



# **OPTIMIZACION DE PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDAR DE FABRICACION**

INTERNADO PARA OPTAR AL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO

**Directores de internado:** QF Patricia Carreño G.  
QF Héctor Rojas C.

MARIA JOSE TORRES BAZAES

2012



*Si tengo que dedicárselo a alguien, pues se lo dedico a ustedes...*

*A mi madre, porque no ha existido ni existirá un momento en mi vida  
en que no sepa que siempre estarás para mí...*

*A mi padre, que con sus locuras hace que la vida parezca más simple y más inocente...*

*A mi hermano, al partner, porque nuestra hermandad es la más rara del mundo,  
disfrutamos la vida un 99% y peleamos el 1% restante, espero que nunca cambie...*

*A mis abuelos y tía, por todos los años de cuidados, retos y enseñanzas,  
por ser mis segundos padres.*

*A quienes nunca podré agradecerles suficiente por lo que han hecho...*

*A ellos...*

***A mi familia.***

## **AGRADECIMIENTOS**

*A Dios, por haber guiado mi camino hacia esta hermosa profesión.*

*A mi familia, porque son todo lo que tengo y lo que soy es por ellos. Gracias por el amor y preocupación, como por nuestra locura que nos permite sonreír todos los días. Los amo.*

*A la profesora Paty Carreño por los conocimientos, dedicación, apoyo, preocupación y consejos que me dio, nunca podré expresar mi gratitud por aconsejarme balancear mi vida.*

*A Laboratorios Knop, por darme la oportunidad de realizar este trabajo en sus instalaciones. A su personal, especialmente a las secciones de sólidos y semisólidos, por el cariño, apoyo, conocimientos y pedacitos de sus vidas que me entregaron... La mariposa, recordará por siempre que fue gusano...*

*A Don Héctor por siempre brindarme tiempo y conocimientos a pesar de sus obligaciones, y por las interminables interrogaciones a las que me sometió... Muchas gracias por esperar lo mejor de uno. A Paty, gracias por todo lo que hiciste por mí, con tus conocimientos fuiste una pequeña brújula en esta etapa.*

*A mis amigos "pollitos" a Vale, Dennys, Camila, Andrés y Camilo, gracias por haber estado en cada paso de este largo camino, en las interminables noches de estudio, exámenes, carretes, juegos de pool... en el simple hecho de reír juntos. El destino nos juntó y la vida me permitió "elegirlos" como mi familia. Los quiero.*

*A mis amigos de toda la vida, nuestros caminos se separaron, pero siempre estarán en mis pensamientos y sé que yo estoy en los suyos.*

*A mi Tata Aníbal, a mi Lela y a mi amigo Alejandro, que donde sea que estén, espero que estén orgullosos de mí...Nunca he dejado de sentirlos conmigo...*

## **INDICE**

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
<b>3.</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>22</b>
	<b>3.1 Diagnóstico Inicial de las Secciones de Sólidos y Semisólidos</b>	
	3.1.1 Recopilación de información	
	3.1.2 Requerimientos para planillas de fabricación según D.S. N°3/2012	
	3.1.3 Evaluación de actividades previas a la fabricación de productos	
	3.1.4 Evaluación de las actividades realizadas en la etapa de fabricación de las secciones de sólidos y semisólidos	
	<b>3.2 Definición de Puntos Críticos</b>	
	3.2.1 Clasificación de Productos	
	3.2.2 Determinación de Puntos Críticos	
	<b>3.3 Diseño del Plan de Mejoras</b>	
	3.3.1 Implementación de las Mejoras	
	3.3.2 Definición de Productos Optimizar	
	3.3.3 Capacitación	
	<b>3.4 Seguimiento a las mejoras implementadas</b>	
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIONES</b>	<b>33</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>70</b>
<b>6.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>71</b>
<b>7.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>75</b>
	Anexo 1: Diagrama de Causa-Efecto	
	Anexo 2: Diagrama de Pareto	

## **RESUMEN**

La industria farmacéutica, se encuentra orientada hacia la generación de productos que cumplan estrictamente con estándares de eficacia, seguridad y calidad. Para lograr estos objetivos, esta industria ha implementado y desarrollado sistemas de gestión de calidad, basados en las Buenas Prácticas de Manufactura; que contribuyen a cumplir con los requerimientos regulatorios nacionales e internacionales, mejorar la eficiencia de los procesos, satisfacer las expectativas del cliente y detectar errores, favoreciendo el mecanismo de mejora continua.

Con el fin de contribuir al mejoramiento continuo impulsado por Knop Laboratorios, el objetivo de este estudio fue optimizar los Procedimientos Operativos Estándar de fabricación de las secciones de sólidos y semisólidos de la empresa. Basado en un modelo de gestión de calidad, en cada sección, se identificaron las principales dificultades asociadas al incumplimiento de los Procedimientos Operativos Estándar, que además presentaban oportunidades de mejora. Posteriormente, se implementaron acciones para eliminar o evitar las causas de las No Conformidades, enfocando las soluciones principalmente, a nivel de mano de obra y de metodología.

La realización de este trabajo contribuyó al mejoramiento continuo de Knop Laboratorios, al implementar actividades de capacitación del personal y modificar los procedimientos, a fin de optimizar cada proceso en las áreas de fabricación evaluadas en este laboratorio farmacéutico.

## ***Abstract***

The pharmaceutical industry is oriented to the product generation that complies strictly with effectiveness, security and quality standards. To achieve these goals, this industry has implemented and developed quality management systems, based on Good Manufacture Practices, which help to fulfill the national and international regulatory requirements, improve the efficiency of the process, satisfy the client's expectations and detects errors, favoring the continuous improvement mechanism.

The aim of this study was to optimize the standard operating procedures of solid and semisolid sections with the purpose to contribute to the continuous improvement driven by Knop Laboratories. The main difficulties associated with the non-fulfillment of those standard operating procedures in each section and that presented improvement opportunities were identified, based on a model of quality management. Afterward, actions were implemented to eliminate and avoid the causes of non-conformity, focusing the solutions, on manpower and methods

This study contributed to the continued development of Knop Laboratories, with personnel training activities and procedures modifications, to achieve the process optimization in every evaluated manufacture area in this pharmaceutical laboratory.

## INTRODUCCION

La industria farmacéutica ha experimentado un importante crecimiento y se ha posicionado dentro de los principales sectores de producción manufacturera en el mercado mundial. Ésta organización, establece dentro de sus objetivos, la generación de productos y servicios con elevados estándares de calidad.

Para un buen desempeño económico y asegurar la calidad de los medicamentos, la industria farmacéutica ha implementado Sistemas de Garantía de la Calidad. Estos sistemas, actúan previniendo errores al mantener un estado de control y monitoreo durante el desarrollo de los procesos e introducen el concepto de mejora continua en la empresa, con el objetivo de garantizar la satisfacción del cliente (Stark, 2007).

Dentro de los beneficios obtenidos por la implementación de un Sistema de Garantía de Calidad en un laboratorio farmacéutico, se pueden señalar entre los más importantes:

- Mejor calidad de los productos y mayor satisfacción de los clientes.
- Procesos de la empresa perfectamente documentados. Si se cumplen tal y como se indica, se consigue una producción estandarizada, asegurando la homogeneidad de los productos.
- Documentación controlada y permanentemente actualizada.
- Al trabajar por la calidad, siempre se dispondrá de los medios, instalaciones y materiales necesarios para realizar los trabajos (Valenzuela, 2007).

Los sistemas de calidad de los productos regulados por la Food and Drug Administration (FDA) (alimentos, medicamentos, productos biológicos y dispositivos uso médico), se basan en las Buenas Prácticas de Manufactura (B.P.M) o también conocidas como *Good Manufacturing Practices (G.M.P)* (FDA, 2011). Éstas prácticas, como normativa internacional, permiten asegurar que la fabricación de los medicamentos se haga de manera uniforme y controlada, garantizando la integridad de las operaciones industriales, la calidad, la eficacia, y la seguridad de los productos farmacéuticos. Tienen por objetivo disminuir los riesgos inherentes a toda producción, transformándose en una forma preventiva de evitar que se genere un error, regulando tanto la producción como el control de calidad de los medicamentos (WHO, 1992).

Asociadas a las B.P.M, existen otras normas internacionales de calidad, las normas ISO, de la *International Standardization for Organization*. Éstas intentan estandarizar los requerimientos de calidad en las empresas que entregan productos y servicios, mediante la implementación de controles exhaustivos, asegurando de que todos los procesos que han intervenido en la fabricación, operen dentro de las características previstas (NCh, 2009).

La norma ISO 9001:2008, se basa en un conjunto de principios empleados con el fin de conducir a la empresa hacia una mejora en el desempeño (NCh, 2009). Uno de estos principios es el *mejoramiento continuo*, que lo constituyen las acciones tomadas por toda la organización para identificar y aplicar mejoras a las actividades pertenecientes a productos y procesos, a fin de proveer beneficios adicionales tanto para la institución como para sus clientes (UE, 2009).

El mejoramiento continuo, también conocido como *Kaizen* en Japón, es empleado debido a la incitación no sólo a mantener, sino también a mejorar los estándares de productividad, costos, tiempos y rendimientos de una empresa; así como también, la calidad de vida de sus integrantes.

Según la norma chilena oficial, NCh ISO 9001.Of 2009, se describe el modelo básico de un Sistema de Garantía de la Calidad basada en procesos, conocido como “**Ciclo de Calidad o de Mejora Continua**” (Ver Figura 1), que sigue la metodología conocida como “Planificar- Hacer- Verificar- Actuar” (PHVA), descrita como:

- **Planificar:** Determinar los objetivos y procesos necesarios para conseguir resultados según los requisitos del cliente y las políticas de la organización.
- **Hacer:** Implementar los procesos.
- **Verificar:** Realizar el seguimiento y la medición de los procesos y los productos respecto a políticas, objetivos y requisitos para el producto, e informar sobre los resultados.
- **Actuar:** Tomar acciones para mejorar continuamente el desempeño de los procesos.

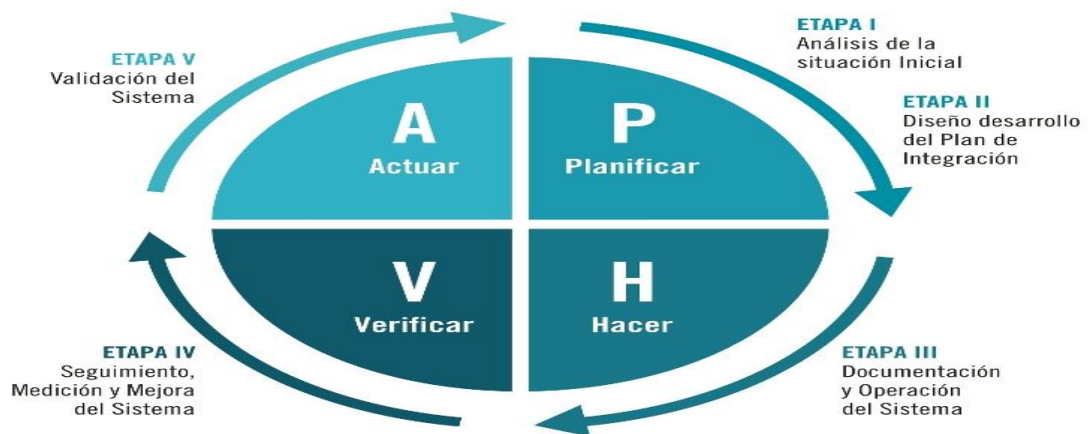


Figura 1. Modelo Básico para el diseño y la implantación del SGC (ININ, 2010).

La industria farmacéutica, pone en práctica el ciclo PHVA con el fin de demostrar la conformidad de sus productos y del Sistema de Gestión de Calidad y, además, mejora la eficacia de éste. Basándose en éste modelo, es factible desarrollar la optimización de los POEs de fabricación de las secciones de sólidos y semisólidos de Knop Laboratorios, mediante la detección y análisis de cualquier alteración a requisitos especificados para cada proceso de elaboración, pues aún cuando existen procedimientos y parámetros que buscan asegurar que los procesos estén controlados, es inevitable que no se cumplan con los resultados planificados, originándose una desviación (OMS, 2005).

Una desviación se define como una alteración o modificación, producto de variaciones accidentales, negligentes, aleatorias o planeadas, que involucran la falta de cumplimiento a lo establecido y que puede afectar la calidad del producto. Cuando se registra una desviación, se pone en práctica un procedimiento para la mejora continua, que corresponde a la aplicación de acciones correctivas y preventivas. Las primeras, corresponden a medidas para “eliminar” las causas de las dificultades registradas (NCh, 2009), mientras que las Acciones Preventivas evitan que una No Conformidad (NC) u otra situación potencialmente indeseable ocurra (OMS, 1998).

La norma NCh 9001.Of 2009, indica que se debe establecer un procedimiento documentado que implique la revisión de una NC, el análisis de su causa, la necesidad de adoptar acciones para asegurar que ésta no vuelva a ocurrir e implementar y registrar los resultados de las acciones tomadas. Mientras que el informe 32 del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el punto N°2 sobre B.P.M indica que: *“..se debe mantener registro (en forma manual o por medio de aparatos) durante la fabricación..”* y que *“..cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente..”* (OMS, 1992).

Así, con una correcta documentación y explicación de cualquier evento fuera de los parámetros definidos y controlados del proceso, se contribuirá al concepto de mejoramiento continuo, el que debe ser considerado como una actividad constante que ayuda a hacer los procesos más eficientes y efectivos (OMS, 1998).

La empresa debe tomar acciones para eliminar las causas de las NC o prevenir las NC de posible generación. Con el propósito de manejar las anomalías identificadas durante el desarrollo del trabajo, se iniciará una actividad de mejoramiento, al identificar una oportunidad mediante la recolección de datos y el análisis de la situación existente. Los datos obtenidos acerca del estado actual, se examinan formulando relaciones causa-efecto para definir el origen de la dificultad registrada. Posteriormente, se determinan los objetivos de la mejora a realizar y se implementa una posible solución, que será medida, verificada, analizada y evaluada para comprobar si se alcanzaron los resultados deseados. Finalmente, se incorpora la mejora formalizando los cambios.

Durante el análisis de los datos registrados y la determinación de las posibles causas de los efectos, se emplean instrumentos de la calidad como el Diagrama de Causa-Efecto, que corresponde a una herramienta para datos no numéricos (NCh, 2009). Esta técnica, se utiliza para organizar y evidenciar las posibles causas que se relacionan con el problema detectado (Ver Anexo 1). Por otro lado, el Diagrama de Pareto, se emplea para el análisis de datos numéricos (NCh, 2009) y corresponde a una herramienta gráfica simple, que ayuda a identificar los problemas cuya resolución tiene mayor relevancia (Ver Anexo 2). De esta forma, establecidas las posibles causas de las desviaciones, se deben desarrollar y evaluar propuestas, ya sea como acciones correctivas o como acciones preventivas.

Al emplear el mejoramiento continuo, se analizan detalladamente los procesos y se idean maneras de mejorarlos. Desde este punto de vista, la industria farmacéutica hoy en día, busca también mantener una mejora constante de sus procedimientos de elaboración, con lo que se aporta ventajas al proceso de fabricación sin alterar sus especificaciones fundamentales, logrando así la optimización de estos.

Knop Laboratorios cuenta con una amplia experiencia en la producción de medicamentos homeopáticos y fitoterápicos, desarrollando líneas de producción de formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas.

Los comprimidos de administración oral pueden ser fabricados básicamente por 3 métodos: Compresión Directa, Granulación Seca y Granulación Húmeda (Ver Figura 2). Éstos consisten en:

- **Compresión Directa:** proceso donde los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de principios activos y excipientes. Las fases del proceso comprende la pesada de los componentes, la homogeneización de las partículas, mediante el tamizado y un mezclado final, para concluir con la compresión propiamente tal. Es necesario que la mezcla tenga un tamaño de partículas y una fluidez, que permita llenar homogéneamente la cavidad de la matriz, formando un comprimido que no se desintegre fácilmente (Sharapin, 2000).
- **Granulación Seca:** También conocida como vía seca (VS), este método generalmente se emplea con las sustancias termolábiles y/o sensibles a la humedad (Sharapin, 2000). En este método, una mezcla de principio activo y excipientes, se compacta a elevada presión, creando aglomerados llamados tabletones, los que se fragmentan y tamizan, a fin de obtener un granulado más uniforme que el inicial y que se pueda comprimir con mayor facilidad.

- **Granulación Húmeda:** Este es el método de elaboración de tabletas más antiguo y utilizado, es también conocido como vía húmeda (VH). Tiene por objeto aumentar el tamaño de partícula, mejorar las propiedades de flujo y compresibilidad, mediante la formación de gránulos elaborados al humedecer los componentes sólidos de la mezcla con una solución aglutinante. Las fases de la vía húmeda comprenden: pesado, mezclado, amasado, granulado, secado, tamizado del granulado seco, mezclado final con fase externa (generalmente lubricantes y desintegrantes) y compresión.

Para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, Knop Laboratorios cuenta con una sección de sólidos que cumple con las normas G.M.P, por lo que dispone de instalaciones, documentos, personal y maquinaria, acordes para la elaboración de este tipo de productos.

La mayoría de las drogas administradas por vía oral tienen hoy en día, mayor importancia en la industria farmacéutica. Sin embargo, debido a la cantidad de operaciones para fabricar las formas farmacéuticas sólidas, existe mayor probabilidad de cometer errores en la producción (Basualdo, 2005), por lo tanto, una optimización en este sector influirá de manera importante en la calidad de los productos.

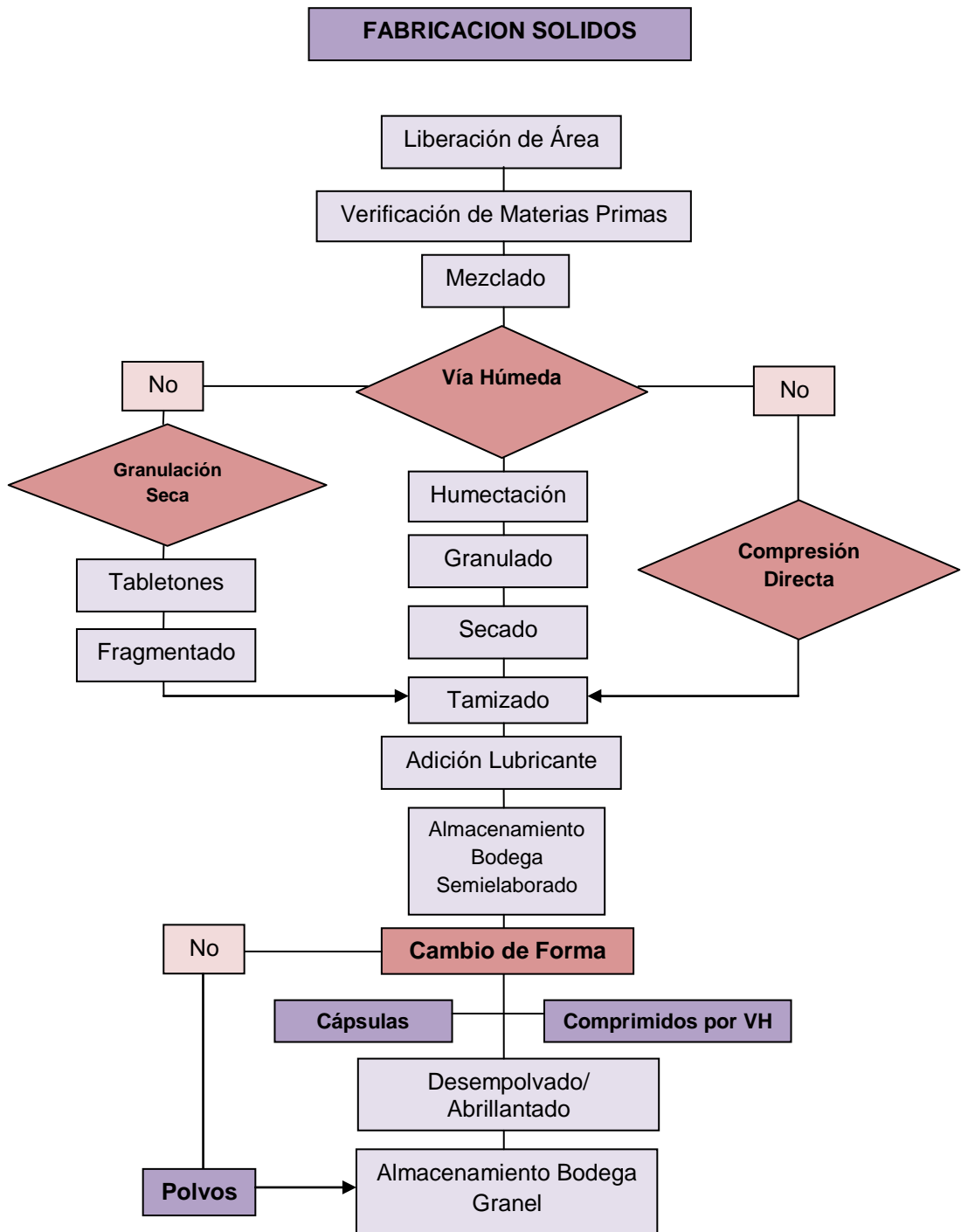
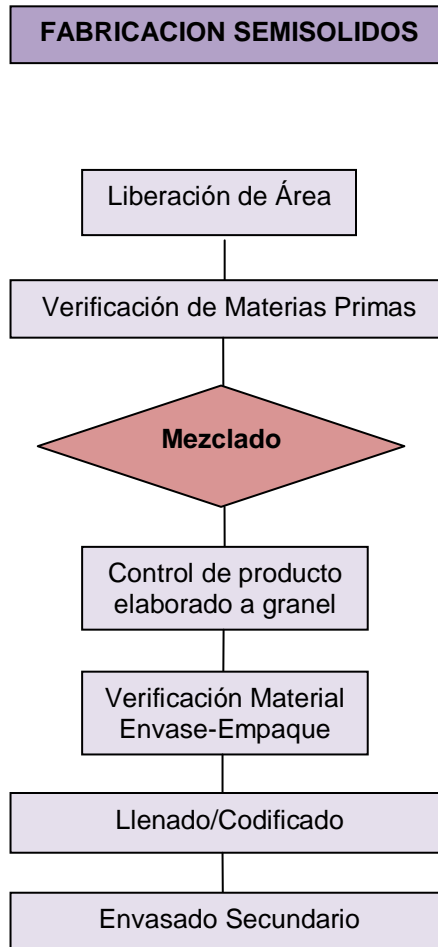


Figura 2. Métodos de Fabricación de Formas Farmacéuticas Sólidas

Las preparaciones farmacéuticas semisólidas, son formulaciones destinadas a su aplicación externa sobre la piel o ciertas mucosas, para una acción, generalmente, local ya sea con fines terapéuticos (antiinflamatorios) o con fines cosméticos (hidratante de la piel) (Vila, 2001). Son productos que están constituidos por una base, simple o compuesta, donde se disuelven o dispersan uno o más principios activos.

En la sección de semisólidos de Knop Laboratorios, se fabrican los productos según la metodología común expresada en la figura N°3, distinguiendo varias categorías de preparaciones semisólidas como cremas, ungüentos y geles. Los productos con la más alta rotación en la empresa, son los que se fabrican con mayor frecuencia, y corresponde a las cremas y los ungüentos (Ibaceta, 2009).

Según la Farmacopea Europea (PhEur, 2008), durante la fabricación de estas formas farmacéuticas, se debe garantizar que tengan las propiedades reológicas definidas, procediendo a realizar ensayos no obligatorios (viscosidad). Además, para preparaciones que contengan uno o varios principios activos que no estén disueltos en la base (emulsiones o suspensiones), se debe tomar las medidas oportunas para confirmar la homogeneidad de la mezcla. En el caso de preparaciones semisólidas que contengan partículas dispersas, se debe controlar y adecuar el tamaño de las partículas al uso deseado, y finalmente que durante la fabricación, envasado, conservación y distribución de las preparaciones semisólidas para aplicación cutánea, se tiene que garantizar la calidad microbiológica del producto.



**FIGURA 3. Proceso de Fabricación Común para Formas Farmacéuticas Semisólidas**

Cada una de las actividades realizadas por la industria farmacéutica, ha sido planificada y desarrollada con el propósito de obtener productos de calidad. Para esto, se han establecido procesos, procedimientos, documentos y proporcionado recursos.

La documentación es la base en un Sistema de Gestión de Calidad y debe estar relacionada con todos los aspectos de las B.P.M. Estas normas en conjunto con las NCh e ISO 9001:2008, exigen que el sistema se encuentre documentado, con el fin de facilitar el entendimiento de cada uno de los procesos que se realizan, el establecimiento de las especificaciones de los materiales y métodos de fabricación e inspección, como también los procedimientos y las condiciones de trabajo apropiadas (Londoño y Rozo, 2007). Además, la documentación contribuye a proporcionar evidencias objetivas, además de repetitibilidad y trazabilidad; y según las B.P.M, también aseguran que todo el personal sepa qué hacer y cuándo hacerlo, y que las personas autorizadas tengan toda la información necesaria para liberar el producto.

Los documentos deben ser diseñados, revisados, aprobados y distribuidos, de tal forma que contengan la información relevante de la fabricación y de los procedimientos. La documentación del Sistema, adquiere una estructura jerárquica, conocida como “*Pirámide de la Documentación*” (Ver Figura 4). En el nivel más alto de esta pirámide, se presenta el **Manual de Calidad**, que describe el sistema en concordancia con la política y los objetivos de calidad.



FIGURA 4. PIRAMIDE DE LA DOCUMENTACION

En un segundo nivel, se tienen los **Documentados Descriptivos**, que describen actividades, es decir, el cuándo, cómo y quién, entre otros, de los procesos y operaciones. Finalmente, los dos últimos escalones se pueden considerar un solo tercer nivel, donde se ubican los **Instructivos** que son documentos que describen de forma más detallada el “cómo” desarrollar una tarea en particular; y los **Formularios y Registros**, que proporcionan evidencia de la realización de las actividades, al registrar los datos que se van tomando durante la ejecución de las tareas. Aquí se incluyen las hojas o planillas para el registro de datos de lotes procesados, y los libros de registro de equipos (Cortes, 2008).

Las B.P.M disponen que la calidad esté incorporada en un producto, y que éste no solo haya sido controlado una vez terminado. Por lo tanto, se asegura que el producto cumpla las especificaciones finales y que se ha elaborado utilizando los mismos procedimientos, bajo idénticas condiciones, una y otra vez. Esto puede ser controlado, mediante procedimientos escritos; en forma de Protocolos, Procedimientos Operativos Estándar (POEs) o Fórmulas Maestras, que se clasifican como documentos descriptivos tipo instrucción que describen todas las tareas a realizar en un proceso completo de fabricación y control (WHO, 1998).

Un Procedimiento se caracteriza por describir, en detalle, para lograr un control adecuado de las actividades, responsabilidades, autoridades e interrelaciones del personal que administra, desempeña, verifica o revisa el trabajo que afecta la calidad, haciendo explícito las diferentes actividades que deberán ser desempeñadas y la documentación a ser utilizada (Monroy y Otálora, 2008).

Los Procedimientos Operativos Estándar (POEs), son descritos por la OMS como escritos autorizados que comprenden instrucciones para realizar operaciones para un producto o material determinado, como también para manejo, mantenimiento y limpieza de equipos; comprobación; limpieza de instalaciones, y control ambiental; muestreo e inspección. Estos procedimientos documentan una actividad repetitiva de una organización, proporcionando a los individuos la información necesaria para realizar un trabajo de manera adecuada (EPA, 2007). Además, indican el procedimiento a seguir, la persona responsable que lo ejecutará y por quién será supervisada, es decir, aseguran que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuando hacerlo. Conjuntamente, aportan información necesaria para decidir la liberación de un lote de medicamentos; y proporcionan a las autoridades los medios para investigar la historia de un lote posiblemente defectuoso (Cortes, 2008).

Los POEs siguen un formato científico y se desarrollan con la visión de que serán utilizados por personal entrenado en los procedimientos. Estos deben contener instrucciones específicas, claras y concisas, en orden secuencial incluyendo los trabajos que se deben hacer antes de comenzar el procedimiento principal, así como las instrucciones para el registro y notificación de los resultados. El principio básico detrás de estos documentos es que *“si no está escrito, no está hecho”*; significa que si se realiza la operación, debe existir un registro firmado y fechado de que fue hecho con un procedimiento correcto y verificado por una persona capacitada. El desarrollo y uso de los POEs, minimiza la variación y promueve la calidad mediante la aplicación coherente de un proceso o procedimiento.

El control y la evaluación del sistema de documentación, incluyendo los POEs, es un importante instrumento de gestión que permite una evaluación continua de los cambios, realizando revisiones y modificaciones cada vez que existe un cambio en un proceso. Así, se continuará cumpliendo las especificaciones, se eliminará lo innecesario o redundante y mejorarán los procedimientos o procesos, para asegurar que éstos procedimientos y las políticas siguen estando actualizados y son apropiados, o para incluso determinar si los POEs son necesarios (EPA, 2007).

La OMS a nivel mundial y el Instituto de Salud Pública (ISP), organismo fiscalizador de los laboratorios de producción en Chile, han dispuesto como obligatorio el uso de POEs para cualquier instalación de producción, con el propósito de asegurar calidad, eficacia y seguridad en la elaboración de medicamentos.

Cada una de las actividades llevadas a cabo en Knop Laboratorios, está respaldada por un sistema documental continuamente evaluado y controlado. La optimización de los POEs, verificando el cumplimiento de los procedimientos y de las normas de calidad, identificando los cambios y desviaciones ocurridos durante la ejecución de las etapas de fabricación de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas, contribuiría a la mejora continua del sistema.

Optimizar se define como: **“obtener una eficiencia máxima del proceso manteniendo el estándar de calidad”** (Pepper, 2011). La optimización es un procedimiento permanente, que se enfoca en el mejoramiento continuo de los distintos procesos desarrollados en la industria farmacéutica.

La necesidad de mejora afecta a todos los procesos, pero siempre requerirá identificar cuáles de dichos procesos precisan ser mejorados en primer lugar. Ésta mejora se puede producir de dos formas, de manera continua o mediante una reingeniería de procesos que optimiza mediante un cambio radical del proceso. En cambio, la mejora continua de procesos, optimiza los procesos existentes mediante mejoras incrementales y la eliminación de operaciones que no aportan valor añadido (Membrado, 2002). Hoy en día, siempre se intenta optimizar porque esta acción aporta ventajas o mejoras sin alterar las especificaciones fundamentales de un proceso (dosis y biodisponibilidad, entre otros). Esto permitiría aumentar la producción manteniendo o mejorando la calidad de los productos, minimizar los costos de fabricación, disminuir los tiempos de desarrollo tanto del producto como del proceso, junto con garantizar la eficacia y seguridad mediante el cumplimiento estricto de las normas de fabricación.

Un procedimiento óptimo es aquél que permite obtener un producto de calidad establecida al mínimo costo. Lo anterior, es interesante no sólo desde un punto de vista farmacéutico, sino que la optimización es imprescindible para cualquier proyecto (García, 2001).

Mejorar la calidad de los productos y elevar al máximo la eficiencia de los procesos, permitirá un exitoso crecimiento y la optimización de la productividad. Así, las empresas que buscan potenciar y fortalecer sus negocios, realizan enormes esfuerzos por reducir al mínimo las equivocaciones, especialmente las relacionadas al proceso de producción, tratando de realizar un continuo mejoramiento y de asegurar la calidad de sus productos, Knop Laboratorios se ha preocupado de optimizar permanentemente sus diversos procesos productivos, al buscar oportunidades de mejora y solucionar las dificultades asociadas a ellos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Optimizar los Procedimientos Operativos Estándar (POEs) de fabricación de las secciones de sólidos y semisólidos de un laboratorio farmacéutico.

### **Objetivos Específicos**

- Evaluar los procedimientos operativos estándar (POEs) e instructivos vigentes en las secciones.
- Analizar e identificar puntos críticos que se presentan en las secciones del área de producción de Knop Laboratorios, seleccionando aquellas que tengan oportunidad de mejora.
- Establecer un plan de mejora con el fin de obtener ahorros de costos, energía y tiempo.
- Desarrollar un programa de seguimiento de las mejoras implementadas.
- Capacitar a los operarios en lo referente a las mejoras establecidas en las secciones.

### **3.- METODOLOGIA**

#### ***3.1- Diagnóstico de Situación de las Secciones de Sólidos y Semisólidos***

Se evaluaron las etapas de fabricación de cada sección, verificando el cumplimiento de POEs, planillas e instructivos de fabricación; las competencias y actividades del personal y el cumplimiento de las normas GMP e ISO-NCh 9001:2008, en lo relacionado a la documentación de desviaciones de procesos y/o No Conformidades.

##### ***3.1.1 Recopilación de información***

El seguimiento al proceso de fabricación de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas, fue realizado durante los meses de Abril y Mayo del 2012. La supervisión de las actividades en forma paralela en ambas secciones, permitió la recopilación de la información, que fue obtenida por medio de:

- Verificación de Planillas de Fabricación, otorgando mayor énfasis al control de los procedimientos y a los registros realizados en ellas.
- Observación directa de las actividades realizadas por los operarios.
- Comentarios y observaciones aportadas por los operadores sobre los principales problemas o desviaciones, que se presentan durante los procesos de fabricación de cada producto.
- Revisión de los POEs e instructivos durante los procesos de fabricación.

Para la recolección de la información se diseñó y aplicó un Check-List, que controló el cumplimiento de las actividades especificadas para las secciones de sólidos y semisólidos, registrando por separado las desviaciones o los problemas observados durante la fabricación.

Por esto, el seguimiento a las secciones se organizó en 3 etapas.

### 3.1.2 Requerimientos para planillas de fabricación según D.S N°3/2010

Se verificó el cumplimiento de los requisitos establecidos en los artículos 138°, 139° y 140° del D.S N°3/2010, sobre Planillas de Fabricación.

### 3.1.3 Evaluación actividades previas a la fabricación de los productos

En segunda instancia se constataron las actividades previas a la fabricación.

### 3.1.4 Evaluación de las actividades realizadas en la etapa de fabricación de las secciones de sólidos y semisólidos.

Para finalizar, la evaluación de las desviaciones generadas durante las etapas de fabricación de ambas secciones, se llevó a cabo empleando el método de diagnóstico de problemas "5M", que considera causas posibles asignadas a materias primas, medio ambiente, maquinaria, mano de obra y método.

Esta información permitió reflejar el grado de cumplimiento de los POEs, entre otros documentos; y la forma en que se ejecutan las operaciones establecidas para la elaboración de los productos.

## **3.2- Definición de Puntos Críticos**

### **3.2.1 Clasificación de productos**

Se realizó un seguimiento a 79 productos, los que fueron clasificados por sección, seleccionando aquellos que presentaron alguna desviación durante su fabricación. Posteriormente, estos productos con desviaciones se agruparon bajo la etapa de fabricación donde presentaron el o los problemas. Cabe destacar que el total de productos perteneciente a la sección de sólidos, inicialmente se clasificó según el método de preparación de comprimidos empleado: vía seca o vía húmeda.

### **3.2.2 Determinación de Puntos Críticos**

Existen puntos o fases de un proceso que pueden afectar, en forma conjunta o individual, a la calidad intrínseca del producto final o bien al rendimiento y/o costos del proceso. En el 2004, Lemus señala que estos factores se pueden controlar para minimizar o eliminar riesgos de dicho proceso. Por esto, es conveniente analizarlos y hacerles un permanente seguimiento, a fin de efectuar los cambios que se ameriten (Medina y col., 2005).

Con el fin de detectar los principales problemas y puntos críticos alterados o que interferían tanto en los POEs como en los procesos, se realizó un análisis enfocado en agrupar las principales desviaciones que se generaron en la documentación y en las actividades realizadas por el personal de ambas secciones.

Posteriormente, una vez detectadas las etapas que presentaron dificultades, se emplearon herramientas que permitieron identificar las posibles causas, como es la técnica de Diagrama de Causa-Efecto. De esta forma, se elaboró una gráfica de Pareto, con el fin de priorizar los problemas a intervenir para optimizar los POEs de fabricación (Ruiz, 2009).

### ***3.3 Diseño del Plan de Mejoras***

Previo a la optimización de los POEs de fabricación y una vez seleccionados los principales problemas a resolver, fue necesario confeccionar un plan de mejoras. Éste plan se ideó con la finalidad de implementar acciones, principalmente preventivas, para disminuir o evitar las desviaciones en ciertos productos, siguiendo con la política de mejora continua de la empresa.

#### ***3.3.1 Implementación de las Mejoras***

Para implementar las acciones de mejoras, fue necesario cumplir con los siguientes pasos:

- Se propusieron acciones para subsanar las dificultades detectadas, las que en conjunto con el Director Técnico (DT) fueron evaluadas para establecer su viabilidad y se seleccionaron aquellas posibles de realizar.
- Finalmente, se asignaron las responsabilidades a los encargados de efectuar las acciones de mejora, como también se determinó el tiempo de implementación de cada una de ellas.

### 3.3.2 Definición de Productos a Optimizar

Para definir los productos a optimizar, se utilizó el criterio de “peor caso”, en aquellos productos que presentaron las desviaciones más importantes en los puntos críticos y que mediante la aplicación de acciones preventivas y/o correctivas, se podía eliminar o evitar la causa que origina el problema y con ello conseguir la optimización del correspondiente POE. Se ha establecido que el producto seleccionado debe ser representativo del proceso de fabricación (Ibaceta, 2009), para ello, los productos se seleccionaron considerando la rotación, su importancia, como también frecuencia y severidad del problema.

a) *Sección Sólidos*: Se analizaron las etapas críticas de cada metodología de fabricación, seleccionando los productos según los problemas presentados.

- *Vía Húmeda*:

Como se visualiza en la tabla N°1, durante la humectación hubo mezclas en las que se sobrepasaba la capacidad del equipo, lo que generó problemas porque las materias primas a utilizar no llegaron fraccionadas a la sección. Por lo anterior, se revisaron los POEs, la realización del procedimiento por el personal y los principales puntos donde se produjeron desviaciones en esta etapa.

En la etapa de secado, los problemas se relacionaron con tiempos prolongados de secado de las mezclas y falta de remoción de ellas, ya que durante su estancia en las estufas, se forman costras o aglomerados de gránulos que dificultan la pérdida de humedad.

Durante la compresión, los problemas de pegado de la mezcla en los punzones y/o tolva de la comprimidora, se asocian a un exceso de humedad en el granulado seco.

**Tabla N°1:** Productos a optimizar de acuerdo a las etapas críticas en la fabricación por VH.

Operación	Productos	Problema
Granulación	A y D	Uso elemento auxiliar no adecuado
Humectación	A, B y C	Rebalse de Equipo
Secado	A y D	Prolongada permanencia de mezclas en secador
Compresión	D	Pegado de la Mezcla a Tabletera

- *Vía Seca:*

La tabla N°2 indica que durante el mezclado, ocurren principalmente modificaciones a ciertas etapas de los procedimientos, debido a problemas de sobrellenado del mezclador planetario.

**Tabla N°2:** Productos a optimizar de acuerdo a las etapas críticas detectadas en la fabricación por VS

Operación	Producto	Problema
Mezclado	1	Atascado del mezclador planetario, pérdidas de mezcla y aumento de tiempo de mezclado
Compresión	2, 3	Comprimidos con polvo en su superficie, sin abrillantado

- Rotación de productos en la Bodega de Semielaborados

Existe desorden al momento de la salida de productos desde la Bodega de Semielaborados hacia las tableteras o la encapsuladora. Por esto, el seguimiento de los productos comprobó un almacenamiento por períodos extensos y la no aplicación del sistema de rotación de stock establecido por el laboratorio, conocido como FIFO (*First in, First out*) que significa que el primero que ingresa es el primero que sale, es decir, garantiza que las existencias más antiguas serán despachadas antes que los lotes más recientes (West, 2006).

b) Sección Semisólidos

Durante la revisión de las planillas de fabricación de la sección, en algunos productos, se detectó la necesidad de modificar o incorporar ciertos detalles a los procedimientos porque se determinó que una desviación en ellos, constituirían oportunidades de mejora por el beneficio que proporcionaban al evitar Productos No Conformes (PNC) y disminuir los tiempos de fabricación. La Tabla N°3 indica los problemas que constituyeron una oportunidad de mejora

**Tabla N°3:** Productos a optimizar de acuerdo a las etapas críticas detectadas durante la preparación de mezclas semisólidas.

Etapa	Producto	Procedimientos
Preparación de Mezclas	a	Disolución metilparabeno en agua desmineralizada caliente
	b, c	POE de fabricación no indica mezclador a utilizar  Tiempo de homogenización insuficiente durante el mezclado de agua, óxido de zinc y talco

- Revisión y actualización de Fórmulas Maestras

La fabricación de productos farmacéuticos necesita, según exigencias de las GMP, contar con instrucciones escritas sobre las etapas del proceso productivo. Basado en estos requerimientos existen, las Fórmulas Maestras que son documentos en los que se establece la Fórmula Cualitativa-Cuantitativa del producto, así como los materiales de envase-empaque, incluyendo descripciones de las precauciones y operaciones de fabricación, envasado y acondicionamiento, como también controles específicos que garanticen la producción de una cantidad específica del producto según estándares de calidad. Por otro lado, se cuenta con Planillas de Producción, que son documentos empleados para registrar el procesamiento de cada lote fabricado y que se basan en partes pertinentes de la fórmula maestra aprobada que está vigente. El registro de la información, será en el momento en que cada acción se lleva a cabo, indicando la fecha y la hora de inicio y término de las actividades junto con los nombres y las firmas de los responsables.

En este trabajo, se realizó una revisión de los procedimientos especificados en la etapa de fabricación, tanto en las planillas modelos como en las planillas maestras de productos de las secciones de sólidos y semisólidos, con el fin de determinar si era necesaria introducir alguna modificación en ellas.

En la tabla N°4 se detallan las actividades ejecutadas para la revisión y actualización de la etapa de fabricación de las fórmulas maestras de ambas secciones.

**Tabla N°4:** Actividades y parámetros evaluados de las Planillas de Producción y Fórmulas Maestras de las Secciones de Sólidos y Semisólidos

PLANILLA/FORMULA	ETAPA EVALUADA	ACTIVIDAD
Planilla de producción	Fabricación	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Revisión de formato</li> <li>2. Revisión de la secuencia y orden de ejecución de la fabricación</li> <li>3. Actualización de procedimientos</li> </ol>
Maestra		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Revisión de formato</li> <li>2. Revisión de las instrucciones</li> <li>3. Revisión de la secuencia de ejecución de la actividad</li> </ol>

- Modificación de POEs de la Sección de Semisólidos: Se determinó que algunos POEs correspondientes a productos de la sección de semisólidos necesitaban cambios en sus procedimientos de fabricación, por lo que se procedió a su modificación.

### 3.3.3 Capacitación

Se efectuaron 2 capacitaciones al personal, una en cada sección, destinadas a reforzar deficiencias identificadas durante el diagnóstico, las que generaron o presentaron riesgo de ocasionar desviaciones en el proceso. Además, se incorporó dentro de los tópicos a tratar, información relacionada con las mejoras implementadas en los procedimientos de fabricación de ciertos productos, como una forma de socializar con el personal los cambios realizados.

Estas capacitaciones se implementaron como una acción preventiva frente a una posible desviación del proceso. Según la sección, la capacitación se dividió y se enfocó a los siguientes ámbitos:

### ***a) Capacitación Sección Sólidos***

- Reforzar las normas GMP que deben ser aplicadas para evitar las deficiencias observadas en la sección.
- Analizar aspectos relativos a la documentación asociada al proceso de fabricación (POEs, instructivos, formularios), y a la existencia de normas básicas para un correcto registro de datos y los problemas asociados a su incumplimiento.
- Definir el concepto de desviaciones de proceso y el procedimiento a seguir en caso de detectarlas. Además, se dieron a conocer las acciones implementadas en la sección para las desviaciones encontradas durante este trabajo.
- Destacar el procedimiento a seguir para realizar una modificación a la Fórmula Patrón.

### ***b) Capacitación Sección Semisólidos***

- Revisión de los aspectos generales de las GMP y normas relativas a la documentación asociada al proceso de fabricación (POEs, instructivos, formularios), y a la existencia de normas básicas para un correcto registro de datos y los problemas asociados a su incumplimiento.
- Definir el concepto de desviaciones de proceso y el procedimiento a seguir en caso de detectarlas. Además, se dieron a conocer las acciones implementadas en la sección para las desviaciones encontradas en este trabajo.
- Informar y analizar las modificaciones a las planillas de fabricación que se deben implementar para optimizar los POEs de fabricación y los procesos de fabricación.

Al término de cada capacitación se realizó una evaluación, que consistía en un set de preguntas de desarrollo y alternativas, con el fin de verificar si los operarios comprendieron e interiorizaron los conceptos expuestos. Estas evaluaciones fueron calificadas y aprobadas de acuerdo a los límites de aprobación exigidos para cada sección.

### ***3.4 Seguimiento a las mejoras implementadas***

Inicialmente se establece un período de seguimiento de 2 meses, sin embargo, éste se cumplió parcialmente, ya que sólo fue posible supervisar una parte de las mejoras realizadas y por un período de tiempo menor al establecido. No obstante, se comprobó y controló la efectividad a corto plazo, de alguna de las acciones ejecutadas, lo que permitió comparar la situación al inicio del trabajo, con la obtenida luego de solucionar los desvíos más importantes.

## 4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 *Diagnóstico de las Secciones de Sólidos y Semisólidos*

Las verificaciones realizadas durante el diagnóstico, proporcionaron una visión de cada sección con respecto al cumplimiento de parámetros y/o especificaciones establecidas para los métodos de fabricación, documentos y actividades del personal, entre otros. De los resultados obtenidos, se identificaron las principales dificultades durante la elaboración de los productos, las que constituyeron la base de las acciones llevadas a cabo para optimizar los POEs de las secciones de sólidos y semisólidos.

A continuación, se exponen los resultados obtenidos luego del seguimiento a las secciones:

#### 4.1.1 De los requerimientos para planillas de fabricación según D.S.

N°3/2010 Los resultados obtenidos con la aplicación de un Check-List, demostraron el cumplimiento de todos los requerimientos exigidos en los artículos 138°, 139° y 140° del D.S N°3/2010.

#### 4.1.2 De la evaluación de las actividades previas a la fabricación de los productos

A continuación, se muestra en la tabla N°5, que al evaluar ambas secciones, se estableció el cumplimiento de los requisitos detallados en los instructivos de fabricación de la empresa, en conformidad con las normas GMP.

**Tabla N°5:** Evaluación de actividades previas a la etapa de fabricación de las secciones de sólidos y semisólidos

	<b>SÓLIDOS</b>	<b>SEMISOLIDOS</b>
<b>Actividades</b>	<b>Cumple</b>	<b>Cumple</b>
Requerimientos de equipos y materiales	√	√
Vestimenta de los operadores	√	√
Liberación del área	√	√
Registro correcto de datos prefabricación	√	√

Aunque los resultados obtenidos son positivos, se consideró oportuno un reforzamiento y recordatorio sobre la importancia de cada una de estas actividades, tanto para el cumplimiento de las normas de fabricación como para asegurar la calidad de los productos.

#### 4.1.3 Evaluación de las actividades realizadas en la etapa de fabricación de las Secciones de Sólidos y Semisólidos.

A continuación se presentan los resultados de la evaluación realizada a las desviaciones registradas en cada sección supervisada.

- **Sección Sólidos**

Los resultados registrados señalan los principales factores que no cumplen en la etapa de fabricación de esta sección. Esto permitió dirigir la optimización hacia una revisión, análisis y modificación de los POEs, instructivos y fórmulas maestras, junto con las actividades del personal, con el fin de idear acciones que contribuyan a la mejora continua en la empresa.

A continuación, la tabla N°6 expone los resultados obtenidos luego de la evaluación a las etapas de fabricación de formas farmacéuticas sólidas, indicando los parámetros alterados, debido a dificultades por la ausencia de equipos, algunas deficiencias en las actividades realizadas por el personal y la falta de modificaciones a los POEs de fabricación.

**Tabla N°6:** Evaluación del diagnóstico en sección sólidos por método 5M

PARAMETRO	CUMPLE	NO CUMPLE
MATERIA PRIMA	√	
MEDIO AMBIENTE	√	
MAQUINARIA		X
MANO DE OBRA		X
METODOLOGIA		X

- **Sección Semisólidos**

La tabla N°7 expone los resultados del diagnóstico inicial que señalaron los factores implicados en la etapa de fabricación, donde se produjeron las principales desviaciones.

**Tabla N°7:** Evaluación del diagnóstico en sección semisólidos por método 5M

PARAMETRO	CUMPLE	NO CUMPLE
MATERIA PRIMA	√	
MEDIO AMBIENTE	√	
MAQUINARIA	√	
MANO DE OBRA		X
METODOLOGIA		X

Considerando estos resultados se recomendó, que era necesario reforzar los conocimientos del personal sobre el cumplimiento de los POEs de fabricación, con el fin de garantizar un control y una trazabilidad durante la misma.

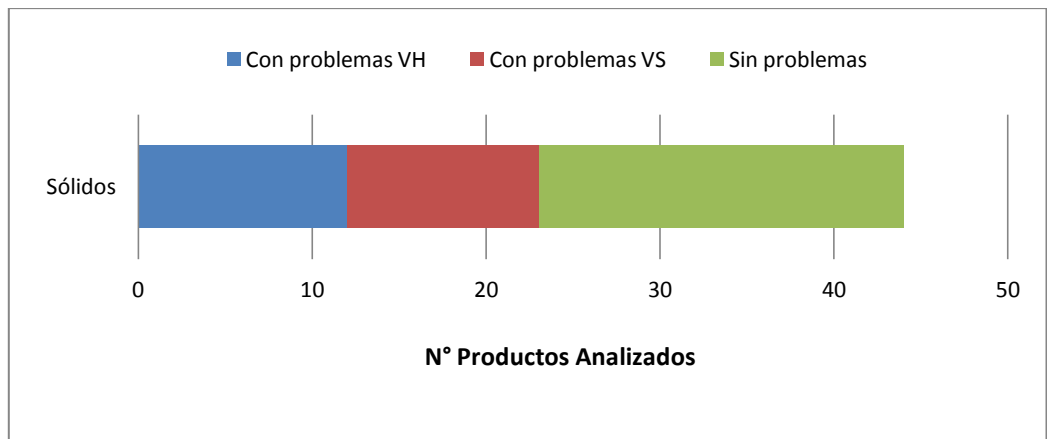
## 4.2 Definición de Puntos Críticos

### 4.2.1 Clasificación de los productos

Se realizó un seguimiento a 79 productos; 44 de ellos correspondientes a la sección de sólidos y 35 de la sección de semisólidos. Posteriormente, se seleccionaron aquellos que presentaron alguna desviación durante su fabricación. A continuación, se presentan la clasificación realizada en las secciones de sólidos y semisólidos.

- **Clasificación de productos de la Sección Sólidos**

Los 44 productos que correspondieron a la sección de sólidos, 19 de ellos fueron fabricados por vía húmeda y 25 por vía seca, siendo éste último el principal método de fabricación controlado. Como se muestra en la gráfica N°1, posterior al estudio de cada método de elaboración de las 44 Formas Farmacéuticas Sólidas, se identificaron 23 productos que presentaron problemas durante su fabricación, de los cuáles 11 fueron fabricados por vía seca y 12 fabricados por vía húmeda.

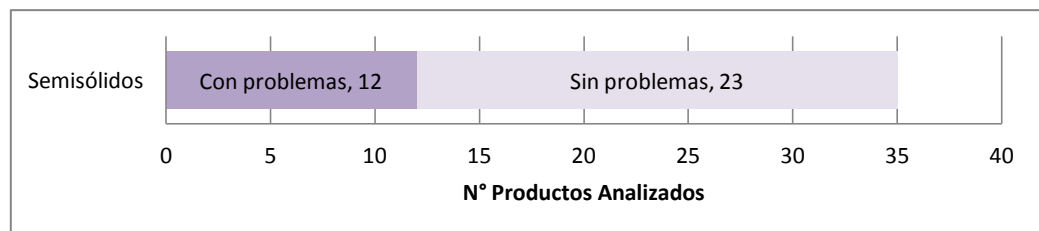


**Gráfico N°1:** Productos con y sin desviaciones en la sección de sólidos.

- **Clasificación productos de la Sección Semisólidos**

El lay-out del laboratorio farmacéutico, esquematiza la sección de semisólidos como semisólidos cosméticos, farmacéuticos y óvulos y supositorios. Del total de 35 productos supervisados, 22 corresponden a semisólidos farmacéuticos, 8 a semisólidos cosméticos y los 5 restantes a productos fabricados en semisólidos óvulos y supositorios.

Como muestra la gráfica N°2, de 35 productos semisólidos analizados, 23 de ellos fueron fabricados sin ningún problema, mientras que 12 de ellos presentaron anomalías durante su preparación.



**Gráfico N°2:** Productos con y sin desviaciones en la sección de semisólidos.

#### 4.2.2 Puntos Críticos en cada sección

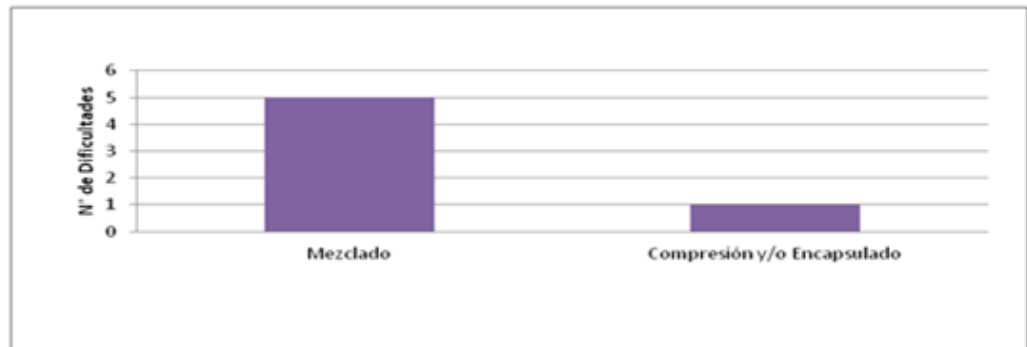
Se definieron los puntos críticos asociados a las principales desviaciones del proceso de fabricación de ambas secciones.

##### 4.2.2.1 Sección Sólidos

Se determinaron las etapas del proceso de fabricación donde se produjeron las dificultades, dependiendo si el producto se elaboraba por vía seca o por vía húmeda.

- *Fabricación por Vía Seca:*

En el gráfico N°3, se detallan las etapas de la fabricación de comprimidos y cápsulas, con mayor número de dificultades.



**Gráfico N°3:** Dificultades detectadas por etapas durante la fabricación por vía seca.

El análisis de causa y efecto se empleó para analizar los problemas, a fin de determinar las posibles causas que provocan. Por ello, se usó el diagrama de causa-efecto (Ver Anexo 1) y el posterior diagrama de Pareto (Ver Anexo 2), permitieron evaluar las principales causas que provocaron los problemas y posteriormente, priorizaron las soluciones.

Los principales problemas identificados en cada etapa de la fabricación por vía seca, se registraron en:

- **Mezclado**

Llenado del mezclador Artofex N°1 por sobre su capacidad, generando pérdida de producto, problema de atascado del equipo y modificaciones de tiempos de mezclado, asociadas al exceso de producto.

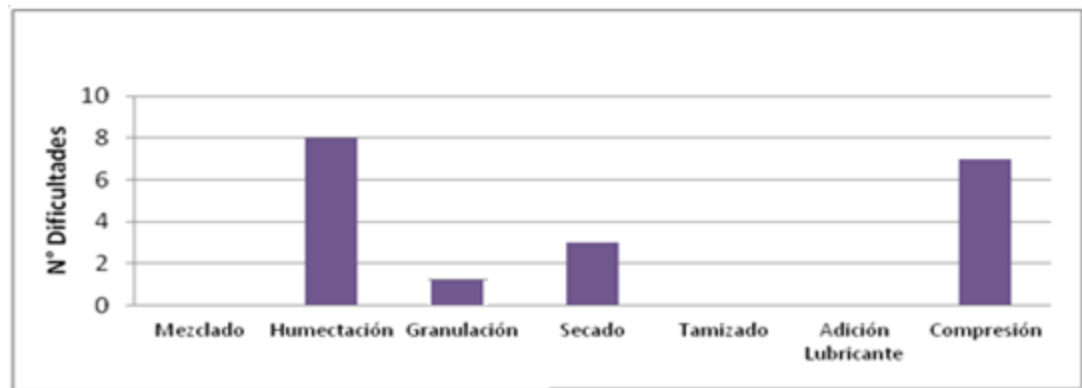
- **Compresión**

Presencia de polvo en producto terminado por incumplimiento del procedimiento de despolvado y abrillantado de ellos.

- *Fabricación por Vía Húmeda*

Durante la fabricación de comprimidos por vía húmeda, los puntos que exhibieron mayor cantidad de problemas, correspondieron a: Humectación, Granulación, Secado y Compresión. Por otra parte, las etapas de Mezclado, Tamizado y Adición de Lubricantes, no registraron grandes dificultades.

A continuación, la gráfica N°4 detalla las etapas del proceso de fabricación con mayor número de desviaciones.



**Gráfico N°4:** Etapas con importantes dificultades durante fabricación por vía húmeda.

Al igual que la fabricación por vía seca, para determinar las posibles causas de las dificultades identificadas por vía húmeda, se empleó el diagrama de causa-efecto (Ver Anexo 1) y para priorizar las soluciones, el diagrama de Pareto (Ver Anexo 2).

Las etapas de la fabricación de comprimidos por vía húmeda, identificadas como puntos críticos, corresponden a:

### ***Humectación***

- El POE de fabricación indicaba adicionar fracciones de MPs, las que no vienen fraccionadas desde Bodega de Materias Primas (BMP), lo que complica la homogeneidad de la humectación en la mezcla y se producen problemas de rebalse de equipos.

### ***Secado***

- Tiempos prolongados de secado de la mezcla, que se relacionan directamente con una adición excesiva de solución humectante.
- Formación de costras en la superficie de la mezcla, lo que dificultó el secado del interior del granulado.

### ***Compresión***

- Características higroscópicas de las mezclas, causan problemas en los parámetros de peso y dureza debido al pegado de la mezcla a la tabletera, requiriendo adicionar más lubricantes.

### **• *Sección de Semisólidos***

La etapa de fabricación supervisada correspondió a la elaboración del producto a granel, donde el mezclado de materias primas registró el mayor número de desviaciones. Posteriormente, al aplicar las herramientas de la calidad ya descritas, se determinó que las principales dificultades a resolver, fueron deficiencias en ciertas actividades de los operarios, falta de modificación de procedimientos dispuestos en planillas de fabricación y desviaciones debido a ajustes realizados a productos no conformes (PNC).

Cabe destacar, que no se modificó la fórmula patrón para los PNC registrados en la sección de semisólidos, debido a que se debía cumplir con un requerimiento establecido al inicio del trabajo, donde no se debía interferir en las características de las mezclas, pues la modificación involucraría un cambio de registro en el ISP, significando numerosos estudios y altos costos para la empresa.

### **4.3 Plan de Mejoras**

El plan de mejoras, se materializó con una serie de propuestas destinadas a lograr una mejora continua en las etapas de fabricación de las secciones de sólidos y semisólidos. Se plantearon 25 propuestas, y de ellas, se implementaron 16 durante Julio y Agosto del 2012, las 9 propuestas restantes no fue posible implementarlas principalmente porque los problemas a solucionar estaban siendo tratados internamente por la empresa o no representaban una prioridad para ella o implicaban costos muy elevados, dificultando la viabilidad de las mejoras.

A continuación, se describen las acciones implementadas indicando el problema detectado con el correspondiente análisis causal. Es importante señalar que las actividades de capacitación propuestas se especificarán con detalle más adelante.

- **Sección Sólidos:** Las primeras acciones de mejora, detalladas a continuación, corresponden a dificultades observadas con la mano de obra durante las actividades previas a la etapa de fabricación. Luego, se dividieron según el método de fabricación empleado.

## ACCION 01

### *Problemas con la mano de obra en la Sección de Sólidos*

- En ocasiones no se realizó la verificación de las Materias Primas (MPs) entregadas por bodega, aún cuando es un requisito de los instructivos y procedimientos establecidos por el laboratorio, y de las GMP. En la verificación, se debían revisar las etiquetas de pesaje, el N° de Planilla y el N° de Serie, entre otros; para evitar confusiones.
- El registro de datos no siempre fue correcto y en paralelo a las actividades realizadas. Además, las desviaciones ocurridas durante el proceso de fabricación, no siempre se registraron.

### **Análisis Causal**

Ocasionalmente la verificación de las MPs, es decir, su revisión y comparación con la Planilla de Fabricación no se llevo a cabo, ya que se observa un reconocimiento netamente visual. Esto demostraría que ciertas actividades son realizadas de memoria y en forma mecánica, pasando por alto posibles cambios en las planillas y detectándolos después de realizados los procedimientos.

Por otra parte, el registro de datos que debía ser efectuado en forma paralela a la realización de las actividades, se hace ocasionalmente, en forma previa a ellas como una forma de terminar pronto las tareas. Cabe señalar que es posible una falta de conocimiento del concepto de desviaciones del proceso y de su identificación y registro.

### **Acción Adoptada 01**

Como se detallará posteriormente en este trabajo, se realizó una capacitación al personal enfocada a reforzar conceptos de POEs, desviaciones de proceso, PNC y fuera de especificación, entre otros; con el fin de que se identifiquen, se informen y se registren. Otro punto importante se relaciona con el buen registro de datos y un recordatorio de las normas GMP, principalmente en lo que respecta a la correcta verificación de MPs previo a fabricación, con el fin de evitar la ejecución de actividades de memoria y la confusión de productos.

### **ACCION 02**

#### ***Problemas con la mano de obra en la Sección de Sólidos***

No uso del buzo dentro del cubículo de compresión.

### **Análisis Causal**

Debido a que los equipos de medición empleados en Control de Calidad se encuentran fuera del cubículo de fabricación, el operario se debía cambiar el buzo cada vez que se realizaba control en proceso, lo que le genera molestia.

### **Acción Adoptada 02**

La desviación sería atribuible a la mano de obra y con el propósito de impedir que se produzca una contaminación cruzada debido a la salida e ingreso fuera del área de fabricación sin la implementación adecuada, se incorpora el uso correcto de vestimenta dentro del temario de la capacitación (Ver punto 4.3.2), para generar conciencia de la importancia del cambio de ropa y de su relación con las normas GMP, aplicando la medida como una forma de prevenir la reincidencia del problema y recordar el contenido de los instructivos de fabricación de Knop Laboratorios.

- **Vía Seca**

<b>ACCION 03</b>
------------------

<b>Mezclado: <i>Llenado del equipo Artofex N°1 por sobre su capacidad</i></b>
---

En la fabricación del **producto 1**, el mezclador se atasca, generando pérdidas de mezcla y prolongando el tiempo de mezclado que está dispuesto en planilla de fabricación.

<b>Análisis Causal</b>
------------------------

Las especificaciones técnicas del manual de operaciones de este mezclador, establecen que su capacidad máxima para producto seco es de 360 kg. Sin embargo, el tamaño del lote corresponde a 384 kg, existiendo una sobrecarga del producto, dificultando el funcionamiento y el mezclado.

<b>Acción Adoptada 03</b>
---------------------------

Se realizó una solicitud de modificación de Fórmula Patrón, específicamente a los 25 min de tiempo de mezclado establecido en el procedimiento, con el fin de evitar la desviación donde incluso se llega a mezclar durante 1 hora. Además, como una forma de capacitar a los operarios, se conversó con el Jefe de Sección, para que la solicitud de modificación sea pedida desde la sección.

Como medida complementaria, se incorporó dentro del temario a tratar en la capacitación realizada en la sección, la metodología a seguir, con el fin de realizar una solicitud de modificación de Fórmula Patrón.

#### ACCION 04

##### Compresión: *Falta de despolvador*

En la fabricación, los **productos 2 y 3**, son calificados como no conforme por presentar polvo y carecer de brillo

##### Análisis Causal

La sección dispone solamente de un despolvador porque el otro equipo se encuentra en mantención. Esto dificultaba el procedimiento de despolvado de comprimidos requerido en la planilla, generando retrasos cuando se trabajaba con dos productos a la vez.

##### Acción Adoptada 04

Se reparó el equipo en mantención, por lo que a la fecha todas las máquinas (tableteras y encapsuladora) cuentan con su propio despolvador, permitiendo la fabricación paralela de productos.

- **Vía Húmeda**

<b>ACCION 05</b>
------------------

<b>Humectación: Materias primas sin fraccionar</b>
--

En ciertos productos, las materias primas no ingresan fraccionadas a la sección

<b>Análisis Causal</b>
------------------------

Cuando el batch de producción excede la capacidad del equipo Mixer (20 L/10 kg), como en el caso de **los productos A, B, C y D**, el POE indica realizar la humectación adicionando tercios de fracción de materias primas. Sin embargo, se pesquisaron productos donde los materiales no llegaron previamente fraccionados desde la Bodega de Materias Primas, siendo el preparador quién realizó el procedimiento mientras humectaba la mezcla, lo que generó problemas de rebalse y homogeneidad de la humectación debido a la inexactitud del fraccionamiento.

<b>Acción Adoptada 05</b>
---------------------------

Se revisó el procedimiento que indica adicionar 1/3 de MP, y se corroboró que ya estaba señalada la entrega en fracciones. Por esto, durante la inducción se señaló a los operarios, que comprobaran que las MPs llegaran a la sección como fracciones de 1/3. Si no se cumpliera, se debe informar inmediatamente, para evitar mezclas con humectación deficiente y problemas de pérdidas de materiales debido al rebalse del equipo.

Se capacitó al personal respecto a la forma de obtener una humectación más eficiente. Se aportó información para que se mejorara el procedimiento de granulación de la mezcla y se evitará la adición excesiva de solución hidroalcohólica.

## **ACCION 06**

### **Granulación: *Uso elemento no adecuado***

El operador a cargo de la preparación, utiliza una estructura auxiliar no adecuada (silla de descanso), para realizar operaciones en altura en las áreas. Cabe destacar que la acción significa un peligro para la integridad física del personal.

### **Análisis Causal**

La humedad de la mezcla provocaba adhesión del producto a la tolva de la granuladora, el que debe ser desprendido manualmente. Sin embargo, la altura a la que se encuentra la tolva complica la acción, siendo necesaria la utilización de un implemento no seguro para despegar el producto de las paredes del manto de dicha tolva.

### **Acción Adoptada 06**

Se adquirió una escalerilla para facilitar la actividad en altura del operario y evitar posibles accidentes. La estructura fue construida con la finalidad de cumplir con los requerimientos GMP sobre las instalaciones, de manera de no generar problemas de contaminación en los productos, y situarla de tal forma de no entorpecer las operaciones, tanto de fabricación como de limpieza.

## **ACCION 07**

### **Secado: *Prolongada permanencia de mezclas en el secado***

En las planillas de fabricación de los productos **B, G y H**, se registran prolongados tiempos de secado debido a una falta de remoción de las mezclas.

### **Análisis Causal**

Luego de una revisión de los instructivos y de los procedimientos, se determinó que los manuales de operaciones básicas de las estufas especificaban una remoción de la mezcla durante su estancia en el secador. Sin embargo, este procedimiento no siempre se realizó. La importancia de la actividad, se basó en que durante el secado se formaron costras o aglomerados de gránulos que dificultaron el proceso, impidiendo la pérdida de humedad desde capas más profundas del producto y por lo tanto, demorando más la obtención del producto final.

### **Acción Adoptada 07**

Se capacitó a los preparadores y al jefe de sección, donde se repasaron las indicaciones señaladas en los manuales y el respaldo bibliográfico detrás de ellas. De esta forma, se cumplirá con la remoción de la mezcla, por lo menos 3 veces al día, para evitar la formación de costras en su superficie y se rotará la posición de las bandejas en el secador, siempre tratando de obtener un secado más homogéneo y más rápido en la totalidad de la mezcla.

Adicionalmente, se propuso incorporar al instructivo de fabricación de sólidos, los dos procedimientos antes señalados, con la intención de detallar la actividad y los responsables de su realización. Estas modificaciones, serán consideradas en la próxima actualización de estos documentos.

## **ACCION 08**

### **Secado: *Posible Contaminación Cruzada durante el secado***

El traspaso de producto desde la granuladora de disco al secador de lecho estático, se realiza con las puertas de las áreas abiertas, por un pasillo de distribución común.

### **Análisis Causal**

Las áreas de producción donde se realiza la granulación y posterior secado, no tienen conexión directa, por lo que para trasladar las bandejas con producto, se debía circular por un pasillo común. Tampoco existe una forma de transferencia que sea más rápida y que evite los riesgos asociados. Esta dificultad generaba retraso en fabricación, además de un esfuerzo físico extra para el operario y principalmente, existe alta probabilidad de contaminación cruzada.

### **Acción Adoptada 08**

Con el fin de evitar una posible contaminación cruzada y, además, obtener un ahorro de tiempo y esfuerzo del operario, se discutió la instauración de un medio que evite el tránsito libre por el pasillo, por lo que se solicitó al jefe de sección el diseño de un carro cerrado que permita el transporte de todas las bandejas en una acción. Este carro debía ser estructurado según especificaciones GMP, de acero inoxidable, resistente a la corrosión y a la oxidación, fácil de limpiar y no poroso.

El riesgo de contaminación cruzada, se evitó como disponen las GMP, al asegurar que las áreas de trabajo y el equipamiento involucrado, se encuentren limpias y libres de cualquier residuo de producto antes de iniciar la siguiente preparación.

## ACCION 09

### En Compresión: *Exceso de humedad del granulado*

En compresión, las mezclas de **B y G** presentan una humedad más elevada que la especificación, lo que ocasiona su pegado a tabletera.

### Análisis Causal

- **Producto B:** El pegado de la mezcla a la tabletera, es una dificultad que sucede, comúnmente, durante la fabricación del producto. La mezcla que presenta alto contenido de humedad, está compuesta por un extracto blando que, por definición, contiene agua o solución hidroalcohólica en un 60% app. Además, se adiciona una dilución homeopática y lactosa 200 Mesh, que pueden contribuir al fenómeno de higroscopicidad.
- **Producto G:** En su planilla de fabricación indica: “*Concentrar G hasta obtener app.8 kg de extracto fluido..*”. Sin embargo, se generó un error durante la concentración, ya que se realizó un ajuste de batch que indicaba reducir la concentración del *Producto G* desde 8 a 7 kg, indicación que fue ejecutada como tal y se obtuvo igual 8,12 kg de extracto.

### Acción Adoptada 09

- Para el **Producto B**, se solicitó la modificación el POE para incorporar un lubricante a la mezcla (Estearato de Magnesio), que actúe sobre la humedad y evite la adhesión del producto a la tabletera. Para esto, se conversó con Jefe de Sección (JS), pues dicha solicitud debía ser realizada desde la sección.
- Se incorporó dentro de la capacitación el proceso de solicitud de Modificación de POE, como un recordatorio a los operarios y al JS sobre el procedimiento que deben hacer para realizar el cambio.
- El problema con el **Producto G**, es netamente por incumplimiento de la modificación realizada en una etapa del POE, como también la posible falta de comunicación de los arreglos efectuados a la planilla de fabricación. Se realizó una capacitación sobre seguimiento y cumplimiento de los procedimientos especificados para cada etapa del proceso de fabricación.

A continuación se expone 2 tablas (N°8 y N°9), que contienen un resumen de las acciones implementadas en la sección, con el propósito de simplificar la información.

## Sección Sólidos

### Vía Seca

**Tabla N°8:** Resumen acciones implementadas en fabricación por VS

Etapa	Problema	Efecto	Causa	Acción
<b>Mezclado</b>	Sobrellenado de Artofex	Atascado de maquinaria	Batch de producción excede la capacidad del mezclador	Solicitud de Modificación de POE, ↑ tiempo de mezclado (de 25 min a 1h)
		Pérdida de mezcla  > tiempo de mezclado		Capacitación
<b>Compresión</b>	Tabletas con polvo y falta de brillo	Incumplimiento de etapa de POE de fabricación	Falta de despolvador	Reparación o compra de un despolvador

### Vía Húmeda

**Tabla N°9:** Resumen acciones implementadas en fabricación por VH

Etapa	Problema	Efecto	Causa	Acción
<b>Humectación</b>	Materias primas ingresan sin fraccionar a la sección	Rebalse del equipo mixer y pérdida de mezcla	Batch de producción sobrepasa la capacidad del equipo mixer	Capacitación
<b>Granulación</b>	Uso de elemento auxiliar no adecuado	Riesgo de seguridad por actividad en altura	Falta de escalerilla	Adquisición del elemento auxiliar
<b>Secado</b>	> tiempos de secado	Costras en la superficie de la mezcla  Retardo en la producción	Incumplimiento de etapas en instructivos	Capacitación
	Producto trasladado abiertamente por pasillo de distribución	Riesgo de contaminación cruzada	Secciones no conectadas internamente	Capacitación Diseño de un carro GMP (en proceso)
<b>Compresión</b>	Exceso de humedad del granulado	Adherencia del producto a tabletera	<i>Producto B:</i> Higroscópico	Solicitud de Modificación en POE para incorporar lubricante
			<i>Producto G:</i> Incumplimiento etapa indicada en POE	

▪ **Sección Semisólidos:**

**ACCION 010**

**Problemas con la mano de obra en la sección**

Alteración del orden de los procedimientos establecidos en las planillas de fabricación durante la preparación de las mezclas. Así también, no se registran desviaciones a procedimientos establecidos en planilla de fabricación.

**Análisis Causal**

La alteración de los procedimientos, generalmente se debe, tanto a una ejecución de memoria de las actividades, como a la necesidad de obtener más rápidamente las preparaciones.

La falta de registro de las desviaciones generadas en los procedimientos, se debería por una dificultad para identificarlas, como también a una falta de conocimiento sobre el tratamiento a seguir cuando se presenta una de ellas.

**Acción Adoptada 010**

Se realizó una capacitación para reforzar la importancia de los POEs y posibles problemas que ocasionan su incumplimiento y una descripción de conceptos de desviación, producto no conforme, fuera de especificación, entre otros, con el fin que puedan identificarlos, informarlos y registrarlos (Ver punto 4.3.2).

## ACCION 011

### En Preparación de Mezclas

Oportunidad de mejora al modificar el procedimiento de disolución del metilparabeno, dispuesto en Planilla de Fabricación del “**Producto a**”.

### Análisis Causal

Los procedimientos de fabricación, establecen: “*Disolver metilparabeno en agua desmineralizada caliente*”. Sin embargo, es posible disolverlo en una tintura, que se encuentra dentro de las materias primas del producto. El procedimiento se basa en que la tintura al ser un extracto alcohólico disuelve más rápidamente al metilparabeno, ya que su solubilidad en alcohol es mayor que en agua (Rowe y col., 2006). Según datos de solubilidad de la USP35,2012 , el metilparabeno es soluble 1:400 de agua, 1:3 de alcohol, como también en 1:30 de agua a 80°C. Esto fundamenta la opción de cambio, ya que el preservante es más soluble en alcohol que en agua.

### Acción Adoptada 011

Se modificaron los POEs para todas las formas farmacéuticas del “**Producto a**”, elaboradas posteriormente. En ellas se cambió el procedimiento de disolución del metilparabeno en agua desmineralizada caliente, por el de disolución en la tintura. Esta modificación se incorporó en la capacitación, informando el cambio realizado y su respaldo bibliográfico.

Por observación de la etapa de fabricación y posteriores conversaciones con el personal, se deduce que la modificación significó una importante disminución en los tiempos y una facilitación de la fabricación.

A raíz de la detección de complicaciones durante la fabricación del “**Producto b**”, se procedió a revisar el POE de fabricación del “**Producto c**”, debido a que el procedimiento de fabricación de ambos es el mismo, pudiendo presentar los mismos problemas. Esto fue confirmado por conversación con el personal y por la observación durante la etapa de preparación de las mezclas.

#### **ACCION 012**

#### **En Preparación de Mezclas**

Los respectivos POEs de los “**Productos b y c**”, no señalan si mezclado debe utilizar mezclador Mixer o Turbo del equipo.

#### **Análisis Causal**

El procedimiento de fabricación, indica incorporar partes o fracciones de óxido de zinc y mezclar por 5 min cada una (lo mismo para la adición del talco), sin señalar si el mezclado debe utilizar el Mixer o el Turbo del equipo. Considerando la cantidad de producto (112,5 kg) y la dificultad de sus componentes para obtener una mezcla homogénea, se necesita un mezclado efectivo y con fuerza, lo que se logra con el mezclador Turbo a velocidad 2.

#### **Acción Adoptada 012**

Se modificaron los POEs de cada producto, añadiendo que luego de incorporar cada una de las fracciones de óxido de zinc, se mezcle accionando el mezclador Turbo en velocidad 2 durante 15 min. El mismo procedimiento se modificó para cada una de las fracciones de talco.

### ACCION 013

#### En Preparación de Mezclas

Al revisar los POEs de fabricación y supervisar la etapa de fabricación de los **Producto b y c**, se identifica que los tiempos de mezclado de ciertos componentes de las mezclas, no permiten una homogeneización de ella.

#### Análisis Causal

Dentro de los procedimientos de fabricación indicados, se tiene:

- *“Incorporar agua desmineralizada, y mezclar por 5 min o hasta estabilización de la emulsión” e,*
- *“Incorporar cada una de las partes de óxido de zinc y mezclar por 5 min” (lo mismo para adición de talco).*

Sin embargo, el tiempo dispuesto no es suficiente para una buena homogeneización de la mezcla, por su elevado contenido de sólidos. Además, en ocasiones se observa talco u óxido de zinc en la superficie.

#### Acción Adoptada 013

El tiempo de mezclado dispuesto para las cantidades de agua desmineralizada (4,25 kg), óxido de zinc (24,33 kg) y talco (27,35 kg), no es suficiente para una óptima homogeneización de la mezcla. Por esto, se realizó la modificación de los POEs de fabricación, aumentando el tiempo de mezclado desde 5 a 10 min para la adición de agua y desde 5 a 15 min por fracción, en el caso del talco y del óxido de zinc, respectivamente.

## ACCION 014

### En Preparación de Mezclas

Durante la fabricación del “**Producto c**”, se determina que al momento de adicionar en un solo procedimiento las cantidades de agua desmineralizada, óxido de zinc y talco; se complica la homogeneidad de la mezcla.

### Análisis Causal

El procedimiento de fabricación del “producto c”, indica: “*Incorporar óxido de zinc, talco y agua desmineralizada y mezclar por 5 min*”. Los 3 componentes deben ser adicionados en un solo paso, lo que sumado al corto tiempo de mezclado (Ver Acción de Mejora N°15), al elevado contenido de sólidos de la suspensión y a la cantidad de materias primas a mezclar (112,50 kg), complica la homogeneización de la mezcla. De esta forma, se podría generar los problemas de estabilidad de la mezcla como la separación de fases.

### Acción Adoptada 014

Se realizó la modificación al POE, de forma que se incluyan las siguientes modificaciones:

- Las cantidades de óxido de zinc (24,33 kg) y la de talco (27,35 kg) deben venir fraccionadas en 3 partes iguales desde la Bodega de Materias Primas, y ser adicionadas fracción por fracción a la mezcla, homogeneizando cada vez.

- Se divide el procedimiento de adición de agua desmineralizada, óxido de zinc y talco en 3 pasos, quedando de la siguiente manera:
  1. Incorporar el agua desmineralizada, y mezclar.
  2. Incorporar cada una de las 3 partes de óxido de zinc, y mezclar c/vez.
  3. Incorporar cada una de las 3 partes de talco, y mezclar c/vez.

Por cada adición se aumentó el tiempo de mezclado (Ver Acción de Mejora N°15).

Estos cambios promovieron la estabilización de la mezcla, logrando una mejor disolución de los componentes y homogeneización del producto.

La estimación de los tiempos de mezclado, se obtuvo supervisando la fabricación de distintos lotes del producto, obteniendo mezclas más estables mezclando a los tiempos determinados en los cambios. Todas las modificaciones realizadas, fueron incorporadas en la capacitación realizada al personal de la sección, principalmente dirigida a los preparadores y al jefe de sección.

En la tabla N°10, se presenta el respectivo resumen de las acciones implementadas en la sección, con el fin de aclarar y simplificar la información anteriormente expuesta.

### **Sección Semisólidos**

**Tabla N°10: Resumen de las acciones implementadas en sección de semisólidos**

<b>Etapa</b>	<b>Problema</b>	<b>Efecto</b>	<b>Causa</b>	<b>Acción</b>	<b>Capacitación</b>
<b>Mezclado</b>	Disolución de metilparabeno en agua caliente	> tiempo de fabricación debido a la espera por calentamiento del agua	No se había revisado POE ni supervisado el proceso de fabricación	Modificación a POE cambiando el procedimiento de disolución del metilparabeno en agua caliente, a disolución en una tintura	√
	POEs de productos B y C no indican mezclador a utilizar	Generan incumplimiento de etapa en planilla de fabricación	Procedimiento no especificado en planilla de fabricación	Modificación a POE especificando tipo y velocidad de mezclador a utilizar	√
	Tiempos de mezclado insuficientes para homogeneización de la mezcla	Visualización de los materiales Productos No Conformes	Alto contenido de sólidos de la mezcla	Modificación a POE, ↑ tiempos de mezclado por fracción adicionada	√
	Adición de talco, agua y óxido de zinc en un único procedimiento	Escasa homogeneidad de la mezcla Ineficiencia en la actividad del mezclado	Alto contenido de sólidos de la mezcla Elevada cantidad de mezcla	Modificación POE, indicando fraccionar las materias primas y adicionarlas individualmente a la mezcla	√

- Seguimiento a la rotación de productos en la Bodega de Semielaborados

Algunas normas para el almacenamiento de productos farmacéuticos, que se encuentran estrechamente vinculadas con las GMP, detallan que materiales y productos deben ser almacenados bajo condiciones que aseguren su calidad y su debida rotación de stock (Flores, 2009). Es por esto, que la empresa se apoya en el sistema de rotación conocido como FIFO (*first in, first out*), que es un método que establece que los productos que primero ingresan son los que primero salen, con el fin de controlar el almacenamiento y el despacho de ellos. Sin embargo, durante el seguimiento realizado durante los meses de Abril y Mayo del 2012 a la sección, se detectó un desorden al momento de la salida de los productos desde la Bodega de Semielaborados hacia las tableteras o encapsuladora, ya que se retiraban mezcla sin considerar el orden de ingreso a bodega, llevando a la acumulación de productos por un período mayor a 1 semana. De los 44 productos supervisados en la sección, 9 de ellos permanecieron en bodega por un período superior a un mes, mientras que el resto tuvo una rotación menor, aunque no siempre ingresaron a compresión o encapsulado el mismo día en que fueron preparados. Es importante destacar que la acumulación de productos va asociada con una indecisión sobre el destino de las mezclas que se devuelven a bodega por no lograr los parámetros de dureza y/o peso, lo que en conjunto genera el desorden explicado.

Considerada la acción N°15 y con la finalidad de cumplir con los procedimientos de almacenamiento del sistema FIFO, se conversó con el Jefe de Sección, quien es el responsable de registrar y controlar el ingreso y salida de las mezclas dispuestas en la bodega. Se pidió informar diariamente el orden de movimiento de las mezclas a los Operadores de Máquinas, para respetar el orden FIFO, salvo que la fabricación del producto sea una necesidad para la empresa. En el caso que un producto se almacene por más de 1 semana, el operario debe pedir instrucciones al Jefe de Producción y/o Director Técnico para decidir prontamente el destino del preparado. Así se evitan las mezclas o el almacenamiento de productos por períodos extensos y con humedad aumentada, entre otros.

Por otro lado, tratando de descartar cualquier influencia ambiental que pudiera haber incidido durante el período de almacenamiento de las mezclas, se controló la humedad de éstas antes de ser comprimidas o encapsuladas, con el fin de evitar alteraciones a los valores establecidos por el laboratorio para este parámetro (humedad < 3,5%). Se observó que de los 9 productos que permanecieron por un tiempo más prolongado en la bodega, ninguno sufrió un aumento de la humedad residual. De esta forma, se garantiza que tanto el sellado de las bolsas como el cierre del contenedor, que mantiene las mezclas hasta que son comprimidas o encapsuladas, se efectuó de manera apropiada impidiendo el ingreso de humedad. Además se asegura que las condiciones ambientales (temperatura y humedad) que presenta la bodega de almacenamiento y que pueden influir sobre las características de las mezclas, son lo suficientemente óptimas y se encuentran controladas diariamente.

- Seguimiento a la rotación de productos en la Bodega de Graneles

Con el fin de cumplir con las GMP y evitar los riesgos de confusión de productos, la empresa dispone en cada área, de procedimientos para el control y la doble verificación de ingresos y salidas de productos, desde y hacia la bodega de almacenamiento a granel. La responsabilidad de dichos procedimientos, recae sobre los respectivos jefes de cada sección, sin embargo, durante la observación realizada en la sección, se verifican ingresos y salidas de productos desde la bodega, sin supervisión de los jefes de sección, los que no siempre están disponibles para verificar los productos movilizados, principalmente desde la sección de sólidos a la de acondicionamiento, debido a otras responsabilidades que también deben cumplir.

Considerada la acción 16, en la próxima actualización del Instructivo de fabricación de sólidos, se considerará su modificación, incorporando que la entrega de producto a granel, ahora pueda realizarla un operario de la sección de sólidos y la recepción del producto pueda hacerla un operario de la sección de Acondicionamiento 1, cuando los respectivos jefes de las secciones no estén disponibles. Este cambio, se realiza con el propósito de evitar alguna confusión que pueda afectar la seguridad de los productos al realizar una doble verificación, como también contribuye a la agilización de la producción, ya que no será necesario esperar exclusivamente a los jefes de sección para liberar los productos.

### **Almacenamiento en Bodega de Semielaborados y de Graneles**

La tabla N°11, expone un resumen tanto de las acciones implementadas como del respectivo análisis.

**Tabla N°11: Resumen de las acciones implementadas en Bodegas de Almacenamiento**

<b>Etapa</b>	<b>Problema</b>	<b>Efecto</b>	<b>Causa</b>	<b>Acción</b>
<b>Almacenamiento en Bodega de Semielaborados</b>	Desorden en salida de productos desde Bodega a tableteras o encapsuladora	Acumulación de productos	Incumplimiento sistema FIFO  Indecisión sobre destino de mezclas con parámetros fuera de especificación	Capacitación al Jefe de Sección con el fin de restablecer FIFO
<b>Almacenamiento en Bodega de Graneles</b>	Ingreso y salida de productos sin supervisión de jefes de sección	Incumplimiento de etapas de instructivos	No disponibilidad de jefes de sección	Propuesta de modificación de instructivo  Capacitación

#### 4.3.2 Capacitación

La capacitación se llevó a cabo con el propósito de evitar la repetición de las deficiencias detectadas, de modo que se implementaron como una acción preventiva frente a una posible desviación del proceso. Las dos inducciones realizadas, una en cada sección, trataron los temas que se especifican a continuación.

- **Capacitación en Sección Sólidos y Semisólidos sobre Normas GMP, Procedimientos Operativos Estándar (POEs) y Registro de datos.**

Se implementó la misma capacitación en ambas secciones, con el objetivo de reforzar los conocimientos y prevenir las desviaciones de los procesos detectadas en la etapa de fabricación. La capacitación se dividió en los siguientes tópicos principalmente:

- *Normas GMP*: se realizó un breve reforzamiento del concepto de normas GMP y las principales fallas en seguridad que se presentan durante la fabricación de medicamentos (confusión de materias primas y de envasado, contaminación cruzada y contaminación ambiental). Se relacionan los conceptos expuestos con las deficiencias identificadas en la sección, comparando el grado de cumplimiento.

- *Documentos*: se fortalecieron, aclararon y explicaron conceptos de POEs, instructivos, formularios y registros, resaltando la importancia del seguimiento de los procedimientos y los problemas asociados a su incumplimiento. Además, debido a los inconvenientes observados durante el registro de datos, se realizó la inducción a las Buenas Prácticas de Documentación.

- **Capacitación en Sección Sólidos y Semisólidos sobre Desviaciones de Procesos y Modificaciones de POEs de fabricación.**

Éste punto, se enfocó en explicar el concepto de desviación de un proceso, recordando la información contenida en el instructivo que aplica la empresa en caso de detectar una de estas alteraciones. Además, se indicaron las principales desviaciones registradas, según la sección donde se produjeron y las acciones implementadas para evitarlas.

Como se expuso en las acciones de mejora, algunas desviaciones requirieron la modificación del POE del producto afectado. Es por eso, que se incorporó en la inducción el procedimiento para realizar una modificación.

- **Capacitación en Sección Sólidos sobre optimización del secado.**

Éste segundo tema en la capacitación, se dirigió principalmente a los preparadores y jefe de sección, donde se recordaron los procedimientos indicados en los manuales, destinados a acortar los tiempos de permanencia del granulado en los secadores y lograr un secado más rápido y homogéneo en la totalidad del producto. Estas actividades, fueron las siguientes:

- Distribución de la mezcla en capas sobre las bandejas de secado (máx. 3 kg/bandeja).
- Remoción de la mezcla en la bandeja, por lo menos 3 veces al día, con el fin de evitar la formación de costras en su superficie que dificultan el secado, impidiendo la salida del agua a la superficie del granulado. De esta forma, se logra un secado más homogéneo.
- Rotación de la posición de las bandejas en el secador de lecho estático.

- **Capacitación en Semisólidos sobre Modificaciones a POEs.**

La capacitación se realizó con fines informativos sobre las modificaciones desarrolladas en 6 POEs de fabricación. Los cambios corresponden a:

- *Producto a:* Modificación del procedimiento de disolución del metilparabeno en agua desmineralizada a disolución en la tintura.

➤ *Productos b y c:*

- Se añadió el uso de mezclador Turbo en velocidad 2, por 10 min.
- Se separó el procedimiento de adición de agua desmineralizada, óxido de zinc y talco en 3 pasos, con el fin de mejorar la homogeneización de la mezcla.
- Desde bodega las materias primas debían llegar fraccionadas a la sección de semisólidos, las cantidades de óxido de zinc y talco. Estas fracciones deben ser adicionadas como tal a la preparación.
- Se prolongaron los tiempos de mezclado para la adición de agua desmineralizada y para cada fracción a agregar de talco y óxido de zinc.

Al final de la capacitación se realizó una evaluación a cada operario, calificando con notas de 1 a 7 y aprobando con nota 4. Las notas quedan a disposición de la empresa, razón por la que se emplea el estado aprobado o reprobado para indicar la calificación obtenida por el operario.

Los resultados de la capacitación y posterior evaluación realizada en ambas secciones, se muestran en la tabla N°12 que detalla el personal al que se realizó la inducción y el estado de aprobado, según la evaluación.

**Tabla N°12:** Personal capacitado y su calificación obtenida

	<b>Personal Sólidos</b>	<b>Aprobado</b>	<b>Personal Semisólidos</b>	<b>Aprobado</b>
	Jefe de Sección	✓	Jefe de Sección	✓
	Preparador 1	✓	Preparador 1	✓
	Preparador 2	✓	Preparador 2	✓
<b>1</b>	Operador tipo 3	✓	Preparador 3	✓
<b>2</b>	Operador tipo 3	✓		
<b>3</b>	Operador tipo 3	✓		
<b>4</b>	Operador tipo 3	✓		
<b>5</b>	Operador tipo 3	✓		
<b>6</b>	Operador tipo 3	✓		

De lo anterior, se puede inferir que luego de la capacitación, los preparadores, operadores tipo 3 y jefes de sección, fueron capaces de:

- Hacer una mejor aplicación de las GMP durante la etapa de fabricación.
- Cumplir con los procedimientos definidos para la fabricación de los productos, evitando alterar el orden de estos.
- Registrar los datos en forma paralela, verídica y ordenada.
- Reconocer y comunicar las desviaciones ocurridas.
- Conocer cuando se realicen cambios a los POEs de ciertos productos.

#### **4.4 Seguimiento a las Acciones Implementadas**

El seguimiento de las mejoras implementadas, constituye un eslabón de la metodología del ciclo de mejora continua, sin embargo, debido a un retraso en la programación dispuesta a inicio del trabajo, no fue posible cumplir a cabalidad con el período de seguimiento necesario para comprobar la efectividad de las mejoras implementadas. De esta forma, por disposición de la empresa se decidió enfocar el trabajo según lo dispuesto en el informe 32 del Comité de Expertos de la OMS, que en el punto N°2 sobre B.P.M, indica que: *“..se debe mantener registro (en forma manual o por medio de aparatos) durante la fabricación..”* y que *“..cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente..”* (OMS, 1992), ya que al laboratorio le interesaba principalmente el registro y análisis de las dificultades, junto con la capacitación de su personal.

Cabe destacar que en la sección de semisólidos, si se demostró la eficacia de las modificaciones realizadas a los POEs de los productos denominados como “a y b”. Aunque el seguimiento no se realizó durante un mes como estaba previsto, se observó la preparación de un lote de cada producto, donde se determinó que en el caso del “*producto a*”, el ahorro de tiempo es evidente, pasando desde aprox. 1 h que era necesaria para calentar el agua desmineralizada para disolver el preservante, a aprox. sólo 5 a 10 min al disolver éste en la tintura. En el caso del “*producto b*”, con el aumento de los tiempos de mezclado, se evitó la generación de un PNC debido a separación de fases, asociado a una falta de homogeneización de la mezcla por cortos tiempos de mezclado.

La información recopilada, permitió comparar, a priori, la situación pre y post mejoras, aplicando el método de 5M. En la tabla N°13, se muestran los parámetros alterados en la sección de sólidos durante su diagnóstico inicial, comparándola con la situación luego de las mejoras adoptadas en dicha sección.

**Tabla N°13:** Comparación entre el diagnóstico inicial y final de la sección de sólidos por medio del método 5M.

PARAMETRO	Diagnóstico Inicial		Diagnóstico Final
	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE
MATERIA PRIMA	√		√
MEDIO AMBIENTE	√		√
MAQUINARIA		X	√
MANO DE OBRA		X	√
METODOLOGIA		X	√

Por otra parte, la tabla N°14 muestra la comparación entre los parámetros de mano de obra y metodología, que resultaron alterados durante el diagnóstico inicial en la sección de semisólidos; y la nueva situación luego de la capacitación y la modificación a los POEs de fabricación de la sección.

**Tabla N°14:** Comparación entre la situación inicial y final de la sección semisólidos, por medio del método 5M.

PARAMETRO	Diagnóstico Inicial		Diagnóstico Final
	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE
MATERIA PRIMA	√		√
MEDIO AMBIENTE	√		√
MAQUINARIA	√		√
MANO DE OBRA		X	√
METODOLOGIA		X	√

De esta forma, se determinó que a partir de la capacitación del personal y de las modificaciones realizadas a los POEs de fabricación de ambas secciones, se evitó o se solucionó la mayor parte de los problemas que alteraron los parámetros detectados durante el diagnóstico inicial aplicado en las secciones de sólidos y de semisólidos, respectivamente

Cabe destacar que los resultados que se puedan obtener debido a los otros cambios realizados en las secciones de sólidos y semisólidos, como las modificaciones a la Fórmula Patrón y a los instructivos, serán seguidos y evaluados a largo plazo por personal de Knop Laboratorios..

## 5. CONCLUSIONES

- En el diagnóstico inicial aplicado a la fabricación de productos en las secciones de sólidos y semisólidos, se evaluaron los POEs, instructivos y normas GMP e NCh-ISO-9001:2008. Lo anterior, permitió pesquisar desviaciones, generadas principalmente a nivel de mano de obra y metodología.
- El exhaustivo análisis de las desviaciones y problemas detectados, permitió determinar los puntos más críticos, en relación a los POEs de fabricación de cada sección.
- El plan de mejoras propuesto para las secciones de sólidos y semisólidos, que incorporó los aspectos que necesitaban ser optimizados, se materializó como una serie de propuestas destinadas a lograr una mejora continua, las que fueron debidamente monitorizadas.
- Las calificaciones obtenidas por el personal al aplicar los instrumentos de evaluación una vez realizadas las capacitaciones, permitieron certificar que los operarios adquirieron los conocimientos necesarios para realizar sus actividades y desarrollar productos con la calidad que los caracteriza.
- Como consecuencia de la aplicación del plan de mejoras se dio solución a la mayor parte de los desvíos detectados. Además, la optimización de los POEs de fabricación de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas, permitirá prevenir posibles no conformidades y, de esta forma, contribuir a la política de mejora continua de Knop Laboratorios.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- Basualdo, I. Optimización de procesos en la elaboración de comprimidos por vía húmeda. Trabajo de internado para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, 2005.
- Cortes R. Optimización de los procedimientos operativos estándar del área de acondicionamiento en un laboratorio farmacéutico. Trabajo de internado para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, 2008.
- EPA. 2007. Agency Environmental Protection United States. Guidance for the Preparing Standard Operating Procedures (SOPs), Washington D.C. 1-11.
- FDA. 2011. U.S. Food and Drugs Administration. <http://www.fda.gov> (página visitada el día 24 de septiembre de 2012).
- Flores, J. Almacenamiento de Medicamentos. Curso de Farmacia Hospitalaria. Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, 2009.
- García Montoya, E. Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia. Tesis doctoral para optar al Título de Químico Farmacéutico, Universidad de Barcelona, 2001.
- Hernández V y León L. Elaboración y actualización de los procedimientos estándar no certificados por el ICA del laboratorio de microbiología ambiental y de suelos de la Pontificia Universidad Javeriana. Trabajo de grado para optar al título de Microbiólogo Industrial, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C, 2008.

- Ibaceta, R. Optimización de proceso de producción validación de limpieza y sanitización de equipos. Trabajo de Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, 2009.
- Instituto de Investigaciones en Normalización (ININ). 2010. Modelo básico para diseñar e implantar sistemas de gestión de la calidad integrando NC ISO 9001:2008 con las buenas prácticas de fabricación farmacéuticas cubanas. 2:5-25.
- Instituto Nacional de Normalización (INN). 2009. Norma Chilena Oficial, NCh 9001. Of 2009, ISO 9001:2008. Sistema de gestión de la calidad- Requisitos. Primera Edición. Chile.
- Instructivo “Autorización de modificaciones a Planillas de Producción y Fórmula Patrón”. Knop Laboratorios, Chile. 2010.
- Instructivo “Fabricación de Semisólidos”. Knop Laboratorios, Chile. 2010.
- Instructivo “Fabricación de Sólidos”. Knop Laboratorios, Chile. 2010.
- Instructivo “Manual de Operaciones Básicas Artofex 1”. Knop Laboratorios, Chile. 2006.
- Instructivo “Manual de Operaciones Básicas Horno Copreva”. Knop Laboratorios, Chile. 2008.
- Instructivo “Manual de Operaciones Básicas Mezcladora Mixer”. Knop Laboratorios, Chile. 2011.
- Londoño O y Rozo Y. Documentación de procedimientos operativos estándar e instructivos del laboratorio de virología de la Pontificia Universidad Javeriana. Trabajo de grado para optar al título de Microbiólogo Industrial, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá DC, 2007.

- Medina G, Chávez J, Muñoz J y Rodríguez B. 2005. Factores críticos en la gestión del proceso productivo en el sector de pastas alimenticias del municipio de San Francisco, 3-4.
- Membrado J. Innovación y Mejora Continua según el Modelo EFQM de excelencia. 2da ed. Díaz de Santos, Madrid, 2002. 119-120.
- Monroy R y Otálora E. Elaboración de los procedimientos operativos estándar para la producción de inóculos de microorganismos y metabolitos de interés y actualización del manual de bioseguridad del laboratorio de biotecnología aplicada de la Pontificia Universidad Javeriana. Trabajo de grado para optar al título de Microbiólogo Industrial, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá DC, 2008.
- Moreno, C. Optimización de los procesos de fabricación y calificación de los equipos de semisólidos de un Laboratorio Farmacéutico. Trabajo de internado para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, 2011.
- OMS. Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe N°32. Serie de informes técnicos N°823. Ginebra, 1992.
- OMS. Gestión de No Conformidades. Curso de Gestión de Calidad para Laboratorios. Washington D.C. 2005.
- OMS. Guía para un manual de sistemas de calidad de un laboratorio de prueba. OPS Washington, D.C. Ginebra, 1998.
- Pepper S. 2011. Optimización de procesos. Medwave. 7:6.
- Rowe R., Sheskey P. y Owen S., editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5th edition. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London, 2006. 188-190, 385, 389.

- Ruiz A., Herramientas de Calidad. Pontificia Universidad Comillas de Madrid. Módulo 7. 2009. 24-26.
- Sharapin, N. Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. Convenio Andrés Bello. Colombia, 2000. 119-120.
- Stark, B. Transferencia tecnológica, en el proceso de granulación por vía húmeda, desde un mezclador amasador de tipo planetario marca Glen, a un rotogranulador de última generación. Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico, Universidad Austral de Chile, 2007.
- The United States Pharmacopeia U.S.P XXX, The National Formulary XXV, Washington D.C. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2007.
- UE, European Commission guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use. Brussels, 2009.
- Valenzuela, I. 2007. La importancia de la implantación de un sistema de gestión de calidad. Gaceta Jurídica de Granada y Jaén, 5:7.
- Vila, J. 2001. Tecnología Farmacéutica. Volumen 2: Formas Farmacéuticas. Universidad de Santiago de Compostela. España, 305.
- West, A., 2006. Gestión de la Distribución Comercial. Ediciones Díaz de Santos S.A. Madrid. 188-189.
- WHO. 2006. Basic training modules on Good Manufacturing Practices (GMP). Basic principles of GMP: Module 1 (Part 12): Documentation. <http://apps.who.int/medicinedocs/es> (página visitada el 27 de septiembre de 2012).
- WHO. 1998. A World Health Organization Guide to Good Manufacturing Practices (GMP) requirements. Part 1: Standard operating procedures and master formulae. WHO Geneva. 6-14.

## 7. ANEXOS

### Anexo 1

#### DIAGRAMA CAUSA-EFECTO

El Diagrama de Causa-Efecto, permitió identificar las posibles causas que se relacionaban con los problemas detectados.

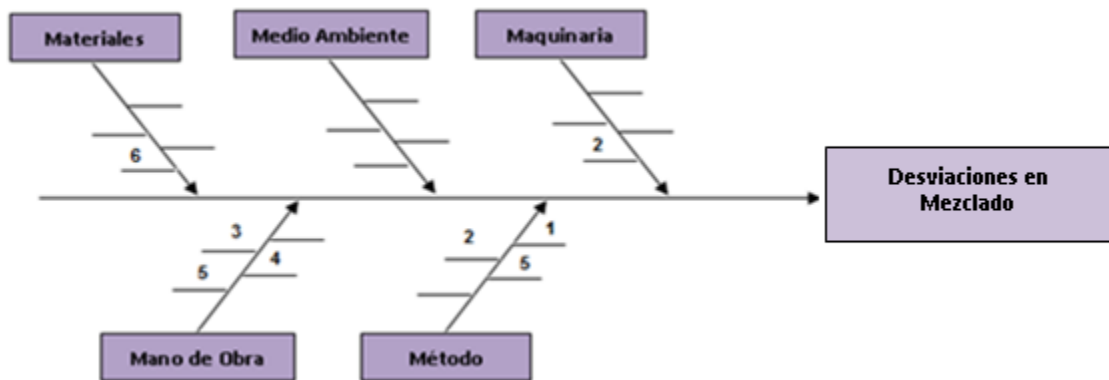
- **PROCESOS CRITICOS EN SECCION SOLIDOS**

a) Productos fabricados por Vía Seca:

- **MEZCLADO**

N°	Problemas
1	Pérdida de producto
2	Atascado de tabletera
3	No registro de desviaciones
4	Confusión de mezclas
5	> tiempo de mezclado al dispuesto en Planilla de Fabricación
6	Necesidad de adicionar lubricantes a mezclas higroscópicas

#### DIAGRAMA CAUSA-EFECTO PROCESO DE MEZCLADO VIA SECA

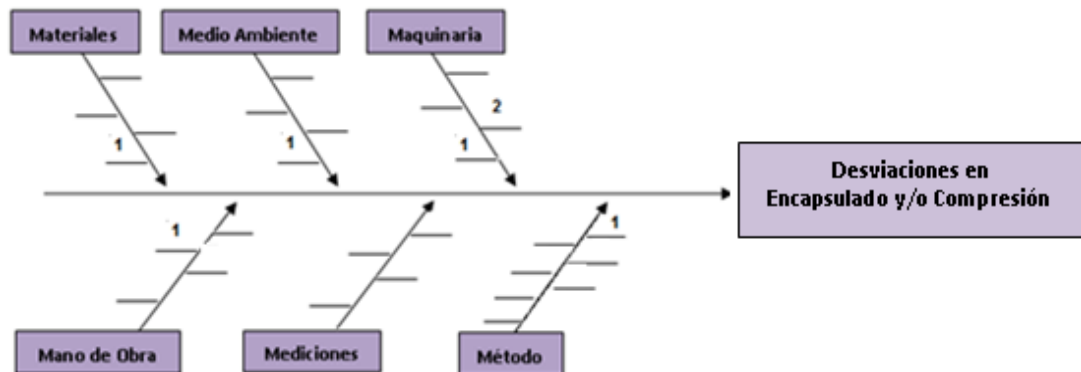


**Conclusión problemas en mezclado:** Los problemas detectados responden mayoritariamente a método y mano de obra. El primero, se explica por las pérdidas de producto debido a un llenado por sobre la capacidad del equipo, lo que requiere una modificación de la cantidad del lote a fabricar indicado en el POE de fabricación. Por otro lado, en la mano de obra se visualiza tanto una falta de capacitación en el cumplimiento de las etapas indicadas en los procedimientos, como una falta de verificación de mezclas o materias primas, con el fin de evitar confusiones y, por ende, problemas de seguridad.

▪ **COMPRESION Y/O ENCAPSULADO**

N°	Problemas
1	No obtención del parámetro de peso en encapsulado
2	Productos con presencia de polvo y opacas

**DIAGRAMA CAUSA-EFECTO PROCESO DE ENCAPSULADO O COMPRESION VIA SECA**



**Conclusión problemas en compresión y/o encapsulado:** Los problemas detectados responden, mayoritariamente a fallas en maquinaria, y por tanto, se generan las siguientes observaciones:

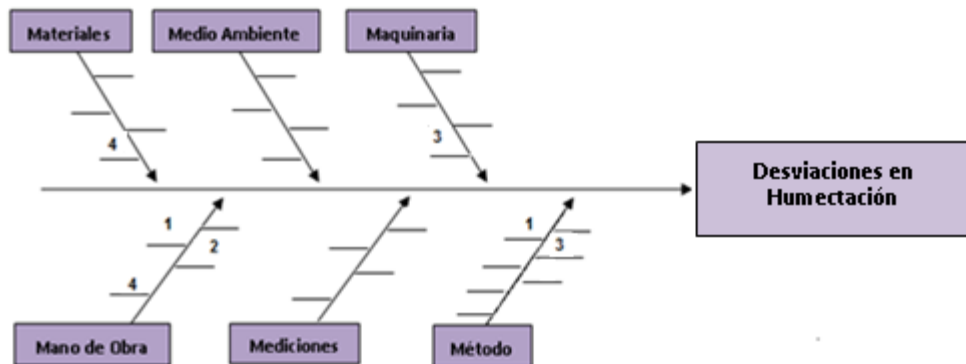
- Los problemas de variación de peso durante el encapsulado, podrían deberse a problemas de dosificación, problemas con el flujo o con la humedad de la mezcla.
- A nivel de maquinaria, se observa que se contaba sólo con un despolvador para utilizar en toda la sección, lo que dificultaba el procedimiento de despolvado requerido en planilla. Se estableció que se debía tener un dispositivo por cada máquina (tableteras y la encapsuladora), para lo que era necesario adquirir el nuevo equipamiento o reparar los que se encontraban en mantención.

b) Productos fabricados por Vía Húmeda:

▪ **HUMECTACION**

N°	Problemas
1	Excesiva solución humectante
2	Incorrecta humectación
3	Rebalse de producto en Mixer durante la humectación
4	No se humecta por fracciones

**DIAGRAMA CAUSA-EFECTO PROCESO DE HUMECTACION**

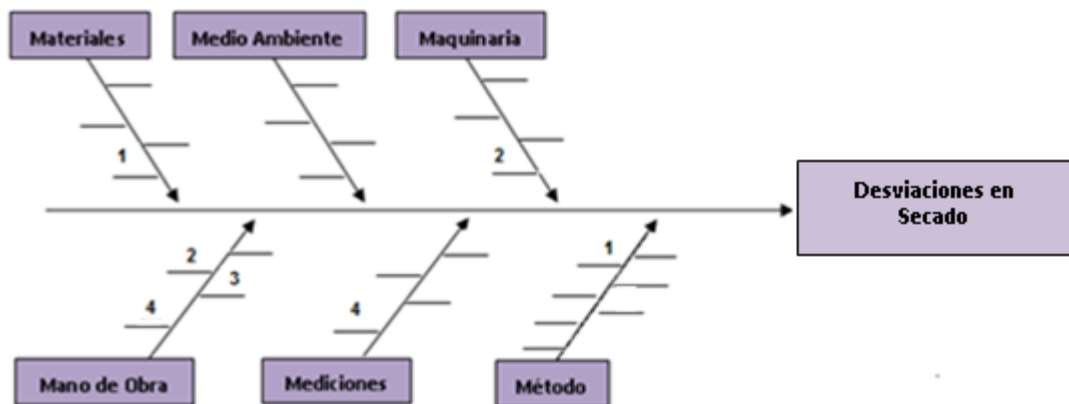


**Conclusión:** Los factores críticos durante la humectación responden principalmente a mano de obra y método. Los problemas con la mano de obra, indican una falta de capacitación sobre la forma de ejecutar la humectación, principalmente, al momento de adicionar solución humectante extra y adicionar las fracciones de materias primas. Por otro lado, los problemas relacionados con método señalaron la necesidad de modificar el procedimiento de humectación, específicamente, la cantidad adicionada al equipo mezclador.

▪ **SECADO**

N°	Problemas
1	Prolongada permanencia de mezclas en secador
2	Secado poco homogéneo entre las bandejas
3	Mezcla retirada antes de alcanzar parámetro de humedad especificado
4	No se controla humedad cada 3 h como dispone el instructivo del secador

**DIAGRAMA CAUSA-EFECTO PROCESO DE SECADO**



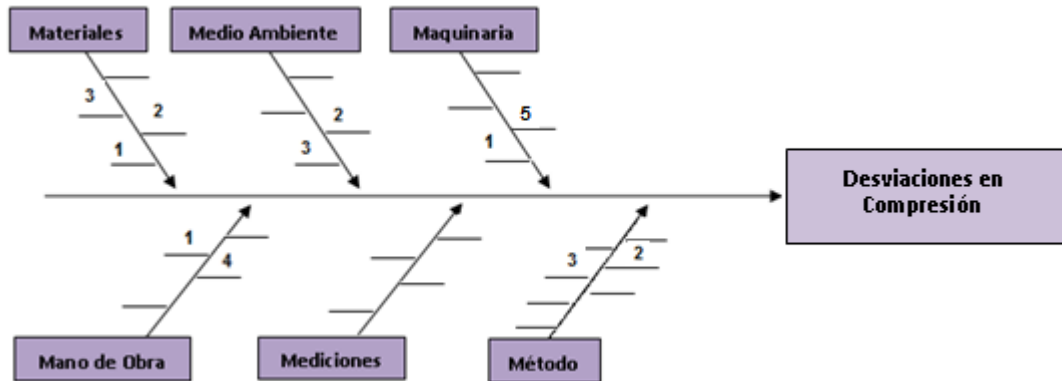
**Conclusión:** Los problemas detectados responden mayoritariamente a mano de obra. De acuerdo a esto se tienen las siguientes observaciones:

- La permanencia de las mezclas por un periodo prolongado en la secadora, se puede deber, principalmente, a una excesiva humectación en etapas previas, falta de estandarización de la solución aglutinante a adicionar, como también a una falta de remoción del granulado.
- Existe un escaso control de la humedad residual, de acuerdo a la especificación del procedimiento que se debe realizar cada 3 h. Se hace necesario capacitar al personal sobre el cumplimiento del procedimiento, para corregir la desviación.

- **COMPRESION**

N°	Problemas
1	Parámetros de peso y, principalmente, dureza fuera de especificación
2	Pegado de mezcla a tabletera
3	Adición de lubricantes por elevada humedad
4	Escaso registro de desviaciones
5	Producto con presencia de polvo

**DIAGRAMA CAUSA-EFECTO PROCESO DE COMPRESION**



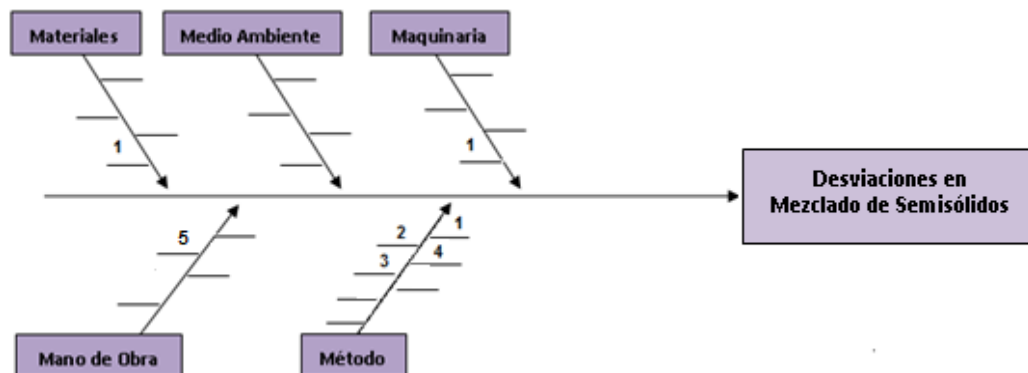
**Conclusión:** Los problemas detectados responden a los factores atribuibles a materiales. Por esto, tanto el pegado de la mezcla a los punzones, como la adición de lubricantes adicionales, están relacionados con alteraciones en la mezcla como es el aumento de la humedad del granulado. Se podría necesitar una modificación de fórmula patrón, incorporando un lubricante para contrarrestar los problemas de humedad.

- **PROCESOS CRITICOS EN SECCION SEMISOLIDOS**

- ❖ **Fabricación de Mezclas**

N°	Problemas
1	Ajuste en Productos Rechazados (PR)
2	Procedimiento disolución metilparabeno
3	Planilla de fabricación no indica uso de Mixer o Turbo
4	Tiempos de mezclado insuficientes
5	Escaso registro de desvíos por los operarios

**DIAGRAMA CAUSA-EFECTO MEZCLADO DE SEMISOLIDOS**



**Conclusión:** Se determinó que las principales dificultades responden a fallas en el método. Se registraron las siguientes observaciones:

- En la categoría método, se detecta una falta de modificación a procedimientos especificados en POEs, con el fin de lograr una mejora continua en la fabricación de los productos involucrados.
- En la mano de obra, la realización de las actividades de acuerdo a lo indicado en los POEs de fabricación, no siempre se respeta. Se establece la necesidad de capacitaciones, con el fin de aclarar antiguos conocimientos y promover el aprendizaje de nuevos.

## Anexo 2

### DIAGRAMA DE PARETO

El diagrama de Pareto es una herramienta de apoyo para el mejoramiento de la calidad que ayuda a identificar las causas más importantes de un problema, separando los “*pocos vitales de los muchos triviales*”, de forma de concentrar la atención en el 20% de los aspectos que causan el 80% de los dificultades. Esta técnica, resulta especialmente valiosa en la asignación de prioridades a los problemas que son necesarios intervenir con el fin de optimizar los POEs de fabricación.

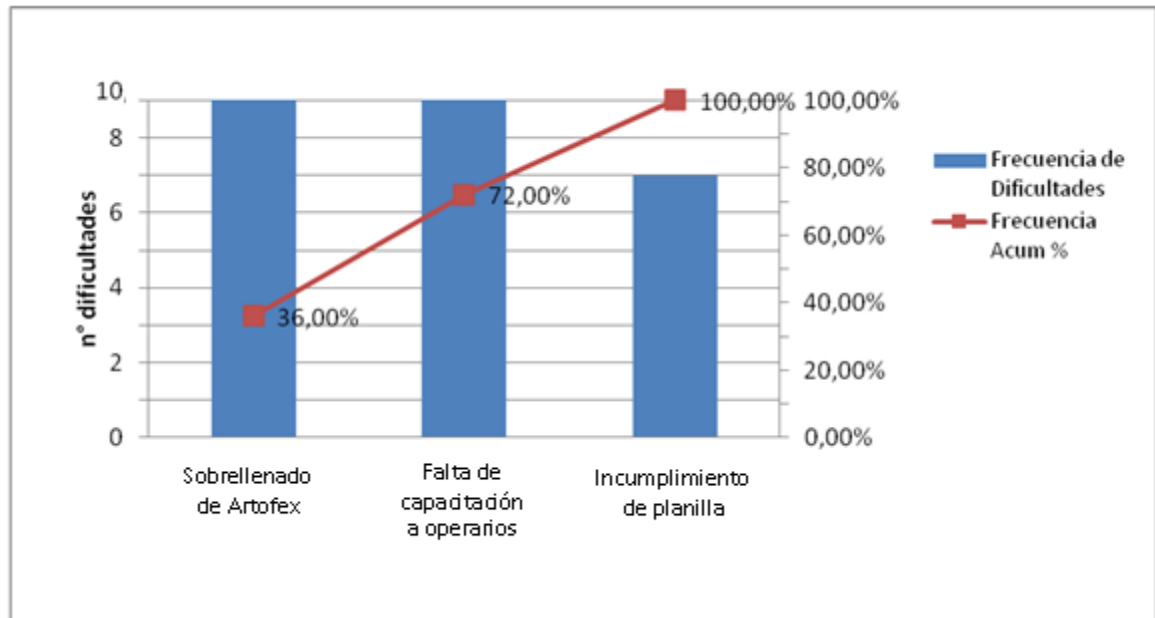
#### 1. SECCION SOLIDOS: PRODUCTOS POR VIA SECA

- **MEZCLADO:** Productos fabricados por vía seca que arrojaron problemas durante el mezclado, indicando específicamente la dificultad que presentan.

PLANILLA	Sobrellenado de Artofex	Falta de capacitación a operarios	Incumplimiento planilla de fabricación
XX10X		X	
XX07X		X	
XX88X	X	X	
XX10X	X	X	
XX08X			
XX79X	X	X	X
XX89X	X	X	X
XX94X	X	X	X
XX04X	X	X	X
XX04X	X	X	X
XX07X	X		X
XX07X	X	X	X

**Tabla N°2:** Problemas y frecuencia de detección durante el Mezclado por Vía Seca

Problemas	Frecuencia de Dificultades	Frec Dif (%)	Frecuencia Acumulada	Frec. Acum (%)
Sobrellenado de Artofex	9	36	9	36
Falta de Capacitación a Operarios	9	36	18	72
Incumplimiento procedimiento de planilla	7	28	25	100
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100</b>		<b>100</b>



**Gráfico N°1:** Diagrama de Pareto de problemas en Mezclado por Vía Seca.

El mayor porcentaje de los defectos detectados pertenece sólo a los 2 primeros tipos de irregularidades graficadas (72%), de forma que si se pone énfasis en resolver el exceso de producto y la falta de capacitación en operarios, se disminuirán efectivamente los errores.

## 2. PRODUCTOS POR VIA HUMEDA

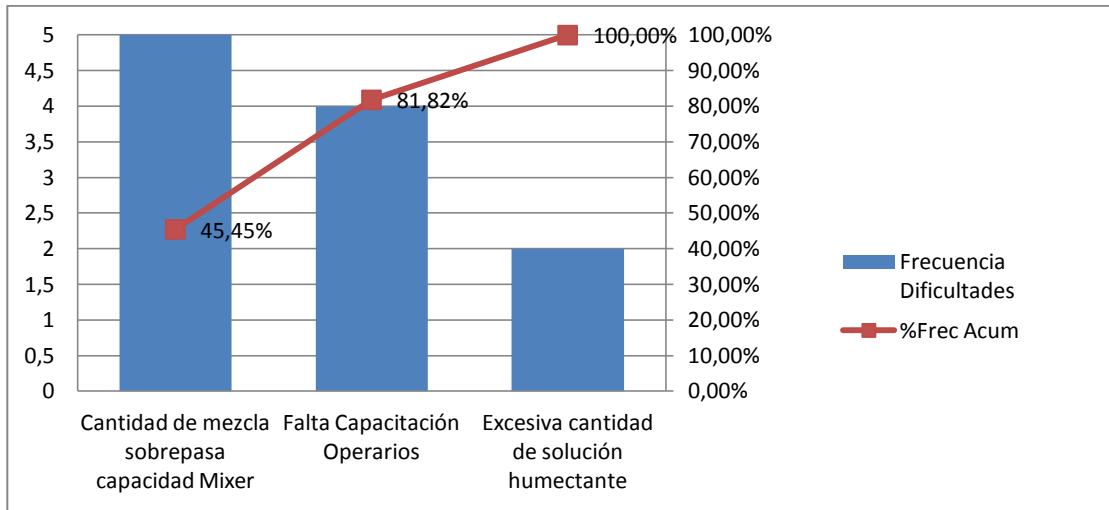
### ▪ HUMECTACION

**Tabla N°4:** Productos y las dificultades presentadas durante la Humectación.

PLANILLA	Mezcla sobrepasa capacidad Mixer	Excesiva cantidad de solución humectante	Falta de Capacitación a Operarios		
			Incumplimiento procedimiento de Planilla	Incorrecta humectación	No se cumple con humectación por fracciones
XX81X			X		
XX81X	X	X	X	X	X
XX76X					
XX88X		X			
XX95X		X			
XX03X	X		X		X
XX17X		X		X	
XX81X					
XX81X					
XX76X		X			

**Tabla N°5:** Problemas y frecuencia de detección durante la Humectación en la fabricación por Vía Húmeda.

Problemas	Frecuencia Dificultades	Frec Dif (%)	Frec Acum	Frec Acum (%)
Cantidad de mezcla sobrepasa capacidad Mixer	5	45,45	5	45,45
Falta Capacitación Operarios	4	36,36	9	81,82
Excesiva cantidad de solución aglutinante	2	18,18	11	100,00
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>			



**Gráfico N°3:** Expone que la resolución de las causas de los 3 primeros puntos con mayores porcentajes de dificultades, sería una importante mejora en la generación de los problemas detectados.

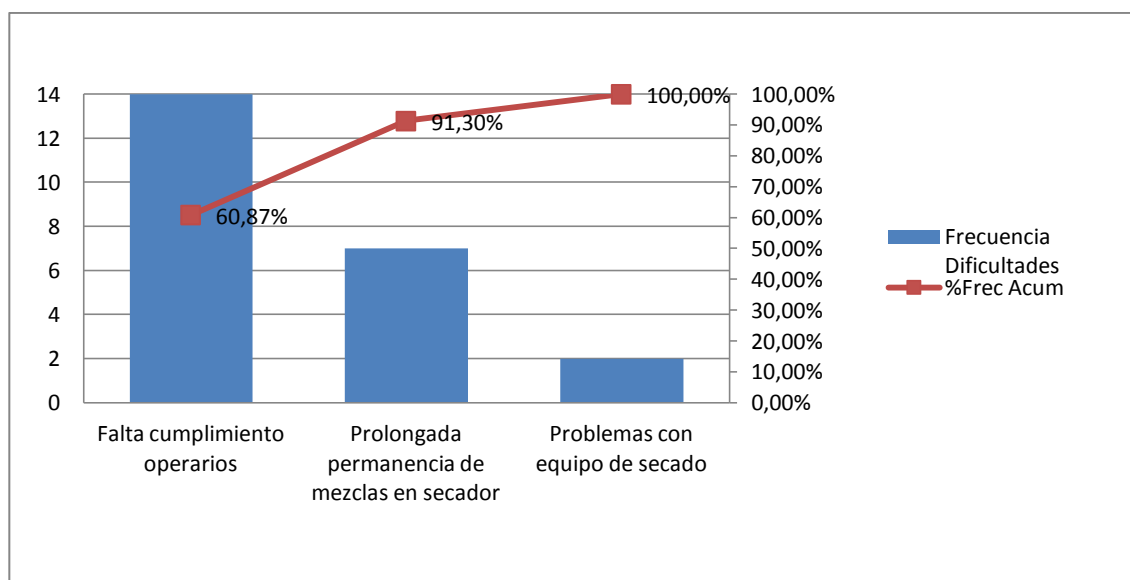
- ANALISIS PROCESO DE SECADO**

**Tabla N°6:** Productos y las dificultades que presentaron durante la etapa de Secado

PLANILLA	Prolongada permanencia de mezclas en secador	Falta cumplimiento de procedimientos por operarios	Secado poco homogéneo
XX81X		X	
XX76X		X	
XX88X	X	X	
XX95X		X	X
XX86X	X	X	
XX00X	X	X	
XX03X	X	X	
XX03X		X	
XX04X	X	X	X
XX07X		X	
XX08X		X	
XX08X	X	X	
XX17X	X	X	

**Tabla N°7:** Problemas y frecuencia de detección durante el Secado.

Problemas	Frecuencia Dificultades	Frec Dif (%)	Frec Acum	Frec Acum (%)
Falta cumplimiento operarios	14	66,67	14	66,67
Prolongada permanencia de mezclas en secador	7	33,33	21	100,00
Secado poco homogéneo	2	0,00	21	100,00
TOTAL	23			



Como se expone en el gráfico anterior, resolver la falta de control de los operarios del parámetro de humedad (66,67%), sería la medida para evitar la mayor parte de los problemas generados.

- ANÁLISIS DEL PROCESO DE COMPRESIÓN

Tabla N°8: Productos y las dificultades que presentaron durante la etapa de Compresión.

PLANILLA	Parámetros de peso y dureza fuera especificación	Producto con presencia de polvo	Falta de registro desviaciones	Adición lubricantes adicionales	
				Aumento humedad del granulado	Mezcla higroscópica
XX81X	X		X		
XX76X		X			
XX88X	X		X	X	
XX95X			X		
XX00X				X	X
XX03X			X	X	
XX03X	X				

Tabla N°9: Problemas y frecuencia de detección durante la etapa de Compresión.

Problemas	Frecuencia Dificultades	Frec Dif (%)	Frec Acum	Frec Acum (%)
Adición de lubricantes adicionales	4	33,33	4	33,33
Falta de Capacitación en registro desviaciones	4	33,33	8	66,67
Peso y dureza fuera de especificación	3	25,00	11	91,67
Producto con presencia de polvo	1	8,33	12	100,00
TOTAL	12	100		

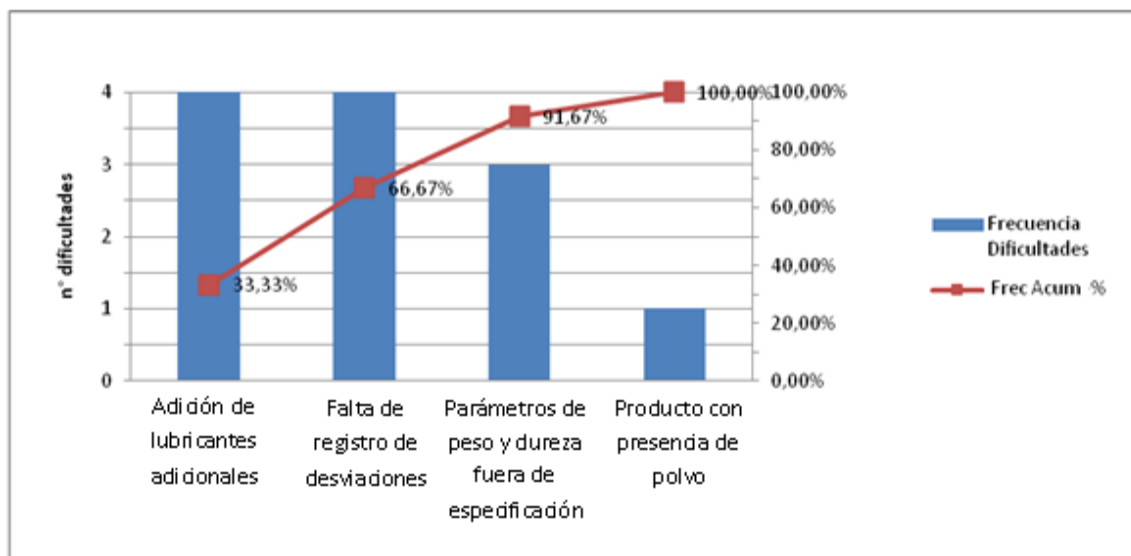


Gráfico N°6: Diagrama de Pareto de problemas durante la Compresión.

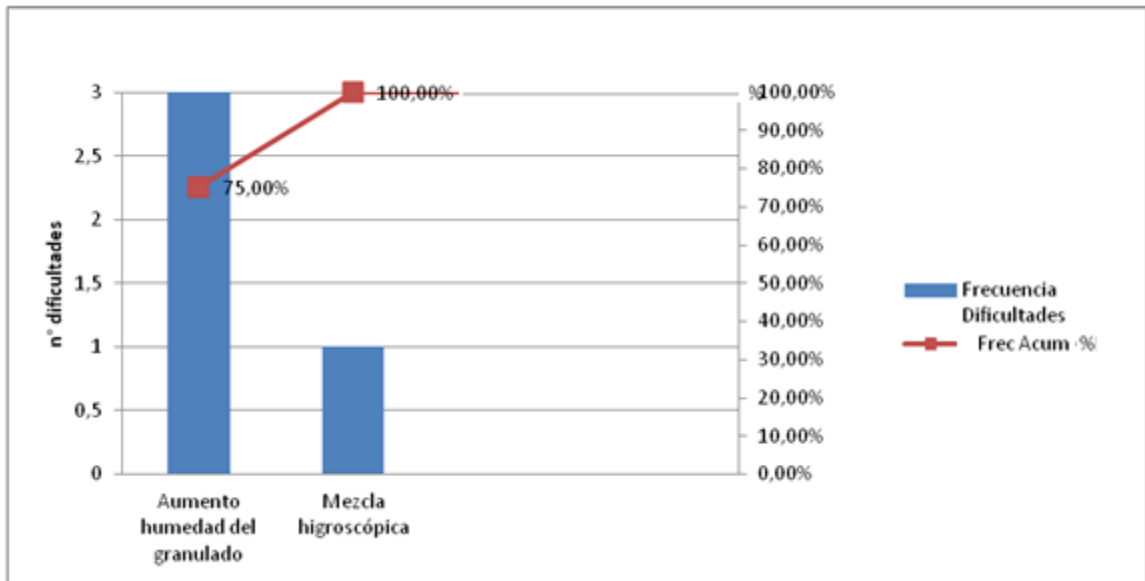
**- Necesidad de adicionar lubricantes a la Mezcla por exceso de humedad.**

**Tabla N°10:** Productos y las dificultades que presentaron durante la Compresión.

SERIE	Aumento humedad del granulado	Mezcla higroscópica
XX88X	X	
XX00X	X	X
XX03X	X	

**Tabla N°11:** Problemas y frecuencia de detección en Compresión.

Problemas	Frecuencia Dificultades	Frec Dif (%)	Frec Acum	Frec Acum (%)
Aumento humedad del granulado	3	75,00	3	75,00
Mezcla higroscópica	1	25,00	4	100,00
Total	4			



**Gráfico N°7:** Diagrama de Pareto de problemas durante la Compresión.

La resolución del aumento de humedad del granulado, constituyen el mayor porcentaje (75%), si se remedia la o las causas que la generan, se evitaría la mayoría de los problemas relacionados con la etapa de Compresión.

### 3. SECCION SEMISOLIDOS: ANALISIS DEL PROCESO DE FABRICACION DE MEZCLAS

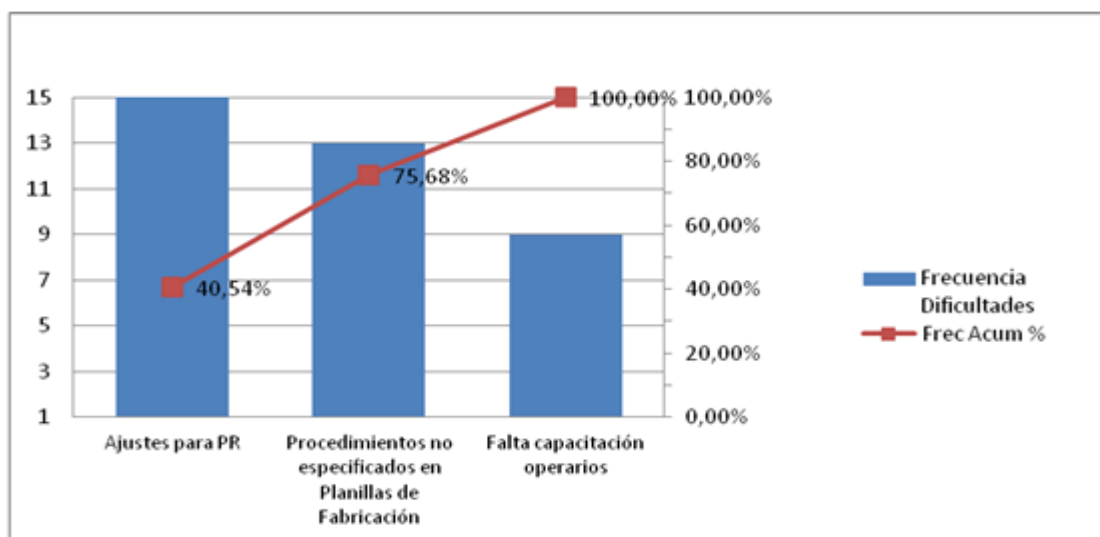
Tabla N°12: “Productos con problemas y frecuencia de detección durante la Fabricación de Semisólidos”.

PLANILLA	Ajustes para Producto Rechazado (PR)	Procedimientos no especificados en Planillas de Fabricación	Falta capacitación operarios
XX95X		X	
XX96X		X	
XX96X		X	
XX96X		X	X
XX98X		X	X
XX12X		X	X
XX00X		X	
XX84X	X		
XX82X	X		
XX84X	X		
XX05X	X		
XX05X	X		
XX20X	X		
XX20X	X		
XX20X	X		
XX20X	X		
XX14X	X	X	X
XX16X	X	X	X
XX16X	X	X	X
XX84X		X	X
XX08X		X	X
XX11X		X	X
XX17X	X		
XX17X	X		
XX17X	X		

- **ANALISIS PRINCIPALES PROBLEMAS DURANTE FABRICACION DE MEZCLAS**

**Tabla N°13:** Problema y frecuencia de detección durante la Fabricación de Semisólidos.

Problemas	Frecuencia Dificultades	Frec Dif (%)	Frec Acum	Frec Acum (%)
Ajustes en Producto Rechazado (PR)	15	40,54	15	40,54
Procedimientos no especificados en Planillas de Fabricación	13	35,14	28	75,68
Falta de capacitación a operarios	9	24,32	37	100,00
<b>TOTAL</b>	<b>37</b>			



**Gráfico N°8:** Diagrama de Pareto de problemas durante el proceso de Fabricación de Semisólidos.

Es importante señalar que bajo el punto “Procedimientos no especificados en planillas de fabricación”, se agrupan los siguientes problemas: procedimiento de disolución del metilparabeno, la no indicación del mezclador a emplear y tiempos de mezclado insuficientes.

A pesar que el análisis de Pareto indica que el punto de Ajustes para Producto Rechazado debería ser solucionado, no se pudo realizar la propuesta de modificar una fórmula patrón, debido a un requerimiento impuesto por la empresa, pues la modificación involucraría un cambio de registro en el ISP, significando numerosos estudios y altos costos para la empresa.