos de sus características físicas, químicas y de funcionamiento. Es importante traducir las características del producto en especificaciones como una base para la descripción y control del producto ⁽⁷⁾. Así mismo, se debe contar con la documentación de cualquier cambio realizado durante el desarrollo, ya que esta información puede ser empleada después para establecer soluciones a futuros problemas ⁽⁸⁾.

Un factor determinante en el desarrollo de componentes, características y especificaciones de un producto debe ser el uso final para el cual está destinado el medicamento; también se debe considerar cualquier aspecto que pueda impactar en la seguridad y eficacia del producto. De igual forma, se deben establecer límites, rangos de aceptación y porcentaje de variación para cada una de las características del producto, estos rangos deben ser expresados en términos de parámetros medibles ⁽³⁾.

1.3.2.- CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

La Calificación de Instalación (IQ) establece evidencia documentada que todos los aspectos claves de los equipos y sistemas auxiliares utilizados en los procesos de fabricación de un medicamento cumplen con las especificaciones y que todos los equipos críticos han sido comprados e instalados correctamente, de acuerdo a las recomendaciones de los fabricantes.

Los estudios de calificación de instalación garantizan que los equipos y sistemas periféricos de los procesos son capaces de operar consistentemente dentro de límites y tolerancias establecidos. Una vez que el equipo es seleccionado y comprado de acuerdo a las características de diseño del producto a fabricar, este debe ser evaluado y probado para verificar que es capaz de operar satisfactoriamente dentro de los límites requeridos por el proceso. Esta fase de la validación incluye examen del diseño del equipo, determinación

de calibración de instrumentos, programa de mantenimiento e identificación de características críticas del equipo que pudieran afectar el proceso y producto ⁽⁹⁾. La información obtenida de estos estudios es utilizada para establecer procedimientos escritos que cubran los aspectos de monitoreo y control del equipo.

La calificación de instalación debe incluir también una revisión de procedimientos de mantenimiento, lista de refacciones, y métodos de calibración para cada pieza del equipo. El objetivo es asegurar que todas las reparaciones se puedan realizar de tal manera que no afecten las características del producto.

Las pruebas para la calificación de instalación deben ser repetidas un suficiente número de veces para asegurar la reproducibilidad de los resultados. Todos los criterios de aceptación deben cumplirse durante las pruebas. Si alguna prueba muestra que el equipo no funciona dentro de especificaciones, se debe realizar una evaluación para identificar la causa raíz de este incumplimiento.

Se deben realizar las correcciones y pruebas adicionales cuando sea necesario para verificar que los equipos funcionan dentro de especificaciones. La variabilidad observada durante esta etapa es la base para la realizar la siguiente etapa de la calificación (calificación de operación) ⁽¹⁰⁾.

1.3.3.- CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

La Calificación de Operación (OQ) es una etapa en la cual se pretende asegurar que todos los equipos críticos operen como se espera en los procesos en los cuales éstos se utilizan. En esta fase se determinan y documentan rangos de ajustes mínimos, máximos y óptimos para la operación del sistema.

Es muy común que algunas actividades de IQ y OQ se traslapen. La calibración de instrumentos es un ejemplo de una actividad que se sobre traslapa en IQ y OQ, así como otros pasos en el ciclo de vida de la validación.

Durante las etapas de IQ y OQ se deben de tener registro de datos adecuados para soportar continuos y futuros controles de cambios y requerimientos de validación.

1.3.4.- CALIFICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO

La Calificación de Funcionamiento (PQ) es una etapa en la que se pretende demostrar que los procesos funcionarán correctamente en su ambiente operativo normal (operadores capacitados, áreas, sistemas críticos y equipos calificados, instrumentación crítica calibrada, etc.). La demostración usualmente involucra la fabricación de 3 lotes piloto o lotes de escala comercial.

Los protocolos de funcionamiento (PQ) frecuentemente involucran módulos individuales (por ejemplo pasos, operaciones unitarias) de un nuevo proceso antes que se lleve a cabo la fabricación de un lote piloto o de escala comercial.

Los tres lotes comerciales requeridos para autorizar la futura distribución pueden teóricamente representar el final de los experimentos de PQ, sin embargo hoy en día se sabe que este hecho no es necesariamente así, ya que no hay limite en el numero de lotes comerciales subsecuentes que pueden continuar evaluándose como parte del PQ en el ciclo de vida de la validación ⁽¹¹⁾.

1.4.- ACTIVIDADES CRÍTICAS DE LA VALIDACIÓN

1.4.1.- PARAMETROS CRÍTICOS DE OPERACIÓN

Durante la validación las variables claves del proceso deben ser monitoreadas y documentadas, se realiza un análisis de los datos colectados y se determina la variabilidad de los parámetros de proceso, de igual forma se establece mediante un análisis estadístico sí el equipo y controles en proceso son adecuados o no para asegurar que las especificaciones de producto se cumplan.

El control estadístico de proceso (SPC, por su siglas en ingles, Statistical Process Control) suele ser especialmente valioso aplicado a la validación de procesos, incluso en la fase posterior a la validación para monitoreo del proceso ⁽¹²⁾. Al analizar los parámetros críticos mediante el SCP, es posible detectar futuras fallas por análisis de tendencias; así mismo es posible establecer acciones correctivas (mecanismos de control) para evitar que se produzcan errores ⁽¹³⁾.

Los parámetros de operación críticos son una función de la capacidad de los procesos y son determinados durante el desarrollo del proceso de fabricación.

Juran define capacidad o habilidad de un proceso (C_p) como una “medida”, que permite evaluar la reproducibilidad de un proceso. Durante la validación de un proceso se trata de medir la reproducibilidad del mismo y asegurar que la variabilidad de éste se encuentra dentro de los límites pre-establecidos ⁽¹⁴⁾.

Por otra parte, la capacidad o habilidad real de un proceso (C_{pk}) es una “medida” de la habilidad del proceso para cumplir con especificaciones establecidas, los datos promedio se miden contra su habilidad de cumplir las especificaciones en el Limite Superior de Especificación (LSE) y Limite Inferior de Especificación (LIE). El valor nos indica que el proceso es capaz o no de cumplir con los límites de especificación y que puede existir o no un potencial o riesgo de que durante observaciones aleatorias se presenten datos fuera de especificación ⁽¹⁵⁾.

1.4.2.- FASE DE RETO

Durante esta fase se debe verificar la validez de las especificaciones a través retos de producto basado en pruebas científicas durante el desarrollo inicial y fase productiva. Una vez que se demuestra que la especificación es aceptable es importante que cualquier cambio de la especificación sea hecho de acuerdo con un procedimiento documentado de control de cambios ⁽¹⁶⁾.

Es importante que los rangos operativos y de pruebas sean identificados y considerados cuando se escriben los protocolos de validación. El objetivo principal del proceso de validación es asegurar el desarrollo de un proceso robusto que producirá un producto que cumpla con especificaciones cada vez que el proceso de fabricación se lleva a cabo, por lo que se propone que los procesos de validación deben estar basados en la definición de un proceso robusto en el peor caso posible.

1.4.3.- DOCUMENTACIÓN DE LA VALIDACIÓN

Como previamente se ha mencionado la validación es un proceso científico y técnico que consta de múltiples etapas y que a través de documentación permite establecer la confiabilidad y eficacia de cualquier operación efectuada cuando se encuentra bajo control. La documentación generada durante el desarrollo de la validación provee trazabilidad la cual puede ser utilizada para resolver futuros problemas ⁽¹⁷⁾.

Los protocolos y procedimientos son fundamentales para todos los proyectos de validación y son requeridos por todas las agencias regulatorias para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) en las instalaciones. El desarrollo de protocolos y procedimientos usualmente representan aproximadamente del 30 al 40 % de todo el trabajo del proyecto de validación y por lo tanto la eficiente preparación y calidad de los documentos es muy importante ^(1,2). El equipo de validación debe tener protocolos listos capaces de ser ejecutados cuando los sistemas mecánicos sean instalados en cada una de las etapas previamente descritas.

Todos los criterios de aceptación de las pruebas de validación deben ser basados en los requerimientos del cliente y en el diseño del equipo, no asignados arbitrariamente o determinados por alguien en forma particular.

Es importante mencionar que los protocolos deberán ser cuidadosamente diseñados para administrar el grado de inspección y pruebas, para evitar disminuir el número de verificaciones y que éste documento se encuentre aprobado en tiempo y listo para su

implementación.

1.5.- REVALIDACIÓN.

Cuando haya cambios en la formulación del producto, en las condiciones operativas de los equipos o procesos que pudieran impactar la eficacia o características del producto; se debe contar con un sistema de aseguramiento de calidad que programe una revalidación del proceso.

Otro ejemplo que indica la necesidad de revalidar un proceso es cuando se realiza un cambio en las plantas de abastecimiento de principios activos, en estos casos, se debe considerar potenciales diferencias adversas en las características de las materias primas.

A través del uso de pruebas y métodos de análisis capaces de medir las características de variabilidad del producto es que se puede identificar la clase de cambio que debe dar inicio a un proceso de revalidación. Tales pruebas y métodos usualmente deberán producir resultados específicos por ejemplo pasa/no pasa, por lo tanto el detectar variaciones en las especificaciones permitirá determinar si el proceso está fuera de control.

Los procedimientos deben establecer las circunstancias bajo las cuales la revalidación es requerida. Es deseable designar individuos quienes tengan la responsabilidad para la revisión de producto, proceso, equipo y cambios de personal para determinar cuando y si el cambio tiene un impacto en la validación del proceso.

La decisión de no efectuar la revalidación dependerá de la naturaleza de los cambios y como éstos impactan sobre los diferentes aspectos de producción que han previamente sido validados. Podría no ser necesario revalidar proceso dependiendo del cambio. Sin embargo, es importante evaluar cuidadosamente la naturaleza del cambio para determinar posibles efectos potenciales que pueden surgir.

1.6.- SISTEMA DE CONTROL DE CAMBIOS

El sistema de control de cambio mantiene el sentido de funcionalidad conforme el proceso evoluciona y provee la documentación necesaria que asegura que el proceso continua en un estado de operación validado, aun cuando se hayan realizados pequeños ajustes y cambios no críticos. Se recomienda que la evaluación de cualquier cambio a los procesos validados (por ejemplo cambios en materiales, métodos y equipos) sea revisado por el comité de validación para asegurar la integridad de los procesos se ha mantenido y documentado antes que el cambio solicitado sea aprobado.

El sistema de control de cambios es un elemento muy importante para la validación, ya que a través de este se realiza la innovación y mejoramiento de los procesos de forma estandarizada ⁽¹⁷⁾. Antes de comenzar con un programa formal de validación es indispensable contar con un procedimiento aprobado de control de cambios.

1.7.- BENEFICIOS QUE OFRECE LA VALIDACIÓN

Múltiples estudios señalan que la validación de procesos es una excelente práctica de negocios, no sólo por el cumplimiento de las disposiciones regulatorias, si no por el hecho que el fabricante de productos farmacéuticos reduce sus costos de calidad, evitando pérdidas debidas a la mala calidad.

Por experiencia se sabe que los procesos validados son procesos más eficientes que producen menos rechazos, re-procesos, reinspecciones, repetición de ensayos, desechos, mermas, productos con problemas, y que hacen más simple y eficaz la selección y eliminación de materiales que no cumplen con los estándares de calidad. El desarrollo del proceso de validación deriva específicamente del hecho que el ejercicio de validación no se encuentra diseñado para fracasar. El fracaso durante el proceso formal de validación es frecuentemente el resultado de no entender los procesos, en otras palabras, de no entender los requerimientos operacionales.

Como previamente se ha mencionado mediante la validación es posible disminuir los

costos; ya que previene lotes rechazados y costos de calidad asociados a no-conformidades después de que el producto haya salido al mercado como es el caso del retiro de producto del mercado (Recalls), quejas y devoluciones debido a problemas relacionados con la calidad ⁽¹⁸⁾.

La validación es también un elemento fundamental en el proceso de optimización del mismo; ya que el profundo estudio y conocimiento del proceso permite reducir tiempos, mano de obra, equipo, rendimientos, etc., lo cual conduce a una mejor producción y distribución de los recursos, así como a mejores especificaciones de productos, como resultado de cuestionar y retar las especificaciones.

En los inicios de los años 90's se realizó un análisis de riesgo, estadísticos y de priorización de trabajo de los procesos de validación y al parecer la industria farmacéutica ha aceptado plenamente que los procesos de validación son fundamentales para garantizar la reproducibilidad de sus procesos y que son más que una simple herramienta para el aseguramiento de la calidad ^(19, 20).

CAPITULO II. MARCO TEÓRICO

En este capítulo se pretende introducir al lector sobre la problemática, retos y paradigmas que actualmente enfrenta la industria farmacéutica para realizar los procesos validación.

2.1.- VALIDACIÓN COMO UN REQUISITO NORMATIVO

La idea de la validación de procesos no es nueva y es común en diferentes campos, uno puede encontrar la necesidad de validar casi cualquier clase de proceso, por ejemplo, validar la construcción de una nave espacial o de un automóvil, ya que es importante estar seguro que estos procesos harán lo que se está esperando que hagan, de otra manera las consecuencias podrían ser desastrosas.

En 1937 se presentó un trágico desastre de salud pública en la unión americana. La sulfanilamida, el primer “medicamento” popular y efectivo para el tratamiento de enfermedades como la inflamación séptica de la garganta, fue formulado en un elixir y comercializado para uso en niños, sin embargo esta formulación líquida contenía una sustancia tóxica (el mismo químico utilizado en anticongelantes), lo anterior provocó la muerte de 107 personas, la mayoría de ellos niños ⁽²¹⁾, debido a éste y a otros sucesos similares surgió en los Estados Unidos la necesidad de crear normas estrictas que permitieran garantizar medicamentos seguros y efectivos.

En 1906 se crea en los Estados Unidos la agencia denominada “Food and Drug Administration” (FDA), ésta es una entidad de reconocimiento internacional dedicada a promover y proteger la salud pública evaluando la seguridad y efectividad de productos farmacéuticos, accesorios médicos, cosméticos y alimentos, entre otros. Esta agencia regulatoria en su Código de Regulaciones Federales 21 (CFR 21), establece que los fabricantes farmacéuticos deben seguir los lineamientos de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y que los medicamentos nuevos deben de contar con estudios que prueben su seguridad y eficacia antes de que estos sean comercializados. Así mismo esta agencia en su código CFR21 parte 210 y 211 señala a la validación como un elemento

fundamental para garantizar la reproducibilidad y garantía de calidad de los procesos operativos de manufactura farmacéutica⁽²²⁾. La FDA define el proceso de validación como el establecimiento de evidencia documentada la cual provee un alto grado de aseguramiento que procesos específicos consistentemente producirán un producto que cumpla con especificaciones predeterminadas y con las características de calidad que le aplican.

Al igual que la FDA, otras agencias y autoridades de salud de diversos países se dieron a la tarea de generar y modificar sus normas para demandar a las compañías farmacéuticas mejores procedimientos y procesos productivos de medicamentos⁽²²⁾. En México la norma que regula las buenas prácticas de fabricación en los establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos es la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, en ésta se establecen los requisitos mínimos necesarios para llevar a cabo los procesos de fabricación de medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, dicha norma se crea con el objeto de garantizar que medicamentos de calidad sean proporcionados al consumidor⁽²³⁾. Así mismo, esta Norma es de observancia obligatoria en todos los establecimientos de la industria químico-farmacéutica.

La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, define a la validación como la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos⁽²³⁾. En el apartado 9.11 de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 se establece que validación es un requerimiento regulatorio de las Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación y acondicionamiento de productos farmacéuticos.

Por otra parte la validación de los procesos esta implicada como un requisito que se desprende de la Ley General de Salud para productos farmacéuticos, la cual es de aplicación en toda la República y sus disposiciones son de orden público e interés social. Esta ley reglamenta el derecho a la protección de la salud que tiene toda persona en los términos del Artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, y establece entre otros aspectos el control sanitario de establecimientos destinados al

proceso de medicamentos ⁽²⁴⁾.

2.2.- LA VALIDACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Hoy en día se sabe que ocupar un lugar en el mercado farmacéutico es complejo ⁽²⁵⁾, las compañías día a día están enfrentando un incremento de la competitividad global, así mismo el tiempo de vida de los medicamentos de patente cada vez es mas corto ⁽²⁶⁾, lo anterior ha forzado a las empresas a tener que mejorar su eficiencia interna y externa ⁽²⁷⁾.

Una pieza clave para lograr el éxito ha radicado en la tarea de la administración total de la calidad ⁽²⁸⁾, sin embargo, es por todos conocido que ni aún siendo capaces de desarrollar un producto de calidad superior al de la competencia se tiene una garantía de éxito ⁽²⁹⁾. Para ser exitoso y tener un lugar en el mercado, las empresas tienen que ser capaces de sobresalir entre los competidores, haciendo los procesos más rápidos y utilizando menos recursos ⁽³⁰⁾.

En este ámbito la validación de procesos ha desempeñado un rol fundamental para la industria farmacéutica ^(31, 32), ya que mediante la validación es posible disminuir los costos; previniendo lotes rechazados y costos de calidad asociados a no-conformidades después de que el producto ha salido al mercado. La validación es esencial para una compañía sobre todo si ésta desea introducir un nuevo producto o proceso y no quiere gastar e invertir tiempo en la resolución de problemas. Así mismo la validación de procesos es una excelente práctica de negocios, no solo por el cumplimiento de las disposiciones regulatorias, si no por el hecho que una buena validación permitirá al fabricante reducir significativamente sus costos de calidad ⁽³³⁾.

Los procesos de validación han sido ampliamente discutidos en la industria farmacéutica durante los últimos años, desafortunadamente, estudios recientes muestran que las ventajas y desventajas de los procesos de validación nunca habían sido evaluadas sistemáticamente, y que el proceso de validación es frecuentemente realizado sin un entendimiento real y total del trabajo involucrado ⁽³⁴⁾.

De acuerdo a lo que menciona Bush L. ⁽³⁵⁾, mucho ha cambiado el concepto de validación a lo largo de los años y es que con el tiempo las actividades de validación han sido centradas únicamente en la documentación, perdiendo el sentido de que las actividades deben estar centradas en la robustez de los procesos para asegurar la calidad en todos los productos fabricados.

Con el paso del tiempo se ha observado que el requerimiento normativo de la validación en las industrias ha originado un incremento en la creación de protocolos, reportes y documentación de validación, que en teoría soportan el correcto funcionamiento de los procesos, sin embargo a pesar de este hecho el proceso de validación no ha podido evitar que hoy en día productos con defectos o que no cumplen con especificaciones sigan siendo fabricados y liberados al mercado, prueba de esto, es el incremento de número de retiros de medicamentos en el mercado (recall), de 176 recalls en 1998 a 354 en el 2002 de acuerdo a las estadísticas registradas en el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER por sus siglas en ingles Center for Drug Evaluation and Research) ⁽³⁶⁾.

Uno de los paradigmas actuales para la industria farmacéutica se basa en que el cumplimiento de calidad y regulatorio tienen un elevado costo, debido a los recursos y tiempo invertidos. De acuerdo a lo que se describe en las publicaciones de la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE por su siglas en ingles International Society of Pharmaceutical Engineering) ⁽³⁷⁻³⁹⁾, los costos de calificación y validación se han incrementado recientemente debido a que las entidades regulatorias cada vez solicitan los más altos estándares de calidad para la distribución del producto en sus mercados ^(40, 41). Debido a éste incremento en las exigencias regulatorias, la carencia de conocimiento técnico y científico del personal que evalúa los procesos; así como del enfoque tradicional que se le ha dado a la validación, se ha perdido de vista el objetivo de este proceso y esto hace que no sea posible confiar en que los procesos se comportarán como se supone que deben comportarse ⁽³⁵⁾.

En un intento por hacer el proceso de validación más sencillo y más eficiente para que los fabricantes produzcan consistentemente productos que tengan una adecuada seguridad, calidad o eficacia, diversas organizaciones han realizado un esfuerzo global para estandarizar el enfoque de la validación farmacéutica ⁽⁴²⁾. Los lineamientos regulatorios relacionados con la validación en los Estados Unidos y Europa han sido modernizados lentamente y las revisiones aún continúan ⁽⁴³⁾, sin embargo esta actividad tiene el riesgo inherente de asumir que los procesos son similares, lo cual conduce a no realizar las pruebas de reto apropiadas ⁽⁴⁴⁾. Este hecho también ha sido reconocido por la FDA ⁽¹²⁾, la cual ha mencionado que debido a la gran variedad de medicamentos, procesos e instalaciones de manufactura, no es posible establecer en un solo documento todos los elementos específicos de validación que son aplicables.

De acuerdo a lo que mencionan los expertos de la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE) ⁽³⁷⁾, un punto importante a revisar en las prácticas actuales de validación es la documentación tan extensa que se genera en sus protocolos y reportes, ya que se consume mucho tiempo durante la creación y revisión de dicha documentación la cual no necesariamente agrega valor, dado que en ocasiones no conduce a clarificar el entendimiento del proceso o disminuir el riesgo de que se fabriquen productos que no cumplan con la especificación y que éstos finalmente puedan llegar al paciente. De igual forma, algunas actividades de validación no están enfocadas adecuadamente a los aspectos críticos del proceso, por ejemplo en el área de control de cambio, frecuentemente se ha detectado que los cambios propuestos involucran inversión de mucho capital y el diseño de proyectos muy largos, pero que algunas veces los riesgos importantes introducidos por el cambio no son identificados y evaluados.

Actualmente la industria farmacéutica sigue utilizando los mismos métodos de validación, los cuales en la mayoría de los casos no son un preciso indicador de robustez de un proceso ⁽³⁵⁾. Estudios recientes muestran que las tendencias han cambiado ⁽³⁵⁾ y que el enfoque de la validación debe basarse en el estudio científico del proceso de manufactura del producto así como en el estudio de los requerimientos y necesidades de los clientes.

Tradicionalmente, la primera etapa en la validación es mostrar que un proceso (o producto) trabaja como se pretende, cuando se identifica que un factor pueden afectar el funcionamiento del proceso entonces se establecen niveles o rangos operativos (esta es la base de una calificación de operación). En una calificación de operación y funcionamiento se intenta en la mayoría de las veces que los procesos cuenten con la aleatoriedad y variación natural del mismo para permitir la identificación de factores que lo afectan, así mismo se permite que dichos factores se lleven a sus límites para determinar el impacto que estos pueden tener en el proceso (teóricamente la calificación de operación se lleva a cabo en condiciones normales).

Posteriormente, continúa la fase de funcionamiento que consiste en fabricar un mínimo de tres lotes, bajo la premisa de que en esta etapa ocurrirá cualquier variación natural del proceso, sin embargo éste es un punto de vista es optimista y en muchos casos erróneo, ya que en realidad se sabe que no necesariamente éste número limitado de procesos se comportarán como se pretende que funcionen; esto tiene como consecuencia que muchos productos o procesos sean sujetos a modificaciones y ajustes posteriores a la validación.

La expectativa de una validación es que el producto o proceso pasará severas pruebas, estas pruebas permitirán identificar los factores que podrían causar un pobre funcionamiento del proceso. De acuerdo a lo que menciona la FDA ^(45,46), los ensayos de robustez son estudios realizados para la observación pasiva de los factores y efectos que podrían afectar un producto o proceso. En los casos en que una validación falla o no es robusta, entonces varias actividades adicionales se deben llevar a cabo para identificar y controlar las principales fuentes de variación. El asumir que una validación es robusta cuando no lo es puede presentar serios problemas en la industria, como por ejemplo:

- El tener procesos de manufactura con múltiples problemas de calidad.
- Provoca que la organización le reste importancia a las actividades de validación (ha tomado mucho tiempo y esfuerzo lograr que se reconozca que tan valioso es tener procesos validados).
- Muestra al proceso de validación únicamente como un requisito normativo.

- Crea la falsa idea de que la validación es como una cura para cualquier problema que pueda presentar el proceso, sin embargo hay que remarcar que a pesar de que la validación es una actividad que permite tener procesos robustos, no podemos esperar que todo sea resuelto a través de la validación.

Históricamente el proceso de validación se basa en validar un producto con la fabricación de tres lotes de escala comercial; estos tres lotes, son los que las compañías típicamente manufacturan a escala comercial antes de aplicar para aprobación de que un nuevo medicamento se comercialice en el mercado. Originalmente se pensaba que si la fabricación de los tres lotes producía resultados aprobatorios, el proceso entonces podría ser considerado validado; sin embargo, en Marzo del 2004 la FDA reviso las guías de los procesos de validación y realizó una de las modificaciones mas significativas eliminando la referencia de los tres lotes a escala comercial como un número mínimo adecuado que prueba la validez del proceso, es decir, el número tres ya no es sugerido para considerar que un proceso se encuentra validado ⁽⁴⁷⁾.

Antes de que la distribución comercial de un producto inicie, se espera que el fabricante tenga acumulados suficientes datos y conocimiento acerca del proceso de producción para soportar la distribución del producto, sin embargo generalmente el conocimiento del proceso normalmente se lleva a cabo tiempo después que el producto sale al mercado.

Los lotes de validación se realizan para demostrar que bajo condiciones normales y rangos definidos de parámetros operativos, los procesos de escala comercial producirán un producto de calidad, de cualquier manera el fabricante en teoría debe identificar y controlar todas las fuentes críticas de variabilidad antes de fabricar los lotes de validación ⁽⁴⁸⁾. Lo que sucede actualmente en la industria farmacéutica es que debido a la constante competencia entre las empresas, la rivalidad del marketing y la urgencia por lanzar un nuevo producto antes que otra compañía lo haga, ha provocado que los tiempos para realizar los procesos de validación se acorten, lo que ha hecho que se pierda atención al conocimiento del proceso y se enfoque únicamente en cumplir con el requisito regulatorio en tiempo ⁽⁴⁹⁾.

De acuerdo a lo que comenta Hasselbalch ⁽⁵⁰⁾, la industria farmacéutica actualmente se ha enfocado demasiado en el número de lotes de repetición, perdiendo de vista el objetivo primordial de la validación de procesos, que es el demostrar que los procesos presentan un gran diseño y desarrollo que garantice la reproducibilidad del mismo. La realidad es que cuando se lanza un nuevo producto, usualmente el fabricante no sabe mucho acerca del proceso de manufactura, sin embargo la mayoría de las compañías no quieren invertir mucho tiempo desarrollando el proceso de manufactura comercial y retrasar el registro para aprobación del nuevo producto, esto debido a que cada día adicional que un producto no está en el mercado puede significar pérdidas por miles de dólares en ventas; así que no es hasta después de aprobar que se fabriquen grandes volúmenes de producto, que se obtienen datos suficientes como para conocer con certeza dicho proceso ⁽⁴⁸⁾. La carencia del entendimiento de los procesos durante la aplicación y el sometimiento a aprobación de comercialización de un nuevo producto, aunado con un insuficiente conocimiento e información del producto ha conducido al no cumplimiento de especificaciones de producto, resultando finalmente en retiros de producto del mercado (recalls) innecesarios ⁽⁵¹⁾. La FDA ha observado este comportamiento en la industria farmacéutica ⁽⁵²⁾ y ha modificado los lineamientos para realizar la validación, con el objeto de apreciar la importancia de entender los procesos, así como identificar y eliminar los controles administrativos y la cantidad de trabajo innecesario que no son específicamente requeridos por las regulaciones de las BPF y que no agregan valor ⁽⁵³⁾.

Así mismo, recientemente la Oficina Química de Nuevos Medicamentos (ONDC, por sus siglas en ingles Office of New Drug Chemistry) ha registrado un nuevo riesgo con respecto al sistema de evaluación de la calidad para la industria farmacéutica, este riesgo se enfoca en que no existe suficiente información para demostrar el conocimiento del producto y el entendimiento de los procesos que garanticen los atributos críticos de calidad, seguridad y eficacia del nuevo producto previo a la aplicación y sometimiento ⁽⁵¹⁾. La ONDC está forzando a las compañías que aplican y someten nuevos productos a construir un sistema de evaluación de calidad más robusto, desde el diseño a través del entendimiento producto y proceso; así como de la mejora continua durante el desarrollo del medicamento ⁽⁵⁴⁾.

El no entendimiento de los procesos de manufactura es uno de los principales problemas identificados bajo el enfoque tradicional de validación, si no se entienden los procesos, las actividades de validación no tienen sentido. De manera estricta no debería ser posible validar un proceso que no se entiende. Y es que aunque en la teoría suena muy sencillo efectuar el proceso de validación, en realidad este hecho no es tan sencillo, si consideramos que para poder validar un proceso es necesario cumplir con un mínimo de prerequisites ⁽³⁵⁾. El nivel de entendimiento científico de un proceso de manufactura asegura que un proceso sea bien entendido antes de que este sea considerado “validado” ⁽⁵⁵⁾.

En el trabajo de validación es esencial saber como un proceso trabaja e identificar factores que pueden mejorar el funcionamiento del proceso. Durante la validación frecuentemente se miden algunos parámetros internos o los efectos de factores críticos para realizar una evaluación más a detalle. La robustez de los procesos regularmente se evalúa en validación con pruebas de reto considerando la situación del “peor caso”, sin embargo, con muchos productos o procesos es difícil predecir cual combinación será “el peor caso”, sobre todo cuando hay muchos factores que podrían afectar el funcionamiento del proceso ⁽⁵⁶⁾.

Otro grave problema del enfoque tradicional de validación, es presuponer que si uno no cambia nada de los lotes de validación, todo permanecerá igual. Sin embargo este hecho es falso, pues ni las materias primas, ni las condiciones de proceso permanecen fijas. Siempre habrá muchos cambios pequeños que los operadores introducirán al paso del tiempo, o equipos que serán movidos de un lugar a otro, o la humedad o temperatura del cuarto podrán ser más altas o más bajas (conforme la época del año), o tal vez se conseguirán nuevos proveedores de materias primas y tal vez el nuevo material cumplirá con las especificaciones, pero quizás sea diferente en términos de su morfología particular, flujo, etc. En resumen, múltiples cambios pequeños e independientes que originalmente no se habían considerado críticos, pero que con el paso de tiempo y la interacción entre ellos podrían repercutir en que los procesos no sean robustos, y que echan por tierra la falacia de considerar que los procesos se pueden mantener iguales a lo largo del tiempo ⁽³⁵⁾.

Igualmente un factor importante que impacta a la validación de procesos en su enfoque tradicional es el elemento humano, ya que los procesos que involucran intervención humana presentan altos riesgos. También se debe tomar en cuenta que hoy en día se está utilizando tecnología muy sofisticada, lo cual incrementa aún más la demanda de gente con mayor capacidad y habilidades. Las nuevas tendencias en la manufactura farmacéutica, la presión de hacer más con menos y mejorar calidad con menos costos, son sólo algunos de los factores que también impactan de forma indirecta el proceso de validación y aumentan el riesgo del factor humano en los procesos ⁽⁵⁷⁾.

Adicionalmente, otro inconveniente del modelo tradicional es el enfoque del sistema control de calidad de los productos, el cual tiene como base el descartar piezas o lotes que no cumplen con las especificaciones, mediante éste sistema es posible conservar altos niveles de calidad. De hecho actualmente los productos de la industria farmacéutica cumplen con los más altos estándares de calidad, aproximadamente cerca del 5.5 sigma ⁽³⁵⁾, por lo que se puede decir con certeza que muy pero muy pocos defectos alcanzan a los pacientes o en la línea de distribución. Sin embargo el promedio de las capacidades de producir productos sin defectos en la industria farmacéutica durante su manufactura es aproximadamente de 2.5 sigma ⁽³⁵⁾. La realidad es que a pesar de que actualmente se ha hecho más estrecho el rango entre las capacidades en la generación de defectos y la detección de los mismos de 2.5 a 5.5 sigma por el desarrollo de los sistemas de administración de la calidad, a la industria farmacéutica le cuesta muy caro el proceso de manufactura actual.

Un punto importante a destacar es que irónicamente, las prácticas originales de validación, las cuales intentaban garantizar la robustez de los procesos y la calidad de los productos, se han llegado a convertir en un impedimento para realizar mejoras de la calidad, ya que de las primeras cosas que aprende una persona nueva en cualquier industria es evitar modificar un proceso aprobado, aun si es para mejorarlo y se tiene todo el soporte para documentar el cambio y es que cualquier cambio requiere mucha burocracia documental, lo cual toma tiempo e involucra mucho papeleo ⁽⁵⁸⁾.

De acuerdo a lo señalado por Helle MR, Mannermann JP & Yliruusi J. ⁽¹⁸⁾, la validación ha llegado a ser considerada una influencia negativa dentro de la industria farmacéutica; ya que los procesos de validación han servido como una excusa para no hacer nada nuevo; lo que ha provocado una pérdida de creatividad del personal. Así mismo la literatura publicada durante los últimos 30 años muestra que para la mayoría de la gente en la industria la validación de procesos es únicamente un requerimiento regulatorio y por lo tanto frecuentemente este proceso es considerado solo como un trámite más ⁽¹⁸⁾.

Las tendencias básicas de validación han permanecido por muchos años como una base sólida en la estructura de calidad de la industria farmacéutica. Como previamente se ha mencionado uno de los retos actuales de la validación es que ésta es vista como una actividad documental regulatoria que no se puede evitar y que el esfuerzo y costo asociado a dicha actividad son muy altos (los costos de validación se determinan por el tiempo gastado en documentación, en el trabajo de campo, colección de datos y análisis) ⁽⁵⁹⁾. Los elevados costos de los estudios de caracterización que se requieren para establecer como se comportan los procesos así como la falsa creencia de que para validar un proceso se tenía que contar con una amplia variedad de equipos y con personal muy especializado, dieron como resultado que el costo de la validación se incrementara ⁽⁶⁰⁾.

Por otra parte, la presión de los gobiernos sobre la industria para encontrar maneras de reducir el costo de los medicamentos al público en general, condujo a la industria farmacéutica a realizar el proceso de validación de la forma más rápida y barata como fuera posible. El resultado fue que se realizaron estudios de validación más sencillos que se enfocaban en la construcción de tres lotes de validación para demostrar lo predecible del proceso, más que enfocarse en el verdadero entendimiento del mismo. Igualmente, comenzaron a crecer compañías consultoras quienes ofrecían el conocimiento técnico y expertise para poder realizar protocolos de validación que podían ser comprados e implementados, en vez de que las propias compañías desarrollaran sus propios protocolos para retar los procesos y por lo tanto incrementar la probabilidad de que estos fueran robustos para cumplir con los requerimientos que les aplicaban. Estos enfoques de validación resultaron en procesos que fueron menos estables en la etapa comercial de

acuerdo a lo que se indica en recientes revelaciones de la FDA ⁽⁵³⁾.

Esta carencia de entendimiento de los procesos ha llevado a varias asociaciones de científicos a desarrollar kits de herramientas que permitan mejorar, entender y hacer más eficientes los procesos. Los kits de herramientas se han diseñado para la colección de datos de proceso y de esta forma establecer que es lo que se necesita mejorar y ¿Cómo hacerlo?, la propuesta se basa en el uso de herramientas simples y accesibles a tanta gente como sea posible en una organización para crear el mayor impacto posible ⁽⁶¹⁾.

La industria ha reconocido la necesidad de mejorar maneras para reducir costos de procesos y riesgos de calidad en el producto ⁽⁶²⁾, por lo que ha adoptado otros enfoques que integren la calidad de los procesos con los requerimientos del negocio para promover el desarrollo científico, tal es el caso del enfoque de excelencia operacional, Six Sigma, Lean Manufacturing, Kepner-Tregoe, Just in Time, Teoría de restricciones, Diseño de Experimentos, etc, a través de estos enfoques se pretende establecer el entendimiento de los procesos ⁽⁶³⁾. Estas metodologías enfatizan la necesidad para definir objetivamente, la medición y caracterización de variables críticas que afectan un proceso; ya que sin una visión clara de los procesos y de lo que se pretende que éstos hagan, existe un gran riesgo de contar con actividades de caracterización, que conducen a conclusiones incorrectas o incompletas y el resultado es un falso sentido de seguridad de que las características del proceso se entienden.

La industria también se ha dado cuenta que para que el ciclo de vida de un medicamento sea exitoso se debe tener en combinación el cumplimiento de requerimientos de calidad, técnicos y de negocios, esto implica no sólo realinear el enfoque científico para el entendimiento del proceso, sino también su pensamiento dentro de la organización ⁽⁶⁴⁾. En 1986 Motorola reconoció que la variación es la muerte anunciada de cualquier proceso, por lo que la compañía estableció metodologías para identificar y eliminar la variación, la compañía adoptó una metodología que fue diseñada para integrar la calidad del proceso y requerimientos del negocio dentro del desarrollo de ciclo de vida de un producto, ellos llamaron a este enfoque Six Sigma ⁽⁶⁴⁾. Así mismo, a finales de los 90's General Electric

adoptó el modelo Motorola para colocar una metodología llamada DMAIC (Acrónimo que significa, definir, medir, analizar, mejorar y controlar por sus siglas en inglés Define, Measure, Analyse, Improve and Control), para medir, caracterizar y controlar sus procesos. En cada paso de la metodología DMAIC se encuentra un conjunto definido de herramientas que se aplica, en cada fase del proceso, con el uso de estas herramientas se pretendía guiar a los miembros de un equipo de mejora en la obtención y análisis de datos relevantes para el entendimiento del proceso ⁽⁶⁴⁾.

Analizando detalladamente las herramientas utilizadas en la metodología DMAIC se observa que dichas herramientas utilizadas (por ejemplo, lluvia de ideas, diagramas de causa efecto, gráficos de control, análisis de capacidad de procesos, entre otros) eran las mismas herramientas que han sido ampliamente usadas por ingenieros de calidad en múltiples industrias por años, es decir, lo que separa el enfoque DMAIC de la aplicación aislada de las herramientas individuales es la metodología alrededor de la aplicación de las herramientas.

Otras recientes iniciativas alientan la aplicación del control estadístico de proceso para la manufactura de procesos ^(65,66). Los métodos y herramientas utilizadas para la optimización de un producto o proceso se describen en muchos libros, sin embargo su aplicación a la validación no es muy común. Pocas metodologías se han aplicado para evaluar la robustez de procesos de validación; así como en la identificación temprana de factores que potencialmente pueden provocar problemas en procesos validados ⁽⁶⁷⁾.

Recientemente diversas organizaciones se han interesado en la aplicación de herramientas de la calidad como procedimientos para mejorar sus indicadores de calidad, producción, costos o simplemente, por requerimiento de sus clientes ⁽⁶⁸⁾. Las herramientas de calidad han contribuido notablemente para cumplir con las BPF a través del conocimiento profundo de los procesos, ya que a través de ellas ha sido posible obtener información clave para la caracterización objetiva y análisis de parámetros claves de proceso ⁽⁶⁹⁾. Este conocimiento, puede significativamente elevar el nivel de confianza de que el proceso será predecible y reproducible.

Las Herramientas de calidad son metodologías formales que ayudan a las organizaciones a medir la calidad de sus servicios con respecto a una norma o la satisfacción de los clientes, a planificar y llevar a cabo estrategias de mejora, etc. Hay muchas herramientas de la calidad disponibles, sin embargo la mayoría están diseñadas para aplicaciones de mejora sobre las BPF y no se enfocan mucho en los riesgos basados de la validación, ya que se considera a la validación como un proceso ideal el cual no debería tener problemas (70).

CAPITULO III. DESARROLLO METODOLOGICO

En este capítulo se definen las etapas en las que se divide la metodología propuesta para evaluar la robustez de los procesos de validación, se describen las condiciones generales para realizar el estudio, las variables de análisis y operacionales a evaluar, las herramientas de calidad, especificaciones y criterios de aceptación utilizados en cada etapa del método.

3.1.- HIPÓTESIS

Si los procesos validados evaluados son robustos, entonces éstos cumplirán con las especificaciones que les aplican de manera estable y reproducible. La robustez se define como la capacidad de un proceso de cumplir con las especificaciones que le aplican sin importar ligeros cambios o variabilidad inherente del proceso (ruidos). Se espera que los procesos se encuentren dentro de límites de especificación para los índices de capacidad de proceso y no presenten problemas de calidad relacionados con desviaciones, re-procesos, rechazos, quejas y hallazgos de auditorias.

3.2.- OBJETIVOS

Identificar las posibles causas por las cuales los procesos de validación no están siendo eficientes para lograr que los procesos productivos sean estables, capaces y robustos en la empresa farmacéutica evaluada.

Establecer e implementar soluciones para que la validación sea robusta y determinar la efectividad de las acciones tomadas para que finalmente el método de análisis utilizado pueda ser recomendado a otras empresas para evaluar sus procesos de validación y mejorar los procesos productivos.

Realizar un análisis comparativo de los resultados obtenidos durante los dos periodos de tiempo evaluados (2004 y 2007), por un periodo de tres años, para determinar la efectividad del método de análisis utilizado.

Con la presentación de este capítulo se pretende describir paso a paso la manera en cómo fue llevada a cabo la investigación para determinar la robustez de los procesos de validación en una empresa farmacéutica.

3.3.- EMPRESA FARMACEUTICA

Este proyecto se planteó en una empresa farmacéutica, la cual realiza de forma interna la validación de sus procesos productivos, misma que presentó disponibilidad de información y personal para realizar el estudio.

3.4.- MUESTRA

El presente estudio tuvo como alcance la evaluación de tres procesos de forma farmacéutica sólida seleccionados de forma aleatoria de un total de 40 procesos fabricados en la empresa.

El periodo de evaluación del estudio se llevó a cabo en dos etapas el primero de Enero-Diciembre 2004 y el segundo de Enero-Diciembre 2007. Mediante la evaluación de éstas dos etapas fue posible determinar si el modelo de análisis aplicado presentó o no algún impacto sobre las variables de proceso evaluadas.

El número de lotes evaluados correspondió al total de lotes fabricados tanto en el año 2004 así como en el año 2007 para cada proceso seleccionado.

3.5.- SELECCIÓN DE EQUIPO

La selección de equipo de trabajo fue una pieza clave para el éxito de la evaluación. El equipo seleccionado fue multifuncional y representó a todas las áreas involucradas; éste hecho permitió proveer el conocimiento necesario en la materia para entender los detalles de los procesos. En este caso de estudio, el equipo de trabajo incluyó individuos de los departamentos de validación, calidad, ingeniería, planeación, costos y producción.

3.6.- VARIABLES

Las variables a evaluar fueron clasificadas como variables de análisis y variables operacionales. En el estudio se evaluó el cumplimiento de especificaciones de las variables de análisis, así como el número y frecuencia de las variables operacionales en tres procesos validados para productos de forma farmacéutica sólida.

Las variables de análisis fueron seleccionadas en base a lo que determina la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos vigente (FEUM) como pruebas mínimas requeridas en los productos sólidos, para determinar si el producto se libera o no al mercado.

Por otra parte las variables operacionales son indicadores de calidad del proceso que permitieron determinar si los productos evaluados habían presentado problemas para cumplir con las especificaciones que les aplican, de éstas variables se evaluará el número, frecuencia y principal causa-raíz.

VARIABLES DE ANÁLISIS	VARIABLES OPERACIONALES
▪ Uniformidad de Contenido	▪ Resultados fuera de especificación
▪ Valoración	▪ Desviaciones
▪ Disolución	▪ Hallazgos durante auditorias
	▪ Re-procesos
	▪ Rechazos
	▪ Quejas

3.6.1.- EVALUACIÓN DE LAS VARIABLES DE MEDICIÓN

Esta investigación implicó la medición y análisis de diversas variables que permitieron evaluar si los procesos validados habían presentado o no problemas en su desempeño. Los resultados de las variables de medición del estudio se limitaron solo a los tres procesos de validación evaluados.

En el caso de las variables de análisis se realizó un análisis aplicando diferentes pruebas estadísticas, lo anterior permitió determinar el comportamiento y el grado de evolución de los procesos, es decir, si estos habían presentado una mejoría o no después de la aplicación del modelo de análisis.

3.6.2.- VARIABLES DE ANALISIS

Las variables de análisis se evaluaron como se menciona a continuación:

1.- A cada uno de los procesos evaluados se les realizó un análisis de estadística descriptiva (n, media y desviación estándar) para los datos recolectados durante el 2004 (evaluación inicial) y 2007 (evaluación final), los datos obtenidos permitieron saber el comportamiento general de las poblaciones a estudiar.

2.- A cada una de las variables se les realizó un análisis de capacidad de proceso (Cp) y capacidad real de proceso (Cpk) en los dos periodos de tiempo evaluados; en el 2004 (evaluación inicial) y en el 2007 (evaluación final). Con este análisis fue posible evaluar si los procesos fueron capaces de proporcionarnos los resultados esperados de acuerdo a los requerimientos de nuestros clientes (Límites de especificación), al mismo tiempo nos indicó si existía alguna diferencia importante entre el punto medio teóricamente óptimo para nuestro proceso y la media aritmética poblacional calculada (cuando encontramos una diferencia grande entre el Cp y el Cpk). En el caso de la variable de disolución que solo presenta un sólo límite de especificación (límite inferior), sólo se obtuvo el índice de Capacidad real (Cpk).

Interpretación de resultados:

Se consideró adecuado un proceso o sistema cuando presentó un Cp mayor o igual a 1.5. Los valores de Cp menores a 1.5 indicaron que el proceso no podía proporcionar resultados dentro de las especificaciones solicitadas sin presentar un alto índice de fallos (no conformidades).

Valores de Cpk de 1.0 indicaron que el proceso cumpliría con las especificaciones en un 99.73%, se consideró que éste es el valor mínimo aceptable de Cpk para un proceso. Cuando se tuvo un Cpk con un valor de 2.0 o superior, se interpretó como que el proceso era seis sigma, es decir, un proceso el cual tenía una tasa de defectivos de 0.0018 ppm.

Calculo de Cp y Cpk

Calcular C_{pk}i y C_{pk}s (C_{pk} inferior y C_{pk} superior, respectivamente).

Formula para el cálculo de C_pK

$$C_{pki} \text{ (inferior)} = (\mu - LIE) / 3 s$$

$$C_{pks} \text{ (superior)} = (LSE - \mu) / 3 s$$

C_{pk} = El valor menor entre C_{pk}i y C_{pk}s.

LIE (limite inferior de especificación), LSE (limite superior de especificación)

Calcular el C_p, como el promedio del C_{pk}i y el C_{pk}s.

Formula para el cálculo de C_p

$$C_p = (C_{pks} + C_{pki}) / 2$$

A continuación se presentan los límites de especificación de las variables para los procesos seleccionados, con dichos límites se llevó acabo el análisis estadístico.

Limites	Uniformidad de contenido	Valoración	Disolución
Superior de especificación	115	105	No aplica
Inferior de especificación	85	95	75
Central	100	100	No aplica

3.- Con los datos del periodo 2004 y 2007, se realizó inicialmente una prueba de F para comparar las varianzas de los procesos. El propósito de esta prueba era probar si existía o no un comportamiento o variación estadísticamente significativa de las varianzas durante los años 2004 (evaluación inicial) y 2007 (evaluación final). Así mismo fue posible evaluar

si los cambios habían sido o no favorables al proceso. Esta prueba se realizó antes de la prueba de comparación de medias (prueba de t), para saber si era posible o no asumir varianzas iguales en los datos obtenidos.

Formula: $F = s^2_1 / s^2_2$

Parámetros

Nivel de confianza = 95 %

Nivel de significancia (α) = 0.05

Grados de libertad (gl) = depende del número de datos de la población

Hipótesis nula (H_0) = $s^2_1 = s^2_2$

Hipótesis alternativa (H_a) = $s^2_1 \neq s^2_2$

Interpretación de resultados

Comparar el valor P (proporcionado de tablas o por el programa de cálculo) contra el nivel de significancia elegido para la prueba (por ejemplo nivel de significancia $\alpha = 0.05$).

Si el valor de P era menor o igual que el nivel de significancia se rechazaba la hipótesis nula y se aceptaba la hipótesis alternativa (si $P \leq 0.05$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a).

Por el contrario si P era mayor o igual que el nivel de significancia la hipótesis nula se aceptaba y se rechazaba la hipótesis alternativa (si $P \geq 0.05$ se acepta la H_0 y se rechaza la H_a).

4.- Finalmente se aplicó una prueba de t, ya sea asumiendo que las varianzas eran iguales o diferentes, esto permitió comparar las medias de las dos poblaciones simultáneamente con el fin de detectar diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Con base en esta información fue posible determinar si la variación estimada de las medias dentro de cada población era mayor o menor que la media teórica.

Formula:

$$t = \frac{(x_1 - x_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

$$S_p^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Grados de libertad (gl) = $n_1 + n_2 - 2$

Parámetros

Nivel de confianza = 95 %

Nivel de significancia (α) = 0.05

Grados de libertad (gl) = depende del número de datos de la población

Hipótesis nula (H_0) = $\mu_1 = \mu_2$

Hipótesis alternativa (H_a) = $\mu_1 \neq \mu_2$

Interpretación de resultados

Comparar el valor P (proporcionado de tablas o por el programa de cálculo) contra el nivel de significancia elegido para la prueba (por ejemplo nivel de significancia $\alpha = 0.05$).

Si el valor de P era menor o igual que el nivel de significancia se rechazaba la hipótesis nula y se aceptaba la hipótesis alternativa (si $P \leq 0.05$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a).

Por el contrario si P era mayor o igual que el nivel de significancia la hipótesis nula se aceptaba y se rechazaba la hipótesis alternativa (si $P \geq 0.05$ se acepta la H_0 y se rechaza la H_a).

3.6.3.- VARIABLES OPERACIONALES

Dado que las variables operacionales son indicadores directos de la calidad del producto, éstas variables se evaluaron a través de comparación directa. A través de esta evaluación fue posible determinar si el modelo de análisis utilizado en el presente proyecto había

ayudado a mejorar el desempeño de los procesos disminuyendo en número y frecuencia las variables operacionales.

3.7.- MODELO DE ANALISIS

Este modelo pretendió proveer una forma estructurada de investigar y solucionar problemas, mediante el uso consistente de herramientas de calidad, así como de una apropiada comunicación y periódica revisión de los planes de acción seleccionados. A través de esta metodología fue posible identificar y analizar problemas de calidad en procesos validados; así como evaluar todas las alternativas para mejorar o corregir los procesos y evitar el llegar a soluciones erróneas o no efectivas.

La selección de las herramientas en cada etapa del modelo de análisis se basó en lo que pretendía evaluar en el proyecto, por ejemplo, si se iba a realizar una revisión retrospectiva de un proceso, entonces se plantearía el uso herramientas para la recolección de datos y análisis de la información, o si se quería contestar una pregunta en específico se plantearía el uso de herramientas de razonamiento inductivos o deductivos para obtener respuestas a las preguntas planteadas. En resumen, las herramientas planteadas deberían ser capaces de registrar el detalle que se evaluará en cada etapa del modelo de análisis.

El ejecutar un modelo de análisis fue un proceso altamente complejo, por lo que la estructura, organización y uso de herramientas en cada etapa era crítico para que el análisis se llevara a cabo correctamente. A continuación se describen los 7 pasos de los cuales constó ésta metodología: 1) Impacto del problema, 2) Identificación de causa raíz y mayores efectos indeseables, 3) Solución ideal y Soluciones generales, 4) Selección y clasificación de soluciones, 5) Creación de proyectos, 6) Seguimiento de proyectos y 7) Evaluación del estado futuro (ver el diagrama Entrada-Proceso-Salida para este proceso en los Anexos 6 y 7, respectivamente).

3.7.1.- IMPACTO DEL PROBLEMA (MAPA DEL ESTADO ACTUAL)

En esta etapa se llevó acabo una evaluación de la situación actual de los procesos

actuales de validación a través de las variables de análisis y operacionales previamente señaladas para medir la robustez del proceso. Esta evaluación permitió conocer cuales eran los daños o repercusiones que este hecho había ocasionado, para así lograr un total entendimiento del problema, y de esta forma llegar a conclusiones correctas que permitieran plantear soluciones y el establecimiento de planes de acción efectivos.

3.7.2.- IDENTIFICACIÓN DE CAUSA RAIZ Y PRINCIPALES EFECTOS INDESEABLES

En esta etapa se llevó a cabo una revisión sistemática de las causas, efectos y riesgos de que los procesos validados no fueran robustos o fallarán. A través de este diseño se pretendió utilizar herramientas que permitieran determinar la causa raíz del problema para que las soluciones tuvieran impacto sobre el problema real y no solo sobre los efectos. En esta etapa fue de vital importancia establecer los factores más importantes que afectarían al proceso en términos de requerimientos de cliente y cumplimiento de las variables de análisis y operacionales (ver herramienta de lluvia de ideas y diagrama de causa-efecto en los Anexos 2 y 3, respectivamente). De esta forma fue posible que los equipos de trabajo se enfocaran y organizaran esfuerzos sobre los problemas que ofrecían el mayor potencial de mejora y priorizarán en las causas que tenían el mayor impacto si se resolvían.

Es importante mencionar que las principales causas raíces se verificaron nuevamente para identificar que las causas que estuvieran relacionadas (ver diagrama de interrelaciones en el Anexo 4). De esta forma fue posible corroborar que efectivamente los factores determinados eran los correctos. Finalmente se realizó una evaluación para determinar cuales causas raíces presentaban el mayor impacto en el problema, dada la frecuencia y severidad del problema, con esto se pretendió determinar el orden de prioridad en el manejo de las soluciones (ver diagrama de Pareto en el anexo 5).

3.7.3.- SOLUCIÓN IDEAL Y SOLUCIONES GENERALES

Esta etapa consistió en dar ideas o descripciones para establecer los atributos de la solución ideal, creando un listado de los criterios con los que se consideraba el proceso debería cumplir, esto es una clasificación de las cosas que la solución ideal debía contener. Una vez que las ideas se completaron, se revisaron todas las sugerencias y se

agruparon en tres áreas para su aplicación en el plan de acción final; 1) debe tener; 2) bueno tener y 3) no realista.

Así mismo, en esta etapa se creó un listado de todas las soluciones alternativas al problema. Cada alternativa debía ser enlistada en una forma clara y concisa, para impedir el sesgo del equipo con una solución la cual puede ser errónea, así mismo se debía mostrar las soluciones enfocándose en la mejor solución para el negocio/cliente. Finalmente se debía permitir a todos los miembros del equipo a contribuir en las soluciones.

3.7.4.- SELECCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE SOLUCIONES.

En esta etapa se evaluó y comparó el listado de soluciones generadas con la solución ideal y así después se escogieron las alternativas que cumplían con la mayoría de los criterios de la solución ideal. Si se acordaba que ninguna de las alternativas cumplía con la especificación de la solución ideal en ningún grado, entonces ya sea la especificación de la solución o las alternativas generadas tenían que ser revisadas nuevamente. Así mismo en esta etapa se revisaba cualquier factor de éxito, por ejemplo aquellos factores sin los cuales la solución no funcionaria, esto podía incluir recursos requeridos, personal específico, inversión monetaria, comunicación, etc. También era posible incluir actividades claves para que la solución se implementara, por ejemplo, la generación de sistemas corporativos/políticas, regulatorios, cultura en BPF, etc.

Se clasificaba las soluciones en base al análisis de recursos necesarios. Una vez que la solución preferida había sido seleccionada se revisaban las barreras que se necesitaría sobrepasar para llevarla acabo.

3.7.5.- CREACIÓN DE PROYECTOS

Una vez que se habían revisado las soluciones que se llevarían acabo fue necesario determinar, los proyectos y el área responsable de cada acción. Estos proyectos deberían ser monitoreados a lo largo de la investigación para verificar el cumplimiento de los mismos.

3.7.6.- SEGUIMIENTO DE PROYECTOS

Durante esta fase se realizó una revisión de las buenas prácticas que habían permitido la fácil implementación de soluciones así como los principales problemas encontrados para la conclusión de los proyectos.

3.7.7.- EVALUACIÓN DEL ESTADO FUTURO

En esta etapa se realizó una comparación de los indicadores previamente señalados (las variables de análisis y operacionales) para determinar si la metodología utilizada fue útil para identificar y mitigar los problemas detectados en los procesos de validación.

CAPITULO IV. RESULTADOS

4.1.- IMPACTO DEL PROBLEMA (MAPA DEL ESTADO ACTUAL)

En esta etapa se describe la situación actual en el 2004 de los tres procesos de validación evaluados a través de las variables de análisis y operacionales señaladas en el capítulo II.

4.1.1.- UNIFORMIDAD DE CONTENIDO 2004

Tabla No.1. Estadística descriptiva y análisis de capacidad para el parámetro de uniformidad de contenido durante el periodo 2004.

Parámetro: Uniformidad de Contenido			
Resultados de la estadística descriptiva.	Proceso 1 (2004)	Proceso 2 (2004)	Proceso 3 (2004)
Número de lotes evaluados por año	19	20	9
Datos de muestra (n)	190	200	90
Promedio	97.45	97.5	98.41
Valor Mínimo	85.62	85.13	90.06
Valor Máximo	105.12	107.43	108.09
Desviación estándar	3.94	3.78	4.41
Límite superior de especificación	115	115	115
Límite inferior de especificación	85	85	85
Capacidad de proceso (Cp)	1.59	1.69	2.83
Capacidad real de proceso (Cpk)	1.32	1.41	2.52

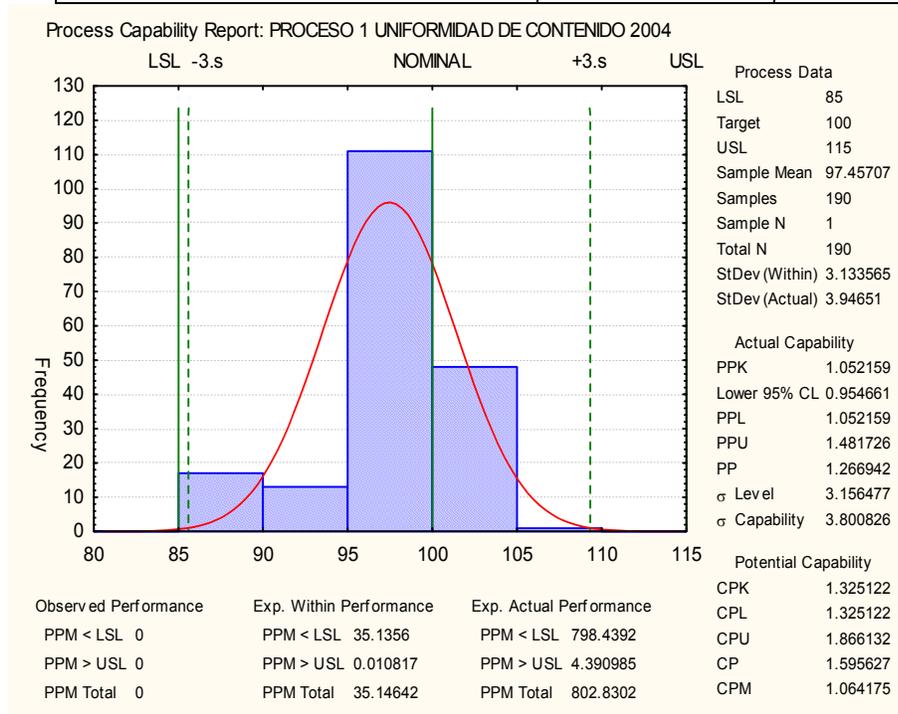


Figura No.2. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 1.

Fuente: Elaboración propia.

Figura No.3. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 2.

Fuente: Elaboración propia.

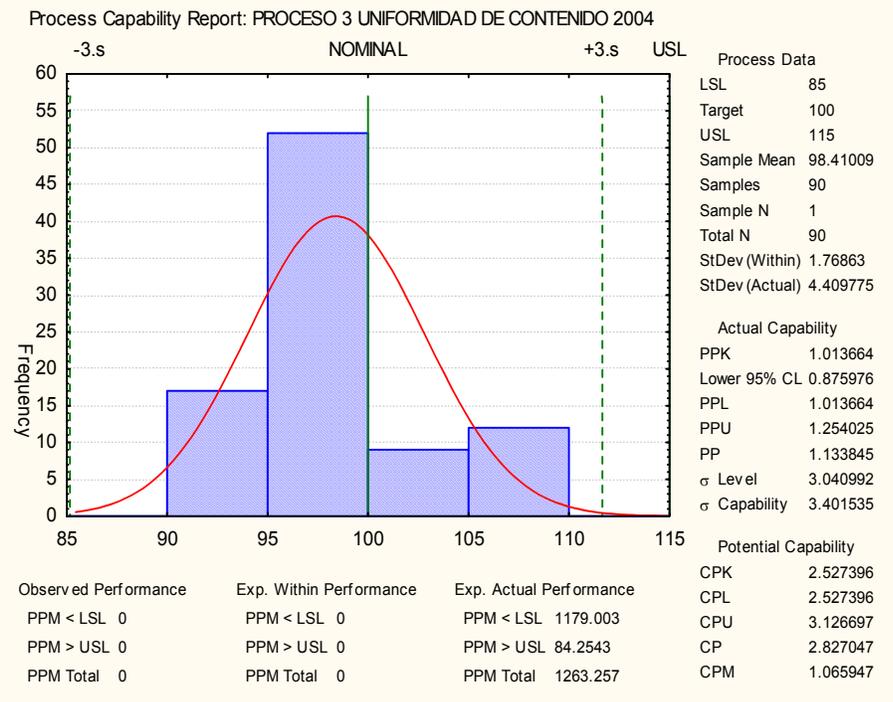
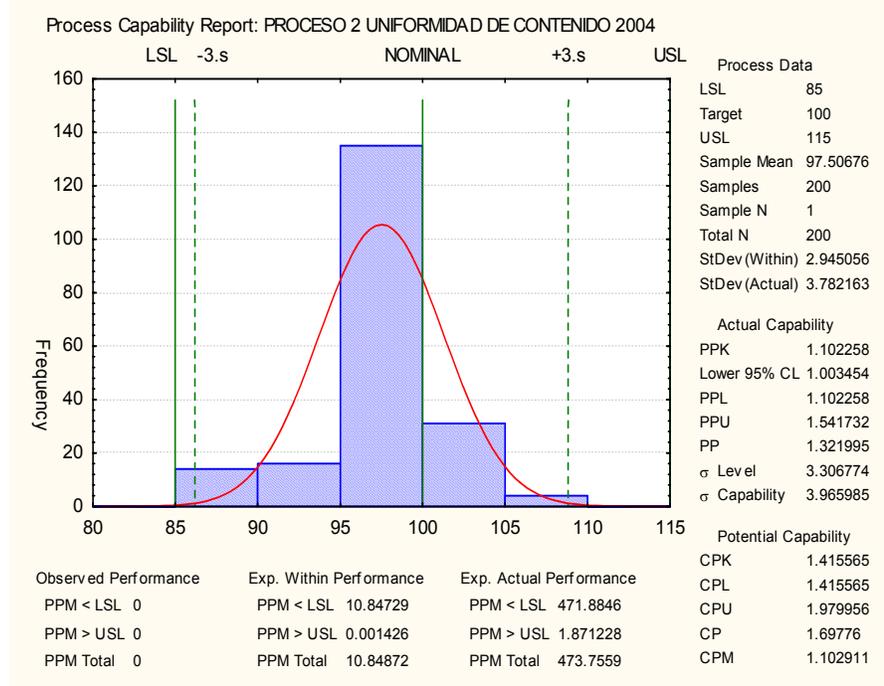


Figura No.4. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 3.

Fuente: Elaboración propia.

4.1.2.- VALORACIÓN 2004

Tabla No.2. Estadística descriptiva y análisis de capacidad para el parámetro de valoración durante el periodo 2004.

Parámetro: Valoración			
Resultados de la estadística descriptiva.	Proceso 1 (2004)	Proceso 2 (2004)	Proceso 3 (2004)
Número de lotes evaluados por año	19	20	9
Datos de muestra (n)	38	40	18
Promedio	97.87	98.53	100.2
Valor Mínimo	95.02	95.22	95.75
Valor Máximo	100.85	101.36	107.09
Desviación estándar	1.38	1.52	2.67
Límite superior de especificación	105	105	105
Límite inferior de especificación	95	95	95
Capacidad de proceso (Cp)	1.59	1.31	1.25
Capacidad real de proceso (Cpk)	0.91	0.92	1.20

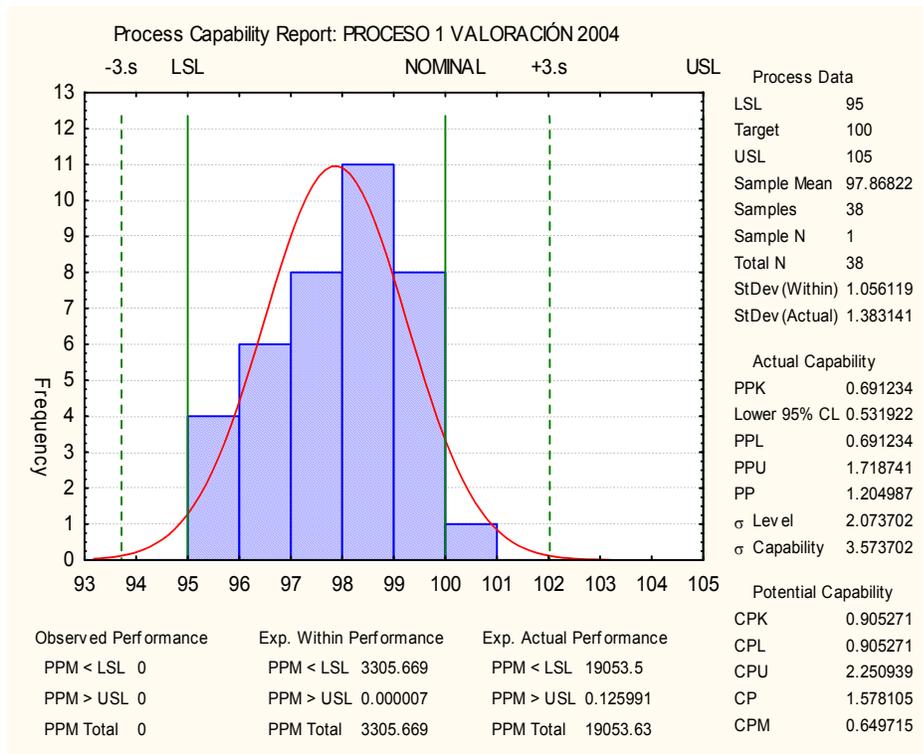


Figura No.5. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 1.

Fuente: Elaboración propia.

Figura No.6. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 2.

Fuente: Elaboración propia.

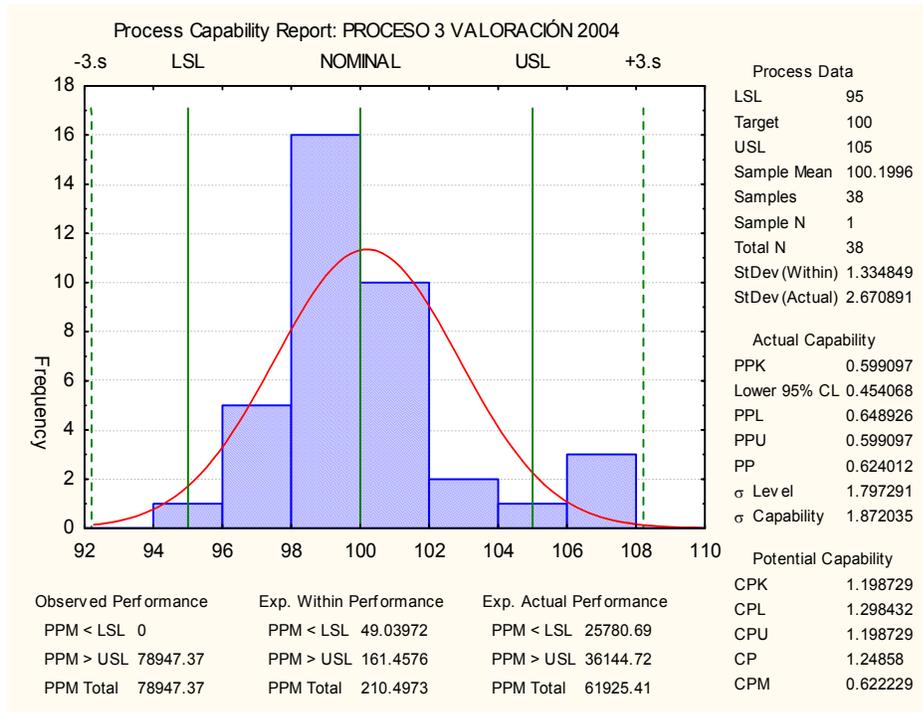
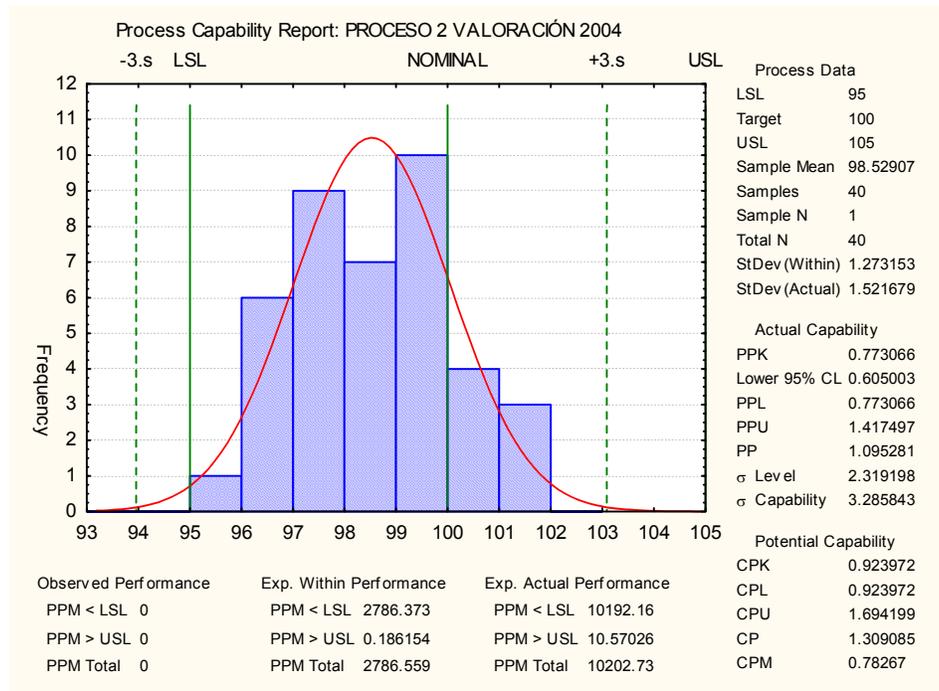


Figura No.7. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 3.

Fuente: Elaboración propia.

4.1.3.- DISOLUCIÓN 2004

Tabla No.3. Estadística descriptiva y análisis de capacidad para el parámetro de disolución durante el periodo 2004.

Parámetro: Disolución			
Resultados de la estadística descriptiva.	Proceso 1 (2004)	Proceso 2 (2004)	Proceso 3 (2004)
Número de lotes evaluados por año	19	20	9
Datos de muestra (n)	114	120	54
Promedio	92.18	99.27	94
Valor Mínimo	83.85	83.74	78.95
Valor Máximo	105.25	106.81	105.59
Desviación estándar	4.05	4.25	4.97
Límite inferior de especificación	75	75	75
Capacidad real de proceso (Cpk)	1.81	2.48	1.48

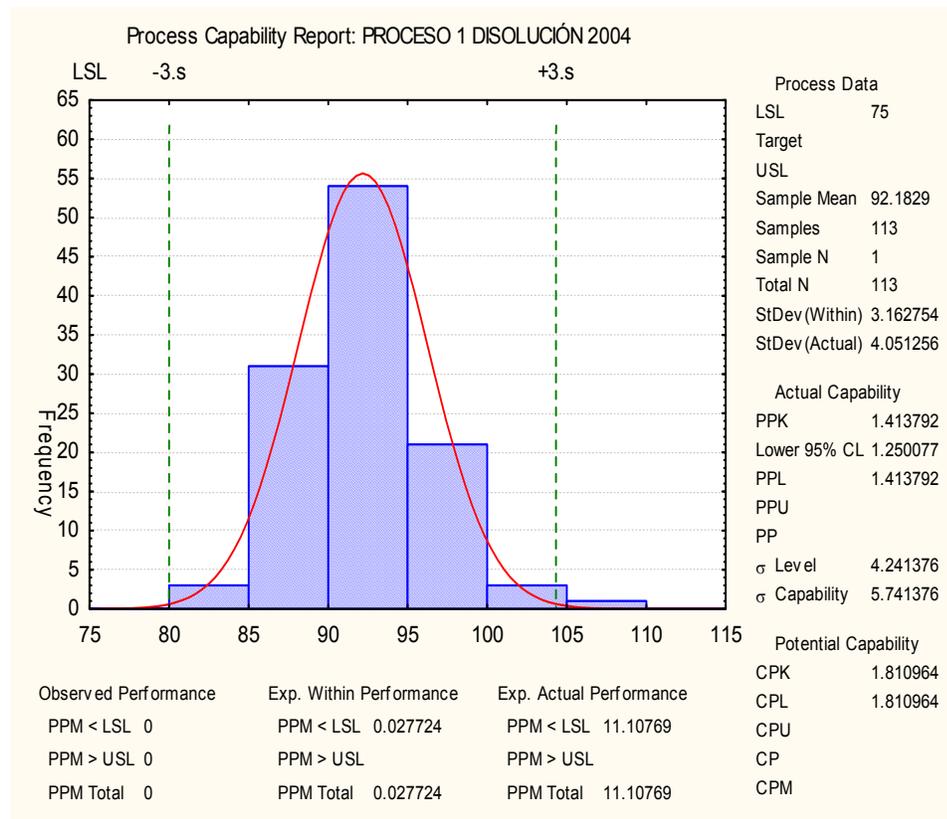


Figura No.8. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 1.

Fuente: Elaboración propia.

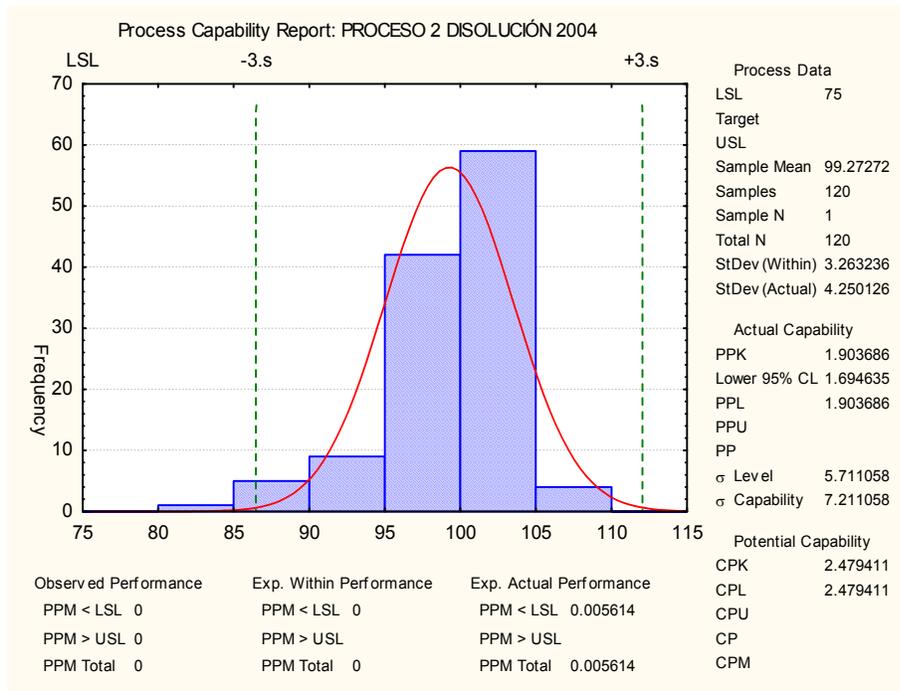
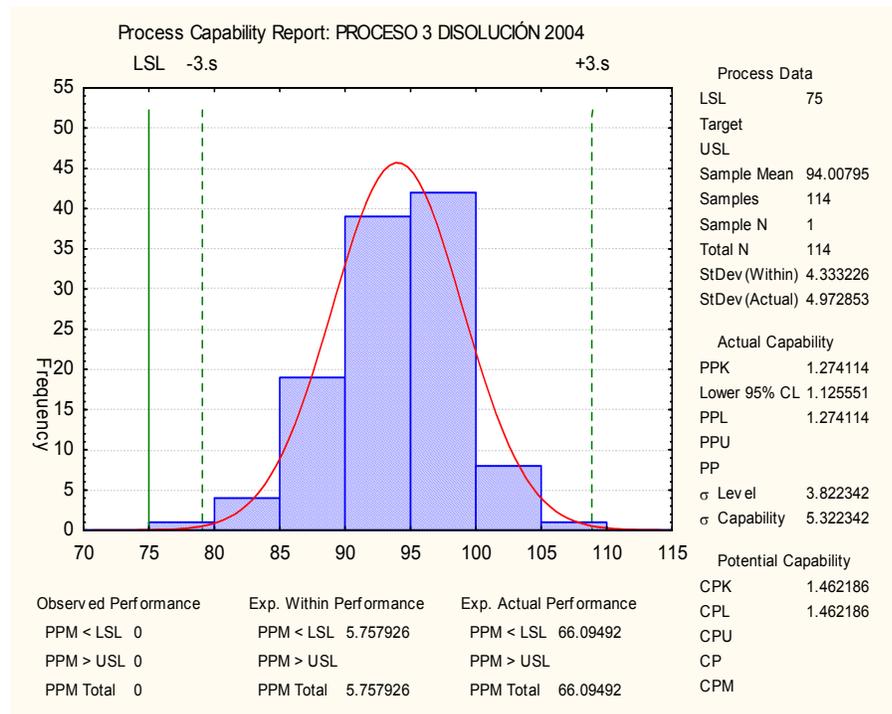


Figura No.9. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 2.

Fuente: Elaboración propia.

Figura No.10. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 3.

Fuente: Elaboración propia.



4.1.4.- RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN (RFE)

En el año 2004 se registraron 8 resultados fuera de especificaciones para los procesos seleccionados. El número de lotes involucrados en los resultados fuera de especificación fueron 27.

4.1.5.- DESVIACIONES

Durante el periodo de Enero a Diciembre 2004 en los procesos evaluados en este proyecto, se registraron un total de 14 desviaciones debidas a problemas de no cumplimiento con especificaciones de calidad, procedimientos de operación, mal funcionamiento de equipos, etc. A continuación se muestra una tabla con ejemplos de las desviaciones reportadas para los procesos evaluados.

Tabla No.4. Ejemplo de desviaciones reportadas a los procesos evaluados en el 2004.

No.	Desviación
1	La instrucción de manufactura define utilizar 10 L de alcohol, sin embargo realmente se utilizan 12 L que corresponden a 10 Kg. de alcohol.
2	Tableta con exceso de suspensión recubridora debido a que no se accionó el bombo al iniciar la etapa de recubrimiento.
3	Alteración de documentación técnica del expediente de lote, al detectar el evento, el operador no notificó inmediatamente al supervisor y procedió a corregir la documentación.
4	El operador no llevo acabo el orden de adición de componentes, conforme a lo que en la hoja de ruta del producto se indica.
5	Presencia de grumos grandes que al retener humedad pueden ocasionar potencialmente problemas durante la etapa de compresión en la manufactura del producto.
6	El producto no cumple con la humedad en el granulado establecida en las instrucciones de fabricación.
7	Omisión de una prueba por parte de los operadores.

4.1.6.- HALLAZGOS DURANTE AUDITORIAS

Durante el periodo de enero a diciembre 2004 se realizaron 2 auditorias externas, registrándose 2 hallazgos críticos y mayores sobre aspectos de validación. Los hallazgos detectados son: no están calificados equipos y las validaciones de procesos no reflejan operación actual, que en resumen se traducen en el no cumplimiento de las disposiciones regulatorias.

4.1.7.- RE-PROCESOS

En el periodo de Enero a Diciembre 2004 se registraron un total de 7 lotes reprocesados para los procesos evaluados.

4.1.8.- RECHAZOS DE LOTE

En el periodo de Enero a Diciembre 2004 se registraron un total de 8 lotes rechazados para los procesos evaluados.

4.1.9.- QUEJAS

Durante el 2004 se recibieron un total de 33 quejas para los productos evaluados, de las cuales 24 son quejas de mercado nacional y 9 son quejas de mercados de exportación.

4.2.- IDENTIFICAR CAUSA RAÍZ

A continuación se describe un resumen con las principales causas identificadas y reconocidas por consenso entre los diversos grupos de trabajo durante la realización del estudio, ver en el Anexo 8 detalle de los resultados del Diagrama de Causa-Efecto, en el Anexo 9 los resultados del Diagrama de interrelaciones que detalla la información recopilada y en el Anexo 10 los resultados del Diagrama de Pareto para la priorización en el manejo de las soluciones.

1.- No se daba importancia a las actividades de validación y calidad.

Debido a cambios internos de la empresa farmacéutica, la alta dirección no daba importancia a las actividades de validación y cumplimiento con los sistemas de calidad; ya que la prioridad de la organización estaba enfocada en la reducción de gastos y el incremento de producción, para ser una planta competitiva, éste problema tuvo gran impacto pues no se asignaba el tiempo y recursos necesarios para que estos procesos se ejecutaran de forma correcta, así mismo este hecho produjo un efecto reflejo a todos los demás niveles y provocó que la mayoría del personal considerara a la validación como una actividad normativa que no agregaba valor al proceso.

2.- Recorte de personal de calidad y validación.

Se realizaron recortes de personal sin previa evaluación de impacto con el objeto de disminuir los costos, lo anterior provocó una re-distribución de actividades en el personal restante, éste desequilibrio en la distribución de actividades de calidad y validación dió como resultado que las acciones que se ejecutaban no se llevan a cabo correctamente o simplemente muchas actividades se dejaron de hacer.

3.- No se tenía conocimiento de los procesos.

No se tenía conocimiento técnico de los procesos, este era un problema grave y talvez uno de los problemas con mayor impacto; ya que no es posible controlar o validar un proceso del cual no se conocen los aspectos críticos (etapas clave, instrumentación crítica, etc.).

4.- No se reflejaba la operación actual en las validaciones.

Se efectúan modificaciones a procesos validados sin previa evaluación y registro en el sistema de control de cambios, esta causa tiene gran impacto regulatorio al no cumplir con las buenas prácticas de fabricación, así mismo el riesgo de que el producto no cumpla con las especificaciones se incrementa, lo cual puede provocar retrasos, re-procesos, rechazos y quejas del cliente.

5.- Cambios estructurales de la organización.

En un lapso de aproximadamente 6 meses la empresa realizó múltiples cambios de personal y estructura, entre dichos cambios se encontraron el cambio de director de operaciones, cambio de gerentes de calidad y producción, así mismo se generó una estructura basada en células de trabajo (value stream) divididas por forma farmacéutica, cada célula se integró por personal de diferentes áreas (producción, planeación, calidad, costos, ingeniería), esto con el objeto de hacer los procesos productivos más rápidos y eficientes. El cambio en la estructura organizacional presentó un gran impacto en el personal de validación; ya que ésta área comenzó a reportar a la gerencia de producción, con lo cual perdió la objetividad e imparcialidad para realizar sus actividades.

6.- No se cumplían con rangos operativos de procesos.

Para varios procesos productivos los equipos e instrumentos no tenían el adecuado diseño que permitiera realizar mediciones correctas de los parámetros, este hecho se debió a que cuando se realizaron las transferencias de procesos de las plantas de desarrollo a la planta de México, no se evaluó correctamente que los equipos cumplieran con los requerimientos mínimos necesarios para cumplir con los rangos operativos, es decir los procesos se adaptaron a los equipos que se tenían, en vez de verificar que los equipos fueran capaces de operar en los rangos determinados durante el diseño del producto (calificación de operación y funcionamiento). Así mismo otro factor detectado fue que la carencia de conocimiento de los procesos había impedido identificar y considerar los rangos operativos y de pruebas que permitieran garantizar que se cumpliera con las especificaciones cada vez que el proceso de fabricación se llevara a cabo. Esta causa tuvo gran impacto en el incremento de desviaciones, retrasos en la liberación de producto, quejas del cliente, etc.

7.- Ineficiente sistema de control de cambios.

No se tenía un eficiente sistema para administrar y documentar los cambios, este hecho impactó de forma directa a los procesos de validación ya que no se contaba con una evaluación de impacto, ni documentación soporte de los cambios realizados como para asegurar que los procesos continuaban en estatus de validado después de ejecutado el cambio.

8.- Clima laboral inestable.

Debido a los cambios estructurales de la organización, el personal no informaba y escalaba problemas operativos por temor a ser castigados o despedidos. No existía comunicación entre los mandos medios y la alta dirección sobre prioridades y objetivos a cumplir, lo anterior creó descontento e incertidumbre entre el personal que no percibía apoyo y soporte para realizar sus actividades.

9.- Personal operativo no seguían los procedimientos e instrucciones de validación.

Por falta de una supervisión y de una cultura sólida de calidad el personal operativo no

seguía las instrucciones de manufactura validadas, es decir, realizaba los procesos en base a su experiencia, este hecho tuvo también una grave implicación de tipo regulatorio; ya que no se cumplía con lo establecido en la documentación técnica oficial y con las buenas prácticas de fabricación.

10.- Se utilizaban métodos tradicionales de validación.

Se tenía el enfoque tradicional de la validación el cual establecía que una vez validado un proceso éste no cambiaba y que para validar un producto era suficiente con la fabricación de tres lotes de escala comercial. Así mismo, la mayoría del personal consideraba que la validación era solo un requisito normativo, razón por la cual los reportes de validación no se revisaban y no se les da el adecuado uso y seguimiento. Lo anterior provocó que se perdiera de vista el objetivo primordial de la validación, que era el demostrar que los procesos presentan un gran diseño y desarrollo para garantizar la reproducibilidad del mismo.

11.- Equipos no calificados y en mal estado.

A los equipos no se les realizaba periódicamente el mantenimiento preventivo, así mismo la mayoría de los equipos eran viejos y no contaban con un stock de refacciones en caso de falla. Este hecho impactó directamente sobre la validación del proceso ya que no era posible garantizar que el proceso sería capaz de funcionar consistentemente dentro de límites y tolerancias establecidos si los equipos no operaban correctamente.

12.- Falta de conocimientos del personal de validación para la realización de protocolos y reportes.

La falta de experiencia y de conocimientos técnicos del personal de validación para la realización de protocolos y reportes, provocó que la documentación generada no contara con las pruebas de reto adecuadas para garantizar que los procesos serán robustos; así mismo restó credibilidad a las actividades realizadas por el área de validación ya que al detectarse inconsistencias en los procesos validados se consideraba que dicha actividad tuviera efectos prácticos sobre los mismos.

13.- El personal no revisaba y retrasaba la autorización de documentos de validación.

No se autorizaban en tiempo documentos de validación y re-validación (protocolos, reportes), lo que originó que los reportes de validación no reflejaban el estado actual de los procesos; ya que el tiempo de retraso era tan amplio que los procesos y equipos eran objeto de nuevas modificaciones, teniendo que realizar pruebas nuevamente y al final este ciclo nunca se completaba. Así mismo, no se revisaba y cuestionaba la información de los protocolos y reportes de validación, es decir, no se evaluaba y verificaba que dichos documentos contuvieran la información mínima necesaria para garantizar que los procesos cumplirían con las especificaciones que les aplicaban.

4.3.- PRINCIPALES EFECTOS INDESEABLES

A continuación se describe un listado con los principales efectos indeseables provocados por las causas raíces previamente identificadas.

1. No hay cumplimiento de buenas prácticas de fabricación.
2. Incumplimiento regulatorio.
3. Se considera a la validación como una actividad meramente normativa que no agrega valor a los procesos.
4. Incremento en el riesgo de tener procesos que no cumplan con especificaciones.
5. Incremento en desviaciones de procesos.
6. Incremento de re-procesos.
7. Incremento de re-trabajos.
8. Incremento de rechazos.
9. Incremento de quejas al cliente.
10. Incremento en los costos debidos al no cumplimiento de calidad.
11. Incremento en tiempos de entrega de producto debidos a problemas de calidad.
12. Incremento de hallazgos en auditorias por no cumplimiento regulatorio
13. Falta de control e identificación de cambios que pudieron afectar a los procesos.
14. Falta de soporte documental para garantizar que el estatus de procesos validados se mantiene después de la implementación de cambios.
15. Procesos no robustos por falta de evaluación y pruebas de reto.
16. Tiempos para validar o re-validar procesos muy largos.
17. Ciclos de validación de procesos no completos por cambios en prioridades.

18. Documentación de validación que no cuenta con la información mínima para que los procesos funcionen correctamente.
19. No se realizan todas las actividades de calidad y validación por falta de personal o exceso de carga de trabajo.
20. Carencia de credibilidad del personal operativo en la alta dirección.
21. Falta de seguimiento de actividades de validación y calidad.

4.4.- SOLUCIÓN IDEAL Y SOLUCIONES GENERALES

A continuación se muestra un listado de ideas clave que fueron definidas como características de la solución ideal. Cada característica de la solución ideal a su vez fue clasificada por los integrantes de los equipos en las categorías: 1) debe tener, 2) bueno tener y 3) no tener.

Tabla No.5. Listado con las características de la solución ideal.

No.	Características de la Solución Ideal	Clasificación
1	Alta dirección de la organización comprometida en proporcionar los recursos para que las actividades de validación y calidad se lleven a cabo correctamente.	Debe tener
2	Procedimientos claros y efectivos para asegurar que las actividades críticas de calidad y validación se efectúen correctamente.	Bueno tener
3	Contar con personal suficiente para realizar las actividades de validación y calidad.	Bueno tener
4	Contar con un sistema de control de cambios eficiente para evaluar y documentar las modificaciones hechas a equipos y procesos.	Debe tener
5	Personal capacitado para realizar actividades de fabricación, validación y calidad.	Debe tener

6	Procesos estudiados y analizados, con etapas, parámetros, equipos e instrumentación crítica, etc. bien definidos y correctamente documentados.	Debe tener
7	Contar con una estructura organizacional que permita una distribución equitativa de actividades y que éstas se efectúen correctamente.	Bueno tener
8	Re-establecer la confianza del personal en la alta dirección.	Bueno tener

A continuación se muestra un listado con las soluciones generales planteadas por los integrantes del equipo para resolver las causas raíces previamente identificadas.

Tabla No.6. Listado con las soluciones generales.

No.	Soluciones Generales
1	Modificar objetivos de la alta dirección con el objeto de que se den las facilidades y recursos necesarios para que se realicen las actividades de validación y calidad correctamente.
2	Difundir al personal operativo y administrativo sobre los objetivos y la prioridad de las actividades de validación y calidad.
3	Contratación o re-estructuración del personal con el que actualmente se cuenta para que todas las actividades críticas de validación y calidad se lleven acabo.
4	Modificar el procedimiento de control de cambios para que permita identificar, evaluar y controlar los cambios en los procesos validados.
5	Evaluar los procedimientos actuales y generar o actualizar dichos procedimientos para que sean claros y efectivos.
6	Capacitar al personal de validación para que se consideren los métodos actuales de validación durante la generación de protocolos y reportes. Así mismo que la documentación que se genere defina claramente etapas, parámetros e instrumentos críticos; así como que contengan las pruebas de

	reto mínimas necesarias para garantizar que los procesos sean robustos.
7	Capacitar y entrenar al personal que lleva acabo la fabricación de los procesos, para garantizar que las instrucciones de manufactura se llevan acabo como se indica en la validación.
8	Realizar mapeo de los procesos (revisión de equipos, parámetros operativos, instrumentos, servicios utilizados, etc.) y modificar los procesos que así lo requieran; así mismo actualizar la documentación técnica para que cumpla con políticas de calidad de la compañía y con la documentación generada durante el desarrollo farmacéutico de los productos.

4.5.- CLASIFICACIÓN DE SOLUCIONES

A continuación se muestra la selección y clasificación de soluciones realizado en base al análisis de recursos necesarios y factores de éxito para su implementación. En esta sección se realizó un resumen sobre las soluciones generales que tienen mayor impacto para eliminar las causas raíces previamente determinadas y que a su vez cumplen con la mayoría de los criterios de la solución ideal.

SOLUCIONES DE FACIL IMPLEMENTACIÓN.

1.- Se definieron nuevos objetivos de la alta dirección los cuales deberían tener como enfoque principal el dar las facilidades de tiempo, disponibilidad de área y equipos, etc, para que se concretaran correctamente las actividades de validación y calidad. Así mismo la alta dirección se debería comprometer en realizar un programa de difusión que permitiera conocer a toda la organización cuales eran los objetivos de validación y la importancia de su participación en el cumplimiento de los mismos (infundir la cultura de calidad), era importante que la alta dirección se involucrara y participara activamente en las campañas de comunicación, ya que era necesario que se transmitiera y re-estableciera la confianza del personal en los líderes de la empresa. Esta solución se consideró de fácil implementación ya que no requirió inversión monetaria para implementarla, sin embargo el romper las barreras y paradigmas del personal con respecto a las antiguas formas de trabajo podían ser un obstáculo para que la solución se implementara, por lo que fue necesario realizar evaluaciones continuas para

determinar si existía un cambio en el clima laboral. Adicionalmente sería necesario informar al corporativo de la empresa a nivel regional sobre los resultados del presente estudio para que se efectuara una segunda evaluación y se aprobaran los nuevos objetivos, este hecho permitió dar un mejor seguimiento al cumplimiento de los mismos. Finalmente también fue necesario mantener informada al área de comunicación sobre la estrategia de difusión que se iba a utilizar y dar seguimiento al cumplimiento de las campañas.

2.- Capacitar al personal de validación para que tuviera el conocimiento técnico sobre los procesos y se generaran protocolos y reportes de validación que soportaran la correcta fabricación de los productos. Para efectuar esta solución fue necesario revisar las competencias laborales con las que debía contar el personal para poder desempeñarse en su puesto, esta evaluación permitiría saber si el personal contaba con las habilidades y experiencia necesaria para poder seguir desarrollándose en el área en que se encontraba, así mismo una vez determinados los aspectos que se debían reforzar en el personal sería necesario establecer un programa de capacitación específico para cada integrante del área de validación. El área de recursos humanos debería informar al área de capacitación sobre los acuerdos establecidos en las evaluaciones de competencias laborales para generar el programa de capacitación. Esta solución se consideró de fácil implementación, para implementarla solo fue necesario que se dieran las facilidades de tiempo para realizar las capacitaciones.

3.- Capacitar y entrenar al personal operativo que llevara acabo la fabricación de los productos (crear una cultura sólida de calidad). Para implementar esta solución fue necesario establecer un programa de re-entrenamiento inmediato a todas las áreas involucradas con la validación, para crear conciencia sobre la importancia de dichas actividades durante la fabricación de los procesos; así como para mostrar los conceptos actuales de validación. La capacitación y re-entrenamiento en conceptos de validación y buenas prácticas de fabricación fue de vital importancia para el buen funcionamiento del sistema de calidad, era fundamental crear una cultura de calidad en el personal de la planta y verificar que el personal se encontraba capacitado y calificado para realizar las actividades que les correspondía. Esta solución se consideró de fácil implementación

en cuanto a recursos ya que para implementarla sólo fue necesario que se dieran las facilidades de tiempo para realizar las capacitaciones, así mismo informar al área de capacitación sobre los acuerdos establecidos en este estudio, sin embargo fue importante considerar que un cambio de cultura no era sencillo; ya que implicaba nuevas formas de hacer las cosas y resistencia al cambio por parte del personal y que éste factor podría influir en el tiempo e implementación de la solución.

4.- Modificar el procedimiento de control de cambios para que permitiera identificar, evaluar y controlar los cambios en los procesos validados. La modificación de este procedimiento debía al menos incluir:

- Establecer fechas límites de revisión y aprobación y de esta forma el proceso sea más fluido.
- Especificar el personal con conocimiento técnico que debería evaluar el cambio con el objeto de establecer si éste tenía un impacto crítico o no sobre el proceso validado.
- Establecer de forma detallada el proceso y documentación necesaria para poder implementar un cambio.
- Establecer las herramientas mediante las cuales se evaluaría si el cambio fue efectivo o no.

Esta solución fue de fácil implementación y no requirió inversión monetaria o recursos para su implementación.

5.- Contar con procedimientos claros y efectivos para realizar las actividades de validación y calidad. Para implementar esta solución fue necesario realizar una revisión de los procedimientos actuales de calidad y verificar que estos describían las actividades críticas, como por ejemplo lineamientos para llevar a cabo la evaluación e identificación de desviaciones, visualizar recurrencias de eventos, medición de efectividad de acciones correctivas, etc., escalamiento oportuno de anomalías a la alta dirección, así mismo era necesario actualizar los procedimientos de validación para definir claramente el personal que debería revisar y autorizar los protocolos y reportes, así como el periodo de tiempo para la revisión y autorización de dicha documentación. Es importante mencionar que una vez que los procedimientos fueran actualizados sería

necesario llevar a cabo evaluaciones posteriores para determinar la efectividad de los cambios. Esta solución se consideró de fácil implementación ya que no requirió inversión monetaria, sin embargo hubo que considerar que la inversión de tiempo y el personal para completar la actividad podría ser un factor en contra para la conclusión de esta solución, debido a los pocos recursos humanos y a la distribución no equitativa de actividades que tenía el personal, ésta actividad adicional podría generar más riesgos. Fue necesario realizar una evaluación precisa de los procedimientos que se iban a actualizar para determinar con exactitud el personal y tiempo que era necesario para completar esta actividad. Fue también importante considerar que dependiendo del número de procedimientos que se revisarían esta actividad podía tomar varios meses en concluirse.

SOLUCIONES DE DIFÍCIL IMPLEMENTACIÓN

6.- La contratación o re-estructuración del personal para realizar las actividades críticas de validación y calidad, esta era una solución de difícil implementación, para poder ejecutarla era necesario realizar un gap analysis que determinara cuáles actividades claves de validación y calidad se habían dejado de realizar debido a la reducción de personal, así mismo era necesario realizar una evaluación de la distribución de trabajo actual para determinar si era posible re-estructurar al personal y asignar nuevas actividades. Con los resultados de este gap analysis se debería informar al corporativo a nivel regional para que se evaluara el riesgo sobre los hallazgos detectados y se efectuara un análisis de costo-beneficio que determinara si requeriría contratación de personal o si a través de una re-estructuración de actividades era posible corregir las anomalías. También fue necesario considerar que en caso de ejecutar una re-estructuración, se tendría que capacitar al personal en las nuevas actividades y que se tendría que enfrentar con resistencia del personal al cambio, y que éstos hechos podían retrasar en cierta medida la implementación de esta solución.

7.- Revisar los procesos y actualizar su documentación para que cumplieran con las especificaciones que les aplicaba. Para implementar esta solución fue necesario:

- Establecer un programa de revisión de las instrucciones de fabricación, documentación técnica y condiciones reales de proceso para que reflejaran la

operación actual. Esta actividad fue fundamental para el correcto funcionamiento de los procesos, por lo que debía de implementarse de forma inmediata.

- Realizar un mapeo de los procesos para identificar etapas críticas, parámetros críticos, rangos operativos, servicios críticos, equipos e instrumentación crítica necesarios para el correcto funcionamiento de los procesos. Es importante mencionar que todos los equipos que fueran identificados como críticos deberían ser calificados, esta actividad se debería realizar a corto plazo, ya que si no se tenían equipos calificados no se podía validar los procesos. La prioridad para la evaluación y modificación de los procesos se realizó con base en los productos que tenían mayor volumen y demanda.

Estas soluciones se consideraron de difícil implementación no por las actividades per se; si no por la inversión de tiempo y recursos humanos necesarios para que se llevaran a cabo las actividades, así mismo es importante considerar que era probable que algunos de los cambios en los procesos podían implicar notificaciones a la Secretaría de Salud (COFEPRIS), por lo que el tiempo de implementación de los cambios podía ser aún mayor.

8.- Equipos de manufactura que funcionaran correctamente. Para implantar esta solución fue necesario realizar una revisión de los equipos más antiguos y los que habían presentando frecuentes problemas de funcionamiento, así como un análisis de determinación de vida útil de equipos, en base a estas evaluaciones se determinaría si era conveniente realizar solamente una inversión en actualización y compostura de equipos (refacciones, calibraciones, mantenimiento) o si era necesaria la adquisición de equipos nuevos. En caso de ser necesario la compra de equipos sería necesario realizar un análisis de costo-beneficio, el cual debería ser presentado a la alta dirección para su aprobación con el corporativo. Esta solución fue de difícil implementación debido a la inversión de recursos monetarios que podían necesitarse para la compra de equipo nuevo o contratación de proveedores que realizaran los mantenimientos.

4.6.- CREACIÓN DE PROYECTOS

A continuación se muestra un listado con las actividades a realizar y área responsable asignada, para verificar su cumplimiento.

Tabla No.7. Listado de proyectos y áreas responsables de ejecución de proyectos.

Área	Proyecto
Producción/ Validación	Realizar estudios (mapeos) de procesos y re-determinar parámetros críticos, etapas críticas, rangos operativos, etc.
Producción	Actualización de documentación técnica de procesos (instrucciones de manufactura, procedimientos, instructivos, etc).
Calidad	<p>Actualizar el procedimiento de control de cambios.</p> <p>Revisión y actualización de procedimientos actuales de calidad y validación.</p> <p>Realizar un gap-análisis sobre las actividades de validación y calidad que actualmente no se hacen y deberían hacerse.</p>
Logística	<p>Programar los tiempos para que se realicen las capacitaciones al personal operativo.</p> <p>Programar los tiempos para que se efectúe el mapeo de los procesos.</p>
Ingeniería	<p>Realizar un análisis de vida útil de los equipos.</p> <p>Evaluar la compra de equipos.</p> <p>Completar programas de mantenimiento preventivo de equipos.</p>
Costos	<p>Realizar una evaluación financiera de los costos debidos a problemas de calidad.</p> <p>Realizar una evaluación costo-beneficio sobre la contratación de personal.</p>
Alta dirección	<p>Modificación de objetivos enfocados a concretar correctamente las actividades de validación y calidad.</p> <p>Informar al corporativo sobre los resultados del estudio para que se proporcionen los recursos materiales y humanos necesarios para el buen funcionamiento del sistema de calidad.</p>

	<p>Participar activamente en campañas de comunicación y difusión de objetivos.</p> <p>Evaluación de contratación de personal y/o re-estructura organizacional de la planta.</p> <p>Verificar que se otorguen las facilidades de tiempo para realizar los estudios de procesos.</p> <p>Verificar que se otorguen las facilidades de tiempo para programar capacitaciones.</p> <p>Dar seguimiento al cumplimiento e implementación de soluciones planteadas en este estudio.</p>
Recursos humanos	<p>Realizar evaluación de competencias laborales del personal de validación, para establecer programa de capacitación personalizado.</p> <p>Realizar evaluaciones periódicas para monitorear el clima laboral de la empresa.</p>
Capacitación	<p>Programar la capacitación del personal de validación.</p> <p>Programar la capacitación del personal operativo y de todo el personal implicado en los procesos de validación.</p>

4.7.- SEGUIMIENTO DE PROYECTOS

En esta etapa se muestran los aspectos más relevantes que permitieron la fácil implementación de soluciones; así como los principales problemas encontrados.

La alta dirección proporcionó el soporte para que las condiciones de los procesos fueran reproducibles. Los nuevos objetivos de la alta dirección fueron divididos por áreas para su seguimiento.

Se aseguró que las metas y objetivos de calidad fueran establecidos y cascadeados a través de la organización con el propósito de involucrar a cada grupo de trabajo en el mejoramiento de la calidad.

Con respecto a la comunicación se establecieron mecanismos de difusión efectiva para promover los objetivos de calidad y para enfatizar los beneficios de su cumplimiento.

Con base en los resultados del gap-analisis se realizó una re-estructuración del personal. Se estableció una nueva estructura flexible que permitiera identificar, evaluar y controlar los riesgos debidos a cambios organizacionales. Fueron creadas nuevas posiciones en el organigrama para dar un mejor soporte a la operación, dar un seguimiento profundo y especializado a cada una de las actividades realizadas en la planta y así garantizar el cumplimiento de los requerimientos de calidad. El personal de calidad fue reubicado con el objeto de cumplir con el sistema de calidad, así mismo se colocó personal exclusivo y capacitado para la coordinación y evaluación de controles de cambios. De igual forma se estableció un sistema de medición y reporte para los resultados de calidad, defectos y errores y el uso de medidores para identificar las áreas de mejora. Es importante mencionar que el cambio en la estructura originalmente provocó confusión principalmente por la re-asignación de actividades, a pesar de ello se observó una buena respuesta para cumplir con los proyectos planteados.

Se creó una matriz de capacitación para el personal de validación enfocado en la actualización de normas y políticas. Así mismo dependiendo las actividades que realiza cada individuo se diseñó un plan de capacitación orientado a que se conocieran los puntos críticos de evaluación. De igual forma, con el área de capacitación y recursos humanos se diseñó un programa de re-entrenamiento en buenas prácticas de fabricación para los operadores en donde se planteaba que los operadores y mecánicos conocieran el impacto de las buenas prácticas de fabricación en cada una de las actividades que realizaban.

Los procesos de manufactura fueron monitoreados para identificar áreas de oportunidad así como para evaluar y re-establecer etapas, parámetros e instrumentos críticos que permitiera tener un mejor control del proceso. Se contrataron las licencias de un software de estadística denominado "Statistics" para realizar de forma automática el control estadístico de procesos y se comenzó con la creación de procedimientos de operación. Así mismo se asignó un grupo multidisciplinario para la colección de resultados de parámetros críticos de instructivos de fabricación en información técnica de producto de años anteriores y tener así un análisis de tendencia del comportamiento de los procesos a lo largo del tiempo. La información colectada fue la base para realizar

las actualizaciones correspondientes en procedimientos e instrucciones de fabricación.

Se realizó una evaluación de los equipos de la planta, su estado actual, número de fallas o paros en los últimos 5 años, el tiempo de uso, el periodo y actividades de mantenimiento. En base a los resultados de estas evaluaciones se efectuó un análisis de criticidad para establecer los equipos clave que necesitarían ser cambiados o reparados por el impacto que tenían sobre la calidad de los productos así como el impacto financiero con respecto a fallas o paros. Se establecieron varias propuestas de actualización de equipos, así como la compra de los mismos a través de un plan estratégico con el corporativo.

4.8.- EVALUACIÓN DEL ESTADO FUTURO

En esta etapa se realizó una comparación de los indicadores previamente señalados (las variables de análisis y operacionales) para determinar si el modelo de análisis utilizado fue útil para la detección y disminución de variación en los procesos de validación.

4.8.1.- UNIFORMIDAD DE CONTENIDO 2004 - 2007

Tabla No.8. Resultados estadísticos de la “prueba de F” para el parámetro de uniformidad de contenido comparando los datos obtenidos durante los años 2004 y 2007.

Prueba F- Muestra para análisis de Varianzas Parámetro: Uniformidad de Contenido						
Proceso	PROCESO 1.		PROCESO 2.		PROCESO 3.	
Periodo	2004	2007	2004	2007	2004	2007
Número de lotes evaluados por año	19	20	20	21	9	12
Promedio	97.45	100.06	97.50	99.85	98.41	98.30
Varianza	15.57	2.02	14.30	1.93	19.44	1.21
Observaciones	190	200	200	210	90	120
Grados de libertad	189	199	199	209	89	119
P(F<=f) one-tail	1.53E-40		4.22E-41		3.88E-39	
F Critica una cola	1.26		1.25		1.38	

Parámetros: $\alpha = 0.05$; nivel de confianza = 95 %

Hipótesis nula (H_0) = $s^2_1 = s^2_2$

Hipótesis alternativa (H_a) = $s^2_1 \neq s^2_2$

Si $P \leq 0.05$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a .

Si $P \geq 0.05$ se acepta la H_0 y se rechaza la H_a .

Interpretación de resultados

Para los tres procesos evaluados la Probabilidad (P) obtenida es menor de 0.05 ($P \leq 0.05$); por lo que en los tres procesos se rechaza la H_0 y se acepta la H_a , es decir, se determina que existen diferencias significativas entre las varianzas de los procesos para el parámetro de uniformidad de contenido durante los años 2004 y 2007. En los tres casos también se determina que disminuyó favorablemente la variación de los datos del 2004 al 2007.

Tabla No.9. Resultados estadísticos de la “prueba de t” para el parámetro de uniformidad de contenido comparando los datos obtenidos durante los años 2004 y 2007.

Prueba t- Dos muestras asumiendo varianzas desiguales. Parámetro: Uniformidad de Contenido						
Proceso	PROCESO 1.		PROCESO 2.		PROCESO 3.	
Periodo	2004	2007	2004	2007	2004	2007
Promedio	97.45	100.06	97.50	99.85	98.41	98.30
Observaciones	190	200	200	210	90	120
Grados de libertad	189	199	199	209	89	119
P(T<=t) dos colas	1.13E-15		7.68E-15		0.81	
t Crítica dos colas	1.97		1.96		1.98	

Parámetros: $\alpha = 0.05$; nivel de confianza = 95 %

Hipótesis nula (H_0) = $\mu_1 = \mu_2$

Hipótesis alternativa (H_a) = $\mu \neq \mu_2$

Si $P \leq 0.05$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a .

Si $P \geq 0.05$ se acepta la H_0 y se rechaza la H_a .

Interpretación de resultados

Para los Procesos 1 y 2 evaluados la Probabilidad (P) obtenida es menor de 0.05 ($P \leq$

0.05); por lo que en los dos procesos se rechaza la H_0 y se acepta la H_a , es decir, se determina que existen diferencias significativas entre las medias de los procesos para el parámetro de uniformidad de contenido durante los años 2004 y 2007. Los resultados muestran que las medias de los Procesos 1 y 2 se ajustan mas a la media teórica del parámetro de uniformidad de contenido comparando los datos de 2004 al 2007.

Por otra parte, para el Proceso 3 la Probabilidad (P) obtenida es mayor de 0.05 ($P \geq 0.05$); por lo que se acepta la H_0 y se rechaza la H_a , es decir, la media del proceso se mantuvo prácticamente igual en los dos periodos de tiempo evaluados.

Tabla No.10. Tabla comparativa de los resultados de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido durante el periodo 2004 - 2007.

Resultados de la estadística descriptiva. Parámetro: Uniformidad de Contenido						
Proceso	PROCESO 1.		PROCESO 2.		PROCESO 3.	
Periodo	2004	2007	2004	2007	2004	2007
Datos de muestra (n)	190	200	200	210	90	120
Promedio	97.45	100.07	97.5	99.85	98.41	98.3
Valor Mínimo	85.62	94.9	85.13	96.57	90.06	95.2
Valor Máximo	105.12	104.6	107.43	104.06	108.09	102.6
Desviación estándar	3.94	1.42	3.78	1.39	4.41	1.1
Limite superior de especificación (USL)	115	115	115	115	115	115
Limite inferior de especificación (LSL)	85	85	85	85	85	85
Límite Central	100	100	100	100	100	100
Capacidad de proceso (Cp)	1.59	4.10	1.69	5.01	2.83	5.37
Capacidad real de proceso (Cpk)	1.32	4.09	1.41	4.97	2.52	4.76

Interpretación de resultados:

En los tres procesos evaluados se observa un incremento considerable en los valores de Cp y Cpk comparando los datos obtenidos del 2004 al 2007, es decir que se mejoró la capacidad de los procesos para cumplir con las especificaciones solicitadas sin presentar un alto índice de fallos o no conformidades.

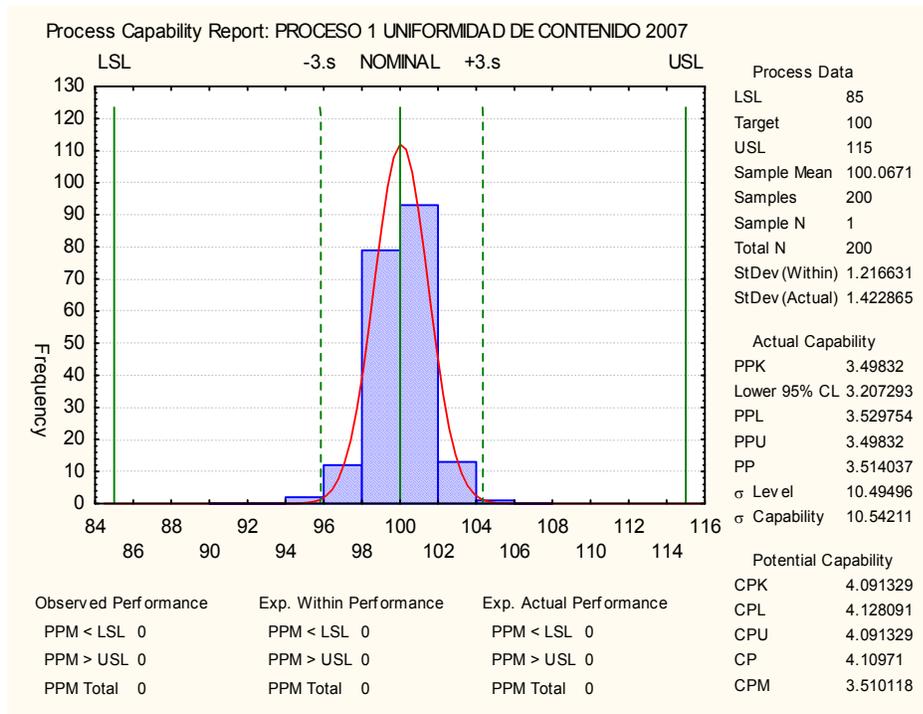
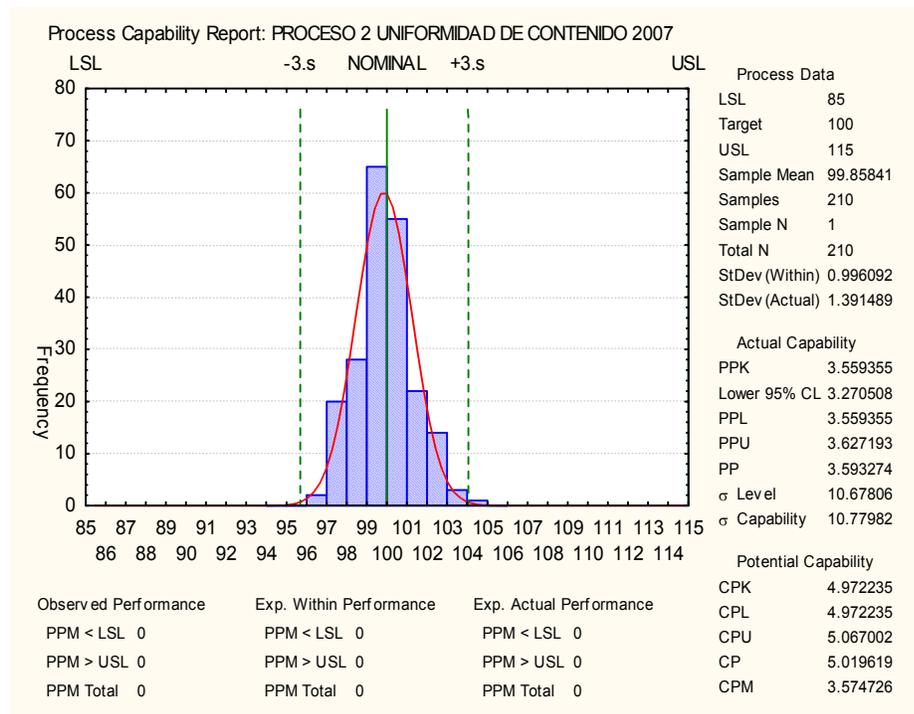


Figura No.11. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 1.

Fuente: Elaboración propia.

Figura No.12. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 2.



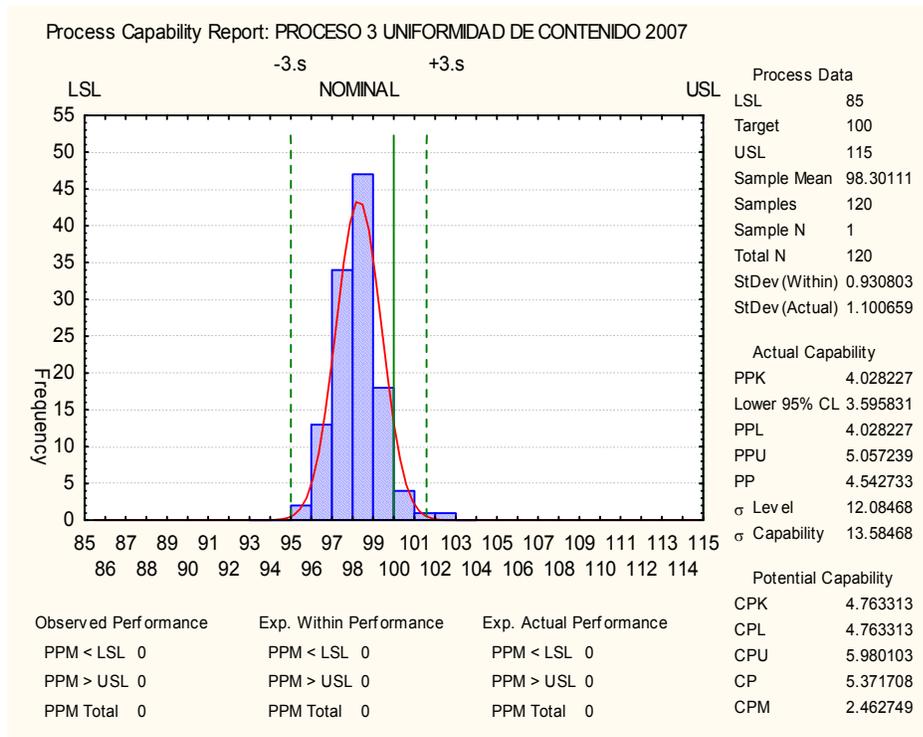


Figura No.13. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 3.

Fuente: Elaboración propia.

4.8.2.- VALORACIÓN 2004 - 2007

Tabla No.11. Resultados estadísticos de la “prueba de F” para el parámetro de valoración comparando los datos obtenidos durante los años 2004 y 2007.

Prueba F- Muestra para análisis Varianzas						
Parámetro: Valoración						
Proceso	PROCESO 1.		PROCESO 2.		PROCESO 3.	
Periodo	2004	2007	2004	2007	2004	2007
Número de lotes evaluados por año	19	20	20	21	9	12
Promedio	97.86	99.30	98.52	99.95	100.19	98.96
Varianza	1.91	0.83	2.31	1.24	7.13	0.32
Observaciones	38	40	40	42	18	24
Grados de libertad	37	39	39	41	17	23
P(F<=f) one-tail	0.006		0.02		2.73E-11	
F Critica una cola	1.71		1.68		1.92	

Parámetros: $\alpha = 0.05$; nivel de confianza = 95 %

Hipótesis nula (H_0) = $s^2_1 = s^2_2$

Hipótesis alternativa (H_a) = $s^2_1 \neq s^2_2$

Si $P \leq 0.05$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a .

Si $P \geq 0.05$ se acepta la H_0 y se rechaza la H_a .

Interpretación de resultados

Para los tres procesos evaluados la Probabilidad (P) obtenida es menor de 0.05 ($P \leq 0.05$); por lo que en los tres procesos se rechaza la H_0 y se acepta la H_a , es decir, se determina que existen diferencias significativas entre las varianzas de los procesos para el parámetro de valoración durante los años 2004 y 2007. En los tres casos también se determina que disminuyó favorablemente la variación de los datos del 2004 al 2007.

Tabla No.12. Tabla comparativa de los resultados de capacidad de proceso para el parámetro de valoración durante el periodo 2004 - 2007.

Prueba t- Dos muestras asumiendo varianzas desiguales. Parámetro: Valoración						
Proceso	PROCESO 1.		PROCESO 2.		PROCESO 3.	
Periodo	2004	2007	2004	2007	2004	2007
Promedio	97.86	99.30	98.52	99.95	100.19	98.96
Observaciones	38	40	40	42	38	24
Grados de libertad	37	39	39	41	37	23
P(T<=t) dos colas	1.17E-06		7.39E-06		0.008	
t Crítica dos colas	1.99		1.99		2.01	

Parámetros: $\alpha = 0.05$; nivel de confianza = 95 %

Hipótesis nula (H_0) = $\mu_1 = \mu_2$

Hipótesis alternativa (H_a) = $\mu \neq \mu_2$

Si $P \leq 0.05$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a .

Si $P \geq 0.05$ se acepta la H_0 y se rechaza la H_a .

Interpretación de resultados

Para los tres procesos evaluados la Probabilidad (P) obtenida es menor de 0.05 ($P \leq 0.05$); por lo que en los tres procesos se rechaza la H_0 y se acepta la H_a , es decir, se determina que existen diferencias significativas entre las medias de los procesos para el parámetro de valoración durante los años 2004 y 2007. Los resultados muestran que las medias de los Procesos 1 y 2 se ajustan mas a la media teórica del parámetro de valoración comparando los datos de 2004 al 2007. En el caso del proceso 3 la media disminuyó ligeramente de la media teórica.

Tabla No.13. Tabla comparativa de los resultados de capacidad de proceso para el parámetro de valoración durante el periodo 2004 – 2007.

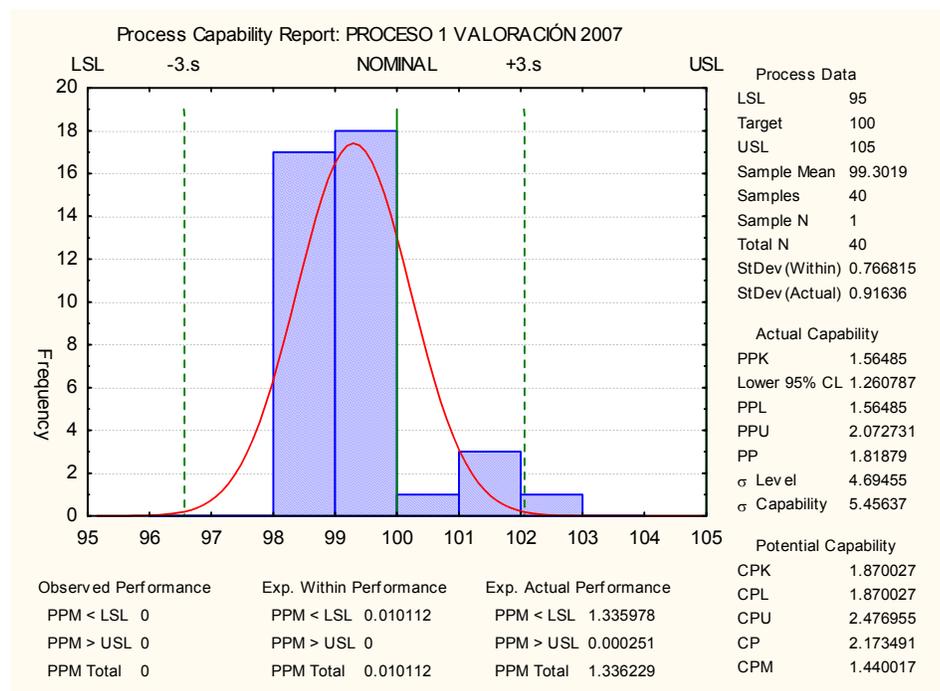
Resultados de la estadística descriptiva. Parámetro: Valoración						
Proceso	PROCESO 1.		PROCESO 2.		PROCESO 3.	
Periodo	2004	2007	2004	2007	2004	2007
Datos de muestra (n)	190	40	40	42	38	24
Promedio	97.87	99.3	98.53	99.95	100.2	98.96
Valor Mínimo	95.02	99.02	95.22	97.92	95.75	98.17
Valor Máximo	100.85	102.22	101.36	101.66	107.09	99,99
Desviación estándar	1.38	0.91	1.52	1.11	2.67	0.56
Limite superior de especificación (USL)	105	105	105	105	105	105
Limite inferior de especificación (LSL)	95	95	95	95	95	95
Límite Central	100	100	100	100	100	100
Capacidad de proceso (Cp)	1.59	2.17	1.31	2.76	1.25	3.54
Capacidad real de proceso (Cpk)	0.91	1.87	0.92	2.74	1.20	2.81

Interpretación de resultados:

En los tres procesos evaluados se observa un incremento en los valores de Cp y Cpk comparando los datos obtenidos del 2004 al 2007, es decir que se mejoró la capacidad de los procesos para cumplir con las especificaciones solicitadas sin presentar un alto índice de fallos o no conformidades.

Figura No.14. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 1.

Fuente: Elaboración propia.



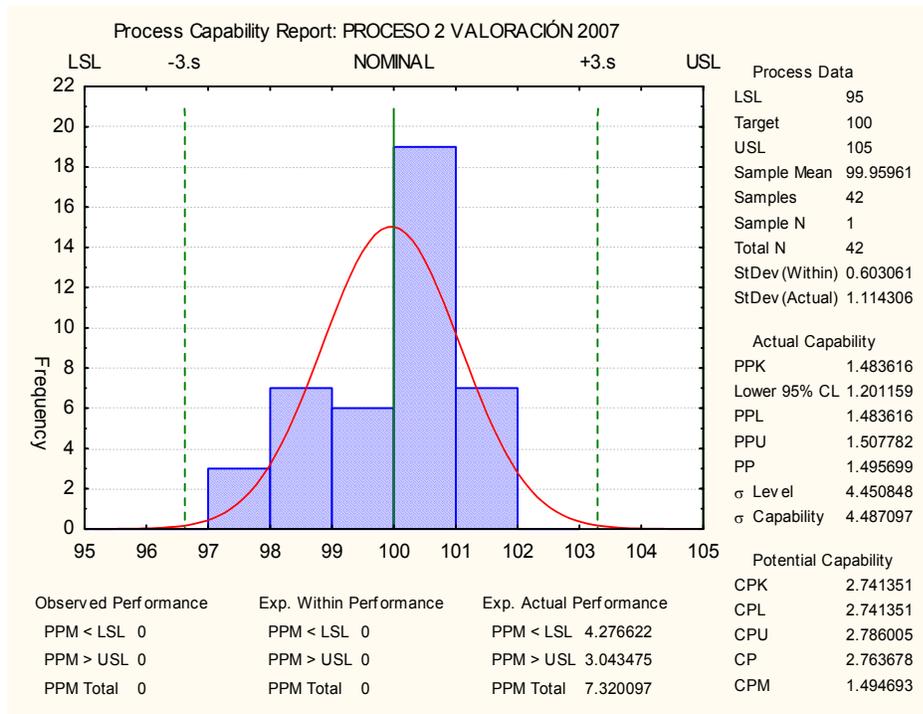
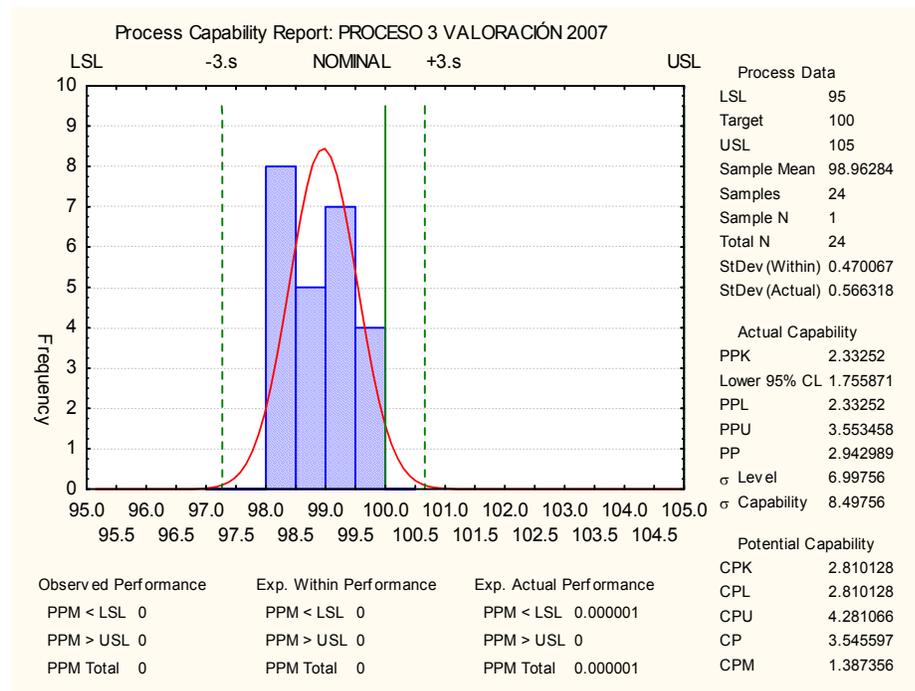


Figura No.15. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 2.

Fuente: Elaboración propia.

Figura No.16. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 3.

Fuente: Elaboración propia.



4.8.3.- DISOLUCIÓN 2004 - 2007

Tabla No.14. Resultados estadísticos de la “prueba de F” para el parámetro de disolución comparando los datos obtenidos durante los años 2004 y 2007.

Prueba F- Muestra para análisis de Varianzas						
Parámetro: Disolución						
Proceso	PROCESO 1		PROCESO 2		PROCESO 3	
Periodo	2004	2007	2004	2007	2004	2007
Numero de lotes	19	20	20	21	9	12
Promedio	92.18	98.50	99.27	98.36	94.00	95.47
Varianza	16.41	2.61	18.06	20.22	24.72	2.31
Observaciones	114	120	120	126	54	72
Grados de libertad	113	119	119	125	53	71
P(F<=f) one-tail	4.79E-21		0.26		2.94E-21	
F Critica una cola	1.35		0.74		1.43	

Parámetros: $\alpha = 0.05$; nivel de confianza = 95 %

Hipótesis nula (H_0) = $s^2_1 = s^2_2$

Hipótesis alternativa (H_a) = $s^2_1 \neq s^2_2$

Si $P \leq 0.05$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a .

Si $P \geq 0.05$ se acepta la H_0 y se rechaza la H_a .

Interpretación de resultados

Para los Procesos 1 y 3 evaluados la Probabilidad (P) obtenida es menor de 0.05 ($P \leq 0.05$); por lo que en los tres procesos se rechaza la H_0 y se acepta la H_a , es decir, se determina que existen diferencias significativas entre las varianzas de los procesos para el parámetro de disolución durante los años 2004 y 2007. También se determina que disminuyó favorablemente la variación de los datos del 2004 al 2007.

Por otra parte los resultados del Proceso 3 la Probabilidad (P) obtenida es mayor de 0.05 ($P \geq 0.05$); por lo que en se acepta la H_0 y se rechaza la H_a , es decir, que la variabilidad de los datos se mantuvo igual para los años 2004 y 2007.

Tabla No.15. Tabla comparativa de los resultados de capacidad de proceso para el parámetro de disolución durante el periodo 2004 - 2007.

Parámetro: Disolución						
Prueba de t- Dos muestras	Asumiendo varianzas desiguales.		Asumiendo varianzas iguales.		Asumiendo varianzas desiguales.	
Proceso	PROCESO 1.		PROCESO 2.		PROCESO 3.	
Periodo	2004	2007	2004	2007	2004	2007
Pool de Varianzas			19.17			
Promedio	92.18	98.50	99.27	98.36	94.00	95.47
Observaciones	113	120	120	126	114	72
Grados de libertad	112	119	119	125	113	71
P(T<=t) dos colas	1.77E-32		0.10		0.003	
t Critica dos colas	1.97		1.96		1.97	

Parámetros: $\alpha = 0.05$; nivel de confianza = 95 %

Hipótesis nula (H_0) = $\mu_1 = \mu_2$

Hipótesis alternativa (H_a) = $\mu \neq \mu_2$

Premisas

Si $P \leq 0.05$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a .

Si $P \geq 0.05$ se acepta la H_0 y se rechaza la H_a .

Interpretación de resultados

Para los Procesos 1 y 3 evaluados la Probabilidad (P) obtenida es menor de 0.05 ($P \leq 0.05$); por lo que en los dos procesos se rechaza la H_0 y se acepta la H_a , es decir, se determina que existen diferencias significativas entre las medias de los procesos para el parámetro de disolución durante los años 2004 y 2007. Los resultados muestran que las medias de los Procesos 1 y 3 se ajustan mas a la media teórica del parámetro de disolución comparando los datos de 2004 al 2007.

Para el Proceso 2 evaluado la Probabilidad (P) obtenida es mayor de 0.05 ($P \geq 0.05$); por lo que se acepta la H_0 y se rechaza la H_a , es decir, la media del proceso se mantuvo prácticamente igual en los dos periodos de tiempo evaluados.

Tabla No.16. Tabla comparativa de los resultados de capacidad de proceso para el parámetro de disolución durante el periodo 2004 – 2007.

Resultados de la estadística descriptiva. Parámetro: Disolución						
Proceso	PROCESO 1.		PROCESO 2.		PROCESO 3.	
Periodo	2004	2007	2004	2007	2004	2007
Datos de muestra (n)	113	120	120	126	114	72
Promedio	92.18	98.5	99.27	98.36	94	95.47
Valor Mínimo	83.85	95.07	83.74	88.32	78.95	92.3
Valor Máximo	105.25	102.89	106.81	111.64	105.59	99.95
Desviación estándar	4.05	1.61	4.25	4.49	4.97	1.52
Limite inferior de especificación (LSL)	75	75	75	75	75	75
Capacidad real de proceso (Cpk)	1.81	6.06	2.48	3.54	1.48	5.18

Interpretación de resultados:

En los tres procesos evaluados se observa un incremento en los valores de Cp y Cpk comparando los datos obtenidos del 2004 al 2007, es decir que se mejoró la capacidad de los procesos para cumplir con las especificaciones solicitadas sin presentar un alto índice de fallos o no conformidades.

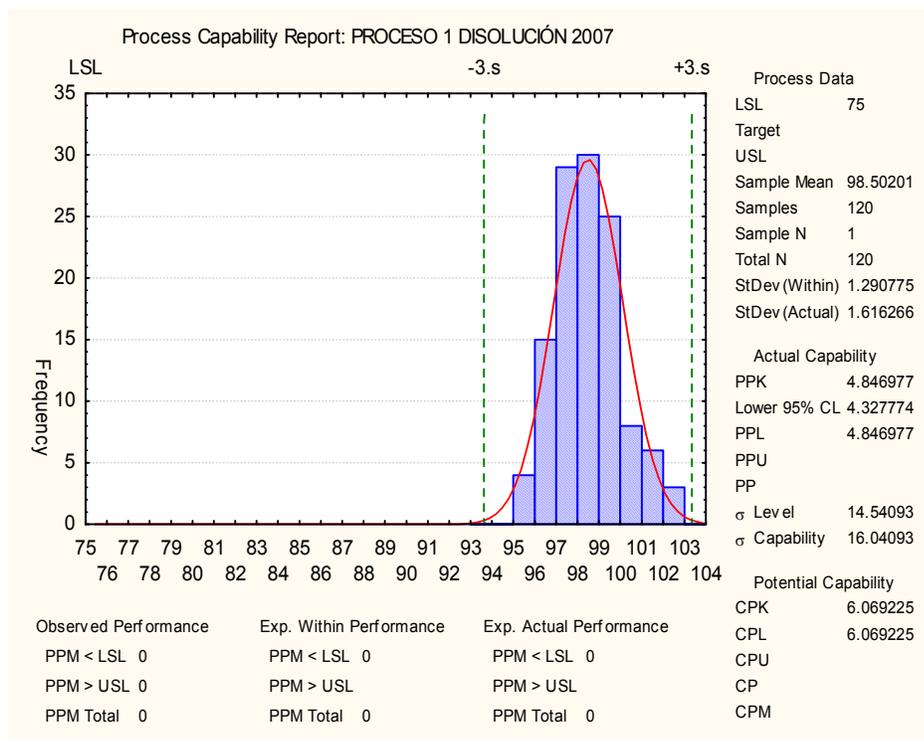


Figura No.17. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 1.

Fuente: Elaboración propia.

Figura No.18. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 2.

Fuente: Elaboración propia.

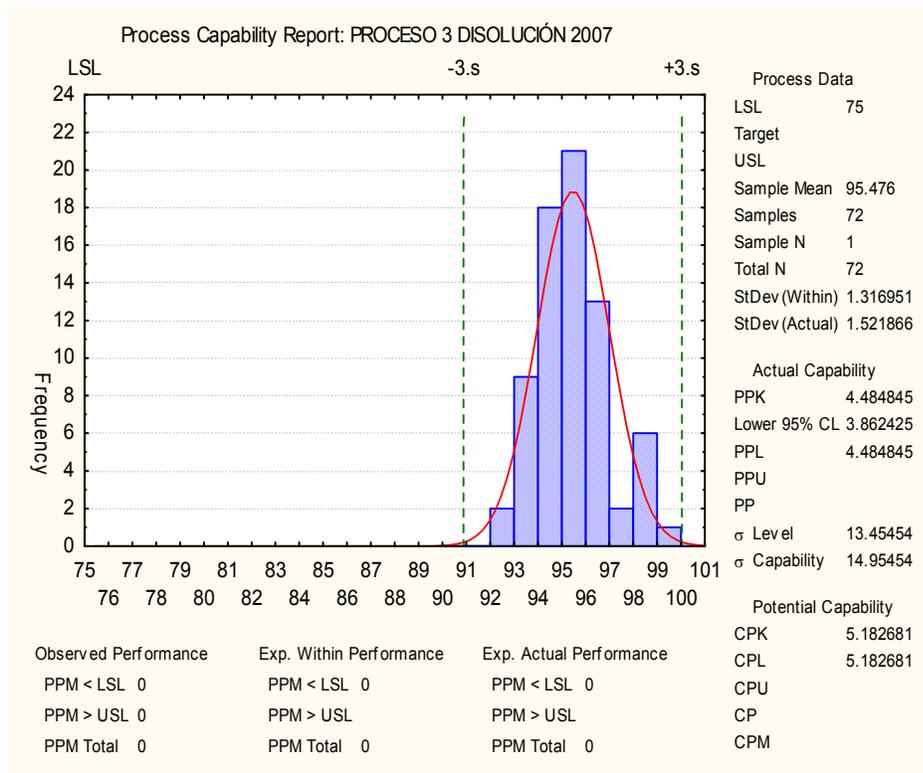
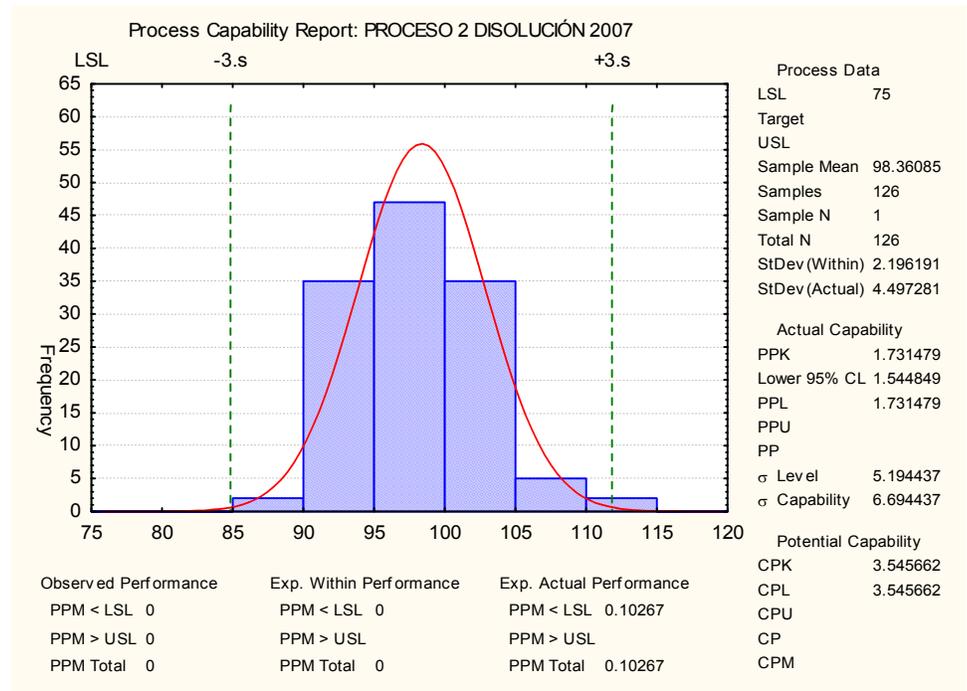


Figura No.19. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 3.

Fuente: Elaboración propia.

4.8.4.- RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN (RFE)

En el año 2007 se registraron 2 resultados fuera de especificaciones para los procesos seleccionados. El número de lotes involucrados en los resultados fuera de especificación fueron 6.

4.8.5.- DESVIACIONES

Durante el periodo de Enero a Diciembre 2007 en los procesos evaluados en este proyecto, se registraron un total de 6 desviaciones. A continuación se muestra una tabla con ejemplos de las desviaciones reportadas para los procesos evaluados.

Tabla No.17. Ejemplo de desviaciones reportadas a los procesos evaluados en el 2007.

No.	Desviación
1	Extravió de ticket de surtido por desprendimiento de la etiqueta durante el manipuleo de la documentación.
2	Error en el valor capturado de espesor.
3	Diferencia de 50 g en la tara de almacén y producción debido a un remanente de material que queda adherido al contenedor durante la verificación de tara en el área productiva.
4	El operador olvidó registrar el dato de humedad al equilibrio obtenido del equipo en el campo que solicita la instrucción de manufactura.
5	Al descargar el cálculo de peso promedio final el operador únicamente copio el dato de ticket de impresión sin corroborar datos crudos
6	Pérdida de la etiqueta del peso de unos materiales que se adicionan en el proceso.

4.8.6.- HALLAZGOS DURANTE AUDITORIAS

Durante el periodo de enero a diciembre 2007 se realizaron 4 auditorias externas, registrándose cero hallazgos críticos y mayores sobre aspectos de validación.

4.8.7.- RE-PROCESOS

En el periodo de Enero a Diciembre 2007 se registraron un total de 4 lotes reprocesados para los procesos evaluados.

4.8.8.- RECHAZOS DE LOTE

En el periodo de Enero a Diciembre 2007 se registraron un total de 2 lotes rechazados para los procesos evaluados.

4.8.9.- QUEJAS

Durante el 2007 se recibieron un total de 12 quejas para los productos evaluados, de las cuales 10 son quejas de mercado nacional y 2 son quejas de mercados de exportación.

CAPITULO V ANALISIS DE RESULTADOS

Los resultados de la investigación muestran que la falta de robustez de los procesos de validación fue debida a la combinación de múltiples factores entre los que se encuentran: ineficiente sistema de calidad, malas prácticas de fabricación (carencia de una cultura de calidad), limitado compromiso de la alta dirección con la calidad, (actividad que se reflejó a todos los demás niveles), el manejo de un enfoque tradicional para realizar las validaciones, entre otros.

Las principales observaciones detectadas durante el estudio estuvieron relacionadas con el fracaso para cumplir con criterios de aceptación en protocolos, fracaso para completar trabajo especificado en el Plan Maestro de Validación (PMV), fracaso para cumplir con procedimientos, fracaso para cumplir con políticas globales de la compañía, fracaso para administrar y documentar los cambios, pérdida de objetividad e imparcialidad para realizar las actividades de validación debido a cambios estructurales de la organización.

Como previamente se ha mencionado el evaluar la efectividad de un proceso de validación no era un proceso sencillo dado que involucra el trabajo en conjunto de diversas áreas y del buen funcionamiento de los sistemas de calidad, debido a esto en esta investigación se realizó la medición y análisis de diversas variables que permitieron determinar si los procesos validados habían presentado o no problemas en su desempeño. Los resultados de las variables de medición del estudio se limitaron solo a los tres procesos de validación evaluados.

Los resultados de la evaluación de capacidad de procesos para las variables de Uniformidad de Contenido y Disolución realizado durante el 2004 mostró que los procesos eran capaces y robustos para cumplir las especificaciones. En el caso del parámetro de Valoración se detectó que los procesos presentaban valores de C_p menores a 1.5 y C_{pk} 's con valores menores a 1, es decir, que los procesos no podían proporcionar resultados dentro de las especificaciones solicitadas sin presentar un alto

índice de fallos (no conformidades).

Por otra parte, los problemas más frecuentes detectados se asociaron con las variables operacionales (desviaciones, rechazos, quejas). Al efectuar el análisis de causa raíz se observó que los procesos de fabricación se encontraban validados y que en algunos casos los índices de capacidad de proceso eran altos; sin embargo el proceso de validación no parecía ser robusto como para garantizar que la manufactura de dichos productos se llevará a cabo de forma estable y reproducible. Este hecho fue solo el reflejo de un sistema de calidad no efectivo para la detección y control de actividades críticas de calidad. El incremento de rechazos, re-procesos y quejas debido a problemas relacionados con la calidad; eran simplemente los efectos de una deficiencia del sistema de administración de la calidad para garantizar que los productos cumplieran con las especificaciones.

Un análisis mas detallado de los procesos mostró que éstos no reflejaban el estado actual, ya que en todos los casos se detectaron diferencias entre las etapas tal cual están documentadas comparadas con los documentos técnicos oficiales y la forma real de hacer las cosas, y que éste hecho se vio reflejado en el incremento del número de desviaciones. De igual forma se detectó que los persistentes problemas de desviaciones y rechazos estaban afectando negativamente en el clima laboral de la empresa al crear constantes fricciones entre el personal e impedir el enfoque sobre las soluciones a los problemas.

La evaluación inicial mostró que el principal objetivo de la empresa farmacéutica era producir un producto en un tiempo razonable y a un mínimo costo, sin embargo es por todos conocidos que el tener un enfoque meramente productivo no es la base para lograr ser una compañía competitiva y exitosa.

Los resultados del presente estudio también mostraron que existen algunas áreas que pueden influir de forma significativa para que la validación no sea un proceso rentable en una compañía y que frecuentemente no reciben una adecuada atención. En este

caso particular la administración de la empresa estaba enfocada en la reducción de gastos y el incremento de producción. Este enfoque de la alta dirección ocasionó que se restara importancia a las actividades de validación, ya que la gente está influenciada bajo la “sombra de sus líderes”. No hay otra forma conocida de definir la participación de la alta dirección como no sea con palabras tan vagas como compromiso o implicación. De acuerdo a los resultados de la investigación la principal falla de la alta dirección fue el no suministrar los recursos necesarios para que la validación de procesos y en general el sistema de calidad de la empresa fuera efectivo. Una falla de este tipo envió un mensaje negativo a los demás niveles; ya que al no suministrar éstos recursos o apoyos, sólo se percibió que los objetivos de calidad no tenían la prioridad que tenían otros objetivos a los que sí les había asignado recursos. Es importante mencionar que las soluciones o los cambios propuestos durante el presente proyecto se aceleraron en gran medida cuando la alta dirección manifestó su reconocimiento y atención a los individuos que hicieron contribuciones específicas a los cambios. Por lo que es de gran valía que las empresas tomen en consideración el impacto de los controles administrativos internos y que éstos se encuentren diseñados específicamente para los temas de calidad y BPF, por ejemplo, que la empresa cuente con políticas de calidad claras, con sistemas de comunicación adecuada, sistemas de revisión periódica de desempeño de la calidad; ya que a pesar de que los controles administrativos no son específicamente requeridos por la regulación en las BPF, los efectos en cambios de estructura organizacional, resourcing, priorización, funcionamiento de la administración y sistemas incentivos pueden afectar en el estatus de cumplimiento de un proceso de validación o pueden tener un efecto negativo significativo en el cumplimiento de la calidad.

El principal riesgo de no tener un eficiente sistema de calidad, son los costos asociados con el no cumplimiento como son, los rechazos, reprocesos, recalls de producto (retiro de producto del mercado); ya que a una compañía le toma una vida entera construir una reputación, veracidad y confianza por sus consumidores; por lo que un evento de estos puede destruir la reputación de la empresa ocasionando un descenso en las ventas. Las evaluaciones financieras realizadas mostraron por ejemplo que el costo en

el entrenamiento de personal era mínimo comparándolo con el de las pérdidas producidas como resultado de un entrenamiento inadecuado. En este caso para corregir los errores y malas prácticas operativas observadas se establecieron programas de capacitación a los empleados para ayudar a reducir los errores en el proceso de fabricación, reducir el tiempo en la corrección de errores en la documentación y la disminución de costos por la corrección de procesos y no apego a las buenas prácticas. Fue a través de un correcto entrenamiento del personal que la empresa ha depositado ahora en sus empleados la responsabilidad de proteger los beneficios de la misma. Un personal entrenado y calificado es el elemento clave en cualquier proceso, ya que tiene un impacto directo sobre la eficiencia y productividad. Y es que es prácticamente imposible que un sistema de calidad funcione si el personal no tiene una cultura de calidad que lo soporte y sin un sistema de calidad no es posible validar procesos. El crear una cultura de calidad entre el personal es un proceso largo y complejo, y en este caso en particular fue necesario informar al corporativo a nivel internacional sobre los resultados del presente estudio, con el objeto de que se aprobaran las acciones correctivas; así como para que apoyaran el desarrollo de los proyectos clave identificados. Adicionalmente fue necesario establecer programas de comunicación y difusión para remover barreras al cambio.

Los resultados también mostraron que el diseño organizacional y la estructura de reporte de la unidad de control de calidad son de suma importancia para el correcto funcionamiento de las actividades de calidad. Por ejemplo en este caso las actividades de validación no se podían realizar con objetividad debido a la influencia o conflictos de interés de la empresa, en otras palabras, la independencia operacional y organizacional son muy importantes para el correcto funcionamiento del sistema de calidad. Sin embargo es importante señalar que es posible que aun con una estructura apropiada también se puedan tener fallas en la ejecución. Como se observó en la presente investigación era importante que cada persona con responsabilidades de BPF en la organización tuviera un claro entendimiento de lo que se esperaba de él o ella. La evaluación realizada mostró que algunos de los roles se traslapaban o que muchas de las actividades ni siquiera se cubrían; lo cual provocó la duplicación de esfuerzos y

conflictos. A través de la implementación de las soluciones propuestas, la alta dirección se aseguró que todas las responsabilidades de cumplimiento se asignaran apropiadamente y que fueran entendidas. Es importante mencionar que estas responsabilidades deben ser revisadas periódicamente porque los cambios de responsabilidades en las empresas involucran la creación de huecos o inconsistencias, y es importante contar con un sistema de priorización de carga de trabajo, para asegurar que el tiempo e importancia de las tareas se completan de acuerdo a lo señalado en un programa.

De igual forma, debido a los grandes retos que actualmente enfrentan las empresas farmacéuticas, la inminente necesidad de hacer más con menos recursos ha orillado a las empresas a realizar múltiples recortes de personal. Con respecto a este punto, los resultados de la investigación mostraron que es fundamental que se ejecute una evaluación de riesgo que permita identificar los posibles efectos de contar con menos gente en las áreas productivas y de calidad previo a cualquier cambio. La alta dirección debe asegurar no solo que hay suficiente gente para realizar las actividades mínimas de BPF solicitadas, sino también que ellos están apropiadamente calificados. Si el personal es insuficiente, el riesgo de incumplimiento se podría incrementar por ejemplo por enfermedad o vacaciones de algún operador o si una persona deja la compañía. Por lo que es necesario que se considere el desarrollo de reemplazos del personal para tareas críticas de BPF e incluir esta información en los planes de sucesión.

Por otra parte, otro grave problema detectado en el estudio fue que se tenía el enfoque tradicional de la validación el cual establecía que una vez validado un proceso éste no cambiaba y que para validar un producto era suficiente con la fabricación de tres lotes de escala comercial. Este tipo de enfoque provocaba que la mayor parte del personal considerara a la validación como requisito normativo, por lo que ésta no tenía trascendencia a nivel de proceso. El problema fue que las actividades de validación habían estado centradas solo en la documentación, en vez de asegurar la calidad. Aunque el cumplimiento de las disposiciones legales es importante, la principal razón para validar un proceso es garantizar la calidad de un producto. La validación no se

debe ver únicamente como un requisito para poder registrar un producto ante la autoridad sanitaria. Así mismo también es importante mencionar que a pesar de que un producto tenga un buen diseño y desarrollo de proceso no es posible asegurar que la fabricación de tres lotes comerciales sea suficiente para considerar aun proceso validado, ya que algunas veces este necesitará ajustes o cambios. Es aquí donde el análisis estadístico de la información recolectada durante la producción rutinaria es importante para detectar los problemas a través de un análisis de tendencias y así mismo establecer acciones correctivas antes de que los problemas ocurran. El cambio en el enfoque de validación fue un proceso complicado; ya que todo cambio siempre implica resistencia del personal a realizar nuevas actividades o a realizar las mismas actividades de forma diferente. Adicionalmente, es necesario un estricto control del proceso para asegurar la calidad del producto, no es posible controlar adecuadamente un proceso sin conocer a fondo las posibilidades del mismo, por lo que el personal de validación durante el diseño debe enfocar la mayoría de los esfuerzos en instalaciones, equipos, componentes, métodos y el establecimiento de rangos de parámetros críticos del proceso. Fue a través de un entrenamiento técnico del personal de validación que se elaboraron protocolos y reportes bien definidos que ahora consideran y evalúan todos los pasos críticos del proceso, para que este sea capaz de dar resultados consistentes, dando lugar a productos de calidad que cumplen con especificaciones.

La validación es un elemento crítico de una organización y al igual que las demás áreas debe ser reconocida, entendida y ejecutada para beneficio de la misma. El proceso de validación, en sí, no fue creado para mejorar los procesos, sino para proporcionar evidencia de que el proceso se lleva a cabo de manera adecuada. Una validación permite conocer mejor el proceso, ya que durante la validación se pueden detectar los pasos críticos fundamentales para obtener un producto de calidad. En teoría un proceso validado y controlado, ocasionará menos problemas durante la manufactura rutinaria, menos rechazos, re-procesos y re-análisis de lotes, así mismo disminuir el riesgo de no cumplir con requerimientos regulatorios; ya que un proceso controlado y científicamente estudiado evita que los productos defectuosos sean enviados al cliente, por tanto se evitan recalls y quejas. Sin embargo en la práctica la validación no debe considerarse

como un proceso que arregla cualquier problema que se presente. Algunas de las limitaciones prácticas son el personal, la disponibilidad de instalaciones y equipo, costos, tecnología inadecuada, etc. No existe un programa efectivo de Garantía de Calidad sin validación, además esto es cíclico y se retroalimenta. La validación es fundamental para las Buenas Prácticas de Manufactura y para cualquier programa de garantía de calidad. La validación es el alma de las BPF's, sin procesos validados y controlados es imposible producir productos de calidad de una manera consistente. Comparando los resultados obtenidos durante los años 2004 y 2007 se observa que el índice de capacidad de los procesos se incrementó en todos parámetros evaluados, así mismo que la frecuencia y número de todas las variables operacionales disminuyó en todos los casos. Es posible decir, que la investigación realizada permitió determinar las deficiencias del sistema de calidad, así como las causas por las cuales los procesos de validación no estaban siendo efectivos; de igual forma los resultados permitieron establecer los requerimientos mínimos para el cumplimiento. Este análisis estuvo enfocado en entender las reglas, entender los productos, entender los sistemas de la empresa, documentar lo que era requerido, administrar controles apropiados y realizar una revisión periódica de la información, mediante la evaluación de los puntos antes mencionados fue posible plantear soluciones a los principales problemas asociados con la validación.

Finalmente también es necesario mencionar que los controles administrativos son sumamente importantes para llevar a cabo el mantenimiento de un estado de cumplimiento y para el éxito de cualquier sistema de calidad, sin el completo soporte de la administración, el mejor esfuerzo de mantener un exitoso sistema de calidad fallará. El sabio uso de los controles administrativos no solo asegurará el cumplimiento sino también protegerá a la empresa y a su personal ejecutivo de un riesgo regulatorio. En resumen, un control de calidad efectivo requiere de relaciones humanas efectivas incluyendo planificación satisfactoria de la organización y prácticas y rutinas administrativas sólidas.

CAPITULO VI. CONCLUSIONES

El que un proceso se encuentre validado, no es garantía de que éste cumpla con las especificaciones que le aplican de manera estable y reproducible; por lo que es probable que presente problemas de calidad.

Los resultados del estudio demuestran que no es posible confiar o presuponer que los procesos se comportarán como se supone deben comportarse solo por el hecho de que estén validados. De acuerdo con los resultados del estudio, el principal problema con respecto a la validación fue que las actividades de validación se centraron en la documentación, en vez ser actividades que ayudaran a garantizar la calidad de manera práctica. En teoría el desarrollo del proceso de validación deriva específicamente del hecho que el ejercicio de validación nunca se encuentra diseñado para fracasar. En este caso el fracaso para llevar a cabo el proceso formal de validación es el resultado de no entender la capacidad de los procesos, en otras palabras, de no entender los requerimientos operacionales.

Así mismo los resultados del presente estudio también muestran que la influencia de los controles administrativos (ejemplo, sistema de administración, políticas de calidad, sistemas de comunicación, sistemas de revisión periódica de desempeño de la calidad, etc.) pueden afectar de forma significativa para que la validación no sea un proceso robusto y rentable para la compañía y que es necesario que las empresas tomen en consideración el impacto de dichos controles, ya que a pesar que de que éstos no son específicamente requeridos por la regulación de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), los efectos de cambios en dichos controles pueden tener un efecto negativo significativo en la validación y en el cumplimiento de la calidad en general.

Técnicamente muchos de los problemas de la calidad son extremadamente complejos. En ocasiones, una buena disposición, una organización, y un espíritu de equipo entre el personal (aunque de bastante importancia) no pueden resolver por sí solos los problemas. Se necesita del apoyo de las técnicas de control de calidad para auxiliar en

esta tarea. En el presente estudio se utilizaron herramientas de la calidad sencillas basadas en la observación de los procesos y análisis estadístico de datos registrados. Los datos colectados permitieron realizar un diagnóstico real y una adecuada valoración del impacto de los hallazgos; así como identificar las áreas de oportunidad y la variación en procesos asociados a procesos de fabricación “validados”. De igual forma fue posible monitorear la organización actual y la administración del sistema de calidad para identificar fortalezas, debilidades, oportunidades, riesgos, puntos de confusión que tienen impacto directo en la entrega del producto.

CAPITULO VII. ANEXOS**ANEXO 7.1****ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

Siglas	Significado	Traducción
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación.	
GMP	Good Manufacturing Practices	Buenas Prácticas de Fabricación.
FDA	Food and Drug Administration	Administración de Alimentos y Medicamentos
CFR	Code of Federal Regulations	Código de Regulaciones Federales
NOM	Norma Oficial Mexicana	
R & D	Research & Development	Investigación y Desarrollo
DQ	Design Qualification	Calificación de Diseño
IQ	Instalation Qualification	Calificación de Instalación
OQ	Operational Qualification	Calificación de Operación
PQ	Performance Qualification	Calificación de Funcionamiento
SPC	Statistical Process Control	Control Estadístico de Proceso
LSE	Limite Superior de Especificación	
LIE	Limite Inferior de Especificación	
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos
ISPE	International Society of	Sociedad Internacional de Ingeniería

	Pharmaceutical Engineering	Farmacéutica
ONDC	Office of New Drug Chemistry	Oficina de Química de Nuevos medicamentos.
PNO	Proceso Normalizado de Operación	
PDP	Plan de Desarrollo Personal	

ANEXO 7.2**LISTA DE FIGURAS**

Figura No.1. Ciclo de vida de la validación	7
Figura No.2. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 1.	41
Figura No.3. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 2.	42
Figura No.4. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 3.	42
Figura No.5. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 1.	43
Figura No.6. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 2.	44
Figura No.7. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 3.	44
Figura No.8. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 1.	45
Figura No.9. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 2.	46
Figura No.10. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 3.	46
Figura No.11. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 1.	66
Figura No.12. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 2.	66
Figura No.13. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido del proceso de fabricación 3.	67
Figura No.14. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 1.	69
Figura No.15. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 2.	70

Figura No.16. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de valoración del proceso de fabricación 3.	70
Figura No.17. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 1.	73
Figura No.18. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 2.	74
Figura No.19. Gráfico de capacidad de proceso para el parámetro de disolución del proceso de fabricación 3.	74

ANEXO 7.3
LISTA DE TABLAS

Tabla No.1. Estadística descriptiva y análisis de capacidad para el parámetro de uniformidad de contenido durante el periodo 2004.	41
Tabla No.2. Estadística descriptiva y análisis de capacidad para el parámetro de valoración durante el periodo 2004.	43
Tabla No.3. Estadística descriptiva y análisis de capacidad para el parámetro de disolución durante el periodo 2004.	45
Tabla No.4. Ejemplo de desviaciones reportadas a los procesos evaluados en el 2004.	47
Tabla No.5. Listado con las características de la solución ideal.	53
Tabla No.6. Listado con las soluciones generales.	54
Tabla No.7. Listado de proyectos y áreas responsables de ejecución de proyectos.	60
Tabla No.8. Resultados estadísticos de la “prueba de F” para el parámetro de uniformidad de contenido comparando los datos obtenidos durante los años 2004 y 2007.	63
Tabla No.9. Resultados estadísticos de la “prueba de t” para el parámetro de uniformidad de contenido comparando los datos obtenidos durante los años 2004 y 2007.	64
Tabla No.10. Tabla comparativa de los resultados de capacidad de proceso para el parámetro de uniformidad de contenido durante el periodo 2004 - 2007.	65
Tabla No.11. Resultados estadísticos de la “prueba de F” para el parámetro de valoración comparando los datos obtenidos durante los años 2004 y 2007.	67
Tabla No.12. Tabla comparativa de los resultados de capacidad de proceso para el parámetro de valoración durante el periodo 2004 - 2007.	68
Tabla No.13. Tabla comparativa de los resultados de capacidad de proceso para el parámetro de valoración durante el periodo 2004 – 2007.	69
Tabla No.14. Resultados estadísticos de la “prueba de F” para el parámetro de disolución comparando los datos obtenidos durante los años 2004 y 2007.	71

Tabla No.15. Tabla comparativa de los resultados de capacidad de proceso para el parámetro de disolución durante el periodo 2004 - 2007.	72
Tabla No.16. Tabla comparativa de los resultados de capacidad de proceso para el parámetro de disolución durante el periodo 2004 – 2007.	73
Tabla No.17. Ejemplo de desviaciones re portadas a los procesos evaluados en el 2007.	75

ANEXO 7.4

HERRAMIENTA DE LLUVIA DE IDEAS

Propósito: Establecer un método que grupos de trabajo generen creativa y eficientemente una gran cantidad de ideas sobre algún tema, libre de crítica y juicio.

Cuando utilizarla

Usualmente es utilizada en grupo cuando es necesario generar muchas ideas; ellas pueden ser soluciones, causas o datos.

Es importante tener en mente que muchas soluciones a problemas complejos vienen de ideas que podrían parecer locas al inicio, así que la lluvia de ideas esta diseñada para enfrentar pensamientos e ideas locas.

Reglas para la lluvia de ideas

1. NO CRITICAR

No debe haber críticas de cualquier idea aportada durante una sesión.

2. LIBRE EXPRESIÓN

Fomentar la libre expresión para alentar a la gente a traer ideas sin importar si son impracticadas. Para registrar las ideas anotarlas en un Post-it la idea y entregar al coordinador (usar Post-it por idea).

3. CANTIDAD

Tomar ideas generadas previamente y utilizarlas para promover más cantidad de ideas.

4. REGISTRAR TODAS LAS IDEAS

Se debe escribir cada idea. Es posible se puede escribir una misma idea pero expresada en forma diferente. Es importante asegurar que el grupo puede ver la lista de ideas que esta siendo compilada.

Pasos para correr una tormenta de ideas:

Paso 1:

Re-forzar las reglas de la lluvia de ideas. Puede ser fácil asumir que todos han entendido el concepto de la lluvia de ideas pero es necesario asegurar que es así.

Paso 2:

Escribir el tema para el cual se dará la lluvia de ideas. Asegurar que el enunciado está claramente establecido y que todos lo entienden para garantizar que el grupo permanecerá enfocado en ese tema.

Paso 3:

Comenzar a generar las ideas, de forma estructurada cada persona en forma consecutiva aportará una idea. Dejar que las ideas fluyan y asegurar que todos están involucrados y que se registra la idea conforme se realiza.

Una vez que las ideas han comenzado a fluir el coordinador tratará de re-frasear el tema para obtener ideas desde un ángulo diferente.

Paso 4:

Registrar todas las ideas y asegurar que la lista es visible para todos los miembros del grupo.

Paso 5:

Organizar las ideas por temas y evaluarlas para decidir si son prácticas o si serán rechazadas.

ANEXO 7.5**HERRAMIENTA DE DIAGRAMA DE CAUSA EFECTO**

Propósito: Determinar la causa raíz de un problema para que las soluciones tengan impacto sobre el problema real y no solo sobre los efectos del problema.

Cuando utilizarlo

Cuando se necesite explorar, identificar y desplegar gráficamente en más detalle todas las posibles causas raíz o variables relacionadas a un problema, condición o proceso. El diagrama de causa efecto también puede ser utilizado como una herramienta para generar soluciones.

Construcción:**Paso1:**

Definir cual es el problema a resolver o las variables de proceso a identificar.

Para una herramienta de resolución de problemas, colocar el enunciado del problema que mejor describe el tema del cual se pretende determinar la causa raíz. Este enunciado debe describir el problema de forma concisa y clara. El enunciado debe ser bien entendido por todos. Asegurar que el enunciado del problema no parezca una sugerencia o solución.

Si se utiliza la herramienta para identificar variables en un proceso entonces escribir el nombre del proceso.

Paso 2:

Colocar el enunciado del problema/nombre del proceso en el cuadro y trazar una línea la cual será la línea base del diagrama.

ENUNCIADO DEL
PROBLEMA/PROCESO

Paso 3:

Categorizar las causas. Las causas pueden ser determinadas por:

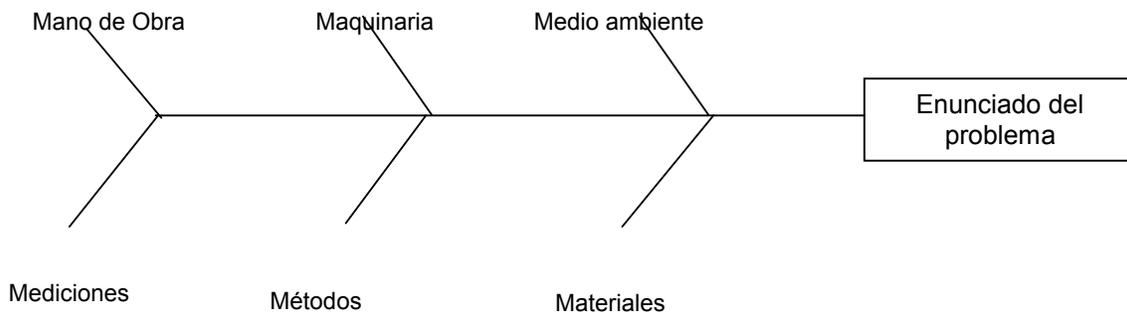
- a) Representar cada paso en el proceso involucrado (Clasificación del proceso tipo diagrama de pescado) o
- b) Decidir las causas mayores para la resolución de problemas y entonces preguntar ¿Porqué sucede cada causa mayor? (un análisis de dispersión tipo diagrama de pescado).

Paso 4:

Desde la línea base dibujar líneas perpendiculares para cada causa mayor o pasos en el proceso.

Para la clasificación de un proceso tipo diagrama de causa efecto, identificar un máximo de 6 a 8 categorías para asegurar el mayor número de clases.

La forma mas común para agrupar las causas mayores es bajo la categoría de las 6 M: Mano de obra/ Maquinas/ Mediciones/ Métodos/ Materiales/ Medio Ambiente.



Paso 5:

Generar el mayor número de causas para construir el diagrama. Estas causas pueden venir de lluvia de ideas o colección de datos.

Los miembros del grupo deben también establecer en cual categoría va cada causa. Si los miembros no saben en que categoría va una causa, entonces el coordinador deberá

decidir con la sugerencia de todos.

Paso 6:

Asegurar que se siguen las reglas de la lluvia de ideas para conseguir las mejores ideas.

Paso 7:

Colocar las causas obtenidas de la lluvia de ideas en las categorías apropiadas.

Paso 8:

Para cada causa obtenida preguntar repetidamente, ¿Porqué sucedió?, esto dará una mayor profundidad al entendimiento del problema y ayudará a identificar causas adicionales.

Paso 9:

Verificar que los aspectos de la causa correspondan con la categoría, si no corresponden, entonces crear una nueva categoría para esa causa raíz.

Interpretación

Para cada causa raíz

- Revisar las causa que aparecen repetidamente
- Revisar pistas obvias – por ejemplo la categoría que tiene la mayoría de las causas.
- Seleccionar causas claves por consenso a través de un proceso no estructurados o estructurado por mayoría de votos.
- Colectar datos, revisar hojas u otros formatos para determinar frecuencias relativas y ponderar las diferentes causas.
- Revisar y/o confirmar el diagrama completo con los datos colectados.

ANEXO 7.6

HERRAMIENTA DE DIAGRAMA DE INTERRELACIONES

<p><u>Propósito</u>: Determinar la relación entre las causas raíces de un problema e identificar las causas raíces mas importantes.</p>

Cuando utilizarla

Se utiliza para identificar, analizar y clasificar sistemáticamente las relaciones entre las causas y efectos entre todos los puntos evaluados. También se utiliza para determinar las principales causas raíces de un problema.

Construcción:

1. Colocar todas las causas en un diagrama, acomodadas de forma circular (en caso de haber demasiadas causas raíces, es posible utilizar una lluvia de ideas para establecer las principales causas).
2. Revisar cada una de las causas con las otras y determinar si tienen relación, en caso de haber relación dibujar una flecha (siempre dibujar la flecha en dirección en la que se esta realizando la evaluación).

Interpretación

Contar el número de flechas de entrada (in) y de salida (out) para cada causa. La causa con mayor número de flechas de salida se considera que es la causa con mayor impacto negativo sobre el problema.

ANEXO 7.7

HERRAMIENTA DE DIAGRAMA DE PARETO

Propósito: Enfocar esfuerzos sobre los problemas que ofrecen el mayor potencial de mejora, mostrándolo en un gráfico de frecuencia relativa.

Cuando utilizarlo

Este puede ser utilizado para ayudar a enfocar las causas que tendrán el mayor impacto si se resuelven. Este despliega la importancia relativa en un sencillo formato visual, fácil de interpretar.

Mediante el Diagrama de Pareto se pueden detectar los problemas que tienen más relevancia mediante la aplicación del principio de Pareto (pocos vitales, muchos triviales) que dice que hay muchos problemas sin importancia y pocos que realmente son graves; esto es lo que conocemos como la regla 80-20. El diagrama de Pareto muestra la frecuencia relativa de las fuentes para proveer una herramienta de priorización que ayuda a organizar el proceso y mejorar las actividades.

Construcción:

Paso 1:

Definir cual problema que se quiere tratar.

Paso 2:

Escoger las causas o problemas que serán monitoreados, comparados y clasificados. Estas causas pueden obtenerse con la herramienta de lluvia de ideas.

Para la lluvia de ideas preguntar cuales podrían ser las causas típicas, tipos o problemas alrededor del área del problema general. Colectar todas las ideas y entonces escoger los temas principales.

Paso 3:

Escoger las unidades de medición para cada tema, normalmente son unos de esos.

- Tiempo, Frecuencia, Costo, Tamaño, Errores

Paso 4:

Escoger el período de tiempo para ser estudiado.

Paso 5:

Colectar los datos necesarios de cada categoría de problema ya sea que en el momento se colecten o por revisión de datos históricos.

Paso 6:

Poner los datos entro de una tabla reflejando las unidades de medida y su porcentaje del total con respecto a todos.

Paso 7:

Comparar la frecuencia relativa de cada categoría de problema.

Paso 8:

Construir la gráfica.

Colocar las categorías de problemas a largo del eje horizontal

En el inicio del eje colocar la categoría problema que tiene el valor más alto de la unidad de medición de los datos compilados. Posteriormente colocar la categoría que le sigue en el valor mas alto y así sucesivamente hasta agotar todas las categorías.

Sobre el eje vertical colocar los números de medición de frecuencia de cada categoría de problema.

Si se comenzó con más de 5 o 6 categorías es posible agrupar las otras categorías restantes en otras categorías.

Paso 9:

Dibujar la línea del porcentaje acumulado. Verificar que las primeras causas contribuyen en porcentaje mayor que todas las demás causas.

Nota: asegurar que los datos son analizadas con las correctas unidades de medición para poder visualizar el efecto real.

Interpretación

Generalmente las barras más altas indican la mayor contribución al problema general. Así que normalmente estas categorías se escogen primero para ser tratadas.

El diagrama final no pondera las causas de acuerdo a su importancia. Las personas que participen en la elaboración del diagrama deberán contar al menos con algunas herramientas de aprendizaje organizacional, por ejemplo el trabajo en equipo, enfoque en la búsqueda de causa raíz, etc.

ANEXO 7.8

HERRAMIENTA DE DIAGRAMA ENTRADA-PROCESO-SALIDA

<p><u>Propósito</u>: Representar visualmente un proceso o actividad e ilustrar la relación entre las entradas y salidas.</p>

Cuando utilizarlo

Para clarificar sobre salidas esperadas de un proceso o actividad y ser capaz de proveer las entradas apropiadas. Para ilustrar como las variables de entrada determinan las variables de salida.

Construcción:

Paso 1:

Definir el proceso o actividad. Estos podrían ser colocados los pasos de manufactura unos procesos de presupuestos o una junta.

Paso 2:

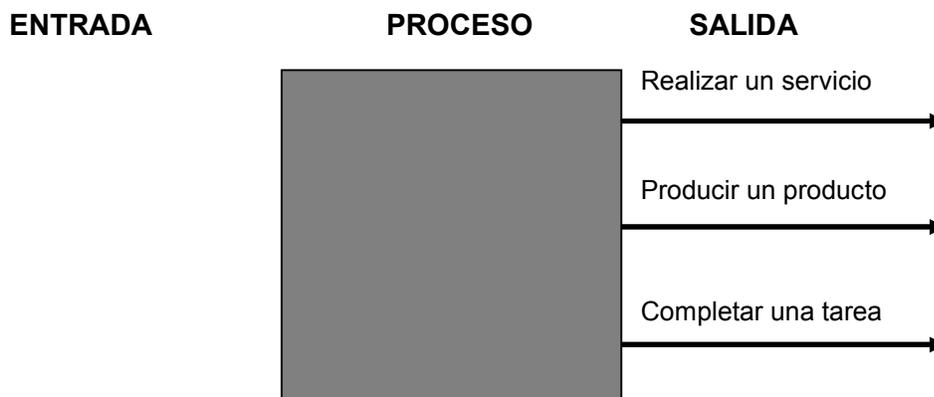
Decidir sobre las salidas, esto puede ser realizar un servicio, completar una tarea o producir un producto. Específicamente se deben colocar las características de calidad finales del producto, servicio o tarea.

Las salidas usualmente deben ser definidas desde la perspectiva del cliente.

A continuación se mencionan algunas preguntas que pueden ayudar a definir las salidas

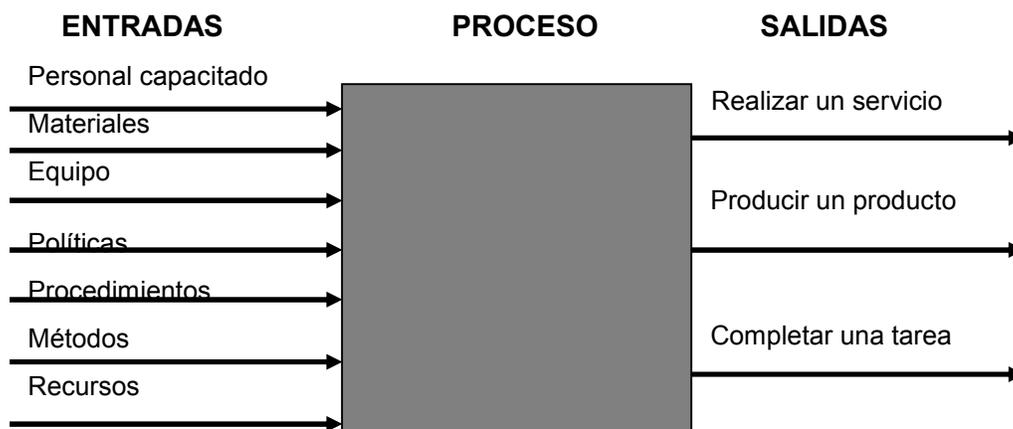
- ¿Qué hace este proceso valioso para el cliente?
- ¿Qué define este proceso como bueno o malo desde el punto de vista del cliente?

EPS



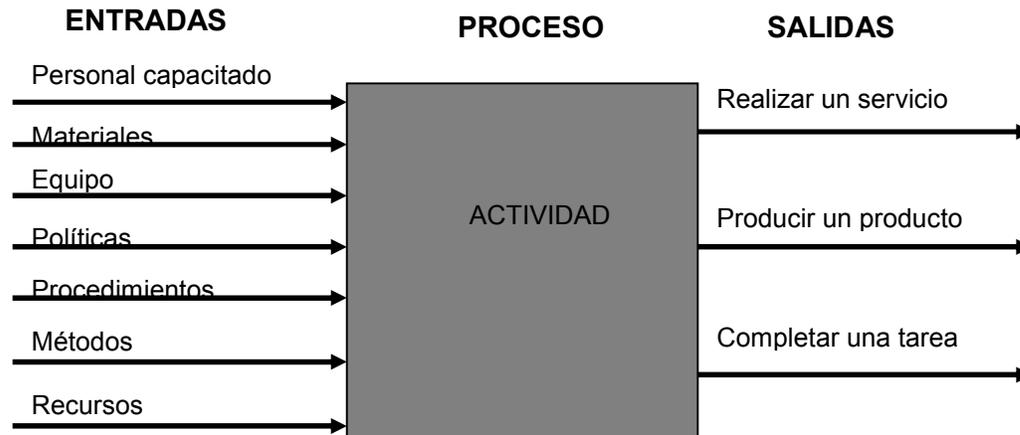
Paso 3:

Una vez que se han determinado las salidas, es necesario establecer entradas que son todas aquellas actividades, materiales, gente, equipos, servicios, etc., que tengan un efecto en las salidas deseadas.



Paso 4:

Una vez que se han determinado las entradas y salidas del diagrama es necesario colocar el proceso/producto/actividad que se va a realizar. Este proceso describe la relación entre lo que necesitas hacer en tus entradas para conseguir las salidas esperadas.



Interpretación

Un diagrama EPS es útil en proveer un gran panorama del proceso. Es bueno para tener un entendimiento común de todos los requerimientos para llevar a cabo un proceso o actividad.

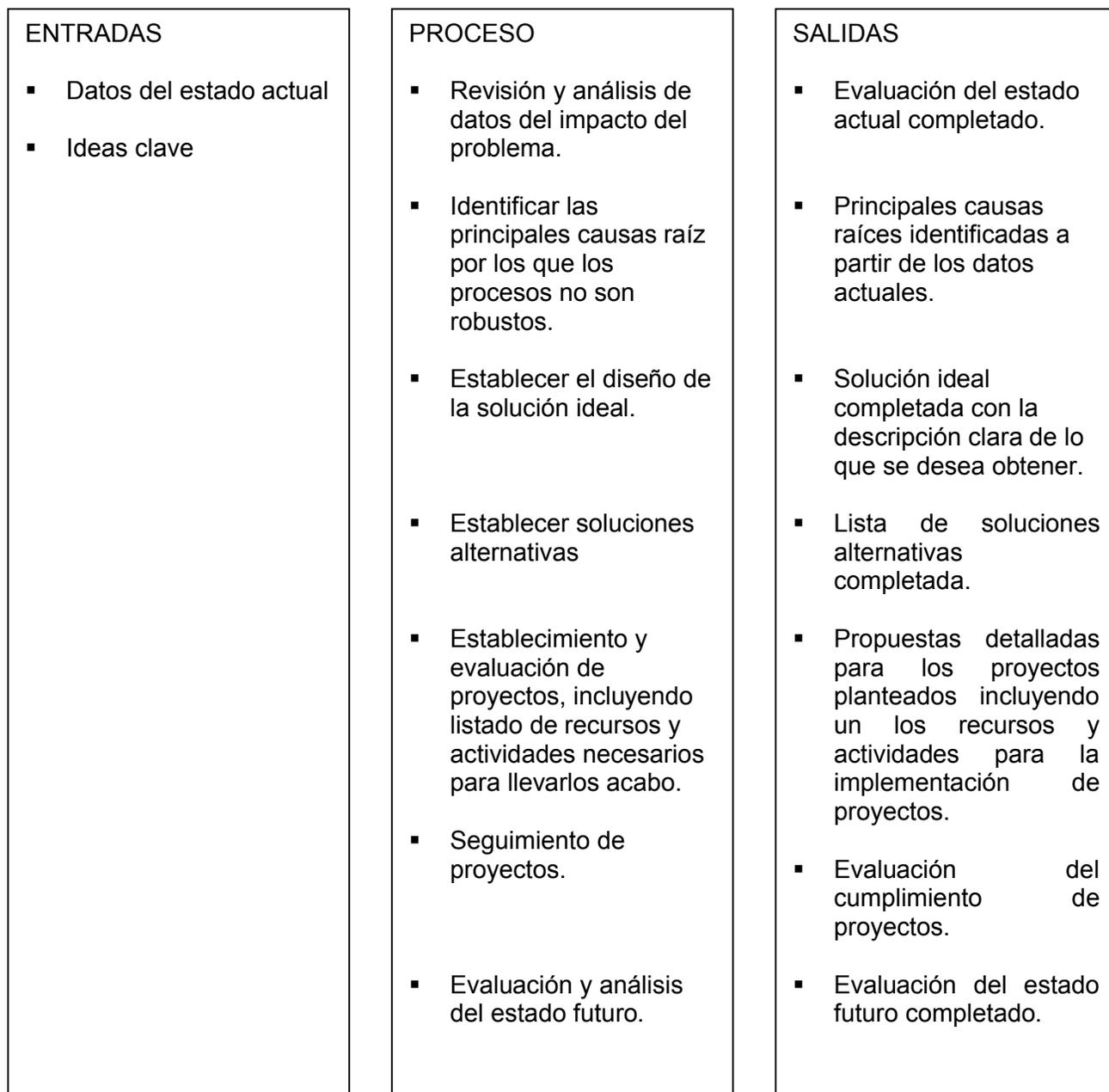
Beneficios de utilizar diagramas de EPS

- El organizador sabe que quiere llevar a cabo.
- Asegurar que toda la información de soporte y recursos están listos para comenzar la actividad.
-

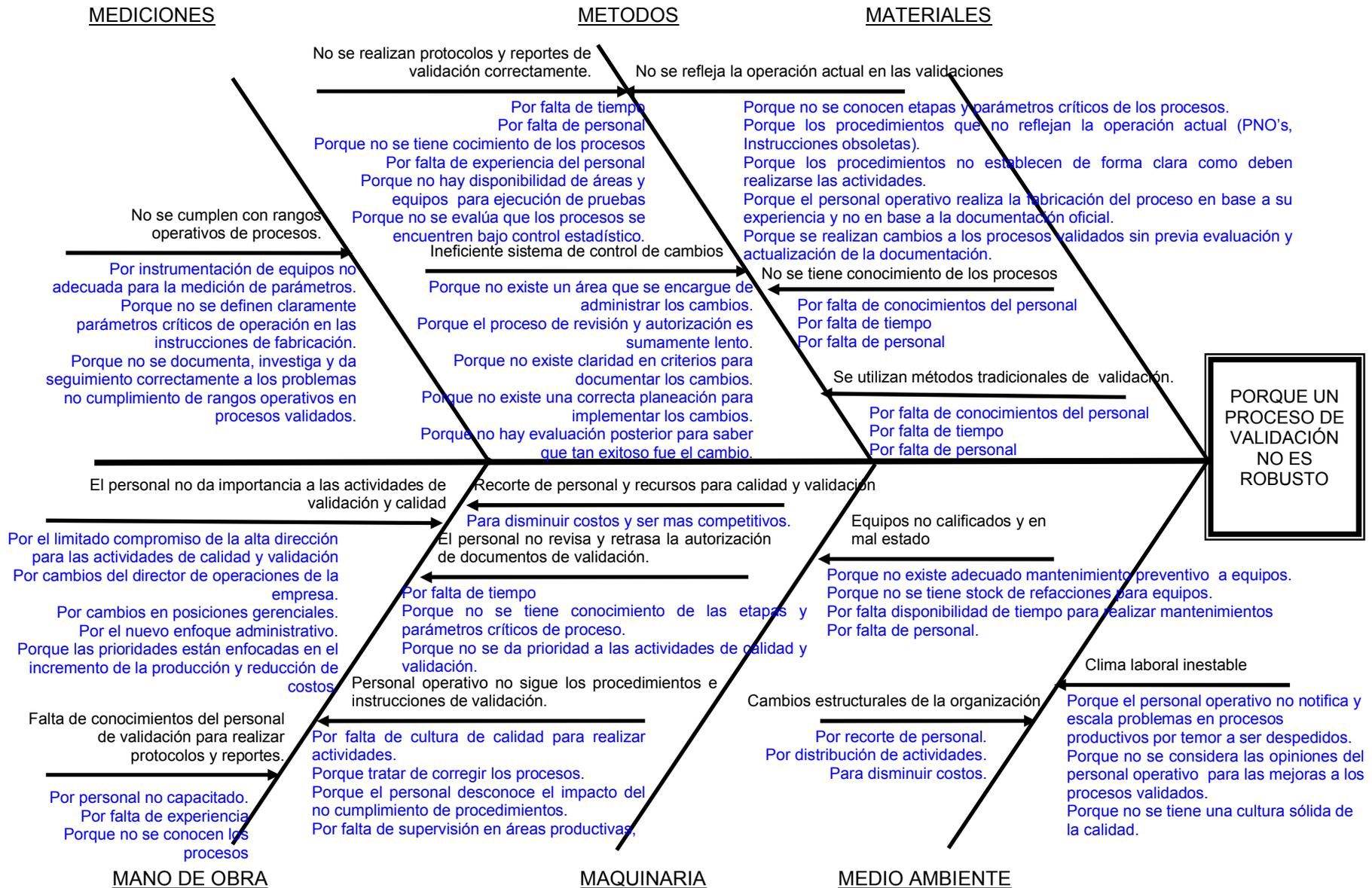
Determinar un proceso específico que marque todos los recursos para llegar al resultado esperado.

ANEXO 7.9

DIAGRAMA PROCESO-ENTRADA-SALIDA (RESULTADOS DEL ESTUDIO)



ANEXO 7.10
DIAGRAMA DE CAUSA – EFECTO (RESULTADOS DEL ESTUDIO)



ANEXO 7.11

DIAGRAMA DE INTER-RELACIONES (RESULTADOS DEL ESTUDIO)

A continuación se muestra el diagrama de Interrelaciones realizado para identificar la interrelación de las causas raíces.

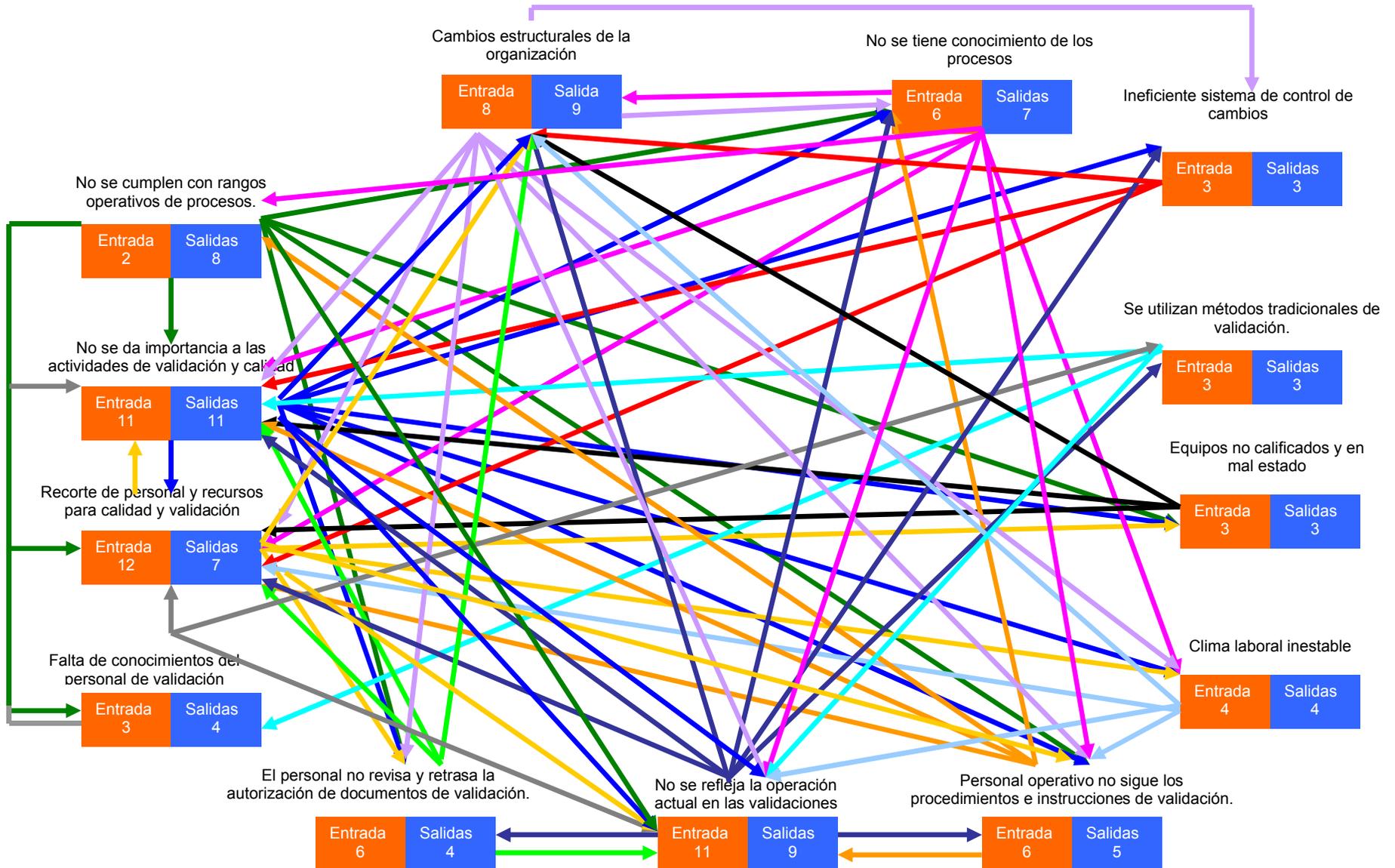


Tabla No.1. Evaluación de la Interrelación de las causas raíces

Principales Causas-Raíces por las que los procesos validados no son robustos	Entradas	Salidas	Total
No se cumplen con rangos operativos de procesos.	2	8	10
No se realizan protocolos y reportes de validación correctamente.	5	7	12
Cambios estructurales de la organización	8	9	17
No se tiene conocimiento de los procesos.	6	7	13
Ineficiente sistema de control de cambios	3	3	6
Se utilizan métodos tradicionales de validación.	3	3	6
Equipos no calificados y en mal estado	3	3	6
Clima laboral inestable	4	4	8
Personal operativo no sigue los procedimientos e instrucciones de validación.	6	5	11
No se refleja la operación actual en las validaciones	11	9	20
El personal no revisa y retrasa la autorización de documentos de validación.	6	4	10
Falta de conocimientos del personal de validación para la realización de protocolos y reportes.	3	4	7
Recorte de personal y recursos para calidad y validación	12	7	19
No se da importancia a las actividades de validación y calidad	11	11	22

Como se observa en la tabla anexa todas las causas raíces se encuentran relacionadas, de acuerdo a la información obtenida se detecta que al menos se tienen 4 causas raíces con un gran efecto o impacto sobre el resto de las otras causas, ya que el número de interacciones que presentan es mayor a 15 (entradas-salidas).

Es importante mencionar que las causas que presentan mayor número de salidas se consideran como aquellas que tienen mayor impacto negativo en el problema.

ANEXO 7.12

DIAGRAMA DE PARETO (RESULTADOS DEL ESTUDIO)

A continuación se muestra los resultados obtenidos al realizar un diagrama de Pareto, el objeto de utilizar esta herramienta fue el determinar cuales causas raíces presentaban mayor impacto en el problema y de esta forma establecer el orden de prioridad en el manejo de las soluciones. La evaluación se realizó con base en: 1) los resultados del diagrama de Inter-relación, 2) la frecuencia en que se determinó las causas raíces ocurren y 3) la severidad que éstas causas raíces tienen sobre el problema.

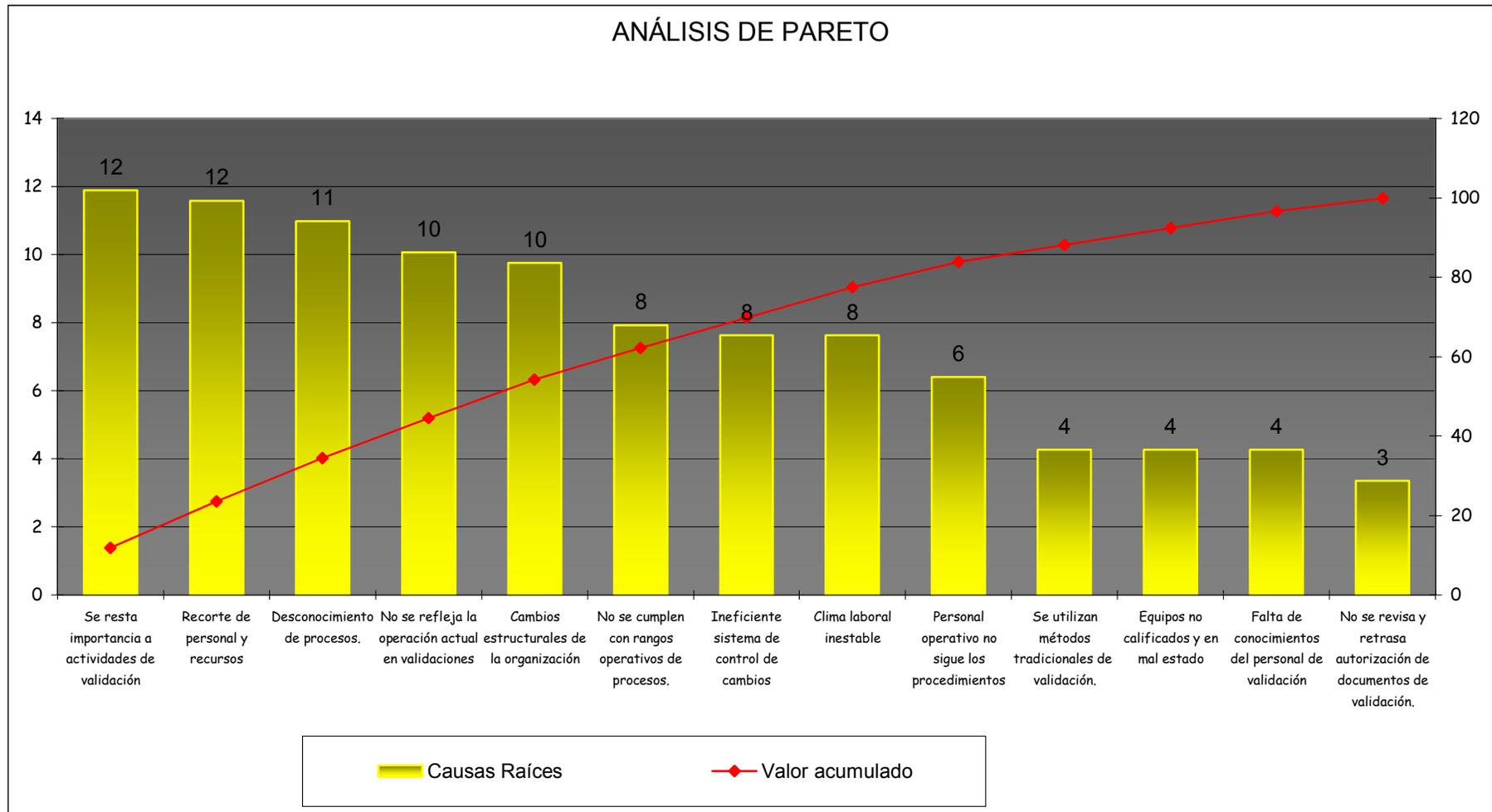
Tabla No.1. Evaluación de causas raíces para establecer prioridad de las soluciones.

Prioridad	Razones por las que los procesos de validación no son robustos	Tabla de Prioridad						
		Equipo 1	Equipo 2	Equipo 3	Equipo 4	Nivel de prioridad	Porcentaje %	Porcentaje acumulado %
1	No se da importancia a las actividades de validación y calidad	10	9	10	10	39	12	12
2	Recorte de personal y recursos para calidad y validación	10	10	8	10	38	12	23
3	No se tiene conocimiento de los procesos.	10	8	9	9	36	11	34
4	No se refleja la operación actual en las validaciones	9	8	9	7	33	10	45
5	Cambios estructurales de la organización	9	8	9	8	32	10	54
6	No se cumplen con rangos operativos de procesos.	5	7	6	8	26	8	62
7	Ineficiente sistema de control de cambios	5	6	7	7	25	8	70
8	Clima laboral inestable	5	7	5	8	25	8	77
9	Personal operativo no sigue los procedimientos e instrucciones de validación.	5	6	5	5	21	6	84
10	Se utilizan métodos tradicionales de validación.	2	2	3	7	14	4	88
11	Equipos no calificados y en mal estado	4	3	5	2	14	4	92
12	Falta de conocimientos del personal de validación para la realización de protocolos y reportes.	4	4	3	3	14	4	97
13	El personal no revisa y retrasa la autorización de documentos de validación.	4	2	3	2	11	3	100

328

100

A continuación se muestra el diagrama de Pareto obtenido para establecer prioridad en el manejo de las soluciones.



CAPITULO VIII. REFERENCIAS

1. James Swarbrich, James C Boylan. Pharmaceutical Technology Encyclopedia. Ed. Marcel Dekker 2002. Second edition Volume 3. Pages 2917 -2931.
2. William Garvey. Essentials of Validation Project Management. Pharmaceutical Technology. January 2006. Volume 1. Pages 1-11.
3. William Garvey. Essentials of Validation Project Management Part 1. Pharmaceutical Technology. December 2005. Volume 12. Pages 68 -76.
4. Hebert A. Liberman and Joseph B. Schwarts. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Second Edition. Volume 2. Chapter 4.
5. Swartz M.E. & Kull Ira. ¿Validation, Qualification of Verification?. LCGC North America. October 2005. Pages 34 – 41.
6. Kenneth G Chapman, Gamal Amer, Cheryl Boyce, George Brower, Cindy Green, William E. Hall, Dan Harpaz, Barbara Mullendore. Propose Validation Standar VS-1 Nonaseptic Pharmaceutical Process. Journal of Validation Technology. February 2000. Volume 6. Number 2. Pages 502 -521.
7. Grace E. McNally. Lifecycle Approach to Process Validation. CDER Office of Compliance, Division of Manufacturing and Product Quality. Annual Meeting June 2005.
www.fda.gov/cder/present/DIA2005/McNally.pdf
8. Alexander K. & Clarkson P.J. Good Design Practice for Medical Devices and Equipment, Part II: Design Validation. Journal of Medical Engineering & Technology. March 2000. Volume 24. Number 2. Pages 53 – 62.
9. Charlie Neal. Prerequisites For Successful Validation. Journal of Validation Technology. May 2003. Volume 3. Number 3. Pages 240-245.
10. Innovation and Continuous Improvement in Pharmaceutical Manufacturing. Pharmaceutical cGMP's for the 21st Century (FDA, Rockville, MD, Sept, 2004).
<http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/manufSciWP.pdf>.
11. Donald M Rosendale. Validation of Pharmaceutical Process Equipment.

- Validation. Practical Techniques for Successful of Pharmaceutical Process Equipment. Volume 1. Pages 1 – 40.
12. Guideline on General Principles of Process Validation. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, and Center for Devices and Radiological Health. Rockville, Maryland 20857. USA. May 1987.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm>. 1-13.
 13. Barker R.L. SPC and Total Quality Management. Total Quality Management & Business Excellence. January 1990. Volume 1. Number 2. Pages 183 – 196.
 14. Michael Ferrante. A Simple Way To Establish Acceptance Criteria For Validation Studies. Journal of Validation Technology. February 2006. Volume 23. Pages 1-4.
 15. Juran J.M. & Gryna F.M. Quality Control Handbook, 4th edition, McGraw-Hill Inc, 1988. Pages 327 - 329.
 16. Burdick R., Gleason T., Rausch S. & Seely J. Process Validation: Using Tolerance Intervals for Setting Process Validation Acceptance Criteria. BioPharm International. Jun 2007. Pages 20 – 28.
 17. Prosser A. Practical Applications of Quality Tools: Perspectives in Pharmaceutical Validations. Annual Quality Congress. May 1999. Volume 53. Pages 372-374 .
 18. Snyder E. J. Corrective And Preventive Action: Planning to Achieve Sustainable GMP compliance. Journal of GXP compliance. April 2002. Volume 6, Number 3. Pages 29 – 35.
 19. Helle M.R, Mannermann J.P, Yliruusi J. A Literature Review of Pharmaceutical Process Validation. Pharmaceutical Technology Europe. March 2003. Pages 1 – 4.
 20. J.P. Agalloco. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes. Ed. Marcel Dekker. 1986. New York USA. Pages. 1-6.
 21. History of the FDA. Validation – How It Began. Introduction. Updated: 02-17-

- 2006 Posted: 12-27-2001.
<http://www.fda.gov/oc/history/default.htm>.
22. Code of Federal Regulations, CFR 21, Part 210 and 211. 21CFR210 Current Good Manufacturing Practice In Manufacturing, Processing, Packing, Or Holding Of Drugs; General. 21CFR211 Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals. Revised as of April , 2006.
<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>
 23. NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud.
 24. Ley general de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. Última Reforma aplicada el 02/06/2004.
 25. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach. Final Report - Fall 2004. Department of Health and Human Services. U.S. Food and Drug Administration. September 2004.
http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP_finalreport2004.htm
 26. Womack, J.P. & Jones, D.T &. The machine that changed the world. Ed. Rawson Associates. New Cork. 1990. Pages 156-157.
 27. Ryan D. Asset Management Tools For Minimizing Regulatory Risk And Maximizing Efficiency. Pharmaceutical Technology Europe. August 2004. Pages 1-5.
 28. Sousa S., Aspinwall E., Sampaio P. & Rodrigues G. Performance Measures And Quality Tools In Portuguese Small And Medium Enterprises: Survey Results. March 2005. Volume 16. Number 2. Pages 277 – 307.
 29. Juran J.M, Gruna F.M. Quality Planning And Análisis From Product Development Through Use. Ed. Mcgraw Hill. New York;; 1980; 167-200.
 30. Vesper JL. Risk Assessment and Risk Management in the Pharmaceutical Industry Clear and Simple. Parenteral Drug Association. May 2006, Pages 74-76.
 31. O'Donnell, K Greene A. A Risk Management Solution Designed To Facilitate

- Risk-Based Qualification, Validation And Change Control Activities Within GMP And Pharmaceutical Regulatory Compliance Enviroments In The EU. Part I. J GXP Compliance. July 2006. Volumen 10. Number 4. Pages 12 – 25.
32. O'Donnell K Greene A. A Risk Management Solution Designed To Facilitate Risk-Based Qualification, Validation And Change Control Activities Within GMP And Pharmaceutical Regulatory Compílanse Enviroments In The EU. Part II, Tool Scope, Structure, Limitation, Principle Findings, And Novel Elements. Journal of GXP Compliance. July 2006. Volume 10. Number 4. Pages 27 – 35.
 33. Leslie S. & Paul N. Validation and compliance: Using Risk Análisis In Process Validation. Biopharm Internacional. February 2007. Pages 36- 43.
 34. Bonanomi D. The state of Validation in the European Union. Pharmaceutical Technology Europe. September 2006. Pages 15-18.
 35. Laura Bush. ¿The End Of Process Validation As We Know It?. Pharmaceutical Technology. August 2005.
 36. Guidance for Industry. Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. US Food and Drug Administration. September 2006.
<http://fda.gov/CDER/>.
 37. A White Paper on Risk-Based Qualification for the 21st Century. ISPE's Qualification Task Team Steering Committee. ISPE 9 March 2005.
<http://www.ispe.org>
 38. G. C. Wrigley. "Strategies for Minimising Validation Costs" Journal of Validation Technology. Volume 10. Volume 3. 2004.
 39. Vincent D.W & Honeck B. Risk Management Analysis Techniques for Validation Programs. Journal of Validation Technology. September 2004. Volume 10. Number 3.
 40. Johnston G. & Halpin E. Automated Compliance: Reducing Costs and Maintaining Quality. Pharmaceutical Technology Europe. September 2003. Pages 28 – 32.
 41. Johanning H. Optimizing Resources And Minimizing Risk. An Electronic Object-

- Based Approach Towards Validation Is Forecasted To Be The Upcoming Validation Paradigm Supported By Reliable Web-Based Technology, Organizational Focus On Risk Management And Overall Enterprise Effectiveness. Pharmaceutical Technology Europe. October 2007. Pages 11-15.
42. European Commission, Commission Directive 2003/94/EC, 8 October 2003 laying down the Principles and Guidelines of Good Manufacturing Practice in respect of Medicinal Products for Human Use and Investigational Medicinal Products for Human Use. Official Journal of the European Union L262. October 2003.
 43. Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice (Qualification and Validation). European Commission, Rue de la Loi, Wetstraat 200. B-1049 Brussels, Belgium 2001.
 44. Jones D.E. Learning from Mistakes in Qualification and Change control. Journal of Validation Technology. May 2007. Volume 13. Number 3. Pages 10 - 16.
 45. FDA. Guidance to Industry, "Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology". November 1996.
<http://www.fda.gov/ora/compliance/ref/cpg/cpgdrg/cpg490-100.html>
 46. Famulare J. FDA CDER Compliance Initiatives. CDER Risk-Based Model Goal. Assure Public Health by Strategically Monitoring Drug Product Quality. June 2006.
www.fda.gov/cder/present/DIA2006/Famulare.pdf
 47. Wechesler J. FDA Moves to Implement New GMP Policies. Pharmaceutical Technology. November 2004. Pages 28 -38.
 48. Process Validation compliance Policy Guide 7132c.08 Sec. 490.100. Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval. August 2005.
www.fda.gov/cder/present/DIA2005/McNally.pdf.
 49. Bush L. FDA Focuses on Innovation, Quality and Continuous Improvement Inside and Out. Pharmaceutical Technology. July 2004. Pages 34-44.

50. Bush L. Lowers Barriers to Process Improvement. Pharmaceutical Technology. October 2005. Pages 1 – 6.
51. ONDC's. New Risk-Based Pharmaceutical Quality Assessment System. July 14, 2005. Volume 70. Number 134. Pages 1 -4.
http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/ondc_reorg.htm
52. Chesney D.L. Management Controls for GMP Compliance. April 2005.
<http://www.engin.umich.edu/research/>
53. FDA Takes First Step in Recognizing the Role of Emerging Technologies in the Area of Process Validation. March 2004.
54. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach. A science and risk-based approach to product quality regulation incorporating an integrated quality systems approach. July 2007.
<http://www.fda.gov/oc/guidance/gmp.html>
55. Wenzel B.M. Validation Training: How Do You Do It?. Journal of GXP Compliance. January 2002. Volumen 6. Number 2. Pages 1 – 11.
56. Bandurek G.R. Using Design of Experiments in Validation. BioPharm International. May 2005. Pages 36 – 43.
57. Samaras G.M. An approach to Human Factors Validation. Journal of Validation Technology. May 2006. Volume 12. Number 3.
58. Hojo T. Process Validation Guidance. The Global Harmonization. Quality Management Systems. GHTF Study Group 3. January 2004. Pages 1 – 33.
59. Wringley G.C. Facility Validation: A Case Study For Integratin And Streamlining The Validation Approach To Reduce Project Resources. Journal of Validation Technology. Volume 8. Number 2. February 2002.
60. Gustafsson A. The New Quality Tools. Total quality Management & Business Excellence. January 1997. Volume 8. Number 2. Pages 167-172.
61. Bergman, B & Klefsjö. Quality From Customer Needs To Customer Satisfaction. New cork. Ed McGraw-Hill. 1994. Pages 121-122.
62. Feigenbaum A.V. Control Total de la Calidad. Tercera Edición. Compañía

- Editorial Continental. 1994. Paginas 656 - 657.
63. 63 Miyake D.I, Enkawa T. & Fleury A. Improving Manufacturing Systems Performance By Complementary Application Of Just In Time, Total Quality Control And Total Productive Maintenance Paradigms. Total Quality Management. September 1995, Volume 6. Number 4. Pages 345 -363.
 64. Chatterjee B. Pursuing Pharmaceutical Quality and Economy. BioPharm International. June 2006. Pages 21 - 27.
 65. Bou Llusar J.C. & Camison Zornoza. Development and Validation of a Perceived Business Quality Measurement Instrument. Internacional Journal of Quality and Reliability Management. October 2002. Volume 9. Number 4. 85 – 95.
 66. ICH, Q9. Quality Risk Management, at Step 4 of the ICH Process. November 2005.
www.ich.org
 67. Bandurek GR, Hughes HL and Crouch D. The Use Of Taguchi Methods In Performance Demonstrations. Quality And Reliability Engineering International. June 1990. Volume 6. Pages 121-131.
 68. Foust L., Diener M., Gorko M.A., Hofer J. & LeBlond D. Overcoming Disincentives to Process Understanding in the Pharmaceutical CMC Environment. Pharmaceutical Technology. September 2007. Pages 25 – 32.
 69. Frederick L., Kallal T. & Krook H. Quality Through Metrics. Quality Assurance Good Practice, Regulation and Law. January 2000. Volume 7. Number 1. Pages 5 – 16.
 70. O'Donnell K. & Greene A. Failure Modes: Simple Strategies for Improving Qualitative Quality Risk Management Exercises During Qualification, Validation And Change Control Activities. Journal Of Validation Technology. February 2007 Volume 13. Number 2. Pages 41 – 53.