



FACULTAD DE FARMACIA

CARRERA DE QUÍMICA Y FARMACIA

Internado para optar al Título de Químico farmacéutico

OPTIMIZACIÓN DE LOS PROCESOS DE FABRICACIÓN
Y CALIFICACIÓN DE LOS EQUIPOS DE SEMISÓLIDOS
DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO.

CARLA ALESSANDRA MORENO ARANCIBIA

Directores de internado:

QF Patricia Carreño G.

QF Héctor Rojas C.

2011

ABSTRACT

The quality of a pharmaceutical product must be totally tested, providing a safe and effective product to the population; in order to fulfill these requirements the pharmaceutical industry has implemented quality management systems based on the good manufacturing practices. Process validation is established by objective evidence when a process consistently produces an outcome or product that complies with predetermined requirements. Prior testing process, the equipment must be properly qualified. Process optimization may lead directly to the validation of it and to allow developing improvements to the manufacturing process. The objective of this study was to optimize the manufacturing process of two products representative, corresponding to an anti-inflammatory gel and a healing ointment, previous qualification of the equipment according to the validation master plan, in the semi-solid section of Knop laboratories. An initial diagnosis, an optimization and qualification protocol by definition of factors and critical processes, limits of acceptance and equipment's qualification were done. Finally, the preparation, implementation and evaluation of an improvement plan were done based on the cycle of continuous improvement

The implementation of process improvement allows to obtain quality products and with the equipment's qualification to achieve one of the validation requirement.

In conclusion, the proposed improvements are viable at the industrial level, but its implementation involves the realization of the corresponding studies of stability and subsequent change of sanitary registrations of products. On the other hands, the equipment's qualification allowed fulfilling the validation master plan 2009-2014.

RESUMEN

La calidad de un producto farmacéutico debe ser comprobada, proporcionando un producto seguro y eficaz a la población; para ello la industria farmacéutica ha implementado sistemas de gestión de calidad en base a las buenas prácticas de manufactura. El proceso de validación establece, mediante evidencia objetiva, que un proceso sistemáticamente produce un producto, que satisface requisitos predeterminados. Previo a validar un proceso, se deben calificar los equipos. La optimización puede conducir directamente a la validación de un proceso y permite desarrollar mejoras en la fabricación.

El objetivo de este estudio desarrollado en Knop Laboratorios fue optimizar el proceso de fabricación de dos productos representativos, correspondientes a un gel antiinflamatorio y una pomada cicatrizante, previa calificación de los equipos de acuerdo con el plan maestro de validación, en la sección semisólidos. Para ello, se realizó un diagnóstico inicial, se elaboró un protocolo de optimización de fabricación y de calificación de equipos, que definió los factores y procesos críticos y además los límites de aceptación. Finalmente, se preparó, ejecutó y evaluó un plan de mejoras sobre la base del ciclo de mejora continua.

La implementación de mejoras a los procesos permitió obtener productos de calidad y en conjunto con la calificación de los equipos además lograr uno de los requisitos de validación.

Se estableció que las mejoras propuestas son viables a nivel industrial, sin embargo su aplicación implica realizar los correspondientes estudios de estabilidad y su posterior cambio de los registros sanitarios de los productos. Por otra parte, la calificación de los equipos hizo posible cumplir con el plan maestro de validación 2009- 2014.

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo General	15
2.2. Objetivos Específicos	15
3. METODOLOGÍA	16
3.1. Diagnóstico de Situación	16
3.2. Protocolo de Calificación de Equipo y Optimización del Proceso	16
3.2.1. Factores Críticos	17
3.2.2. Procesos Críticos	17
3.2.3. Límites De Aceptación	17
3.2.3.1. Optimización	17
3.2.3.2. Calificación de Equipos	18
3.3. Optimización del Proceso de Elaboración de Semisólidos	18
3.3.1. Seguimiento diario de la producción de la sección	19
3.3.2. Recolección de datos durante la ejecución de los Procesos Críticos	19
3.3.3. Elección del Producto a Optimizar	20
3.3.4. Herramientas de Mejoramiento de la Calidad	20

3.3.5. Desarrollar soluciones adecuadas	20
3.3.6. Implementación de acciones de mejora	21
3.4. Calificación de Equipos	21
3.4.1. Descripción de los equipos	22
3.5. Parámetros a Evaluar	23
3.6. Plan de Muestreo	24
3.6.1. Puntos de Muestreo	25
3.6.2. Técnica de Análisis	25
4. RESULTADOS	26
Proceso de Calificación de equipos	26
4.1. Plan Maestro de Validación	26
4.1.2. Calificación de Equipos	
Optimización del proceso de elaboración de Semisólidos	29
4.2. Diagnóstico de Situación	29
4.3. Seguimiento Sección de Semisólidos y Recolección de Datos	29
4.3.1. Análisis de Pareto	31
4.4. Análisis de NC Causales Seleccionadas	32
4.4.1. Productos Rechazados	32
4.4.1.2. Aplicación de Herramientas de Mejora Continua	37
4.4.2. Capacitación de operario incompleta	52
4.4.3. Falta de Operario Tipo 3	53

5. CONCLUSIONES **55**

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **56**

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es el sector dedicado al desarrollo y preparación de productos medicinales para la prevención o tratamiento de enfermedades. Por esta razón, todo laboratorio farmacéutico debe cumplir con requisitos fundamentales, con el fin de lograr una óptima calidad de sus productos. En Chile todo laboratorio farmacéutico y cosmético debe estar certificado bajo las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), Normas de Buena Fabricación (NBF) o Good Manufacturing Practices (GMP), de acuerdo a la normativa legal obligatoria establecida en el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos De uso Humano, Decreto Supremo 3/2011 (MINSAL,2011). Esto constituye un pilar del sistema de aseguramiento de la calidad, que busca disminuir o eliminar la posibilidad de errores en el diseño, desarrollo, fabricación, control, liberación y distribución del producto.

El aseguramiento de la calidad es un método de trabajo que permite asegurar la conformidad de los productos con los requisitos especificados, además está compuesto por un conjunto de acciones planificadas y sistemáticas que son necesarias para otorgar la confianza adecuada de un producto. Su implementación establece que se deben detectar todas las actividades que determinen la calidad final del producto.

Normas GMP

Las GMP son normas destinadas a regular el funcionamiento dentro de una industria farmacéutica, de forma que éstas garanticen la calidad de sus productos. Se definen como “normas mínimas establecidas para todos los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos antes definidos, dentro de los límites aceptados y vigentes para cada uno de ellos” (MINSAL, 2011).

La calidad de un producto farmacéutico debe estar completamente probada y a su vez cumplir con las exigencias de las autoridades sanitarias, pero sobre todo, debe brindar un producto verdaderamente eficaz a la población. Como una forma de lograr estos objetivos las normas GMP establecen como requisito la validación de sus procesos, debiendo identificar, verificar y controlar los aspectos críticos presentes en las etapas de fabricación de medicamentos. (WHO, 2003).

El cumplimiento de las GMP asegura la identidad, potencia, calidad y pureza de los productos farmacéuticos al exigir a los fabricantes un control adecuado de las operaciones de elaboración. Lo anterior incluye el establecimiento de sólidos sistemas de aseguramiento de calidad cuyo objetivo fundamental se basa en mejoramiento continuo.

Validación

Validación se define como “el establecimiento documentado del alto grado de certeza de que un proceso específico, produce consistentemente un producto que

cumpla las especificaciones predeterminadas y características de calidad” (FDA, 1987) Es así como la validación se hace indispensable para el aseguramiento de la calidad de los medicamentos (Lerín, 1999).

Los elementos relevantes de un programa de validación deben ser definidos y documentados en un Plan Maestro de Validación (PMV) (WHO, 2003). Este plan constituye un documento básico, cuyo objetivo es planificar el proceso, incluyendo toda la documentación necesaria para su ejecución, de manera precisa y coordinando las actividades a desarrollar, así como la elección de los equipos a calificar, permitiendo así asegurar que el proceso se realiza acorde a las normas internacionales reconocidas.

Calificación

La calificación de los equipos tiene por objetivo establecer una evidencia documentada mediante la ejecución de pruebas, de que los equipos y sus componentes poseen los atributos requeridos para obtener un producto con una calidad determinada de forma consistente y continua (FDA, 2008).

Existen cuatro tipos de calificación las que se describen a continuación.

Calificación de Diseño (Design Qualification DQ) Está calificación se encuentra destinada a la verificación documentada de que el diseño propuesto de los equipos es consistente para el propósito indicado de dichos aparatos (Wolf, 2007).

Calificación de Instalación (Installation Qualification, IQ) Tiene por objetivo verificar y documentar que los componentes de los equipos están correctamente

instalados de acuerdo a las especificaciones definidas por el fabricante (Wolf, 2007).

Calificación de Operación (*Operational Qualification, IQ*) El objetivo de esta calificación OQ) es documentar las pruebas que permiten asegurar que los distintos componentes del equipo funcionan adecuadamente en el rango de trabajo requerido y según las especificaciones definidas (Wolf, 2007).

Calificación de Desempeño (*Performance Qualification, PQ*) Tiene por objetivo la obtención y documentación de evidencia de que el equipo, instalado y operativo, funciona en forma consistente de acuerdo a criterios predeterminados y por lo tanto, elabora productos que reúnen sus especificaciones. A su vez, determina que los ciclos de operación son homogéneos y reproducibles en el tiempo y así mismo permite verificar el correcto funcionamiento del servicio dentro del entorno habitual de trabajo para el que ha sido desarrollado (Wolf, 2007).

Las pruebas de calificación de desempeño quedan, a menudo, como parte de la validación del sistema, por tanto, se entenderá esta calificación en los procesos de producción como la propia validación de proceso (Wolf, 2007).

Íntimamente relacionado al proceso de validación, se encuentra el concepto de optimización de procesos porque muchas veces la validación de un proceso no es suficiente para asegurar la obtención de un producto de calidad. Es por ello que la optimización del proceso se hace primordial para conseguir dicho objetivo, de manera de ir aportando mejoras sin alterar sus especificaciones fundamentales,

buscando así una mayor eficacia y rentabilidad del proceso. Incluso, se ha considerado la optimización del proceso como una consecuencia natural del estudio de validación (García, 2001).

Protocolo de Optimización y Calificación de Equipos

Este documento establece cómo se debe realizar la optimización del proceso y calificación de equipos, especificando las etapas y parámetros críticos, así como también, instaurar los criterios de aceptación de éstos parámetros.

Factores Críticos

Los factores críticos son aquellos aspectos trascendentales capaces de influir de manera directa o indirecta en la efectividad del proceso, así como en la calidad del producto.

Dentro de los factores críticos recomendados a evaluar por la literatura en relación a un proceso, destacan:

Producto:

Los preparados farmacéuticos semisólidos son aquellos que presentan consistencia blanda y untuosa y por tanto ofrecen las propiedades mecánicas características de los semisólidos. Estos preparados comprenden principalmente ungüentos o pomadas, cremas, pastas y geles.

Dentro de los productos estrellas de Knop Laboratorio se pueden distinguir dos categorías de preparaciones semisólidas:

- Ungüentos y Cremas

- Geles

Equipos :

Los equipos utilizados en la elaboración de los productos de la sección de semisólidos incluyen balanzas, mezcladores, envasadoras para líquidos, semisólidos y ungüentos, bombas de agua y estanques.

Podemos clasificar los equipos en dos categorías:

- Los que se encuentran directamente en contacto con el producto (mezclador, envasadora y estanque)
- Los que no se encuentran en contacto directo con el producto (Bomba de agua y balanza)

Cada equipo debe estar diseñado y fabricado de forma que ningún agente usado en su funcionamiento o mantenimiento pueda contaminar los productos a fabricar y éstos cumplan con las especificaciones de calidad establecidas. Es por esta razón que la norma GMP establece como requisito que éstos cuenten con sus respectivas calificaciones (diseño, instalación, operación y desempeño) (WHO, 1998).

Los aparatos de medición deben ser controlados y calibrados periódicamente de acuerdo a lo señalado en sus respectivos instructivos, con el fin de asegurar su exactitud y precisión. Dichos controles deberán ser guardados en un registro de control periódico para cada aparato.

Planillas de Producción:

La documentación constituye una parte fundamental del sistema de garantía de calidad de los productos permitiendo, en caso de necesidad, la reconstrucción histórica de cada preparación.

La documentación debe ser definida y fechada en una planilla de producción individualizada para cada producto a fabricar. Ésta contiene todas las instrucciones referentes a los procesos de fabricación, envasado y empaque, especificando cuando realizar los controles del proceso en bases a la criticidad de la operación unitaria en desarrollo.

Personal:

El personal constituye un pilar fundamental de cada empresa, es por ello deberá tener la calificación y experiencia necesaria para el correcto desempeño de sus funciones.

Ambiente:

El área de producción debe ser adecuada a la naturaleza y cantidad de productos que se manejen y preparen, de modo que se eviten riesgos de confusión y contaminación, cumpliendo con la normativa GMP.

Procesos Críticos

Un proceso implica la transformación de las materias primas a un producto útil, a través de distintas operaciones unitarias.

El conocimiento de las distintas operaciones unitarias permitirá diferenciar entre aquellas etapas del proceso consideradas no críticas (sin influencia sobre el proceso y/o calidad del producto) y las críticas (influye sobre el proceso y/o calidad del producto). La identificación de esta última es de vital importancia para lograr la optimización del proceso en estudio.

En las etapas de elaboración de semisólidos se destacan tres procesos críticos definidos por la empresa a través de un análisis de riesgo, diseñado mediante la herramienta Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) o Análisis de los modos de Falla y sus Efectos (Barrientos, 2010). Dichas etapas críticas corresponden a:

Fabricación de la mezcla:

Corresponde a la disolución y homogenización de los componentes sólidos y líquidos del producto, para luego emulsionarlos en fase o/w o w/o, o bien gelificarlos según la forma farmacéutica que se prepara.

Control de producto a granel:

Los controles realizados al producto a granel aseguran el cumplimiento por parte de éstos con sus atributos de calidad.

Llenado/codificado (envasado):

Esta actividad corresponde a un proceso automático de llenado por volumen, y verificado por peso.

Optimización de procesos

La optimización se entiende como “la obtención de una máxima eficiencia del proceso manteniendo el estándar de calidad” (García, 2001). Esto es un procedimiento permanente, que se enfoca en el mejoramiento continuo de los distintos procesos que se desarrollan en una industria farmacéutica, en conformidad con las operaciones de producción, donde se deben cumplir procedimientos claramente definidos, con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas, especialmente en aquellos productos que están vinculados directamente con la salud de las personas (OMS, 1996).

Ciclo de mejora continua

El ciclo de mejora continua propone un sistema basado en la gestión de la calidad a partir del seguimiento y medición de los procesos. Este sistema sigue la metodología conocida como: “Planificar-Ejecutar- Controlar- Actuar” (PECA) descrita por la norma ISO 9001:2008 (INN, 2001) como:

Planificar: Consiste en establecer los objetivos y procesos necesarios para conseguir resultados de acuerdo con los requerimientos del cliente y las políticas de la organización.

Ejecutar: Corresponde a la implementación de los procesos.

Controlar: Realizar el seguimiento y la medición de los procesos y los productos respecto a las políticas, los objetivos y los requerimientos para el producto, e informar sobre los resultados.

Actuar: Consiste en tomar acciones para mejorar continuamente el desempeño de los procesos.

En base a este modelo se puede optimizar un proceso utilizando la tormenta de ideas y el diagrama de causa-efecto como herramientas y técnicas para el mejoramiento de la calidad.

Diagrama de causa y efecto:

Descrito por la Norma Chilena (NCh) como una herramienta utilizada para analizar y mostrar la relación entre los conceptos de efecto y causa (NCh- ISO 9004/4).

Dentro de los factores a considerar se incluyen:

- Medio ambiente.
- Equipos.
- Materiales.
- Método.
- Mano de obra.

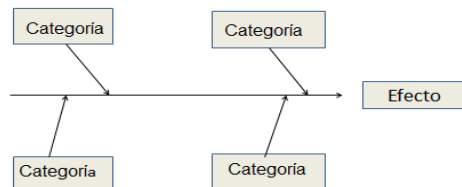


Figura 1. Diagrama inicial de causa y efecto.

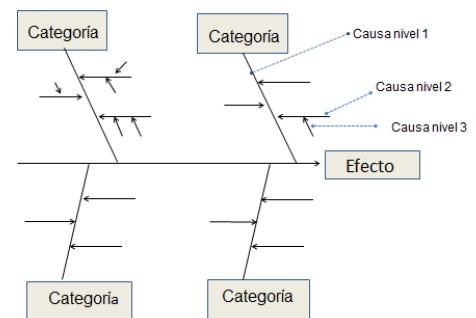


Figura 2. Desarrollo de diagrama de causa y efecto

Tormenta de ideas

Corresponde a una aplicación utilizada para identificar posibles soluciones a problemas y oportunidades potenciales para el mejoramiento de la calidad (NCh-ISO 9004/4).

Diagrama de Pareto

Esta metodología es utilizada como herramienta numérica, ya que corresponde a una técnica grafica simple que permite priorizar ítems desde los de mayor a menor frecuencia. Este se basa en el principio de Pareto que establece lo siguiente: “sólo unos pocos de los ítems a menudo originan la mayoría de los efectos”. Por tanto al identificar los ítems de mayor importancia, se podrá obtener una mejora mayor requiriendo menores recursos y esfuerzos (NCh- ISO 9004/4).

La sección de semisólidos de Knop Laboratorios está conformada por un jefe de sección, tres preparadores y tres envasadores, además de un operario tipo 3 encargado de la mantención de los equipos, los que se distribuyen en las tres sub-áreas de la sección, correspondientes a: auxiliares óvulos y supositorios, cosméticos y farmacéuticos.

Los productos semisólidos suelen conformarse por distintos excipientes como por ejemplo: conservantes, bases o/w y w/o, humectantes, y surfactantes, entre otros.

Surfactantes

Químicamente los surfactantes son moléculas anfipáticas, constituidas por un grupo polar con afinidad por el agua (hidrofílico) y otro apolar con afinidad por los lípidos (lipofílico), es decir, estructuralmente poseen doble afinidad (Vila, 2001).

Esquemáticamente se representa como una “cabeza polar” una “cola no polar” (Fig. N°3).

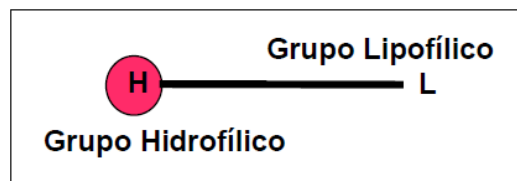


Figura 3. Ilustración de la naturaleza anfipática de un surfactante.

Esta doble afinidad le permite migrar de manera orientada, siendo capaces de modificar las propiedades interfaciales de dos o más fases inmiscibles en contacto, aún en pequeñas concentraciones, promoviendo actividades como humectación, detergencia, emulsificación, solubilización, lubricación y otros fenómenos de superficie muy utilizados en la industria farmacéutica.

Balance Hidrofílico - Lipofílico (BHL)

El BHL tiene dos grandes propósitos; el primero es ayudar en la elección del emulgente correcto para un sistema aceite/agua, permite asignar un número entre 0 y 20 (valor adimensional) a los componentes de la emulsión para relacionarlos a los distintos emulgentes y así hacer fácil la elección del emulgente. El segundo propósito es que permite calcular la cantidad relativa de emulgente necesaria para producción emulsiones físicamente estables (Aulton, 2004).

El valor de BHL que se le asigna a un emulgente va directamente relacionado con su solubilidad. Un valor bajo de BHL significa alta solubilidad en solventes apolares (emulgentes lipofílicos), mientras que valores altos de BHL implican

solubilidad en solventes polares (emulgentes hidrófilos) (Aulton, 2004). Como se puede apreciar, el BHL no determina la eficiencia del emulgente sino más bien los clasifica según su estructura química mediante la cual se relaciona con la estructura química de lo que se quiere emulsionar (Mujica, 2001). En función de las distintas aplicaciones y del número de BHL (Tabla N°1) se puede establecer una relación de uso de estos compuestos.

Tabla 1. Correlación entre BHL requerido y usos de diferentes tipos de surfactantes

BHL	USO
1 - 4	Antiespumante
4 - 6	Emulgente para W/O
7 - 9	Agentes humectante
8 - 18	Emulgente para O/W
13 - 16	Detergentes
16 - 18	Solubilizante

Hay casos en que es mejor usar una mezcla de emulgentes para producir emulsiones más estables. Una ecuación general para determinar el BHL de una mezcla entre dos emulgentes (A y B) es:

$$BHL_{Mezcla} = [\% \text{ Emulgente A} \times BHL \text{ Emulgente A}] + [\% \text{ Emulgente B} \times BHL \text{ Emulgente B}]$$

Desde el 2003, Knop Laboratorios cuenta con doble certificación, ISO y NCh 9001, además de GMP. Lo anterior permite asegurar el compromiso con la calidad de esta empresa, mediante la optimización y validación de los procesos productivos, para así generar productos, ya sean del tipo medicamentoso o

cosméticos, de calidad comprobada, lo que se refleja en la confianza del consumidor y del organismo estatal fiscalizador de los laboratorios en Chile, el ISP.

El presente internado, está referido a la realización de la calificación de instalación y operación de los equipos incluidos en el PMV 2009 – 2014 y la optimización de procesos de elaboración de formas farmacéuticas semisólidas, pertenecientes a la línea de producción de Knop Laboratorios, que cuenta con su proceso de fabricación, limpieza y sanitización validados (Barrientos, 2010).

OBJETIVOS

General

- Optimizar el proceso de elaboración de formas farmacéuticas semisólidas y calificar los equipos de la sección de semisólidos.

Específicos

- Confeccionar un protocolo de optimización del proceso.
- Llevar a cabo la Calificación de Instalación, Operacional de equipos.
- Implementar y realizar un seguimiento a las medidas de mejoramiento.
- Capacitar al personal sobre la aplicación de las medidas implementadas.

METODOLOGÍA

Las actividades inherentes a la optimización del proceso productivo consistieron en la revisión de la planilla de fabricación, la identificación de no conformidades y la implementación de mejoras. Por otra parte, para la calificación de equipos, se desarrolló una lista de chequeo en base a la información recabada de los manuales e instructivos de operaciones básicas y, certificados de mantención y calibración.

3.1. Diagnóstico de Situación

El diagnóstico de situación se estructuró a partir de una revisión bibliográfica, en relación a los procesos de fabricación de semisólidos y a las recomendaciones realizadas por la OMS y las GMP, en conjunto a una inspección en terreno basada en el método estratégico para el diagnóstico de un problema; “5M”, que considera Materias Primas, Medio Ambiente, Mano de Obra, Maquinaria y Método de los procesos productivos.

3.2. Protocolo de Calificación de Equipo y Optimización del Proceso

El protocolo de calificación de equipo y optimización del proceso corresponde a un documento previo, donde se planificaron y diseñaron las actividades que se desarrollaron para lograr los objetivos planteados y cuyos resultados se documentaron en el informe final. En dicho protocolo se definieron los puntos a continuación:

3.2.1. Factores Críticos

Los factores críticos fueron identificados y revisados con el fin de diseñar un protocolo de trabajo, en base a la implementación de acciones preventivas o correctivas que permitan la optimización del proceso de producción.

3.2.2. Procesos Críticos

El proceso de elaboración de semisólidos destaca tres etapas críticas, de acuerdo a lo establecido en el análisis de riesgo de la empresa, diseñado mediante la herramienta Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) o Análisis de los Modos de Falla y sus Efectos (Barrientos, 2010). El seguimiento en la sección se realizó en base a la identificación de estas etapas, así como a la descripción de sus no conformidades.

3.2.3. Límites De Aceptación

3.2.3.1. Optimización

Los límites de aceptación para la optimización, se enfocaron en aumentar la productividad de la sección por medio de la implementación de mejoras durante el proceso, asegurando así la identidad, calidad y pureza de los productos farmacéuticos fabricados, al cumplir éstos con sus respectivas especificaciones (ver tabla 2)

Tabla 2. Límites de Aceptación relacionados con el producto en el proceso productivo.

Parámetro a Determinar	Límite de Aceptación
Apariencia, color y olor	Según producto seleccionado
Uniformidad y contenido de principio activo, homogeneidad de la mezcla	Según producto seleccionado
pH de la mezcla	Según producto seleccionado
Viscosidad de la mezcla	Según producto seleccionado
Densidad de la mezcla	Según producto seleccionado
Contaminación microbiológica	Recuento aerobias mesófilas viables: < 1000 ufc/g Recuento de hongos y levaduras : < 100 ufc/g <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia <i>Escherichia coli</i> Ausencia <i>Salmonella</i> Ausencia <i>Pseudomona aeruginosa</i> Ausencia

3.2.3.2. Calificación de Equipos

Los límites de aceptación para la calificación de los respectivos equipos correspondieron, al cumplimiento de las especificaciones establecidas en la lista de chequeo desarrollada en este trabajo.

3.3. Optimización del Proceso de Elaboración de Semisólidos

Para el estudio de la optimización se confeccionó un plan de mejoras, el que se elaboró sobre la base de los siguientes aspectos:

- Seguimiento diario de la elaboración de semisólidos.
- Recolección de datos durante la ejecución de los procesos críticos.
- Elección del producto a optimizar.
- Aplicación de herramientas y técnicas de mejoramiento de la calidad.

- Planteamiento de soluciones.
- Implementación de acciones de mejora.

3.3.1. Seguimiento diario de la producción de la sección

Se realizó un seguimiento diario a las etapas críticas del proceso para cada producto elaborado durante abril de 2011, con el objetivo de identificar las dificultades y problemas que afectaban los atributos de calidad de los productos. Además, un segundo objetivo fue identificar las posibles variables que influían negativamente en la fabricación de los distintos semisólidos.

3.3.2. Recolección de datos durante la ejecución de los Procesos Críticos

La información se obtuvo a través de la supervisión personal de los procesos, revisión de las planillas de fabricación, seguimiento a los productos elaborados y observaciones aportadas directamente por los operarios. Posteriormente, se analizaron los antecedentes recopilados mediante una Gráfica de Datos Acumulados y Diagrama de Pareto, para así medir su tasa de ocurrencia y evaluar su grado de importancia.

- **Diagrama de Pareto:** a fin de priorizar ítems desde los de mayor a los de menor frecuencia, se utilizó el Principio de Pareto como herramienta estadística.

3.3.3. Elección del Producto a Optimizar

La selección del producto a optimizar se hizo mediante un análisis gráfico de frecuencia, además de la inclusión del producto definido como “*peor caso*” durante el proceso de validación.

3.3.4. Herramientas de Mejoramiento de la Calidad

La optimización del proceso de elaboración de semisólidos se llevó a cabo mediante herramientas y técnicas para el mejoramiento de la calidad, siguiendo la metodología conocida como ciclo (PECA), “Planificar-Ejecutar-Controlar-Actuar”. Se emplearon además la tormenta de ideas y el diagrama de causa-efecto (Sosa, 2002).

- **Tormenta de ideas:** esta aplicación fue utilizada para identificar posibles soluciones a las no conformidades, además de detectar potenciales oportunidades para el mejoramiento de la calidad.
- **Diagrama de causa y efecto:** esta herramienta fue utilizada para analizar y mostrar la relación entre las causas de los problemas y sus efectos.

3.3.5. Desarrollar soluciones adecuadas

En base a la información obtenida, tras la aplicación de las distintas técnicas de mejoramiento continuo, se diseñaron soluciones adecuadas y viables para cada problema identificado.

3.3.6. Implementación de acciones de mejora

Para implementar las acciones de mejoras (preventivas o correctivas) asociadas a los problemas detectados, fue necesario cumplir con el siguiente protocolo:

- Identificada la posible mejora, se propuso una acción correctiva y una vez obtenido el visto bueno (V^oB^o) del Director Técnico, se ejecutaron las medidas pertinentes.
- Cada acción de mejora estipuló una fecha de término, con el tiempo necesario para su implementación, así como los responsables de su realización.

3.4. Calificación de Equipos

Para calificar los equipos se analizó el funcionamiento aquellos involucrados en la elaboración de semisólidos, para su posterior calificación de instalación (IQ) y de operación (OQ). Los equipos fueron escogidos en base al Plan Maestro de Validación periodo 2011.

Se inició el trabajo de calificación mediante una recopilación bibliográfica relacionada con el concepto de Validación de Procesos, donde la calificación de equipos es un requisito previo. También se verificó y analizó en detalle, toda la documentación relacionada a cada maquinaria, incluyendo instructivos, diagramas, certificados de calibración de instrumentos de medición, manuales operacionales y registros de mantenimiento.

Lo anterior permitió la creación de formatos de IQ y de OQ, los que fueron formalizados por la empresa (Anexo 1).

Posteriormente, de acuerdo a lo establecido en el protocolo, se procedió a realizar una descripción de los equipos, incluida en el IQ.

3.4.1. Descripción de los equipos

Se identificaron los equipos con Nombre, Código, Modelo, Proveedor y Capacidad de trabajo. Se incluyó la descripción de los sistemas de apoyo y/o los equipos auxiliares que requiere el equipo y sus sistemas de seguridad, utilizando información otorgada por el proveedor.

- **Calificación de instalación (IQ)**

Se realizó una lista, para posterior verificación en terreno, con los componentes principales del equipo, indicando para cada uno:

- a) Ubicación física
- b) Especificaciones
- c) Existencia de manuales del equipo
- d) Protocolos de Operación de Limpieza, Calibración, Mantenimiento y Operación.

- **Calificación de operación (OQ)**

Se realizaron pruebas y ensayos funcionales de todos los componentes, certificando su correcto funcionamiento, luego de haber sido comprobada su correcta instalación durante su (IQ).

3.5. Parámetros a Evaluar

Estos parámetros son necesarios para la evaluación del trabajo realizado, siendo seleccionados y establecidos en el Protocolo de Optimización y Calificación de Equipos y brevemente descritos a continuación en la tabla 3.

Tabla 3. Parámetros a evaluar en la calificación de equipos y la optimización del proceso de elaboración de semisólidos.

Proceso	Parámetro a evaluar
Calificación de los equipos	<ul style="list-style-type: none"> - Cumplimiento de las calificaciones de Instalación y de Operación.
Optimización proceso de fabricación	<ul style="list-style-type: none"> - No conformidades durante las etapas críticas del proceso. - No conformidades en los productos.
Personal	<ul style="list-style-type: none"> - Conocimiento de los operarios respecto al proceso de elaboración - Metodología de trabajo

Dentro de las etapas críticas definidas en el análisis de riesgo de Knop Laboratorios para el proceso de fabricación de semisólidos, se establecen los siguientes parámetros a evaluar (ver tabla 4).

Tabla 4. Parámetros a evaluar según el proceso crítico.

Etapa del Proceso	Análisis
Mezclado	<ul style="list-style-type: none"> - Cuantificación del principio activo - Homogeneidad de contenido. - Contaminación microbiológica de la mezcla.
Control de producto a granel	<ul style="list-style-type: none"> - Viscosidad. - pH. - Densidad. - Apariencia, color y olor.
Llenado/codificado (envasado)	<ul style="list-style-type: none"> - Control de peso del producto. - Problemas inherentes envase. (suciedad, mala impresión, afinidad) - Control de hermeticidad del envase.

3.6. Plan de Muestreo

El plan de muestreo se realizó según lo establecido por la Norma Chilena 1208 (INN, 1976), con el objeto de obtener muestras estadísticamente representativas. La aplicación de esta norma permitió determinar el número de unidades de un lote específico a inspeccionar, así como los criterios que serán aplicados para su aceptación. Para esto, se debe considerar el tipo de proceso, el nivel de

inspección y el nivel de calidad aceptable (AQL). Las condiciones de muestreo utilizadas se señalan en la tabla 5.

Tabla 5 .Plan de Muestreo Producto en Proceso

Plan de Muestreo Producto	En Proceso	Producto Terminado
Tipo de Muestreo	Simple	Simple
Tipo de Inspección	Normal	Normal
Nivel de Inspección	Tipo II	Especial S-2

3.6.1. Puntos de Muestreo

Las muestras de los productos en proceso fueron extraídos una vez finalizado los siguientes procesos:

- Fabricación de la mezcla
- Envasado y codificado

3.6.2. Técnica de Análisis

Se realizó el análisis según la metodología establecida por Knop Laboratorios para el control de sus productos.

RESULTADOS Y DISCUSION

Proceso de Calificación de Equipos

4.1. Plan Maestro de Validación

El Plan Maestro de Validación correspondiente al período 2009 – 2014 de Knop laboratorios establece que para el año 2011, los equipos a calificar corresponden a los pertenecientes a la sección de semisólidos (ver tabla 6).

Tabla 6. Equipos de la sección de semisólidos contemplados en PMV 2011.

Área de Semisólidos	Equipos
Auxiliar de óvulos y supositorios	Estanque N° 117-2
	Estanque N° 117-3
	Envasadora Dott Bonapace N°125
	Selladora Dott Bonapace N°126
	Envasadora Manual N° 158
	Envasadora de líquidos TEMA N°160
	Estanque de semisólidos N° 165
Cosméticos	Envasadora de cremas TGM N°48
	Mezclador/ calefactor N°54
	Reactor Júpiter N°88
	Envasadora coloidal de cremas PUC N° 106
	Selladora inducción N°131
	Hervidor de agua 25 L N° 166

No fueron incluidos los equipos del área de semisólidos farmacéuticos ya que estos fueron calificados durante la validación del proceso de elaboración (Barrientos, 2010).

4.1.2. Calificación de equipos

Los resultados obtenidos tras la aplicación de las listas de chequeo desarrolladas para cada calificación, son las descritas (ver tabla 7) a continuación:

Tabla 7. Resultados de las calificaciones de equipos

Área	Equipos	IQ	OQ
Auxiliares de Óvulos y Supositorios	Estanque N° 117-2	Cumple	No Cumple
	Estanque N° 117-3	Cumple	No Cumple
	Envasadora Dott Bonapace N°125	Cumple	Cumple
	Selladora Dott Bonapace N°126	Cumple	Cumple
	Envasadora Manual N° 158	Cumple	Cumple
	Envasadora de líquidos TEMA N°160	Cumple	cumple
	Estanque de semisólidos N° 165	Cumple	Cumple
Cosméticos	Envasadora de cremas TGM N°48	Cumple	Cumple
	Mezclador/ calefactor N°54	Cumple	Cumple
	Reactor Júpiter N°88	Cumple	Cumple
	Envasadora coloidal de cremas PUC N° 106	Cumple	Cumple
	Selladora inducción N°131	Cumple	Cumple
	Hervidor de agua 25 L N° 166	Cumple	Cumple

a. Análisis del problema

Se determinó que los estanques N° 117-2 y N° 117-3, no cumplieron con la calificación de operación (QO).

b. Causa del problema

Los estanques N°117-2 y N°117-3, no cumplen con la QO, ya que carecen de graduación volumétrica, lo que dificulta la correcta medición de los niveles de líquidos durante su utilización y que se puede considerar un factor externo que afecta la calidad del producto, por tanto, su ausencia será considerada un NC por parte de los equipos.

c. Propuesta de mejora

Graduar volumétrica los estanques con el fin de evitar la utilización de instrumentos externos el cual podría constituir una fuente externa de contaminación

d. Implementación de mejora

La propuesta será incorporada en el programa de mantención y calibración de equipos 2012.

Optimización de proceso de elaboración de semisólidos

4.2. Diagnóstico de Situación

El diagnóstico inicial determinó el estado de la sección en cuanto al cumplimiento de los requisitos establecidos en las normas GMP, destacándose: Calificación de equipos, correcto control de documentación, conocimiento de sus operadores e implementación del área para la correcta ejecución de sus procesos (Ver tabla 8). Los resultados del diagnóstico inicial se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 8. Resultados del diagnóstico inicial de la sección.

Parámetro Evaluado	Situación
Mano de Obra	No Cumple
Materia Prima	Cumple
Maquinaria	No Cumple
Metodología	Cumple
Medio Ambiente	Cumple

4.3. Seguimiento Sección de Semisólidos y Recolección de Datos

Durante el periodo de seguimiento se verificó el funcionamiento del sistema de gestión de calidad interno de la empresa, así como el proceder del personal en

los procesos de fabricación. De esta forma se obtuvo información relevante que permitió reflejar la situación y el estado de la sección, además de cómo se llevan a cabo las operaciones necesarias para la fabricación de los productos.

Se identificaron 11 hallazgos importantes, los que fueron clasificados de acuerdo a si éstos constituyen una causa o un efecto de las no conformidades (NC) de la sección (ver Tabla 9).

Tabla 9. Clasificación de hallazgos en base a si corresponde a causas o efectos.

CAUSAS	EFEECTO
Productos rechazados	H/H perdidas
Falta de operario tipo 3	
Problemas con envase y empaque	
Problemas de mezclado en elaboración de champú	Área detenida
Poca comunicación entre equipo de trabajo y jefaturas	Incumplimiento de planilla Manipulación de producto a granel
Déficit en conocimiento de los operarios	Manipulación de producto a granel

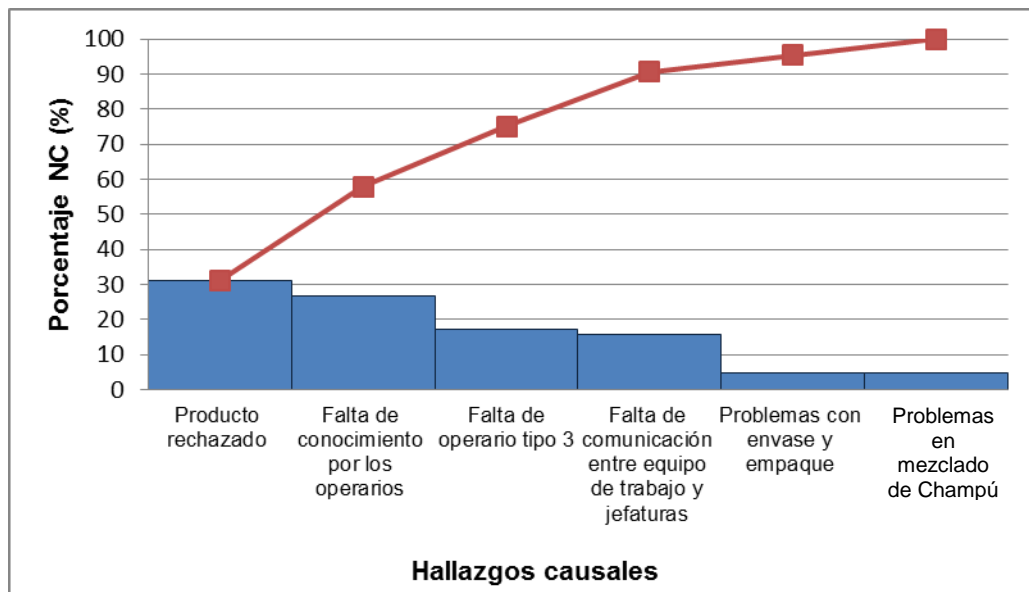
El ítem “demora en respuesta a producto rechazado”, no fue incluido en la tabla anterior, dado que puede ser considerado tanto efecto del alto número de productos rechazados, pero a su vez es causa de pérdidas de H/H y detención de

la sección. Además, éste ítem está fuera del alcance del presente análisis, al ser responsabilidad del Departamento de Control de Calidad.

Ya identificadas las causas de las NC (ver tabla 9), se realizó un análisis en base al Principio de Pareto, para dar solución a las causas más influyentes en el proceso de producción.

4.3.1. Análisis de Pareto

Se realizó un análisis de frecuencia de ocurrencia de NC causales, lo que permitió la realización del análisis de Pareto (fig. 5).



*Tabla de datos en Anexo 2.

Figura 5. Grafica Pareto de hallazgos causales de NC, que contribuyen a la baja productividad de la sección.

A partir del gráfico anterior y siguiendo el principio de Pareto, se determinó que los productos rechazados, que corresponden al 31,2% representan los hallazgos

de mayor importancia, lo que junto a la falta de: conocimiento de los operarios y de operarios tipo 3, representan el 75% de las causales de NC de la sección.

4.4. Análisis de NC Causales Seleccionadas

Tras la identificación de las principales causales de NC, éstas fueron analizadas de forma individual mediante las distintas herramientas de mejora continua, con el fin de visualizar oportunidades de mejora y así optimizar el proceso.

4.4.1. Productos Rechazados

De vital importancia es visualizar mejoras al proceso de producción de los productos NC de la sección de semisólidos, con el fin de minimizar las NC de la sección, mediante la rápida intervención de aquellos productos representativos de la sección que presente alguna dificultad durante su elaboración.

❖ Elección de productos representativos

El análisis gráfico permitió determinar la ocurrencia de rechazo de productos en la sección (Ver fig.6), lo que permitió definir al producto más representativo de ésta. Inicialmente se analizó la producción total correspondiente al mes de seguimiento en la sección de semisólidos, seleccionado solo aquellos que resultaran NC obteniendo los resultados a continuación:

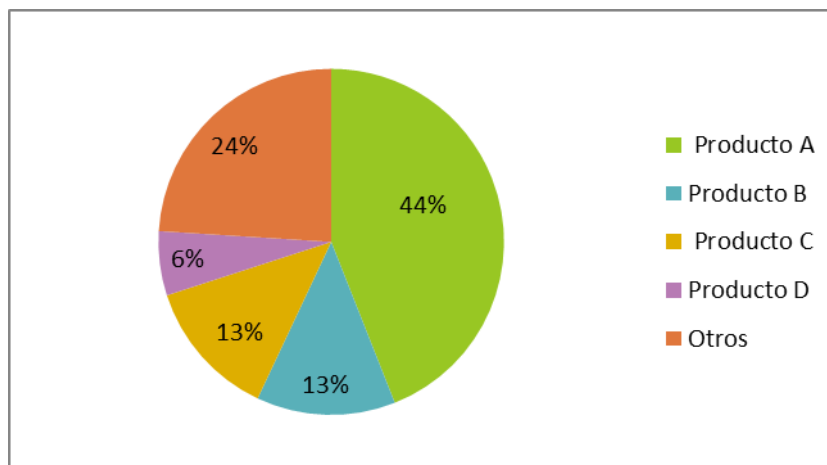


Figura 6: Frecuencia de ocurrencia de rechazo por producto

De acuerdo a lo observado en el gráfico anterior, el producto A, correspondiente a un Gel Antiinflamatorio, representa el 44% de los productos No Conformes, posicionándolo como el producto más representativo. Por tanto, una optimización en su proceso de elaboración, permitiría disminuir en forma significativa a nivel del número de productos no conformes.

Dentro de la elección de los productos representativos se incorporó el producto definido como “*peor caso*” durante la validación del proceso realizado el año 2010, que corresponde a un Ungüento Cicatrizante, el que a su vez se encuentra posicionado dentro de la categoría de producto estrella de la empresa.

Su elección como producto “*peor caso*” se basó en los criterios definidos (ver tabla 10) a continuación:

Tabla 10. Criterios de selección del producto “peor caso”.

Características	
Producto Representativo con tiempo en el mercado	Cumple
N° de M.P. difíciles de mezclar y homogenizar	Cumple
Principio Activo valorable y cuantificable	Cumple
Alta rotación y clasificación top por la empresa	Cumple

Sumado a esto se consideró un análisis de riesgo realizado por Knop Laboratorios (ver anexo.3)

Ambos productos presentan una alta incidencia de NC, debido al incumplimiento de sus especificaciones de calidad (ver tablas 11 y 12), detalladas a continuación:

Tabla 11. Especificaciones de calidad Gel Antiinflamatorio.

Parámetro a determinar	Límite de Aceptación
Apariencia	Preparación semisólida, no grasa, transparente
Color	Amarillo
Olor	Aroma suave característicos
Uniformidad y contenido de principio activo (p.a.)	Mezcla intensamente amarillo. (+) Árnica
	Coloración verdosa.(+) Árnica
	Coloración violeta cafésoso
	Cromatografía capa fina. (+) Árnica
homogeneidad de la mezcla	Homogénea
pH	5,5 – 7, 0 (solución al 10 %)
Viscosidad a 25°C	10.000 – 100.000 mPas
Contaminación microbiológica mezcla	Recuento aerobias mesófilas viables < 1000 ufc/g
	Recuento de hongos y levaduras < 100 ufc/g
	<i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia
	<i>Escherichia coli</i> Ausencia
	<i>Salmonella</i> Ausencia
	<i>Pseudomona aeruginosa</i> Ausencia
Control de peso	Siempre mayor que su contenido nominal. Promedio: No menor al declarado. Ninguna medición inferior al 90%
Hermeticidad del envase	Sin filtración de producto desde envase

Tabla 12. Especificaciones de calidad Ungüento Cicatrizante.

Parámetro a Evaluar	Límite de Aceptación
Apariencia	Consistencia blanda, untuosa, suave, homogénea
Color	Amarillo
Olor	A lanolina y matico
pH (a 20 °C)	Neutro
Densidad Relativa	0,82 – 0,86 g/mL
Rango de Fusión	35° – 45° C
Viscosidad a 25° C	1000 – 200.000 mPas
Identificación	Positivo para taninos
	Positivo para alcaloides
Valoración P.a.	No inferior a 5 mg de FT/ 100 g
Contaminación microbiológica mezcla	Recuento aerobias mesófilas viables < 1000 ufc/g
	Recuento de hongos y levaduras < 100 ufc/g
	<i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia
	<i>Escherichia coli</i> Ausencia
	<i>Salmonella</i> Ausencia
	<i>Pseudomona aeruginosa</i> Ausencia
Control de peso	Siempre mayor que su contenido nominal. Promedio: No menor al declarado. Ninguna medición inferior al 90%
Hermeticidad del envase	Sin filtración de producto desde envase.

4.4.1.2. Aplicación de Herramientas de Mejora Continua

❖ **Producto: Gel Antiinflamatorio**

Este producto se elabora partir de extractos de hierbas que contienen principios activos con propiedades antiinflamatorias útiles como coadyuvante en el tratamiento de mialgias, artralgias, inflamación de origen traumático de tendones, ligamentos, músculos o articulaciones (Goecke S, 2011).

a) Análisis del Problema

Gel Antiinflamatorio representa el 44% de los rechazos de la sección, debido al incumplimiento de sus especificaciones organolépticas previamente definidas. Las dificultades detectadas durante la elaboración del gel fueron dos: baja viscosidad y apariencia opalescente de la mezcla.

I. Tormenta de Idea

- Corto tiempo de imbibición del agente gelificante
- Incorrecta neutralización
- Mano de obra no especializada
- Agitación poco enérgica
- Materias primas de origen natural
- Calentamiento a altas temperatura
- Equipo de mezclado deficiente
- Incompatibilidad del gel

A continuación se eligieron los factores de mayor influencia en la causa del problema y fue fundamentada de acuerdo a su efecto en el proceso.

II. Fundamento de Tormenta de idea

1. Corto Tiempo de Imbibición del Agente Gelificante

Los agentes gelificantes forman un gel al ser humectados, generando como resultado una consistencia espesa. Por esta razón, se consideró que el grado de humectación de las partículas es responsable de su elevada viscosidad. Por tanto, toda acción que tienda a reducir el tiempo de hidratación, tendrá un efecto negativo sobre la viscosidad.

2. Mano de obra no especializada

Para llevar a cabo el proceso de elaboración es necesario disponer de personal que cuente con los conocimientos necesarios que le permitan aportar al proceso (Senlle, 2001).

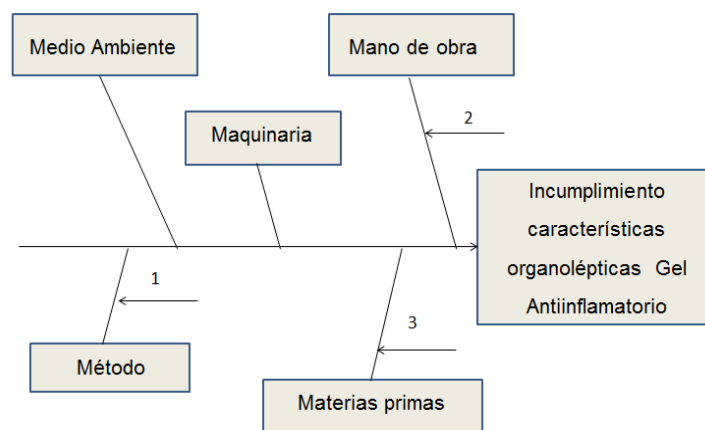
3. Materias primas de origen natural

Las materias primas de origen vegetal presentan gran variedad y heterogeneidad, por lo que sus propiedades y características varían mucho de unos a otros, al igual que los métodos de fabricación.

Diagrama Causa-Efecto

Numeración	Causa
1	Escaso tiempo de imbibición del agente gelificante
2	Mano de obra no especializada
3	Materias primas de origen vegetal

Figura 7. Diagrama Causa-Efecto



b) Propuesta de Mejora

Se propuso evaluar un cambio en la formulación del Gel Antiinflamatorio (tabla 13), donde se contempló la incorporación de un agente solubilizante y un cambio a nivel cuantitativo de una de sus materias primas, el que corresponde al agente Gelificante.

Tabla 13. Formula patrón y cambios propuestos

Formula Patrón	Cantidad (%)	Nueva Formula Patrón	Cantidad (%)
Principio Activo	10	Principio Activo	10
Agente Gelificante	0,5	Agente Gelificante	0,8
Agente neutralizante	0,8	Agente neutralizante	0,8
Conservante	1	Conservante	1,0
Humectante	10	Humectante	10
Solvente	77,72	Solvente	76,4
		Solubilizante (BHL= 16,7)	1

- Modificaciones en el método de elaboración dispuesto en la planilla.

c) Fundamento de la Propuesta de Mejora

La opalescencia del producto se debió a una baja solubilidad, debido a la presencia de aceites esenciales en una de sus materias primas. Los aceites esenciales, inmiscibles en el hidrogel, ocasionando la apariencia descrita anteriormente. Mientras tanto, la baja viscosidad presente en el gel se debe a un tiempo insuficiente de hidratación del agente gelificante antes de proceder a su gelificación con el agente neutralizante.

La mejora propuesta contempló:

1. Modificación del método de fabricación, con el fin de mejorar la hidratación del polímero.
2. Incorporación de polisorbato 20 cuyo valor de BHL es 16,7 como agente solubilizante, ejerciendo su acción mediante la formación de micelas, tras la saturación del mismo en el medio acuoso, ocurriendo la solubilización miscelar de los aceites esenciales provenientes de la TM.

No obstante, la incorporación del surfactante a la formulación disminuyó nuevamente la viscosidad del producto, haciendo necesario aumentar la cantidad de agente gelificante, así como también la cantidad de agente neutralizante, a razón de 1:1 en la formulación.

d) Implementación de la Mejora

Una vez obtenido el V°B° a la propuesta realizada, ésta fue implementada, elaborándose tres lotes de fabricación del Gel Antiinflamatorio, los que contemplaron la modificaciones propuestas.

e) Resultados obtenidos

Los resultados obtenidos tras la implementación de la mejora se detallan, a continuación (ver tabla 14):

- Especificaciones Técnicas de Producto a Granel Gel Antiinflamatorio.

- Técnica de análisis: Según registro sanitario. Metodología interna.

Tabla 14. Características organolépticas obtenidas para el producto Gel Antiinflamatorio.

		RESULTADOS		
	Especificaciones	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Apariencia	Preparación semisólida no grasa, homogénea, transparente	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Amarillo	Cumple	Cumple	Cumple
Estado		Aprobado	Aprobado	Aprobado

Los resultados demostraron que la propuesta realizada permite la obtención de un producto óptimo y capaz de cumplir con sus especificaciones de calidad.

❖ **Producto: Ungüento Cicatrizante**

El ungüento Cicatrizante es un producto herbario a base matico, árnica y caléndula, las que le confieren propiedades antiinflamatoria y cicatrizante, muy útil como coadyuvante en el tratamiento de dermatitis de variada índole, fisuras y grietas del pezón en la lactancia, contusiones, heridas y estrías, entre otros (Goecke S, 2011).

a) Análisis del Problema

En la etapa de elaboración, el ungüento Cicatrizante no cumplió con sus especificaciones organolépticas, lo que deriva en el rechazo del producto. Las dificultades detectadas durante la elaboración del producto Ungüento Cicatrizante fueron dos: Mezcla no homogénea y separación de fases.

I. Tormenta de idea

- Actividad deficiente del emulgente
- Mano de obra no especializada
- Agitación poco enérgica
- Alto Grado alcohólico de la tintura
- Alta temperatura de mezclado durante la preparación
- Mayor tiempo de agitación de la mezcla
- Baja calidad de las materias primas

Posteriormente, se eligieron aquellas ideas que representaban un factor influyente en la causa del problema y fue fundamentada de acuerdo a su efecto en el proceso.

II. Fundamento de Tormenta de Idea

1. Actividad deficiente del emulgente

El emulgente es el factor clave para lograr la dispersión de las partículas de aceite en el agua y formar la emulsión. El objetivo de un emulgente es, por una parte, lograr la dispersión de las partículas de aceite en el agua durante la emulsificación, y por otra, estabilizar la emulsión retardando la coalescencia de las gotas de la fase dispersa (Marfiasi, 2005).

2. Mano de obra no especializada

Para llevar a cabo el proceso de elaboración es necesario disponer de personal que cuente con los conocimientos necesarios que le permitan aportar al proceso.

3. Grado alcohólico de la tintura

El alto contenido de alcohol de la tintura madre influye en el balance hidrofílico-lipofílico (BHL) del surfactante, desencadenando la separación de fases, fenómeno que es reversible si se vuelve a agitar. Así mismo, su alto contenido de alcohol, contribuye al aumento de la fase acuosa de la formulación (Villarreal, 2004).

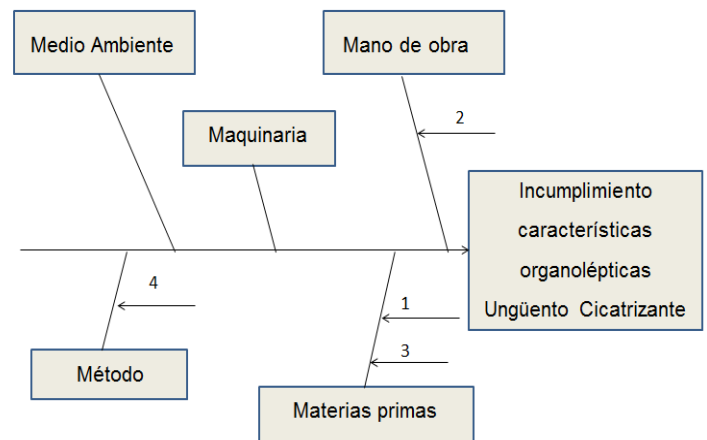
4. Alta temperatura de mezclado durante la preparación

El exceso de temperatura en la preparación es crítico, ya que puede desestabilizar y afectar algunas de las materias primas de éste producto. Además, una elevada temperatura de emulsificación tendrá un efecto sobre el carácter hidrofílico-lipófilico de los agentes emulsificantes, retardando la formación de la emulsión (Villarreal, 2004).

Diagrama Causa-Efecto

Numeración	Causa
1	Actividad deficiente del emulgente
2	Mano de obra no especializada
3	Alto Grado alcohólico de la tintura
4	Alta temperatura de mezclado durante la preparación

Figura 8. Diagrama Causa-Efecto



b) Propuesta de Mejora

En la propuesta realizada se evaluó un cambio en la Formula Patrón (ver tabla15) del Ungüento Cicatrizante, incorporando a su formulación una mezcla de emulgentes, con el propósito de mejorar la apariencia del producto.

Tabla 15. Formula Patrón y cambio propuesto

Formula Patrón	Cantidad (%)	Nueva Formula Patrón	Cantidad (%)
p.a. 1	3	p.a. 1	3
p.a. 2	3	p.a. 2	3
p.a. 3	3	p.a. 3	3
Base de Ungüento	86	Base de Ungüento	83
Emoliente	1	Emoliente	1
Base de ungüento y emulgente	3	Base de ungüento y emulgente	3
Solvente	1	Solvente	1
		Mezcla de Emulgentes	3

Se recomendó la utilización de la siguiente mezcla de emulgentes; sorbitan monooleato 80 (s 80) y polisorbato 80 (p 80), tomando como base el BHL del producto, el que fue calculado a partir de los componentes oleosos (ver tabla 16) de la formulación, de la siguiente manera:

Tabla 16. Componentes de Fase Oleosa (FO):

Materia Prima (FO)	(%)	BHL requerido
Base ungüento	96,17	7,5
Base ungüento y emulgente	3,11	8
Emoliente	0,72	4
Total	100	-

Los datos expuestos anteriormente nos permite realizar el cálculo de BHL requerido para el producto, mediante la siguiente formula:

$$BHL \text{ requerido} = \frac{FO(1)BHLr(1) \times FO(2) \times BHL(3) - \dots}{100}$$

Al reemplazar se obtuvo el BHL requerido:

$$BHL \text{ requerido} = \frac{96,17 \times 7,5 \times 3,11 \times 8 + 0,72 \times 4}{100} = 7,5$$

Conociendo el BHL requerido del producto, se calcularon las proporciones de cada emulgente a utilizar mediante el método de Aligación (USP 34, 2011) expresado a continuación:

$$\begin{array}{l} BHL(A) \quad \diagdown \\ BHL(b) \quad \diagup \end{array} \quad BHL(r) \quad \begin{array}{l} \nearrow \\ \searrow \end{array} \quad \begin{array}{l} BHL(B) - BHL(r) \\ \underline{BHL(a) - BHL(r)} \\ \text{Cantidad Total requerida} \end{array}$$

Al reemplazar se obtuvo:

$$\begin{array}{l} BHL(p 80) = 15 \\ BHL(S 80) = 4,3 \\ BHL(r) = 7,5 \end{array} \quad \begin{array}{l} BHL p 80 (15) \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \quad \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \quad \quad 7,5 \\ BHL s 80 (4,3) \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \quad \quad \diagup \end{array} \quad \begin{array}{r} 3,17 \\ \underline{7,53} \\ 10,7 \end{array}$$

Considerando la utilización de una mezcla de polisorbato 80 y sorbitan monooleato 80 como sistema emulsionante, las proporciones de cada componente a añadir al producto para obtener un BHL requerido, se calcularon como se muestra a continuación:

Sorbitan monooleato 80

$$10,7 / 100 \% = 7,53 / s80$$

$$s80 = 70,4\%$$

Polisorbato 80

$$10,7 / 100\% = 3,17 / p80$$

$$P80 = 29,6\%$$

Finalmente se determinó que las proporciones de los emulgentes en la mezcla fueron 29,6 % de polisorbato 80 y 70,4 % de sorbitan monooleato 80.

Obtenidas las proporciones de los emulgentes en la mezcla se realizaron ensayos, con el fin de evaluar su eficacia en el producto. Para ello se estableció un mínimo porcentaje de adición de la mezcla, comenzando con el 1%, hasta un máximo de 4%. Las cantidades de polisorbato 80 y sorbitan monooleato 80 obtenidas se presentan en la tabla 17 a continuación:

Tabla 17. Proporción de la mezcla de emulgentes a utilizar.

Emulgentes (%)	1	2	3	4
Sorbitan monooleato 80 (kg)	0,690	1,380	2,064	2,752
Polisorbato 80 (kg)	0,290	0,580	0,876	1,168

Basándose en los datos anteriores, se realizaron ensayos utilizando 100 g de muestra del ungüento Cicatrizante con separación de fases y al que se le adicionó la mezcla de emulgentes en las proporciones establecidas a los distintos porcentajes, obteniendo los siguientes resultados (ver tabla 18) a continuación:

Tabla 18. Resultados de los ensayos realizados con las distintas proporciones de mezcla de emulgentes.

Materias Primas	Ensayo 1%	Ensayo 2%	Ensayo 3%	Ensayo 4%
ungüento Cicatrizante (g)	100	100	100	100
Polisorbato 80 (g)	0,298	0,596	0,894	1,192
Sorbitan monooleato 80 (g)	0,702	1,404	2,106	2,808
Apariencia	Separación de fase	Separación de fase	Mezcla homogénea	Mezcla homogénea
Estado	Rechazado	Rechazado	Aprobado	Aprobado

En base a estos resultados, se ajustaron las planillas de ungüento Cicatrizante, comenzando con un 2% de la mezcla de emulgentes, tomando en cuenta que las condiciones de elaboración de los ensayos no son reproducibles respecto al método de fabricación industrial.

c) Fundamento Propuesta de Mejora

La utilización de emulgente permitirá la miscibilidad de los extractos y de las TM a la fase oleosa del ungüento. Se recomendó la utilización de una mezcla de emulgente con distinto valor de BHL, lo que se relaciona directamente con la solubilidad del emulgente, pues un bajo BHL significa alta solubilidad en solventes

apolares (emulgentes hidrófobos o lipofílicos), mientras que altos BHL implican solubilidad en solventes polares (emulgentes hidrófilos). En base a lo anterior, se determinó la utilización de sorbitan monooleato 80 (BHL = 4,3) y polisorbato 80 (BHL = 15) para aumentar su efectividad, lo anterior se conoce como sinergia.

d) Implementación de la Mejora

Una vez obtenido el V°B° a la propuesta realizada, ésta fue implementada, y para ello se realizaron cinco lotes de ungüento Cicatrizante, los que contemplaron la modificaciones propuestas.

e) Resultados obtenidos

Los resultados obtenidos tras la implementación de la mejorar se detallan, a continuación en la tabla 19 a continuación:

- Especificaciones Técnicas de Producto a Granel Ungüento Cicatrizante
- Técnica de análisis: Según Registro Sanitario. Metodología interna.

Tabla 19. Características organolépticas obtenidas para el producto Ungüento Cicatrizante.

		Resultados				
		Ajuste al 2%			Ajuste al 3%	
Ensayos	Especificaciones	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5
Apariencia	Consistencia blanda, untuosa, suave Homogénea	cumple	cumple	cumple	cumple	Cumple
Color	Café oscuro a negro	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
Estado		Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado

Debido a que los Lotes 4 y 5 presentaron separación de fase pese al ajuste al 2 %, se decidió aumentar la cantidad de emulgentes al 3% con el fin de lograr la completa homogeneidad de la mezcla.

Los resultados demostraron que la adición de un 3% de la mezcla de emulgente mejoró la apariencia, logrando un producto totalmente homogéneo, permitiendo así el cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto.

4.4.2. Capacitación de operario incompleta

a) Análisis del problema

La falta de conocimientos por parte de los operarios, deriva en incumplimientos por parte de ellos de los POS, así como también, a la recurrencia de errores durante los proceso de fabricación.

c) Causa del problema

La causa de la falta de conocimiento se debe a la ausencia de capacitaciones dirigidas a los proceso de fabricación y en cómo estos pueden verse afectados por distintas variables.

d) Propuesta de mejora

Se propuso la realización de una capacitación al personal enfocada en la elaboración de geles, emulsiones y ungüentos considerando: definición; clasificación; inestabilidad; métodos de elaboración y excipientes más comunes.

e) Implementación de mejora

Se realizó una capacitación al personal, la que fue evaluada mediante una prueba escrita, con el fin de medir los conocimientos adquiridos por el personal.

4.4.3 Falta de Operario Tipo 3

a) Análisis del Problema

La falta de operarios tipo 3, implica no contar con personal especializado en mantención y manejos de equipos, lo que dificulta el trabajo de la sección al presentar algún tipo de falla en las maquinarias.

b) Causa del problema

Las causas de esta falta se debieron al aumento de la demanda de producción, lo que derivó en la implementación de doble turnos de trabajo, generando una dotación insuficiente de operarios tipo 3, ya que la sección solo cuenta con un operario de esta categoría, quien trabaja en forma intercalada entre los turnos de noche y día por semana laboral.

c) Propuesta de mejora

Se propuso aumentar la dotación de operarios tipo 3, a por lo menos uno, por jornada laboral.

d) Implementación de mejora

Se incorporó a partir del mes de mayo un segundo operario tipo 3 a la sección, de manera que ante una eventualidad relacionada a los equipos, cada turno contar con su respectivo operario tipo 3, agilizando las labores de mantención y

reparación, disminuyendo así las H/H pérdidas causadas por fallas en los equipos y ausencia de un operario calificado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aulton M. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Editorial Elsevier, S.A. España, 2004. 345-350pp.
- Barrientos, J. Validación del Proceso de Producción de Formas Farmacéuticas Semisólidas. Tesis de internado para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, 2010.
- FDA.1987. Guideline on General Principles of Process Validation, Center for Drug and Biologics and Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. Mayo 1987.
- FDA. 2008, Guidance for Industry Manufacturing, Process Validation: General Principles y Practice.
- 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.
- Goecke H (ed). 1996. Vademecum Knop. 1st ed. Valpoint, Ltda. Quilpué.
- ISP, Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos, 1999.
- Instituto Nacional de Normalización (INN). 1978. Norma Chilena Oficial 44. Of. 78. Inspección por Atributos. Tablas y Procedimientos de Muestreo. Primera Edición. Chile.1-37 pp.

- Instituto Nacional de Normalización (INN). 2001. Norma Chilena Oficial, NCh 9001. Of 2001, ISO 9001:2008. Sistema de gestión de la calidad- Requisitos. Primera Edición. Chile.12-13 pp.
- Instituto Nacional de Normalización (INN). 2001. Norma Chilena Oficial, NCh 9004. Of 2001, ISO 9004: 2000. Sistema de gestión de la calidad- Directrices para la mejora del desempeño Edición. Chile.19-29 pp.
- Lerín Riera I. Validación de sistemas de tratamiento de agua en la industria farmacéutica II y III. septiembre/octubre 1999.
- MINSAL. 2011. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos. Decreto nº 3/2011.
- Marfiesi S. Estabilidad de emulsiones relacionada con el proceso de deshidratación de crudo, Tesis para optar al título de doctor en ciencias aplicadas mención: Ingeniería Química, Universidad de los Andes, Venezuela, 2005.
- Mujica M.S. Elementos introductorio sobre tensoactivos en solución y la fabricación de emulsiones. Trabajo para optar a licenciatura en química, pontificia Universidad Católica de Chile, 2001.
- OMS. 1998. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación. Segunda parte: Validación. Ginebra. 6-7 pp.
- Senlle A. ISO 9000- 2000 Calidad y Excelencia. Ediciones Gestión 2000, S.A., Barcelona, 2001, 45 pp.
- Sosa D. Concepto y Herramientas para la mejora continua. Editorial Lumisa, S.A., México, D.F., 2002. 91-100 pp.

- USP, 34. United States Pharmacopeia 34, NF29. 9th ed. Inc, Rockville, M.D. Rockville. Noviembre 2010.
- Villareal M. Formulación de una Nanoemulsión Dermocosmética, Nutritiva y Regeneradora de la Piel. Trabajo presentado para optar al Grado de Magíster Scientiae en Química Analítica, Universidad de Los Andes, Venezuela, 2004.
- Wolf, C. 2007. Parte 2 Validación de procesos de sellado. Pharmaceutical Technology. Edición sudamericana N°88.1-3 pp.
- WHO. 1998. Quality Assurance of Pharmaceuticals. Vol 2. 2nd ed.11-21 pp
- WHO. 2003. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: main principles. In WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 908). Geneva.

CONCLUSIONES

- Se optimizó el proceso de fabricación de semisólidos, a través, del desarrollo de mejoras, viables a nivel industrial. Sin embargo, su implementación implica la realización de un estudio de estabilidad y posterior cambio de sus registros sanitarios.
- La incorporación de un operario calificado permitió disminuir el tiempo de respuesta ante falla de los equipos.
- La capacitación de los operarios de la sección dio cumplimiento con el plan de capacitación de Knop Laboratorios.
- La calificación de la instalación y operación demostraron el óptimo funcionamiento de los equipos de la sección de semisólidos. Además, con éste hito se dio cumplimiento a la programación del plan maestro de validación 2011.
- La optimización de proceso de semisólidos logró a través de una análisis de 5 M, disminuir en forma muy importante, las causas de no conformidades de la sección.

Anexo 1

KNOP LABORATORIOS	
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION	
CALIFICACIÓN DE INSTALACION	
VERSION: 01	FECHA DE VIGENCIA: 28/04/11

CALIFICACION DE INSTALACION EQUIPO XXXXXXXX

Realizado por : XXXXXXXXX

**Aprobado por : XXXXXXXXX
: XXXXXXXXX**

Fecha : XX de XX de XXXX

KNOP LABORATORIOS	
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION	
CALIFICACIÓN DE INSTALACION	
VERSION: 01	FECHA DE VIGENCIA: 28/04/11

Nombre del Equipo	
Código	
Modelo	
Proveedor	
Ubicación	

Descripción del Equipo

Diagrama del Equipo

KNOP LABORATORIOS	
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION	
CALIFICACIÓN DE INSTALACION	
VERSION: 01	FECHA DE VIGENCIA: 28/04/11

1. Equipo Principal

Nombre	Especificaciones	Cumple	
		SI	NO
Dimensiones			
Capacidad y/o Rendimiento			
Alimentación / Potencia			
Área destinada para el Equipo			
Componentes Mecánicos			
Componentes Eléctricos			
Instrumentos de Medición			
Sistemas y servicios de apoyo			
Manual de usuario original			
Manual de Operaciones básicas			
Diagrama/Planos			
Otros			

2. Especificaciones por Componentes del Equipo

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Componente 1 Marca: Modelo:				
Componente 2 Marca: Modelo:				
Componente 3 Marca: Modelo:				

KNOP LABORATORIOS	
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION	
CALIFICACIÓN DE INSTALACION	
VERSION: 01	FECHA DE VIGENCIA: 28/04/11

3. Equipos Accesorios

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Componente 1 Marca: Modelo:				
Componente 2 Marca: Modelo:				
Componente 3 Marca: Modelo:				

4. Instrumentos de Medición

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Componente 1 Marca: Modelo:				
Componente 2 Marca: Modelo:				
Componente 3 Marca: Modelo:				

Observaciones:

Conclusión de la Calificación

Aprobación Calificación Instalación Si _____ No _____

KNOP LABORATORIOS	
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION	
CALIFICACIÓN DE INSTALACION	
VERSION: 01	FECHA DE VIGENCIA: 28/04/11

Realizado por:

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Aprobado por:

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Razón de Modificaciones

Versión	Motivo Modificación	Fecha

KNOP LABORATORIOS	
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION	
CALIFICACIÓN DE OPERACION	
VERSION: 01	FECHA DE VIGENCIA: 28/04/11

CALIFICACION DE OPERACION EQUIPO XXXXXXXX

**Realizado por : XXXXXXXXX
: XXXXXXXXX**

Aprobado por : XXXXXXXXX

Fecha : XX de XX de XXXX

KNOP LABORATORIOS	
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION	
CALIFICACIÓN DE OPERACION	
VERSION: 01	FECHA DE VIGENCIA: 28/04/11

Nombre del Equipo	
Código	
Modelo	
Proveedor	
Ubicación	

1. Área

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿El área está limpia? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----		
¿El área está ordenada? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----		
¿El área posee un Sistema de Diferencial de Presión? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----		

2. Documentación

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿Existen POS que norman el desarrollo de las actividades? Señale nombre de documentos, versión y fecha de vigencia. ----- ----- -----		
¿Existen POS que norman la mantención integral del sistema? Señale nombre de documentos, versión y fecha de vigencia. ----- ----- -----		
¿Existe la totalidad de los registros asociados al funcionamiento del Equipo?		
¿Los registros son completados correcta y oportunamente?		

3. Personal

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
El equipo ¿Es operado por personal Calificado?		
¿Existen registros de la calificación de cada operador?		

KNOP LABORATORIOS	
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION	
CALIFICACIÓN DE OPERACION	
VERSION: 01	FECHA DE VIGENCIA: 28/04/11

4. Instrumentos de Monitoreo

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿Están establecidos los límites de alerta y de acción, para cada uno de los parámetros críticos?		
¿Existen sensores y/o alarmas para monitorear los parámetros críticos? Señale cuales: ----- ----- -----		
¿Están calibrados los instrumentos de monitoreo?		

5. Equipo

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO

Observaciones:

Conclusión de la Calificación

Aprobación Calificación Operación Si _____ No _____

KNOP LABORATORIOS	
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION	
CALIFICACIÓN DE OPERACION	
VERSION: 01	FECHA DE VIGENCIA: 28/04/11

Realizado por:

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Aprobado por:

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Razón de Modificaciones

Versión	Motivo Modificación	Fecha

Anexo 2

Tabla 1. Hallazgos tras seguimiento de Abril 2011

Hallazgos	Frecuencia	%	% Acumulado
H/H perdidas	21	15	15
Productos Rechazados	20	14,3	29,3
Demora en respuesta a producto rechazado	18	12,9	42,2
Área de trabajo detenida	17	12,1	54,3
Falta de conocimiento de los operarios	17	12,1	66,4
Manipulación incorrecta de producto a granel	16	11,4	77,9
Falta de operario tipo 3	11	7,9	85,7
Falta de comunicación entre equipo de trabajo y jefaturas	10	7,1	92,9
Incumplimiento de planilla	4	2,9	95,7
Problemas con envases y empaques	3	2,1	97,9
Problemas de mezclado en la elaboración de Champú	3	2,1	100
TOTAL	140	100	100

Tabla 2. Frecuencia de hallazgos causales

Hallazgos causales	Frecuencia	%	% Acumulado
Producto Rechazado	20	31,2	31,2
Falta de Conocimiento por los Operarios	17	26,6	57,8
Falta de operario tipo 3	11	17,2	75,0
Escasa comunicación entre equipo de trabajo y jefaturas	10	15,6	90,6
Problemas con envase y empaque	3	4,7	95,3
Problemas de mezclado en la elaboración de Champú	3	4,7	100
TOTAL	64	100	

Anexo 3

Knop Laboratorios												
Departamento Aseguramiento de Calidad												
Registro: Analisis de Riesgo												
SECCIÓN: SEMISÓLIDOS			LINEA: UNGÜENTO		VERSIÓN:				FECHA DE VIGENCIA:			
Producto	Etapas del Proceso	Operaciones	Modo de Fallas (Peligros)	Tipo de Peligro (F: fisico; Q: quimico; M: microbiologico)	Efectos	Severidad	Causa Potencial	Ocurrencia	Medidas de control del Proceso	Detección	IPR	Acciones Propuestas
Ungüento Cicatrizante	Verificación de MP	verificación documental, pesos y analisis M.P.	MP no corresponde	Q	Producto adulterado	9	Error dispensación	1	Valoración p.a.	2	18	
			Cantidad no corresponde		Producto adulterado		Error dispensación		Valoración p.a.			
	Fabricación mezcla	Fundición M.P. grasas a alta T° (70° C)	Mezcla no homogénea ni uniforme	M	Producto terminado contaminado	9	Condiciones ambientales inadecuadas	1	Control de flujo y microbiológico del aire	2	18	
							Manipulación operario incorrecta		Capacitación y evaluación continua operario			
	Fabricación mezcla	Descenso de t° y mezclar con otros componentes a 40 °C	Contaminación microbiológica mezcla	M; Q; F	Producto a granel contaminado	8	Condiciones ambientales inadecuadas	1	Análisis microbiológico a P.T.	2	16	
		Mezclar hasta homogeneizar completamente					Validación limpieza y sanitización de equipos					
	Control de producto a granel	Toma de muestra por Control en proceso	Características organolépticas, viscosidad, densidad y pH fuera de especificación	Q; F	Producto a granel fuera de especificación	8	Cambio de materia prima, método, operario, maquina, etc.	2	Control de proceso por Control de Calidad	2	32	Ajuste planilla de fabricación definitivo Modificación de fórmula patrón
	Llenado/Codificado	Ajustar formato maquina envasadora	Problemas inherentes del envase	F	Producto rechazado	8	Mal impresión, defectos estructurales y/o suciedad envases	1	Revisión y control en proceso por Control de Calidad	4	32	Revisión al 100 % MEE o cambio de proveedor
		Programar calentamiento pinzas sellado	Mal sellado envase				Problemas con temperatura y presión pinzas sellado inadecuadas	1	Control de filtrado en proceso y producto terminado	4	32	Mantención constante de maquina y capacitación continua operarios
		Calibrar llenado de tubos	Peso P.T. fuera especificación				Mala regulacion dosificación envasadora	1	Control de peso en proceso y producto terminado	2	16	
registre serie / vence producto en maquina envasadora		Error de codificado	Error codificado o etiquetas defectuosas				1	Control de codificado en proceso	2	16		
Realizado por:					Fecha realización:				Aprobado por:			