



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERÍA QUÍMICA – SISTEMAS DE CALIDAD

EXPERIMENTACIÓN Y ANÁLISIS PARA VALIDACIÓN Y CERTIFICACIÓN DE PROCESOS
INDUSTRIALES

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:
CARLOS IVÁN MARTÍNEZ NAVA

TUTOR (ES) PRINCIPAL(ES)
DR. JESÚS ARTURO BUTRÓN SILVA, FACULTAD DE QUÍMICA
M. I. SERGIO PADILLA OLVERA, ICAT

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., ENERO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. José Sabino Sámano Castillo
Secretario: M. I. Margarita Rosa Garfias Vázquez
1er. Vocal: Dra. Ma. De Los Ángeles Olvera Treviño
2do. Vocal: M. C. María del Socorro Alpizar Ramos
3er. Vocal: Dr. Jesús Arturo Butrón Silva

Lugar o lugares donde se realizó la tesis: Facultad de Química, Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (ICAT), Universidad Nacional Autónoma de México.

TUTOR(ES) DE TESIS:

DR. JESÚS ARTURO BUTRÓN SILVA
M. I. SERGIO PADILLA OLVERA

FIRMA

A MIS PADRES, SUSANA NAVA PINEDA Y CESAR MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

Gracias a mi mamá y a mi papá porque son lo más valioso que tengo en la vida, han hecho mucho por mis hermanos y por mí, superando juntos la adversidad, los problemas, la tristeza o cualquier dolor, son la razón por la cual me esfuerzo en el estudio y quiero que sean felices y estén muy orgullosos.

AL DR. JESÚS ARTURO BUTRÓN SILVA

Es un honor ser alumno del Dr. Jesús Arturo Butrón Silva y le agradezco por su ayuda incondicional cómo tutor de tesis, sólo con el paso del tiempo entenderé mejor la importancia de este gran maestro que nunca olvidaré, porque usted es un hombre sabio, docto y admirable. *MUCHAS GRACIAS DOCTOR BUTRÓN* por los consejos, correcciones, indicaciones, historias, tiempo, disposición, datos, ideas y explicaciones.

AL M. I. SERGIO PADILLA OLVERA

Gracias M. I. Sergio Padilla Olvera por sus enseñanzas y orientación en materias tan interesantes como diseño de experimentos e instrumentación, que me impartió durante el posgrado y además por su disponibilidad, guía y apoyo para cada una de las cuestiones referentes a la beca del CONACYT, desempeño académico y avances de la tesis, siendo un tutor muy pragmático y diligente.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Le agradezco por los conocimientos que me ha brindado, estudiar en la máxima casa de estudios ha sido un privilegio y un honor, le debo mi formación a la UNAM, sus profesores y al pueblo de México, tuve la oportunidad de cursar la carrera en la FES Aragón y después la Maestría en la Facultad de Química y es mi deber como universitario contribuir al progreso y bienestar de la Nación.

AL CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA

El apoyo del CONACYT fue fundamental para estudiar el posgrado y concluir de manera exitosa, gracias a la beca que me proporcionó el organismo he tenido la oportunidad de superarme académicamente y profesionalmente.

AL JURADO ASIGNADO

Los catedráticos: Dr. José Sabino Sámano Castillo, M. I. Margarita Rosa Garfias Vázquez, Dra. Ma. De Los Ángeles Olvera Treviño y la M. C. María del Socorro Alpízar Ramos, por sus aportaciones tan atinadas en este trabajo.

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 <i>Introducción.</i>	2
1.2 <i>Antecedentes.</i>	4
1.3 <i>Objetivo general.</i>	6
1.4 <i>Objetivos específicos.</i>	6
1.5 <i>Justificación.</i>	7
1.6 <i>Hipótesis.</i>	8
1.7 <i>Metodología.</i>	8
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO	11
2.1 <i>Teoría de sistemas.</i>	12
2.1.1 <i>Pensamiento sistémico.</i>	15
2.1.2 <i>Definición de sistema.</i>	17
2.1.2.1 <i>Clases de sistemas.</i>	17
2.1.2.2 <i>Principios fundamentales de los sistemas.</i>	19
2.2 <i>La organización como sistema.</i>	23
2.2.1 <i>La organización como sistema abierto.</i>	29
CAPÍTULO 3. PROCESO FARMOQUÍMICO	33
3.1 <i>Enfoque de procesos.</i>	34
3.2 <i>Generalidades y características del producto (propranolol).</i>	35
3.2.1 <i>Propiedades farmacológicas.</i>	37
3.2.1.1 <i>Indicaciones.</i>	38

3.2.1.2 <i>Contraindicaciones y precauciones.</i>	39
3.2.1.3 <i>Reacciones adversas.</i>	39
3.2.1.4 <i>Dosis y vía de administración.</i>	40
3.2.1.5 <i>Presentación comercial del fármaco.</i>	40
3.3 <i>Proceso para la fabricación de propranolol.</i>	41
3.3.1 <i>Proceso para fabricar propranolol base.</i>	41
3.3.1.1 <i>Reacciones durante la fabricación de propranolol base.</i>	42
3.3.2 <i>Proceso para fabricar clorhidrato de propranolol.</i>	44
3.3.3 <i>Resumen de las etapas del proceso para fabricar propranolol.</i>	44
3.3.4 <i>Materiales.</i>	45
3.3.5 <i>Equipos.</i>	47
3.3.6 <i>Instalaciones requeridas para la operación de la planta.</i>	50
CAPÍTULO 4. MARCO NORMATIVO	53
4.1 <i>Infraestructura nacional de la calidad.</i>	54
4.1.1 <i>Definición de certificación.</i>	55
4.1.2 <i>Certificación de sistemas administrativos.</i>	56
4.1.2.1 <i>La familia de Normas ISO 9000.</i>	57
4.2 <i>Definición de calidad.</i>	59
4.2.1 <i>Definición de calidad por la Norma ISO 9000.</i>	60
4.3 <i>Sistema de Gestión de la Calidad certificado con la Norma Internacional ISO 9001: 2015.</i>	62
4.3.1 <i>Generalidades y principios de la Norma Internacional ISO 9001: 2015.</i>	63
4.3.2 <i>Requisitos para certificar un Sistema de Gestión de la Calidad.</i>	64
4.4 <i>Normatividad en la industria farmacéutica.</i>	66
4.4.1 <i>Marco regulatorio de la industria farmacéutica de México.</i>	67
4.5 <i>Buenas Prácticas de Fabricación.</i>	68
4.5.1 <i>Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos (NOM-164-SSA1-2015).</i>	68
4.6 <i>Técnicas estadísticas útiles para el Sistema de Gestión de la Calidad.</i>	74

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	76
5.1 <i>Sistemas suaves.</i>	77
5.1.1 <i>Metodología de los Sistemas Suaves.</i>	77
5.1.2 <i>Modelo conceptual para el Sistema de Gestión de la Calidad.</i>	79
5.2 <i>Control de calidad en el proceso para fabricación de propranolol.</i>	82
5.2.1 <i>Materiales.</i>	82
5.2.1.1 <i>Materias primas requeridas para la fabricación de propranolol.</i>	84
5.2.1.2 <i>Características de las materias primas empleadas en la fabricación de propranolol base (principio activo o fármaco).</i>	85
5.2.1.3 <i>Características de los materiales empleados en la fabricación de clorhidrato de propranolol.</i>	89
5.2.2 <i>Equipo.</i>	93
5.2.2.1 <i>Especificaciones en el equipo requerido para la fabricación de propranolol.</i>	95
5.2.2.2 <i>Propiedades del vidrio borosilicato utilizado en la construcción de plantas y tuberías.</i>	96
5.2.2.3 <i>Equipos hechos de vidrio borosilicato 3.3 requeridos para la fabricación de propranolol.</i>	98
5.2.2.3.1 <i>Tuberías.</i>	98
5.2.2.3.2 <i>Reactores vidriados.</i>	100
5.2.2.3.3 <i>Intercambiadores de calor.</i>	101
5.2.2.3.4 <i>Recipientes.</i>	103
5.2.3 <i>Instalaciones.</i>	104
5.2.3.1 <i>Distribución de la planta.</i>	105
5.2.3.2 <i>Distribución de la planta para la industria farmacéutica.</i>	107
5.2.3.2.1 <i>Principales áreas en una planta para la industria farmacéutica.</i>	107
5.2.3.2.2 <i>Clasificación de cuartos limpios para la industria farmacéutica.</i>	109
5.2.3.3 <i>Distribución de planta para fabricar propranolol.</i>	110
5.2.3.3.1 <i>Operaciones en la planta para fabricar propranolol.</i>	112
5.2.3.4 <i>Diagrama de relaciones para la distribución de la planta.</i>	113
5.2.3.5 <i>Plano arquitectónico.</i>	115

CAPÍTULO 6. PLAN DE MEJORA CONTINUA PROPUESTO	117
6.1 Sistema de Gestión de la Calidad para la industria farmacéutica.	118
6.1.1 ICH Q10 sistema de calidad para la industria farmacéutica.	119
6.1.2 Relación de la ICH Q10 con las GMP y Normas ISO.	121
6.2 Mejora continua de la calidad.	122
6.2.1 Mejora continua de procesos.	124
6.2.1.1 Six Sigma.	125
6.2.1.2 La metodología Lean (proceso esbelto) en la industria farmacéutica.	127
6.2.1.3 Comparación entre Lean manufacturing y Buenas Prácticas de Fabricación para la producción farmacéutica.	128
6.3 Validación de procesos farmacéuticos.	131
6.3.1 Tipos de validación.	132
6.3.2 Enfoque de validación para procesos farmacéuticos.	133
6.4 Documentación para procesos químicos.	134
6.4.1 Documentación para procesos farmacéuticos.	136
6.5 Mejora continua en el proceso para fabricación de propranolol.	137
6.5.1 Documentación concerniente a la fabricación de propranolol.	138
6.5.2 Diagnóstico del proceso para fabricación de propranolol.	139
6.5.2.1 Características de los procesos en la industria farmacéutica.	139
6.5.2.1.1 Características que tienen los procesos de síntesis química.	141
6.5.2.2 Operaciones en el proceso para fabricar propranolol base.	141
6.5.2.3 Análisis de las operaciones en el proceso para fabricar propranolol base.	143
6.5.2.4 Control de la calidad en el proceso para fabricar propranolol.	149
6.5.2.4.1 Carta de control <i>c</i> para las horas hombre perdidas debido a accidentes en el proceso de fabricar propranolol base.	149
6.5.2.5 Plan de mejora propuesto.	152
CAPÍTULO 7. ANÁLISIS DE RIESGOS	153
7.1 Riesgos laborales.	154
7.1.1 Seguridad e higiene industrial.	155

7.1.2 Administración de la seguridad y salud ocupacional.	156
7.1.3 Normatividad nacional en materia de seguridad y salud en el trabajo.	156
7.1.4 Normas oficiales mexicanas de la secretaría del trabajo y previsión social.	157
7.2 Análisis de riesgos.	160
7.2.1 Definición de riesgo, análisis de riesgos y administración del riesgo o gestión del riesgo.	161
7.2.2 Norma internacional ISO 31000:2018 Gestión del Riesgo-Directrices.	163
7.2.3 Norma Oficial Mexicana NOM-028-STPS-2012.	165
7.2.3.1 Substancias químicas peligrosas (CRETIB).	167
7.2.4 Análisis de riesgos para la industria farmacéutica.	170
7.2.4.1 ICH Q9 Quality Risk Management.	171
7.2.4.2 Aceptación del riesgo.	172
7.2.4.2 Métodos y herramientas para la gestión de riesgos.	175
7.3 Estudios de Riesgos y Operabilidad (HAZOP Studies).	177
7.3.1 Palabras guía para el estudio HAZOP.	179
7.3.2 Papeles para los miembros del equipo HAZOP.	180
7.3.3 Documentación requerida para el estudio HAZOP.	181
7.3.4 Procedimiento básico del estudio HAZOP.	182
7.4 Estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.	185
7.5 Resultados del estudio HAZOP para elaborar propranolol base.	197
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	198
ANEXOS	202
REFERENCIAS	207
BIBLIOGRAFÍA	217

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 2.1. Principios fundamentales de los sistemas.</i>	22
<i>Tabla 2.2. Factores que provocarán impactos profundos en las organizaciones.</i>	30
<i>Tabla 2.3. Características de la organización como sistema abierto.</i>	32
<i>Tabla 3.1. Materiales para la obtención de propranolol base.</i>	46
<i>Tabla 3.2. Materiales para la obtención de clorhidrato de propranolol.</i>	46
<i>Tabla 3.3. Equipos principales en la producción de propranolol.</i>	49
<i>Tabla 4.1. Certificaciones en sistemas administrativos.</i>	57
<i>Tabla 4.2. Familia de Normas ISO 9000.</i>	58
<i>Tabla 4.3. Definiciones de calidad.</i>	59
<i>Tabla 4.4. Requisitos para certificar un Sistema de Gestión de la Calidad en la Norma ISO 9001.</i>	65
<i>Tabla 4.5. Requisitos para las Buenas Prácticas de Fabricación de fármacos.</i>	69
<i>Tabla 5.1. Características del α – Naftol.</i>	86
<i>Tabla 5.2. Características de la epiclorhidrina.</i>	87
<i>Tabla 5.3. Características del xileno.</i>	88
<i>Tabla 5.4. Características de las aminas.</i>	89
<i>Tabla 5.5. Características del clorhidrato de propranolol base.</i>	90
<i>Tabla 5.6. Características del ácido clorhídrico.</i>	91
<i>Tabla 5.7. Características del n - propanol.</i>	92
<i>Tabla 5.8. Composición del vidrio borosilicato.</i>	96
<i>Tabla 5.9. Clasificación de la Norma Internacional ISO 14644-1 Clean Room Standards.</i>	111
<i>Tabla 6.1. Comparación de las Características entre las metodologías Lean y GMP.</i>	129
<i>Tabla 6.2. Herramientas básicas para mejorar la calidad en un proceso.</i>	140
<i>Tabla 6.3. Operaciones en el proceso para fabricar propranolol base (principio activo).</i>	142
<i>Tabla 6.4. Gráfica de Gantt para las operaciones en el proceso de fabricar propranolol base.</i>	146

<i>Tabla 6.5. Horas hombre perdidas por accidentes en el proceso de fabricar propranolol base (principio activo).</i>	151
<i>Tabla 7.1. Situación de México en cuestión de accidentes y enfermedades en el trabajo.</i>	155
<i>Tabla 7.2. Normas Oficiales Mexicanas de la STPS referentes a la seguridad y salud en el trabajo.</i>	158
<i>Tabla 7.3. Ejemplos de Palabras Guía básicas y su significado genérico que menciona la Norma Internacional IEC 61882: 2016 - Hazard and Operability Studies (HAZOP Studies).</i>	179
<i>Tabla 7.4. Ejemplos de Palabras Guía básicas relacionadas con el tiempo y secuencia que menciona la Norma Internacional IEC 61882: 2016 - Hazard and Operability Studies (HAZOP Studies).</i>	180
<i>Tabla 7.5. Papeles para los miembros del equipo HAZOP.</i>	180
<i>Tabla 7.6. Clasificación de riesgos.</i>	187
<i>Tabla 7.7. Frecuencia de los eventos.</i>	188
<i>Tabla 7.8. Zona o categorías de riesgo.</i>	189
<i>Tabla 7.9. Hoja de estudio de Peligros y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.</i>	190
<i>Tabla 7.10. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.</i>	191
<i>Tabla 7.11. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.</i>	192
<i>Tabla 7.12. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.</i>	193
<i>Tabla 7.13. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.</i>	194
<i>Tabla 7.14. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.</i>	195
<i>Tabla 7.15. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.</i>	196

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 2.1. Proceso administrativo.</i>	24
<i>Figura 2.2. Variables básicas de la Teoría General de la Administración.</i>	25
<i>Figura 2.3. Razones por las cuales se introdujo la teoría de sistemas en la teoría administrativa.</i>	26
<i>Figura 2.4. Organización funcional clásica, matricial y orientada a proyectos.</i>	27
<i>Figura 3.1. Elementos de un proceso.</i>	35
<i>Figura 3.2. Nombre químico y fórmula estructural del propranolol.</i>	36
<i>Figura 3.3. Proceso de obtención de propranolol base.</i>	43
<i>Figura 3.4. Proceso de fabricación del propranolol.</i>	45
<i>Figura 3.5. Tubos de vidrio para fabricación de propranolol.</i>	47
<i>Figura 3.6. Equipo de vidrio para fabricación de propranolol.</i>	48
<i>Figura 3.7. Actividades que conforman el proceso para fabricar propranolol.</i>	52
<i>Figura 4.1. Infraestructura Nacional de la Calidad correspondiente a México.</i>	54
<i>Figura 4.2. Sistema de Gestión de la Calidad con base en la Norma Internacional ISO 9001.</i>	63
<i>Figura 4.3. Principios de Gestión de la Calidad de la Norma ISO 9000.</i>	64
<i>Figura 4.4. Técnicas estadísticas útiles para una organización.</i>	75
<i>Figura 5.1. Tetraedro de la calidad aplicado a los subsistemas para el sistema de gestión de la calidad en la fabricación de propranolol.</i>	79
<i>Figura 5.2. Modelo conceptual propuesto para el sistema de gestión de la calidad (producción de propranolol).</i>	81
<i>Figura 5.3. Código NFPA/Norma 704 de la Asociación Nacional de Protección contra el Fuego.</i>	85
<i>Figura 5.4. Tubería de vidrio borosilicato 3.3 utilizada para la fabricación de propranolol.</i>	99
<i>Figura 5.5. Reactores vidriados de 250 litros utilizados para fabricar propranolol.</i>	101
<i>Figura 5.6. Intercambiador de calor hecho de vidrio borosilicato para fabricar propranolol.</i>	102
<i>Figura 5.7. Tipos de recipientes de vidrio borosilicato utilizados para fabricar propranolol.</i>	104
<i>Figura 5.8. Clasificación en área blanca y gris de las instalaciones para producir propranolol.</i>	112

<i>Figura 5.9. Diagrama de bloques para las actividades en la planta (propranolol).</i>	113
<i>Figura 5.10. Diagrama de relaciones para la distribución de planta (edificio de proceso).</i>	115
<i>Figura 5.11. Plano arquitectónico del edificio de proceso para fabricar propranolol (Acotaciones en cm).</i>	116
<i>Figura 6.1. Normas que conforman el Sistema de Gestión de la Calidad para la industria farmacéutica.</i>	122
<i>Figura 6.2. Ciclo PHVA o ciclo de Deming.</i>	123
<i>Figura 6.3. Ciclo DMAIC de la metodología Six Sigma.</i>	126
<i>Figura 6.4. Distribución de probabilidad normal.</i>	126
<i>Figura 6.5. Un proceso normalizado se puede mejorar (relación entre GMP y Lean).</i>	130
<i>Figura 6.6. Componentes de la validación para procesos farmacéuticos.</i>	132
<i>Figura 6.7. Etapas en el ciclo de vida de un proceso para realizar la validación de procesos farmacéuticos.</i>	133
<i>Figura 6.8. Diagrama de flujo del proceso para fabricar propranolol base.</i>	145
<i>Figura 6.9. Diagrama de PERT para el proceso de fabricar propranolol base.</i>	148
<i>Figura 6.10. Carta c de control sobre horas hombre pérdidas por accidentes para el proceso de fabricar propranolol base.</i>	151
<i>Figura 7.1. Factores que se deben considerar en la identificación de los riesgos.</i>	165
<i>Figura 7.2. Proceso que tiene la Gestión de Riesgos para la Calidad de los productos farmacéuticos, Norma ICH Q9 Quality Risk Management.</i>	172
<i>Figura 7.3. Clasificación de Riesgos: a) Gráfica, b) Matriz de Riesgos</i>	174
<i>Figura 7.4. Métodos y herramientas para la Gestión de Riesgos en la industria farmacéutica que menciona la Norma ICH Q9 Quality Risk Management.</i>	176
<i>Figura 7.5. Procedimiento del estudio HAZOP que menciona la Norma Internacional IEC 61882: 2016 - Hazard and Operability Studies (HAZOP Studies).</i>	183
<i>Figura 7.6. Pasos para realizar un estudio HAZOP.</i>	184
<i>Figura 7.7. Matriz de Riesgo correspondiente al estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.</i>	197

RESUMEN

Actualmente las organizaciones y empresas toman la decisión estratégica de implementar Sistemas de Gestión de la Calidad (SGC) para mejorar sus procesos, como el desarrollado por ISO (International Organization for Standardization), que permite certificar el SGC cuando se demuestra la conformidad de las actividades con los requisitos de la Norma Internacional ISO 9001:2015, además tiene las ventajas de ser reconocido a nivel mundial y ser compatible con cualquier tipo de industria. Sin embargo, la industria farmacéutica posee estrictos controles de calidad y seguridad para sus productos, procesos, materiales, personal, documentación, equipos e instalaciones para reducir los posibles riesgos en la salud del paciente, requiriendo de la implementación conjunta de diversas normas, i.e., ISO 9001:2015, ICH Q10, ICH Q9 y Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). En este trabajo de investigación, para evitar problemas por invasión de patentes y KNOW HOW se emplea el proceso de elaborar propranolol con fines académicos, para mostrar las principales características, requisitos y herramientas de la normatividad voluntaria y obligatoria, tanto nacional como internacional, que debe cumplir un producto de la industria farmacéutica, i.e., ISO 9001:2015, ISO 31000: 2018, ICH Q10, ICH Q9, IEC 61882: 2016 Estudios de Riesgos y Operabilidad, NOM-028-STPS-2012 y la NOM-164-SSA1-2015 relacionada con las Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos. Igualmente, la investigación se apoya en el enfoque de procesos, el ciclo PHVA (Planificar – Hacer – Verificar - Actuar) y el pensamiento basado en riesgos, propuestos para implementar un Sistema de Gestión de la Calidad con base a la Norma Internacional ISO 9001:2015.

Palabras clave: *Sistema de Gestión de la Calidad (SGC), Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos, Estudio de Riesgos y Operabilidad (Estudio HAZOP).*

ABSTRACT

Currently organizations and companies take strategic decision to implement Quality Management Systems (QMS) to improve their processes, as the one developed by ISO (International Organization for Standardization), which allows to certify the QMS when the compliance of the activities is demonstrated with the requirements of the International Standard ISO 9001: 2015, as well as has the advantages like to be recognized a world wide and be compatible with any type of industry. However, the pharmaceutical industry has strict controls of quality and security in their products, processes, materials, personnel, documentation, equipments and facilities for to reduce the possible risks in the patient health, requiring the joint implementation of several standards, i.e., ISO 9001: 2015, ICH Q10, ICH Q9 and Good Manufacturing Practices (GMP). In this research work, to avoid problems for invasion of patents and KNOW HOW the process of making propranolol is used to academic purposes, to show the main features, requirement and tools for voluntary and mandatory standards, both national and international, that a product of the pharmaceutical industry must meet, i.e., ISO 9001: 2015, ISO 31000: 2018, ICH Q10, ICH Q9, IEC 61882: 2016 (Hazards and Operability Studies), NOM-028-STPS-2012 and the NOM-164-SSA1-2015 related to Good Manufacturing Practices for active substance or drugs. Likewise, the research is supported in the process approach, the cycle PDCA (Planning – Do – Check – Act) and the risks based thinking, proposed for implementing a Quality Management System with base to the International Standard ISO 9001:2015.

Key words: *Quality Management System (QMS), Good Manufacturing Practices (GMP) for drugs, Hazard and Operability Study (HAZOP Study).*

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

- 1.1 Introducción.*
- 1.2 Antecedentes.*
- 1.3 Objetivo general.*
- 1.4 Objetivos específicos.*
- 1.5 Justificación.*
- 1.6 Hipótesis.*
- 1.7 Metodología.*

RESUMEN DEL CAPÍTULO

En este primer capítulo de la tesis, se presenta de manera estructurada, coherente y razonada, cada una de las etapas que conforman y dirigen el trabajo de investigación: *Experimentación y análisis para validación y certificación de procesos industriales*, que por medio del proceso de elaborar propranolol, describe las características que posee un Sistema de Gestión de la Calidad para la industria farmacéutica.

1.1 INTRODUCCIÓN

Desde hace varias décadas existe la tendencia a la normalización de productos, procesos y servicios a través de normas internacionales que facilitan el comercio, mediante requisitos comunes que tienen que ver con la seguridad y cualidades deseables, siendo cada vez más asimilados y aceptados por empresas, organizaciones y organismos de diversos países.

En un mundo globalizado donde el libre mercado exige una mejora constante de la calidad, la productividad, la seguridad, la protección al ambiente y la competitividad de las organizaciones para permanecer en el gusto de los consumidores y tener ingresos, las empresas que tienen certificados sistemas, productos y personas poseen un valor adicional, ya que es una garantía de seguridad y confianza no solo para sus clientes sino también para socios, colaboradores, proveedores, inversionistas y autoridades. Razón por la cual se han vuelto requisito indispensable de desempeño para acceder a mercados y competir a nivel mundial.

Las certificaciones tienen un gran potencial ya que existen de diferente índole y aplicables a distintas áreas de una empresa, sin importar el proceso que sea o producto que realicen buscando siempre su mejora continua.

Respecto a la certificación de sistemas las más comunes son: la gestión de la calidad, gestión ambiental, gestión de seguridad y salud en el trabajo, gestión de tecnologías de la información, gestión de la seguridad de la información, gestión de la energía, etcétera. Todas estas certificaciones permiten cuantificar capacidades, cualidades y condiciones, que son auditadas, aprobadas y verificadas por una entidad de tercera parte acreditada para demostrar, de acuerdo con una determinada norma que la organización tiene la capacidad para cumplir con los requisitos previstos.

Por consiguiente, en el presente trabajo se analiza la producción de propranolol con base a los requisitos que establece la Norma Internacional ISO 9001:2015 para tener certificado un sistema de gestión de la calidad. En este caso se emplea para la industria farmacéutica con el fin de obtener un proceso robusto capaz de conseguir productos de calidad, seguros y eficaces.

El producto del proceso a certificar tiene el nombre genérico de propranolol que es definido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. como:

Una clase de medicamento llamado beta-bloqueador que se utiliza para tratar hipertensión arterial, ritmo cardíaco irregular, feocromocitoma (tumor en una pequeña glándula cerca de los riñones), ciertos tipos de temblores y estenosis subaórtica hipertrófica (una enfermedad del músculo del corazón). También se usa para evitar angina (dolor de pecho), dolores de cabeza por migraña, y mejorar la supervivencia después de un infarto. Funciona relajando los vasos sanguíneos y reduciendo el ritmo cardíaco para mejorar el flujo de sangre y disminuyendo la presión arterial. ⁽¹⁾

A continuación, se expone en forma general el cuerpo de la tesis que consta de siete capítulos, siendo la introducción el capítulo 1, el marco teórico el capítulo 2, todo lo concerniente al proceso farmoquímico el capítulo 3, posteriormente se trata dentro del capítulo 4, el marco normativo que debe cumplir el proceso para garantizar su capacidad de gestión de la calidad, gestión ambiental, administración de seguridad y salud en el trabajo, después el capítulo 5 comprende el análisis de las características que tienen los materiales, equipos e instalaciones requeridas para la certificación del proceso, consecuentemente se muestra el capítulo 6 con el plan de mejora propuesto y el capítulo 7, trata sobre el estudio de riesgos del proceso farmoquímico y por último se presentan las conclusiones.

1.2 ANTECEDENTES

La industria farmacéutica al generar productos de primera necesidad para la salud de la población, tiene como regla fundamental la implementación de sistemas de gestión de calidad, siendo uno de los más robustos en este sector, debido a la alta calidad que deben presentar sus productos.

A continuación, se menciona el panorama general de esta industria con base a datos del estudio realizado por Pro México respecto al sector farmacéutico a nivel nacional e internacional.

Los países en desarrollo demuestran ser mercados en donde el consumo de productos farmacéuticos crece cada vez más. Algunos de los factores que contribuyen son el incremento del poder adquisitivo, mayor acceso a los servicios de salud, así como también el incremento del gasto gubernamental en salud. A nivel internacional las principales compañías enfrentan el reto del vencimiento de las patentes de sus principales productos, lo que ha generado que se incremente la presencia de los medicamentos genéricos en el mercado. En respuesta a ello se espera que las empresas farmacéuticas diversifiquen sus líneas de negocio, aumenten su presencia en mercados emergentes y busquen desarrollar medicamentos innovadores y especializados basados en la biotecnología.

En cuanto a México es el segundo mercado más grande en América Latina para la industria farmacéutica y es un importante productor de medicinas de alta tecnología, incluyendo antibióticos, antiinflamatorios, tratamientos contra el cáncer, entre otros. La industria farmacéutica representa en promedio 0.5% del PIB nacional y 2.9% del PIB manufacturero.

En materia de costos en 2015, México destacó como uno de los países con mayores ahorros en la manufactura de la industria farmacéutica. Respecto a Estados Unidos, el país ofrece ahorros en costos de 17.1 %, que lo posicionan como más competitivo que Canadá, Países Bajos, Italia, entre otros. ⁽²⁾

Con lo mencionado anteriormente, se puede observar que existe un mercado importante para la industria farmacéutica y por lo tanto un nicho significativo para la implementación de los sistemas de calidad, debido a la importancia que tiene la calidad para asegurar productos y servicios con las características para cumplir los requisitos tanto del cliente como legales.

1.3 OBJETIVO GENERAL

Analizar un proceso farmoquímico (fabricar propranolol), para describir la conformidad con los requisitos de la Norma Internacional ISO 9001:2015, referente a la certificación de un Sistema de Gestión de Calidad.

1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar y exponer las principales técnicas y herramientas para analizar y mejorar un proceso.
- Explicar y utilizar las técnicas y herramientas disponibles en la industria farmacéutica, para lograr la conformidad del Sistema de Gestión de la Calidad con la Norma Internacional ISO 9001:2015.

1.5 JUSTIFICACIÓN

Toda empresa con propósitos de lucro tiene como finalidad mantener la rentabilidad de su negocio y acrecentar su presencia en el mercado, mediante la productividad, competitividad y calidad de todos sus procesos, sistemas, materias primas, insumos, productos y recursos humanos, sin embargo, no es una tarea fácil de lograr ya que el mercado está en constante evolución y de manera simultánea, tanto la economía nacional como internacional presentan mucha incertidumbre, que complican la dirección de la organización.

Por lo tanto, contar con esta u otras certificaciones de la familia ISO, así como de diferentes normas y certificaciones inherentes al giro del negocio, contribuyen para lograr las metas propuestas por la empresa.

La Norma ISO 9001:2015, supone que: La adopción de un sistema de gestión de la calidad es una decisión estratégica para una organización que le puede ayudar a mejorar su desempeño global y proporcionar una base sólida para las iniciativas de desarrollo sustentable. ⁽³⁾ Además de permitir abordar los riesgos y oportunidades asociadas al contexto y objetivos de la organización.

1.6 HIPÓTESIS

Un proceso farmoquímico (en este caso, elaboración de propranolol) normalizado y conforme a la Norma Internacional ISO 9001:2015 se puede controlar y mejorar empleando lo que promueve la normatividad, i.e., la adopción del enfoque de procesos, la incorporación del ciclo PHVA (Planificar-Hacer-Verificar-Actuar) y el pensamiento basado en riesgos.

1.7 METODOLOGÍA

La Norma Internacional ISO 9001: 2015 es la principal normatividad para certificar cualquier Sistema de Gestión de la Calidad (SGC), sin importar el giro y el tamaño de la organización y/o empresa, brinda la metodología para implementar un SGC, sin embargo, en la industria farmacéutica, debido a la complejidad de sus procesos y por ser productos para la salud humana, se requiere complementar con normas obligatorias, i.e., Buenas Prácticas de Fabricación, NOM-164-SSA1-2015, ICH Q10, etcétera, para asegurar la calidad y minimizar los riesgos para el paciente, el personal, equipo, instalaciones y el producto (contaminación).

La Norma Internacional ISO 9001:2015, considera que es esencial, para lograr un sistema eficaz de gestión para la calidad, el uso del concepto de administración basado en riesgos. Debido a que toda actividad empresarial lleva implícito un cierto grado de riesgo, en el plano corporativo, el riesgo se define como la incertidumbre que surge durante la consecución de un objetivo. Se trata de circunstancias y eventos adversos que impiden el normal desarrollo de las actividades de una empresa y que tienen repercusiones económicas para sus responsables. También se le asocia a toda probabilidad de pérdida, peligro, amenaza, perjuicio o daño. ⁽⁴⁾

Las etapas en la investigación para el Sistema de Gestión de la Calidad para el proceso de fabricar propranolol, son las siguientes:

1- Recopilar información:

- a) De la Norma Internacional ISO 9001: 2015.
- b) Del proceso para elaborar propranolol.
 - Ingeniería básica.
- c) De la normatividad en la industria farmacéutica.
 - Buenas Prácticas de Fabricación de fármacos.
 - Normas Oficiales Mexicanas.
 - ICH Q10.
 - ICH Q9.
- d) De la normatividad complementaria para el análisis de riesgos.
- e) Principales técnicas de análisis de riesgos.

2- Analizar:

- a) Los principios, requisitos, técnicas y enfoques que promueve la Norma Internacional ISO 9001: 2015.
 - Mejora continua.
 - Enfoque de procesos.

- Pensamiento basado en riesgos.
 - b) Los principios, requisitos, técnicas y enfoques que promueve la normatividad para la industria farmacéutica.
 - Normatividad nacional.
 - Normatividad internacional.
 - c) Las características del proceso de fabricar propranolol.
 - Materiales, equipo, instalaciones, hojas de datos de seguridad, Diagramas de Tubería e Instrumentación, etcétera.
- 3- Examinar el proceso de fabricar propranolol para identificar oportunidades de mejora.
- a) Mediante las principales técnicas y herramientas para analizar un proceso.
 - b) Mediante las principales técnicas y herramientas para mejorar un proceso.
- 4- Realizar el estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de fabricar propranolol.
- a) Características del análisis de riesgos.
 - b) Procedimiento del estudio HAZOP.
 - c) Sesiones para realizar el estudio HAZOP, mediante un grupo de expertos, que a través de su juicio reducen la incertidumbre (Probabilidad subjetiva).
 - d) Los resultados del estudio HAZOP, para tener identificados y clasificados los principales riesgos del proceso.
- 5- Conclusiones de la investigación, resultados y las recomendaciones para mejorar el proceso.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

2.1 Teoría de sistemas.

2.1.1 Pensamiento sistémico.

2.1.2 Definición de sistema.

2.1.2.1 Clases de sistemas.

2.1.2.2 Principios fundamentales de los sistemas.

2.2 La organización como sistema.

2.2.1 La organización como sistema abierto.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

El presente trabajo de investigación, consiste en la administración de la calidad para elaborar propranolol y debido a que la teoría de sistemas ha contribuido significativamente en la administración, en esta parte de la tesis se introducen los conceptos de *sistema* y *pensamiento sistémico*, para comprender las interacciones que tiene una organización y/o empresa con su entorno.

2.1 TEORÍA DE SISTEMAS

Actualmente el crecimiento exponencial del conocimiento en sus diferentes disciplinas, así como la cantidad y complejidad de los desafíos económicos, políticos, sociales, tecnológicos y ambientales tanto a nivel regional, nacional e internacional, hacen que el enfoque reduccionista o especializado de la ciencia sea insuficiente, por lo que el enfoque generalista del pensamiento sistémico resulta absolutamente necesario para abordar los complejos problemas y proponer soluciones que tengan la menor cantidad de consecuencias desfavorables; es decir, soluciones que sean subóptimas hasta cierto nivel y óptimas al nivel del sistema total.

Uno de los primeros en proponer una metodología integradora para resolver problemas científicos fue Ludwig von Bertalanffy (1901 - 1972), al describir el problema de la siguiente manera:

La ciencia moderna se ha caracterizado, hasta fecha relativamente reciente, por la especialización siempre creciente, impuesta por la inmensa cantidad de datos, la complejidad de las técnicas y de las estructuras teóricas dentro de cada campo. De esta manera, la ciencia está escindida en innumerables disciplinas que sin cesar generan subdisciplinas nuevas. En consecuencia, el físico, el químico, el biólogo, el psicólogo y el científico social están; por así decirlo, encapsulados en sus pequeños (vale decir minúsculos) universos privados y es difícil que se pasen

palabras y/o conceptos de uno de estos compartimientos a los otros. A ello, sin embargo, se opone otro notable aspecto. Al revisar en la evolución de la ciencia moderna topamos con un fenómeno sorprendente: de manera independiente han surgido problemas y conceptos similares en campos muy distintos, del conocimiento, la aplicación de los cuales sugieren procedimientos también similares. ⁽⁵⁾

Se entenderá, pues que, la teoría de sistemas es la ciencia que estudia las reglas de transición de un nivel a otro entre las diferentes disciplinas, por su perspectiva HOLÍSTICA e INTEGRADORA. Teniendo un enfoque con una visión más amplia al tratar todos los aspectos de un problema, concentrándose en las interacciones entre las diferentes partes.

Con principios y leyes aplicables a sistemas generalizados o a sus subclases, sin importar su género particular, la naturaleza de sus elementos y las relaciones o fuerzas que imperan entre ellos. Considerando, siempre, que el sistema es más que la simple adición de sus componentes, lo cual constituye la propiedad fundamental de todos los sistemas, el principio de sinergia con el objetivo de su comprensión a través de su análisis, síntesis y modelación.

Además, se denomina ingeniería de sistemas a la aplicación de la teoría de sistemas, donde el enfoque sistémico se emplea para el diseño ingenieril mediante el desarrollo de modelos tanto determinísticos como probabilísticos, empleando las técnicas de la investigación de operaciones.

Vista como la tarea total de concebir, diseñar, evaluar e implementar un sistema que satisfaga alguna necesidad definida (la ejecución, en otras palabras de un proyecto de ingeniería) es la que persiste a lo largo de los informes de esta actividad y, a partir de la década de 1950 en adelante, muchos ingenieros y administradores de proyectos en organizaciones grandes estuvieron desarrollando toda una estructura organizacional enfocada a resolver los problemas, realmente complejos, que se presentan en el desarrollo de un proyecto, para construir una planta de proceso químico como lo que se propone en esta tesis. En efecto, posiblemente los proyectos más complicados tanto técnicamente como administrativamente, sean los que se realizan para la industria química. Ya en los años 1970's del S.XX, los Drs. Cleland y King manifestaban que, en la actualidad los sistemas en los que se desarrollan los sistemas humanos son de gran magnitud, complejidad, son interdependientes y por si fuera poco, presentan un grado alto de INCERTIDUMBRE; por lo que, para administrarlos, se hace necesario desarrollar sistemas igualmente grandes, complejos y que sean capaces de evaluar y resolver los problemas que se presentan, empleando modelos determinísticos y/o probabilísticos, por ejemplo:

- Programación lineal.
- Programación geométrica.
- Método de ruta crítica (MRC = CPM).
- Método PERT.
- Otros. ⁽⁶⁾

Los procedimientos necesarios para hacer que tales proyectos tuvieran éxito, incluida la secuenciación necesaria de actividades, así como los enfoques al problema de la coordinación de esfuerzos de numerosos especialistas. Así, la ingeniería de sistemas opera en el espacio entre la ingeniería, investigación y los negocios y tiene en cuenta los puntos de vista de todas las partes. ⁽⁷⁾

2.1.1 PENSAMIENTO SISTÉMICO

El concepto “sistema” se puede encontrar en todos los campos de la actividad social, i.e., ciencia, habla popular y medios de comunicación; sin embargo, se confunde al asociarlo solamente con los sistemas computacionales, ya que no es comprendido con la profundidad y significado correcto en el sentido de totalidad, arreglo jerárquico y conjunto que posee la propiedad integrativa (propiedad emergente) que indica que no es ni la suma, ni el valor medio ponderado de las propiedades de sus componentes. En cuanto a la historia del concepto, Bertalanffy afirma que:

El concepto de sistema tiene una larga historia. Si bien el término “sistema” como tal no mereció la atención de los hombres de ciencia; la historia del concepto incluye muchos nombres ilustres. Como “filosofía natural” podemos remontarlo a Leibniz; a Nicolás de Cusa con su coincidencia de los opuestos; a la medicina mística de Paracelso; a la visión de la historia de Vico e Ibn-Kaldun, como sucesión de entidades o “sistema” culturales; a la dialéctica de Marx y Hegel. ⁽⁸⁾

Al mismo tiempo, el concepto de sistema se desarrolló de forma independiente en disciplinas y actividades tan disímiles como la biología y la ingeniería de control y comunicaciones.

Los biólogos, de hecho, han estado entre los pioneros que establecieron formas de pensamiento en términos de los todos y fue un biólogo, Ludwig von Bertalanffy, quien sugirió generalizar este pensamiento para hacer referencia a cualquier tipo de entero y no solamente a los sistemas biológicos. La segunda vertiente en el pensamiento de sistemas proviene de una fuente muy diferente: ingenieros de control, comunicación y electricidad. ⁽⁹⁾

Algunas de las disciplinas en las que Bertalanffy identifica el pensamiento de sistemas independientemente de sus objetos de estudio son:

- La Teoría de Conjuntos (Mesarovic).
- Teoría de Redes (Rapoport).
- Cibernética (Wiener).
- Teoría de la Información (Shannon y Weaver).
- Teoría de los autómatas (Turing).
- Teoría de los Juegos de estrategia (Von Neumann).
- Entre otras. ⁽¹⁰⁾

2.1.2 DEFINICIÓN DE SISTEMA

Para tener un mejor entendimiento de la teoría de sistemas, a continuación, se presentan algunas definiciones de sistema, en las que se pueden encontrar similitudes, así como el desarrollo del concepto:

- Conjunto de cosas que relacionadas entre sí ordenadamente contribuyen a determinado objeto. ⁽¹¹⁾
- Un sistema es un complejo de elementos interactuantes. ⁽¹²⁾
- Un sistema es un conjunto de partes y objetos que interactúan y que forman un todo, que se encuentra bajo la influencia de fuerzas en alguna relación definida. ⁽¹³⁾
- Un sistema es un conjunto de componentes que posee alguna propiedad de integración (SINERGIA se llama a la propiedad de un conjunto que no es ni la suma ni el valor medio ponderado de las propiedades de sus componentes). ⁽¹⁴⁾

2.1.2.1 CLASES DE SISTEMAS

Existen diferentes formas de clasificar los sistemas, comúnmente es mediante la jerarquización de su alcance en: superclase, clase y subclase. Los cuales indican a que nivel pertenece el conjunto, por ejemplo, un sistema no solo es parte de un sistema mayor (suprasistema) sino a la vez está conformado por sistemas menores (subsistema), como

se puede apreciar usualmente en la naturaleza al pensar en el universo o en el cuerpo humano, esta propiedad se conoce como RECURSIVIDAD.

Otra de las clasificaciones está relacionada con el número mínimo absoluto de clases de sistemas necesarios para describir el todo de la realidad, siendo cuatro categorías: sistemas de actividad humana, de diseño abstracto, de diseño lógico y natural. ⁽¹⁵⁾

Los sistemas naturales, son lo que tienen su origen con el universo y son resultado de las fuerzas y procesos que ocurren en la naturaleza, descritos por patrones y leyes.

Los sistemas físicos diseñados, denominado de diseño lógico son resultado de un diseño consciente por el hombre, su clase va desde los martillos hasta cohetes espaciales, con algún propósito humano como origen.

La capacidad de diseño del humano no está restringida a la construcción de artefactos físicos, en el mundo vemos un gran número de lo que se podría describir como sistemas abstractos diseñados que representan el producto de la mente como lo son las matemáticas, poemas y filosofía, es decir, son entes que son, pero no están.

El acto humano es un ejemplo de una cuarta clase de sistema posible: el sistema de actividad humana, estos sistemas son menos tangibles que los sistemas naturales y diseñados. Sin embargo, se pueden observar claramente innumerables grupos de actividades humanas ordenadas más o menos, como resultado de algún propósito o misión fundamental, siendo el rango cubierto por esta clase de sistema muy grande.

2.1.2.2 PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LOS SISTEMAS

Un sistema es más que un conglomerado de objetos, debido a la propiedad integrativa o emergente existente en él y que no existiría sin la interacción de sus componentes, que no pueden reducirse a una simple suma o valor medio ponderado, es decir que el todo es más que la suma de sus partes. ⁽¹⁶⁾

Esto constituye el principio de SINERGIA, que es la propiedad básica de todos los sistemas. Sin embargo, todos los componentes, interacciones, enlaces y flujos se efectúan por medio de materia, energía e información. Por lo que la termodinámica y sus leyes resultan indispensables para la teoría de sistemas, siendo principios fundamentales: ⁽¹⁷⁾

- Primera ley de la termodinámica.
- Segunda ley de la termodinámica.

El concepto de ENTROPÍA (segunda ley de la termodinámica) se utiliza en la teoría de sistemas, que Boltzmann definió como una medida de desorden y formulo como:

$$S = k \cdot \ln W$$

Donde S es la entropía, k la constante de Boltzmann y W los microestados posibles de un macroestado dado.

Otro concepto fundamental es el de Energía Libre de Gibbs, que en termodinámica sirve para medir la cantidad de energía disponible en un proceso, porque el trabajo máximo que un proceso puede proporcionar, no es igual a la cantidad de energía total disponible para realizar un trabajo útil, aunque el proceso se realice reversiblemente, que se define mediante la relación: ⁽¹⁸⁾

$$F = H - TS$$

Donde F es la función de estado denominada Energía Libre de Gibbs, H la entalpía, T la temperatura y S la entropía. El cambio en F entre dos estados del sistema será, por tanto:

$$\Delta F = F_2 - F_1$$

$$\Delta F = (H_2 - T_2 S_2) - (H_1 - T_1 S_1)$$

$$\Delta F = (H_2 - T_2 S_2) - (H_1 - T_1 S_1)$$

$$\Delta F = (H_2 - H_1) - (T_2 S_2 - T_1 S_1)$$

$$\Delta F = \Delta H - (T_2 S_2 - T_1 S_1)$$

Y cuando la temperatura es constante:

$$\Delta F = \Delta H - T \Delta S$$

Por lo tanto, a partir del concepto de energía libre, se puede definir la entropía como:

$$\Delta S = \frac{\Delta H - \Delta F}{T} \quad T = \text{constante}$$

Al ser la entropía el grado de desorden que tiene un sistema, la misma también representa el faltante de información como lo mencionó Shannon, siendo un claro isomorfismo con la teoría de la información. En cuanto a esa teoría, Claude E. Shannon definió a la información como una medida de la cantidad eliminada de incertidumbre.

Por consiguiente, la importancia de la información radica en que la naturaleza de la propiedad SINERGIA de un sistema es de carácter informacional ya que los recursos deben estructurarse y organizarse de cierto modo a través de la introducción de información. Es decir, que entre más compleja es la estructura de un sistema, mayor es la cantidad de información que contiene, mientras que la desorganización de los componentes (elementos) de un sistema se debe al incremento de la entropía, hasta el punto de llegar a la destrucción del sistema si no se introduce información a través de materia, energía o de mayor información por sí misma.

Otros principios fundamentales que se presentan en los sistemas son los siguientes: sinergia, homeostasis, recursividad, resiliencia, ergodicidad y teleología. (Ver TABLA 2.1).

Tabla 2.1. Principios fundamentales de los sistemas. ⁽¹⁹⁾

Concepto	Definición
Sinergia	Todo sistema es sinérgico si sus partes en forma aislada no pueden explicar o predecir su comportamiento. La sinergia es, en consecuencia, un fenómeno que surge de las interacciones entre las partes o componentes de un sistema.
Homeostasis	Los procesos homeostáticos operan ante variaciones de las condiciones del ambiente, corresponden a las compensaciones internas, bloquean o complementan estos cambios con el objeto de mantener invariante la estructura sistémica, es decir, hacia la conservación de su forma.
Recursividad	Podemos entender por recursividad el hecho de que un sistema, esté compuesto de partes con características tales que a su vez son sistemas (suprasistema, sistema y subsistema).
Resiliencia	En la actualidad, lo que se admite comúnmente fue formulado por Crawford Holling (1973), quien define la resiliencia como la capacidad de un sistema para poder integrar en su funcionamiento una perturbación, sin cambiar de estructura. Es la propiedad que tiene un sistema para adaptarse a los cambios que sufre el entorno.
Ergodicidad	El término Ergódico (Ergodic) proviene de las raíces griegas Ergos: trabajo y Odos: trayectoria. A esta propiedad se le llama, hoy en día, ergodicidad en el sentido de Boltzmann, quien conjeturó que cada superficie de energía constante está formada por una sola trayectoria. Esto es equivalente a que, no importando el estado actual del sistema en un instante dado, éste pasará por todos los estados posibles asociados con el mismo valor de su energía total. En otras palabras, unidireccionalidad.
Teleología	Este concepto expresa un modo de explicación basado en causas finales, en el caso de los sistemas, las funciones y estructuras trabajan conforme un objetivo.
Entropía	Concepto utilizado en la teoría de sistemas y definido en termodinámica (segunda ley) como medida de desorden en un sistema, al pasar de un estado ordenado a uno menos ordenado u organizado.

2.2 LA ORGANIZACIÓN COMO SISTEMA

La administración es uno de los campos de estudio en el cual la teoría de sistemas es de gran utilidad para explicar el comportamiento de una organización. Siendo su definición y objeto de estudio.

Etimológicamente la palabra administración viene del latín *ad* (hacia, dirección, tendencia) y *minister* (subordinación u obediencia) que se interpreta como la actividad o función que se realiza bajo el mando de otro. Sin embargo, el significado original de esta palabra sufrió una transformación radical. La tarea de la administración pasó a ser la de interpretar los objetivos propuestos por la organización y transformarlos en acción organizacional a través de la planeación, la organización, la dirección y control de todos los esfuerzos realizados en todas las áreas y en todos los niveles de organización, con el fin de alcanzar tales objetivos de la manera más adecuada a la situación y garantizar la competitividad de la empresa en un mundo de negocios muy competido y complejo. ⁽²⁰⁾

En consecuencia, la administración es el proceso de planear, organizar, dirigir y controlar el uso de los recursos para lograr los objetivos organizacionales. (Ver FIGURA 2.1)



Figura 2.1. Proceso administrativo.

Con relación al estudio de las organizaciones y empresas existen diferentes Teorías de la Administración, que se encuentran en el valor que le dan en mayor o en menor medida a algunas de las seis variables básicas o principales componentes (tareas, organización, personal, tecnología, ambiente y competitividad) de estudio en la administración de las organizaciones (Ver FIGURA 2.2).

La teoría general de la administración comenzó como el énfasis en las tareas (actividades ejecutadas por los obreros en una fábrica) según la Administración Científica de Taylor. Posteriormente, la preocupación básica pasó al énfasis en la estructura, como la Teoría Clásica de Fayol y como la Teoría de la Burocracia de

Weber, luego apareció la Teoría Estructuralista. La reacción humanística surgió como el énfasis en las personas, a través de la Teoría de las Relaciones Humanas, desarrollada más tarde por la Teoría Conductual y por la Teoría del Desarrollo Organizacional. El énfasis en el ambiente se inició con la Teoría de los Sistemas, completada por la Teoría de la Contingencia que posteriormente desarrollo el énfasis en la tecnología. Cada uno de estos seis enfoques (tareas, estructura, personal, ambiente, tecnología y competitividad) originó en su momento una teoría administrativa diferente y marcaron un avance gradual en el desarrollo de la teoría general de la administración. ⁽²¹⁾

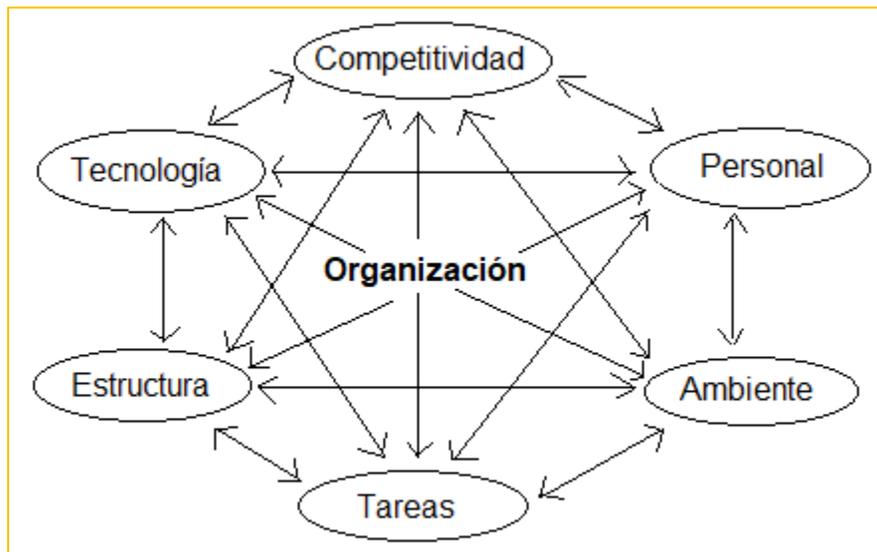


Figura 2.2. Variables básicas de la Teoría General de la Administración.

Respecto a las teorías de la administración, la que menos críticas presenta es la teoría de sistemas, porque su enfoque concuerda muy bien con los objetivos de la administración. ⁽²²⁾ A continuación, se muestran en la FIGURA 2.3 las razones por las cuales se introdujo esta teoría.

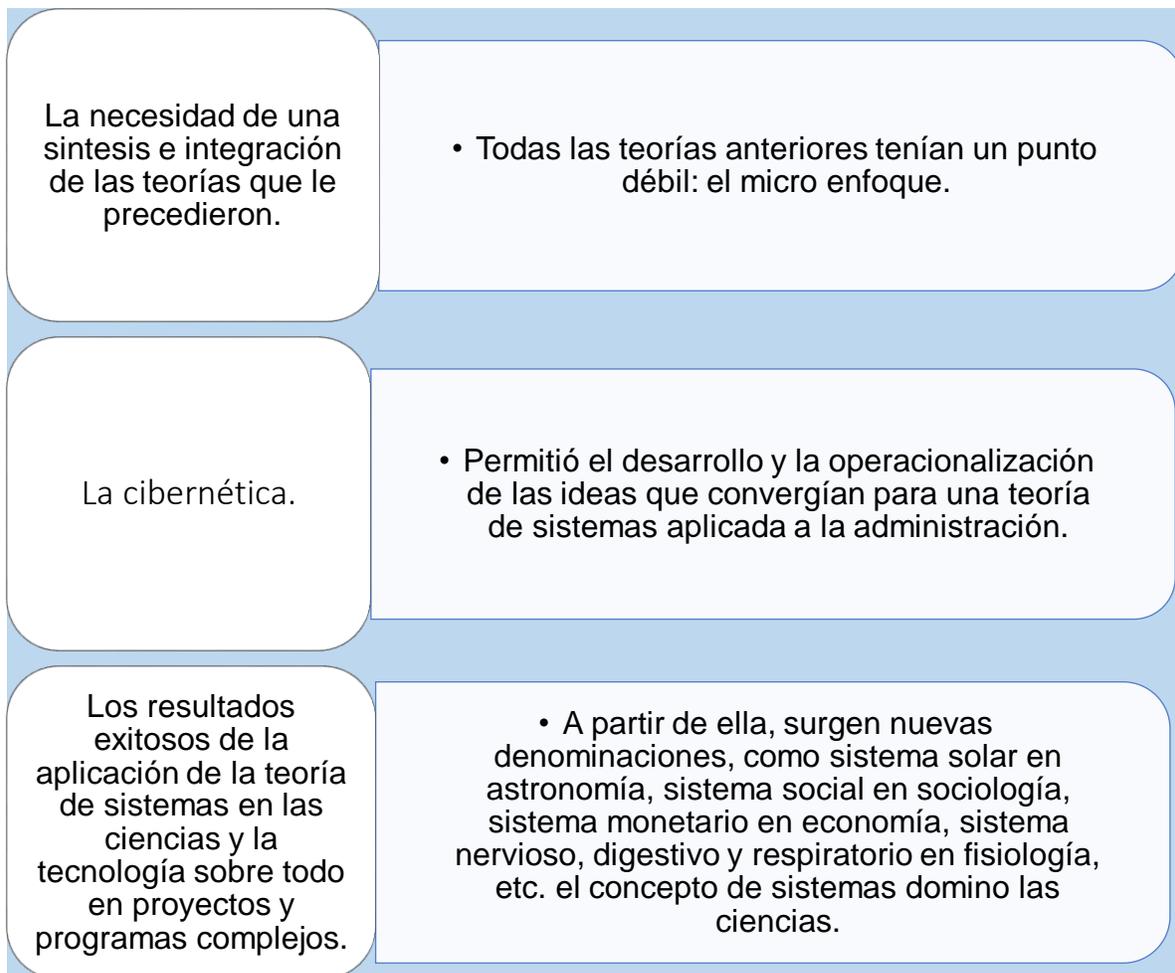


Figura 2.3. Razones por las cuales se introdujo la teoría de sistemas en la teoría administrativa.

Actualmente, debido a la aplicación de la teoría de sistemas en la administración, se desechó del concepto de organización rígida o lineal por el concepto de Organización Matricial.

La estructura de la organización es un factor en la empresa que puede afectar la disponibilidad de recursos e influir en el modo de dirigir los proyectos. Las estructuras abarcan desde una estructura funcional hasta una estructura orientada a proyectos, con una variedad de estructuras matriciales entre ellas. ⁽²³⁾

Con base a la Guía de los Fundamentos para la Dirección de Proyectos (Guía del PMBOK) perteneciente al Project Management Institute, se describe en que consiste la organización funcional clásica, matricial y orientada a proyectos en la FIGURA 2.4.

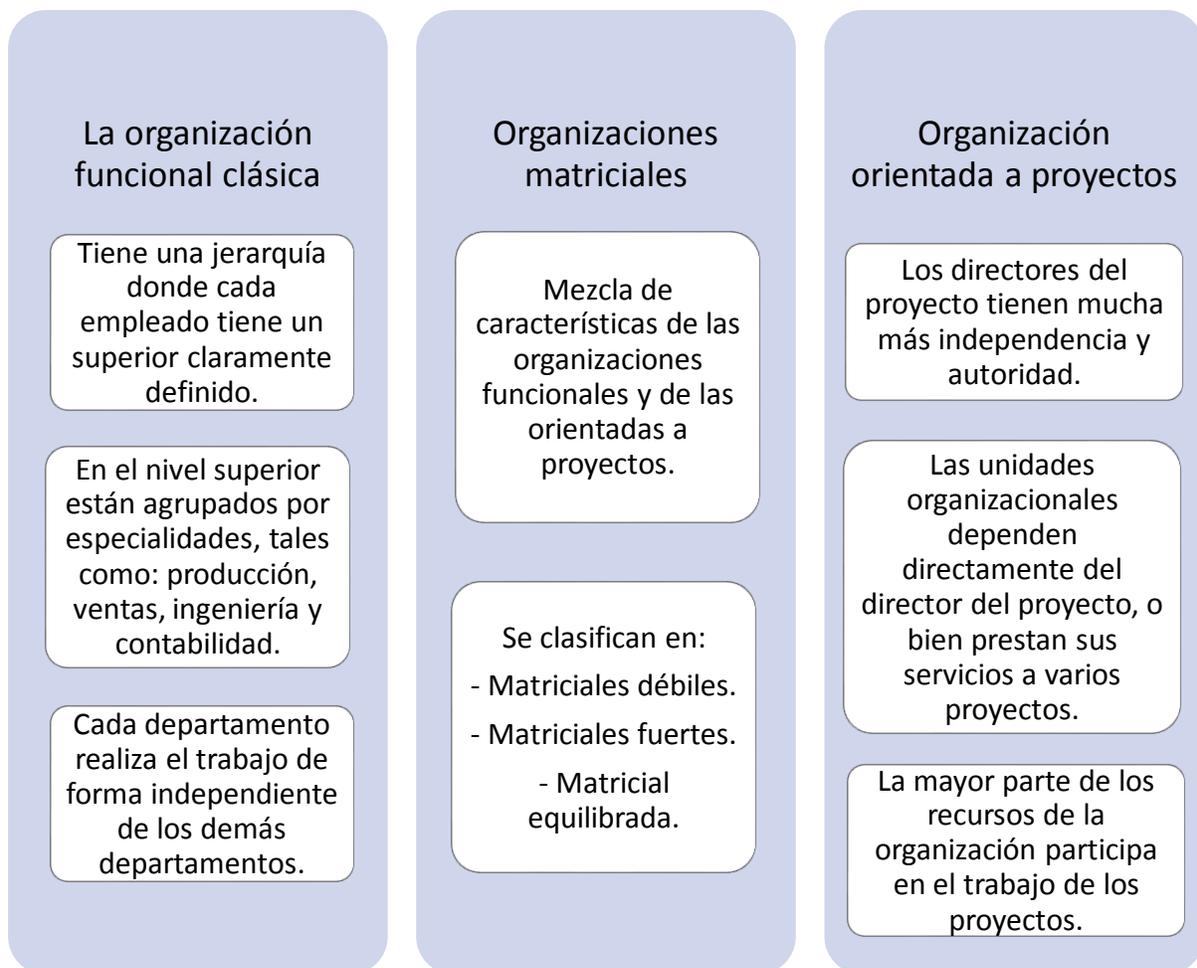


Figura 2.4. Organización funcional clásica, matricial y orientada a proyectos.

Por consiguiente, las organizaciones matriciales tienen una combinación de características de las organizaciones funcionales y orientadas a proyectos.

Las organizaciones denominadas matriciales débiles, comparten muchas de sus características con una organización funcional y el papel del director del proyecto es más bien el de un coordinador o expeditador, que el de un verdadero director del proyecto. Mientras en las matriciales fuertes tienen muchas de las características de la organización orientada a proyectos, pueden tener directores del proyecto dedicados de tiempo completo y una autoridad considerable y personal administrativo dedicado de tiempo completo. Finalmente, una organización matricial equilibrada reconoce la necesidad de contar con un director del proyecto, solo que no le confiere autoridad plena sobre el proyecto ni su financiamiento. ⁽²⁴⁾

La importancia de utilizar la teoría de sistemas en la administración, radica en la comprensión de las diferentes y complicadas interacciones entre la organización y su ambiente interno como externo.

Por lo que corresponde al administrador moderno poseer una formación amplia y variada, consecuencia de que una organización puede llegar a ser altamente compleja en todas las áreas y niveles que la conforman, así como por sus distintos objetivos: la toma de decisiones, la coordinación de múltiples actividades, la dirección del personal, la evaluación del desempeño, obtención y asignación de recursos, etcétera.

En consecuencia, el enfoque de sistemas es de gran utilidad para el administrador ya que necesita conocer distintas disciplinas, tanto de negocios como técnicas

(matemáticas, finanzas, leyes, psicología, sociología, estadística, computación, etc.) para tratar con las personas que ejecutan, planean, organizan, controlan, asesoran, investigan ya sea en la posición de subordinados, de iguales o superiores. Al mismo tiempo de tener pleno conocimiento del negocio y comprensión de su entorno (político, legal, ambiental, tecnológico).

Existen características del mercado, que actualmente requieren emplear el pensamiento sistémico, para comprender el comportamiento de una organización. En la TABLA 2.2 se describen algunos factores que hacen de una organización un sistema cada vez más complejo.

2.2.1 LA ORGANIZACIÓN COMO SISTEMA ABIERTO

El concepto de sistema abierto definido en termodinámica, es retomado por la teoría de sistemas y luego aplicado a la administración. Porque la empresa es un sistema de actividad humana y su interacción con el entorno es a través de agentes externos como: clientes, proveedores, competencia, dependencias gubernamentales, entre otros. Además, una organización se caracteriza tanto por influir como por ser influido por su entorno y es por esto que se puede definir como un sistema abierto.

Tabla 2.2. factores que provocarán impactos profundos en las organizaciones

Factor	Impacto en las organizaciones y/o empresas
El crecimiento de las organizaciones	Las organizaciones exitosas tienden al crecimiento y ampliación de sus actividades en términos de tamaño y recursos, en la expansión de sus mercados o en el volumen de operaciones. En consecuencia, hay mayor necesidad de coordinación de las partes involucradas para garantizar la eficacia. Para acompañar con éxito estos cambios, los administradores generalistas, dotados de habilidades genéricas y variadas, tendrán mejores perspectivas que los administradores especialistas y concentrados en pocas habilidades gerenciales.
Competencia más aguda.	A medida que aumentan los mercados y los negocios, crecen también los riesgos en la actividad empresarial. El producto o servicio que demuestre ser superior o mejor tendrá mayor demanda.
Avance de la tecnología.	Con el progreso de las telecomunicaciones, la computadora y del transporte, las organizaciones y las empresas han hecho internacionales sus operaciones y actividades. Además de introducir procesos e instrumentos nuevos que causan impactos en las organizaciones.
Tasas de inflación elevadas.	Los costos de la energía, de las materias primas, de la fuerza laboral y del dinero aumentan continuamente. La inflación exigirá mayor eficacia en la administración de las organizaciones y empresas para que éstas puedan obtener mejores resultados con menos recursos y programas de reducción de costos de operación.
Globalización de la economía e internacionalización de los negocios.	Las actividades de exportación y la creación de nuevas subsidiarias en territorios extranjeros son un fenómeno que influirá en las organizaciones y en su administración; en otras palabras, la competencia se torna mundial.
Mayor visibilidad de las organizaciones	A medida que crecen las organizaciones se vuelven competitivas, complejas y se internacionalizan. Llamen más la atención del público, pasando a ser más visibles y perceptibles a la opinión pública que puede ser positiva o negativa.
De la sociedad industrial a la sociedad de la información.	La sociedad postindustrial que está surgiendo no es una sociedad de servicios como se imaginaba, sino una sociedad basada en la información, es decir, la información es un recurso estratégico que ocupara el lugar del capital financiero.

Chiavenato, I. (2007). *Introducción a la teoría general de la administración*. Ciudad de México, México: McGraw-Hill Interamericana.

Adicionalmente hay otros modelos que explican a la organización como un sistema abierto. Por ejemplo, el modelo de Schein Edgar H. sostiene que la organización es un sistema abierto, en constante interacción con el medio, recibiendo materia prima, personas, energía e información y transformándolas en productos y servicios que se exportan al medio. ⁽²⁵⁾

Las organizaciones poseen las características de todos los sistemas abiertos, v.gr., comportamiento probabilístico influido grandemente por la incertidumbre y no determinista porque son parte de una sociedad muy compleja constituida de partes menores que son interdependientes entre sí, homeostasis, con límites no siempre bien definidos, morfogénesis y resiliencia.

La TABLA 2.3 presenta las características de sistema abierto en el contexto de una empresa.

Tabla 2.3. Características de la organización como sistema abierto

Característica de sistema abierto	Descripción en el contexto de organización
Comportamiento probabilístico y no determinista	Las organizaciones son complejas y responden a muchas variables del ambiente que no son totalmente comprensibles. Lo cual conduce a un estado de incertidumbre en la toma de decisiones.
Parte de una sociedad muy compleja constituida de partes menores	Las organizaciones se observan como sistemas dentro de sistemas.
Interdependencia de las partes	Debido a la diferenciación provocada por la división del trabajo, las partes necesitan ser coordinadas a través de los subsistemas de integración y de control.
Homeostasis o “estado de equilibrio”	La organización alcanza un régimen permanente, es decir, un estado de equilibrio, cuando satisface dos requisitos: la unidireccionalidad (ergodicidad) y el progreso.
Frontera o límite	Frontera es la línea que demarca y define lo que se encuentra adentro y lo que se encuentra afuera del sistema o subsistema. Los sistemas sociales tienen fronteras que se superponen; es decir que están muy mal definidas.
Morfogénesis	A diferencia de los sistemas mecánicos e incluso de los sistemas biológicos, el sistema organizacional tiene la capacidad de modificarse a sí mismo y a su estructura básica, para bien o para mal.
Resiliencia	Como sistemas abiertos, las organizaciones tienen capacidad de enfrentar y superar perturbaciones externas provocadas por la sociedad sin que desaparezca su potencial de autoorganización.

Chiavenato, I. (2007). *Introducción a la teoría general de la administración*. Ciudad de México, México: McGraw-Hill Interamericana.

CAPÍTULO III

PROCESO FARMOQUÍMICO

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

- 3.1 Enfoque de procesos.*
- 3.2 Generalidades y características del producto (propranolol).*
 - 3.2.1 Propiedades farmacológicas.*
 - 3.2.1.1 Indicaciones.*
 - 3.2.1.2 Contraindicaciones y precauciones.*
 - 3.2.1.3 Reacciones adversas.*
 - 3.2.1.4 Dosis y vía de administración.*
 - 3.2.1.5 Presentación comercial del fármaco.*
- 3.3 Proceso para la fabricación de propranolol.*
 - 3.3.1 Proceso para fabricar propranolol base.*
 - 3.3.1.1 Reacciones durante la fabricación de propranolol base.*
 - 3.3.2 Proceso para fabricar clorhidrato de propranolol.*
 - 3.3.3 Resumen de las etapas del proceso para fabricar propranolol.*
 - 3.3.4 Materiales.*
 - 3.3.5 Equipos.*
 - 3.3.6 Instalaciones requeridas para la operación de la planta.*

RESUMEN DEL CAPÍTULO

En esta sección, se presentan de manera general las características y propiedades del propranolol, posteriormente se describen las etapas que tiene el proceso para la fabricación del propranolol, hasta su presentación como fármaco a granel (bulk drug) y finalmente se enlistan los materiales, equipos e instalaciones que se requieren para cada una de las etapas.

3.1 ENFOQUE DE PROCESOS

La organización que tiene como propósito desarrollar, implementar o mejorar un Sistema de Gestión de Calidad mediante la Norma Internacional ISO 9001: 2015, debe emplear el enfoque de procesos, uno de los principios de gestión de calidad que promueve la Norma Internacional para lograr la certificación. Independientemente del giro de la empresa, la ventaja del principio radica en que se pueden abordar las actividades de la organización como proceso, analizando las entradas y salidas de materia, energía e información, proporcionando mayor coherencia en datos, procedimientos y documentos. ⁽²⁶⁾ Brindando evidencias y validez respecto a la capacidad y eficacia del proceso para producir productos con calidad.

Además, el enfoque de procesos permite identificar las oportunidades de mejora, así como su interpretación en términos de valor agregado en las distintas etapas y/o pertenecientes al proceso, con lo que se consigue efectuar una toma de decisiones basada en evidencias que es más eficaz y acertada al seguir los objetivos y políticas de la organización.

La FIGURA 3.1 está basada en la Norma Internacional ISO 9001 e ilustra los elementos de cualquier proceso, la interacción y posibles controles o puntos de medición del desempeño.

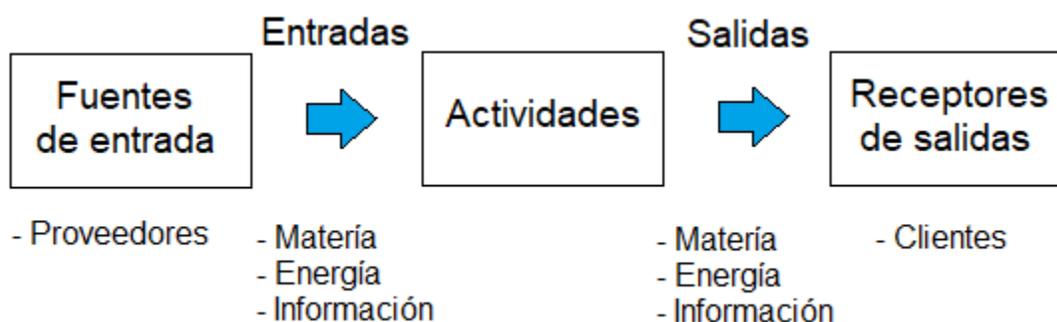


Figura 3.1. Elementos de un proceso.

3.2 GENERALIDADES Y CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (PROPRANOLOL)

Con el objeto de exponer un proceso industrial que cumple con los requisitos referentes a la certificación del Sistema de Gestión de Calidad, se usa como caso de estudio el proceso farmoquímico concerniente a la producción de propranolol. Pero, antes de detallar el proceso se describen las características del fármaco.

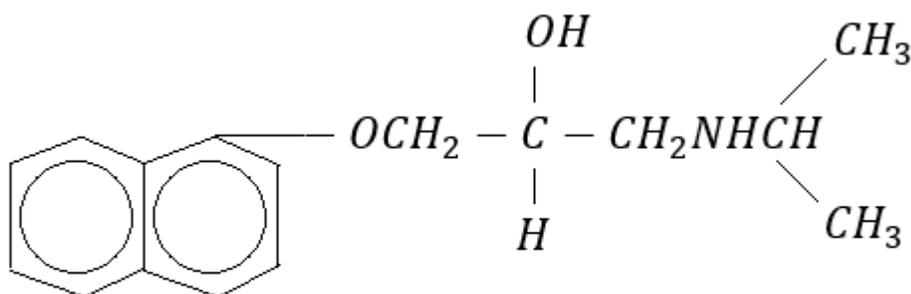
La aplicación del fármaco está en que varias sustancias por su estructura diferente y mecanismo de acción, interfieren en el funcionamiento del sistema nervioso simpático (parte del sistema nervioso autónomo). Siendo esta clase de fármaco (agentes bloqueadores de las neuronas adrenérgicas) ampliamente conocido en la medicina clínica por controlar la hipertensión y desórdenes cardíacos.

De estos fármacos, el primero que se desarrolló y también el más importante, por su amplio uso hasta nuestros días en la clínica, es el propranolol que es agente bloqueador betaadrenérgico no selectivo muy potente que se emplea principalmente como: antiadrenérgico, antihipertensivo y antiarrítmico.

En la FIGURA 3.2 se muestra el nombre químico, fórmula molecular y estructural del propranolol. ⁽²⁷⁾ Siendo el producto y su proceso de fabricación la base del presente trabajo para analizar el Sistema de Gestión de Calidad.

Nombre químico: 1 – (isopropilamino) – 3 – (1 – naftiloxi) – 2 – propanol.

Fórmula molecular: $C_{16}H_{21}NO_2$ PM = 259.3 g/mol



Propranolol

Figura 3.2. Nombre químico y fórmula estructural del propranolol.

A continuación, se mencionan las principales características del propranolol descritas en el vademécum académico para medicamentos que se consultó. ⁽²⁸⁾

- Propiedades farmacológicas.
- Indicaciones.
- Contraindicaciones.
- Precauciones.
- Reacciones adversas.
- Dosis.
- Vías de administración.
- Presentación comercial del fármaco.

3.2.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El propranolol se presenta como polvo blanco con ligero sabor amargo muy soluble en agua y en alcohol; las soluciones acuosas tienen un pH de 5 – 6. Tiene la propiedad de antagonizar en forma competitiva las respuestas producidas por agonistas adrenérgicos beta. Bloquea las dos clases de receptores adrenérgicos beta descritos; los beta 1, localizados principalmente en el músculo cardíaco y a los beta 2, que se encuentran en mayor proporción en la musculatura lisa bronquial y vascular; por lo anterior, se le considera como no selectivo y casi todos sus efectos se manifiestan en el sistema cardiovascular y en menor grado, en el sistema nervioso central.

Cuando se administran dosis terapéuticas lo que se observa es una disminución de la frecuencia y contractilidad cardíacas y una disminución del gasto cardíaco, tanto en reposo como en ejercicio, estos cambios se acompañan de una disminución en el consumo de oxígeno del corazón y aumento de la resistencia periférica, debido a un reflejo neurógeno (por esta acción reduce el flujo sanguíneo en buena parte de los órganos, excepto en el cerebro).

El propranolol se absorbe completamente a través de la mucosa gastrointestinal, y se distribuye rápidamente en el organismo (volumen de distribución de 6 L/kg), por vía oral el propranolol alcanza concentraciones máximas en plasma en 60 a 120 minutos y se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en 93%, tiene una vida media de 3 a 5 horas y se elimina menos del 1% por el riñón, sin cambios en la orina.

3.2.1.1 INDICACIONES

El propranolol está formalmente indicado como antihipertensivo, antianginoso y antiarrítmico. Como antihipertensivo suele emplearse en combinación con otros fármacos, de preferencia vasodilatadores o con diuréticos tiazídicos; no está indicado para emergencias hipertensivas.

Como antianginoso se usa en pacientes seleccionados con angina moderada o severa que no han respondido a medidas convencionales. Como antiarrítmico se le utiliza en el manejo de las arritmias supraventriculares, tales como taquicardias auriculares persistentes, particularmente las producidas por catecolaminas o digitálicos, taquicardia

sinusal permanente extrasístoles auriculares persistentes que no responden a medidas convencionales.

3.2.1.2 CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Está contraindicado en pacientes con choque cardiogénico, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca, bradicardia sinusal y debe evitarse durante el embarazo, la lactancia y también en el caso de pacientes diabéticos, porque produce hipoglucemia y deficiencia de la circulación periférica. No se recomienda su administración, sin embargo, debe considerarse la relación de riesgo-beneficio, en casos de asma bronquial, enfisema pulmonar, disfunción hepática o renal, hipertiroidismo y depresión mental.

Recientemente se ha observado que cuando se interrumpe el tratamiento bruscamente, se presenta una reacción de rebote, que es evidente en enfermos con isquemia cardíaca, si por alguna razón se tiene que interrumpir la terapia con propranolol, se le debe advertir al paciente que esta se debe llevar a cabo en forma gradual en un período de una semana.

3.2.1.3 REACCIONES ADVERSAS

Todos los fármacos pueden provocar reacciones adversas en el paciente, en el caso del propranolol, los riesgos son siguientes: bradicardias, dolor torácico, síntomas de insuficiencia vascular periférica (frialdad de extremidades, parestesias de manos),

insuficiencia cardiaca, bloque sinusal, edema pulmonar, vasodilatación, hipotensión, alteraciones del ritmo, palpitaciones, bloqueo cardiaco de distinto grado, intensificación del bloqueo A-V, broncoespasmo, disnea, vértigo, fatiga, depresión mental, ansiedad, somnolencia, alucinaciones, cólicos, constipación, náusea, boca seca, vómito, colitis isquémica, fibrosis retroperitoneal, hepatomegalia, impotencia sexual, alopecia reversible, piel seca y erupción psoriasiforme.

3.2.1.4 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis empleada será diferente para cada necesidad y debe ser individualizada, para el tratamiento de la hipertensión se recomiendan dosis orales de 40 a 80 mg diarios, divididos en dos tomas; esta dosis se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 400 a 600 mg/día. Para la angina de pecho se puede iniciar el tratamiento con 10 mg tres o cuatro veces al día, aumentando paulatinamente a un máximo de 240 mg/día. Finalmente, para el tratamiento de las arritmias cardíacas se emplean dosis orales de 10 a 20 mg 3 a 4 veces al día; si hay necesidad de usar el medicamento por vía intravenosa se debe tener precaución de no exceder de 1 mg/min y si es necesario, se puede repetir cada 2 min hasta un máximo de 10 mg en enfermos conscientes, bajo cuidadoso control electrocardiográfico.

3.2.1.5 PRESENTACIÓN COMERCIAL DEL FÁRMACO

Inderalici (ICI – Farma), tabletas que contienen 10 mg de clorhidrato de propranolol en envase con 30 tabletas y tabletas de 40mg en envase con 30 tabletas.

3.3 PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE PROPRANOLOL

La fabricación de propranolol, consiste primero en la obtención del propranolol base y posteriormente, el clorhidrato de propranolol. Ambos se desarrollan en reactores con capacidad de 250 litros. El clorhidrato de propranolol base, se acondiciona por medio de actividades complementarias para llevarlo a su presentación final como fármaco a granel (bulk drug). Sin embargo, el propranolol hasta este punto del proceso, no incluye actividades, materiales ni equipo requerido en la fabricación de pastillas.

Por fármaco a granel (bulk drug), se entiende como cualquier sustancia que tiene la función de ser el principio activo o forma final del fármaco en la manufactura, proceso o envasado de un medicamento, no obstante, el termino no incluye las sustancias intermedias que se utilizan para la síntesis de dichas sustancias. ⁽²⁹⁾

3.3.1 PROCESO PARA FABRICAR PROPRANOLOL BASE

El método de obtención propuesto en el presente trabajo para el propranolol base (formula molecular de $C_{16}H_{21}NO_2$ y PM de 259.3 g/mol) tiene una conversión, en el primer paso de 72 % aproximado del teórico y en el segundo paso, el rendimiento es de 77 %, requiriendo para este nivel de producción y debido principalmente a las características particulares del producto, el uso de reactores de acero vidriado y equipo de vidrio. Siendo las actividades del proceso de fabricación de propranolol base el siguiente:

- 1) Se hace reaccionar α – naftol y agua purificada con un exceso de epiclorhidrina a 50°C - 55°C. El resultado de esta reacción, es una mezcla de: 1 – 2 epoxi – 3 – (1 – naftiloxi) propano (II) y el producto intermedio 1 – cloro – 2 – hidroxio – 3 – (1 – naftoxi) propano (I).
- 2) El exceso de epiclorhidrina se destila al vacío, se condensa y recupera.
- 3) El residuo en el reactor se enfría y se le agrega solución acuosa de una amina monobásica, en exceso.
- 4) La reacción se realiza a reflujo y al terminar se destila la amina, se enfría y se recupera.
- 5) El propranolol crudo se extrae en Xileno y se lava con agua purificada.
- 6) La solución en Xileno se enfría y el propranolol base cristaliza y se filtra.

3.3.1.1 REACCIONES DURANTE LA FABRICACIÓN DE PROPRANOLOL BASE

La FIGURA 3.3 presenta la serie de reacciones que suceden durante el proceso de obtención de propranolol base, principalmente al combinar α – naftol y epiclorhidrina. Para luego, convertir uno de los resultados de la reacción en el producto necesario para la obtención de clorhidrato de propranolol.

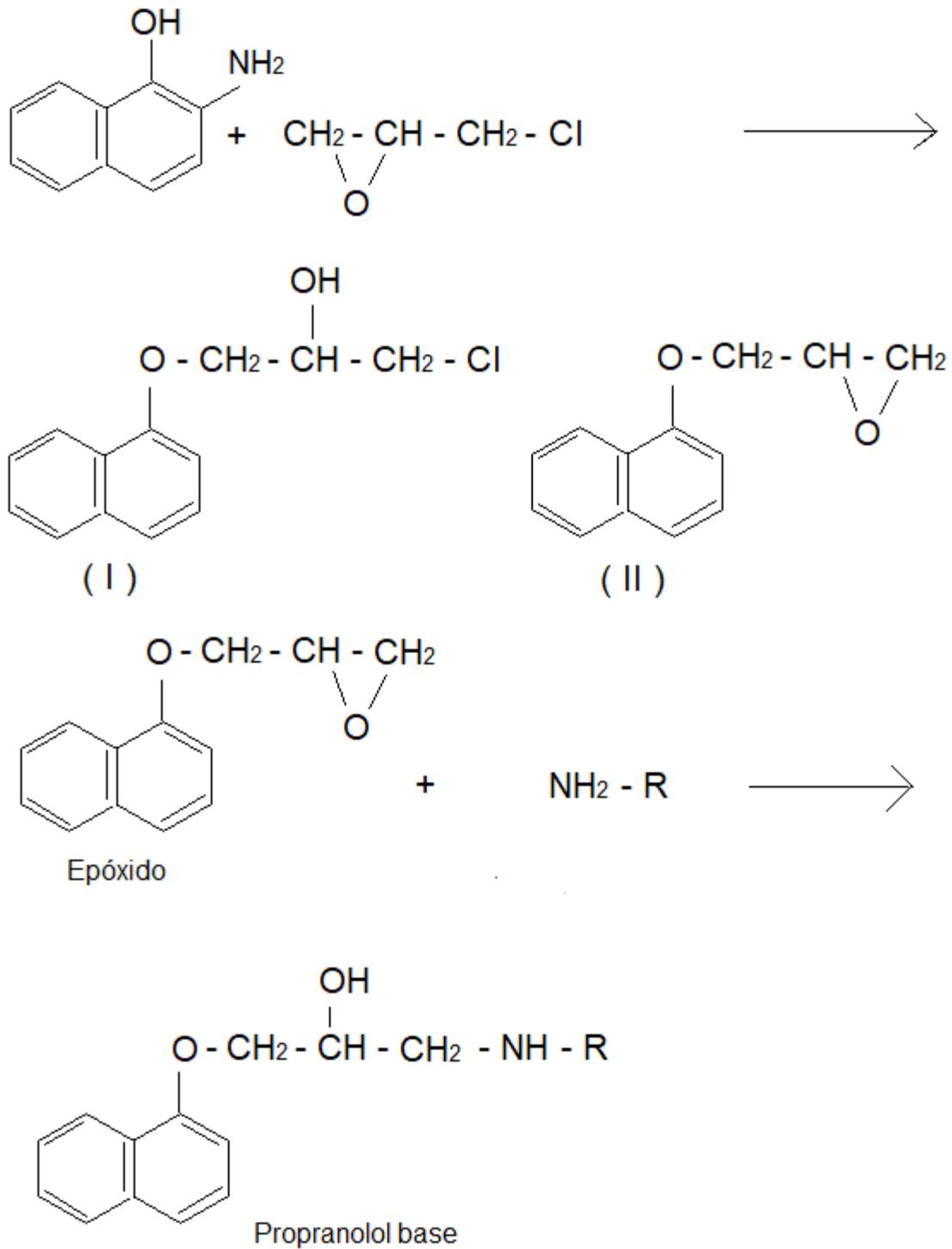


Figura 3.3. Proceso de obtención de propranolol base.

3.3.2 PROCESO PARA FABRICAR CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Respecto a la producción de clorhidrato de propranolol (PM 295.8 g/mol), para esta escala se usan reactores vidriados de 250 litros y se realiza después de obtener el propranolol base, a través del proceso descrito anteriormente, aprovechándose como materia prima para obtención del clorhidrato.

- 1) Se disuelve el propranolol base en n – propanol al 35 % - 40 % y se filtra.
- 2) Agregar solución filtrada de HCl al 25 % en alcohol manteniendo la temperatura a 35°C – 40°C.
- 3) El clorhidrato resultante se disuelve a reflujo y se enfría a 20° C (o menos), el producto obtenido se filtra, se lava y se seca a 65°C – 70°C.

3.3.3 RESUMEN DE LAS ETAPAS DEL PROCESO PARA FABRICAR PROPRANOLOL

Posteriormente el producto se traslada al área de producto terminado, donde se coloca el clorhidrato de propranolol en charolas y se realiza la operación de secado en un secador de charolas (en este tipo de secador, se distribuye el aire caliente de manera uniforme sobre las charolas por medio de un ventilador y un motor). Después para obtener el fármaco a granel (bulk drug), se efectúa la molienda en un molino de martillos y finalmente se pesa en la báscula y se transporta al correspondiente almacén para producto terminado.

La fabricación del propranolol consta de 3 etapas: la primera es la síntesis de propranolol base, seguida de su uso como materia prima en la producción de clorhidrato de propranolol como segunda etapa y finalmente la tercera etapa consiste en transportar el propranolol puro al área de producto terminado, presentación adecuada para su posterior utilización en la cadena productiva como materia prima en la elaboración de pastillas (Ver FIGURA 3.4).

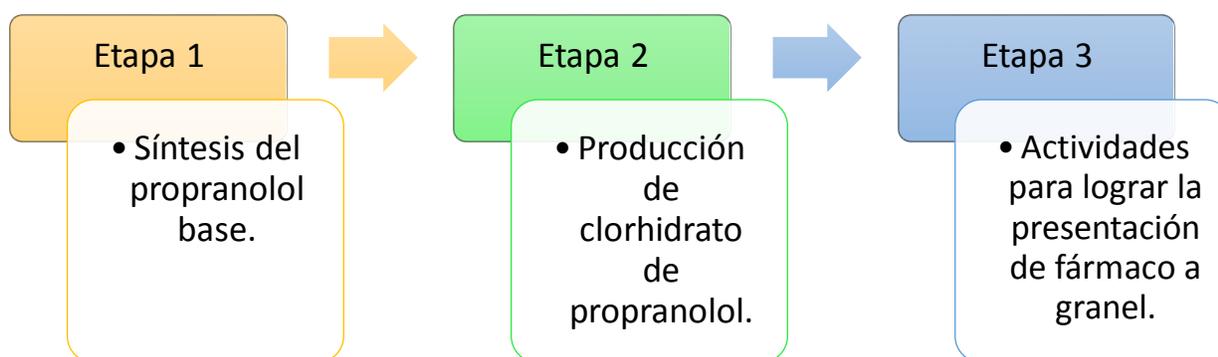


Figura 3.4. Proceso de fabricación del propranolol.

3.3.4 MATERIALES

Las materias primas que se necesitan para la producción de propranolol base son: α – Naftol, epiclorhidrina, xileno, amina y agua purificada. Posteriormente para la producción del clorhidrato de propranolol base se requiere: propranolol base, ácido clorhídrico y n-propanol.

Las cantidades y características correspondientes que deben poseer cada uno de los materiales en los procesos ya mencionados se muestran en las TABLAS 3.1 y 3.2 primero el referente a la obtención de propranolol base y después al clorhidrato de propranolol. En cuanto a la tercera etapa, se trabaja como materia prima el clorhidrato de propranolol que se obtuvo y solo se realizan las actividades relacionadas con la presentación del producto final.

Tabla 3.1. Materiales para la obtención de propranolol base.

Material	Cantidad	PM	Kg - mole	Moles
α – Naftol	40.5 Kg = 40.0 a 100%	144	0.278	1.0
Epiclorhidrina	77.5 Kg (brutos) aprox. 47.5 Kg (netos)	92.5	0.840	3.0
Amina	103 kg (bruto) aprox. 25.0 Kg (neto)	59	1.745	6.3
Xileno	360 litros (bruto) aprox. 210 litros (netos)	-	-	-

Tabla 3.2. Materiales para la obtención de clorhidrato de propranolol.

Material	Cantidad	PM	Kg - mole	Moles
Propranolol base	55 kg a 100% (77.5 – 80 kg peso real)	259.30	0.2120	1.0
HCl	8.0 kg	36.5	0.2190	1.03
n-propanol	135 kg (170 litros)	-	-	-

3.3.5 EQUIPOS

Por tratarse de un producto para la salud, la fabricación de propranolol implica controles estrictos de calidad en cada una de las etapas del proceso. En cuanto a los equipos, una de las principales características requeridas para la producción es que todos los elementos que entran en contacto con las materias primas y el producto, deben ser de vidrio, tanto tubos como equipos principales como es el caso de los reactores vidriados, condensadores, recipientes de medición, receptores, intercambiadores de calor, etc. Además, los accesorios que no sean de vidrio como válvulas, bombas, etc. Deben ser también resistentes a la corrosión y también para evitar la contaminación (Ver FIGURAS 3.5 y 3.6).



Figura 3.5. Tubos de vidrio para fabricación de propranolol.

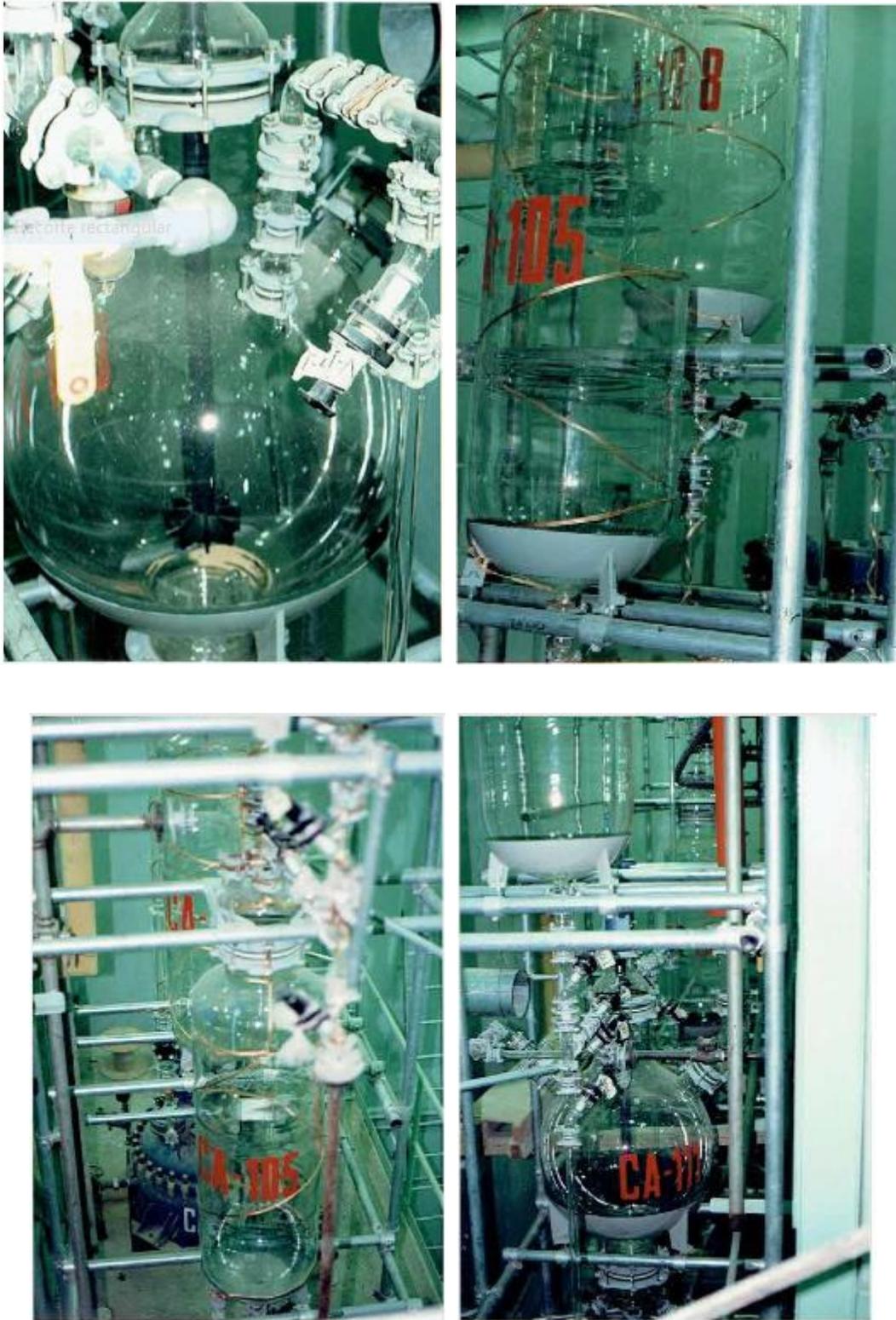


Figura 3.6. Equipo de vidrio para fabricación de propranolol.

Una vez descrito el proceso de fabricación, las materias primas, los materiales y que el equipo sea de vidrio, en la TABLA 3.3 se describen los principales equipos que constituyen cada una de las etapas en la producción de propranolol.

Tabla 3.3. Equipos principales en la producción de propranolol.

Equipos		
Proceso de fabricación de propranolol base	Proceso de fabricación de clorhidrato de propranolol	Área de producto terminado
<ul style="list-style-type: none"> • Cabina de flujo laminar • Báscula • Bomba neumática • Receptor • Medidor • Condensador • Reactor de producto crudo • Filtro de cartucho • Medidor 	<ul style="list-style-type: none"> • Tanque de vidrio para solución de HCl • Báscula • Recipiente para medición • Receptor • Bomba • Filtro de cartucho • Condensador • Receptor de solvente recuperado • Alimentador de solvente • Receptor de solvente recirculado • Bomba neumática • Filtro nutsche • Cabina de flujo laminar (xileno) • Cabina de flujo laminar (producto terminado) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema para el aire (HVAC: Heating, Ventilation and Air Conditioning) • Secador de charolas • Filtro p/aire de repuesto • Molino de martillos • Filtro p/aire de desecho • Báscula para producto terminado

En el capítulo referente a la calidad se detalla más sobre los equipos, materiales, normas y especificaciones que se requieren para conseguir un proceso robusto.

3.3.6 INSTALACIONES REQUERIDAS PARA LA OPERACIÓN DE LA PLANTA

La producción de propranolol no solo implica un área de proceso donde se encuentran los equipos que intervienen en la reacción química (Área gris); sino que también requiere secciones específicas para almacenamiento de materias y producto terminado (Área “blancas”), que requieren en todos los casos de ACABADOS SANITARIOS específicos. Además, son necesarias las instalaciones para los servicios auxiliares requeridos por el proceso, *v.gr.*,

- Electricidad.
- Sistema para calentamiento.
- Enfriamiento.
- Almacén de materia prima.
- Área de proceso.
- Filtración.
- Secado.
- Molienda.
- Almacén de producto terminado.
- Área de servicios.
- Cuarto frío.
- Laboratorio para el control de calidad de las materias primas.
- Oficina.

- Comedor.
- Vestidores.
- Baños.
- Otros.

Debido a las necesidades para controlar la calidad del producto, se necesita separar estrictamente y de forma conveniente las dos áreas del proceso; i.e., el área de proceso (producción) o “área gris” del área para acondicionamiento del producto o sea el “área blanca”, por medio de una exclusiva doble, para la entrada/salida del personal operativo.

Por ser un proceso para la síntesis de un producto farmoquímico (“bulk drug”) se deben considerar una serie de especificaciones y normas de calidad en la selección de los equipos de proceso y de los acabados en las áreas de proceso, los cuales se describen más ampliamente en los capítulos referentes a la calidad y a la normatividad.

En cuanto a las operaciones que se realizan en la planta para lograr la producción de propranolol estas se inician desde la obtención de la materia prima, almacenamiento, uso en el proceso (obtención de propranolol base para luego emplearlo para producir clorhidrato de propranolol), secado, molienda, pesado y finalmente almacenamiento en el área de producto terminado (Ver FIGURA 3.7).

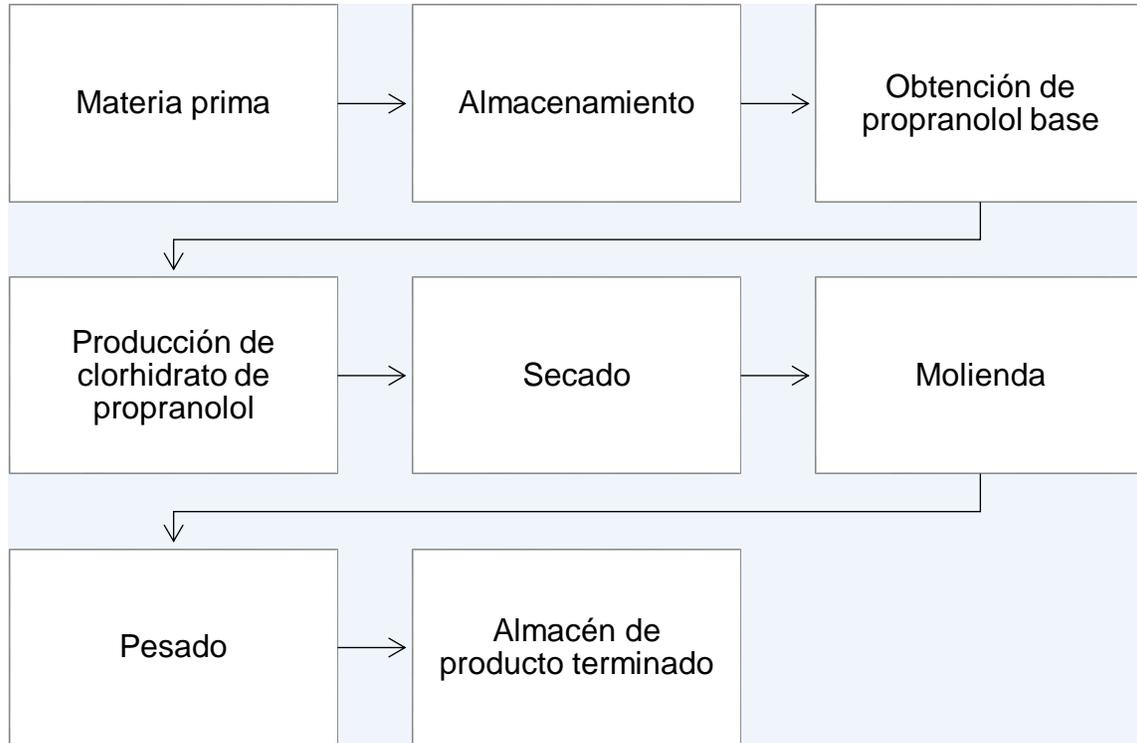


Figura 3.7. Actividades que conforman el proceso para fabricar propranolol.

CAPÍTULO IV

MARCO NORMATIVO

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

4.1 Infraestructura nacional de la calidad.

4.1.1 Definición de certificación.

4.1.2 Certificación de sistemas administrativos.

4.1.2.1 La familia de Normas ISO 9000.

4.2 Definición de calidad.

4.2.1 Definición de calidad por la Norma ISO 9000.

4.3 Sistema de gestión de la calidad certificado con la Norma Internacional ISO 9001: 2015.

4.3.1 Generalidades y principios de la Norma Internacional ISO 9001: 2015.

4.3.2 Requisitos para certificar un Sistema de Gestión de la Calidad.

4.4 Normatividad en la industria farmacéutica.

4.4.1 Marco regulatorio de la industria farmacéutica de México.

4.5 Buenas Prácticas de Fabricación.

4.5.1 Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos (NOM-164-SSA1-2015).

4.6 Técnicas estadísticas útiles para el Sistema de Gestión de la Calidad.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

En este capítulo, se desglosan las diversas normas que debe cumplir un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) para la industria farmacéutica, i.e., ISO 9001: 2015, ICH Q10, BPF, primero se abordan las generalidades, principios y requisitos para obtener la certificación bajo la Norma Internacional ISO 9001:2015 y posteriormente la normatividad nacional, con la NOM-164-SSA1-2015 concerniente a las Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos.

4.1 INFRAESTRUCTURA NACIONAL DE LA CALIDAD

La calidad implica la integración y coordinación de varias actividades en diferentes niveles, razón por la cual la Infraestructura Nacional de la Calidad es un sistema que garantiza la sinergia entre los principales componentes: metrología, normalización, ensayos, acreditación y certificación. ⁽³⁰⁾

La infraestructura proporciona a las organizaciones la información sobre los requisitos que debe cumplir en cada etapa, de acuerdo a la clasificación de las actividades que se realizan en cada nivel, así como el organismo correspondiente al que se debe dirigir para lograr la conformidad. La infraestructura correspondiente a nuestro País se presenta en la FIGURA 4.1.



Figura 4.1. Infraestructura Nacional de la Calidad correspondiente a México.

El presente trabajo describe los requisitos que debe cumplir una empresa para certificar un proceso, razón por la cual se profundiza sólo en la sección de la infraestructura correspondiente a ese rubro. Primero se define que es certificación, posteriormente se describe los tipos de certificación, por último, la Norma Internacional ISO 9000 y las normas que intervienen para garantizar la calidad de un producto dentro de la industria farmacéutica.

4.1.1 DEFINICIÓN DE CERTIFICACIÓN

La certificación es el proceso que se utiliza para confirmar, por medio de evaluaciones, la conformidad con las especificaciones definidas en las normas. El reconocimiento, se puede lograr empleando normas y procedimientos de evaluación que se ponen en vigor a nivel mundial (normas ISO, etc.). Respecto a la Evaluación de conformidad, se define como el acto de comprobar que los productos, materiales, servicios, sistemas o personas cumplen con las especificaciones de una norma o reglamento técnico pertinente.⁽³¹⁾

Dependiendo de lo que se quiere certificar existen diferentes tipos de certificación, entre las que están:

- Certificación de sistemas administrativos
- Certificación de productos
- Certificación de personal

Además, es importante no confundir las palabras certificación y acreditación, ya que la principal diferencia radica, en que la acreditación concierne solamente a la función que tienen los organismos certificadores, para evaluar la capacidad y resultados técnicos bajo cierta norma, certificando la conformidad de una empresa u organización.

Es decir, que la acreditación significa tener la capacidad para poder certificar organizaciones mientras la certificación permite a una empresa demostrar su conformidad a la norma.

4.1.2 CERTIFICACIÓN DE SISTEMAS ADMINISTRATIVOS

La certificación de los sistemas administrativos, demuestran que la empresa en cuestión ha puesto en vigor procedimientos para estructurar y documentar su administración y sus procesos. No lleva automáticamente a un producto o servicio de buena calidad y competitivo, pero debido a estructuras internas claramente definidas e independientes de la personalidad de los empleados, evita muchos posibles errores. La documentación de todos los procesos facilita la detección y seguir la pista a los errores con el fin de tomar acciones correctivas. ⁽³²⁾

En la TABLA 4.1 se muestran las certificaciones que se pueden obtener en cuestión de sistemas, incluyendo las más comunes y con reconocimiento a nivel mundial.

Tabla 4.1. Certificaciones en sistemas administrativos.

Nombre de la certificación	Norma
Sistemas de Gestión de la Calidad	ISO 9000
Sistemas de Gestión Ambiental	ISO 14000
Sistemas de Gestión de Salud y Seguridad Ocupacional	OHSAS 18000
Sistemas de higiene: Hazard Analysis and Critical Control Point – HACCP (Análisis de riesgos y puntos críticos de control)	HACCP
Buenas Prácticas de Manufactura (Good Manufacturing Practices, GMP)	GMP
Sistema de Gestión de la Inocuidad de los Alimentos	ISO 22000
Sistema de Gestión de Tecnologías y Seguridad de la Información	ISO 27000
Sistema de Gestión de la Energía	ISO 50000
Sistema de Gestión de Continuidad de Negocio	ISO 22301
Sistema de Gestión de la Seguridad de la Cadena de Suministro	ISO 28000
Sistema de Gestión Anticorrupción	ISO 37001

4.1.2.1 LA FAMILIA DE NORMAS ISO 9000

En relación a la certificación de sistemas administrativos, actualmente contar con un sistema de gestión de la calidad certificado mediante la Norma Internacional ISO 9001 es ampliamente reconocido entre las empresas, tal Norma pertenece a ISO (International Organization for Standardization) que se define, de acuerdo con sus actividades como:

Una federación mundial de organismos nacionales de normalización (organismos miembros de ISO). El trabajo de preparación de las normas internacionales, se realiza por medio de los comités técnicos en ISO. Cada organismo miembro interesado en una materia para la cual se haya establecido un comité técnico; tiene el derecho de estar representado en ese comité. Las organizaciones internacionales, públicas y privadas, en coordinación con ISO, también participan en el trabajo. Además, ISO colabora estrechamente con The International Electrotechnical Commission (IEC) en todas las materias de normalización electrotécnica. ⁽³³⁾

En cuanto a la familia ISO 9000, la serie está conformada por tres normas elaboradas para guiar a las organizaciones sin importar su giro y tamaño en la tarea de implementar, desarrollar y mejorar un sistema de gestión de la calidad. Las normas que conforman la familia ISO 9000 actualmente son: ISO 9000: 2015, ISO 9001: 2015 e ISO 9004: 2018. En la TABLA 4.2 se presentan las características más importantes referentes a esta normatividad.

Tabla 4.2. Familia de Normas ISO 9000.

Norma ISO vigente (2019)	Propósito	Antecedente	Principal cambio
ISO 9000: 2015 Cuarta edición.	Fundamentos y vocabulario.	Norma ISO 9000:2005 Tercera edición	Proporciona una referencia esencial para la comprensión e implementación adecuada de la Norma Internacional ISO 9001: 2015.
ISO 9001: 2015 Quinta edición.	Especifica los requisitos para certificar un SGC.	Norma ISO 9001:2008 Cuarta edición	La organización debe determinar las partes interesadas. Además del uso del enfoque basado en el riesgo
ISO 9004: 2018 Cuarta edición.	Gestión para el éxito sostenido de una organización.	Norma ISO 9004:2009 Tercera edición	Enfoque a los conceptos de: "Identidad de una organización" y "calidad de una organización"

4.2 DEFINICIÓN DE CALIDAD

La palabra calidad tiene diferentes significados, debido a que a través del tiempo las organizaciones han tenido diferentes objetivos para administrarla. Además de las aportaciones a la industria por parte de los expertos. En la TABLA 4.3 se encuentran distintas definiciones.

Tabla 4.3. Definiciones de calidad.

Individuo u organización	Definición
K. ISHIKAWA (1915-1989)	La gestión de la calidad consiste en concebir, desarrollar y fabricar en los plazos previstos los productos y servicios más económicos, más útiles y más satisfactorios para el consumidor.
J. JURAN (1904-2008)	Adecuación al uso, satisfaciendo las necesidades del cliente
P. DRUCKER (1909-2005)	Lo que el cliente está dispuesto a pagar en función de lo que obtiene y valora.
P. CROSBY (1923-2001)	Cumplimiento de unas especificaciones dadas.
E. DEMING (1900-1993)	Grado predecible de uniformidad y confiabilidad a bajo costo, adecuado a las necesidades del mercado.
GENICHI TAGUCHI (1924-2012)	Tener y mantener clientes satisfechos.
REAL ACADEMIA (RAE)	Propiedad o conjunto de propiedades inherentes a una cosa, que permiten apreciarlas como igual, mejor o peor que las restantes de su especie.
ISO 9000:2015	Grado en que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos.

4.2.1 DEFINICIÓN DE CALIDAD POR LA NORMA ISO 9000

La Norma Internacional ISO 9000:2015 correspondiente a fundamentos y vocabulario, define la calidad como: “Grado en el que un conjunto de características inherentes de un objeto cumple con los requisitos”. ⁽³⁴⁾

Al mismo tiempo la Norma Internacional aborda más ampliamente el concepto de calidad, brindando detalles respecto a las palabras características y requisitos que emplea en su definición.

En cuanto a las características, estas son definidas como un rasgo diferenciador del producto o servicio que se ofrece y tiene las siguientes notas:

- NOTA 1 a la entrada: Una característica puede ser inherente o asignada.
- NOTA 2 a la entrada: Una característica puede ser cualitativa o cuantitativa.
- NOTA 3 a la entrada: Existen varias clases de características, como son las siguientes:
 - a) físicas (por ejemplo, características mecánicas, eléctricas, químicas o biológicas).
 - b) sensoriales (por ejemplo, relacionadas con el olfato, el tacto, el gusto, la vista y el oído).
 - c) de comportamiento (por ejemplo, cortesía, honestidad, veracidad).
 - d) de tiempo (por ejemplo, puntualidad, confiabilidad, disponibilidad, continuidad).

- e) ergonómicas (por ejemplo, características fisiológicas, o relacionadas con la seguridad de las personas).
- f) funcionales (por ejemplo, velocidad máxima de un avión).

Respecto a la palabra REQUISITO, se define como: necesidad o expectativa establecida, generalmente implícita u obligatoria. Del mismo modo la Norma Internacional también presenta las siguientes notas:

- NOTA 1: “Generalmente implícita” significa que es habitual o práctica común para la organización y las partes interesadas el que la necesidad o expectativa bajo consideración está.
- NOTA 2: Un requisito especificado es aquel que se ha establecido, por ejemplo, en información documentada.
- NOTA 3: Pueden utilizarse calificativos para identificar un tipo específico de requisito, por ejemplo, requisito de un producto, requisito de la gestión de la calidad, requisito del cliente, requisito de la calidad.
- NOTA 4: Los requisitos pueden ser generados por las diferentes partes interesadas o por la propia organización.
- NOTA 5: Para lograr una alta satisfacción del cliente, es necesario cumplir con una expectativa de un cliente, incluso si no está declarada ni generalmente implícita, ni es obligatoria.
- NOTA 6: Este término requisito es uno de los términos comunes y definiciones esenciales para las normas de sistemas de gestión que se

proporcionan en el Anexo SL del Suplemento ISO consolidado, de la Parte 1 de las Directivas ISO/IEC. La definición original se ha modificado añadiendo las notas 3 a 5 a la entrada.

4.3 SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD CERTIFICADO CON LA NORMA INTERNACIONAL ISO 9001: 2015

Un sistema de gestión de la calidad es aquella parte del sistema de gestión de la organización enfocada en el logro de resultados, en relación con los objetivos de la calidad, para satisfacer las necesidades, las expectativas y los requisitos de las partes interesadas, según corresponda. Los objetivos de la calidad complementan otros objetivos de la organización, como aquellos relacionados con el crecimiento, los recursos financieros, la rentabilidad, el ambiente y la seguridad y salud ocupacionales. Las diferentes partes del sistema de gestión de una organización pueden integrarse conjuntamente con el sistema de gestión de la calidad, dentro de un sistema de gestión único, utilizando elementos comunes. Esto puede facilitar la planificación, la asignación de recursos, el establecimiento de objetivos complementarios y la evaluación de la eficacia global de la organización. ⁽³⁵⁾

Entre las Normas ISO correspondientes a los sistemas de gestión de la calidad, la Norma Internacional ISO 9001: 2015 permite certificar a una organización al cumplir la conformidad con sus requisitos. Razón por la cual se describirán sus principales características.

4.3.1 GENERALIDADES Y PRINCIPIOS DE LA NORMA INTERNACIONAL ISO 9001: 2015

El modelo de sistema de gestión de la calidad que propone la Norma Internacional ISO 9001: 2015, se caracteriza por emplear herramientas o metodologías indispensables para el control de la calidad en productos y servicios. Para Integrar en el enfoque de procesos, el ciclo PHVA (Planificar - Hacer – Verificar - Actuar) y el pensamiento basado en riesgos, en un sistema aplicable a cualquier industria indistintamente del giro y tamaño de la organización (Ver FIGURA 4.2).

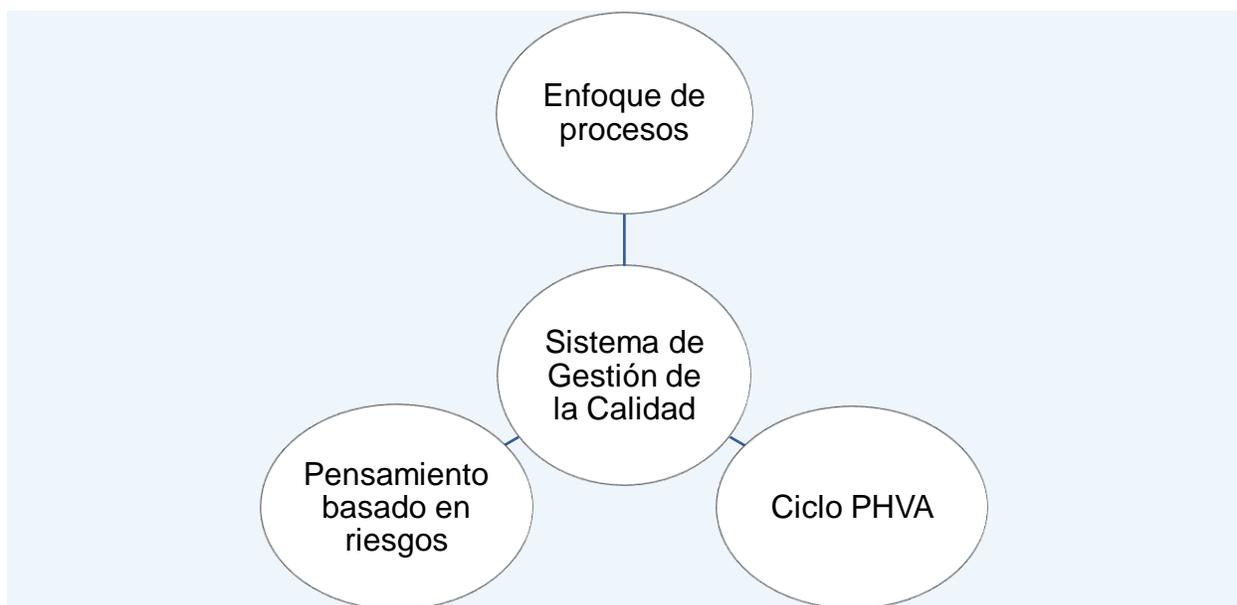


Figura 4.2. Sistema de Gestión de la Calidad con base en la Norma Internacional ISO 9001.

Igualmente, para mejorar el desempeño de la organización se deben tener presentes los principios descritos en la Norma ISO 9000, los cuales forman parte del

sistema de gestión de la calidad propuesto por la Norma ISO 9001, debido a los beneficios que aportan. Siendo los principios de la gestión de la calidad acciones básicas en las que se debe enfocar la organización, en la FIGURA 4.3 se presentan los principios.



Figura 4.3. Principios de Gestión de la Calidad de la Norma ISO 9000.

4.3.2 REQUISITOS PARA CERTIFICAR UN SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD

Para que una organización logre obtener una certificación, debe demostrar ante un organismo certificador su conformidad a la norma correspondiente. En cuanto a obtener la certificación del sistema de gestión de la calidad, la Norma ISO 9001 especifica

los requisitos que deben cumplir las organizaciones para demostrar que tienen la capacidad de producir u ofrecer productos y servicios de acuerdo con las expectativas del cliente y pertinentes a la normatividad vigente que rige en la industria y mercado, incluyendo leyes, reglamentos y aspectos técnicos. Los requisitos a cumplir se presentan en la TABLA 4.4.

Tabla 4.4. Requisitos para certificar un Sistema de Gestión de la Calidad en la Norma ISO 9001.

Requisito	Aspectos
Contexto de la organización	<ul style="list-style-type: none"> • Conocimiento de la organización y de su contexto. • Comprensión de las necesidades y expectativas de las partes interesadas. • Alcance del sistema de gestión de la calidad. • Sistema de gestión y sus procesos.
Liderazgo	<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso. • Enfoque al cliente. • Política. • Papel, responsabilidades y autoridades de la organización.
Planeación	<ul style="list-style-type: none"> • Acciones para abordar riesgos y oportunidades. • Objetivos de la calidad y acciones para lograrlos. • Control de cambios.
Apoyo	<ul style="list-style-type: none"> • Recursos (personas, infraestructura para la operación de procesos). • Competencia. • Toma de consciencia. • Comunicación.
Operación	<ul style="list-style-type: none"> • Planeación y control operacional. • Requisitos para los productos y servicios. • Diseño y desarrollo de los productos y servicios. • Control de proceso, productos y servicios.
Evaluación del desempeño	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento, medición, análisis y evaluación. • Auditoría interna. • Revisión por la dirección.
Mejora	<ul style="list-style-type: none"> • No conformidad y acción correctiva. • Mejora continua.

4.4 NORMATIVIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Un Sistema para Gestión de la Calidad es aplicable a cualquier industria, sin embargo, la Norma Internacional ISO 9001: 2015 propone la consideración del contexto de la organización, para que logre satisfacer las expectativas no solo del cliente, sino también de todas las otras partes interesadas.

Debido a lo estricto de las características que presenta el proceso para la fabricación de propanolol, es necesario emplear otras normas inherentes a la industria farmacéutica, para ofrecer productos de calidad, por medio de la correspondencia y coherencia entre operaciones, instalaciones, equipos, materiales, personal, documentos y control de proceso, es decir, control de la calidad en las materias primas más control del proceso productivo, para normalizar todas las actividades y etapas del proceso.

Entre las principales normas útiles para la industria farmacéutica y que contribuyen al sistema de gestión de la calidad se encuentran: ⁽³⁶⁾

- Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).
- Buenas Prácticas de Distribución (BPD).
- Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).
- ISO 17025.
- ICH (La Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano).

4.4.1 MARCO REGULATORIO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA DE MÉXICO

El estudio realizado por Pro México respecto al diagnóstico del sector farmacéutico contiene las normas obligatorias que se deben cumplir y las instituciones que las regulan. Indicando que, de acuerdo con la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud es la autoridad encargada de las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, por medio de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

En lo concerniente a la normatividad vigente en México, a continuación, se presentan las diferentes regulaciones que hay que cumplir para cada aspecto en la industria. ⁽³⁷⁾

- Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios.
- Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

4.5 BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN

Demostrar que la empresa fabricante de propranolol tiene capacidad para ofrecer productos de calidad, requiere del uso de lineamientos y actividades establecidas como Buenas Prácticas de Fabricación. De modo que se cumple la correspondiente Norma Oficial Mexicana y también el requisito de conocer el contexto de la organización por parte del Sistema de Gestión de Calidad. El proceso de fabricación analizado no incluye la presentación final del propranolol como medicamento, ni su distribución ya que solo se produce el fármaco (principio activo). Por lo tanto, se comenta la Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015 alusiva a las Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos.

4.5.1 BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA FÁRMACOS (NOM-164-SSA1-2015)

Se definen como Buenas Prácticas de Fabricación: al conjunto de lineamientos y actividades relativas al control del personal, equipo, instalaciones, documentación, materiales y de todas las etapas del proceso de fabricación con el fin de garantizar que

los fármacos elaborados tengan y mantengan las características de pureza y calidad requeridas para su uso y cumplan con las especificaciones establecidas. ⁽³⁸⁾

En cuanto a fármaco se define como: a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad fisiológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento. ⁽³⁹⁾

En su contenido la NOM-164-SSA1-2015 establece los requisitos mínimos para las Buenas Prácticas de Fabricación de fármacos o principios activos (Ver TABLA 4.5).

Tabla 4.5. Requisitos para las Buenas Prácticas de Fabricación de fármacos.

Requisito	Aspectos que contempla y solicita
Sistema de Gestión de la Calidad	<ul style="list-style-type: none"> - La Gestión de la Calidad debe incorporar, las normas de BPF, BPD, BPL y los principios de la Gestión de Riesgos, incluyendo el uso de las herramientas apropiadas. - Los elementos mínimos que contendrá el Sistema de Gestión de Calidad son: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Manual de calidad. ▪ Sistema de Auditorías. ▪ Gestión de Quejas. ▪ Manejo de Producto fuera de especificación o no conforme. ▪ Manejo de desviaciones y sistema CAPA (Acciones Correctivas, Acciones Preventivas: Corrective Action and Preventive Action). ▪ Retiro de producto. ▪ Control de cambios. ▪ Plan Maestro de Validación. ▪ Revisión Anual de Producto. ▪ Transferencia de Tecnología. ▪ Gestión de Riesgos. ▪ Control de documentos. ▪ Devoluciones.

<p>Gestión de Riesgos para la Calidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se debe contar con un Sistema de Gestión de Riesgos para la Calidad que asegure de forma científica y sistemática las acciones para identificar, mitigar y controlar las potenciales fallas en los sistemas, operaciones y procesos que afecten la calidad de los productos. - Las valoraciones de riesgo realizadas deberán ser documentados de forma tal que sean la base para la elaboración del Plan Maestro de Validación (PMV).
<p>Personal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Es responsabilidad del fabricante contar con el número suficiente de personal calificado para llevar a cabo todas las actividades requeridas para la fabricación de fármacos. - Debe existir un organigrama de las empresas. - Las funciones de los puestos deben establecerse por escrito. - Se debe contar con personal calificado apoyado en un programa documentado para la capacitación. - El personal debe portar la indumentaria y equipo de protección necesario. - Se debe hacer periódicamente un examen médico a todo el personal en las áreas de fabricación.
<p>Unidad de calidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los responsables de la unidad de calidad deben ser profesionales en el área farmacéutica, química y/o biológica, autorizados para ejercer en términos de las disposiciones jurídicas aplicables. - Unidad de calidad independiente de la unidad de producción. - Debe aprobar o rechazar, materia prima, producto intermedio, terminado y material de envase y empaque. - Debe autorizar reproceso, retrabajo, recuperación de materia prima, producto intermedio y terminado. - Debe mantener un almacén expreso para las muestras de retención de producto terminado, el cual debe mantenerse cuando menos un año después de la caducidad del mismo. - Revisar y aprobar la documentación.
<p>Unidad de producción</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los responsables de las unidades de producción deben ser profesionales en el área farmacéutica, química y/o biológica, autorizados para ejercer en términos de las disposiciones jurídicas aplicables. - Elaborar procedimientos de operación, limpieza y mantenimiento de equipos. - Elaborar, autorizar, revisar y evaluar la documentación soporte del proceso productivo. - Vigilar que se cumplan las instrucciones relacionadas con las operaciones de producción.
<p>Instalaciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Plano arquitectónico actualizado del establecimiento indicando la distribución de las diferentes áreas y superficie total. - Se debe contar con espacios separados para evitar contaminación entre las áreas: almacenes, unidad de producción, unidad de calidad, servicios al personal. - Los almacenes deben tener las condiciones que garanticen que no se alteran las características de lo almacenado.

	<ul style="list-style-type: none"> - Se deben contar con sistemas alternos de suministro de energía, para mantener las condiciones de las operaciones críticas del proceso de fabricación. - Las áreas del proceso deben ser diseñadas y construidas con acabados que resistan a los agentes químicos. - El agua para el lavado del equipo en la fase final, no debe ser de calidad inferior a la del agua purificada.
Equipo	<ul style="list-style-type: none"> - El equipo utilizado para la fabricación de fármacos, debe tener un diseño, tamaño, construcción y ubicación que facilite su operación, limpieza y mantenimiento. - Debe existir un programa para calibración y mantenimiento del equipo y de los instrumentos empleados para medir las variables del proceso, así como llevar un registro del uso, mantenimiento y calibración de ellos, que se deben conservarse por lo menos un año. - Tener una bitácora de producción, donde se deben registrar la fecha, hora y componente utilizado de acuerdo a la orden de producción correspondiente cada vez que se haga uso del equipo. - El equipo que se utilice para fabricar fármacos debe estar construido de tal forma que las partes que estén en contacto con el fármaco no sean reactivas, aditivas, absorbentes o adsorbentes de manera que no alteren la calidad especificada del producto terminado. - El equipo debe estar construido para que cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, como lubricantes o refrigerantes, no tenga contacto con el fármaco y puedan alterar la calidad especificada.
Calificación y validación	<ul style="list-style-type: none"> - Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF es la calificación y validación, que permite demostrar que la fabricación de los fármacos cumple las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los fármacos. - La validación de procesos no es un evento puntual en el tiempo, sino que involucra un enfoque relacionado al ciclo de vida del producto, el cual debe considerar que la variabilidad es una característica intrínseca de los procesos de producción; conocer esta variabilidad, controlarla y analizar el impacto en la calidad de los fármacos debe conducir a los procesos de mejora continua. - Los procesos deben ser validados con base en protocolos que tomen en cuenta las etapas críticas de fabricación del fármaco, equipo, condiciones de operación, limpieza, instalaciones y personal. - El grado y alcance de la validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.
Sistemas de producción	<ul style="list-style-type: none"> - Control de insumos. - Control de la producción. - Control de la producción de fármacos fabricados por cultivo o fermentación clásica. - Control de envasado. - Control del etiquetado. - Almacenamiento y distribución.

	<ul style="list-style-type: none"> - Rechazo, reproceso, retrabajo, recuperación y devoluciones.
Orden maestra de producción	<ul style="list-style-type: none"> - Debe incluir tamaño de lote, nombre o código del producto a producir, nombre y firma de quién elaboró, revisó y aprobó el documento, la fecha, además de los siguientes datos: <ul style="list-style-type: none"> a) Nombre de cada componente y su cantidad, grado de calidad o especificaciones de cada componente o ambos. b) Límites de variación de parámetros. c) Rendimiento teórico esperado del producto terminado y en las fases del proceso donde se requiera, incluyendo sus límites máximos y mínimos. d) Descripción completa de cada operación, equipo utilizado en el proceso, controles y precauciones. e) Control de tiempo, cuando proceda. f) Los pasos del proceso en los que se efectúa el muestreo.
Expediente de lotes y partidas	<ul style="list-style-type: none"> - Se debe contar con un expediente para cada lote y partida, que incluya la información relacionada con la producción y control, como lo requiere la orden de producción. - Los expedientes deben conservarse cuando menos cinco años después de la fecha de producción del fármaco o un año después de su fecha de caducidad o reevaluación. Respecto a los casos anteriores, elegir el que dé como resultado el mayor lapso tiempo.
Procedimientos para control de la producción	<ul style="list-style-type: none"> - Los procesos de producción deben ser supervisados por personal calificado. - Los controles deben ser llevados a cabo en forma manual o mediante equipo automático el cual debe estar calificado o en el caso de equipo electrónico debe ser validado. - Se debe identificar el equipo, tuberías, áreas y envases durante todo el proceso de producción. - El agua utilizada en el proceso de producción debe ser de calidad al grado de purificada.
Envasado y etiquetado del fármaco	<ul style="list-style-type: none"> - Los recipientes, tapas y otras partes del envase primario que entren en contacto con el fármaco no deben ser reactivos, aditivos, absorbentes o adsorbentes o que alteren de alguna manera la calidad del producto; asimismo, deben proveer protección para evitar su deterioro y contaminación.
Laboratorio de Control de Calidad	<ul style="list-style-type: none"> - Las actividades de Control de Calidad comprenden la organización, documentación y procedimientos que garanticen que se lleven a cabo las pruebas cumpliendo las BPL, de acuerdo a los métodos y especificaciones vigentes, para que los insumos y productos no sean liberados para su uso o venta hasta que su calidad haya sido evaluada. - Las unidades de calidad de los fabricantes de fármacos deben tener un laboratorio de control de calidad en correspondencia con el tipo de productos que fabrica. - La Unidad de Calidad debe ser independiente y bajo la autoridad de una persona calificada.

	<ul style="list-style-type: none"> - Deben existir procedimientos para la realización del muestreo, análisis, liberación, registro y resguardo de los datos generados en el laboratorio.
Recuperación, reprocesos y retrabajos	<ul style="list-style-type: none"> - Los disolventes, materias primas, productos intermedios y productos terminados, son susceptibles de recuperarse de acuerdo con un Plan Normalizado de Operación.
Control de almacenamiento y distribución	<ul style="list-style-type: none"> - Deberán contar con un Plan Normalizado de Operación en donde se indique que debe asignarse un número de lote y manejarse de un modo ordenado, limpio y seguro. - El manejo del inventario de materia prima y el control del almacenamiento para producto terminado deben llevarse a cabo bajo el sistema de primeras entradas primeras salidas. - Debe existir un registro de almacenamiento y distribución, que contenga como mínimo: nombre y domicilio del consignatario, orden de compra o equivalente con nombre del fármaco, cantidad embarcada, fecha y número de lote.
Devoluciones y quejas	<ul style="list-style-type: none"> - Los productos devueltos deben ser identificados como tales y colocados en un área específica. Estos productos se deben reanalizar, reprocesar, retrabajar o destruir, cuando existan dudas sobre su calidad o integridad. En cualquier caso, se debe garantizar que cumple con todas sus características y especificaciones. - Un archivo o sistema que permita la rastreabilidad de las quejas.
Retiro de Producto del Mercado	<ul style="list-style-type: none"> - Se debe establecer un procedimiento para el retiro de producto del mercado, que indique en qué casos se tomará esta decisión y su justificación. Este procedimiento debe involucrar a los distribuidores de los fármacos y definir claramente las responsabilidades del fabricante y del distribuidor. - El Responsable Sanitario debe designar a la persona responsable de gestionar el proceso de retiro de producto del mercado. - Se debe informar a la Secretaría de Salud la decisión de retirar un producto del mercado, el informe debe contener: <ul style="list-style-type: none"> ▪ El Nombre del fármaco. ▪ Lote o lotes involucrados. ▪ Motivo. ▪ Cantidades. ▪ Distribuidores y fabricantes de medicamentos involucrados y fechas de distribución. ▪ Sitio de concentración del producto retirado. ▪ Disposición final.
Destrucción y destino final de residuos	<ul style="list-style-type: none"> - Debe existir un plan normalizado de operación para la destrucción y disposición final de los residuos, que asegure el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos. - Se debe dar aviso a las autoridades competentes del destino final de los mismos.
Actividades subcontratadas	<ul style="list-style-type: none"> - Cualquier actividad incluida en esta norma que sea subcontratada debe estar definida, acordada y controlada para evitar imprecisiones que

	<p>puedan dar como resultado un producto u operación de calidad insatisfactoria.</p> <ul style="list-style-type: none">- Se debe formalizar en un acuerdo de calidad por escrito entre el agente contratante y el agente contratado que establezca claramente las responsabilidades de cada parte.
Distribuidores	<ul style="list-style-type: none">- Los distribuidores de fármacos deben contar con establecimiento que cumpla con esta Norma, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, sus suplementos y las disposiciones jurídicas aplicables.- Los distribuidores deben asegurar que se mantiene la trazabilidad de cada lote del fármaco.

4.6 TÉCNICAS ESTADÍSTICAS ÚTILES PARA EL SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD

Para el análisis de datos, existe el informe técnico ISO 10017 que presenta las distintas técnicas estadísticas que se utilizan y cuya elección está condicionada a las necesidades de la organización, además de ser conformes a la familia de Normas ISO 9000. ⁽⁴⁰⁾ De modo que son herramientas indispensables para desarrollar, implementar y mejorar un sistema de gestión de la calidad por su capacidad de medir, controlar y monitorear características cuantificables de todo el proceso, producto y actividades, i.e., desde la investigación de mercado, almacenamiento, producción, distribución, servicio y venta al cliente. La FIGURA 4.4 exhibe las técnicas estadísticas o familia de técnicas que son de ayuda para que una organización cumpla sus objetivos.

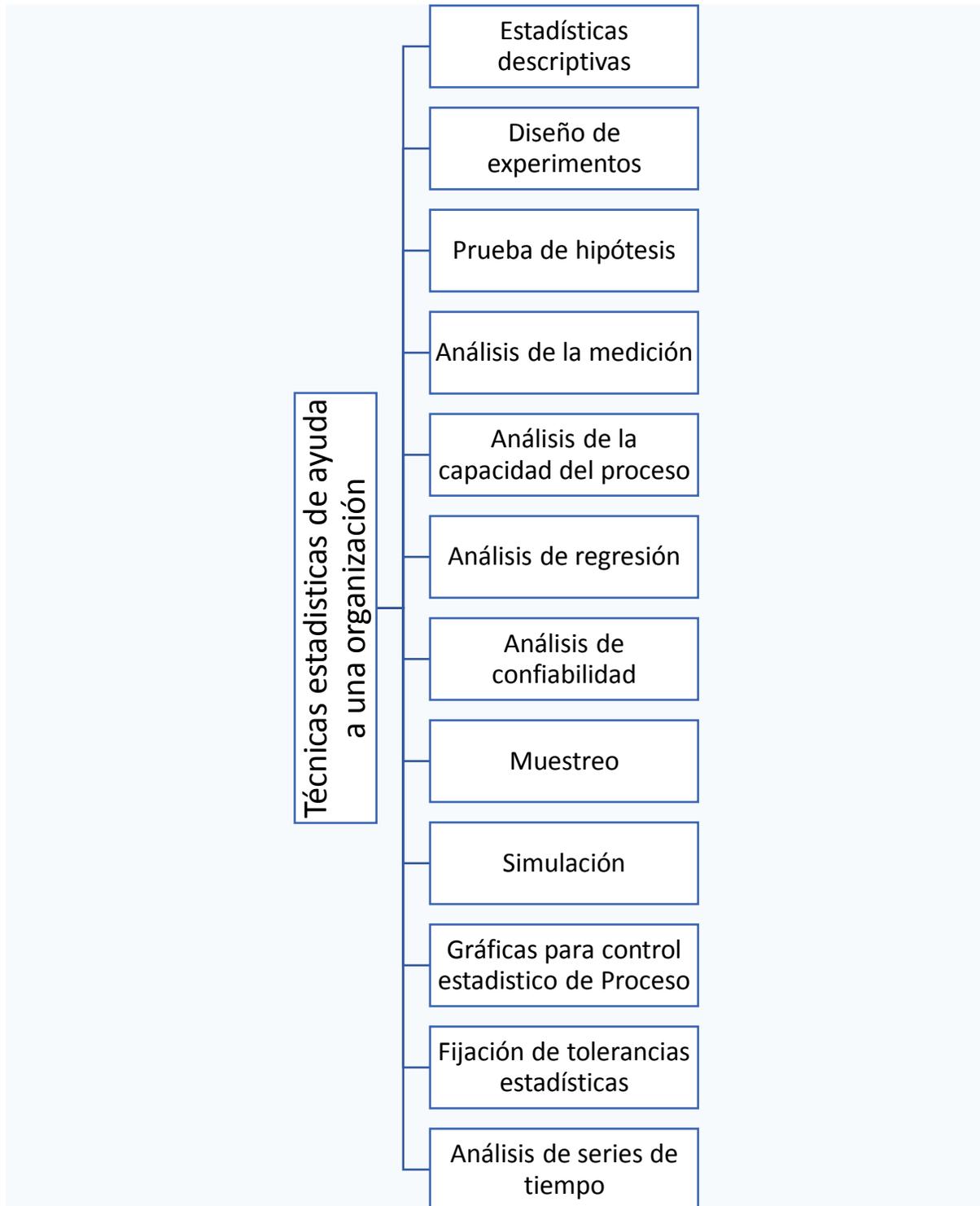


Figura 4.4. Técnicas estadísticas útiles para una organización.

CAPÍTULO V

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

5.1 Sistemas suaves.

5.1.1 Metodología de los Sistemas Suaves.

5.1.2 Modelo conceptual para el Sistema de Gestión de la Calidad.

5.2 Control de calidad en el proceso para fabricación de propranolol.

5.2.1 Materiales.

5.2.1.1 Materias primas requeridas para la fabricación de propranolol.

5.2.1.2 Características de las materias primas empleadas en la fabricación de propranolol base (principio activo o fármaco).

5.2.1.3 Características de los materiales empleados en la fabricación de clorhidrato de propranolol.

5.2.2 Equipo.

5.2.2.1 Especificaciones en el equipo requerido para la fabricación de propranolol.

5.2.2.2 Propiedades del vidrio borosilicato utilizado en la construcción de plantas y tuberías.

5.2.2.3 Equipos hechos de vidrio borosilicato requeridos para la fabricación de propranolol.

5.2.3 Instalaciones.

5.2.3.1 Distribución de la planta.

5.2.3.2 Distribución de la planta para la industria farmacéutica.

5.2.3.2.1 Principales áreas en una planta para la industria farmacéutica.

5.2.3.2.2 Clasificación de cuartos limpios para la industria farmacéutica.

5.2.3.3 Distribución de planta para fabricar propranolol.

5.2.3.3.1 Operaciones en la planta para fabricar propranolol.

5.2.3.4 Diagrama de relaciones para la distribución de la planta.

5.2.3.5 Plano arquitectónico.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

En esta parte del trabajo de investigación, se profundiza en las características y propiedades que deben cumplir cada uno de los materiales, equipos e instalaciones requeridas, para asegurar la calidad en el proceso de fabricar propranolol (v.gr., emplear vidrio de borosilicato, agua purificada, etc.) y estar conforme con la normatividad vigente en la industria farmacéutica.

5.1 SISTEMAS SUAVES

El enfoque de sistemas y la ingeniería de sistemas han tenido éxito, al introducir la racionalidad sistemática en varias áreas importantes del conocimiento humano y relacionadas con la toma de decisiones, ya que los problemas consisten en seleccionar de entre un número de alternativas, el medio más eficaz para conseguir los objetivos. Ha habido, de hecho, muchos intentos por usar el concepto “duro” de la ingeniería de sistemas y del análisis de sistemas en problemas más “suaves” que los de la ingeniería. La idea básica, es que los negocios y las industrias son sistemas, problemas “suaves” en sistemas sociales donde las metas a menudo son oscuras, en otras palabras, sistemas de actividad humana. ⁽⁴¹⁾

Es decir, que una forma de clasificar a los sistemas, es mediante la denominación de sistema duro y sistema suave, donde, el primero se refiere a los fenómenos relacionados a las ciencias físico-matemáticas y el segundo concierne a las actividades humanas.

5.1.1 METODOLOGÍA DE LOS SISTEMAS SUAVES

Para identificar los factores que intervienen en el control de calidad, en este caso, la fabricación de propranolol, se propone para el sistema de gestión de la calidad, el uso de un modelo conceptual o diagrama que permita entender y visualizar mejor la relación

entre el proceso y la normatividad, empleando la metodología de los sistemas suaves (SSM: Soft Systems Methodology).

El uso de la Metodología de Sistemas Suaves como herramienta para el tratamiento de problemas, requiere mucha flexibilidad, porque cada situación es única y la metodología debe desarrollarse de acuerdo a la situación y al estilo de análisis del investigador. La SSM busca identificar los propósitos por los que un sistema existe, a través de determinar las actividades que deben emprenderse para el logro de los mismos. Las diferencias entre este punto de vista conceptual del problema y lo que está pasando realmente en la práctica, da las pautas para determinar las mejoras al sistema. ⁽⁴²⁾

Los pasos que conforman la metodología de sistemas suaves ⁽⁴³⁾ son los siguientes:

- Identificar la situación del problema (concepto).
- Expresar la situación del problema.
- Formular los sistemas relevantes.
- Formular los modelos conceptuales de los sistemas relevantes.
- Comparación de los modelos con el mundo real.
- Descripción sistemática de cambios deseables y culturalmente factibles.
- Implementación de acciones para mejorar la situación problema.

5.1.2 MODELO CONCEPTUAL PARA EL SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD

La fabricación de propranolol requiere cumplir con varias normas, que se pueden analizar mediante un modelo o esquema para el sistema de gestión de la calidad, dividiendo en subsistemas, las diferentes características que se deben cumplir para administrar y controlar la calidad en el proceso.

Los principales subsistemas en los que se pueden clasificar los aspectos de la fabricación de propranolol son: calidad, productividad, protección al ambiente y seguridad e higiene en el trabajo (Ver FIGURA 5.1).

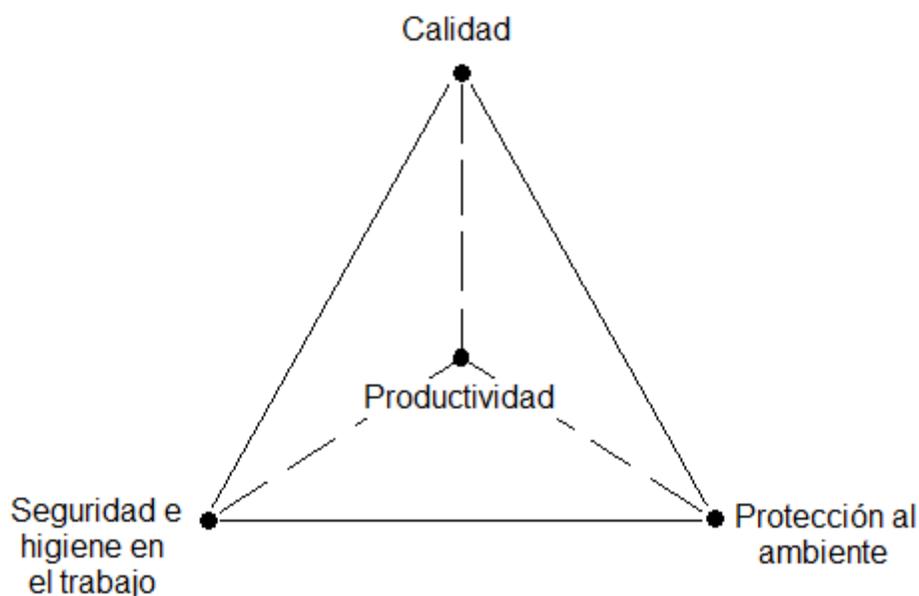


Figura 5.1. Tetraedro de la calidad aplicado a los subsistemas para el sistema de gestión de la calidad en la fabricación de propranolol.

En cuanto a los sistemas relevantes que componen a cada subsistema, se proponen los siguientes:

Administración de la calidad.

- Materiales.
- Equipo.
- Instalaciones.
- Buenas Prácticas de Fabricación.

Productividad.

- Tiempo del proceso de fabricación.
- Lay out.
- Indicadores.
- Costos.

Protección al ambiente.

- Riesgo ambiental.
- Toxicidad de los materiales.
- Residuos.
- Políticas.
- Normas y reglamentos.

Seguridad e higiene en el trabajo.

- Análisis de riesgos.
- Estadística de los accidentes.
- Normatividad.

En la FIGURA 5.2 se muestra el modelo conceptual propuesto para el sistema de gestión de la calidad, utilizando la metodología de los sistemas suaves y las características que tiene el proceso para fabricación de propranolol.

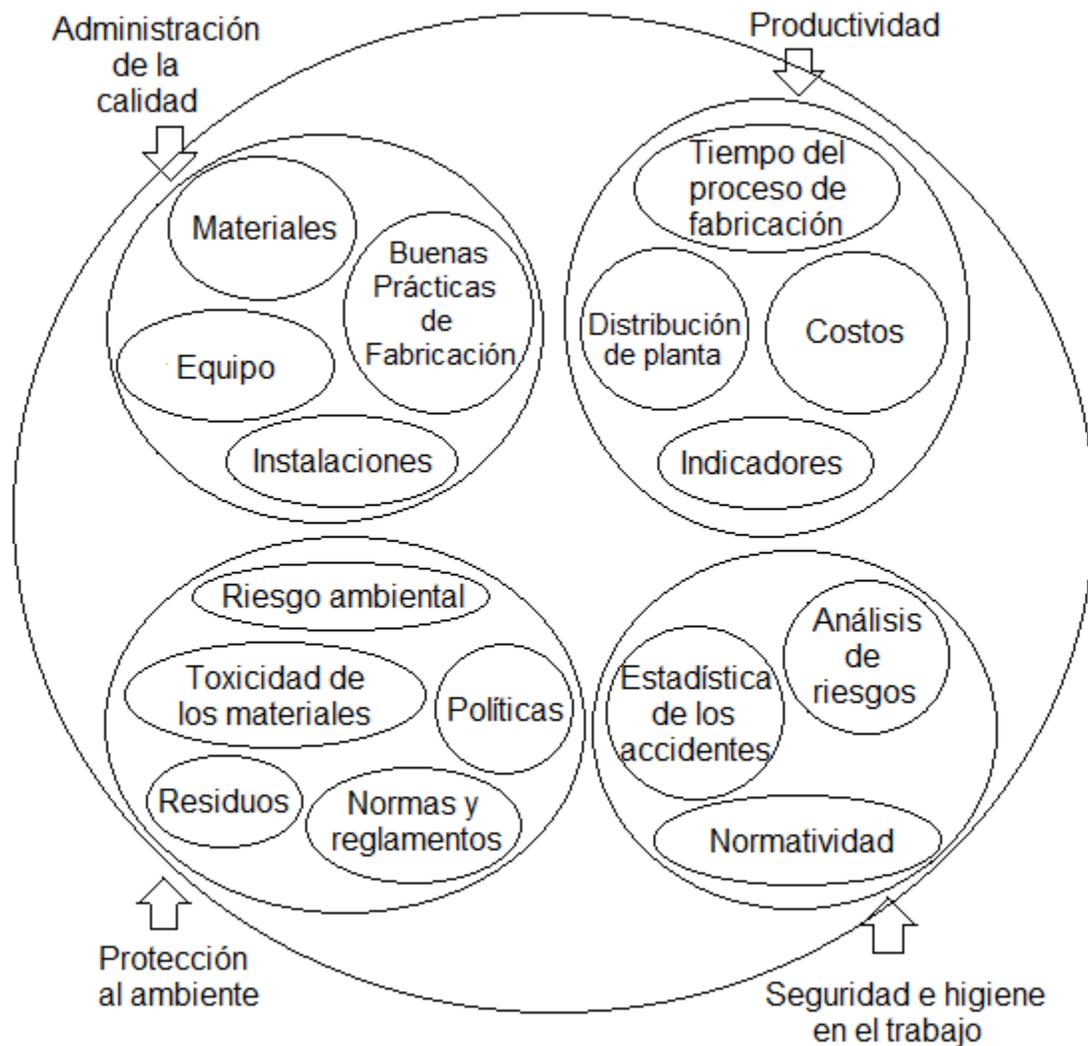


Figura 5.2. Modelo conceptual propuesto para el sistema de gestión de la calidad (producción de propranolol).

5.2 CONTROL DE CALIDAD EN EL PROCESO PARA FABRICACIÓN DE PROPRANOLOL

En cada etapa del proceso, la fabricación de propranolol debe cumplir con características específicas, v.gr., en los materiales, equipos e infraestructura para administrar y controlar la calidad del fármaco a granel (bulk drug), la seguridad del personal, la confiabilidad en la maquinaria y la conformidad con las normas que se emplean en la industria farmacéutica (Buenas Prácticas de Fabricación y la NOM-164-SSA1-2015 concerniente a fármacos, en el caso de México).

Por confiabilidad, se entiende, que es la probabilidad de que un sistema cumpla con el objetivo para el que fue ideado y construido (o fabricado) durante un tiempo especificado y de acuerdo con unas condiciones ambientales bien definidas. ⁽⁴⁴⁾

A continuación, se presentan las características de los materiales, equipos e infraestructura requeridos para la producción de propranolol.

5.2.1 MATERIALES

El principal objetivo de una planta farmacéutica es elaborar productos que se usarán para mejorar la salud del paciente, en su presentación final, mediante una combinación de sustancias y/o materiales (v.gr., principios activos, excipientes, fármaco

a granel). Los materiales incluyen materias primas, materiales de embalaje, gases, disolventes, reactivos y materiales para el etiquetado. Al mismo tiempo, los materiales empleados en las operaciones de limpieza, lubricación, control de plagas, etc., no deben entrar en contacto directo con la superficie de los equipos involucrados en la elaboración del producto, para minimizar los riesgos a la salud. ⁽⁴⁵⁾

Las materias primas y los productos terminados deben ser puestos en cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sean autorizados para su uso o distribución. Deben ser almacenados bajo las condiciones adecuadas y de manera ordenada, para permitir la rotación de existencias por la regla de primeras entradas primeras salidas. ⁽⁴⁶⁾

En el almacén de materias primas, los materiales deben estar etiquetados y llevar la siguiente información:⁽⁴⁷⁾

- El nombre del producto y asignar un código interno.
- Número de lote asignado por el proveedor, una vez admitido, el número de lote dado por el fabricante, para garantizar la trazabilidad.
- El estado del lote (v.gr., en cuarentena, en prueba, aceptado, rechazado, devuelto, reprocesado).
- Una fecha de caducidad.

5.2.1.1 MATERIAS PRIMAS REQUERIDAS PARA LA FABRICACIÓN DE PROPRANOLOL

La etapa del proceso en la que se realiza la producción del propranolol base requiere como materias primas:

- α – Naftol.
- Epiclorhidrina.
- Amina.
- Xileno.
- Agua purificada.

Respecto al clorhidrato de propranolol, en esta etapa del proceso se utilizan: propranolol base, ácido clorhídrico y n-propanol.

Mediante hojas de datos de seguridad, que usan el código NFPA/Norma 704 de la Asociación Nacional de Protección contra el Fuego (National Fire Protection Association) de los Estados Unidos (Ver FIGURA 5.3), se especifican las propiedades y riesgos de los materiales que se emplean en cada etapa del proceso.

El código NFPA/Norma 704, utilizando colores y una escala presenta la información sobre los riesgos que tiene un material o sustancia, i.e., el azul hace referencia al peligro para la salud, el rojo indica el riesgo por inflamabilidad, el amarillo el peligro por reactividad y en el blanco se puede mostrar un riesgo especial del material (oxidante, corrosivo, reactivo con agua o radiactivo) y por último, conforme al riesgo se asigna un número en la escala del 0 (sin peligro) al 4 (peligro máximo).⁽⁴⁸⁾



Figura 5.3. Código NFPA/Norma 704 de la Asociación Nacional de Protección contra el Fuego.

5.2.1.2 CARACTERÍSTICAS DE LAS MATERIAS PRIMAS EMPLEADAS EN LA FABRICACIÓN DE PROPRANOLOL BASE (PRINCIPIO ACTIVO O FÁRMACO)

En las TABLAS 5.1 a 5.4 se presentan respectivamente, las características que tienen el α – Naftol ⁽⁴⁹⁾, la epiclorhidrina ⁽⁵⁰⁾, el xileno ⁽⁵¹⁾ y la amina ⁽⁵²⁾ que se emplean en la etapa del proceso correspondiente a la fabricación de propranolol base y se muestran datos referentes a las siguientes características:

- Datos de la sustancia química.
- Propiedades físicas y químicas.
- Riesgos.
- Indicaciones en caso de fuga o derrames.

- Información sobre su transportación.

Tabla 5.1. Características del α – Naftol.

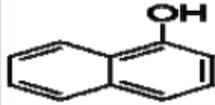
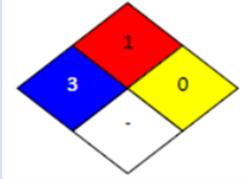
Características del α – Naftol			
Datos de la sustancia química	<ul style="list-style-type: none"> - Fórmula química: $C_{10}H_7OH$. - Nombre químico: Alfa-Naftol. 		
Propiedades físicas y químicas	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura de ebullición: 278 - 280 °C (532 - 536 °F) - litros. - Temperatura de fusión: Punto/intervalo de fusión: 94 - 96 °C (201 - 205 °F) - litros. - Peso molecular: 32.04 g/mol. - Estado: Sólido. - Color: Incoloros a beige. - Olor: fenólico. - Límites de inflamabilidad y explosión. Límite superior: 5 %(V). Límite inferior: 0.8 %(V). 		
Riesgos a la salud: 3	<ul style="list-style-type: none"> - Sí se inhala, el material es extremadamente destructivo para los tejidos de las membranas mucosas y las vías respiratorias superiores. - Provoca quemaduras en los ojos. - Tóxico si se absorbe por la piel y provoca quemaduras. - Nocivo por ingestión. 		
Inflamabilidad: 1	<ul style="list-style-type: none"> - El medio de extinción es mediante el uso de agua pulverizada, espuma resistente al alcohol, polvo seco o dióxido de carbono. - Equipo de protección especial de lucha contra incendios. - Es necesario, usar equipo de respiración autónomo para la lucha contra el fuego. - En caso de incendio o de explosión, no respire los humos. - Productos de combustión peligrosos: Óxidos de carbono. 		
Reactividad: 0	<ul style="list-style-type: none"> - Estable bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas. - Almacenamiento: Conservar el envase herméticamente cerrado en un lugar seco y bien ventilado. 		
Información sobre transportación.	<ul style="list-style-type: none"> - Transportar de acuerdo al reglamento para <i>El transporte terrestre de materiales, residuos peligrosos y las normas oficiales mexicanas NOM-003-SCT2-1994, NOM-004. SCT2-1994 y NOM-005-SCT2-1994.</i> - Peligroso para el ambiente: No dejar que el producto entre en el sistema de alcantarillado. La descarga en el ambiente debe ser evitada. 		

Tabla 5.2. Características de la epiclorhidrina.

Características de la epiclorhidrina	
Datos de la sustancia química	<ul style="list-style-type: none"> - Fórmula química: C₃H₅ClO. - Nombre químico: epiclorhidrina.
Propiedades físicas y químicas	<ul style="list-style-type: none"> - Punto de ebullición: 116°C. - Punto de fusión: -48°C. - Densidad relativa (agua = 1): 1.2 - Solubilidad en agua, g/100 ml: 6 - Presión de vapor, kPa a 20°C: 1.6 - Densidad relativa de vapor (aire = 1): 3.2 - Estado: líquido. - Color: incoloro. - Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1.05 - Punto de inflamación: 31°C c.c. - Temperatura de autoignición: 385°C. - Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 3.8-21
Riesgos a la salud: 2	<ul style="list-style-type: none"> - Si se inhala produce sensación de quemazón, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, náuseas, jadeo, vómitos y temblores. - Puede absorberse por la piel, produce enrojecimiento, quemaduras cutáneas graves, sensación de quemazón, dolor y ampollas. - Su exposición a los ojos produce dolor, enrojecimiento, permanente pérdida de visión y quemaduras profundas graves. - Su ingestión provoca calambres abdominales, sensación de quemazón, diarrea, dolor de cabeza, náuseas, dolor de garganta, vómitos y shock o colapso.
Inflamabilidad: 2	<ul style="list-style-type: none"> - Inflamable. En caso de incendio se desprenden humos (o gases) tóxicos e irritantes. - Se extingue usando polvo, agua pulverizada, espuma, dióxido de carbono.
Reactividad: 1	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciona violentamente con oxidantes fuertes. Reacciona violentamente con aluminio, cinc, alcoholes, fenol, aminas (especialmente anilina), y ácidos orgánicos, originando peligro de incendio y explosión. Ataca el acero en presencia de agua.

Tabla 5.3. Características del xileno.

Características del xileno	
Datos de la sustancia química	<ul style="list-style-type: none"> - Formula química: C₈H₁₀. - Nombre químico: xileno.
Propiedades físicas y químicas	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura de ebullición: 137-143 °C. - Temperatura de fusión: 343.8 °C. - Temperatura de inflamación (°C): 28.8 °C. - Temperatura de auto ignición: 529.4 °C. - Estado físico y color: Líquido prácticamente incoloro. - Límites de inflamabilidad o explosividad: % en vol. inferior de 1.1 y superior 7.0
Riesgos a la salud: 3	<ul style="list-style-type: none"> - Contacto con los ojos: queratitis, lesiones vacuolares finas de la córnea conjuntivitis. - Contacto con la piel y absorción: en contacto prolongado ocasiona dermatitis. - Moderadamente tóxico por ingestión. - Inhalación: daña el sistema nervioso central y posible daño al hígado y riñones. - Sustancia química considerada como cancerígena.
Inflamabilidad: 3	<ul style="list-style-type: none"> - Medio de extinción: espuma y polvo químico seco. - Cuando es expuesto a flama y materiales oxidantes los vapores pueden acumularse a nivel de piso, viajar a distancia de la fuente de ignición y presentar retroceso de flama. - Cuando se calienta la descomposición emite vapores irritantes. Se quema a razón de 5.8 mm/min.
Reactividad: 0	<ul style="list-style-type: none"> - Es una sustancia estable. - Presenta incompatibilidad con agentes oxidantes.
Indicaciones en caso de fuga o derrame	<ul style="list-style-type: none"> - Entrar con equipo encapsulado y equipo autónomo en las actividades de bloqueo para eliminar la fuga. - Utilizar cortina de agua para minimizar vapores. - Absorber con tierra u otro material no combustible. - Evitar su introducción a vías fluviales, alcantarillas, sótanos, o áreas confinadas, además, en casos de que la fuga o derrame se incorpore, deposite, infiltre o descargue a un río, cuenca o vasos de agua, avisar de inmediato a las autoridades correspondientes.
Información sobre transportación	<ul style="list-style-type: none"> - De acuerdo a la NOM-002-SCT2/1994 no. 1307 mezcla de xilenos. Clave o disposiciones especiales 184 método de envase y embalaje "m". Además, cumplir con las recomendaciones del reglamento de transporte de materiales y residuos peligrosos de la S.C.T. (Secretaría De Comunicaciones Y Transportes).

Tabla 5.4. Características de las aminas.

Características de las aminas	
Riesgos a la salud	<ul style="list-style-type: none"> - La toxicidad de la mayoría de las aminas alifáticas puede caer en la categoría baja a moderada. - El peligro para la salud de las aminas proviene principalmente de su naturaleza cáustica. - Todas las aminas alifáticas inferiores son irritantes severos para la piel, los ojos y las membranas mucosas. - Todos estos compuestos tienen de un fuerte a leve olor a amoníaco y sus vapores producen irritación de la nariz y la garganta.
Inflamabilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Las aminas alifáticas, especialmente las más bajas, son líquidos altamente inflamables, muchos de los cuales tienen puntos de inflamación por debajo de 0 grados centígrados. - Los vapores son más pesados que el aire. - La inflamabilidad disminuye con un aumento en el número de carbono.
Reactividad	<ul style="list-style-type: none"> - Reaccionan vigorosamente con ácidos minerales concentrados. - La reactividad de las aminas en general, es baja.

5.2.1.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS MATERIALES EMPLEADOS EN LA FABRICACIÓN DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

En la primera etapa del proceso, se obtiene el fármaco o principio activo (propranolol base), posteriormente se agrega el reactivo HCL en la fabricación del clorhidrato de propranolol y finalmente se consigue el fármaco a granel (bulk drug).

Se define como excipiente, a cualquier ingrediente inactivo que se agrega intencionalmente a los productos terapéuticos y de diagnóstico, que no están destinados a tener efectos terapéuticos en la dosis prevista, aunque pueden mejorar el producto en

su absorción o liberación de la sustancia farmacéutica, v.gr., rellenos, diluyentes, humectantes, disolventes, emulsionantes, conservantes, colorantes. ⁽⁵³⁾

Para la elaboración del clorhidrato de propranolol se utilizan como materias primas el propranol base ⁽⁵⁴⁾, ácido clorhídrico ⁽⁵⁵⁾ y n - propranol ⁽⁵⁶⁾. En las TABLAS 5.5, 5.6 y 5.7 se presentan los riesgos y propiedades físicas y químicas.

Tabla 5.5. Características del clorhidrato de propranolol base.

Características del clorhidrato de propranolol base	
Datos de la sustancia química	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre: clorhidrato de propranolol. - Familia química: bloqueador beta adrenérgico no selectivo.
Propiedades físicas y químicas	<ul style="list-style-type: none"> - Datos no disponibles.
Riesgos a la salud	<ul style="list-style-type: none"> - Contacto con los ojos: Enjuague con agua mientras mantiene los párpados abiertos durante al menos 15 minutos. Buscar atención medica inmediatamente. - Contacto con la piel: Quítese la ropa contaminada y lave el área expuesta con agua y jabón. Obtener asistencia médica en caso de irritación. - Ingestión: Lavar la boca con agua, no haga inducir el vómito a menos que sea dirigido por personal médico y busque atención médica de inmediato. - Inhalación: saque al paciente al aire fresco y mantenga en reposo. Busque atención médica de inmediato.
Inflamabilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Polvo combustible, las partículas finas (como el polvo y la niebla) pueden alimentar incendios / explosiones. - extinguir incendios con CO2, polvo extintor, espuma o agua.
Reactividad	<ul style="list-style-type: none"> - Como medida de precaución, manténgase alejado de oxidantes fuertes. - Estable bajo condiciones normales de uso.
Indicaciones en caso de fuga o derrame	<ul style="list-style-type: none"> - Las propiedades ambientales no han sido investigadas. Las liberaciones al medio ambiente deben ser evitado.

Tabla 5.6. Características del ácido clorhídrico.

Características del ácido clorhídrico	
Datos de la sustancia química	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de la sustancia química: ácido clorhídrico. - Fórmula: HCl. - Sinónimos: ácido muriático, ácido hidroc্লórico, cloruro de hidrógeno (gas).
Propiedades físicas y químicas	<ul style="list-style-type: none"> - Estado físico, color y olor: Disolución acuosa de ácido clorhídrico incolora con olor penetrante o de color amarillo paja (si presenta trazas de hierro o materia orgánica). - Masa molecular: 36.46 g/mol. - Temperatura de ebullición (a 1 atm): 50.55 °C.
Riesgos a la salud: 3	<ul style="list-style-type: none"> - Cutánea: en forma de vapor o en disoluciones concentradas causa quemaduras serias, dermatitis y fotosensibilización. Las quemaduras pueden dejar cicatrices, que incluso pueden desfigurar las regiones que han sido afectadas. - Ocular: es un irritante severo de los ojos, el contacto con ellos puede causar quemaduras, reducir la visión o causar la pérdida total de ésta. - Oral: produce corrosión de las membranas mucosas de la boca, esófago y estómago. Los síntomas que se presentan son: disfagia, náuseas, vómito, sed intensa y diarrea. Puede presentarse colapso respiratorio y muerte por necrosis del esófago y estómago. - Respiratoria: efectos en el tracto respiratorio superior. El gas causa dificultad para respirar, tos, inflamación y ulceración de la nariz, tráquea y laringe. Exposiciones severas causan espasmo en la laringe y edema en los pulmones y cuerdas vocales.
Inflamabilidad: 0	<ul style="list-style-type: none"> - No inflamable: Se produce gas inflamable cuando se encuentra en contacto con metales, se generan vapores tóxicos e irritantes de ácido. - Procedimiento y precauciones especiales durante el combate de incendios: Si la sustancia está involucrada en un incendio, utilice equipo de respiración autónoma (ERA), traje completo, guantes y botas. Usar agua en forma de neblina para enfriar los contenedores expuestos al fuego. Evite que el agua utilizada entre en contacto con el medio ambiente, como puede ser alcantarillas o tierra. - No se conoce algún medio de extinción incompatible.
Reactividad: 1	<ul style="list-style-type: none"> - Sustancia estable. - Incompatibilidad (sustancias a evitar): Anhídrido acético, hidróxido de amonio y alcalinos, ácido perclórico, cianuros, acetato de vinilo y peróxido de hidrógeno. - A muy altas temperaturas o en contacto con metales, puede producirse Hidrógeno gaseoso.

Indicaciones en caso de fuga o derrame	<ul style="list-style-type: none"> - Protegerse con el equipo de seguridad necesario. Si el derrame es muy grande, se debe mantener alejado de fuentes de agua y drenajes. Se pueden construir diques de arena para contenerlo. Usar neblina de agua para bajar los vapores. La disolución es corrosiva por lo que el agua utilizada debe almacenarse para ser neutralizada.
Información sobre transportación	<ul style="list-style-type: none"> - Use solo unidades autorizadas para el transporte de materiales peligrosos que cumplan con la regulación de la SCT y demás autoridades federales, así como con las sugerencias hechas por el fabricante.

Tabla 5.7. Características del n - propanol.

Características del n- propanol	
Datos de la sustancia química	<ul style="list-style-type: none"> - Formula: $(CH_3)_2CHOH$. - Sinónimo: Isopropanol.
Propiedades físicas y químicas	<ul style="list-style-type: none"> - Apariencia: líquido incoloro de olor agudo y algo desagradable. - Familia química: alcohol. - Punto de ebullición: 181 °F. - Presión de vapor 20 °C: 33 mmHg. - Punto de congelación: 126 °F. - Soluble en agua.
Riesgos a la salud: 1	<ul style="list-style-type: none"> - Tiene un efecto narcótico. - Produce mareo y somnolencia. - Inhalación: saque a la víctima al aire fresco y aplique respiración artificial si es necesario. - Contacto con los ojos: enjuague suavemente durante 15 minutos con agua fresca y obtenga asistencia médica si la víctima ha perdido el conocimiento.
Inflamabilidad: 3	<ul style="list-style-type: none"> - Líquido inflamable. - Punto de inflamabilidad: 70 °F. - Límites de inflamabilidad: 2.5 – 12.0 - Temperatura de autoignición: 750 ° F. - Medios de extinción: CO₂, polvo químico seco, espuma, agua en forma de neblina. - Procedimientos especiales contra incendios: tanque frío con agua pulverizada.
Reactividad:0	<ul style="list-style-type: none"> - Sustancia estable.

5.2.2 EQUIPO

Las Buenas Prácticas de Fabricación proponen que para facilitar las operaciones, la limpieza y el mantenimiento, los equipos deben tener: ⁽⁵⁷⁾

- Diseño apropiado.
- Tamaño conveniente.
- Ubicación adecuada.

La distribución y diseño apropiado del equipo minimizan el riesgo de contaminación, evitando la contaminación cruzada, la acumulación de polvo y en general cualquier efecto adverso en la calidad de los productos. ⁽⁵⁸⁾

Las Buenas Prácticas de Fabricación y directrices, relacionadas con la Food and Drug Administration (FDA) proponen indicaciones para los equipos, en los siguientes aspectos: ⁽⁵⁹⁾

- Construcción de equipos.
- Equipos utilizados en la limpieza y el mantenimiento.
- Equipos eléctricos, mecánicos y automáticos.
- Filtros.

Construcción de equipos.

- a) Para evitar alterar la seguridad, identidad, fuerza, calidad o pureza del producto más allá de los requisitos oficiales u otros establecidos, los

equipos deben ser construidos de manera que el material de la superficie que entra en contacto con los componentes, materiales en proceso y productos farmacéuticos, no sean reactivos, absorbentes o adsorbentes.

- b) Cualquier sustancia requerida para la operación, i.e., lubricantes y refrigerantes, no deben entrar en contacto con productos farmacéuticos, contenedores, etc.

Equipos utilizados en la limpieza y mantenimiento.

- a) Los equipos e instrumentos deben limpiarse a intervalos apropiados para evitar la contaminación que podría alterar el producto.
- b) Se deben documentar los procedimientos de limpieza y mantenimiento y deben incluir:
 - i. Asignación de responsabilidades.
 - ii. Programas de mantenimiento y limpieza.
 - iii. Descripción detallada de los métodos, equipos y materiales.
 - iv. Inspección del equipo inmediatamente antes y después de su uso.
 - v. Se deben mantener registros de mantenimiento, limpieza, esterilización, desinfección e inspección (integridad de datos).

Equipo electrónico, mecánico y automático.

- a) Todo el equipo, incluyendo computadoras o sistemas relacionados con los procesos, se deben validar, inspeccionar y verificar de acuerdo con un programa escrito y deben mantenerse los registros.

- b) Deben ejercerse controles apropiados para garantizar que los cambios en los registros de producción y control se hagan solo por personal autorizado.

Filtros

- a) Para evitar contaminación del producto, los materiales filtrantes, i.e., papel, telas, etcétera, utilizados como parte del proceso, no deben liberar fibras. En cuanto a la NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos, indica que en operaciones asépticas se debe contar como mínimo con filtros terminales HEPA (Filtro de aire de alta eficiencia, High Efficiency Particulate Air) de 99.97% de 0.3 μm .

5.2.2.1 ESPECIFICACIONES EN EL EQUIPO REQUERIDO PARA LA FABRICACIÓN DE PROPRANOLOL

El material que constituye la superficie del equipo y que entra en contacto con las materias primas, principio activo y fármaco a granel (bulk drug), debe poseer el grado de inocuidad requerido para no alterar las cualidades del producto y evitar riesgos a la salud.

El material indispensable para asegurar la calidad en el propranolol es el vidrio borosilicato que se emplea, v.gr., en los reactores vidriados, condensadores, recipientes de medición, receptores, intercambiadores de calor y tuberías, debido a su resistencia a la corrosión química, porque el proceso implica el uso de ácido clorhídrico y los equipos hechos de acero inoxidable presentan grietas al estar en contacto con iones de cloro.

El vidrio borosilicato presenta mayor resistencia a los cambios térmicos bruscos (choque térmico) y a la corrosión química, por lo que es adecuado para la industria química de proceso, en laboratorios y en la industria farmacéutica. En la TABLA 5.8 se muestra la composición de un típico vidrio borosilicato. ⁽⁶⁰⁾

Tabla 5.8. Composición del vidrio borosilicato.

Vidrio borosilicato	
Material	Porcentaje
Óxido bórico (B_2O_3)	Al menos 5%
Sílice (SiO_2)	70 a 80%
Ácido bórico (H_3BO_3)	7 a 13%
Óxido de sodio (Na_2O) y óxido de potasio (K_2O)	4 a 8 %
Óxido de aluminio (Al_2O_3)	2 a 7%

5.2.2.2 PROPIEDADES DEL VIDRIO BOROSILICATO UTILIZADO EN LA CONSTRUCCIÓN DE PLANTAS Y TUBERÍAS

El uso de vidrio borosilicato para la construcción de plantas y tuberías en la industria química y farmacéutica, presenta ventajas sobre algunos materiales metálicos, entre las que se encuentran: ⁽⁶¹⁾

- Excepcional resistencia a la corrosión.
- Superficie lisa, sin poros.
- Transparencia.
- Inercia catalítica.

- Sin efectos en el gusto u olor.
- Inercia fisiológica.

La combinación de vidrio borosilicato con otros materiales resistentes a la corrosión, v.gr., politetrafluoroetileno (Teflón), titanio, tantalio y grafito, han ampliado la versatilidad de los procesos de producción química y farmacéutica. En la actualidad, la utilización óptima de las propiedades del material, permiten implementar un sistema de construcción modular, compuesto por piezas que tienen como norma diámetros nominales que van desde los 15 a 1,000 mm. ⁽⁶²⁾

El vidrio borosilicato 3.3 es el material de uso exclusivo para la construcción de plantas y tuberías, contiene 81% de sílice (SiO_2) y 13% de óxido bórico (B_2O_3) y se distingue por la alta estabilidad química y resistencia al choque térmico. La designación “3.3” es una abreviación para el coeficiente de expansión lineal $3.25 \times 10^{-6} / \text{K}$ que es el coeficiente más bajo para cualquier tipo de vidrio industrial, siendo el más adecuado, ya que cuanto menos se expande el vidrio al calentarse, menor es la tensión en la pared y mayor la resistencia a los cambios bruscos de temperatura. Todas las partes de vidrio y combinaciones en la construcción de la planta y tuberías pueden operar a temperaturas hasta 200 °C. Las propiedades del vidrio borosilicato se establecen en la Norma DIN ISO 3585. ⁽⁶³⁾

5.2.2.3 EQUIPOS HECHOS DE VIDRIO BOROSILICATO 3.3 REQUERIDOS PARA LA FABRICACIÓN DE PROPRANOLOL

Los equipos tienen que estar hechos de vidrio borosilicato 3.3 para asegurar la calidad del propranolol, como son: ⁽⁶⁴⁾

- Tuberías
- Reactores vidriados.
- Condensadores.
- Recipientes de medición.
- Receptores.
- Intercambiadores de calor.

5.2.2.3.1 TUBERÍAS

En la industria química, alimentaria, de tintes y colorantes, las tuberías de vidrio ofrecen muchas ventajas como:

- La transparencia del vidrio que permite observar el flujo, las variaciones de color y la limpieza.
- El vidrio no proporciona ningún sabor indeseable a los productos transportados.
- La superficie lisa del vidrio facilita la limpieza y esterilización.
- No se corroe por el ácido clorhídrico.

Entre los tipos de tuberías de vidrio que existen en el mercado, se encuentran:

- Tubos rectos (75 a 3000 mm).
- Tubos con diámetro de 15 a 1000 mm.
- Espaciadores.
- Reducciones.
- Codos (90°, 80°, 45°, 10°, en U)
- Conexiones en Y.
- Conexiones en T.
- Conexiones en cruz.
- Tapones.

En la FIGURA 5.4 se muestran las tuberías de vidrio borosilicato, utilizadas en la fabricación de propranolol.



Figura 5.4. Tubería de vidrio borosilicato 3.3 utilizada para la fabricación de propranolol.

5.2.2.3.2 REACTORES VIDRIADOS

Existen dos presentaciones de reactores vidriados, los de tipo esférico y los cilíndricos, los primeros están disponibles en seis volúmenes, de 5 a 200 litros y los reactores cilíndricos en cinco diámetros nominales, que comprenden volúmenes normalizados que van desde 5 a 375 litros y algunos reactores cilíndricos tienen presentación de doble pared.

El reactor de vidrio de tipo esférico, en la parte del cuello central superior generalmente se equipa con una columna o agitador y en los tubos laterales tienen diámetros nominales de 25, 40 o 100 mm, los más pequeños se utilizan para la instalación de termómetros de resistencia o como tuberías de suministro.

Los reactores cilíndricos tienen una amplia gama de aplicaciones, v.gr., reacción, separación, suministro o alimentación. Algunos reactores pueden equiparse a pedido con un tubo lateral y los reactores de hasta un volumen de 50 litros pueden ser soportados por la brida superior, a partir de los 100 litros o más de volumen deben tener un soporte.

Para la producción de propranolol base y clorhidrato de propranolol, se emplean reactores de acero al carbón y recubiertos en su interior con vidrio, para un volumen de 250 litros y con el soporte adecuado que deben tener, en la FIGURA 5.5 se muestran los utilizados en la planta.



a) Vista lateral



b) Vista inferior

Figura 5.5. Reactores vidriados de 250 litros utilizados para fabricar propranolol.

5.2.2.3.3 INTERCAMBIADORES DE CALOR

En los equipos de vidrio, los coeficientes de transferencia de calor se comparan con los de otros materiales, debido a la superficie lisa del vidrio, que prácticamente elimina cualquier película laminar y obstrucción en la pared. Existen dos tipos de intercambiadores de calor:

- Tipo Bobina. Los intercambiadores de calor tipo bobina están hechos completamente de vidrio. No presentan problemas de sellado interno, ya que la bobina y el campo están soldados, conformando una sola pieza. Este tipo de intercambiador ha estado en uso por más de 30 años.

- Tipo tubular. Los intercambiadores tubulares son de reciente creación, los tubos son de vidrio de borosilicato y las mamparas de PTFE (Teflón), diseñados para ser compatibles con muchas sustancias en condiciones similares de operación, que un intercambiador tipo bobina y con superficie de transferencia de calor, que se puede calcular de acuerdo a las necesidades del proceso.

Los intercambiadores de calor usados en la fabricación de propranolol, son del tipo tubular, que permiten temperaturas de operación de -40 a 150 °C en los tubos y la envolvente, con un choque térmico para diseño que no debe exceder 120 °C (Ver FIGURA 5.6).



a) Vista superior

b) Vista lateral

Figura 5.6. Intercambiador de calor hecho de vidrio borosilicato para fabricar propranolol.

5.2.2.3.4 RECIPIENTES

Los recipientes fabricados con vidrio borosilicato, se utilizan para la construcción de condensadores y evaporadores, entre las presentaciones que existen en el mercado, están: ⁽⁶⁵⁾

- Recipientes esféricos con capacidad de 10 a 200 litros.
- Recipientes cilíndricos con capacidad de 5 a 400 litros.

Los diámetros para las boquillas a la descarga y alimentación están determinados por el propósito particular que se tenga.

La máxima presión manométrica permitida es de 1 bar, para los recipientes cilíndricos, dependiendo de la temperatura y el diámetro nominal. En el caso de recipientes esféricos, la presión manométrica permitida es de 0.5 bar para piezas de hasta 50 litros y 0.3 bar para volúmenes de 100 litros y 200 litros.

Los recipientes de vidrio borosilicato del tipo esférico y cilíndrico se usan para la fabricación de propranolol para los condensadores, medidores, alimentadores y receptores. En la FIGURA 5.7 se muestran los tipos de recipientes de vidrio utilizados en el proceso.



a) Recipiente esférico



b) Recipiente cilíndrico

Figura 5.7. Tipos de recipientes de vidrio borosilicato utilizados para fabricar propranolol.

5.2.3 INSTALACIONES

Para garantizar la seguridad en la planta, se prefiere que el diseño sea intrínsecamente seguro, es decir, que se han contemplado los riesgos en el proceso y que en caso de peligro o mal funcionamiento pueda ser “auto – corregido”, en lugar de agregar equipos para controlar peligros. Algunas características de las plantas intrínsecamente seguras son: ⁽⁶⁶⁾

- Nivel de inventario bajo (menos materiales peligrosos en el sitio).
- Substitución de materiales peligrosos por productos químicos que tienen menor riesgo.
- Reducen el riesgo mediante el uso adecuado de los materiales peligrosos.
- Tienen un diseño simple en la planta, instrumentación y procedimientos para reducir los errores humanos.
- Eliminan los efectos domino para que los eventos adversos se terminen sin iniciar nuevos problemas.
- Impiden el montaje incorrecto de la planta, debido a que lo imposibilitan el diseño de las instalaciones y equipos.
- Presentan tolerancias estrictas que hacen que los errores pequeños no den lugar a problemas importantes.

5.2.3.1 DISTRIBUCIÓN DE LA PLANTA

El objetivo principal de una distribución de planta (Lay out) es la de desarrollar un sistema de producción que permita cumplir con el nivel de producción y calidad establecida, siempre al menor costo posible. En cambio, las distribuciones anticuadas y costosas se deben por los costos de mano de obra indirecta, i.e., transportes lejanos, rastreos, retrasos y paros del trabajo por cuellos de botella. ⁽⁶⁷⁾

La distribución de la planta tiene influencia significativa en la seguridad, considerando relevantes, los siguientes puntos: ⁽⁶⁸⁾

- La ubicación, distancia y separación, v.gr., en los almacenes, área de proceso, cuarto de control, laboratorios y oficinas, que son áreas con mayor densidad de personal y las áreas de recepción y despacho de materiales que presentan mayor movimiento.
- La necesidad de accesos normales y de emergencia.
- Controles para el acceso.
- Topografía.
- La posibilidad de inundaciones.
- La localización de las vías públicas.
- La dirección del viento dominante.
- Clasificación y distanciamiento de las zonas para los equipos eléctricos.
- Ubicación respecto a los vecinos, zonas habitacionales, servicios, etc.

La segregación en la planta, permite que la limpieza, construcción y mantenimiento sean adecuados para las instalaciones y equipos, reduciendo los riesgos por accidentes, mientras la distancia adecuada sirve para mitigar las consecuencias por fugas de líquido inflamable o escape de gases tóxicos, evitando la escalada y los efectos adversos en el lugar del incendio, explosión y emisión toxica. ⁽⁶⁹⁾

5.2.3.2 DISTRIBUCIÓN DE LA PLANTA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La distribución de la planta debe minimizar el riesgo de errores y permitir una limpieza y mantenimiento efectivos para evitar la contaminación cruzada, acumulación de polvo o suciedad y en general, cualquier posible efecto adverso sobre la calidad del producto. Las instalaciones deben diseñarse siguiendo el flujo lógico de los materiales y el personal, además de diseñarse y equiparse de modo que se pueda garantizar la máxima protección contra la entrada de insectos, aves o animales. ⁽⁷⁰⁾

Las normas que se consideran para realizar la distribución de planta, en este caso, la fabricación de propranolol, son las siguientes:

- GMP (Good Manufacturing Practices).
- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, *Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos*.
- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, *Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos*.

5.2.3.2.1 PRINCIPALES ÁREAS EN UNA PLANTA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

En la industria farmacéutica, generalmente las áreas de la planta se clasifican de acuerdo al nivel de limpieza que deben tener para realizar adecuadamente las

operaciones. Las principales áreas en las que se pueden clasificar las instalaciones, son las siguientes: ⁽⁷¹⁾

- Áreas blancas.
- Áreas grises.

A los cuartos limpios se les denomina “áreas blancas”, que contienen los equipos para el proceso e incluyen las áreas del proceso para soporte que tienen que estar limpias, i.e., cuartos de lavado, manipulación de productos (operadores del lote), almacén (principio activo), control de calidad (laboratorio). En cambio, las “áreas grises” comprenden el equipo auxiliar, ventilación y equipo básico para suministro de servicios auxiliares. ⁽⁷²⁾

Otra clasificación, de las áreas que conforman una planta para la industria farmacéutica, es la que realiza la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, *Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos*, que las clasifica en:

- Área aséptica.
- Área autocontenida.

El área aséptica, es la área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y ambiente de trabajo. Por área autocontenida, se denomina, al área completa y separada en los pasos de operación, incluyendo flujos de personal y equipos. Esto incluye barreras físicas, así como sistemas de aire acondicionado independientes, aunque no necesariamente implica dos edificios distintos ni separados. ⁽⁷³⁾

Para el área blanca o área aséptica, las Normas (v.gr., Good Manufacturing Practices y la NOM-059-SSA1-2015) mencionan que las áreas de producción deben tener acabado sanitario y todos los servicios, i.e., lámparas, tuberías, puntos de entrada y extracción de aire, alimentación de energía, etcétera, deben diseñarse e instalarse, de manera que se evite la acumulación de polvos y facilitar su limpieza.

Por acabado sanitario, se entiende, la terminación que se les da a las superficies ubicadas en interiores y en las áreas que tienen la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables para facilitar su limpieza. ⁽⁷⁴⁾

5.2.3.2.2 CLASIFICACIÓN DE CUARTOS LIMPIOS PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Un cuarto limpio es un entorno, de uso común en la fabricación o investigación científica, que se caracteriza por tener un bajo nivel de contaminantes en el ambiente, v.gr., polvo, microbios en el aire, partículas de aerosoles y vapores químicos. Tiene un nivel controlado de contaminación, que se define por el número de partículas por metro cubico a un tamaño específico de partícula (Micrón = 10^{-6} m). Por esta razón, el sistema de aire acondicionado y ventilación es uno de los factores más importantes en el proceso de fabricación en la industria farmacéutica. ⁽⁷⁵⁾

Los cuartos limpios se encuentran clasificados conforme a las siguientes Normas Internacionales de calidad: ⁽⁷⁶⁾

- a) US FED STD 209E Clean Room Standards (The United States of America, Federal Standard).
- b) ISO 14644-1 Clean Room Standards (the International Organization for Standardization).
- c) BS 5295 Clean Room Standards (British Standards).
- d) GMP EU Classification (Good Manufacturing Practices, European Union).

En la TABLA 5.9 se presenta la clasificación, que realiza la Norma Internacional ISO 14644-1 Clean Room Standards.

5.2.3.3 DISTRIBUCIÓN DE PLANTA PARA FABRICAR PROPRANOLOL

Para realizar una adecuada distribución de planta para la fábrica de propranolol, primero, se clasifican las instalaciones de acuerdo al nivel de limpieza que deben tener (áreas blancas y grises) para delimitarlas en el plano arquitectónico. Las áreas que se requiere tengan acabados sanitarios y sean cuartos limpios para garantizar la seguridad, calidad y productividad deben ubicarse próximas.

Porque la óptima distribución de planta reduce los costos, al tener un flujo lógico en los materiales y personal, minimizando los movimientos, transportes innecesarios, riesgos y contaminación.

Tabla 5.9. Clasificación de la Norma Internacional ISO 14644-1 Clean Room Standards. ⁽⁷⁷⁾

Clase	Partículas máximas / m ³						FED STD 209E (Equivalente)
	≥ 0.1 μm	≥ 0.2 μm	≥ 0.3 μm	≥ 0.5 μm	≥ 1 μm	≥ 5 μm	
ISO 1	10	2.37	1.02	0.35	0.083	0.0029	
ISO 2	100	23.7	10.2	3.5	0.83	0.029	
ISO 3	1000	237	102	35	8.3	0.29	Clase 1
ISO 4	10000	2370	1020	352	83	2.9	Clase 10
ISO 5	100000	23700	10200	3520	832	29	Clase 100
ISO 6	1 x 10 ⁶	237000	102000	35200	8320	293	Clase 1000
ISO 7	1 x 10 ⁷	2.37x10 ⁶	1020000	352x10 ³	83200	2930	Clase 10000
ISO 8	1 x 10 ⁸	2.37x10 ⁷	1.02x10 ⁷	352x10 ⁴	832000	29300	Clase 100000
ISO 9	1 x 10 ⁹	2.37x10 ⁸	1.02x10 ⁸	352x10 ⁵	8320000	293000	Como el aire que hay en un cuarto común

La FIGURA 5.8 presenta la clasificación en áreas blanca y gris de las instalaciones que se requieren para fabricar propranolol, exponiendo la relación que hay entre las diferentes áreas, mediante el factor común entre ellas, que es el nivel o grado de limpieza que deben presentar.

La adecuada distribución de planta en la producción de propranolol, tiene como objetivo, que las instalaciones con calidad de cuarto limpio y acabado sanitario se encuentren próximas, para ubicar en sitios distantes a las instalaciones que no tienen relación directa con el fármaco a granel (bulk drug).



Figura 5.8. Clasificación en área blanca y gris de las instalaciones para producir propranolol.

5.2.3.3.1 OPERACIONES EN LA PLANTA PARA FABRICAR PROPRANOLOL

La distribución de la planta debe permitir que las actividades se realicen de manera tal que los materiales y personal tengan un flujo lógico, razón por la cual, se tiene que considerar la secuencia en las operaciones, v.gr. la recepción de la materia prima, almacenamiento, producción (obtención de propranolol base y luego emplearlo para elaborar clorhidrato de propranolol), secado, molienda, pesado y almacenamiento en el área de producto terminado (Ver FIGURA 5.9).

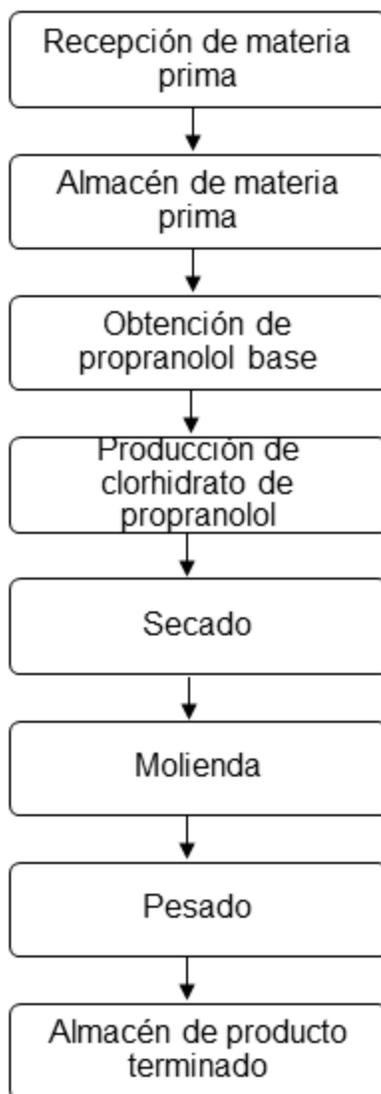


Figura 5.9. Diagrama de bloques para las actividades en la planta (propranolol).

5.2.3.4 DIAGRAMA DE RELACIONES PARA LA DISTRIBUCIÓN DE LA PLANTA

Mediante el uso del Diagrama de Relaciones, se establecen las ligas que existen entre las diferentes áreas de la planta, en este caso, la distribución de la planta para fabricar propranolol requiere clasificar las instalaciones en áreas blancas o grises y conocimiento de las actividades en el proceso.

El Diagrama de Relaciones, es la representación gráfica que establece las relaciones entre las diferentes áreas. Por relación, se entiende, al grado de cercanía, deseada o requerida, entre distintas actividades, áreas, departamentos, cuartos, según lo determina el flujo de información (volumen, tiempo, costo, ruta). ⁽⁷⁸⁾

Las principales instalaciones que se requieren en el edificio de proceso para la producción de propranolol son las siguientes:

- Almacén de materia prima.
- Área de proceso.
- Filtración.
- Secado.
- Molienda
- Almacén de Producto terminado.
- Laboratorio.
- Cuarto frio.
- Área de servicios.
- Oficina.
- Baño.
- Vestidor.
- Comedor.

En la FIGURA 5.10 se muestra el Diagrama de Relaciones propuesto para la distribución de planta del edificio de proceso (fabricación de propranolol) para los diferentes niveles de relación que existen entre las instalaciones.

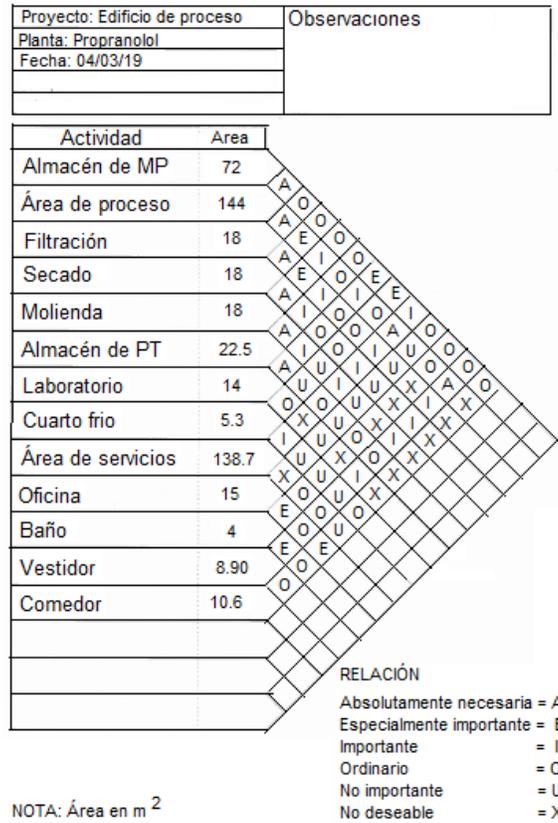


Figura 5.10. Diagrama de relaciones para la distribución de planta (edificio de proceso). ⁽⁷⁹⁾

5.2.3.5 PLANO ARQUITECTÓNICO

La información proporcionada por el Diagrama de Relaciones se utiliza en la elaboración del plano arquitectónico, después de identificar las relaciones indispensables, entre las diversas áreas (blancas y grises), instalaciones y operaciones que se requieren en la producción de propranolol. Conforme a la normatividad para fabricar un fármaco a granel (bulk drug), la Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-

2015, *Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos*, propone que el plano arquitectónico del establecimiento debe estar actualizado, indicando la distribución y dimensiones de las diferentes áreas, v.gr. almacenes, unidad de producción, unidad para administración de la calidad y servicios al personal, que deben estar separadas para evitar contaminación (Ver FIGURA 5.11).

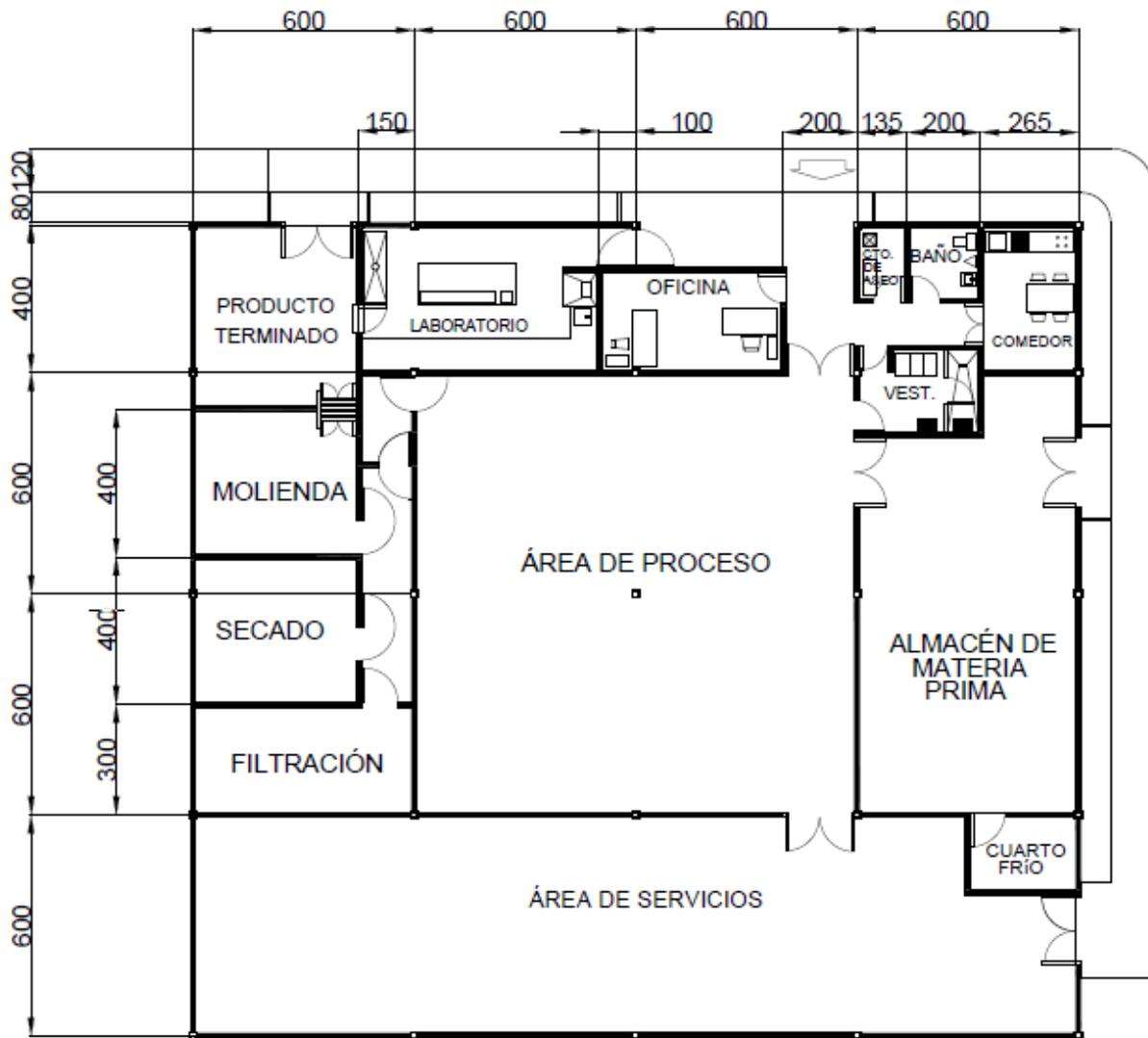


Figura 5.11. Plano arquitectónico del edificio que servirá para alojar las instalaciones para fabricar propranolol (acotaciones en cm).

CAPÍTULO VI

PLAN DE MEJORA CONTINUA

PROPUESTO

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

6.1 Sistema de Gestión de la Calidad para la industria farmacéutica.

6.1.1 ICH Q10 sistema de calidad para la industria farmacéutica.

6.1.2 Relación de la ICH Q10 con las GMP y Normas ISO.

6.2 Mejora continua de la calidad.

6.2.1 Mejora continua de procesos.

6.2.1.1 Six Sigma.

6.2.1.2 La metodología Lean (proceso esbelto) en la industria farmacéutica.

6.2.1.3 Comparación entre Lean manufacturing y Buenas Prácticas de Fabricación para la producción farmacéutica.

6.3 Validación de procesos farmacéuticos.

6.3.1 Tipos de validación.

6.3.2 Enfoque de validación para procesos farmacéuticos.

6.4 Documentación para procesos químicos.

6.4.1 Documentación para procesos farmacéuticos.

6.5 Mejora continua en el proceso para fabricación de propranolol.

6.5.1 Documentación concerniente a la fabricación de propranolol.

6.5.2 Diagnóstico del proceso para fabricación de propranolol.

6.5.2.1 Características de los procesos en la industria farmacéutica.

6.5.2.1.1 Características que tienen los procesos de síntesis química.

6.5.2.2 Operaciones en el proceso para fabricar propranolol base.

6.5.2.3 Análisis de las operaciones en el proceso para fabricar propranolol base.

6.5.2.4 Control de la calidad en el proceso para fabricar propranolol.

6.5.2.4.1 Carta de control c para las horas hombre perdidas debido a accidentes en el proceso de fabricar propranolol base.

6.5.2.5 Plan de mejora propuesto.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

En este capítulo, se analizan las principales metodologías y herramientas que se emplean actualmente en la industria farmacéutica, para poder mejorar los procesos de operación. Después con fines académicos y protegiendo el KNOW HOW del proceso, se examina la elaboración del propranolol, hasta la etapa relativa al fármaco o principio activo (proceso de fabricar de propranolol base).

6.1 SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La Norma Internacional ISO 9000: 2015 “*Sistemas de gestión de la calidad — Fundamentos y vocabulario*” propone que un sistema de gestión, es un conjunto de elementos de una organización que se encuentran interrelacionados y que interactúan para establecer, v.gr., políticas, objetivos y procesos. Un sistema de gestión puede tratar una sola disciplina o varias, i.e., gestión de la calidad, gestión financiera o gestión ambiental. En relación al alcance, se puede certificar: ⁽⁸⁰⁾

- La totalidad de la organización.
- Funciones específicas de la organización.
- Secciones específicas de la organización.
- Una o más funciones dentro de un grupo de organizaciones.

Los elementos que conforman una organización y que establecen, v.gr., la estructura de la organización, funciones del personal, responsabilidades, planeación, operación, políticas, prácticas, reglas, creencias, objetivos y procesos ⁽⁸¹⁾, serán diferentes dependiendo de las características de la empresa, i.e., giro, tamaño, productos, etc.

Las empresas de la industria farmacéutica, en este caso, la fabricación de propranolol requiere un sistema de gestión de la calidad que además involucre las GMP (Good Manufacturing Practices).

6.1.1 ICH Q10 SISTEMA DE CALIDAD PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La Norma ICH Q10 sirve para la implementación de un sistema de calidad en las empresas de la industria farmacéutica y fue elaborada por la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de productos Farmacéuticos para Uso Humano (The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration for Pharmaceuticals for Human Use, “ICH”) que es una iniciativa tripartita por la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, que busca armonizar, regular y brindar directrices para evitar la duplicación y la redundancia en el desarrollo y registro de nuevos medicamentos. ⁽⁸²⁾

Para lograr un sistema de calidad eficaz y útil a la industria farmacéutica, la Norma ICH Q10 describe un modelo integrador que se basa en las siguientes normas: ⁽⁸³⁾

- Los conceptos de las Normas Internacionales ISO.
- Regulaciones aplicables a las GMP (Good Manufacturing Practices).
- ICH Q8 “Desarrollo Farmacéutico”.
- ICH Q9 “Gestión de Riesgos de la Calidad”.

La ICH Q10 propone un modelo para el sistema de calidad, que puede implementarse en las diferentes etapas del ciclo de vida de los productos (principio activo o fármaco, bulk drug y medicamento) concernientes a empresas farmacéuticas. Actualmente, mucho del contenido en la ICH Q10 está especificado en los requisitos de las GMP, en consecuencia, la ICH Q10 es opcional, sin embargo, la implementación a lo

largo del ciclo de vida del producto presenta beneficios, v.gr., facilitar la innovación, la mejora continua, fortalecer el vínculo entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación. ⁽⁸⁴⁾

Las actividades técnicas para productos nuevos y existentes que se consideran parte del ciclo de vida del producto, son las siguientes: ⁽⁸⁵⁾

- Desarrollo farmacéutico.
 - Desarrollo de fármacos.
 - Desarrollo de fórmulas.
 - Fabricación de productos en investigación.
 - Desarrollo del sistema de entrega.
 - Desarrollo del proceso de fabricación.
- Transferencia de tecnología.
 - Transferencia de nuevos productos durante el desarrollo hasta la fabricación.
 - Transferencias dentro o entre los sitios de fabricación y prueba para los productos comercializados.
- Fabricación comercial.
 - Adquisición y control de materiales.
 - Instalaciones, servicios públicos y equipos.
 - Producción (incluyendo embalaje y etiquetado).
 - Control de calidad.
 - Almacenamiento.

- Distribución (excluyendo actividades mayoristas).
- Descontinuación de los productos.
 - Retención de documentos.
 - Retención de la muestra.
 - Evaluación continua del producto y reportes.

6.1.2 RELACIÓN DE LA ICH Q10 CON LAS GMP Y NORMAS ISO

Las Norma Internacional ISO 9001:2015 permite a las organizaciones y/o empresas certificar el sistema de gestión de la calidad, sin embargo, las empresas de la industria farmacéutica deben cumplir con los requisitos establecidos por las GMP (Good Manufacturing Practices) para tener productos (v.gr., principio activo, bulk drug y medicamentos) con el nivel de calidad normalizado, que garantiza el beneficio a la salud humana.

No obstante, la industria farmacéutica se caracteriza por tener controles de calidad altamente estrictos, por lo que, para cumplir con la calidad, se deben complementar las Buenas Prácticas de Fabricación, v.gr., con la Norma ICH Q10, proporcionando al sistema de calidad farmacéutica un modelo armonizado, que aborda todas las etapas del ciclo de vida para un producto, con el objetivo de fomentar el uso del enfoque basado en riesgos y promoviendo así la mejora continua.⁽⁸⁶⁾

En la FIGURA 6.1 se muestran las principales normas que conforman el sistema de gestión de la calidad (SGC) para una empresa perteneciente a la industria farmacéutica.

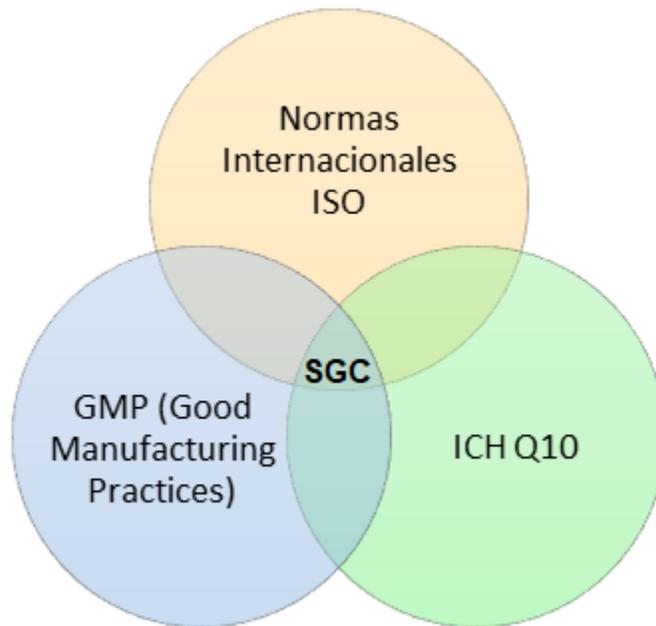


Figura 6.1. Normas que conforman el Sistema de Gestión de la Calidad para la industria farmacéutica.

6.2 MEJORA CONTINUA DE LA CALIDAD

Para las organizaciones y/o empresas la adopción de un sistema de calidad es una decisión estratégica, que contribuye a mejorar su desempeño y tener una base sólida para un desarrollo sostenible, para conseguirlo la Norma Internacional ISO 9001:2015 propone el uso del enfoque de procesos, que incorpora el ciclo Planificar-Hacer-Verificar-Actuar (PHVA) y el pensamiento basado en riesgos. ⁽⁸⁷⁾

En la FIGURA 6.2 se muestra el ciclo PHVA o ciclo de Deming, recomendado por W. Edwards Deming como modelo para guiar la mejora, conformado por los siguientes pasos: ⁽⁸⁸⁾

- Planificar: Se propone el cambio en el sistema, orientado a la mejora.
- Hacer: Se realiza el cambio, por lo general, en pequeña escala o piloto para garantizar que se aprenda de los resultados.
- Verificar: Consiste en analizar los resultados del cambio para determinar lo que se ha aprendido.
- Actuar: se decide sobre si se acepta el cambio, en caso de éxito o de lo contrario se rechaza. Sin embargo, este proceso es iterativo y puede requerir de varios ciclos, dependiendo de la complejidad en los problemas a resolver.

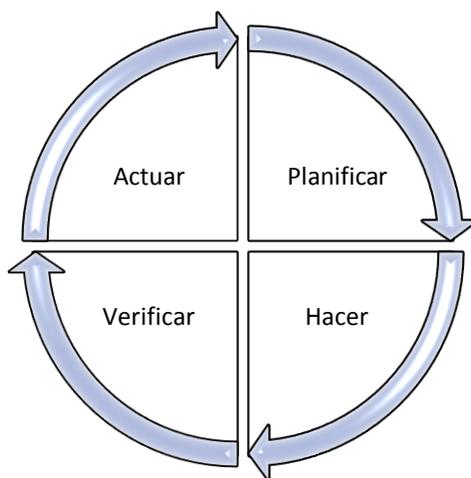


Figura 6.2. Ciclo PHVA o ciclo de Deming.

6.2.1 MEJORA CONTINUA DE PROCESOS

En el presente trabajo, se analiza solamente el proceso concerniente a la producción de propranolol, razón por la cual, se abordan las Iniciativas, metodologías y herramientas dirigidas a la mejora de procesos. Entre las más importantes, se encuentran: ⁽⁸⁹⁾

- Mejora continua de la calidad.
- Aseguramiento de la calidad.
- Gestión de la calidad.
- Reingeniería.
- Six Sigma.
- Lean Manufacturing.
- Lean Six Sigma.

Para mejorar los procesos que se llevan a cabo en las empresas de la industria farmacéutica, se pueden aplicar con éxito las metodologías de Six Sigma y Lean Manufacturing, que se utilizan de forma independiente o en conjunto. Actualmente, muchas compañías de industrias diferentes, tanto grandes como pequeñas, adoptan estas metodologías como una forma de mejorar la eficiencia y reducir costos en actividades, v.gr., en el diseño, la manufactura, los procesos de negocio y la propiedad intelectual. ⁽⁹⁰⁾

6.2.1.1 SIX SIGMA

Los procesos parte del Sistema de Gestión de la Calidad deben seguir el ciclo de mejora propuesto por la metodología de Six Sigma, para entender y reconocer como el proceso impacta dentro del Sistema de Gestión de la Calidad, entendiendo la relación de las causas y efectos. Entre las características que debe tener el proceso, se encuentran estar bien definido y ser predecible. ⁽⁹¹⁾

Six Sigma es una metodología de mejora continua dirigida a reducir los defectos, creando un diseño robusto que se basa en los requerimientos de los clientes, usando el modelo DMAIC, que incluye los siguientes pasos: ⁽⁹²⁾

- Definir (Define).
- Medir (Measure).
- Analizar (Analyze).
- Mejorar (Improve).
- Controlar (Control).

En la FIGURA 6.3 se presentan los objetivos que tienen cada uno de los pasos en la metodología Six Sigma.

Para lograr la calidad solicitada, Six Sigma se enfoca en reducir la variabilidad en las características de los productos, a nivel de que las fallas o defectos presenten una posibilidad muy baja, en la FIGURA 6. 4 se muestra la distribución de probabilidad normal como modelo para obtener la calidad requerida en las características de los productos.

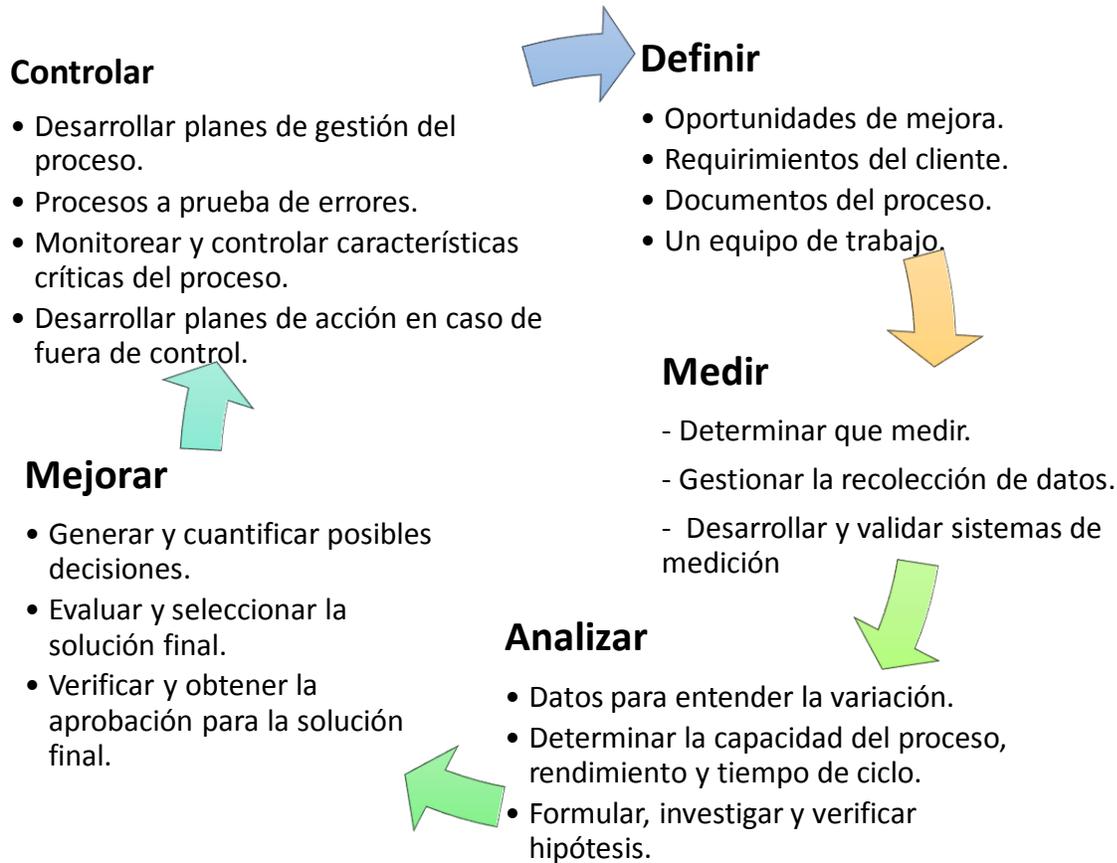


Figura 6.3. Ciclo DMAIC de la metodología Six Sigma. ⁽⁹³⁾

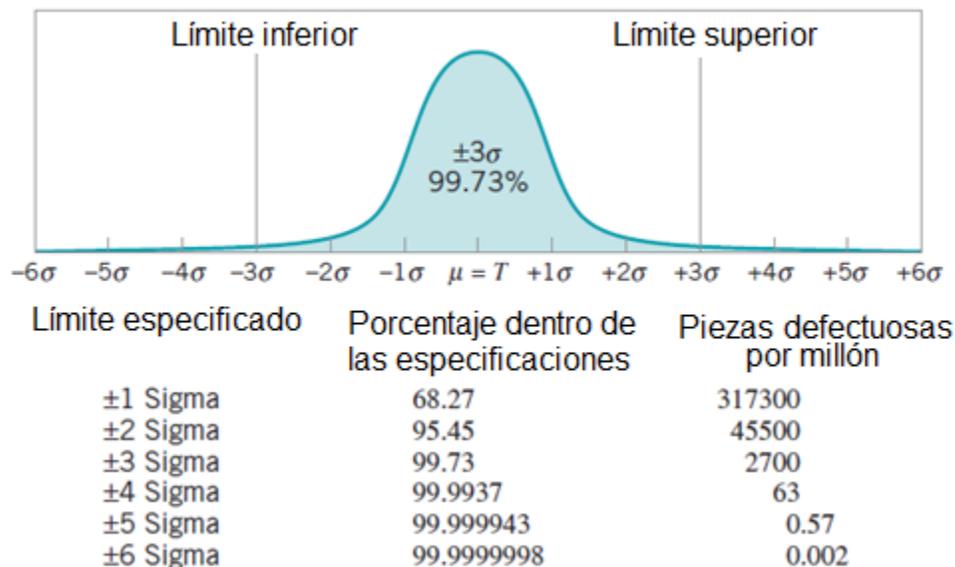


Figura 6.4. Distribución de probabilidad normal. ⁽⁹⁴⁾

6.2.1.2 LA METODOLOGÍA LEAN (PROCESO ESBELTO) EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La importancia de la metodología Lean (proceso esbelto), se debe a que sus herramientas y conceptos se dirigen a la eliminación de las actividades que no agregan valor al producto, demostrando la importancia de que un proceso fluya con el menor número de obstáculos, v.gr., tiempos de espera, cuellos de botella, falta de información, escasez de materiales, etc. Es decir, que un proceso esbelto (Lean), se enfoca en incrementar la velocidad y el valor agregado, mediante la simplificación de operaciones en las distintas etapas. En relación a las actividades que se deben eliminar si es posible o al menos reducir en el proceso porque causan desperdicio de recursos y no agregan valor, están, v.gr., ⁽⁹⁵⁾

- El exceso de producción.
- Tiempo de espera.
- Transporte.
- Exceso de procesamiento.
- Inventario.
- Movimientos innecesarios (personal o máquinas mientras trabajan).
- Defectos.

La metodología Lean deriva del sistema de producción implementado por la empresa Toyota (TPS = Toyota Production System) cuyo objetivo consistía en utilizar los

recursos de la organización de forma más efectiva y eficiente. Colocando, el enfoque en la mejora continua, mediante el uso del ciclo PHVA o ciclo de Deming (Planificar-Hacer-Verificar-Actuar) como parte fundamental del concepto Lean. ⁽⁹⁶⁾

En la industria farmacéutica, debido al éxito que ha tenido el enfoque Lean, muchas empresas han optado por implementarlo, para lograr objetivos, v.gr., disminuir el tiempo de espera para lanzar productos al mercado, reducir el desperdicio en la producción, mejorar la comunicación con usuarios finales y finalmente para aumentar el nivel de calidad en la producción y en los laboratorios de pruebas. ⁽⁹⁷⁾

6.2.1.3 COMPARACIÓN ENTRE LEAN MANUFACTURING Y BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA LA PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA

Los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación son obligatorios para la industria farmacéutica, en el caso de México, las NOM (Normas Oficiales Mexicanas) las denominan con el nombre de Buenas Prácticas de Fabricación, v.gr., la producción de medicamentos y fármacos (respectivamente son NOM 059 y NOM 164).

Lean manufacturing y GMP (Good Manufacturing Practices) poseen diferentes objetivos, enfoques y herramientas, sin embargo, un punto de contacto entre estas metodologías, se encuentran en la normalización del trabajo. ⁽⁹⁸⁾ En la TABLA 6.1 se muestra la comparación entre los atributos, conceptos y principios que conforman Lean y GMP.

CAPÍTULO 6. PLAN DE MEJORA CONTINUA PROPUESTO

Tabla 6.1. Comparación de las Características entre las metodologías Lean y GMP. ⁽⁹⁹⁾ ⁽¹⁰⁰⁾

Área	Buenas Prácticas de Fabricación	Lean manufacturing
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Efectividad de los productos. ✓ Prevención de daños. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reducir y eliminar desperdicios. ✓ Crear valor. ✓ Mejorar el flujo.
Atención	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Desarrollo del producto. ✓ Almacenamiento. ✓ Fabricación. ✓ Aprobación del material. ✓ Documentación precisa. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Flujo de valor en el producto. ✓ Flujo de materiales. ✓ Flujo de información.
Enfoque de fabricación	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Primero la calidad. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Calidad con productividad balanceada.
Mejora	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Regulada y prudente. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Continua y simultánea.
Metas típicas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Seguir procesos validados. ✓ Prevenir la desviación. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reducir el costo. ✓ Mejorar la calidad. ✓ Reducir inventarios. ✓ Reducir el tiempo de entrega. ✓ Reducir el tiempo de ciclo.
Herramientas típicas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Documentación. ✓ Personal calificado y capacitación. ✓ Procedimientos aprobados. ✓ Limpieza. ✓ Validación y calificación. ✓ Revisión de quejas. ✓ Auditorías de calidad. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Value stream mapping (Mapas de la cadena de valor). ✓ 5S (cinco s, por las palabras en el idioma japonés para las siguientes actividades: clasificar, ordenar, limpiar, normalizar y mantener) ✓ Kaizen (mejora continua).

Una de las características de las Buenas Prácticas de Manufactura es la abundancia de procesos documentados, i.e., procedimientos de operación normalizados, métodos de prueba, controles ambientales y programas de entrenamiento. La implementación de Lean en la industria farmacéutica propone mejorar los procesos, modificando los procedimientos y operaciones actuales, al mismo tiempo, que respeta la normalización técnica para garantizar que no exista riesgo alguno en el producto. Ambas metodologías, se relacionan por el hecho de que un proceso normalizado, se puede controlar y si se controla, se puede mejorar (Ver FIGURA 6.5). ⁽¹⁰¹⁾

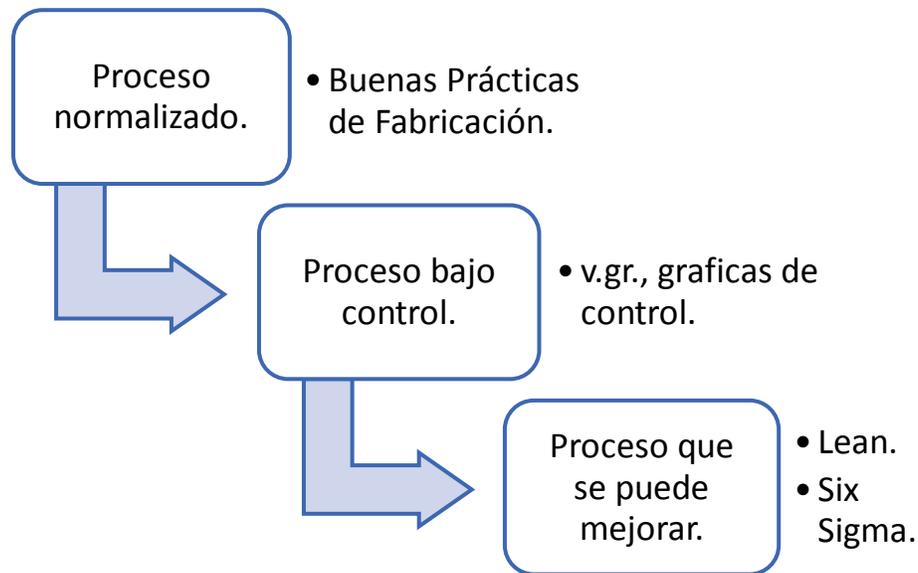


Figura 6.5. Un proceso normalizado se puede mejorar (relación entre GMP y Lean).

6.3 VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS

Un Sistema de Gestión de la Calidad tiene como finalidad identificar oportunidades de mejora; el presente trabajo, se encuentra orientado a las características que tiene un proceso de fabricación para cumplir con los requisitos de conformidad bajo la Norma Internacional ISO 9001, por lo que, el concepto de validación es fundamental para entender mejor el proceso, en este caso, enfocado en procesos de la industria farmacéutica por tratarse de la fabricación de propranolol.

La validación, se entiende como el procedimiento esencial que demuestra que un proceso de manufactura opera bajo condiciones definidas y normalizadas, para tener de manera consistente la capacidad de fabricar un producto que cumpla con las especificaciones establecidas. ⁽¹⁰²⁾

Definida por la FDA (U.S. Food and Drug Administration), la validación de procesos es la recopilación y evaluación de datos, desde la etapa de diseño del proceso hasta la producción comercial, estableciendo evidencia científica de que un proceso es capaz de entregar de forma consistente productos de calidad. ⁽¹⁰³⁾

Entonces, la validación de procesos farmacéuticos, en términos generales se puede definir, como el procedimiento que genera la suficiente seguridad y evidencia documentada para una actividad en particular que está operando y fabricando productos farmacéuticos que cumplen con las especificaciones y procedimientos de control en el proceso. ⁽¹⁰⁴⁾

6.3.1 TIPOS DE VALIDACIÓN

La validación tiene distintos enfoques, v.gr., la validación prospectiva, la validación retrospectiva, la validación concurrente y la revalidación. En la FIGURA 6.6 se presenta los tipos de validación en el contexto de la industria farmacéutica.

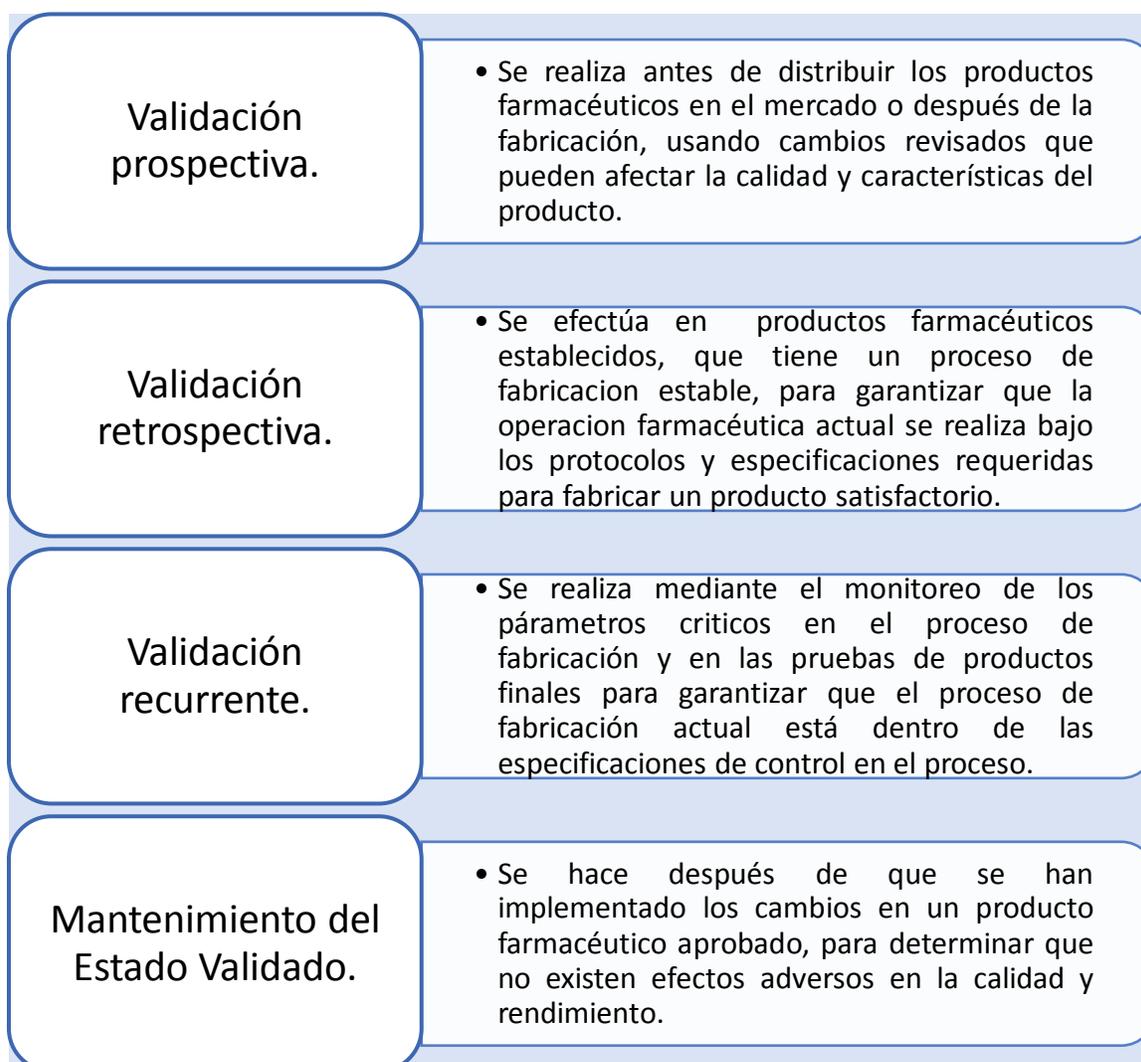


Figura 6.6. Componentes de la validación para procesos farmacéuticos. ⁽¹⁰⁵⁾

6.3.2 ENFOQUE DE VALIDACIÓN PARA PROCESOS FARMACÉUTICOS

La validación de procesos, involucra todas las actividades que se realizan en el ciclo de vida del proceso, por lo que, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) propone dividir el ciclo de vida en tres etapas para realizar la validación de un proceso farmacéutico (Ver FIGURA 6.7).

- Etapa 1. Diseño del proceso.
- Etapa 2. Calificación del proceso.
- Etapa 3. Verificación continua del proceso.

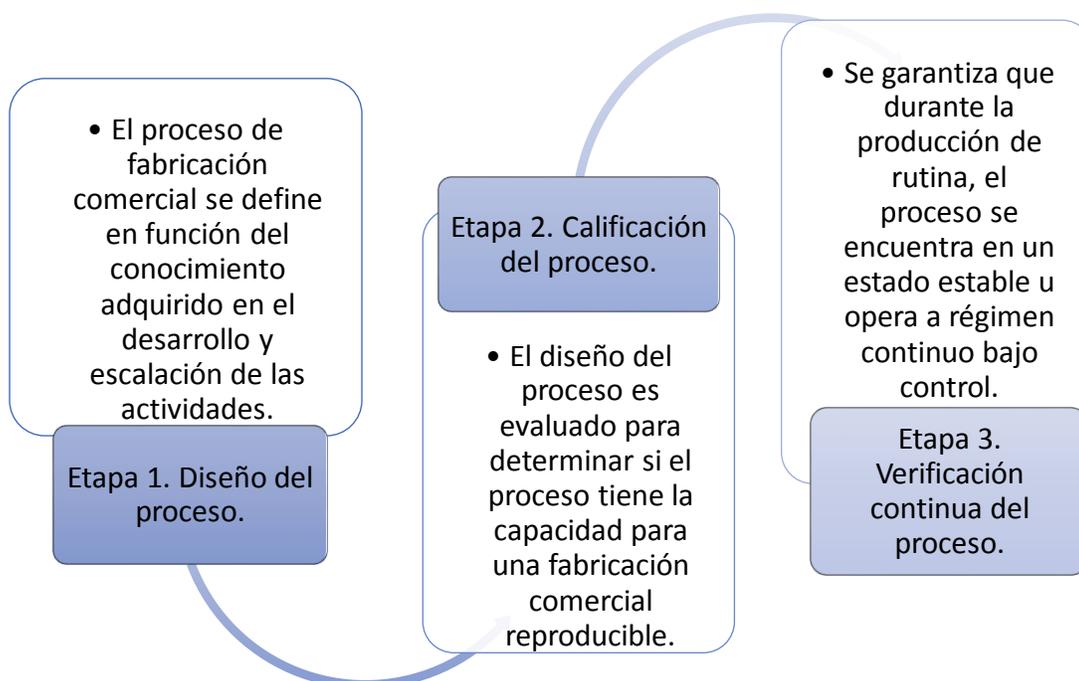


Figura 6.7. Etapas en el ciclo de vida de un proceso para realizar la validación de procesos farmacéuticos. ⁽¹⁰⁶⁾

6.4 DOCUMENTACIÓN PARA PROCESOS QUÍMICOS

La ingeniería de un proceso químico implica, desde la etapa de diseño hasta la de operación, la cooperación de muchos grupos especializados, por lo que, resulta indispensable la comunicación entre las diferentes áreas que integran la planta, cada organización tiene procedimientos formales para el manejo de la información y los documentos. Para un proceso, la documentación incluye: ⁽¹⁰⁷⁾

a) Correspondencia general dentro del grupo y con:

- Dependencias gubernamentales.
- Vendedores de equipos.
- Personal.
- Clientes.
- Entre otros.

b) Hojas de cálculo.

- Cálculos de diseño.
- Estimación de costos.
- Balances de materia y energía.

c) Planos.

- Diagramas de flujo.
- Diagramas de tubería e instrumentación.

- Diagramas de distribución.
 - Planos de las instalaciones.
 - Detalles del equipo.
 - Diagramas de tuberías (isométricos).
 - Dibujos arquitectónicos.
- d) Hojas de especificación.
- Del diseño.
 - Materias primas y de los productos.
 - Un listado de equipos.
 - Características de los equipos, i.e., intercambiadores de calor, bombas, etc.
- e) Información sobre la salud, la seguridad y el ambiente.
- Hojas de datos de seguridad de los productos (MSDS, Material Safety Data Sheet).
 - Documentación sobre análisis de riesgos, v.gr., HAZOP, FMEA.
 - Evaluación de las emisiones y permisos.
- f) Información relacionada a las compras.
- Presupuestos.
 - Facturas.

6.4.1 DOCUMENTACIÓN PARA PROCESOS FARMACÉUTICOS

Además de los documentos básicos requeridos para los procesos químicos, el proceso de un producto farmacéutico, implica considerar las Buenas Prácticas de Fabricación, porque una buena documentación es una parte esencial para el Sistema de Gestión de la Calidad y debe existir para todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura. Los documentos que se deben incluir al considerar las GMP (Good Manufacturing Practices) son: ⁽¹⁰⁸⁾

a) Procedimientos normalizados de operación (Standard Operating Procedure, SOP)

- Operación de equipos.
- Mantenimiento y limpieza.
- Validación.
 - Especificaciones.
 - Plan maestro de validación (Validation Master Plan, VMP).
 - Protocolos e informes de calificación.
 - Protocolos de validación.
- Descripción del proceso.
- Descripción del experimento.
- Detalles de los equipos y/o instalaciones.
- Las variables que deben ser monitoreadas.

- Responsabilidades del personal.
 - Limpieza de instalaciones.
 - Control ambiental.
 - Muestreo.
 - Inspección.
- b) Formulas maestras.
- c) Lotes
- Nombre del producto, etapa, fecha, tamaño y número.
 - Equipo, material y procedimiento utilizado.
 - Responsables, v.gr., autorización y operación.

6.5 MEJORA CONTINUA EN EL PROCESO PARA FABRICACIÓN DE PROPRANOLOL

La parte del presente trabajo que corresponde a la propuesta de mejora continua, en las actividades que conforman el proceso para la fabricación propranolol, implica los siguientes pasos:

1. Analizar las etapas, actividades y operaciones del proceso.
2. Identificar los puntos críticos de control en el proceso.
3. Usar herramientas de análisis para las áreas con oportunidad de mejora.
4. Proponer con base a la evidencia, las acciones que se pueden efectuar para mejorar el proceso.

6.5.1 DOCUMENTACIÓN CONCERNIENTE A LA FABRICACIÓN DE PROPRANOLOL

La documentación correspondiente al proceso para fabricación de propranolol, no incluye todos los documentos que se deben tener, solo los necesarios y de manera general para fines académicos, porque además de no estar contemplado en los límites del presente trabajo, la investigación debe proteger el KNOW HOW del proceso de fabricación, actualmente ya venció la patente del propranolol, sin embargo, se debe tener presente lo anterior para evitar las repercusiones legales que puedan derivarse por incluir aspectos técnicos “secretos” específicos.

La importancia del KNOW HOW (conocimientos técnicos) se debe a las ventajas competitivas que presentan las economías avanzadas, porque la gestión de activos intangibles eleva el valor estratégico, v.gr., los derechos de propiedad intelectual (patentes), control de los conocimientos técnicos (KNOW HOW), obras creativas y descubrimientos tecnológicos y científicos. ⁽¹⁰⁹⁾

La interacción entre los derechos legales, la innovación y el desempeño de las empresas, resultan indispensables para la investigación, porque las empresas tienen el continuo desafío de protegerse contra la expropiación de rentas por parte de grupos externos y los gobiernos tienen la obligación de promulgar las leyes para proteger la propiedad intelectual. ⁽¹¹⁰⁾

En la parte de ANEXOS del presente trabajo, se muestra el plano arquitectónico y los diagramas de tubería e instrumentación (DTI) modificados y correspondientes al proceso para fabricación de propranolol, en las etapas de:

- Producción de propranolol base.
- Clorhidrato de propranolol.
- Producto terminado (fármaco a granel, bulk drug).

6.5.2 DIAGNÓSTICO DEL PROCESO PARA FABRICACIÓN DE PROPRANOLOL

En esta parte del trabajo, se realiza un análisis de las operaciones que conforman el proceso para fabricar propranolol, porque la mejora en el proceso comienza con un diagnóstico, donde se identifican los problemas para luego poder proponer, decidir y ejecutar la actividad correctiva apropiada que será monitoreada. En esta etapa, se hacen actividades comunes, v.gr., analizar síntomas, formular hipótesis, probar hipótesis e identificar causas. Las principales herramientas que se pueden emplear para realizar el diagnóstico de un proceso se muestran en la TABLA 6.2. ⁽¹¹¹⁾

6.5.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PROCESOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

En la industria farmacéutica los procesos de fabricación se enfocan a la producción básica de principios activos a granel (bulk drug) y formas farmacéuticas o galénicas (v.gr.,

forma de pastilla, de polvo o en soluciones líquidas). Entre los principales procesos que se utilizan están, v.gr., la fermentación, síntesis de productos químicos orgánicos, extracción biológica y natural. Mientras las operaciones en los procesos farmacéuticos pueden ser continuas, discontinuas o en combinación. ⁽¹¹²⁾

Tabla 6.2. Herramientas básicas para mejorar la calidad en un proceso.

Herramientas básicas para mejorar la calidad en un proceso	Actividades comunes para diagnosticar la causa			
	Analizar síntomas.	Formular hipótesis.	Probar hipótesis.	Identificar causas.
Diagrama causa-efecto.	✓	✓	✓	✓
Diagrama de Pareto.	✓	x	✓	✓
Histograma.	✓	✓	x	✓
Diagrama de dispersión.	✓	x	✓	✓
Gráfica de probabilidad normal.	✓	✓	✓	x
Diagrama de flujo.	✓	x	x	x
Recopilación de datos.	x	x	✓	x
Gráfica de caja.	✓	✓	x	x
Estratificación.	x	x	✓	✓

6.5.2.1.1 CARACTERÍSTICAS QUE TIENEN LOS PROCESOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

En los procesos de síntesis química, se utilizan productos químicos orgánicos e inorgánicos, mediante operaciones continuas y/o discontinuas para producir el principio activo o fármaco que tiene determinadas propiedades fisiológicas. En estos procesos, por lo general, se usan una serie de reacciones químicas, en las que se aíslan los productos por extracción, cristalización y filtración, después los productos terminados se secan, trituran y mezclan. La dificultad en los procesos de la química farmacéutica, se encuentra en el gran número de etapas o pasos que se requieren para sintetizar un principio activo, debido a que la materia prima requerida es el producto de la etapa anterior. ⁽¹¹³⁾

6.5.2.2 OPERACIONES EN EL PROCESO PARA FABRICAR PROPRANOLOL BASE

La fabricación de propranolol requiere de una gran cantidad de operaciones, en cada una de las etapas que tiene el proceso, v.gr., producción del principio activo (propranolol base), excipiente (clorhidrato de propranolol) y presentación final como fármaco a granel (bulk drug). Razón por la cual, en esta parte del trabajo se limita a analizar la primera etapa de producción, concerniente al principio activo (propranolol base). A continuación, se presentan las operaciones que se requieren en esta etapa de producción y debido al KNOW HOW del proceso, se muestran de forma general en la TABLA 6.3.

Tabla 6.3. Operaciones en el proceso para fabricar propranolol base (principio activo).

Número de operación	Operación	Tiempo (minutos)
1	Remover el aire en el reactor 1, mediante evacuación y relleno de nitrógeno.	12
2	Cargar agua purificada en el reactor e iniciar el agitador y agregar alfa naftol.	30
3	Cargar epiclorhidrina del tanque al reactor.	30
4	Aumentar la temperatura a 50 °C.	30
5	Agitar y agregar solución acuosa de hidróxido de sodio.	90
6	Agitar la mezcla.	120
7	Cuando la reacción está completa destilar la epiclorhidrina a presión reducida.	240
8	Enfriar la mezcla a 10 – 15°C.	12
9	Mientras el epóxido de la mezcla se enfría, se separa la epiclorhidrina por destilación.	60
10	Mientras tanto, la amina se le agrega agua y se destila.	15
11	Se transfiere la solución acuosa al reactor 2 y se enfría a 10° - 15 °C.	6
12	Cuando alcanza la temperatura correcta el epóxido de la mezcla se transfiere del reactor 1 al reactor 2.	12
13	Lavar el reactor 1 y el reactor 2 con agua.	180
14	Se realiza la mezcla de la amina y el epóxido a reflujo en el reactor 2, hasta que el proceso se estabiliza, cuando ha cesado la reacción exotérmica, es decir, una vez que ha reaccionado todo el epóxido.	120
15	Destilar la amina acuosa y agitar hasta que la temperatura del reactor sea de 100 °C.	15
16	Inicia una purga de nitrógeno, se enfría a 90 °C y se agrega agua purificada si es necesario, para obtener un volumen de 166.5 litros.	30
17	Se enfría a 80 - 85 °C y se agrega xileno para lavar, agitar hasta que se separe.	30
18	Se carga el reactor con agua purificada y solución de hidróxido de sodio.	12

CAPÍTULO 6. PLAN DE MEJORA CONTINUA PROPUESTO

19	Agitar de 5 a 10 minutos a temperatura de 65 – 70 °C, hasta que se separe. Se retira la capa inferior acuosa y se prueba la alcalinidad, si no es alcalino se repite desde el paso anterior.	15
20	Lavar la solución de xileno con agua a 65 – 70 °C.	45
21	Probar la alcalinidad y si no es alcalina, se repite el paso anterior.	12
22	Se enfría la solución de xileno y se agita hasta llegar a 15 °C.	120
23	Se agita por 2 horas por abajo de 15 °C.	120
24	Descargar el lote en el filtro y se recoge en el receptor 1.	30
25	Carga xileno en el reactor 2, se revuelve y enfría hasta los 15 °C o menos.	15
26	Se transporta el xileno del reactor al filtro, después se mezcla el xileno con el producto y al secar se recoge en el receptor.	30
27	Se repite la operación anterior.	30
28	Se repite la operación anterior.	30
29	Descargar el producto en un recipiente adecuado para su almacenamiento, el propranolol base debe almacenarse en frío y en la oscuridad. La vida útil del propranolol base es incierta y se recomienda la conversión temprana a clorhidrato.	
30	Descarga el licor madre que es la parte de una solución que queda después de la cristalización.	

6.5.2.3 ANÁLISIS DE LAS OPERACIONES EN EL PROCESO PARA FABRICAR PROPRANOLOL BASE

En la fase de análisis, se requiere mayor comprensión de las operaciones que se realizan en el proceso de fabricar propranolol base, para identificar las áreas de oportunidad de mejora, en esta parte del trabajo se emplean herramientas como:

- El modelado de procesos utilizando diagramas de flujo de datos (diagrama de bloques).
- Gráfica de Gantt.
- Diagramas de PERT.

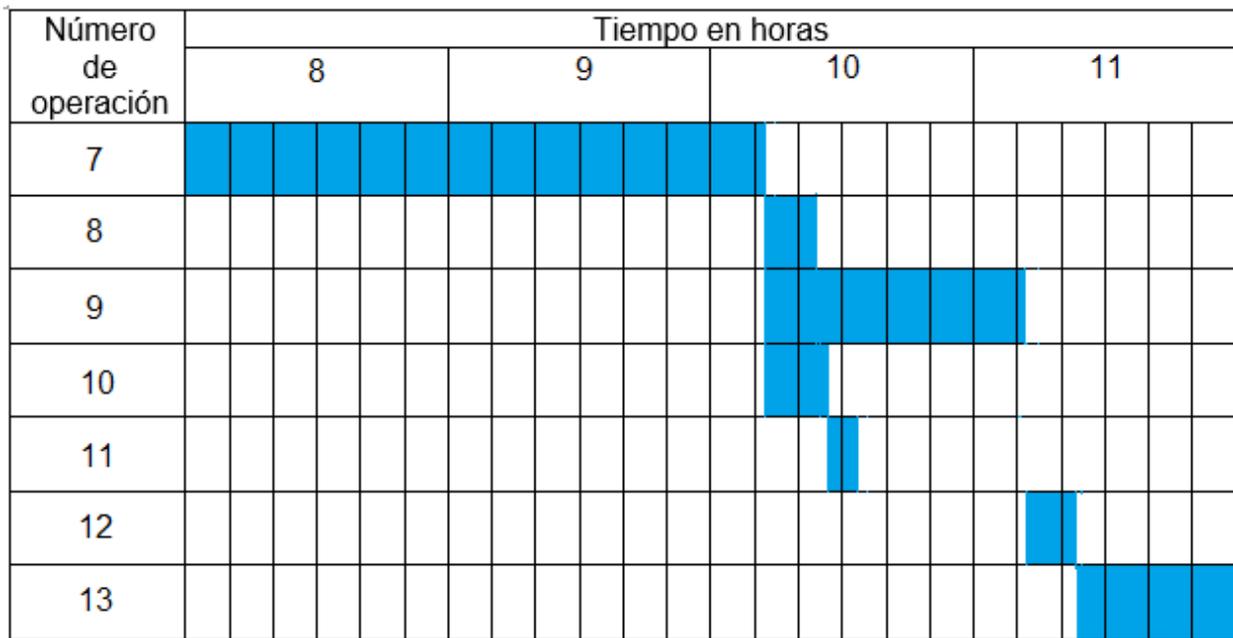
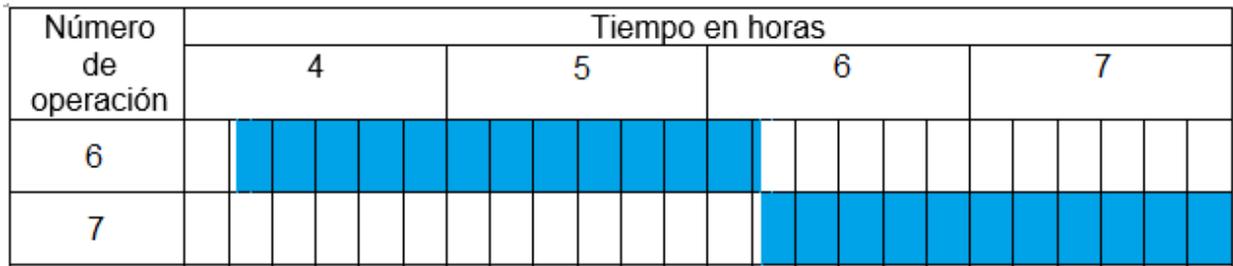
El modelado de procesos utilizando diagramas de flujo, es un método que proporciona una forma sencilla de describir un sistema gráficamente, se desarrollan de forma rápida y pueden proporcionar mayor detalle a medida que se expande, además de que son fáciles de leer, lo que los hace una gran herramienta de comunicación entre la administración y personal técnico. ⁽¹¹⁴⁾

La gráfica de Gantt y el diagrama de PERT se usan en la etapa de planeación para programar y asignar tiempo a las actividades clave en el desarrollo de procesos. Los diagramas de Gantt muestran en una tabla las principales actividades en un eje y una línea de tiempo en el otro, mediante el uso de barras sólidas que representan la duración de las actividades. Por otra parte, PERT (Program Evaluation and Review Technique) fue desarrollado durante la segunda guerra mundial por el ejército de E.E.U.U. para programar actividades involucradas en la construcción embarcaciones navales, porque los diagramas muestran las relaciones causales entre las actividades, además de exponer las actividades que se pueden realizar paralelamente y las que se deben terminar antes para continuar con el proceso. ⁽¹¹⁵⁾

En las FIGURAS 6.8, 6.9 y TABLA 6.4 se presentan los siguientes diagramas: flujo del proceso, Gantt y PERT concernientes a las operaciones del proceso para fabricar propranolol base.

CAPÍTULO 6. PLAN DE MEJORA CONTINUA PROPUESTO

Tabla 6.4. Gráfica de Gantt para las operaciones en el proceso de fabricar propranolol base.



CAPÍTULO 6. PLAN DE MEJORA CONTINUA PROPUESTO

Número de operación	Tiempo en horas															
	12				13				14				15			
13	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
14												█	█	█	█	█

Número de operación	Tiempo en horas															
	16				17				18				19			
14	█	█	█													
15			█	█												
16				█	█	█										
17					█	█	█									
18							█									
19								█	█							
20									█	█	█	█				
21													█			
22														█	█	█

Número de operación	Tiempo en horas															
	20				21				22				23			
22	█	█	█	█												
23					█	█	█	█	█	█	█	█	█			
24													█	█	█	
25														█	█	
26																█

Número de operación	Tiempo en horas															
	24				25				26				27			
26	■	■														
27			■	■	■											
28						■	■	■								

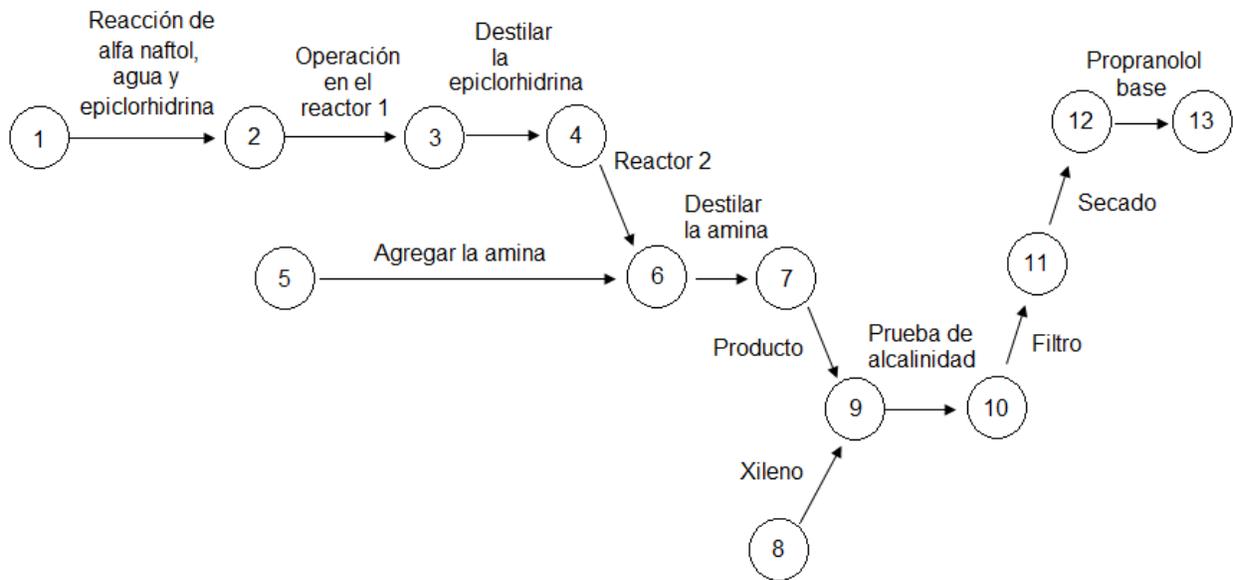


Figura 6.9. Diagrama de PERT para el proceso de fabricar propranolol base.

6.5.2.4 CONTROL DE LA CALIDAD EN EL PROCESO PARA FABRICAR PROPRANOLOL

La Norma Internacional ISO/TR 10017 brinda orientación sobre las técnicas estadísticas conformes a la Norma ISO 9001:2015, que ayudan a mejorar la calidad de productos y procesos, v.gr., estadísticas descriptivas, diseño de experimentos, prueba de hipótesis, análisis de la medición, análisis de la capacidad del proceso, análisis de regresión, análisis de confiabilidad, muestreo, simulación, gráficos de control estadístico de procesos (cartas de control), fijación de tolerancias estadísticas y análisis de series de tiempo. ⁽¹¹⁶⁾

En el caso del proceso para fabricar propranolol base, se utiliza la carta de control c por atributos para analizar la cantidad de horas hombre pérdidas ocasionadas por accidentes, que se registraron en cuatro años de operación.

6.5.2.4.1 CARTA DE CONTROL C PARA LAS HORAS HOMBRE PERDIDAS DEBIDO A ACCIDENTES EN EL PROCESO DE FABRICAR PROPRANOLOL BASE

Después de implementar cambios en un proceso validado es necesario monitorearlo, para el Mantenimiento del Estado de Validación, porque todos los procesos de producción presentan siempre variación, debido a muchas causas, v.gr., máquinas mal calibradas, herramientas gastadas, operadores agotados, materiales de baja calidad,

métodos inadecuados, etc. El objetivo es desarrollar un proceso robusto, es decir, un proceso que sea afectado de manera mínima por fuentes de variabilidad externa, porque los distintos factores están bajo control estadístico. ⁽¹¹⁷⁾

En la actualidad, para diseñar productos e identificar problemas en diversas etapas de producción y distribución, las gráficas o cartas de control tienen un amplio y aceptado uso en la industria por características como, v.gr., vigilar procesos e identificar inestabilidad y circunstancias pocos comunes. ⁽¹¹⁸⁾

Las cartas de control tienen el propósito de detectar la ocurrencia de cambios, para buscar las causas y tomar la acción correctiva necesaria. Una carta de control es una prueba visual de hipótesis, donde, rechazar la hipótesis nula equivale a los valores de la muestra que caen dentro o fuera de los límites de control. ⁽¹¹⁹⁾

La carta c es de utilidad para analizar la variabilidad del número de no conformidades por subgrupo que se mantiene constante, donde, los límites de control para el estadístico c_i siguen la distribución de Poisson y se definen por: ⁽¹²⁰⁾

$$\begin{aligned} \mu_{c_i} &= \bar{c} = \frac{\text{Total de no conformes}}{\text{Total de subgrupos}} & \text{LCS} &= \bar{c} + 3\sqrt{\bar{c}} \\ \sigma_{c_i} &= \sqrt{\bar{c}} & \text{LC} &= \bar{c} \\ & & \text{LCI} &= \bar{c} - 3\sqrt{\bar{c}} \end{aligned}$$

En la TABLA 6.5 se muestran las horas hombre pérdidas por accidentes durante el proceso de fabricar propranolol base y en la FIGURA 6.10 la correspondiente carta c de control por atributos.

CAPÍTULO 6. PLAN DE MEJORA CONTINUA PROPUESTO

Tabla 6.5. Horas hombre perdidas por accidentes en el proceso para elaborar propranolol base (principio activo).

Mes	Año			
	1	2	3	4
Enero	1	1	15	1
Febrero	12	14	6	14
Marzo	16	16	15	19
Abril	14	4	16	12
Mayo	9	21	6	6
Junio	30	2	21	7
Julio	4	16	2	10
Agosto	22	3	17	5
Septiembre	4	35	15	8
Octubre	0	5	16	11
Noviembre	4	21	3	19
Diciembre	7	21	17	5
Total	123	159	149	117

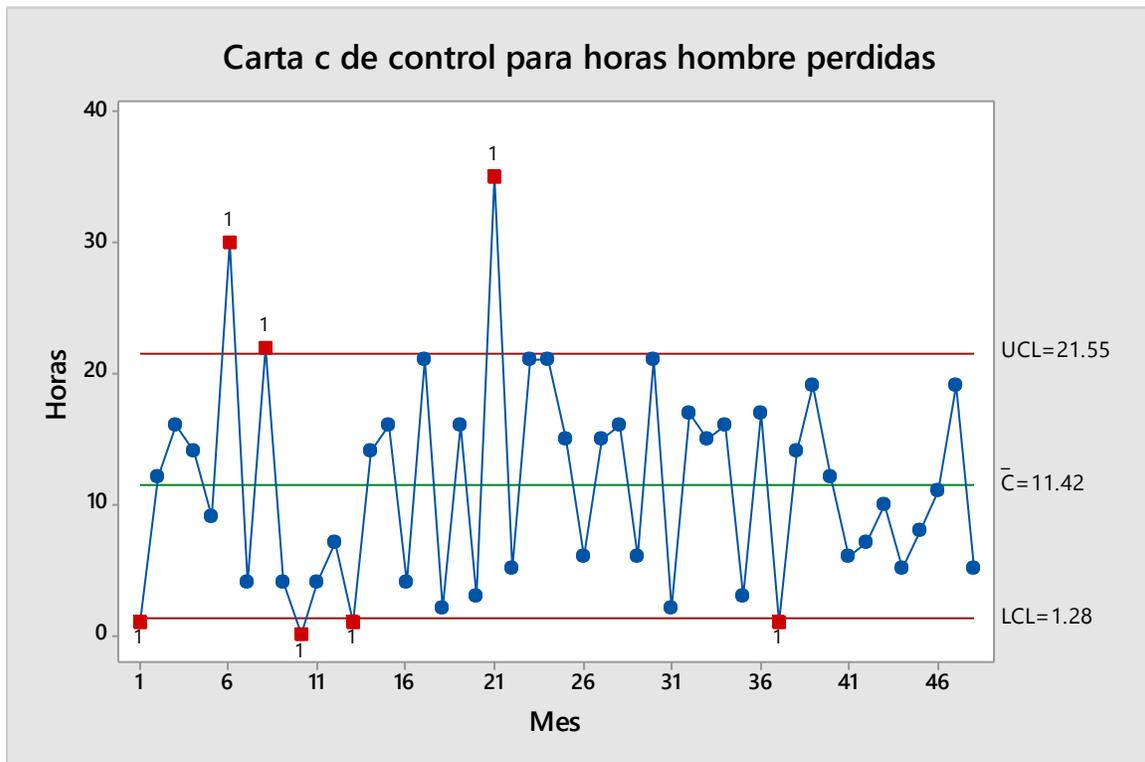


Figura 6.10. Carta c de control sobre horas hombre pérdidas debido a accidentes en el proceso para elaborar propranolol base.

Los datos en la carta c de control se obtuvieron de la siguiente manera y para el límite de control inferior se asignó el valor de 0 por no existir accidentes negativos.

$$\mu_{c_i} = \bar{c} = \frac{\text{Total de no conformes}}{\text{Total de subgrupos}} = \frac{548}{48} = 11.4166$$

$$\sigma_{c_i} = \sqrt{\bar{c}} = \sqrt{11.4166} = 3.3788$$

$$\text{LCS} = \bar{c} + 3\sqrt{\bar{c}} = 11.4166 + 3(3.3788) = 21.553$$

$$\text{LC} = \bar{c} = 11.4166$$

$$\text{LCI} = \bar{c} - 3\sqrt{\bar{c}} = 0$$

6.5.2.5 PLAN DE MEJORA PROPUESTO

Utilizando los datos del proceso para elaborar propranolol base y los de la carta c de control referente a las horas hombre perdidas debido a accidentes, en el capítulo 7 se propone mejorar la calidad del proceso mediante la realización de un análisis de riesgos (HAZOP, Hazard and Operability Studies) para identificar las principales causas y acciones correctivas.

CAPÍTULO VII

ANÁLISIS DE RIESGOS

CONTENIDO DEL CAPÍTULO

7.1 Riesgos laborales.

7.1.1 Seguridad e higiene industrial.

7.1.2 Administración de la seguridad y salud ocupacional.

7.1.3 Normatividad nacional en materia de seguridad y salud en el trabajo.

7.1.4 Normas oficiales mexicanas de la secretaría del trabajo y previsión social.

7.2 Análisis de riesgos.

7.2.1 Definición de riesgo, análisis de riesgos y administración del riesgo o gestión del riesgo.

7.2.2 Norma internacional ISO 31000:2018 Gestión del Riesgo-Directrices.

7.2.3 Norma Oficial Mexicana NOM-028-STPS-2012.

7.2.3.1 Substancias químicas peligrosas (CRETIB).

7.2.4 Análisis de riesgos para la industria farmacéutica.

7.2.4.1 ICH Q9 Quality Risk Management.

7.2.4.2 Aceptación del riesgo.

7.2.4.2 Métodos y herramientas para la gestión de riesgos.

7.3 Estudios de Riesgos y Operabilidad (HAZOP Studies).

7.3.1 Palabras guía para el estudio HAZOP.

7.3.2 Papeles para los miembros del equipo HAZOP.

7.3.3 Documentación requerida para el estudio HAZOP.

7.3.4 Procedimiento básico del estudio HAZOP.

7.4 Estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.

7.5 Resultados del estudio HAZOP para elaborar propranolol base.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

En este último capítulo de la tesis, se muestra el procedimiento para realizar un análisis de riesgos, mediante la elaboración de un estudio HAZOP para el proceso de fabricar propranolol base, cumpliendo con el pensamiento basado en riesgos que menciona la Norma Internacional ISO 9000:2015 y con los lineamientos y requisitos presentes en las normas ICH Q9, NOM-164-SSA1-2015, ISO 31000: 2018 y NOM-028-STPS-2012.

7.1 RIESGOS LABORALES

Actualmente los accidentes, las lesiones y enfermedades que suceden en el lugar de trabajo representan grandes costos, v.gr., humanos, sociales y económicos para las empresas y organismos gubernamentales, en consecuencia, se han desarrollado y aplicado continuamente con el paso de los años, metodologías y estrategias diseñadas para prevenir, controlar, reducir y eliminar los riesgos; sin embargo, los accidentes, las lesiones y enfermedades son aún muy frecuentes en el ámbito laboral. ⁽¹²¹⁾

En el 2003 la Organización Internacional del Trabajo (OIT) estimó que cada año a nivel mundial hay 2 millones de muertes que ocurren en el lugar de trabajo y la mayoría están relacionadas con enfermedades, entre las tres primeras causas se encuentran, v.gr., el cáncer (diferentes tipos), problemas vasculares y cerebrovasculares y algunas enfermedades de transmisión (infecciosas y parasitarias). En cuanto a las lesiones, estas se ubican como la cuarta causa de muerte y al contar tanto los accidentes mortales y no mortales, la tasa anual de accidentes laborales en el mundo se estimó en 270 millones en el 2006. ⁽¹²²⁾

Utilizando los datos del estudio *“Seguridad y Salud en el Trabajo en México: Avances, Retos y Desafíos”*, elaborado por la Secretaría del Trabajo y Previsión Social, en la TABLA 7.1 se muestra la situación de México en cuestión de accidentes y enfermedades en el trabajo que registro el IMSS durante el periodo 2012-2016.

Tabla 7.1. Situación de México en cuestión de accidentes y enfermedades en el trabajo. ⁽¹²³⁾

Seguridad y salud de los trabajos en México (2012-2016, datos del IMSS)	
Causa	Promedio anual
Accidentes en el trabajo (incluyendo el trayecto al sitio)	532, 550
Personas que enfermaron por realizar sus labores	8,830
Personas que fallecieron por desempeñar sus labores	1,406

7.1.1 SEGURIDAD E HIGIENE INDUSTRIAL

Lograr que un trabajo se realice de manera segura, sin ocasionar accidentes, lesiones o enfermedades al personal, es un problema multidisciplinario que requiere del conocimiento de diferentes disciplinas, v.gr., ingeniería, medicina, toxicología, química, sociología, psicología, economía, administración, etc. para prever las consecuencias y relaciones entre varios factores, i.e., personal, tecnología, ambiente, organización, procesos, materiales, recursos, etc. ⁽¹²⁴⁾

Varias técnicas para administrar la seguridad se han desarrollado desde la década de los 70s, consiguiendo que la seguridad industrial y el análisis de riesgos, sean herramientas de uso común en las diferentes industrias para determinar posibles riesgos y acciones correctivas, entre las industrias que sobresalen en el análisis de riesgos y la seguridad industrial se encuentran, v.gr., química y petroquímica. Actualmente la seguridad industrial y el análisis de riesgos son requisitos normalizados que deben cumplir organizaciones y/o empresas. ⁽¹²⁵⁾

7.1.2 ADMINISTRACIÓN DE LA SEGURIDAD Y SALUD OCUPACIONAL

Muchos países toman de referencia para administrar la seguridad y salud en el trabajo las Normas OSHA (Occupational Safety and Health Administration) del Departamento de Trabajo de los EE.UU. que se publican en el Título 29 del Código de Regulaciones Federales (Code of Federal Regulations: CFR) con el propósito de proteger a los trabajadores de una amplia gama de riesgos, v.gr., limitando sustancias químicas peligrosas (asbesto, plomo, etc.), exigiendo prácticas y equipos seguros, promoviendo capacitación, etcétera. Las Normas OSHA se clasifican por industria de la siguiente manera: ⁽¹²⁶⁾

- Gestión de registros (Parte 1904).
- Industria General (Parte 1910).
- Marítima (Parte 1915, 1917 y 1918)
- Construcción (Parte 1928).
- Agricultura (Parte 1928).
- Planes del Estado (Parte 1952).

7.1.3 NORMATIVIDAD NACIONAL EN MATERIA DE SEGURIDAD Y SALUD EN EL TRABAJO

En México la seguridad y salud en el trabajo es protegida por el Artículo 123 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y se complementa con diversas leyes y reglamentos, i.e., la Ley Federal del Trabajo, la Ley General de Salud, la Ley

Federal sobre Metrología y Normalización, etcétera. En cuanto a las instituciones encargadas de vigilar que se cumpla el marco normativo, están las siguientes: ⁽¹²⁷⁾

- La Secretaría del Trabajo y Previsión Social (STPS).
- La Secretaría de Salud (SSA).
- La Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT).
- El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
- El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

7.1.4 NORMAS OFICIALES MEXICANAS DE LA SECRETARÍA DEL TRABAJO Y PREVISIÓN SOCIAL

Las NOM (Normas Oficiales Mexicanas) son regulaciones técnicas obligatorias que expiden las dependencias competentes para establecer: reglas, especificaciones, atributos, directrices y características que deben tener los productos, procesos, servicios, instalaciones, sistemas y actividades para proteger la seguridad y salud de las personas y tienen su fundamento legal en el Artículo 40 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización. ⁽¹²⁸⁾

En el proceso para realizar y emitir una NOM las dependencias del gobierno encargadas convocan a diferentes sectores interesados en el tema y expertos, i.e., investigadores, académicos, cámaras industriales y colegios profesionales. ⁽¹²⁹⁾

En la TABLA 7.2 se muestran las actuales 42 Normas Oficiales Mexicanas referentes a la seguridad y salud en el trabajo que corresponden a la STPS (Secretaría del Trabajo y Previsión Social).

Tabla 7.2. Normas Oficiales Mexicanas de la STPS referentes a la seguridad y salud en el trabajo. ⁽¹³⁰⁾

Normas Oficiales Mexicanas de la Secretaría del Trabajo y Previsión Social		
Clasificación	Norma	Denominación
Seguridad (12 NOM)	NOM-001-STPS-2008	Edificios, locales, instalaciones y áreas en los centros de trabajo - Condiciones de seguridad.
	NOM-002-STPS-2010	Condiciones de seguridad - Prevención y protección contra incendios en los centros de trabajo.
	NOM-004-STPS-1999	Sistemas de protección y dispositivos de seguridad en la maquinaria y equipo que se utilice en los centros de trabajo.
	NOM-005-STPS-1998	Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.
	NOM-006-STPS-2014	Manejo y almacenamiento de materiales - Condiciones de seguridad y salud en el trabajo.
	NOM-009-STPS-2011	Condiciones de seguridad para realizar trabajos en altura.
	NOM-020-STPS-2011	Recipientes sujetos a presión, recipientes criogénicos y generadores de vapor o calderas - Funcionamiento - Condiciones de Seguridad.
	NOM-022-STPS-2015	Electricidad estática en los centros de trabajo - Condiciones de seguridad.
	NOM-027-STPS-2008	Actividades de soldadura y corte - Condiciones de seguridad e higiene.
	NOM-029-STPS-2011	Mantenimiento de las instalaciones eléctricas en los centros de trabajo - Condiciones de seguridad.
	NOM-033-STPS-2015	Condiciones de seguridad para realizar trabajos en espacios confinados.
	NOM-034-STPS-2016	Condiciones de seguridad para el acceso y desarrollo de actividades de trabajadores con discapacidad en los centros de trabajo.
Salud (8 NOM)	NOM-010-STPS-2014	Agentes químicos contaminantes del ambiente laboral - Reconocimiento, evaluación y control.
	NOM-011-STPS-2001	Condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se genere ruido.
	NOM-012-STPS-2012	Condiciones de seguridad y salud en los centros de trabajo donde se manejen fuentes de radiación ionizante.
	NOM-013-STPS-1993	Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se generen radiaciones electromagnéticas no ionizantes.
	NOM-014-STPS-2000	Exposición laboral a presiones ambientales anormales - Condiciones de seguridad e higiene.
	NOM-015-STPS-2001	Condiciones térmicas elevadas o abatidas - Condiciones de seguridad e higiene.

	NOM-024-STPS-2001	Vibraciones - Condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo.
	NOM-025-STPS-2008	Condiciones de iluminación en los centros de trabajo (se modificó el 20/08/2015).
Producto (9 NOM)	NOM-100-STPS-1994	Seguridad - Extintores contra incendio a base de polvo químico seco con presión contenida - Especificaciones.
	NOM-101-STPS-1994	Seguridad-Extintores a base espuma química.
	NOM-102-STPS-1994	Seguridad - Extintores contra incendio a base de bióxido de carbono - Parte 1: Recipientes.
	NOM-103-STPS-1994	Seguridad - Extintores contra incendio a base de agua con presión contenida.
	NOM-104-STPS-2001	Agentes extinguidores - Polvo químico seco tipo ABC a base de fosfato mono amónico.
	NOM-106-STPS-1994	Seguridad - Agentes extinguidores - Polvo químico seco tipo BC, a base de bicarbonato de sodio.
	NOM-113-STPS-2009	Seguridad - Equipo de protección personal - Calzado de protección - Clasificación, especificaciones y métodos de prueba (Se modificó el 24/12/2010).
	NOM-115-STPS-2009	Seguridad en el equipo de protección personal, cascos de protección, clasificación, especificaciones y métodos de prueba (Se modificó el 24/12/ 2010 y el 7/06/2013).
	NOM-116-STPS-2009	Seguridad - Equipo de protección personal - Respiradores purificadores de aire de presión negativa contra partículas nocivas - Especificaciones y métodos de prueba (Se modificó el 24/ 12/2010).
Organización (6 NOM)	NOM-017-STPS-2008	Equipo de protección personal - Selección, uso y manejo en los centros de trabajo.
	NOM-018-STPS-2015	Sistema armonizado para la identificación y comunicación de peligros y riesgos por sustancias químicas peligrosas en los centros de trabajo.
	NOM-019-STPS-2011	Constitución, integración, organización y funcionamiento de las comisiones de seguridad e higiene.
	NOM-026-STPS-2008	Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías.
	NOM-028-STPS-2012	Sistema para la administración del trabajo - Seguridad en los procesos y equipos críticos que manejen sustancias químicas peligrosas (Se modificó el 10/09/2014).
	NOM-030-STPS-2009	Servicios preventivos de seguridad y salud en el trabajo - Funciones y actividades.
Específicas (7 NOM)	NOM-003-STPS-1999	Actividades agrícolas-Uso de insumos fitosanitarios o plaguicidas e insumos de nutrición vegetal o fertilizantes - Condiciones de seguridad e higiene (Con proyecto de modificación el 21/02/2017).
	NOM-007-STPS-2000	Actividades agrícolas-Instalaciones, maquinaria, equipo y herramientas - Condiciones de seguridad.
	NOM-008-STPS-2013	Actividades de aprovechamiento forestal maderable y en centros de almacenamiento y transformación en su

		actividad primaria - Condiciones de seguridad y salud en el trabajo.
	NOM-016-STPS-2001	Operación y mantenimiento de ferrocarriles - Condiciones de seguridad e higiene.
	NOM-023-STPS-2012	Minas subterráneas y minas a cielo abierto - Condiciones de seguridad y salud en el trabajo.
	NOM-031-STPS-2011	Construcción - Condiciones de seguridad y salud en el trabajo.
	NOM-032-STPS-2008	Seguridad para minas subterráneas de carbón (Con acuerdo de modificación el 20/12/2011).

7.2 ANÁLISIS DE RIESGOS

El proceso para elaborar propranolol debe cumplir con normas obligatorias, v.gr., la NOM-028-STPS-2012 (Sistema para la Administración del Trabajo - Seguridad en los Procesos y Equipos Críticos que Manejen Sustancias Químicas Peligrosas), GMP (Good Manufacturing Practices) y el Reglamento Federal de Seguridad y Salud en el Trabajo, al mismo tiempo que cumpla con los requisitos de normas voluntarias, i.e., la Norma Internacional ISO 9001: 2015 (Sistemas de Gestión de la Calidad) y la ICH Q9 Quality Risk Management.

Las normas obligatorias y las normas voluntarias coinciden en el uso del Análisis de Riesgos como una herramienta para mejorar el desempeño de los procesos, sobre la aplicación del Análisis de Riesgos en las empresas, la normatividad menciona lo siguiente:

- La Norma Internacional ISO 9001: 2015 incorpora el pensamiento basado en riesgos como un requisito más para certificar un Sistema de Gestión de la Calidad y también la ISO (International Organization for Standardization) cuenta con la Norma Internacional ISO 31000:2018 Gestión del Riesgo-Directrices para las personas encargadas de administrar los riesgos. ⁽¹³¹⁾
- El Reglamento Federal de Seguridad y Salud en el Trabajo menciona que es una obligación de los patrones contar con un Diagnóstico de Seguridad y Salud en el Trabajo mediante los estudios y Análisis de Riesgos referidos por el Reglamento y las normas que también formen parte en el Análisis de Riesgos. ⁽¹³²⁾

7.2.1 DEFINICIÓN DE RIESGO, ANÁLISIS DE RIESGOS Y ADMINISTRACIÓN DEL RIESGO O GESTIÓN DEL RIESGO

Los conceptos de Riesgo, Análisis de Riesgos y Administración o Gestión del Riesgo tienen varias definiciones de acuerdo a la normatividad que se esté empleando, entre las definiciones que hay, se encuentran las siguientes:

- Norma Internacional ISO 31000:2018 Gestión del Riesgo-Directrices. ⁽¹³³⁾
 - Riesgo: Efecto de la incertidumbre sobre los objetivos.
 - Gestión del Riesgo: Actividades coordinadas para dirigir y controlar la organización con relación al riesgo.

- Project Management Institute, Inc. “*Guía de los Fundamentos para la Dirección de Proyectos (Guía del PMBOK)*”. ⁽¹³⁴⁾
 - Riesgo: Un evento o condición incierta que, si se produce, tiene un efecto positivo o negativo en los objetivos de un proyecto.

- Reglamento Federal de Seguridad y Salud en el Trabajo, publicada en el Diario Oficial de la Federación 13-11-2014. ⁽¹³⁵⁾
 - Riesgo: La correlación del peligro de uno o varios factores y la exposición de los trabajadores con la posibilidad de causar efectos adversos para su vida, integridad física o salud, o dañar al Centro de Trabajo.

- Norma Oficial Mexicana NOM-028-STPS-2012, Sistema para la Administración del Trabajo - Seguridad en los Procesos y Equipos Críticos que Manejen Substancias Químicas Peligrosas. ⁽¹³⁶⁾
 - Riesgo: La probabilidad de que el manejo de una o varias sustancias químicas peligrosas provoquen la ocurrencia de un accidente mayor y por consiguiente, las consecuencias de éste.
 - Análisis de riesgos: La aplicación de uno o más métodos específicos para identificar, evaluar y generar alternativas de control de los riesgos significativos asociados con los procesos y equipos críticos que manejen sustancias químicas peligrosas.
 - Administración de Riesgos: La aplicación de estrategias en la organización de los procesos y equipos críticos, a efecto de eliminar, reducir o controlar

los riesgos identificados donde se manejen sustancias químicas peligrosas.

- ICH Q9 Quality Risk Management. (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).⁽¹³⁷⁾
 - Riesgo: La combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y el impacto del mismo.
 - Análisis de riesgos: La estimación de los riesgos asociados a los peligros que se han identificado.
 - Gestión de riesgos: La aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas para administrar la calidad de las actividades de evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos.

7.2.2 NORMA INTERNACIONAL ISO 31000:2018 GESTIÓN DEL RIESGO-DIRECTRICES

La incertidumbre ocasionada por factores externos, v.gr., económicos, sociales, políticos, ambientales, etcétera, hacen que los objetivos que tienen empresas y organizaciones sean difíciles de cumplir, este problema se presenta en todas las empresas sin importar a que se dediquen y el tamaño que tengan, por lo que la gestión de riesgos resulta fundamental para proteger el valor en todas las actividades asociadas con la organización y partes interesadas (persona u organización que puede afectar, verse afectada, o percibirse como afectada por una decisión o actividad, v.gr.,

proveedores, clientes, empleados, comunidades, gobierno, ONGs, inversionistas, etcétera).⁽¹³⁸⁾

La Norma Internacional ISO 31000: 2018 propone para una eficaz gestión de los riesgos los siguientes principios:⁽¹³⁹⁾

- Integración (la gestión del riesgo es parte de todas las actividades de la organización).
- Estructurada y exhaustiva.
- Adaptable (la gestión del riesgo se relaciona con el contexto externo e interno de la organización, así como con los objetivos).
- Inclusiva (la gestión de riesgos debe promover la participación de todas las partes interesadas).
- Dinámica.
- Empleando la mejor información disponible (la gestión de riesgos se fundamenta en la información histórica y actual).
- Factores humanos y culturales (influyen en todos los niveles y etapas).
- Mejora continua.

En lo concerniente a la identificación de riesgos, la Norma Internacional ISO 31000: 2018 menciona que se deben considerar los factores y las interacciones entre factores, en la FIGURA 7.1 se muestra lo que se debe buscar al momento de identificar los riesgos.

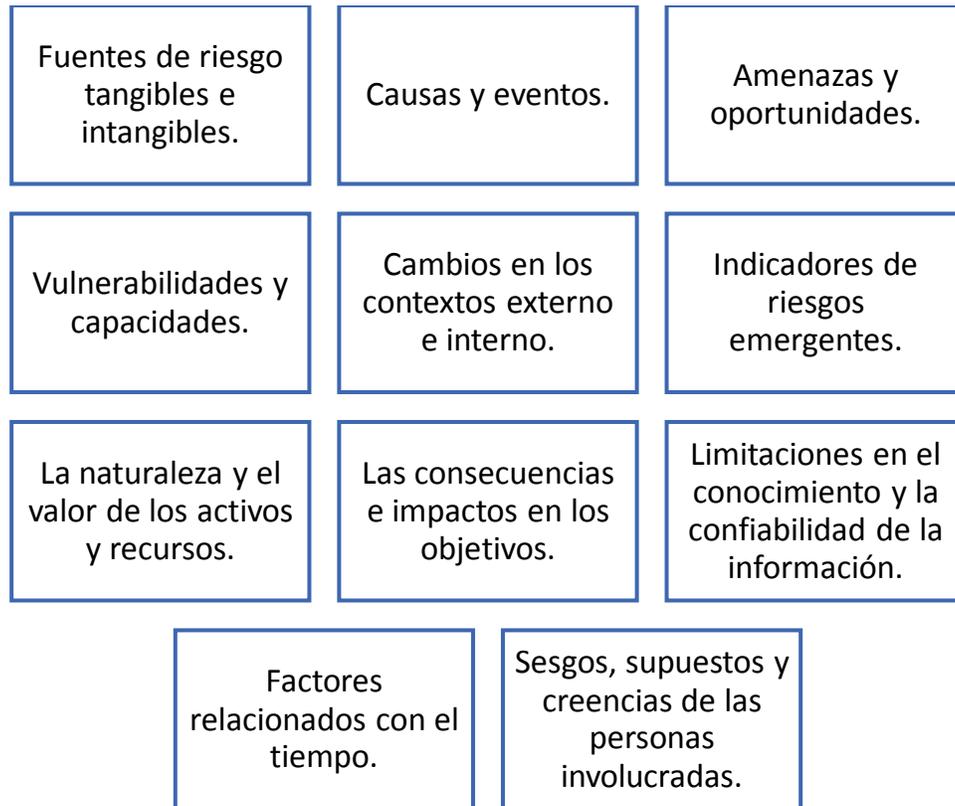


Figura 7.1. Factores que se deben considerar en la identificación de los riesgos. ⁽¹⁴⁰⁾

7.2.3 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-028-STPS-2012

La NOM-028-STPS-2012 (Administración del Trabajo - Seguridad en los Procesos y Equipos Críticos que Manejen Sustancias Químicas Peligrosas) considera que deben tener y actualizar cada 5 años el Análisis de Riesgos los centros de trabajo que realicen en el territorio nacional las siguientes actividades: ⁽¹⁴¹⁾

- Extracción de petróleo.
- Extracción de gas natural.
- Almacenamiento y distribución de gas natural.
- Producción de gas licuado de petróleo (gas L.P.).
- Almacenamiento y distribución de gas licuado de petróleo (gas L.P.).
- Producción de petroquímicos.
- Refinación del petróleo crudo y petroquímica básica.
- Manejen sustancias químicas peligrosas en procesos y equipos críticos, en volúmenes iguales o mayores a las cantidades umbrales.

Los documentos que la NOM-028-STPS-2012 considera que se deben tener para realizar un Análisis de Riesgos son los siguientes: ⁽¹⁴²⁾

- La descripción del proceso y/o equipo crítico.
- Las condiciones de operación del proceso y/o equipo crítico.
- Los diagramas y planos del proceso y/o equipo crítico.
- Los diagramas de tuberías, instrumentos y controles (planos de instalaciones).
- Los planos de diagramas eléctricos y listas de alarmas e interruptores.
- Las hojas de datos de seguridad para las sustancias químicas peligrosas.
- El sistema de identificación y comunicación de peligros y riesgos para las sustancias químicas peligrosas.

- Las instrucciones o procedimientos de operación con sustancias químicas peligrosas.
- Los reportes sobre accidentes ocurridos en el centro de trabajo o en procesos similares.
- El análisis de riesgos previo, en su caso.
- El plano de la planta con la localización de los procesos y equipos críticos que manejen sustancias químicas peligrosas.

En el caso de la fabricación del propranolol, los documentos requeridos para realizar un Análisis de Riesgos con base a la NOM-028-STPS-2012 son los mismos que se trataron en capítulos anteriores del presente trabajo, por lo que la Norma Oficial Mexicana sirve de guía para el Análisis de Riesgos correspondiente.

7.2.3.1 SUBSTANCIAS QUÍMICAS PELIGROSAS (CRETIB)

La Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, establece las características, el procedimiento de identificación, la clasificación y las listas de los residuos peligrosos, considerando que una sustancia es peligrosa, si presenta al menos una de las características descritas por el acrónimo *CRETIB*, que significa y clasifica a las sustancias, de la siguiente forma:

- **Corrosivo** (cuando una muestra representativa presenta cualquiera de las siguientes propiedades y se encuentra en conformidad con el procedimiento que se establece en la Norma Oficial Mexicana correspondiente).
 - ✓ Es un líquido acuoso que presenta un $\text{PH} \leq 2,0$ o un $\text{PH} \geq 12,5$.
 - ✓ Es un sólido que al mezclarse con agua destilada presenta un $\text{PH} \leq 2,0$ o un $\text{PH} \geq 12,5$.
 - ✓ Es un líquido no acuoso capaz de corroer el acero al carbón, tipo SAE 1020, a una velocidad de 6,35 milímetros o más por año a una temperatura de 328 K (55°C).

- **Reactivo** (cuando una muestra representativa presenta cualquiera de las siguientes propiedades y se encuentra en conformidad con el procedimiento que se establece en la Norma Oficial Mexicana correspondiente).
 - ✓ Es un líquido o sólido que después de ponerse en contacto con el aire, se inflama en un tiempo menor a cinco minutos sin que exista una fuente externa de ignición.
 - ✓ Cuando la sustancia se pone en contacto con agua y reacciona espontáneamente generando gases inflamables, en una cantidad mayor de 1 litro por kilogramo del residuo por hora.
 - ✓ Es un residuo que en contacto con el aire y sin una fuente de energía suplementaria genera calor.
 - ✓ Es una sustancia que posee en su composición cianuros o sulfuros, que cuando se expone a condiciones ácidas genera gases en

cantidades mayores a 250 mg de ácido cianhídrico por kg de residuo o 500 mg de ácido sulfhídrico por kg de residuo.

- ***Explosivo***

- ✓ Cuando la sustancia es capaz de producir una reacción detonante en presencia de una fuente de energía o si es calentado bajo confinamiento.

- ***Tóxico ambiental***

- ✓ Los procedimientos se establecen en la NOM-053-SEMARNAT-1993, para llevar a cabo la prueba de extracción que sirve para determinar los constituyentes que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente.

- ***Inflamable*** (cuando una muestra representativa presenta cualquiera de las siguientes propiedades y se encuentra en conformidad con el procedimiento que se establece en la Norma Oficial Mexicana correspondiente).

- ✓ Es un líquido o una mezcla de líquidos, que contiene sólidos en solución o suspensión y tiene un punto de inflamación inferior a 60,5°C, medido en copa cerrada, quedando excluidas las soluciones acuosas que contengan un porcentaje de alcohol, en volumen, menor a 24%.
- ✓ No es líquido y es capaz de provocar fuego por fricción, absorción de humedad o cambios químicos espontáneos a 25°C.
- ✓ Es un gas que a 20°C y una presión de 101.3 KPa, arde cuando se encuentra en una mezcla del 13% o menos por volumen de aire o

tiene un rango de inflamabilidad con aire de cuando menos 12% sin importar el límite inferior de inflamabilidad.

- ***Biológico-infeccioso***

- ✓ Se establece en la NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.

7.2.4 ANÁLISIS DE RIESGOS PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Los productos elaborados en la industria farmacéutica (v.gr., principio activo, bulk drug, medicamento) deben cumplir con los requisitos de las Good Manufacturing Practices, mediante la validación de todos los procesos, actividades y etapas en el ciclo de vida del producto; por medio de Procedimientos de Operación Normalizados (Standard Operating Procedure: SOP) y controles en la cadena de suministro, para obtener la calidad que requiere un medicamento; sin embargo, donde sea ineficaz el control de los riesgos, representará un posible peligro para la salud de las personas, por lo que resulta indispensable la Gestión de Riesgos para la Calidad (Quality Risk Management : QRM) en etapas específicas de la producción. ⁽¹⁴³⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Gestión de Riesgos para la Calidad (Quality Risk Management: QRM) como el proceso sistemático de evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos para la calidad de los productos farmacéuticos durante todo el ciclo de vida del producto. ⁽¹⁴⁴⁾

El enfoque de la OMS respecto a la Gestión de Riesgos para la Calidad (Quality Risk Management: QRM), está basada en los conceptos, principios y herramientas descritas por la Norma ICH Q9 Quality Risk Management (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). ⁽¹⁴⁵⁾

7.2.4.1 ICH Q9 QUALITY RISK MANAGEMENT

La Norma ICH Q9 Quality Risk Management tiene dos principios fundamentales que son: ⁽¹⁴⁶⁾

- La evaluación del riesgo para la calidad debe estar basado en el conocimiento científico y vinculada a la protección del paciente.
- El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación en el proceso de Gestión de Riesgos para la Calidad debe corresponder con el nivel de riesgo.

En la FIGURA 7.2 se muestra el proceso sistemático que tiene la Gestión de Riesgos para la Calidad de los productos farmacéuticos (evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos) que menciona la Norma ICH Q9 Quality Risk Management.

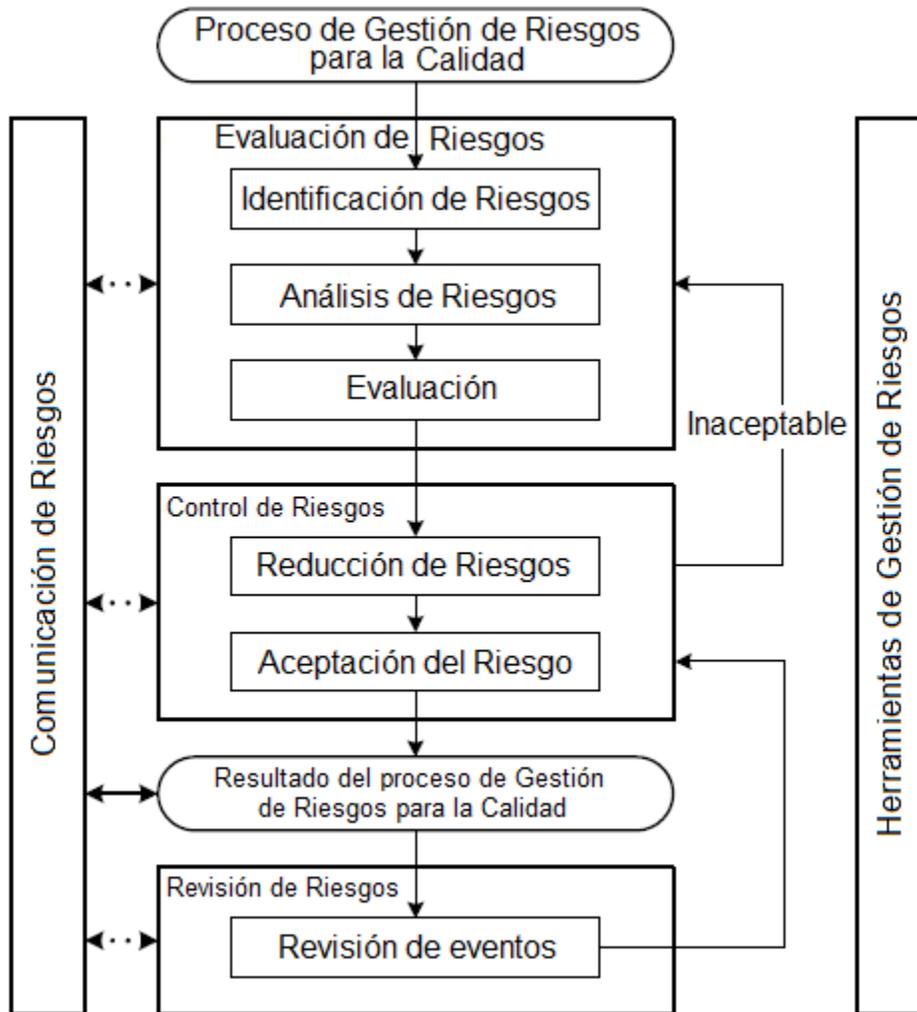


Figura 7.2. Proceso que tiene la Gestión de Riesgos para la Calidad de los productos farmacéuticos, Norma ICH Q9 Quality Risk Management. ⁽¹⁴⁷⁾

7.2.4.2 ACEPTACIÓN DEL RIESGO

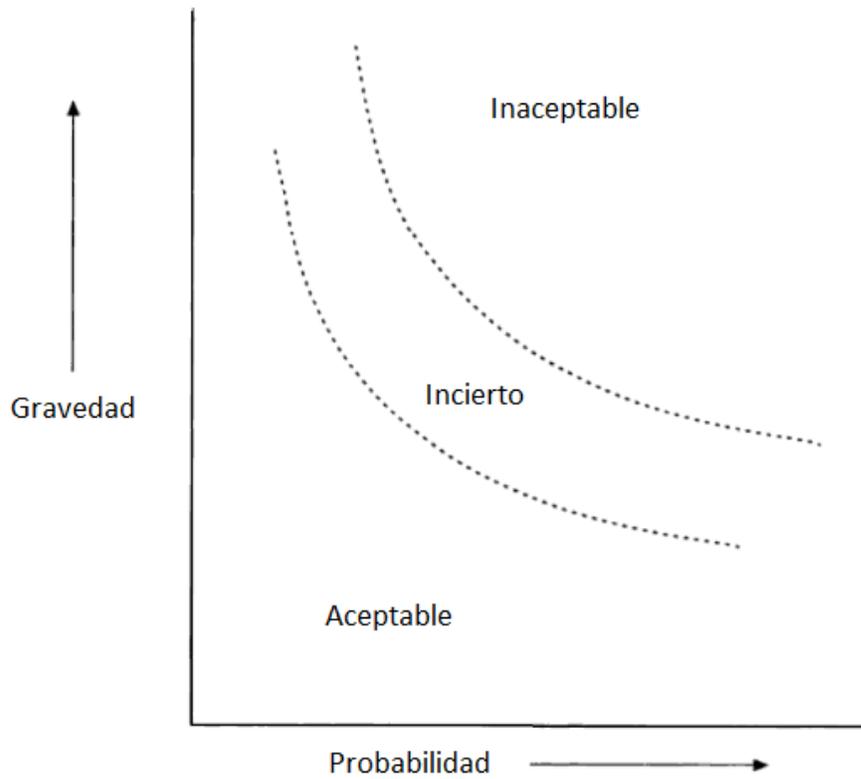
La noción de que existe algún nivel de riesgo aceptable, es muy difícil de concebir, porque no es posible establecer como referencia valores normalizados, debido a que la vida nunca está libre de riesgos, siendo inalcanzable un nivel de riesgo igual a cero. ⁽¹⁴⁸⁾

Algunos criterios que pueden ayudar a tomar la decisión de aceptar o tolerar un riesgo, son los siguientes: ⁽¹⁴⁹⁾

- ✓ Sí cae por debajo de una probabilidad definida.
- ✓ Sí cae por debajo de un nivel que ya se tolera.
- ✓ Sí el costo de reducir el riesgo podría exceder los costos ahorrados.
- ✓ Cuando los profesionales de la salud pública recomiendan que es aceptable.
- ✓ Cuando la opinión pública considera que es aceptable el riesgo.
- ✓ Cuando las leyes y la normatividad técnica se cumplen.

La clasificación de los riesgos es un método útil y simple, que se aplica en la industria química farmacéutica para establecer criterios que puedan servir a la decisión de aceptar o rechazar un riesgo, la clasificación de los riesgos se basa en la idea intuitiva de que los eventos con peores consecuencias, deberán tener la menor oportunidad de ocurrencia y se representan mediante una gráfica, indicando en los ejes la gravedad de las consecuencias contra la probabilidad del evento y se traza un límite de aceptabilidad, que divide a la gráfica en áreas de aceptación y rechazo (Ver FIGURA 7.3 a). ⁽¹⁵⁰⁾

La curva se puede representar como una matriz, del mismo modo, en el eje vertical se muestran los intervalos para la gravedad de las consecuencias, mientras a lo largo del eje horizontal se ubican los intervalos para la probabilidad del evento y la división conforma la MATRIZ DE RIESGOS (Ver FIGURA 7.3 b) que se llena a partir de la categorización de todas las actividades que tiene el proceso o proyecto, en cuanto a la aceptación o rechazo de los riesgos, los que están ubicados por debajo de la diagonal de la matriz se aceptan. ⁽¹⁵¹⁾



a) Gráfica

Gravedad de las consecuencias	Probabilidad				
	Muy baja	Baja	Normal	Alta	Muy alta
Muy grave	5	6	7	8	9
Grave	4	5	6	7	8
Moderadas	3	4	5	6	7
Pocas	2	3	4	5	6
Insignificantes	1	2	3	4	5
Frecuencia (años)	1/100,000	1/10,000	1/1,000	1/100	1/10

b) Matriz de Riesgos

Figura 7.3. Clasificación de Riesgos: a) Gráfica, b) Matriz de Riesgos. ⁽¹⁵²⁾

7.2.4.3 MÉTODOS Y HERRAMIENTAS PARA LA GESTIÓN DE RIESGOS

La Norma ICH Q9 Quality Risk Management describe los métodos y herramientas para la Gestión de Riesgos que pueden utilizar las empresas de la industria farmacéutica en sus procesos ⁽¹⁵³⁾ y que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda utilizar en el ciclo de vida de los productos farmacéuticos. ⁽¹⁵⁴⁾

En la FIGURA 7.4 se muestran los diferentes métodos y herramientas disponibles que menciona la Norma ICH Q9 Quality Risk Management para realizar el Análisis de Riesgos.

La OSHA (Occupational Safety and Health Administration) aborda los métodos de Análisis de Riesgos en la Regla de Gestión de Seguridad de Procesos (Process Safety Management Rule) que incluye los siguientes métodos: ⁽¹⁵⁵⁾

- ¿Qué pasa sí? (What if).
- Listas de verificación (Checklist).
- ¿Qué pasa sí? / Listas de verificación (What-if/Checklist).
- Estudio de Riesgos y Operabilidad (Hazard and Operability Study).
- Failure Mode and Effect Analysis (FMEA).
- Análisis de Árbol de Fallas (Fault Tree Analysis: FTA).
- Una metodología equivalente y aprobada.

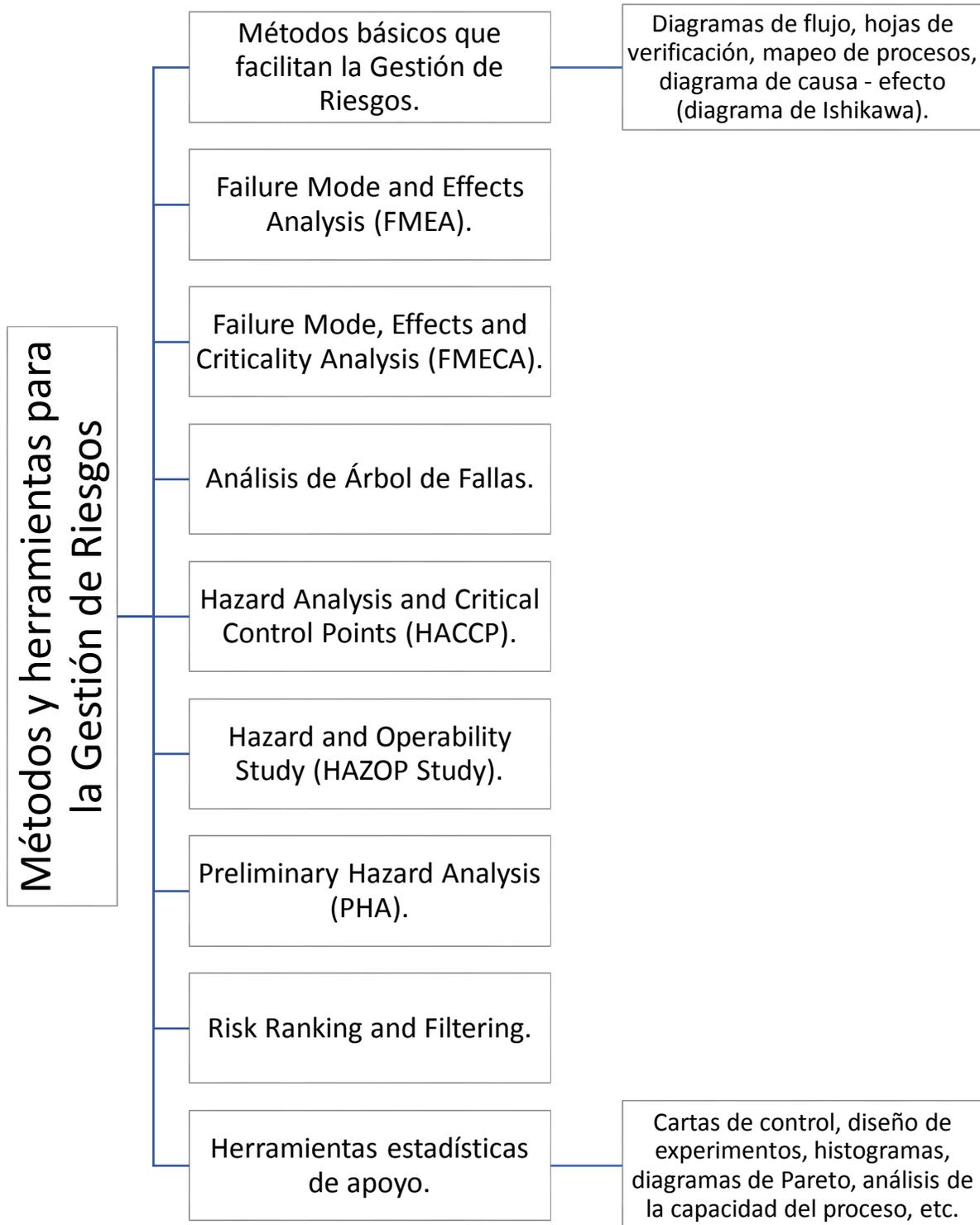


Figura 7.4. Métodos y herramientas para la Gestión de Riesgos en la industria farmacéutica que menciona la Norma ICH Q9 Quality Risk Management.

7.3 ESTUDIOS DE RIESGOS Y OPERABILIDAD (HAZOP STUDIES)

El estudio de Riesgos y Operabilidad (HAZOP Study, Hazard and Operability Study) es un conjunto de procedimientos diseñados para la identificación formal y eliminación de riesgos que pueden dañar, v.gr., a las personas, plantas de proceso y el ambiente. El estudio de Riesgos y Operabilidad es más que una herramienta de seguridad y confiabilidad, porque su correcta realización mejora la rentabilidad y operatividad de los procesos de una planta. ⁽¹⁵⁶⁾

La aplicación del estudio HAZOP está en cualquier lugar donde se pueda definir una intención de diseño (parámetro para el correcto funcionamiento de un producto o proceso), por lo general se usa para las siguientes actividades y procesos: ⁽¹⁵⁷⁾

- Procesos continuos.
- Procesos por lotes.
- Diseño de procesos.
- Mantenimiento.
- Diseño de equipo mecánico.
- Sistemas de instrumentación.

El estudio de Riesgos y Operabilidad se describe en la Norma Internacional IEC 61882: 2016 - *Hazard and Operability Studies (HAZOP Studies) – Application guide* perteneciente a la Comisión Electrotécnica Internacional (International Electrotechnical Commission: IEC) que define al estudio de Riesgos y Operabilidad (HAZOP Study) como

la técnica estructurada y sistemática para examinar un sistema definido y que tiene los siguientes objetivos: ⁽¹⁵⁸⁾

- Identificar los riesgos asociados a la operación y mantenimiento del sistema, incluyendo los peligros y fuentes de riesgo que son esenciales para el sistema (factores internos) y los que son relativos al entorno o esfera de influencia (factores externos).
- Identificar en la operatividad del sistema, v.gr., posibles problemas, causas y desviaciones que producen productos no conformes o poner en situación de riesgo a personas, equipos y al entorno físico y social.

Entre las características clave del estudio HAZOP mencionadas por la Norma Internacional, se encuentran: ⁽¹⁵⁹⁾

- El estudio es un proceso creativo que se consigue por el uso sistemático de Palabras Guía para identificar las posibles desviaciones en el diseño, con el propósito de estimular el pensamiento de los miembros del equipo al cavilar sobre cómo podría ocurrir la desviación y sus posibles consecuencias.
- El estudio se realiza mediante la guía de un coordinador experimentado y capaz, que mediante el uso del pensamiento lógico DEDUCTIVO/INDUCTIVO y analítico entiende la complejidad de la totalidad del sistema. Preferiblemente el coordinador del estudio es asistido por un colaborador que registra los datos relevantes a los riesgos identificados.
- El estudio se basa en el conocimiento y experiencia de especialistas en diversas disciplinas que poseen, habilidades, intuición y buen juicio.

- El estudio debe realizarse en un ambiente de pensamiento libre, crítico y de manera franca y abierta.
- Se deben hacer recomendaciones cuando corresponda, sobre el desarrollo de acciones para tratar problemas de riesgo u operatividad, aunque el objetivo principal es la identificación.
- En intervalos regulares deben revisarse, si es el caso, los estudios HAZOP anteriores para evaluar la mejora mediante los cambios que habido en el diseño o en los riesgos durante las etapas del ciclo de vida del proceso o producto.

7.3.1 PALABRAS GUÍA PARA EL ESTUDIO HAZOP

Son palabras o frases que expresan y definen un tipo específico de desviación en la intención de diseño para una propiedad (v.gr., más temperatura, menos temperatura, flujo inverso, etc.) mientras la intención de diseño es el rango deseado o específico en las propiedades para cumplir con los requisitos (Ver TABLA 7.3 y TABLA 7.4). ⁽¹⁶⁰⁾

Tabla 7.3. Ejemplos de Palabras Guía básicas y su significado genérico que menciona la Norma Internacional IEC 61882: 2016 - Hazard and Operability Studies (HAZOP Studies).

Palabra Guía	Significado
No	Negación completa de la intención de diseño.
Más	Aumento cuantitativo.
Menos	Disminución cuantitativa.
Tanto como	Modificación cualitativa / aumento.
Parte de	Modificación cualitativa / disminución.
Contrario a	Opuesto lógico de la intención del diseño.
Diferente a (Otro que)	Substitución completa.

Tabla 7.4. Ejemplos de Palabras Guía básicas relacionadas con el tiempo y secuencia que menciona la Norma Internacional IEC 61882: 2016 - Hazard and Operability Studies (HAZOP Studies).

Palabra Guía	Significado
Temprano	Relativo al tiempo.
Tarde	Relativo al tiempo.
Antes	Relativo con el orden o secuencia.
Después	Relativo con el orden o secuencia.

7.3.2 PAPELES PARA LOS MIEMBROS DEL EQUIPO HAZOP

En la TABLA 7.5 se muestran los principales papeles que deben desempeñar los miembros del equipo para realizar un estudio HAZOP.

Tabla 7.5. Papeles para los miembros del equipo HAZOP. ⁽¹⁶¹⁾

Papel	Habilidades, actividades y responsabilidades
Coordinador del estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Experimentado y capacitado en estudios HAZOP. - Responsable de la comunicación entre la administración del proyecto y el equipo HAZOP. - Planeación del estudio. - La composición del equipo. - Sugiere Palabras Guía. - Conduce el estudio. - Documenta los resultados.
Secretario	<ul style="list-style-type: none"> - Documenta, v.gr., actas de reuniones, identificación de peligros y las áreas con problemas, recomendaciones realizadas y cualquier acción de seguimiento. - Ayuda al líder del equipo en la planeación y funciones administrativas. - En algunos casos, el líder puede desempeñar este papel.
Diseñador	<ul style="list-style-type: none"> - Explica el diseño y su representación. - Explica las desviaciones, causas y respuestas que tiene el sistema.

Usuario	- Explica el contexto en el cual operará el elemento de estudio y las consecuencias de la desviación.
Especialista	- Aportan pericia relevante al sistema y al estudio.
Responsable del mantenimiento.	- Representante del personal de mantenimiento (cuando sea necesario).

7.3.3 DOCUMENTACIÓN REQUERIDA PARA EL ESTUDIO HAZOP

Respecto a la información y los documentos requeridos para el estudio HAZOP, la Norma BS IEC 61882:2001 *Hazard and Operability Studies (HAZOP Studies) – Application guide* es la adaptación de la Norma Internacional IEC 61882:2001 a la normatividad del Reino Unido y menciona los documentos que se deben tener para realizar el estudio HAZOP conforme a la siguiente clasificación: ⁽¹⁶²⁾

- Para todos los sistemas:
 - Diagramas de Flujo de Proceso: DFP.
 - Diagramas de Tubería e Instrumentación: DTI.
 - Diagrama Unifilar.
 - Hojas de datos de ingeniería.
 - Planos de instalaciones.
 - Propiedades de las sustancias que se consideran altamente peligrosas.
- Para sistemas de procesos continuos:
 - Incluir los documentos requeridos para todos los sistemas.
 - Diagramas de tubería e instrumentación: DTI.

- Especificaciones sobre materiales, equipos y planos de distribución de planta.
- Para sistemas electrónicos programables:
 - Incluir los documentos requeridos para todos los sistemas.
 - Diagramas de flujos de datos.
 - Diagramas de diseño orientados a objetos.
 - Diagramas de transición de estado.
 - Diagramas de temporización.
 - Diagramas lógicos.
- Se debe proporcionar la siguiente información para cualquier caso:
 - Los límites del objeto del estudio y las interfases.
 - Condiciones ambientales en las que operará el sistema.
 - Calificación, habilidades y experiencia del personal de operación y mantenimiento.
 - Procedimientos y/o instrucciones de funcionamiento.
 - La experiencia operacional, de mantenimiento y riesgos conocidos de sistemas similares.

7.3.4 PROCEDIMIENTO BÁSICO DEL ESTUDIO HAZOP

En la FIGURA 7.5 se muestra el procedimiento básico que tiene un estudio HAZOP con base a la Norma Internacional IEC 61882: 2016 - *Hazard and Operability Studies (HAZOP Studies)* y la FIGURA 7.6 muestra los pasos para realizar un estudio HAZOP mediante el análisis de las líneas y equipos que conforman los diferentes diagramas.

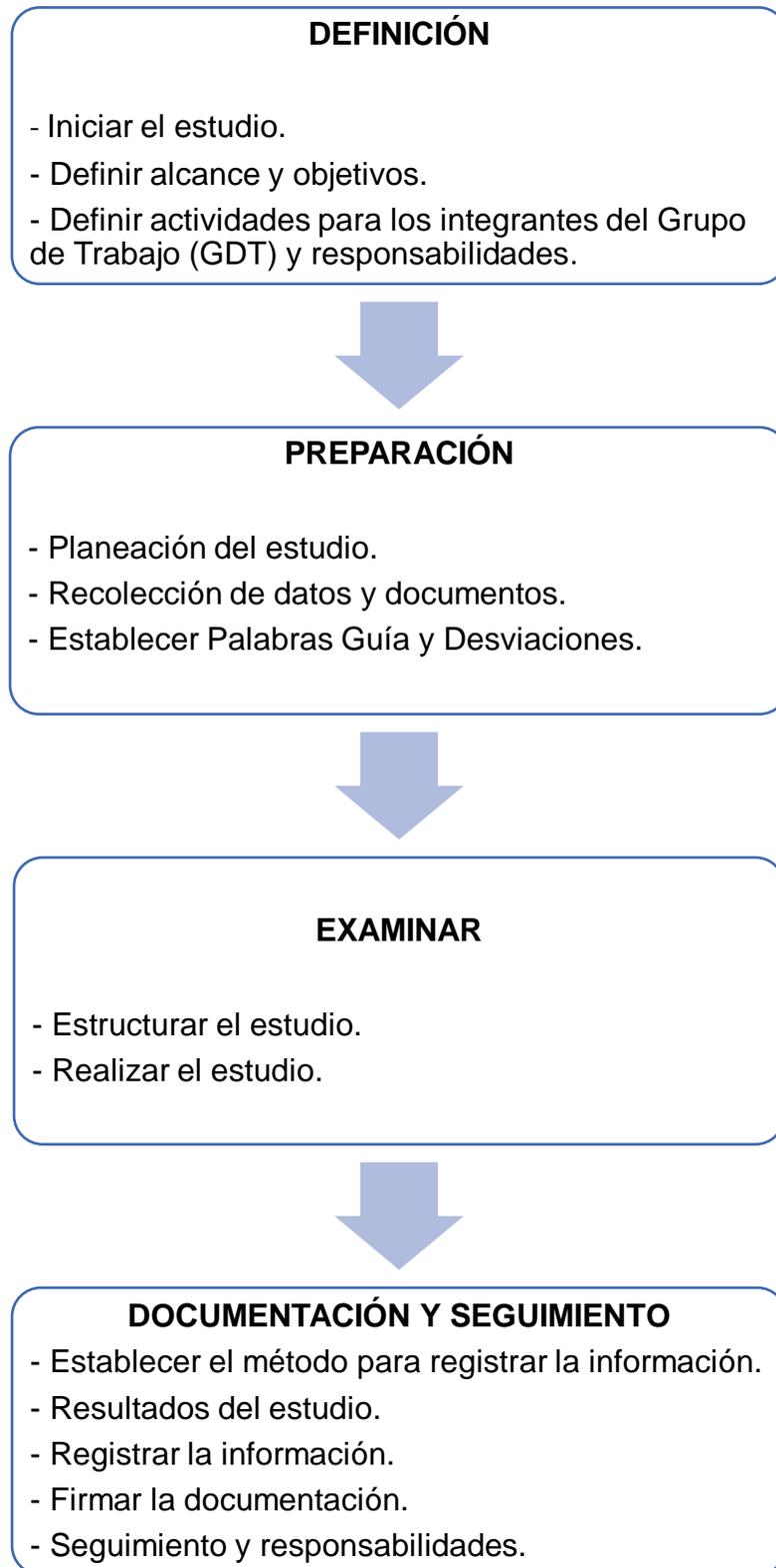


Figura 7.5. Procedimiento del estudio HAZOP que menciona la Norma Internacional IEC 61882: 2016 - Hazard and Operability Studies (HAZOP Studies).

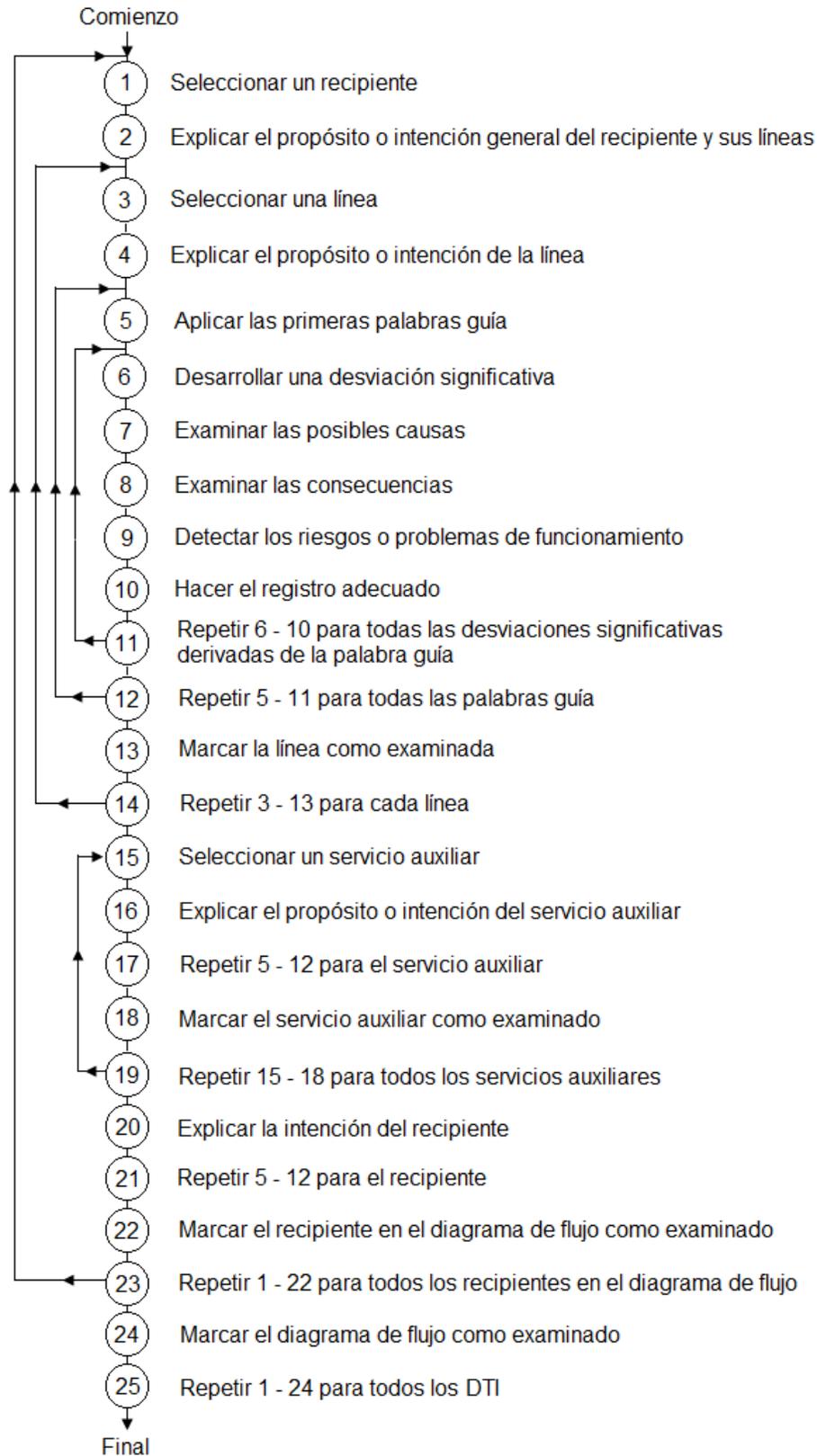


Figura 7.6. Pasos para realizar un estudio HAZOP. ⁽¹⁶³⁾ ⁽¹⁶⁴⁾

7.4 ESTUDIO DE RIESGOS Y OPERABILIDAD PARA EL PROCESO DE ELABORAR PROPRANOLOL BASE

Cada uno de los requisitos para la administración de la calidad de un producto farmacéutico se mencionaron en los capítulos anteriores y en el caso de la elaboración del propranolol, se abordaron, de manera general y con fines académicos, porque se debe proteger el KNOW HOW del proceso de fabricación.

Igualmente, el estudio de Riesgos y Operabilidad correspondiente al proceso de fabricar propranolol base no aborda aspectos técnicos secretos específicos, para evitar las repercusiones legales que puedan derivarse, en consecuencia, no se incluyen todos los documentos del estudio, además de que la investigación del presente trabajo se enfoca más en la forma de realizar el estudio HAZOP.

El estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base se realizó a partir de la siguiente información:

- Equipos.
- Materiales.
 - Hojas de datos de seguridad.
- Infraestructura.
 - Plano arquitectónico.
- Diagrama de tubería e instrumentación.
 - Proceso para fabricar propranolol base.
 - Proceso para fabricar clorhidrato de propranolol.
 - Proceso para fabricar el producto final (fármaco a granel, bulk drug).

- Descripción del proceso.
 - Diagrama de flujo.
 - Diagrama de bloques.

La realización de un estudio de Riesgos y Operabilidad requiere de los conocimientos, habilidades y experiencias de un grupo conformado por especialistas en diferentes disciplinas. ⁽¹⁶⁵⁾ Los miembros del grupo de trabajo encargado de desarrollar el estudio HAZOP para el proceso de fabricar propranolol, se encuentra integrado por:

- Dr. Jesús Arturo Butrón Silva (Coordinador).
- Dr. Jorge David Santacruz Morhy (Especialista).
- Ing. Susana Reyes Nazario (Especialista).
- Ing. Carlos Iván Martínez Nava (Secretario y diseñador).
- Ing. Moisés Navarrete castillo (Especialista).

En las hojas del estudio de Riesgos y Operabilidad desarrollado por el grupo de trabajo, las partes referentes a los participantes y a las funciones a desempeñar se indican utilizando las iniciales del miembro del equipo, que correspondientemente son: JABS, JDMS, SRN, CIMN y MNC.

Los integrantes del grupo de trabajo, están calificados para realizar el estudio HAZOP porque poseen conocimientos y experiencias en diferentes disciplinas, como las siguientes:

- Ingeniería Química.
- Ingeniería Mecánica.
- Ingeniería Industrial.
- Ingeniería Sanitaria.
- Ingeniería de Calidad.
- Química Farmacéutica.

El análisis desarrollado por los especialistas, se fundamenta en el concepto de la Probabilidad Subjetiva, que se define como la probabilidad que se obtiene mediante un juicio de expertos que consideran la información obtenida hasta la fecha, la experiencia y el consenso para reducir la incertidumbre de un evento, siendo la Probabilidad Subjetiva una teoría que proporciona datos de forma simple y racional. ⁽¹⁶⁶⁾

Se muestran en las TABLAS 7.6, 7.7 y 7.8 la clasificación de los riesgos, la frecuencia de los eventos y las zonas o categorías de riesgo presentes en la MATRIZ DE RIESGOS, que se empleó para identificar, clasificar y ponderar los riesgos en el estudio de Riesgos y Operabilidad correspondiente al proceso de elaborar propranolol base.

Tabla 7.6. Clasificación de riesgos.

CLASIFICACIÓN DE RIESGOS		
Clase I	Catastrófico	Condiciones en las que el error humano, diseño deficiente o inadecuado o falla del equipo puedan degradar severamente el funcionamiento del sistema y causar la pérdida del sistema o causar la muerte o daños serios e irreversibles al personal. PUNTUACIÓN: 6
Clase II	Critico	Condiciones en las que el error humano, diseño deficiente o inadecuado o falla del equipo causaran daños de consideración al equipo y personal o que resultan en un riesgo que requiera de acción correctiva inmediata para la sobrevivencia del personal. PUNTUACIÓN: 4
Clase III	Moderado	Condiciones en las que el error humano, diseño deficiente o inadecuado o falla del equipo puedan degradar el funcionamiento del sistema o dañar el equipo pero que se pueden arreglar por el personal o sistema de control sin que se presenten daños serios al personal o equipo. PUNTUACIÓN: 2
Clase IV	Mínimo	Condiciones en las que el error humano, diseño deficiente o inadecuado o falla del equipo no resultan en daño al equipo o al personal. PUNTUACIÓN: 0

Tabla 7.7. Frecuencia de los eventos.

CATEGORÍA	FRECUENCIA ANUAL	DESCRIPCIÓN
A	> 1.00	Se espera que ocurra más de una vez al año.
B	0.50 – 1.00	Se espera que ocurra entre una vez cada año y una vez cada dos años.
C	0.10 – 0.50	Se espera que ocurra varias veces durante la vida útil de la planta.
D	0.50 – 1.10	Ocurrirá una o dos veces durante la vida útil de la planta.
E	0.01 – 0.05	Ocurrirá no más de una vez durante la vida útil de la planta.
F	0.005 – 0.01	Poco probable durante la vida de la planta.
G	< 0.005	No se espera que ocurra durante la vida de la planta.

En las TABLAS 7.9 a 7.15 se muestra parte del estudio de Riesgos y operabilidad que se realizó para mejorar la calidad en el proceso de elaborar propranolol base (se debe tener presente lo anterior para evitar las repercusiones legales que puedan derivarse por incluir aspectos técnicos “secretos” específicos) y en la FIGURA 7.7 se muestra la correspondiente MATRIZ DE RIESGO que resume y permite observar rápidamente la cantidad y tipo de riesgos identificados durante las sesiones del estudio.

Tabla 7.8. Zona o categorías de riesgo.

ZONA O CATEGORÍAS DE RIESGO		
CLASIFICACIÓN	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN
I A; B; C II A	Inaceptable	Se deben eliminar o mitigar desarrollando cambios en el proceso; equipo; materiales de construcción; cambios en las materias primas; instrumentación; procedimientos y controles administrativos; procedimientos de operación y mantenimiento, etc. Se debe procurar bajar el nivel de los riesgos a la categoría II o menor, en un periodo de 3 a 6 meses máximo.
I D; E; F; G II B; C; D III A; B	Indeseable	Se deben eliminar o mitigar siguiendo los mismos principios anteriores y procurar bajarlos a un nivel de riesgos III o menor en un periodo entre 6 y 12 meses máximo.
II E; F III C; D	Aceptable con controles	Se debe verificar que los procedimientos y los controles estén en su lugar, si se cuenta con recursos procurar abatirlos al nivel inferior a la primera oportunidad.
III F IV A; B; C; D; E; F; G	Aceptable como está	Pero cuidando que no pasen a la categoría III o peor aún, al nivel II.

Tabla 7.9. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.

PROYECTO: Planta de propranolol		PARTICIPANTES: JABS, CIMN, MNC, SRN, JDSM		PLANO No. PRO 101		HOJA No. 1 DE 7			
				TÍTULO: DTI área de propranolol base		FECHA: 17/05/2019			
				REVISIÓN: 1		REUNIÓN No. 1			
PARTE CONSIDERADA (EQUIPO O LÍNEA):		Boquilla no. 7 del reactor CA-106.							
INTENCIÓN DE DISEÑO:		Cargar agua con la calidad requerida para elaborar un producto farmacéutico.							
No.	PALABRA GUÍA	DESVIACIÓN	POSIBLE CAUSA	CONSECUENCIAS	CLASIFICACIÓN CLASE	FREC.	MEDIDAS CORRECTIVAS EXISTENTES	ACCIÓN (ES) REQUERIDA (S).	ACCIÓN ASIGNADA A:
1	Más	Concentración de cloro	Control deficiente de la calidad	- Reacción adversa - Calidad inadecuada para un producto farmacéutico	II	B	Laboratorio de calidad	Procedimientos de operación normalizados	JABS
2	Menos	Cantidad de agua	- Fuga - Error humano - Falla en el sensor de nivel	- Solución sobresaturada - Impurezas en el producto del reactor CA-106	III	B	Medidor o indicador	- Capacitación al personal - Alarma	JDSM
3	No	Agua purificada	- Control deficiente de la calidad - Error humano	- Producto rechazado por no ser adecuado para la salud humana	I	C	Laboratorio de calidad	- Procedimientos de operación normalizados - Capacitación al Personal	MNC

Tabla 7.10. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.

PROYECTO: Planta de propranolol		PARTICIPANTES: JABS, CIMN, MNC, SRN, JDSM		PLANO No. PRO 101	HOJA No. 2 DE 7				
				TÍTULO: DTI área de propranolol base	FECHA: 17/05/2019				
				REVISIÓN: 1	REUNIÓN No. 1				
PARTE CONSIDERADA (EQUIPO O LÍNEA): Boquilla no. 7 del reactor CA-106.									
INTENCIÓN DE DISEÑO: Manipular adecuadamente el alfa naftol para agregar al reactor previamente cargado con agua									
No.	PALABRA GUÍA	DESVIACIÓN	POSIBLE CAUSA	CONSECUENCIAS	CLASIFICACIÓN CLASE	FREC.	MEDIDAS CORRECTIVAS EXISTENTES	ACCIÓN (ES) REQUERIDA (S).	ACCIÓN ASIGNADA A:
4	No	Funcionamiento de la cabina de flujo laminar	- Avería - Mal funcionamiento del extractor - Obstrucción en las rejillas	- Daño en la salud del personal, si deja de funcionar mientras trabajan. - Interrupción de la producción.	I	B	Mantenimiento Puesta a tierra del sistema eléctrico	- Pruebas de velocidad de flujo - Prueba de vibraciones	CIMN
5	Más	Alfa naftol en el lugar del trabajo	- Fuga de ventilación	- Daño a la salud del personal por inhalación y contacto en piel y ojos	I	C	- Equipo de protección personal (EPP) - Cabina de flujo laminar	- Reforzar el uso del equipo de protección personal	SRN
6	Diferente a	Lugar de almacenamiento	- Exceso de existencias - Error humano - Transporte innecesario	- Inestabilidad en la sustancia - Mala calidad del alfa naftol	II	C	- Gestión de inventarios - Sitios secos y ventilados en la planta	- Envases herméticos	JDSM

Tabla 7.11. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.

No.	PALABRA GUÍA	DESVIACIÓN	POSIBLE CAUSA	CONSECUENCIAS	CLASIFICACIÓN		MEDIDAS CORRECTIVAS EXISTENTES	ACCIÓN (ES) REQUERIDA (S).	ACCIÓN ASIGNADA A:
					CLASE	FREC.			
PROYECTO: Planta de propranolol		PARTICIPANTES: JABS, CIMN, MNC, SRN, JDSM		PLANO No. PRO 101		HOJA No. 3 DE 7			
				TÍTULO: DTI área de propranolol base		FECHA: 17/05/2019			
				REVISIÓN: 1		REUNIÓN No. 1			
PARTE CONSIDERADA (EQUIPO O LÍNEA):		Línea no. 25- 13A1- CA133- 2							
INTENCIÓN DE DISEÑO:		Transferir epíclorhidrina al medidor CA-105							
7	No	Circulación	- Falla de la bomba CA-133 - Tubería bloqueada - Válvula cerrada - Fallo en la presión de la línea	Interrupción del proceso	III	A	Mantenimiento preventivo	Colocar una alarma y sensor de nivel en el medidor	MNC
8	Contrario	Circulación	- Falla en la presión de la línea (bomba CA-133) - Se invierte el sentido de giro del motor de la bomba	- Derrame del material - Explosión	I	C	Mantenimiento válvula de no retorno	Instalar otra bomba de repuesto (stand-by) en paralelo: CA-133A y CA-133B	SRN
9	Tanto como	Electricidad estática	- Inadecuada conexión de la tubería a tierra	- Accidente mortal - Incendio, deflagración	I	D	Conexión a tierra	EPP que no produzca chispa	CIMN

Tabla 7.12. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.

PROYECTO: Planta de propranolol		PARTICIPANTES: JABS, CIMN, MNC, SRN, JDSM		PLANO No. PRO 101 TÍTULO: DTI área de propranolol base REVISIÓN: 1		HOJA No. 4 DE 7 FECHA: 17/05/2019 REUNIÓN No. 1			
PARTE CONSIDERADA (EQUIPO O LÍNEA):		Línea no. 25-13A1-CA105-18							
INTENCIÓN DE DISEÑO:		Transferir epiclohidrina del medidor CA-105 al reactor CA-106							
No.	PALABRA GUÍA	DESVIACIÓN	POSIBLE CAUSA	CONSECUENCIAS	CLASIFICACIÓN CLASE	FREC.	MEDIDAS CORRECTIVAS EXISTENTES	ACCIÓN (ES) REQUERIDA (S).	ACCIÓN ASIGNADA A:
10	No	Circulación	- Tubería bloqueada - Falla en la presión de la línea - Válvulas cerradas	Interrupción del proceso	III	B	Mantenimiento preventivo	Colocar una alarma y sensor de nivel	MNC
11	Tanto como	Electricidad estática	- Inadecuada conexión a tierra de la tubería	- Accidente mortal - Incendio, deflagración	I	D	Conexión a tierra	- Equipo de protección personal (EPP) que no produzca chispa	CIMN
12	Más	Temperatura de la que puede resistir una tubería de vidrio al borosilicato	- Causa externa como fuego - Reacción no controlada	- Fuga o derrame debido a rupturas por choque térmico. - Deflagración	I	E	- Indicador de temperatura - Alarma por Alta Temperatura (HTA)	Programa de revisión de equipo e instalaciones	JABS

Tabla 7.13. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.

PROYECTO: Planta de propranolol		PARTICIPANTES: JABS, CIMN, MNC, SRN, JDSM		PLANO No. PRO 101	HOJA No.: 5 DE 7				
				TÍTULO: DTI área de propranolol base	FECHA: 17/05/2019				
				REVISIÓN: 1	REUNIÓN No. 1				
PARTE CONSIDERADA (EQUIPO O LÍNEA):		Línea 25-13A1-CA141-22							
INTENCIÓN DE DISEÑO:		Transferir hidróxido de sodio de la bomba CA-141 al medidor CA-108 para sosa cáustica							
No.	PALABRA GUÍA	DESVIACIÓN	POSIBLE CAUSA	CONSECUENCIAS	CLASIFICACIÓN CLASE	FREC.	MEDIDAS CORRECTIVAS EXISTENTES	ACCIÓN (ES) REQUERIDA (S).	ACCIÓN ASIGNADA A:
13	Diferente a	Bomba con acabado sanitario	Error de compra y/o especificación	Contaminación del producto farmacéutico	II	C	Protocolos de validación para los equipos y control de calidad	- Sistema de control de compras - Gestión de la cadena de suministro	SRN
14	Después	De arrancar la bomba se enciende la cabina de flujo laminar	Error humano	Daños a la salud por inhalación y contacto en piel y ojos	I	C	Procedimientos de operación normalizados	Capacitación del personal	JDSM
15	Menos	Distancia entre los recipientes del hidróxido de sodio y epiclóridina	Deficiente distribución de la planta	La reacción entre hidróxido de sodio y epiclóridina es altamente exotérmica y puede ser explosiva si sale de control	I	D	Un código de colores para el eficaz manejo de cada una de las sustancias	Comunicación al personal sobre los riesgos	JABS

Tabla 7.14. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.

PROYECTO: Planta de propranolol		PARTICIPANTES: JABS, CIMIN, MNC, SRN, JDSM		PLANO No. PRO 101 TÍTULO: DTI área de propranolol base		HOJA No. 6 DE 7 FECHA: 17/05/2019			
PARTE CONSIDERADA (EQUIPO O LÍNEA): Línea 25-13A1-CA108-23				REVISIÓN No. 1					
INTENCIÓN DE DISEÑO: Transferir hidróxido de sodio del medidor CA-108 al reactor CA-106									
No.	PALABRA GUÍA	DESVIACIÓN	POSIBLE CAUSA	CONSECUENCIAS	CLASIFICACIÓN CLASE	FREC.	MEDIDAS CORRECTIVAS EXISTENTES	ACCIÓN (ES) REQUERIDA (S).	ACCIÓN ASIGNADA A:
16	Más	Flujo	Válvulas abiertas por error	Mayor concentración de hidróxido de sodio en la mezcla afectando la productividad	III	B	- El medidor de sosa - Válvulas	Instrumentación adecuada	SRN
17	Más	Presión	No están operando correctamente los discos de ruptura y válvulas de venteo	- Ruptura de la tubería - Fuga por las bridas	II	B	- Indicadores de presión - Otra línea de circulación	- Programa de revisión de equipo e instalaciones - Alarma por alta presión	MNC
18	Tanto como	Electricidad estática	Inadecuada conexión a tierra de la tubería	- Accidente mortal - Incendio - Deflagración	I	D	Conexión a tierra	Equipo de protección personal (EPP) que no produzca chispa	CIMIN

Tabla 7.15. Hoja del estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.

PROYECTO: Planta de propranolol		PARTICIPANTES: JABS, CIMN, MNC, SRN, JDSM		PLANO No. PRO 101	HOJA No. 7 DE 7				
				TÍTULO: DTI área de propranolol base	FECHA: 17/05/2019				
				REVISIÓN: 1	REUNIÓN No. 1				
PARTE CONSIDERADA (EQUIPO O LÍNEA):		El reactor CA-106 para propranolol base							
INTENCIÓN DE DISEÑO:		Realizar la reacción en el reactor CA-106 mientras se agita la mezcla							
No.	PALABRA GUÍA	DESVIACIÓN	POSIBLE CAUSA	CONSECUENCIAS	CLASIFICACIÓN CLASE	FREC.	MEDIDAS CORRECTIVAS EXISTENTES	ACCIÓN (ES) REQUERIDA (S).	ACCIÓN ASIGNADA A:
19	Más	Temperatura	<ul style="list-style-type: none"> - Falta del sensor que indica la temperatura - Falta en las válvulas y en el intercambiador de calor 	<ul style="list-style-type: none"> - Ruptura del reactor debido al choque térmico - La mezcla está fuera del límite superior de control 	II	C	<ul style="list-style-type: none"> - Indicador de temperatura - Válvulas 	<ul style="list-style-type: none"> - Calibración de los instrumentos - Alarma por Alta Temperatura 	JABS
20	No	Agitación	<ul style="list-style-type: none"> - Se descompuso el agitador - No está funcionando el agitador 	<ul style="list-style-type: none"> - Afecta en la calidad de la mezcla requerida por el proceso 	II	B	<ul style="list-style-type: none"> - mantenimiento - Procedimiento de operación normalizado 	Capacitación del personal	JDSM
21	Diferente a	Con composición diferente al especificado de vidrio borosilicato	<ul style="list-style-type: none"> - Error de especificación al solicitar el reactor 	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad inadecuada para el producto farmacéutico (propranolol) 	III	D	<ul style="list-style-type: none"> - Protocolos de validación para los equipos y control de calidad 	Gestión de la cadena de suministro	CIMN

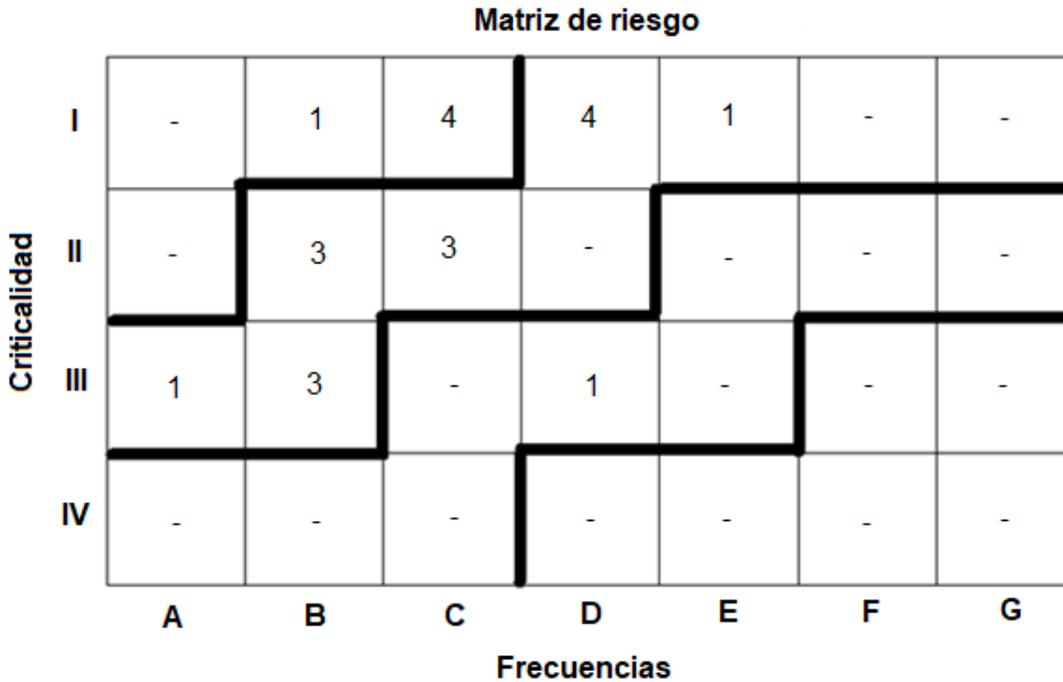


Figura 7.7. Matriz de Riesgo correspondiente al estudio de Riesgos y Operabilidad para el proceso de elaborar propranolol base.

7.5 RESULTADOS DEL ESTUDIO HAZOP PARA ELABORAR PROPRANOLOL BASE

Los resultados del estudio HAZOP, se muestran en la correspondiente Matriz de Riesgos (Ver FIGURA 7.7) que permite rápidamente observar y cuantificar los riesgos, que identifico el grupo de expertos encargado de analizar el proceso para fabricar propranolol base, en este caso, la mayoría de los riesgos identificados se encuentran en la categoría de indeseable (Ver TABLA 7.8), para mejorar la seguridad en el proceso, este tipo de riesgos se deben eliminar o reducir a la categoría de Aceptable con Controles o menor, en un periodo de entre 6 y 12 meses como máximo, mediante las acciones que propuso el grupo de expertos para cada uno de estos riesgos, durante las sesiones del estudio HAZOP (Ver TABLAS 7.9 a 7.15).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La normatividad en la industria farmacéutica es de las más desarrolladas y posee una estricta administración de la calidad, que valida y controla cada etapa en el ciclo de vida de los productos (principio activo, fármaco a granel y medicamento) para brindar seguridad y beneficios a la salud humana.

El Sistema de Gestión de la Calidad para fabricar propranolol, requiere desarrollar e implementar varias normas, con el fin de asegurar la calidad y reducir los riesgos, v.gr., en el proceso, el producto, materiales, equipo, infraestructura, documentación, personal y en el paciente.

En el presente trabajo de investigación, se abordaron los requisitos, lineamientos y técnicas que recomiendan emplear las siguientes normas:

- Norma Internacional ISO 9001:2015, Sistemas de gestión de la calidad – Requisitos.
- ICH Q10 Version 2008, Pharmaceutical Quality System Q10.
- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos.
- Norma Internacional ISO 31000:2018 Gestión del Riesgo-Directrices.
- ICH Q9 Version 2005, Quality Risk Management Q9.
- Norma Oficial Mexicana NOM-028-STPS-2012, Sistema para la Administración del Trabajo - Seguridad en los Procesos y Equipos Críticos que Manejen Substancias Químicas Peligrosas.
- International Standard IEC 61882: 2016 - Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide.

- British Standard BS IEC 61882:2001 - Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide.

A continuación, se resumen y contrastan los resultados esperados y obtenidos (Ver TABLA A) por la investigación, referente al Sistema de Gestión de la Calidad para un producto de la industria farmacéutica, en este caso, el proceso para elaborar propranolol en su presentación como fármaco a granel.

Tabla A. Resultados de la investigación.

Resultados de la investigación	
Esperados	Obtenidos
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dar a conocer las principales características de un Sistema de Gestión de la Calidad bajo la Norma Internacional ISO 9001: 2015. ✓ Análisis del proceso para fabricar propranolol, mediante los requisitos de la Norma Internacional ISO 9001: 2015. ✓ Utilizar en la investigación el pensamiento basado en riesgos que promueve la Norma Internacional ISO 9001: 2015. ✓ Describir cómo se realiza un estudio HAZOP. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Describir las características que actualmente debe cumplir un Sistema de Gestión de la Calidad para la industria farmacéutica. ✓ Análisis del proceso para fabricar propranolol, conjuntamente con las normas actualmente empleadas en la industria farmacéutica. ✓ Complementar la investigación sobre el pensamiento basado en riesgos que promueve la Norma Internacional ISO 9001:2015, con las diferentes Normas que existen para el análisis de riesgos. ✓ Realizar el estudio HAZOP para el proceso de elaborar propranolol base.

Entre las oportunidades de mejora que tiene el proceso de elaborar propranolol, que se encontraron durante las sesiones para realizar el estudio HAZOP, fue que el proceso presenta varios riesgos, v.gr., para el producto, personal, equipo e infraestructura y la mayoría están clasificados en la categoría de indeseables, que se deben eliminar o al menos reducir sus probabilidades de ocasionar daños.

Para identificar las causas de los riesgos y mejorar la seguridad del proceso, se recomienda lo siguiente:

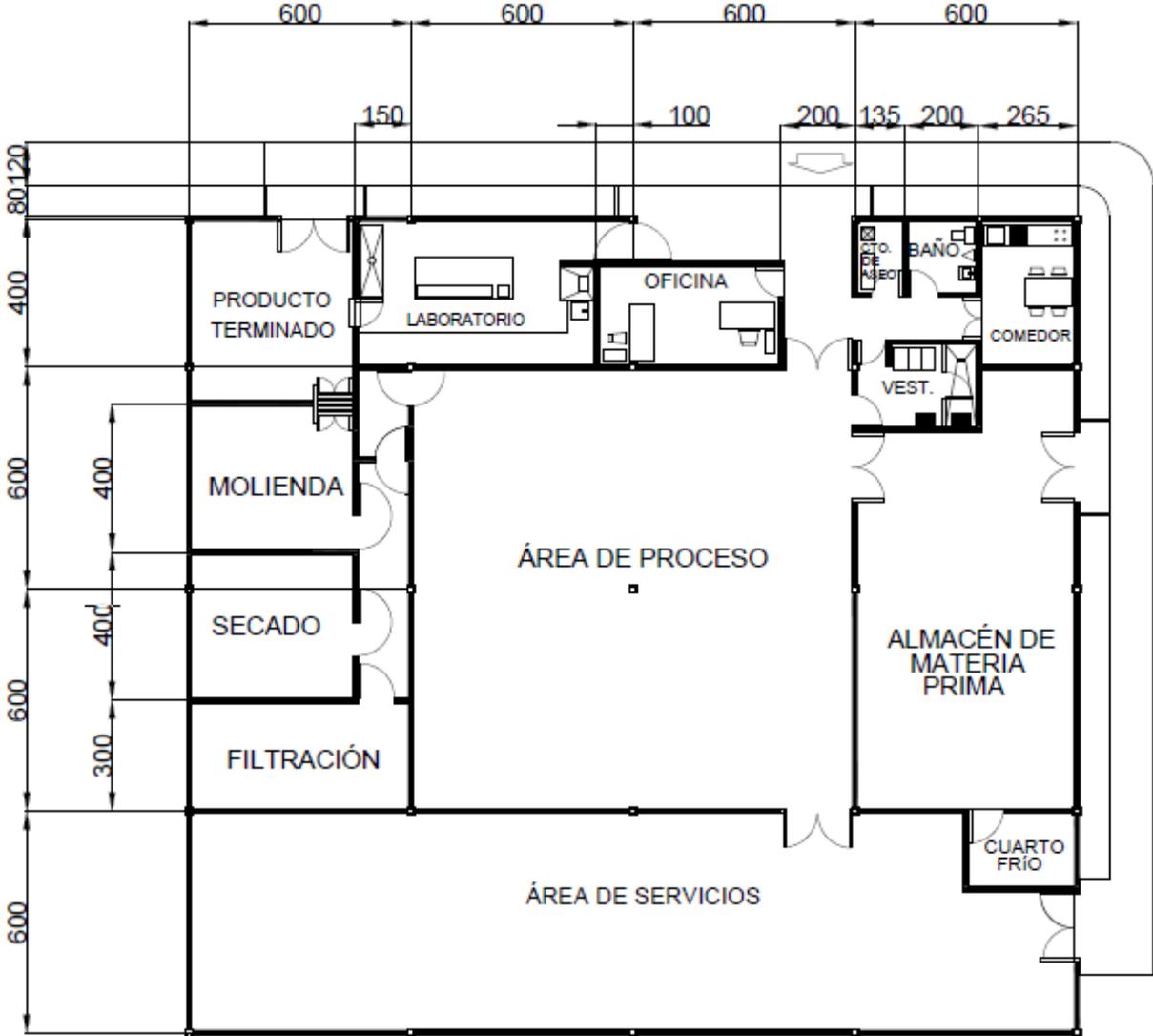
- Realizar posteriores estudios de Riesgos y Operabilidad, una vez que se hayan implementado y monitoreado las acciones propuestas para cada uno de los riesgos identificados por el grupo de expertos, i.e., procedimientos de operación normalizados, capacitación, equipo de protección personal, alarmas, sensores, etcétera.
- Emplear otras técnicas de análisis de riesgos, v.gr., el árbol de análisis de fallas, What if, etcétera.
- Hacer uso de diferentes técnicas estadísticas, i.e., diseño de experimentos, simulación, etcétera.

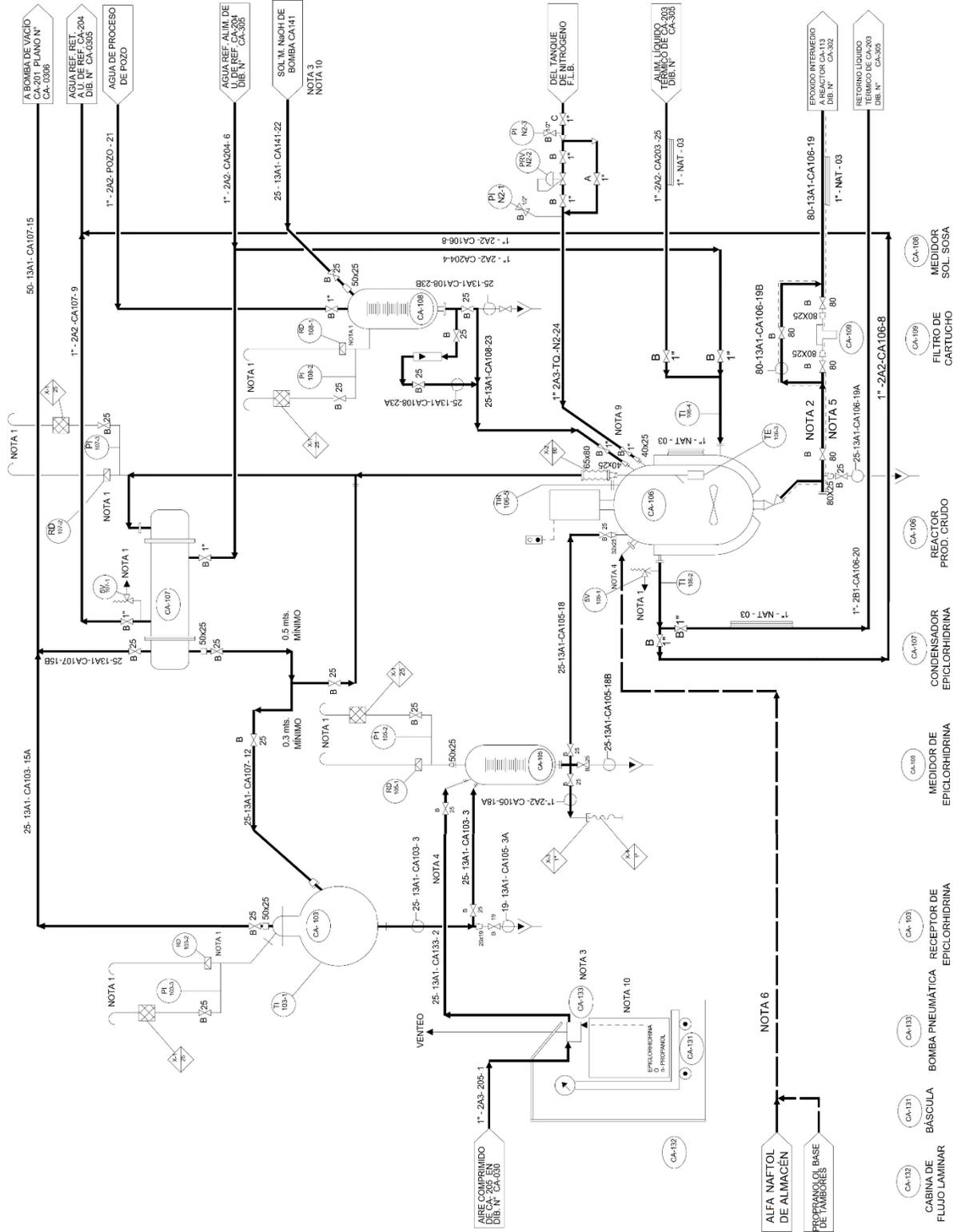
ANEXOS

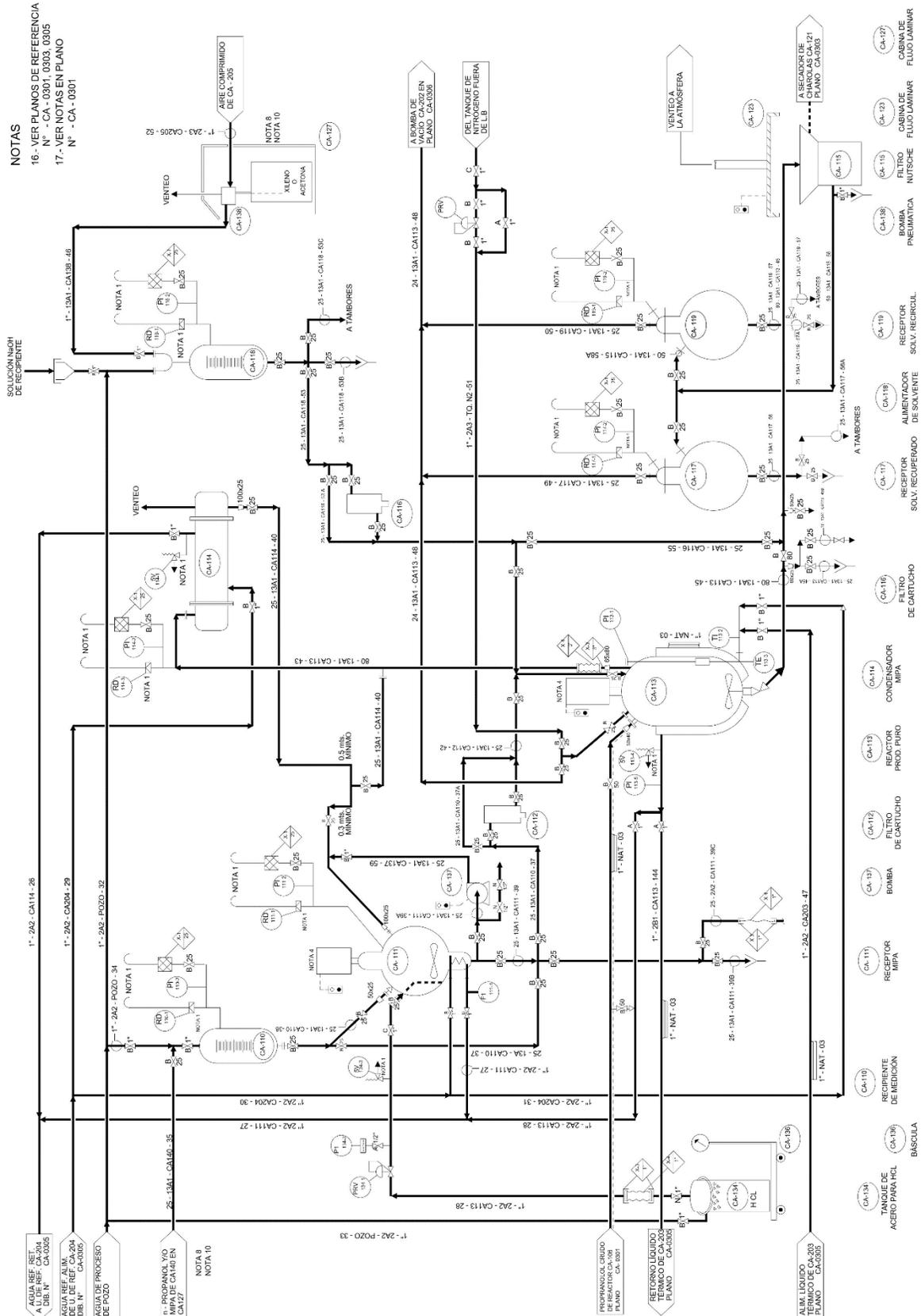
- Plano arquitectónico del edificio que servirá para alojar las instalaciones para fabricar propranolol (acotaciones en cm)
 - DTI del proceso para fabricar propranolol (propranolol base)
 - DTI del proceso para fabricar propranolol (clorhidrato de propranolol)
- DTI del proceso para fabricar propranolol (producto final como fármaco a granel o bulk drug)

NOTA IMPORTANTE:

Para evitar problemas por invasión de patentes y “KNOW HOW”, los documentos que se presentan se han modificado considerablemente.







1. Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. Propranolol [en línea]. <<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682607-es.html>> [consulta septiembre 2018].
2. Pro México. (2016). “*Diagnostico sectorial, sector farmacéutico*”. Secretaría de Economía. [en línea]. <<http://www.promexico.gob.mx/documentos/diagnosticossectoriales/farmaceutico.pdf>>. [consulta septiembre 2018].
3. Norma Internacional ISO 9001: 2015. “*Sistemas de gestión de la calidad - Requisitos*”.
4. Norma Internacional ISO 31000: 2018. “*Gestión del riesgo – Directrices*”.
5. Bertalanffy, Ludwig von. (1968). “*Teoría General de los Sistemas*”. México. Fondo de Cultura Económica. Pág. 30.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-028-STPS-2012, *Sistema para la Administración del Trabajo-Seguridad en los Procesos y Equipos Críticos que Manejen Substancias Químicas Peligrosas*.
7. Checkland, Peter. (1984). “*Systems Thinking, Systems Practice*”. Great Britain. John Wiley & Sons.
8. Idem (5). Pág. 9.
9. Ídem (7). Pág. 93.
10. Arnold, M y Osorio, F. (1998). Introducción a los conceptos básicos de la teoría general de sistemas. *Cinta moebio*, (3), p. 40-49.
11. Diccionario de la lengua española. *Definición de sistema*. Real Academia Española. [en línea]. <<http://dle.rae.es/?id=Y2AFX5s>> [consulta enero de 2019].
12. Idem (5).
13. Bertoglio, Oscar. (1993). “*Introducción a la teoría general de sistemas*”. Ciudad de México, México. Editorial Limusa.
14. Zhilin, D. M. (2011). “*Teoría de sistemas: Un curso introductorio*”. Moscú, Rusia. Editorial URSS.

15. Ídem (7). Pág. 131.
16. Ídem (14).
17. Ídem (14).
18. Maron, Samuel H. y Prutton Carl F. (1993). *“Fundamentos de Fisicoquímica”*. México. Editorial Limusa. Pág. 200.
19. Ídem (10). Pag 43.
20. Chiavenato, Idalberto. (2007). *“Introducción a la teoría general de la administración”*. Ciudad de México, México. McGraw-Hill interamericana. Pág. 10.
21. Ídem (20). Pág.11.
22. Ídem (20). Pág.410.
23. Project Management Institute, Inc. (2008). *“Guía de los Fundamentos para la Dirección de Proyectos (Guía del PMBOK)”*, Cuarta edición.
24. Ídem (23).
25. Ídem (20). Pág. 417.
26. Ídem (3).
27. Rodríguez Carranza, Rodolfo. (2013). *“Vademécum académico de medicamentos”*, México, McGraw-Hill Interamericana Editores.
28. Ídem (27).
29. U.S. Department of Health and Human Services. *“Bulk Drug Substance (Food and Drugs) Law and Legal Definition”*. United States of America. [en línea]. <<https://definitions.uslegal.com/b/bulk-drug-substance-food-and-drugs/>> [consulta febrero 2019].
30. Sanetra, Clemens y Marban, Rocío. (2007). *“Enfrentando el desafío global de la calidad: Una Infraestructura Nacional de la Calidad”*. OEA. <https://www.ptb.de/cms/fileadmin/internet/fachabteilungen/abteilung_9/9.3_internationale_zusammenarbeit/publikationen/102_National_QI/PTB_Q5_National_QI_SP.pdf> [consulta diciembre 2018].
31. Ídem (30).
32. Ídem (30).
33. Norma Internacional ISO 9000: 2015. *“Sistemas de gestión de la calidad — Fundamentos y vocabulario”*.

34. Ídem (33).
35. Gutiérrez, Humberto. (2015). *“Calidad y productividad”*. México. McGraw-Hill.
36. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, *Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos*.
37. Ídem (2).
38. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, *Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos*.
39. Ídem (38).
40. Informe Técnico ISO/TR 10017, *Orientación sobre las Técnicas Estadísticas para la Norma ISO 9001:2000*.
41. Ídem (7). pág. 164.
42. Del Valle Flores, Juan Antonio. (2013). *“Extensión Optimizante a la Cruz Maltesa de la Metodología de Wilson”* (Tesis Doctoral). UNAM. México. Pág. 19.
43. Ídem (42).
44. Doty, Leonard A. (1989). *“Reliability for The Technologies”*. United States of America. Industrial Press, Inc. P. 1-12.
45. World Health Organization. (2007). *“Quality Assurance of Pharmaceuticals, A Compendium of Guidelines and Related Materials Volume 2, Good Manufacturing Practices and Inspection”*. Switzerland. WHO Press, World Health Organization.
46. Ídem (45).
47. Ídem (45).
48. NFPA 704 Edition 2012. *“Standard System for the Identification of the Hazards of Materials for Emergency Response”*. United States of America. National Fire Protection Association.
49. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra, Comité de Bioseguridad. *“Hoja de Datos de Seguridad del Alfa-Naftol”*. México. Secretaría de Salud. [en línea].
<<http://www.inr.gob.mx/Descargas/bioSeguridad/alfaNaftol84.pdf>> [consulta febrero 2019].

50. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. “*Fichas Internacionales de Seguridad Química, Epiclorhidrina*”. España. Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social. [en línea].
 <<http://www.insht.es/portal/site/Insht/menuitem.a82abc159115c8090128ca10060961ca/?vgnextoid=4458908b51593110VgnVCM100000dc0ca8c0RCRD&do=Search&idPalabra=kpnbbba>> [consulta febrero 2019].
51. Petróleos mexicanos (1996). “*Hoja de Datos de Seguridad del Xileno*”. México. [en línea].
 <<http://www.pemex.com/comercializacion/productos/HDS/petroquimicos/Xilenos.pdf>> [consulta febrero 2019].
52. Cornell University. “*Laboratory Safety Manual and Chemical Hygiene Plan, Hazards of Funcional Groups*”. United States of America. [en línea].
 <<https://sp.ehs.cornell.edu/lab-research-safety/laboratory-safety-manual/Pages/Appendix-I.aspx>> [consulta febrero 2019].
53. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2005). “*Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients*”. United States of America. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [en línea].
 <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079250.pdf>> [consulta febrero 2019].
54. Pfizer (2015). “*Safety Data Sheet, Inderal; Propranolol Hydrochloride*”. [en línea].
 <https://www.pfizer.com/sites/default/files/products/material_safety_data/Propranolol_HCl_tablets_21-May-2015.pdf> [consulta febrero 2019].
55. Facultad de Química, Coordinación de Protección Civil. (2016). “*Hoja de Datos de Seguridad de Substancias Químicas, Ácido Clorhídrico*”. México. UNAM. [en línea].
 <<https://quimica.unam.mx/wp-content/uploads/2017/05/HDS-Acido-clorhidrico-NOM-018-2015-MARY-MEAG-Hoja-de-datos.pdf>> [consulta febrero 2019].
56. ESSO CHEMICAL, CO. (1972). “*Oxygenated Solvent Handling Manual*”.
57. Cox Gad, Shayne. (2008). “*Pharmaceutical Manufacturing Handbook, Regulations and Quality*”. United States of America. John Wiley & Sons.

58. Ídem (45).
59. Ídem (57).
60. Pearson, Carlos y Levacic, Daniel. (2009). “*Manual del Vidrio Plano*”. Buenos Aires, República Argentina. Cámara del Vidrio Plano y sus Manufacturas de la República Argentina. Pág. 12.
61. Schott Duran. (1983). “*Process Plants and Piping*”. Germany. Schott Glaswerke.
62. Ídem (61).
63. Ídem (61).
64. E.I.V.S. S.A. L'Équipement Industriel en Verres Spéciaux. (1984). “*Catalogue general 1984*”. France. Corning EIVS.
65. Ídem (61).
66. Carson, Phillip & Mumford, Clive. (2002). “*Hazardous Chemicals Handbook* “. Great Britain. Butterworth-Heinemann.
67. Niebel, Benjamin W. y Freivalds, Andris. (2004). “*Ingeniería Industrial, Métodos, estándares y diseño del trabajo*”. México. Alfaomega.
68. Ídem (66).
69. Ídem (66).
70. Ídem (45).
71. Brocklebank M.P., Lam J. & Mehta, P. (2006). A Hub Lay out Concept for Oral Solid Dosage (OSD) Facilities. *Pharmaceutical Engineering, The Oficial Journal of ISPE*, Vol. 26.
72. Ídem (71).
73. Ídem (36).
74. Ídem (36).
75. Chaudhari, Gaurav A. & Sarje, Suhas H. (2015). Clean Room Classification for Pharmaceutical Industry. *International Journal of Engineering and Technical Research (IJETR)*. Volume-3, Issue-4. P. 241-244. [en línea].
<https://www.erpublication.org/published_paper/IJETR031950.pdf> [consulta marzo 2019].
76. Ídem (75).
77. Ídem (75).

78. Ídem (67).
79. Muther, Richard. (1973). "*Systematic Lay out Planning*". United States of America. CBI Publishing Co, Inc.
80. Ídem (33).
81. Ídem (33).
82. Nash, Robert A. & Wachter Alfred H. (2003). "*Pharmaceutical Process Validation*". United States of America. Marcel Dekker, Inc.
83. ICH Q10 Version 2008. "*Pharmaceutical Quality System Q10*". International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
84. Ídem (83).
85. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2009). "*Guidance for Industry, Q10 Pharmaceutical Quality System*". United States of America. Center for Drug Evaluation and Research.
86. Ídem (85).
87. Ídem (3).
88. Montgomery, Douglas C. (2009). "*Introduction to Statistical Quality Control*". United States of America. John Wiley & Sons, Inc.
89. Pavlovic, Katarina & Božanic, Vojislav. (2012). Lean and Six Sigma Concepts Application in Pharmaceutical Industry. *International Journal for Quality research*. Volume 6, Number 1. P. 23-28. [en línea].
<<http://www.ijqr.net/paper.php?id=74>> [consulta marzo 2019].
90. Ídem (89).
91. Ídem (57).
92. Ídem (89).
93. Ídem (88).
94. Ídem (88).
95. Ídem (35).
96. Manning, Jesper & Sörlin, Filip. (2017). "*Value Stream Mapping as a Basis for Process Improvement in the Pharmaceutical Industry*" (Master Tesis). Lund University. Sweden.

97. Nenni Maria Elena, Giustiniano Luca & Pirolo Luca. (2014). Improvement of Manufacturing Operations through a Lean Management Approach: A Case Study in the Pharmaceutical Industry. *International Journal of Engineering Business Management, Special Issue: Innovations in Pharmaceutical Industry*. Vol. 6. <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.5772/59027>> [consulta marzo 2019].
98. Ídem (96).
99. Ídem (89).
100. Ídem (96).
101. Ídem (89).
102. Ídem (82).
103. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2011). *“Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices”*. United States of America. Center for Drug Evaluation and Research.
104. Ídem (57).
105. Ídem (57).
106. Ídem (103).
107. Sinnott, Ray & Towler, Gavin. (2012). *“Diseño en Ingeniería Química”*. España. Editorial Reverté.
108. Ídem (45).
109. Shane, Scott. (2008). *“Handbook of Technology and Innovation Management”*. United States of America. John Wiley & Sons.
110. Ídem (109).
111. Ídem (57).
112. Organización Internacional del Trabajo. (2001). *“Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo, Capítulo 79. Industria farmacéutica”*. Madrid, España. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales Subdirección General de Publicaciones. <<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo3/79.pdf>> [consulta marzo 2019].
113. Ídem (112).
114. Salvendy, Gavriel. (2001). *“Handbook of Industrial Engineering Technology And Operations Management”*. United States of America. John Wiley & Sons.

115. Ídem (114).
116. Ídem (40).
117. Montgomery, Douglas C. (2016). “*Diseño y Análisis de Experimentos*”. México. Editorial Limusa.
118. Devore, Jay L. (2008). “*Probabilidad y Estadística para Ingeniería y Ciencias*”. México. Cengage Learning Editores.
119. Ídem (88).
120. Ídem (35).
121. Alli, Benjamin O. (2008). “*Fundamental Principles of Occupational Health and Safety*”. Geneva. Switzerland. International Labour Organization, ILO Publications.
122. Ídem (121).
123. Secretaría del Trabajo y Previsión Social. (2017). “*Seguridad y Salud en el Trabajo en México: Avances, Retos y Desafíos*”. México.
124. Ídem (114).
125. Organización Internacional del Trabajo. (2001). “*Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo, Capítulo 56. Accidentes y Gestión de la Seguridad*”. Madrid, España. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Subdirección General de Publicaciones.
126. Occupational Safety and Health Administration. (2018). “*All About OSHA*”. United States of America. U.S. Department of Labor. [en línea]. <<https://www.osha.gov/about.html>> [consulta abril 2019].
127. Ídem (123).
128. Ley Federal sobre Metrología y Normalización. Última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación 18-12-2015. Estados Unidos Mexicanos.
129. Ídem (123).
130. Ídem (123).
131. Ídem (4).
132. Reglamento Federal de Seguridad y Salud en el Trabajo. Publicada en el Diario Oficial de la Federación 13-11-2014. Estados Unidos Mexicanos.
133. Ídem (4).

134. Ídem (23).
135. Ídem (132).
136. Ídem (6).
137. ICH Q9 Version 2005. “*Quality Risk Management Q9*”. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
138. Ídem (4).
139. Ídem (4).
140. Ídem (4).
141. Ídem (6).
142. Ídem (6).
143. World Health Organization. (2013). “*WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, WHO Technical Report Series; No. 981*”. Switzerland. WHO Press, World Health Organization.
144. Ídem (143).
145. Ídem (143).
146. Ídem (137).
147. Ídem (137).
148. Fewtrell, Lorna & Bartram, Jamie. (2001). “*Water quality: guidelines, standards and health: assessment of risk and risk management for water-related infectious diseases*”. United Kingdom. World Health Organization.
149. Ídem (148).
150. Institution of Chemical Engineers. (2003). “*Pharmaceutical Production: An Engineering Guide*”. United Kingdom. Bill Bennett, Graham Cole.
151. Ídem (150).
152. Ídem (150).
153. Ídem (137).
154. Ídem (143).
155. Perry Robert H., Green Don W. & Maloney James O. (1997). “*Perry's Chemical Engineers' Handbook - 7th ed.*” United States of America. McGraw - Hill Companies, Inc.

156. Ídem (155).
157. Ídem (155).
158. International Standard IEC 61882: 2016 - *Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide.*
159. Ídem (158).
160. Ídem (158).
161. British Standard BS IEC 61882:2001 - *Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide.*
162. Ídem (161).
163. Knowlton, R. Ellis. (1981). *“An Introduction to Hazard and Operability Studies: The Guide Word Approach”*. Great Britain. Pharmaceuticals Division, Imperial Chemical Industries (ICI).
164. Ídem (107).
165. Ídem (161).
166. Jeffrey, Richard. (2004). *“Subjective Probability: The Real Thing”*. United Kingdom. Cambridge University Press.

Alli, Benjamin O. (2008). *“Fundamental Principles of Occupational Health and Safety”*. Geneva. Switzerland. International Labour Organization, ILO Publications.

Arnold, M y Osorio, F. (1998). Introducción a los conceptos básicos de la teoría general de sistemas. *Cinta moebio*, (3), p. 40-49.

Bertalanffy, Ludwig von. (1968). *“Teoría General de los Sistemas”*. México. Fondo de Cultura Económica.

Bertoglio, Oscar. (1993). *“Introducción a la teoría general de sistemas”*. Ciudad de México, México. Editorial Limusa.

Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. Propranolol [en línea]. <<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682607-es.html>> [consulta septiembre 2018].

British Standard BS IEC 61882:2001 - Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide.

Brocklebank M.P., Lam J. & Mehta, P. (2006). A Hub Lay out Concept for Oral Solid Dosage (OSD) Facilities. *Pharmaceutical Engineering, The Oficial Journal of ISPE*, Vol. 26.

Carson, Phillip & Mumford, Clive. (2002). *“Hazardous Chemicals Handbook “*. Great Britain. Butterworth-Heinemann.

Chaudhari, Gaurav A. & Sarje, Suhas H. (2015). Clean Room Classification for Pharmaceutical Industry. *International Journal of Engineering and Technical Research (IJETR)*. Volume-3, Issue-4. P. 241-244. [en línea]. <https://www.erpublication.org/published_paper/IJETR031950.pdf> [consulta marzo 2019].

Checkland, Peter. (1984). *“Systems Thinking, Systems Practice”*. Great Britain. John Wiley & Sons.

Chiavenato, Idalberto. (2007). *“Introducción a la teoría general de la administración”*. Ciudad de México, México. McGraw-Hill interamericana.

Cornell University. *“Laboratory Safety Manual and Chemical Hygiene Plan, Hazards of Functional Groups”*. United States of America. [en línea]. <<https://sp.ehs.cornell.edu/lab-research-safety/laboratory-safety-manual/Pages/Appendix-I.aspx>> [consulta febrero 2019].

Cox Gad, Shayne. (2008). *“Pharmaceutical Manufacturing Handbook, Regulations and Quality”*. United States of America. John Wiley & Sons.

Del Valle Flores, Juan Antonio. (2013). *“Extensión Optimizante a la Cruz Maltesa de la Metodología de Wilson”* (Tesis Doctoral). UNAM. México. Pág. 19.

Devore, Jay L. (2008). *“Probabilidad y Estadística para Ingeniería y Ciencias”*. México. Cengage Learning Editores.

Diccionario de la lengua española. *Definición de sistema*. Real Academia Española. [en línea]. <<http://dle.rae.es/?id=Y2AFX5s>> [consulta enero de 2019].

Doty, Leonard A. (1989). *“Reliability for The Technologies”*. United States of America. Industrial Press, Inc. P. 1-12.

E.I.V.S. S.A. L'Équipement Industriel en Verres Spéciaux. (1984). *“Catalogue general 1984”*. France. Corning EIVS.

ESSO CHEMICAL, CO. (1972). *“Oxygenated Solvent Handling Manual”*.

Facultad de Química, Coordinación de Protección Civil. (2016). *“Hoja de Datos de Seguridad de Substancias Químicas, Ácido Clorhídrico”*. México. UNAM. [en línea]. <<https://quimica.unam.mx/wp-content/uploads/2017/05/HDS-Acido-clorhidrico-NOM-018-2015-MARY-MEAG-Hoja-de-datos.pdf>> [consulta febrero 2019].

Fewtrell, Lorna & Bartram, Jamie. (2001). *“Water quality: guidelines, standards and health: assessment of risk and risk management for water-related infectious diseases”*. United Kingdom. World Health Organization.

Gutiérrez, Humberto. (2015). *“Calidad y productividad”*. México. McGraw-Hill.

ICH Q9 Version 2005. “*Quality Risk Management Q9*”. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

ICH Q10 Version 2008. “*Pharmaceutical Quality System Q10*”. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

Informe Técnico ISO/TR 10017, *Orientación sobre las Técnicas Estadísticas para la Norma ISO 9001:2000*.

Institution of Chemical Engineers. (2003). “*Pharmaceutical Production: An Engineering Guide*”. United Kingdom. Bill Bennett, Graham Cole.

Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Comité de Bioseguridad. “*Hoja de Datos de Seguridad del Alfa-Naftol*”. México. Secretaria de Salud. [en línea].

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. “*Fichas Internacionales de Seguridad Química, Epiclorhidrina*”. España. Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social. [en línea].
<<http://www.insht.es/portal/site/Insht/menuitem.a82abc159115c8090128ca10060961ca/?vgnnextoid=4458908b51593110VgnVCM100000dc0ca8c0RCRD&do=Search&idPalabra=kpnbbba>> [consulta febrero 2019].

International Standard IEC 61882: 2016 - *Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide*.

Jeffrey, Richard. (2004). “*Subjective Probability: The Real Thing*”. United Kingdom. Cambridge University Press.

Knowlton, R. Ellis. (1981). “*An Introduction to Hazard and Operability Studies: The Guide Word Approach*”. Great Britain. Pharmaceuticals Division, Imperial Chemical Industries (ICI).

Ley Federal sobre Metrología y Normalización. Última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación 18-12-2015. Estados Unidos Mexicanos.

Manning, Jesper & Sörlin, Filip. (2017). "*Value Stream Mapping as a Basis for Process Improvement in the Pharmaceutical Industry*" (Master Tesis). Lund University. Sweden.

Maron, Samuel H. y Prutton Carl F. (1993). "*Fundamentos de Fisicoquímica*". México. Editorial Limusa. Pág. 200.

Montgomery, Douglas C. (2009). "*Introduction to Statistical Quality Control*". United States of America. John Wiley & Sons, Inc.

Montgomery, Douglas C. (2016). "*Diseño y Análisis de Experimentos*". México. Editorial Limusa.

Muther, Richard. (1973). "*Systematic Lay out Planning*". United States of America. CBI Publishing Co, Inc.

Nash, Robert A. & Wachter Alfred H. (2003). "*Pharmaceutical Process Validation*". United States of America. Marcel Dekker, Inc.

Nenni Maria Elena, Giustiniano Luca & Pirolo Luca. (2014). Improvement of Manufacturing Operations through a Lean Management Approach: A Case Study in the Pharmaceutical Industry. *International Journal of Engineering Business Management, Special Issue: Innovations in Pharmaceutical Industry*. Vol. 6. <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.5772/59027>> [consulta marzo 2019].

NFPA 704 Edition 2012. "*Standard System for the Identification of the Hazards of Materials for Emergency Response*". United States of America. National Fire Protection Association.

Niebel, Benjamin W. y Freivalds, Andris. (2004). "*Ingeniería Industrial, Métodos, estándares y diseño del trabajo*". México. Alfaomega.

Norma Internacional ISO 9000: 2015. "*Sistemas de gestión de la calidad — Fundamentos y vocabulario*".

Norma Internacional ISO 9001: 2015. "*Sistemas de gestión de la calidad -Requisitos*".

Norma Internacional ISO 31000: 2018. "*Gestión del riesgo – Directrices*".

Norma Oficial Mexicana NOM-028-STPS-2012, *Sistema para la Administración del Trabajo-Seguridad en los Procesos y Equipos Críticos que Manejen Substancias Químicas Peligrosas*.

Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.

Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, *Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos*.

Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, *Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos*.

Occupational Safety and Health Administration. (2018). "All About OSHA". United States of America. U.S. Department of Labor. [en línea]. <<https://www.osha.gov/about.html>> [consulta abril 2019].

Organización Internacional del Trabajo. (2001). "Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo, Capítulo 56. Accidentes y Gestión de la Seguridad". Madrid, España. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Subdirección General de Publicaciones.

Organización Internacional del Trabajo. (2001). "Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo, Capítulo 79. Industria farmacéutica". Madrid, España. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales Subdirección General de Publicaciones. <<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo3/79.pdf>> [consulta marzo 2019].

Pavlovic, Katarina & Božanic, Vojislav. (2012). Lean and Six Sigma Concepts Application in Pharmaceutical Industry. *International Journal for Quality research*. Volume 6, Number 1. P. 23-28. [en línea]. <<http://www.ijqr.net/paper.php?id=74>> [consulta marzo 2019].

Pearson, Carlos y Levacic, Daniel. (2009). "Manual del Vidrio Plano". Buenos Aires, República Argentina. Cámara del Vidrio Plano y sus Manufacturas de la República Argentina. Pág. 12.

Petróleos mexicanos (1996). “*Hoja de Datos de Seguridad del Xileno*”. México. [en línea]. <<http://www.pemex.com/comercializacion/productos/HDS/petroquimicos/Xilenos.pdf>> [consulta febrero 2019].

Perry Robert H., Green Don W. & Maloney James O. (1997). “*Perry's Chemical Engineers' Handbook - 7th ed.*” United States of America. McGraw - Hill Companies, Inc.

Pfizer (2015). “*Safety Data Sheet, Inderal; Propranolol Hydrochloride*”. [en línea]. <https://www.pfizer.com/sites/default/files/products/material_safety_data/Propranolol_HCl_tablets_21-May-2015.pdf> [consulta febrero 2019].

Project Management Institute, Inc. (2008). “*Guía de los Fundamentos para la Dirección de Proyectos (Guía del PMBOK)*”, Cuarta edición.

Pro México. (2016). “*Diagnostico sectorial, sector farmacéutico*”. Secretaría de Economía. <<http://www.promexico.gob.mx/documentos/diagnosticossectoriales/farmaceutico.pdf>>. [consulta septiembre 2018].

Reglamento Federal de Seguridad y Salud en el Trabajo. Publicada en el Diario Oficial de la Federación 13-11-2014. Estados Unidos Mexicanos.

Rodríguez Carranza, Rodolfo. (2013). “*Vademécum académico de medicamentos*”, México, McGraw-Hill Interamericana Editores.

Salvendy, Gavriel. (2001). “*Handbook of Industrial Engineering Technology And Operations Management*”. United States of America. John Wiley & Sons.

Sanetra, Clemens y Marban, Rocío. (2007). “*Enfrentando el desafío global de la calidad: Una Infraestructura Nacional de la Calidad*”. OEA. <https://www.ptb.de/cms/fileadmin/internet/fachabteilungen/abteilung_9/9.3_internationale_zusammenarbeit/publikationen/102_National_QI/PTB_Q5_National_QI_SP.pdf> [consulta diciembre 2018].

Schott Duran. (1983). “*Process Plants and Piping*”. Germany. Schott Glaswerke.

Secretaría del Trabajo y Previsión Social. (2017). “*Seguridad y Salud en el Trabajo en México: Avances, Retos y Desafíos*”. México.

Shane, Scott. (2008). “*Handbook of Technology and Innovation Management*”. United States of America. John Wiley & Sons.

Sinnott, Ray & Towler, Gavin. (2012). “*Diseño en Ingeniería Química*”. España. Editorial Reverté.

U.S. Department of Health and Human Services. “*Bulk Drug Substance (Food and Drugs) Law and Legal Definition*”. United States of America. [en línea]. <<https://definitions.uslegal.com/b/bulk-drug-substance-food-and-drugs/>> [consulta febrero 2019].

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2005). “*Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients*”. United States of America. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079250.pdf>> [consulta febrero 2019].

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2009). “*Guidance for Industry, Q10 Pharmaceutical Quality System*”. United States of America. Center for Drug Evaluation and Research.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2011). “*Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices*”. United States of America. Center for Drug Evaluation and Research.

World Health Organization. (2007). “*Quality Assurance of Pharmaceuticals, A Compendium of Guidelines and Related Materials Volume 2, Good Manufacturing Practices and Inspection*”. Switzerland. WHO Press, World Health Organization.

World Health Organization. (2013). “*WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, WHO Technical Report Series; No. 981*”. Switzerland. WHO Press, World Health Organization.

Zhilin, D. M. (2011). “*Teoría de sistemas: Un curso introductorio*”. Moscú, Rusia. Editorial URSS.