DISEÑO METODOLÓGICO DEL CONTROL ESTADÍSTICO DE LA CALIDAD EN LOS PROCESOS DE LAVADO, ENVASE Y REVISIÓN DE PRODUCTOS ESTÉRILES DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO CHALVER SEDE AV.68

TERRY ANDRÉS MUÑOZ RINCÓN

UNIVERSIDAD DISTRITAL FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS

FACULTAD DE INGENIERÍA, INGENIERÍA INDUSTRIAL

BOGOTÁ

2019

DISEÑO METODOLÓGICO DEL CONTROL ESTADÍSTICO DE LA CALIDAD EN LOS PROCESOS DE LAVADO, ENVASE Y REVISIÓN DE PRODUCTOS ESTÉRILES DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO CHALVER SEDE AV.68

TERRY ANDRÉS MUÑOZ RINCÓN

Trabajo realizado para optar al título de Ingeniero Industrial bajo la modalidad de Pasantía Académica.

ING. CESAR ASDRALDO VARGAS HERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD DISTRITAL FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS

FACULTAD DE INGENIERÍA, INGENIERÍA INDUSTRIAL

BOGOTÁ

2019

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN **13**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA **15**

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN **16**

JUSTIFICACIÓN **17**

OBJETIVOS **18**

Objetivo General **18**

Objetivos Específicos **18**

1. MARCO TEÓRICO **19**

1.1. RESUMEN DE PASANTÍA POR PLANTA DE PRODUCCIÓN DE LABORATORIOS CHALVER **19**

1.1.1. Descripción de la operación productiva de la empresa 19

1.1.2. Propuestas y desarrollos dentro de la pasantía 21

1.2. ETAPA 1: DIAGNÓSTICO **30**

1.2.1. Agrupación de productos, diagramas de flujo y operaciones. 30

1.2.2. Principales deficiencias que afectan la calidad del proceso 35

1.2.3. Deficiencias en el manejo de la información 36

1.2.4. Diagnóstico de acuerdo a los principios 36

1.3. ETAPA 2: LEVANTAMIENTO DE INFORMACIÓN **40**

1.3.1. Variables 40

1.3.2. Atributos 40

1.3.3. Información adicional 40

1.3.4. Productos a analizar 41

1.3.5. Parámetros establecidos por el laboratorio 44

1.4. ETAPA 3: IDENTIFICACIÓN DE PUNTOS CRÍTICOS DE LA OPERACIÓN 47

1.5. ETAPA 4: DISEÑO METODOLÓGICO DEL CEP 49

1.5.1. Análisis de rendimientos y determinación de parámetros de control adecuados 49

1.5.2. Metodología para el proceso de lavado..... 53

1.5.3. Metodología para el proceso de envase..... 71

1.6. ETAPA 5: IDENTIFICACIÓN DE LAS CAUSAS ATRIBUIBLES DENTRO DE LOS PROCESOS..... 95

1.6.1. Análisis de los procesos 95

1.7. ETAPA 6: CÁLCULO DE ÍNDICES DE CAPACIDADES DE PROCESO . 98

1.7.1. Cálculo de capacidad de rendimientos y nivel de calidad 98

1.7.2. Capacidades del proceso de lavado de materiales de envase..... 105

1.7.3. Capacidades del proceso de envase de materiales 106

1.8. ETAPA 7: ESTUDIO DEL IMPACTO SECUENCIAL DE LA CAPACIDAD DE LOS PROCESOS..... 110

1.8.1. Influencia del proceso de lavado en la capacidad del proceso de envase 110

1.9. ETAPA 8: SOCIALIZACIÓN DE RESULTADOS..... 114

1.9.1. Determinación de parámetros de rendimientos de proceso 114

2. CONCLUSIONES 115

3. RECOMENDACIONES 116

4. GLOSARIO 117

CONTENIDO DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Diagrama de dispersión de las horas hombre notificadas en las últimas órdenes de fabricación de Enoxpar. Autoría propia. 22
Ilustración 2. Diagrama de dispersión y límites de control para las fabricaciones de Enoxpar. Autoría propia. 23
Ilustración 3. Resultados de tratamiento estadístico de tiempos para Inflacor Retard x 1ml. Autoría propia. 24
Ilustración 5. Resultados gráficos de tratamiento estadístico de tiempos Inflacor Retard (Horas máquina). Autoría propia. 25
Ilustración 6. Resultados gráficos de tratamiento estadístico de tiempos Inflacor Retard (Horas hombre). Autoría propia. 26
Ilustración 6. Consolidado de resultados de tratamiento estadístico de tiempos Inflacor Retard. Autoría propia. 27
Ilustración 9. Porcentaje de avance en determinación de tiempos mediante metodología propuesta. Autoría propia. 28
Ilustración 10. Cantidad de recetas determinadas por Área productiva. Autoría propia. 29
Ilustración 11. Diagrama de proceso de Ampollas y Viales (1). Autoría propia. 31
Ilustración 12. Diagrama de proceso de Ampollas y Viales (2). Autoría propia. 31
Ilustración 13. Diagrama de proceso de Jeringas y Goteros. Autoría propia. 32
Ilustración 14. Fotografía de producto final Inflacor Retard. Extraída de (http://co.mivademecum.com/medicamento-inflacor-retard-id-8974). 41
Ilustración 15. Fotografía de producto final Hematin. Extraída de (http://www.drogueriacolon.com/VChalver.html). 42
Ilustración 16. Fotografía de producto final Hematin. Extraída de (http://www.soydelcampo.com/vademecum_veterinario/productos.php?id=3116&prod=CLORDELIN-V). 43
Ilustración 17. Fotografía de producto final Hematin. Extraída de (https://www.chalvervet.com/index.php/porcinos-1/antibioticos-porcinos/simprobacts.html)..... 43

Ilustración 18. Recorrido de los elementos de envase después de ser lavados. Plano Área Estéril. Anexo MI-004-02 Laboratorios Chalver. 47
Ilustración 19. Proceso de lavado de materiales de envase (ampollas y viales). Autoría propia. 54
Ilustración 20. Gráfico p – Lavado Inflacor. Autoría propia. 57
Ilustración 21. Curva ARL para carta p – Lavado Inflacor. Autoría propia. 58
Ilustración 22. Gráfico p – Lavado Hematin. Autoría propia. 61
Ilustración 23. Curva ARL para carta p – Lavado Hematin. Autoría propia. 61
Ilustración 24. Gráfico p – Lavado Simprobac. Autoría propia. 64
Ilustración 25. Curva ARL para carta p – Lavado Simprobac. Autoría propia. 64
Ilustración 26. Gráfico p – Lavado Simprobac. Autoría propia. 67
Ilustración 27. Curva ARL para carta p – Lavado Clordelin. Autoría propia. 67
Ilustración 28. Proceso de envase (ampollas y viales). Autoría propia. 71
Ilustración 29. Gráfico de dispersión Volumen de llenado Hematin. Autoría propia. 74
Ilustración 30. Histograma de datos recolectados de volumen de llenado Hematin. Autoría propia. 74
Ilustración 31. Gráfico X-bar para envase de Hematin. Autoría propia. 77
Ilustración 32. Gráfico de rangos para envase de Hematin. Autoría propia. 78
Ilustración 33. Gráfico X para envase de Hematin. Autoría propia. 79
Ilustración 34. Gráfico de dispersión Volumen de llenado Inflacor. Autoría propia. 83
Ilustración 35. Histograma de datos recolectados de volumen de llenado Hematin. Autoría propia. 83
Ilustración 36. Gráfico X-bar para envase de Inflacor. Autoría propia. 86
Ilustración 37. Gráfico X-bar para envase de Inflacor. Autoría propia. 86
Ilustración 38. Histograma de llenado de viales Simprobac. Autoría propia. 88
Ilustración 39. Gráfico P-P Plot de llenado de viales Simprobac. Autoría propia. . 89
Ilustración 40. Gráfico X de llenado de viales de Simprobac. Autoría propia. 89
Ilustración 41. Histograma de llenado de viales Clordelin. Autoría propia. 91
Ilustración 42. Gráfico P-P Plot de llenado de viales Clordelin. Autoría propia. 91

Ilustración 43. Gráfico X de llenado de viales de Clordelin. Autoría propia. 92
Ilustración 44. Capacidad de proceso en rendimientos para los productos Hematin y Simprobac. Autoría propia. 98
Ilustración 45. Capacidad de proceso en rendimientos Clordelin. Autoría propia. 100
Ilustración 46. Capacidad de proceso en rendimientos Inflacor. Autoría propia.. 102
Ilustración 47. Capacidad de proceso en Envase de Inflacor Retard. Autoría propia. 106
Ilustración 47. Capacidad de proceso en Envase de Hematin. Autoría propia.... 107
Ilustración 47. Capacidad de proceso en Envase de Simprobac. Autoría propia. 108
Ilustración 48. Capacidad de proceso en Envase de Clordelin. Autoría propia... 108

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1. Agrupación y cantidad de referencias. Autoría propia. 30
Tabla 2. Clasificación de productos por proceso de lavado. Autoría propia. 32
Tabla 3. Clasificación de productos por proceso de despirogenización. Autoría propia. 33
Tabla 4. Clasificación de productos por proceso de envase. Autoría propia. 34
Tabla 5. Clasificación de productos por proceso de inspección o control óptico. Autoría propia. 35
Tabla 6. Parámetros de medición para variables de productos. Autoría propia, basado en Procedimientos Operativos Estándar de fabricación de productos Laboratorios Chalver. 44
Tabla 7. Rendimientos aceptados para fabricación de productos estériles. Autoría propia, basado en Procedimiento Operativo Estándar EMISIÓN Y CONSULTA DE ORDENES DE PRODUCCION. (FABRICACION, ENVASE Y EMPAQUE). 45
Tabla 8. Descripción estadística de rendimientos de órdenes trabajadas en el año 2018. Autoría propia. 45
Tabla 9. Descripción estadística de rendimientos de órdenes trabajadas en el año 2018 (2). Autoría propia. 46
Tabla 10. Resultados prueba ANOVA para rendimientos. Autoría propia. 49
Tabla 11. Resultados prueba de múltiples rangos para rendimientos. Autoría propia. 49
Tabla 12. Resultados prueba Kruskal-Wallis para rendimientos. 50
Tabla 13. Gráfico de caja y bigotes para comparación de rendimientos. Autoría propia. 51
Tabla 14. Resultados prueba Shapiro- Wilk para rendimientos. Autoría propia. ... 51
Tabla 15. Resultados prueba Kolmogorov-Smirnov para rendimientos. Autoría propia. 52
Tabla 16. Límites de tolerancia con 95% de confiabilidad para rendimientos. Autoría propia. 52

Tabla 17. Parámetros estimados para Gráfico de control p – Lavado Inflacor. Autoría propia. 57
Tabla 18. Parámetros estimados para Gráfico de control p – Lavado Hematin. Autoría propia. 60
Tabla 19. Parámetros estimados para Gráfico de control p – Lavado Simprobac. Autoría propia. 63
Tabla 20. Parámetros estimados para Gráfico de control p – Lavado Clordelin. Autoría propia. 66
Tabla 21. Resumen del estado del proceso de lavado y propuesta de parámetros. Autoría propia. 69
Tabla 22. Resultados de la prueba de corridas aplicada a los datos del Volumen de llenado de Hematin. Autoría propia. 75
Tabla 23. Resultados de prueba Kolmogorov-Smirnov aplicada a envase de Hematin. Autoría propia. 76
Tabla 24. Resultados otras pruebas de bondad de ajuste aplicadas a envase de Hematin. Autoría propia. 76
Tabla 25. Resultados de gráfico X-bar para envase de Hematin. Autoría propia.. 76
Tabla 26. Resultados de gráfico de rangos para envase de Hematin. Autoría propia. 77
Tabla 27. Resultados de estimados para envase de Hematin. Autoría propia. 77
Tabla 28. Comparación de parámetros para gráfico X-bar de envase de Hematin. Autoría propia. 79
Tabla 29. Comparación de parámetros para gráfico de rangos de envase de Hematin. Autoría propia. 79
Tabla 30. Formato actual de control de llenado. Ejemplo de Hematin – Extraído de Orden 100028114 LABORATORIOS CHALVER. 81
Tabla 31. Formato propuesta de control de llenado. Autoría propia. 82
Tabla 32. Resultados de la prueba de corridas aplicada a los datos del Volumen de llenado de Hematin. Autoría propia. 84
Tabla 33. Resultados de gráfico X-bar para envase de Inflacor Retard. Autoría propia. 85

Tabla 34. Resultados de gráfico de rangos para envase de Inflacor Retard. Autoría propia. 85
Tabla 35. Resultados de estimados para envase de Inflacor Retard. Autoría propia. 85
Tabla 36. Pruebas de normalidad para el llenado de viales de Simprobac. Autoría propia. 89
Tabla 37. Resultados de gráfico x de envase de viales de Simprobac. Autoría propia. 90
Tabla 38. Pruebas de normalidad para el llenado de viales de Clordelin. Autoría propia. 92
Tabla 39. Resultados de gráfico x de envase de viales de Clordelin. Autoría propia. 92
Tabla 40. Resumen del estado del proceso de llenado de materiales de envase y propuesta de parámetros. Autoría propia. 93
Tabla 41. Resultados y especificaciones de capacidad de rendimientos Hematin y Simprobac. Autoría propia. 98
Tabla 42. Índices de capacidad de procesos para rendimientos Hematin y Simprobac. Autoría propia. 99
Tabla 43. Intervalos de confianza para índices de capacidad rendimientos Hematin y Simprobac. Autoría propia. 99
Tabla 44. Resultados y especificaciones de capacidad de rendimientos Clordelin. Autoría propia. 100
Tabla 45. Índices de capacidad de procesos para rendimientos Clordelin. Autoría propia. 101
Tabla 46. Intervalos de confianza para índices de capacidad rendimientos Clordelin. Autoría propia. 101
Tabla 47. Resultados y especificaciones de capacidad de rendimientos Inflacor. Autoría propia. 102
Tabla 48. Índices de capacidad de procesos para rendimientos Inflacor. Autoría propia. 103

Tabla 49. Resultados de índices de capacidad, DPM y nivel de calidad para rendimientos. Autoría propia. 104
Tabla 50. Resultados de pruebas de normalidad para los rendimientos de los productos. Autoría propia. 104
Tabla 51. Límites de tolerancia normales para el 99,73% de los rendimientos de los productos. Autoría propia. 104
Tabla 52. Índices de capacidades de proceso de lavado de materiales. Autoría propia. 105
Tabla 53. Índices de capacidad de envase de productos. Autoría propia. 109
Tabla 54. Resumen de control óptico de órdenes de Inflacor Retard. Autoría propia. 111
Tabla 54. Resumen de control óptico de órdenes de Hematin. Autoría propia. .. 111
Tabla 56. Resumen de control óptico de órdenes de Simprobac. Autoría propia. 111
Tabla 54. Resumen de control óptico de órdenes de Clordelin. Autoría propia. . 111
Tabla 54. Rendimiento combinado con rendimiento de lavado promedio. Autoría propia. 112
Tabla 59. Rendimiento combinado con rendimiento de lavado con cota superior. Autoría propia. 112
Tabla 54. Análisis de sensibilidad del rendimiento combinado. Autoría propia. .. 112

INTRODUCCIÓN

Bien se sabe que desde hace décadas el sector farmacéutico ha estado en constante crecimiento y se ha consolidado como uno de los más rentables del mundo. Entre 2013 y 2016 el mercado de los medicamentos creció a un ritmo de 5,64%[1], sólo en Colombia, país que se ha convertido en un atractivo de la inversión extranjera de las empresas de este sector, entre 2006 y 2016 se invirtió una cantidad aproximada de US$450 millones en 27 proyectos del campo[2] y se espera que entre en 2017 y 2019 el sector crezca un 25%.

La principal entidad reguladora del sector a nivel nacional, es el Invima, entidad de referencia sanitaria a nivel internacional con la máxima calificación de la OMS. Garantiza el cumplimiento de normas rígidas en las empresas fabricantes de medicamentos y alimentos del país lo cual trae consigo altos estándares de calidad.

El Control de la Calidad Total, es un tema que se ha venido desarrollando desde hace décadas en la industria y el Control Estadístico de Procesos (CEP) es uno de los métodos que ha tomado más fuerza y reconocimiento en los últimos años gracias a sus resultados que se presentan de manera eficaz y eficiente. El CEP se basa en la utilización de un conjunto de herramientas estadísticas que permiten evidenciar si un proceso se encuentra estable o no.

Con el presente trabajo se pretende documentar la estructuración de esta metodología en un área de la empresa LABORATORIOS CHALVER, reconocida a nivel nacional y que ha permanecido por 45 años en el mercado. Algunos de sus productos más reconocidos son: DESCONGEL GRIPA, MULTIDOL Y ENOXPAR.

Actualmente, el Área Estéril es un punto de atención importante para la empresa, esto es porque ahí se fabrican los medicamentos inyectables y oftálmicos y estos deben cumplir con estándares de calidad más altos que los otros. Además, la demanda de productos estériles de la empresa es la más alta. Por esto, para Chalver es supremamente importante tener un control de los procesos adecuados en esta área y encontrar soluciones a los problemas que puedan ocasionar demoras o generar productos no conformes.

El trabajo presenta los resultados de estudios similares aplicados en otras empresas del mismo sector, describe los conceptos y la información necesaria que se debería conocer para comprender la estructuración de esta metodología y la forma en que esta se puede implementar.

---

[1] Business Monitor International. 2017.

[2] Revista DINERO, en línea (https://www.dinero.com/edicion-impresa/negocios/articulo/sector-farmaceutico-aumenta-inversiones-en-colombia/252649). 2017.

Para este caso, debido a las limitaciones de los recursos, se propondrá la implementación del CEP en los procesos más críticos del Área Estéril, caracterizados por una alta variabilidad, estudiando productos que permitan recolectar una buena cantidad de información en un tiempo moderado debido a su alta rotación y posterior al tratamiento de la información, diseño de cartas de control y estudio de capacidades, se socializarán los resultados con la jefatura de planta de la misma área.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro del área estéril, de acuerdo al granel, la forma farmacéutica y el tamaño del medicamento, se dispone de diferentes máquinas, materiales, espacios y utensilios para la fabricación y envase de estos. Sin embargo, todos comparten algunos recursos como lo son el lavado de materiales y la revisión del producto semiterminado.

Todos los medicamentos deben pasar por una operación de revisión después de su envase. Algunos son revisados automáticamente en una máquina mientras que otros deben ser revisados manualmente.

Actualmente, la presentación de ENOXPAR 40 MG/0,4 ML, es la forma farmacéutica de jeringas que presenta los índices de rotación más altos. El tamaño de lote estándar de esta presentación es de 35.714 unidades. Con tal valor, el consumo de horas hombre en sólo la revisión óptica asciende a una cifra del 46,7% de todas las horas hombre necesarias en el proceso.

Para otras formas farmacéuticas como el caso de las ampollas los tiempos de revisión óptica son similares a los de las jeringas, pero para los viales, la revisión óptica de cada unidad puede consumir hasta 8 veces más el tiempo de las jeringas al revisar viales de 10ml y hasta 17 veces para los viales más grandes que son de 250ml.

De acuerdo a la revisión final de un inspector de calidad, se puede decidir si el lote se aprueba o se envía de nuevo a una revisión manual de todo el lote o de sólo una parte. El costo de este reproceso, es entonces, demasiado alto, sin embargo, de acuerdo con la farmacopea, los medicamentos inyectables no pueden tener ningún tipo de partículas y aun cuando se revisan todos los productos del lote, por máquina o manualmente, existe la posibilidad de aprobar una o varias unidades defectuosas de cada lote y es aquí donde entra la importancia de establecer medidas de muestreo y parámetros estadísticos de calidad basados en las funciones de distribución de población que rigen los procesos de producción.

En los procesos de lavado de materiales y envase de medicamentos, potencialmente, es donde se puede contaminar más fácilmente el producto, y, probablemente el número de rechazos que se da en el proceso de revisión (última etapa) puede tener una relación directa con estos procesos anteriores.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El diseño metodológico del Control Estadístico en los procesos de lavado, envase y revisión de medicamentos estériles, ¿brindará una mayor efectividad al control y aseguramiento de la calidad para la empresa Chalver?

JUSTIFICACIÓN

La industria farmacéutica, debido a su normalización y reglamentación, debe ser de las más estrictas en el cumplimiento de los requerimientos del cliente. Es por esto que debe enfocarse en reducir la variabilidad de los procesos, mejorando así la capacidad de los mismos con respecto a las especificaciones de cada uno y los métodos estadísticos desempeñan un papel determinante en este mejoramiento de la calidad, brindando los medios para llevar a cabo el muestreo, las pruebas y la evaluación de un producto, asimismo, permiten ordenar, presentar y estudiar la información obtenida para controlar y mejorar los procesos de manufactura.

Los productos que se producen en áreas estériles son de tipo inyectable y soluciones oftalmólogas. Estos productos están caracterizados por tener un mayor control y rigurosidad en su producción debido a que las consecuencias en términos de salud ocasionadas por inconformidades en estos productos, pueden llegar a ser mucho más graves comparándolas con las que se pudieran ocasionar por otros tipos productos de la industria farmacéutica. En todo esto, se ve reflejada la importancia de reducir la variabilidad de los procesos en esta área de producción atacando las causas potenciales que generan desviaciones de rendimiento en las órdenes las cuales pueden ser atribuibles por medio de las cartas de control de calidad.

Este trabajo le brindará experiencia al autor en el área de calidad y producción de la industria farmacéutica, le permitirá adquirir un aprendizaje en los procesos directos de fabricación, envase e inspección y aplicar los conocimientos adquiridos en la academia teniendo en cuenta las consideraciones que él tome sobre el campo real de la industria como ingeniero industrial. Como valor agregado, el autor tendrá la posibilidad de dialogar y proponer directamente el proyecto y sus ideas con la dirección de producción del Área Estéril buscando la mejora en los procesos y el control de la calidad.

OBJETIVOS

Objetivo General

Diseñar la metodología del Control Estadístico de la Calidad en los procesos de lavado de materiales, envase de medicamentos y revisión óptica del Área Estéril.

Objetivos Específicos

1. Diagnosticar el estado actual de las operaciones del Área Estéril y el control de calidad que se ha adecuado para estas.
2. Caracterizar las operaciones en donde se identifica la generación de variabilidad asignable y desviaciones de rendimiento.
3. Diseñar la metodología que permita ejercer el Control Estadístico en los procesos de lavado de materiales, envase y revisión de medicamentos.
4. Proponer las herramientas estadísticas que evalúen el impacto que ocasionan las causas atribuibles en cualquier etapa del proceso en el rendimiento general de cada producto y midan la capacidad de estos.
5. Socializar los resultados obtenidos de acuerdo al diseño del CEP y los indicadores de capacidad con los interesados en la Universidad y la dirección del Área Estéril.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. RESUMEN DE PASANTÍA POR PLANTA DE PRODUCCIÓN DE LABORATORIOS CHALVER

1.1.1. Descripción de la operación productiva de la empresa

1.1.1.1. Departamento de Producción

La producción de medicamentos se origina a partir de las órdenes de producción, que se crean por el departamento de planeación de acuerdo al análisis que se hace de la demanda y el inventario nacional e internacional. Las órdenes de producción tienen 6 clasificaciones:

- Orden de fabricación.
- Orden de envase.
- Orden de empaque.
- Orden de reproceso de fabricación.
- Orden de reproceso de envase.
- Orden de reacondicionamiento.

El departamento de producción se divide en 4 grandes áreas, que a su vez tienen las siguientes subdivisiones.

1. Planta Común.
    i. Área de Aerosoles.
    ii. Área de Cápsulas Blandas de Gelatina (CBG).
    iii. Área de medicamentos Estériles.
    iv. Área de medicamentos Líquidos.
    v. Área de medicamentos Semisólidos
    vi. Área de medicamentos Sólidos.
    vii. Área de Polvos y Liofilizados.

2. Planta de Antibióticos y Hormonales.
    i. Área de medicamentos betalactámicos.
    ii. Área de medicamentos hormonales.

3. Planta de Oncológicos.

4. Áreas de Empaque.
    i. Área de empaque Av. 68.
    ii. Área de empaque Zona Franca.

Actualmente, la Planta de Oncológicos no se encuentra en funcionamiento y, sólo se realizan algunos estudios de nuevas fórmulas de medicamentos dentro de esta. Por esto, no trabaja órdenes de producción.

Todas las áreas cuentan con personal capacitado para realizar su labor. Entre este personal se encuentran el Jefe de Área y el Supervisor, que de acuerdo al cumplimiento de la ley y las normas laborales son químicos farmaceutas, y se encargan de coordinar toda la operación del área; documentador o notificador, que se encarga del cargue de la información al sistema ERP y los operarios, que se encargan de la labor productiva y el diligenciamiento de toda la información relacionada a esta.

La Planta Común y la Planta de Antibióticos y Hormonales, se encargan de trabajar las órdenes relacionadas a la fabricación y al envase para entregar los medicamentos al granel y semiterminados, respectivamente. Por su parte, las Áreas de Empaque se encargan de trabajar las órdenes de empaque y reacondicionamiento para finalmente entregar los productos terminados al almacén.

1.1.1.2. Departamentos de Almacenamiento

Entre las áreas de apoyo se encuentran los almacenes:

- Almacén de Materias primas
  - Almacén de excipientes
  - Almacén de principios activos
- Almacén de Materiales de envase
- Almacén de Materiales de empaque
- Almacén de Productos Semiterminados
- Almacén de Productos Terminados
  - Almacén de Muestras Médicas
  - Almacén de Productos Nacionales
  - Almacén de Productos Internacionales

Los almacenes de materias primas y materiales se encargan de entregar las cantidades adecuadas de cada requerimiento de las órdenes de producción, es decir que ellos son los que tienen que pesar o contar las cantidades de cada material y disponerlos para las áreas de producción. Al momento de pesar materias primas y excipientes, un químico farmacéutico se encuentra presencialmente en el control de este proceso.

1.1.1.3. Departamento de Control de Calidad

Control Físico-Químico: Es el área en donde se realizan los análisis que permiten determinar el cumplimiento o no de las especificaciones de cada materia prima y producto semielaborado, para lo cual se basan en farmacopeas, monografías oficiales de proveedores y técnicas implementadas por el propio laboratorio.

Control Microbiológico: En esta área se realizan actividades como el recuento microbiológico de materias primas, productos semielaborado, esterilidad, ungüentos oftálmicos, control de hornos y autoclaves, control de áreas estériles y no estériles, monitoreo de aguas y valoraciones de potencia antibiótica.

Validaciones: Esta área se encarga de la calificación de los procesos productivos enfocándose al control, regulación y calibración de maquinaria y equipos.

Documentación: Tiene como labor, llevar la trazabilidad de todos los procesos de la empresa, gestionar los procedimientos y las normas que los regulan y regular el cumplimiento, actualización y generación de nuevas técnicas analíticas del laboratorio. También tiene la función de gestionar gran parte de los datos maestros en los sistemas ERP SAP e ISODOC.

Inspección de materiales y procesos: Se encargan de liberar y controlar los procesos productivos directamente en las líneas de trabajo. Deben verificar que las áreas sean adecuadas para la labor que se vaya a llevar a cabo, que el personal esté capacitado y que los materiales sean los correctos y estén en las condiciones y medidas suficientes. En medio de los procesos de envase y acondicionamiento, deben tomar muestras para su análisis. También realizan el muestreo de los productos basándose en la Militar Estándar.

Departamento de Investigación y Desarrollo

Este departamento se encarga, principalmente, del desarrollo de nuevos productos y métodos o procedimientos. Deben controlar y asignar los componentes que se necesitan para la fabricación de todos los productos de acuerdo a los estudios químicos de los materiales y gestionar junto con calidad y documentación gran parte de los datos maestros de los procesos de fabricación de medicamentos en los sistemas virtuales y en el papeleo que maneja la industria.

1.1.2. Propuestas y desarrollos dentro de la pasantía

1.1.2.1. Determinación de tiempos de proceso y revisión periódica de órdenes.

Las recetas de planificación, son la suma de las fórmulas cualicuánticas, las operaciones, las actividades y los tiempos de estas. Las recetas se encuentran subidas en el sistema SAP y constantemente se crean nuevas recetas cuando se necesitan hacer modificaciones de materiales, tiempos de proceso u otros valores.

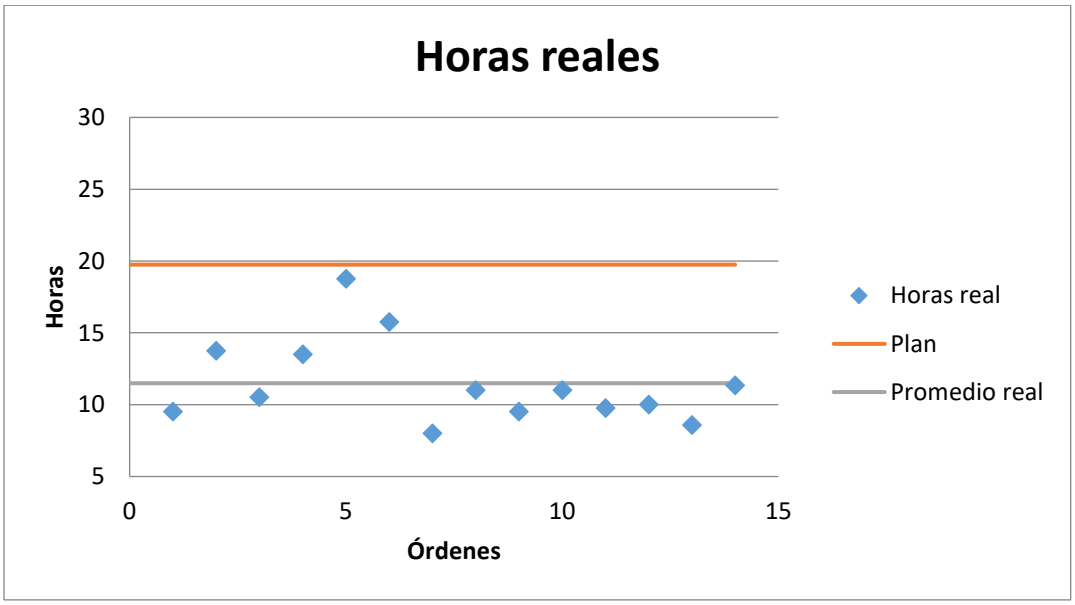
Al iniciar el trabajo dentro de la empresa, se determinó como objetivo revisar los tiempos de proceso para todas recetas de planificación y ajustarlos si era necesario, dado que en el control de los procesos y los cierres contables se estaban registrando fuertes diferencias en las notificaciones de tiempos.

Además de esto estaba la labor de revisar todas las órdenes que se fueran cerrando para comparar los tiempos que consumieron con el tiempo que estaba establecido en el sistema.

La forma en cómo se desarrollaba esta labor era haciendo toma física de tiempos para todas las operaciones por varios lotes del mismo producto. Actualmente, Chalver tiene un total de 1698 recetas de planificación registradas en SAP, 582 son de la planta de producción y 1116 del área de empaque. Como es de esperar, si se quieren determinar parámetros para esta cantidad de recetas mediante la toma física de tiempos para varios lotes de una receta, se deben encontrar formas de hacer el trabajo eficientemente para ver un avance significativo, esto considerando que hay recetas de procesos que pueden tardar varios días.

Al revisar diariamente las órdenes, se observaba que en su mayoría, las órdenes calculaban unos tiempos a consumir completamente diferentes que los que realmente se estaban consumiendo. A continuación, se presenta el diagrama de consumo de varias órdenes en horas hombre del mismo producto y el tiempo plan que sugería el sistema:

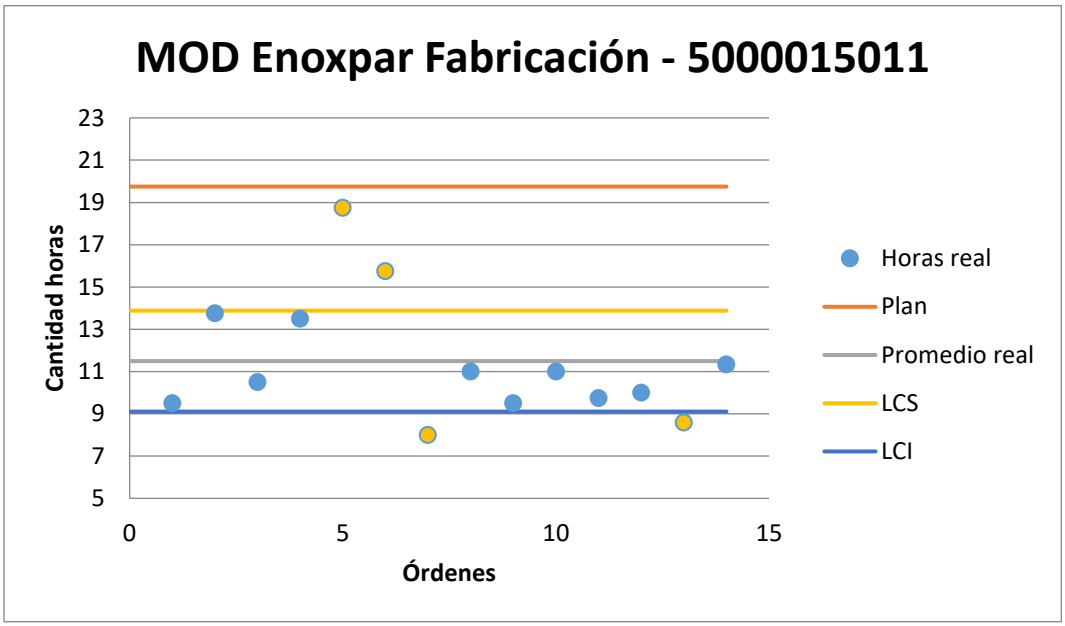
Ilustración 1. Diagrama de dispersión de las horas hombre notificadas en las últimas órdenes de fabricación de Enoxpar. Autoría propia.



Como se observa, en las últimas órdenes se tiene una buena estabilidad en lo que se refiere al tiempo registrado y estos valores oscilan sobre 10 horas. El tiempo promedio contabilizando todas las órdenes es cercano a 12 horas y está 8 horas alejado de lo que es el tiempo plan o tiempo esperado. Todas las órdenes estuvieron por debajo del tiempo esperado y sólo una orden tuvo una desviación mínima con respecto al plan. Al ver todo esto y averiguar que las últimas órdenes tuvieron un

proceso normal y que no hubo una desviación de tiempos, se piensa que el valor establecido como plan es inadecuado. Por esto sería mejor analizar las desviaciones de otra forma:

Ilustración 2. Diagrama de dispersión y límites de control para las fabricaciones de Enoxpar. Autoría propia.



Con límites de control que se ajusten al 95% de los datos según la distribución normal. Se ve que 4 órdenes están por fuera y que las órdenes que el sistema nombraba como aquellas que tuvieron menor desviación, en realidad son órdenes que tuvieron demoras. Considerando que no se podían hacer comparaciones con los valores plan establecidos en el sistema, era necesario entrar a realizar las dos labores juntas, ajustar los tiempos correctos y ejercer control de tiempos sobre las órdenes que se fueran generando diariamente.

El trabajo que desarrolló el área fue una agrupación de recetas, conformando lo que serían “Familias de recetas” para así determinar parámetros que se pudieran ajustar a varias recetas de una misma familia y progresar en la labor. Haciendo esto y realizando la toma física de tiempos, se lograron ajustar los tiempos de alrededor de 40 recetas en dos meses de trabajo de cinco personas.

Viendo que esta metodología no era muy eficiente, se propuso desarrollar un nuevo procedimiento de determinación de tiempos y operaciones de recetas mediante el estudio estadístico de notificaciones históricas. La propuesta consistió en tomar los datos que se tienen desde 18 meses atrás del registro de tiempos por actividad y por operación para cada receta, realizar un Diagrama de Pareto para cada una de estas y eliminar entre el 10% y el 30% de los datos partiendo del principio de que el

20% de las órdenes generaba el 80% de variabilidad. Como cada caso arrojaba datos completamente diferentes, no se limitó a dejar constante el valor de 20% sino que se establecieron esas tolerancias. Luego de esto, con los datos que quedaban se generaban gráficos de dispersión y se calculaban límites de control. Después de hacer esto, se tenía buena información para hacer un análisis y determinar los parámetros que se buscaban. En algunos casos se establecía el valor medio entre los límites de control, en otros el límite superior o un valor entre estos dos, todo dependía del análisis que hiciera la persona que realizaba el procedimiento.

Es cierto que esto también podría volverse ineficiente si se mira el objetivo que buscaba la empresa. Por esto, era necesario diseñar algo con lo que se pudiera tratar tanta información de manera práctica. Por esto se diseñó un archivo en Excel que hiciera todo el trabajo repetitivo de estar creando diagramas, eliminando valores, calculando límites, clasificando órdenes y demás. Todo lo que se tenía que hacer era descargar la información de órdenes en SAP, pegarlas en la plantilla de Excel, ejecutar una Macro con un comando y ya se tenían todas las operaciones y actividades clasificadas con sus diagramas de Pareto, diagramas de dispersión límites de control y parámetros para que la persona pudiera hacer el análisis y determinar los tiempos de las recetas.

A continuación se presenta parte de los resultados que arrojaba el programa.

Como ejemplo se toma el Inflacor Retard de 1ml y se presentan los valores que se calcularon para su análisis.

Ilustración 3. Resultados de tratamiento estadístico de tiempos para Inflacor Retard x 1ml. Autoría propia.

Operación
20

Min	0
Max	2,5
Rango	2,5
N. Datos	76
N. Clases	9
Intervalo	0,28

Contador	Clase	Desde	Hasta	F. Absoluta	F. Relativa	F. Relativa Acumulada	Diferencia	Switch
1	3	0,56	0,83	28	0,37	0,37	0,43	Sí
2	6	1,39	1,67	17,00	0,22	0,59	0,21	Sí
3	4	0,83	1,11	8,00	0,11	0,70	0,10	Sí
4	2	0,28	0,56	7	0,09	0,79	0,01	Sí
5	1	0,00	0,28	4	0,05	0,84	0,04	No
6	9	2,22	2,50	4,00	0,05	0,89	0,09	No
7	5	1,11	1,39	3,00	0,04	0,93	0,13	No
8	7	1,67	1,94	3,00	0,04	0,97	0,17	No
9	8	1,94	2,22	2,00	0,03	1,00	0,20	No

Pareto	0,8
Coincidir	4
Máx	1,67
Mín	0,28

Promedio	0,98
Desviación	0,36
Contar (N)	63

LCS	1,12
LCI	0,85

	Promedio	LCS	LCI
0	0,98	1,12	0,85
81	0,98	1,12	0,85

Ilustración 4. Resultados gráficos de tratamiento estadístico de tiempos Inflacor Retard (Horas máquina). Autoría propia.

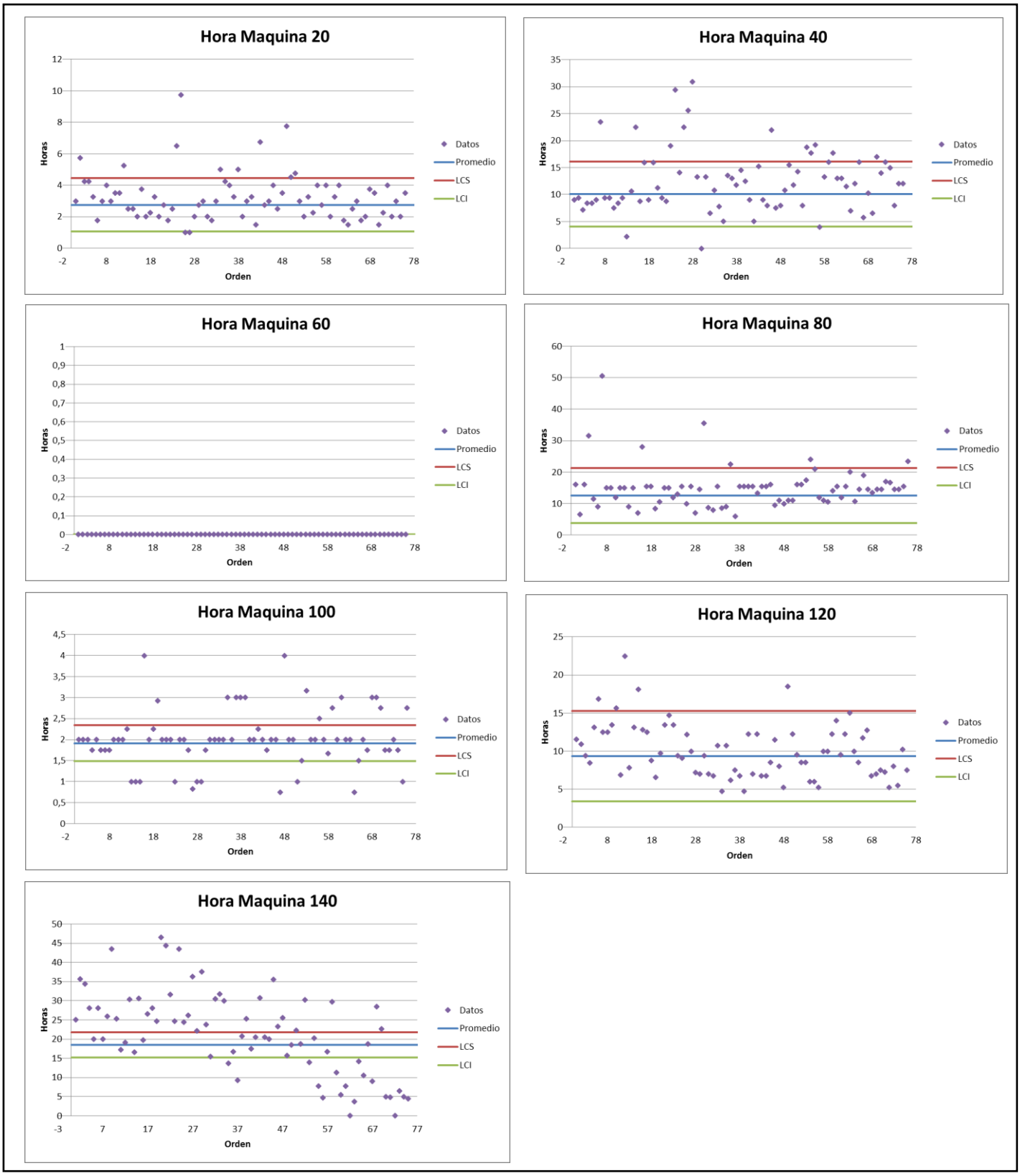


Ilustración 5. Resultados gráficos de tratamiento estadístico de tiempos Inflacor Retard (Horas hombre). Autoría propia.

Ilustración 6. Consolidado de resultados de tratamiento estadístico de tiempos Inflacor Retard. Autoría propia.

Material	5000001567 ZF5000001567
Descripción	INFLACOR INYECTABLE RETARD X 1ML
Cantidad	43479
UM	APL

HISTÓRICOS

Promedio	Alistamiento	Hora Máquina	Hora Hombre	CIFF	CIFV	Limpieza
20	0,98	2,76	2,69	4,65	4,65	0,98
40	8,83	10,07	55,92	67,60	67,60	2,85
60	0,00	0,00	0,00	7,11	7,11	7,11
80	0,00	12,57	0,44	1,03	1,03	0,59
100	0,00	1,91	1,74	1,74	1,74	0,00
120	5,01	9,31	21,93	31,44	31,44	4,51
140	1,60	18,48	110,61	114,64	114,64	2,44

Desviación	Alistamiento	Hora Máquina	Hora Hombre	CIFF	CIFV	Limpieza
20	0,36	0,56	0,55	N/A	N/A	0,70
40	1,21	2,00	4,97	N/A	N/A	0,90
60	0,00	0,00	0,00	N/A	N/A	0,71
80	0,00	2,93	0,29	N/A	N/A	0,28
100	0,00	0,14	0,42	N/A	N/A	0,00
120	0,93	1,98	3,42	N/A	N/A	0,69
140	1,04	8,65	2,78	N/A	N/A	0,44

LCS	Alistamiento	Hora Máquina	Hora Hombre	CIFF	CIFV	Limpieza
20	1,12	4,44	4,33	N/A	N/A	3,09
40	12,45	16,07	70,82	N/A	N/A	5,55
60	0,00	0,00	0,00	N/A	N/A	9,25
80	0,00	21,35	1,30	N/A	N/A	1,42
100	0,00	2,34	3,00	N/A	N/A	0,00
120	7,80	15,25	32,17	N/A	N/A	6,59
140	4,71	21,72	118,96	N/A	N/A	3,76

LCI	Alistamiento	Hora Máquina	Hora Hombre	CIFF	CIFV	Limpieza
20	0,85	1,07	1,06	N/A	N/A	0,00
40	5,21	4,07	41,02	N/A	N/A	0,14
60	0,00	0,00	0,00	N/A	N/A	4,98
80	0,00	3,79	0,00	N/A	N/A	0,00
100	0,00	1,48	0,48	N/A	N/A	0,00
120	2,22	3,38	11,68	N/A	N/A	2,42
140	0,00	15,24	102,26	N/A	N/A	1,11

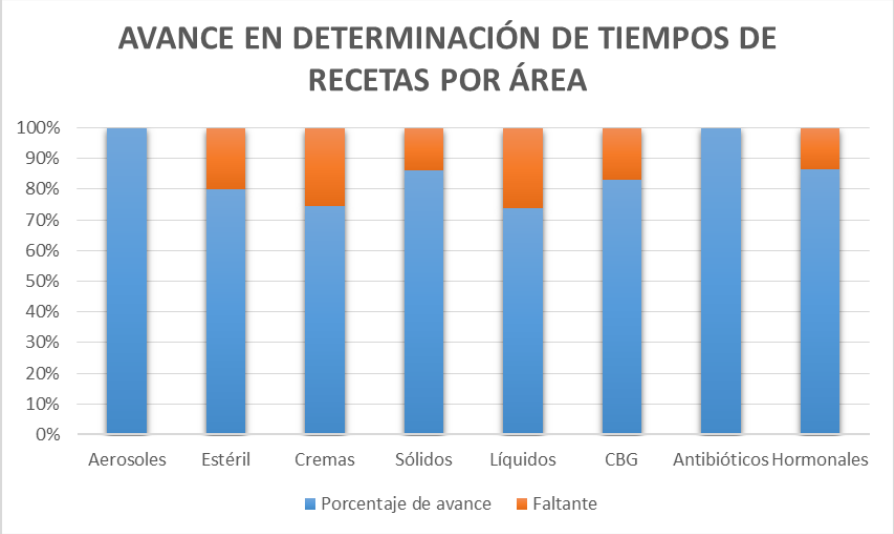
Como se observa sólo para una receta se tendrían que haber hecho 28 diagramas de Pareto y de dispersión. Esto porque la receta tiene 7 operaciones, cada una con 4 actividades y es necesario analizar cada una por separado.

Después de aplicar este procedimiento, se procedía a analizar cada diagrama y resultados obtenidos para determinar tendencias, ciclos o alta variabilidad; cuestiones que podrían afectar el cálculo adecuado de un tiempo a actualizar. Este punto era más análisis práctico que ejecución procedimental. Por último después de determinar los tiempos para el tamaño de lote analizado, se convierten a tiempos para el tamaño de lote base (que en ocasiones no coincide) y se cargan al sistema SAP para actualizar las recetas de preparación.

Aplicando esta metodología, se han obtenido al día 31 de mayo los siguientes resultados de avance en planta.

A continuación, se presenta el porcentaje de avance por áreas:

Ilustración 7. Porcentaje de avance en determinación de tiempos mediante metodología propuesta. Autoría propia.



Cantidad de recetas con tiempos determinados por área y cantidad de recetas faltantes:

Ilustración 8. Cantidad de recetas determinadas por Área productiva. Autoría propia.

El proceso ya se aplicó a todas las recetas de planta. Las que están pendientes es porque de acuerdo al análisis de los datos y diagramas, no se observa un comportamiento estable que permita determinar los parámetros que se buscan o existen tienen muy pocos datos con los que se pueda trabajar. Para estos casos se procede a trabajar con recetas similares de acuerdo a la agrupación de procesos.

Es cierto que esta metodología se rige bajo el supuesto de que los tiempos de ejecución de los procesos siguen una distribución normal y para verificar esto es necesario realizar múltiples pruebas de independencia y bondad de ajuste. Sin embargo el hecho de descartar las muestras que estuvieron más desviadas y analizar cada actividad por separado, fortalece bastante el modelo y le da confiabilidad para establecer los tiempos que luego servirán para controlar procesos, ajustar costos, medir capacidades de planta, programar órdenes y calcular indicadores de producción.

En la labor diaria de revisión de órdenes, se ha observado que las recetas que han tenido su ajuste de tiempos por esta metodología han reducido considerablemente las diferencias entre el tiempo establecido y los tiempos que consumen la orden. Con esto también se han podido ajustar los costos de los productos en lo que se refiere a horas hombre, horas máquina y CIF.

Con esta metodología, aunque no se obtiene la precisión deseada en determinar tiempos de actividades, se logra una alta eficiencia en la labor con buenos resultados. En tres meses de trabajo de cinco personas se lograron ajustar en total 453 recetas de planta y 619 de empaque, un total de 1072 recetas, mientras que de la anterior forma en dos meses se ajustaron sólo 40.

1.2. ETAPA 1: DIAGNÓSTICO

Para el desarrollo del proyecto, manejo y tratamiento de la información, principalmente se utilizan las herramientas de Excel con su complemento de Análisis de datos y el complemente externo SPC; el software para análisis estadístico que ofrece Promodel, Statfit en su versión 2 y el software StatGraphics Centurion. Los diagramas que se adjuntan en el trabajo son desarrollados con la ayuda de estas herramientas.

El diagnóstico de la calidad en los procesos del Área Estéril se sustenta bajo los principios de: flexibilidad, mejora continua, sinergia, fiabilidad, racionalidad y generalidad. Estos principios son presentados más adelante y explicados uno a uno bajo el estado actual que se tiene en el Área luego de presentar la información reunida y los métodos que se trabajaron.

Para el desarrollo de esta etapa se realizó la recolección de datos por observación directa, entrevistas informales, revisión de documentación física y virtual (SAP), y monitoreo de operaciones. También se consultó la información teórica sobre la realización de análisis y procesos.

1.2.1. Agrupación de productos, diagramas de flujo y operaciones.

Actualmente el Área Estéril maneja 56 referencias diferentes de productos que son entregados en forma de producto semiterminado al almacén para su posterior acondicionamiento o empaque. Para saber en qué medida impactan los factores positivos y negativos en el área, se armaron familias de productos o referencias y se observó en qué manera se alteran los procesos de las familias. Cada referencia, utiliza diferentes recursos y se procesa por diferentes etapas, con el fin de identificar qué operaciones están generando el mayor impacto y en qué medida, se procedió a realizar la agrupación de familias de referencias que sigan las mismas etapas de proceso y diferente a esto la agrupación de productos que utilicen los mismos recursos en sus diferentes operaciones.

Tabla 1. Agrupación y cantidad de referencias. Autoría propia.

Grupo	No. Referencias
Viales y ampollas 1	29
Viales y ampollas 2	13
Enoxpar	4
Jeringas y Goteros	10
Total	56

Los números que distinguen las operaciones fueron determinados por el sistema SAP y la organización que se maneja en este.

Ilustración 9. Diagrama de proceso de Ampollas y Viales (1). Autoría propia.

Operación	
20	Preparación
40	Lavado de ampolla/vial
60	Lavado de recursos
80	Despirogenización / secado en horno
100	Esterilización en autoclave
120	Envase
140	Inspección

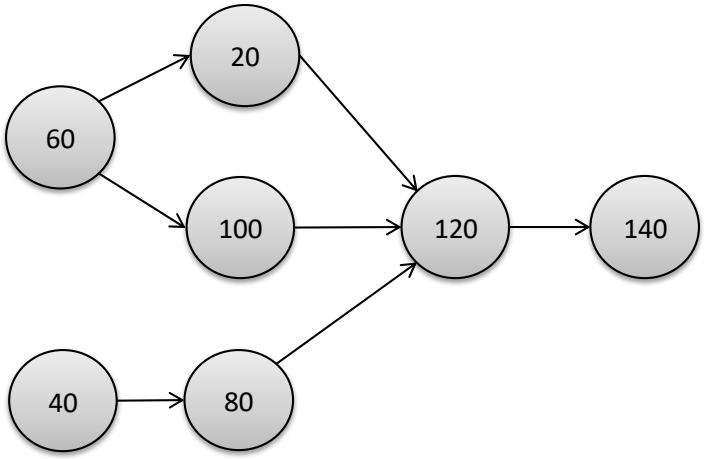


Ilustración 10. Diagrama de proceso de Ampollas y Viales (2). Autoría propia.

Operación	
20	Preparación
40	Lavado de ampolla/vial
60	Lavado de recursos
80	Despirogenización en horno
100	Esterilización en autoclave
120	Envase
140	Inspección
80'	Despirogenización / Tindalización en horno

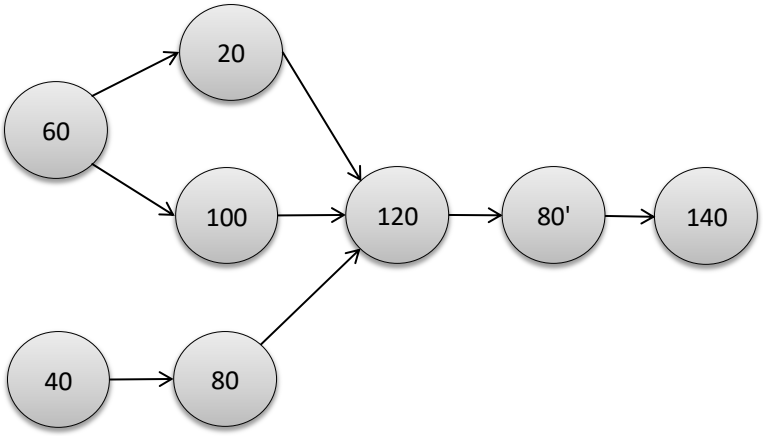


Ilustración 3. Diagrama de proceso de Enoxpar. Autoría propia.

Operación	
20	Preparación
40	Lavado de ampolla/vial
60	Lavado de recursos
80	Despirogenización en horno
100	Esterilización en autoclave
120	Envase
140	Inspección

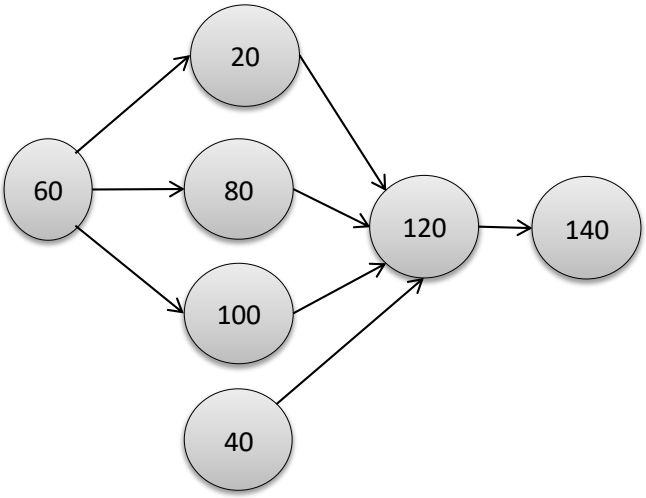
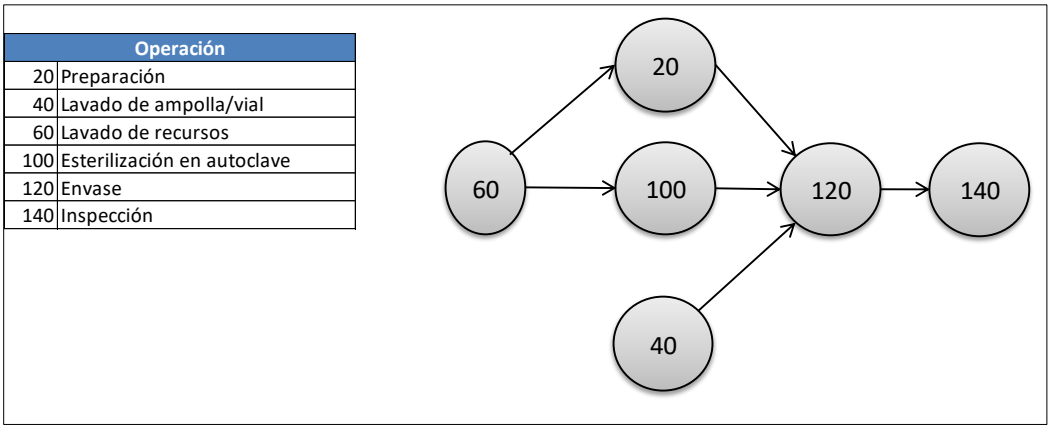


Ilustración 11. Diagrama de proceso de Jeringas y Goteros. Autoría propia.



Según los datos obtenidos, se clasificaron entonces las diferentes operaciones de acuerdo a los recursos que utilizan:

- Clasificación de grupos de lavado de materiales de envase, determinado por el tipo de lavado y la máquina que se utiliza.

Tabla 2. Clasificación de productos por proceso de lavado. Autoría propia.

Agrupación de lavado	Descripción	No. Productos
1	Ampollas	16
2	Goteros	7
3	Jeringas	7
4	Viales	11
5	Viales (boca 20mm)	15
Total		56

Este proceso se basa en lavar todo lo que son ampollas y viales de diferentes tamaños. Para esto deben abrir las cajas que traen los materiales, colocarlos en los formatos de la máquina, introducirlos en la máquina que se programa para hacer diferentes ciclos de lavado acordes al material que se lava, retirar los materiales de los formatos y acomodarlos en canastas metálicas que posteriormente se pasarán a los hornos.

Todas las ampollas, sin importar su tamaño, son lavadas en la máquina Cozzoli 1. Los formatos de esta máquina admiten una cantidad máxima de 180 ampollas, es decir que cada ciclo de la máquina sólo puede lavar esta cantidad de material.

Para el caso de goteros y jeringas, no se lava directamente el material ya que este viene esterilizado y listo para envasar el medicamento. Lo que se hace en esta área es limpiar las bolsas en las que viene el material y sanitizarlas para ingresarlas con las condiciones necesarias que exige el área de envase. Para estos casos, también es necesario limpiar adecuadamente los carros en los que se ingresan las bolsas por la esclusa.

El lavado de viales diferentes a los que tienen boca de 20mm, se hace manualmente con agua purificada. Debido al tamaño de estos viales y las condiciones en las que se lavan, son aquellos que presentan mayor tiempo y variabilidad de proceso. A favor se tiene que los tamaños de estos lotes son considerablemente menores a los de los demás productos.

En cuanto a los viales con boca de 20mm, se utiliza la máquina de lavado Cozzoli 2, muy similar a la Cozzoli 1 a diferencia de que está diseñada para envases más grandes y su capacidad de formatos es menor, equivalente a 120 viales por formato. El proceso que se sigue es el mismo que se realiza para las jeringas.

- Clasificación de grupos de utilización de hornos de despirogenización, determinado por el nivel de utilización del horno.

Tabla 3. Clasificación de productos por proceso de despirogenización. Autoría propia.

Agrupación por utilización de horno	Descripción	No. Productos
1	Despirogenización antes de envase	26
2	Despirogenización antes y después de envase	9
3	Despirogenización antes de envase y tindalización	4
4	Sólo despirogenización de materiales para envase	14
5	Secado antes de envase	3
Total		56

La operación de despirogenización es un método de esterilización que se aplica a los materiales de vidrio. Está basado en la muerte de bacterias por calor seco y la destrucción de los pirógenos (restos) de estas. Los hornos están programados para elevar su temperatura, mantenerla constante en 200°C por 2 horas y disminuirla gradualmente. Este ciclo dura alrededor de 6 horas y no varía si se ingresa mayor o menor cantidad material dentro de este.

- Clasificación de grupos de envase, determinado por la máquina envasadora que se utiliza.

Tabla 4. Clasificación de productos por proceso de envase. Autoría propia.

Agrupación de envase	Descripción	No. Productos
1	Ampollas	16
2	Enoxpar	4
3	Goteros	7
4	Jeringas	3
5	Simprobac / Ivercide / Potental	9
6	Viales (5ml-20ml)	10
7	Viales (50ml-250ml)	7
Total		56

El envase es, básicamente, rellenar los frascos, ampollas, viales o jeringas con el medicamente y sellarlo. De acuerdo a la información proporcionada por los químicos del área, esta es la operación en donde hay mayor riesgo de contaminar el medicamento o generar inconformidades a nivel de calidad. Por esto, dentro del área estéril, el área de envase tiene un nivel aséptico más estricto, para entrar allí, las personas deben utilizar uniformes especiales que a diario se esterilizan y sólo sirven para un uso. Además deben hacer un lavado de manos exhaustivo y estar sanitizando el ambiente y el uniforme (especialmente los guantes) constantemente dentro del área. Es necesario que en todo momento, una persona se encargue de la limpieza del área, diferente a las limpiezas que hacen las personas involucradas directamente en los procedimientos con medicamentos.
Dentro del área de envase, existen ciertas reglas extraordinarias, por ejemplo, se prohíbe el ingreso de papeles, útiles, y demás elementos contaminantes; el ingreso de los equipos y materiales del proceso debe hacerse por medio de la esclusa y debe estar debidamente limpio y sanitizado; no está permitido remover ninguna parte del uniforme dentro del área.

Todas las ampollas se envasan en las máquinas Shun-yi 1 y Shun-yi-2, no hay ninguna diferencia entre estas dos, más que su tiempo de utilización.

Las jeringas de Enoxpar, se envasan en la máquina DARA. Esta máquina está dedicada exclusivamente a este producto y es la más nueva del área. Actualmente sólo tiene 1 año de utilización y los índices de rechazo que genera en su envase son extremadamente bajos si opera en condiciones normales.

El envase de goteros es realizado con la máquina Cozzoli 674. Esta operación tiene ciertas deficiencias como que la máquina únicamente rellena el envase del líquido, el resto del procedimiento es completamente manual.

Por esto es necesario tener entre 7 y 8 personas trabajando en el envase de goteros cuando hay órdenes de estos medicamentos.

Las demás jeringas, diferentes a Enoxpar, se envasan en la máquina General. Si la máquina y el ambiente están en condiciones adecuadas, no se generan problemas con esta operación.

Para el caso puntual de 3 productos, Simprobac, Ivercide y Potental; se utiliza la máquina envasadora Greatide y la grafadora Zalkin. El proceso de grafar consiste en poner la tapa del envase y sellarla.

Los viales con boca de 20mm, se envasan en la máquina Chun-Jye.

Los demás viales, se envasan con la Bomba Peristáltica y la Grafadora Zalkin.

- Clasificación de grupos de inspección o revisión de productos, determinado por la forma de inspección y máquina que se utiliza.

Tabla 5. Clasificación de productos por proceso de inspección o control óptico. Autoría propia.

Agrupación de inspección	Descripción	No. Productos
1	Ampollas	13
2	Goteros	7
3	Inflacor retard y hematin	3
4	Jeringas	7
5	Viales	26
Total		56

1.2.2. Principales deficiencias que afectan la calidad del proceso

- El ambiente del cuarto en donde se lava el material de envase (ampollas y viales).
- La alta temperatura de las áreas de fabricación y envase.
- El mantenimiento inadecuado de las máquinas envasadoras, revisoras y de lavado.
- El desgaste de las máquinas.
- Problemas en los sistemas de apoyo crítico (SAC), principalmente con la calidad del agua, y el aire comprimido.
- El incumplimiento de las normas dentro del área aséptica (utilización de papel y otros utensilios).
- La capacitación periódica de nuevo personal.
- La limitación manual del proceso de revisión óptica.

- Los arreglos locativos del Área.
- Diferente a la revisión visual del área de trabajo, de materiales y un control sencillo de envase realizado por inspectores de calidad, no existe una metodología implementada a nivel de Control de Calidad.

1.2.3. Deficiencias en el manejo de la información

- En el sistema SAP no se cargan datos de las características del medicamento, sólo se puede observar el rendimiento del proceso.
- Para algunos lotes de materia prima, no se ingresaron valores físico-químicos en los campos designados para esto, por ejemplo: el valor de la potencia.
- En algunos medicamentos la unidad de la forma farmacéutica es errónea en el sistema SAP.
- A pesar de que el sistema tiene todas las operaciones de cada proceso, no se evidencia una relación entre ellas, es decir, no tienen dependencias entre estas.
- En algunos casos, el sistema no calcula las cantidades necesarias de materiales de manera correcta.

1.2.4. Diagnóstico de acuerdo a los principios

1.2.4.1. Flexibilidad

Se determinan cuatro tipos de flexibilidad:

- **Flexibilidad del producto.** En este aspecto, el Área Estéril tiene un buen nivel, dado que actualmente tiene la capacidad de producir un total de 56 productos de referencias diferentes. Aunque es necesario decir que la definición completa de flexibilidad de producto no sólo incluye que se pueda realizar una amplia variedad de productos, se refiere a que esto también se debe hacer bajo el mismo volumen de producción. Por este aspecto no se puede decir que el Área tiene un alto o superior nivel de flexibilidad del producto dado que la capacidad de la última operación de cada producto (Inspección) limita todo el sistema.

- **Flexibilidad del volumen.** En este aspecto el Área es deficiente, la limitación de capacidades de hornos, autoclave, máquinas lavadoras en adecuadas condiciones y la operación de inspección (tanto manual como por máquina) son los factores que limitan en gran proporción que el volumen de producción cambie con la velocidad de la operación, es cierto que se necesitan las personas y hay procesos muy manuales, pero no se dispone de las

condiciones adecuadas para cumplir con un buen nivel de flexibilidad de volumen.

- **Flexibilidad de las líneas o procesos de producción.** La jefatura del Área de Estéril, se enfoca en capacitar a los operarios en diferentes actividades para que se puedan suplir necesidades de personal en corto plazo y se tienda a lograr una carga equitativa del trabajo. Sin embargo, procesos como la inspección, el envase y la preparación, requieren de un nivel determinado de experticia en los operarios y la política de contratación y despido que maneja la empresa a nivel general, no sólo dentro del Área Estéril, no favorece el aprendizaje ni una buena disponibilidad de trabajadores que permita lograr buenos niveles de flexibilidad en los procesos.

- **Flexibilidad mixta.** En este punto se observaron varias cosas:
  - No se concreta el desarrollo de nuevos productos.
  - Se ha pasado a terceros la fabricación de algunos productos para tener capacidad de responder a la demanda de los productos tradicionales.
  - La empresa no invierte en nuevas tecnologías para la planta actual.

  Por todo esto, no se puede afirmar que el Área Estéril tenga un buen nivel de flexibilidad mixta.

1.2.4.2. Mejora continua

La mejora continua pretende mejorar los productos y procesos de una organización. En Chalver se ha encontrado que existen diferentes políticas que no buscan la mejora directa a nivel productivo, sino la adecuación de lo que hay al entorno. Por ejemplo, en lugar de enfocarse en aumentar niveles de producción y disminuir tiempos de lead time, la empresa prefiere determinar un alto nivel de inventario que les permita responder por largos periodos. Esto es una clara deficiencia sumándole el hecho de que no se manejan modelos logísticos de inventario, se pierden productos por caducidad y no hay suficiente espacio para almacenar WIP y Producto terminado.

Otra política que impide la mejora continua, es la que maneja desarrollo humano con su contratación y despido. Se ha evidenciado que esta industria necesita de mano de obra calificada, el nivel de calidad que deben tener los productos debe ser muy alto por naturaleza, y la empresa no ofrece las condiciones adecuadas para sus trabajadores. En todo momento están ingresando y saliendo personas a nivel operativo y por esto, no se logra avanzar en la curva de aprendizaje de manera

constante. A parte de que no hay una relación o un estudio que determine en costo – beneficio de esta política para ser aplicada como está actualmente.

Lo anterior se refiere a la actitud general de la organización y la configuración de la base para una estabilización dentro de la mejora continua que afecta a todas las áreas. En lo que respecta a la detección de errores, control de procesos o mejoras; se ve la típica resistencia al cambio de las organizaciones. Se ha tenido la oportunidad de asistir a reuniones gerenciales en la que se han discutido estos temas, sin embargo no se llegan a concluir planes de acción que se enfoquen en mejorar la sinergia de la empresa y las cosas que se tienen mal adecuadas en diferentes niveles organizacionales pueden tardar meses en cambiar.

El contra peso de estos factores negativos, es el enfoque que tiene la organización hacia una nueva planta. Actualmente está trabajando en el diseño y construcción de una planta de producción en Sopó de la mano de su arquitecto y departamento de ingeniería, algo que pocas empresas tienen. La norma establece que en las zonas urbanas no podrán seguir operando plantas de este tipo, por esto Chalver está trabajando en la nueva planta en Sopó para trasladar toda su operación productiva.

Otro factor que favorece al Laboratorio en términos de mejora continua, es que los Jefes de producción son personas altamente capacitadas, incluyendo al Jefe del Área Estéril, en lo que respecta a la fabricación y calidad de medicamentos. Aunque el departamento de Calidad y las condiciones no sean las más adecuadas, los Jefes siempre están trabajando directamente en sus áreas garantizando una calidad adecuada en sus productos. Ellos son quienes responden por desviaciones de rendimientos, causales de incumplimiento y otras labores.

1.2.4.3. Sinergia

Aplicado al mundo empresarial, la sinergia es la producción de efectos adicionales que resulta **del trabajo conjunto de dos o más organizaciones**, teniendo en cuenta que esos efectos no se producirían si esas organizaciones actuaran por separado. Chalver actualmente trabaja con procesos de máquila para una parte de sus productos, e incluso también maquila algunos productos para otros laboratorios.

El Área Estéril, en los últimos años ha trabajado en la fabricación de medicamentos de la línea humana y veterinaria, sin embargo, desde el año pasado se ha venido entregando a terceros la fabricación de los productos veterinarios para de esta forma cumplir con normas más estrictas en el cuidado y la calidad de los productos de la línea farmacológica humana. Algunos de los productos del Área que hoy están en manos de terceros son el Enrovet, Inflacor (Animal) y Melodol. De cierta manera, esto ha hecho que el Área tenga una mayor flexibilidad en los productos de línea humana, pero no hay que olvidar que aún se trabaja con unos pocos productos de veterinaria como el Clordelin y el Glomax. Hablando puntualmente de sinergia, la

relación del Área Estéril con empresas de terceros beneficia su capacidad de producción, pero como está hoy en día el Área, igualmente tiene que seguir manejando los procesos de documentación, devoluciones y entregas de sus productos tercerizados lo cuál ralentiza la operación de los operarios indirectos.

En cuanto a la relación productiva del Área Estéril y las demás áreas de Chalver, se observó que se realizan préstamos de personal, de equipos y materiales. El préstamo de personal, a niveles productivos, favorece la capacidad de producción; pero los préstamos de equipos y materiales pueden llegar a causar una contaminación cruzada o la afectación de la calidad de los productos en otras formas.

1.2.4.4. Fiabilidad

La permanencia de la Calidad de los productos a lo largo del tiempo, principalmente, se ve afectada por el deterioro de las máquinas, el volumen de producción y la alta rotación de personal como se ha mencionado anteriormente.

Por otro lado se beneficia este factor en cuanto a los Procedimientos Operativos Estándar (POES) que son estrictamente regulados por las entidades externas y los departamentos internos de la empresa. En ellos se establecen todas las funciones, acciones, medidas, responsabilidades, actividades, procedimientos y demás; que debe cumplir cada persona y las normas que debe acatar para esto. En ellos se incluyen todos los procesos de fabricación, las medidas, duraciones, muestras que hay que tomar y cualquier factor que se pueda considerar en el aseguramiento de la calidad de los productos. La regulación interna de los POES está bien controlada y se manejan periodos de actualización constantes.

El Área Estéril cuenta con una Supervisora que, aparte del Jefe se encarga de verificar que todas las labores se realicen adecuadamente, es una Química Farmacéutica calificada que cumple sus labores de manera atenta y correcta. Los inspectores de la planta también entrar a participar de manera activa en el cumplimiento de las normas y el control de las condiciones de espacios y materiales.

1.3. ETAPA 2: LEVANTAMIENTO DE INFORMACIÓN

Para esta etapa se determina recolectar información clave que sea la entrada para el estudio de métodos estadísticos.

1.3.1. Variables

Se determinan como variables clave de los medicamentos:

- Volumen de llenado de unidades en el envase del medicamento.
- Ph del medicamento en la preparación.

1.3.2. Atributos

Se determinan como atributos clave de los medicamentos:

- Cantidad de unidades lavadas y cantidad de unidades rechazadas en lavado.
- Cantidad de unidades inspeccionadas, cantidad de unidades rechazadas en la inspección y su motivo de rechazo.

1.3.3. Información adicional

Se determinan como datos adicionales:

- Número de orden de producción.
- Código y descripción de material.
- Número de lote y cantidad de lote.
- Fechas y horarios de lavado de materiales.
- Fechas y horarios de envase de medicamentos.
- Fechas y horarios de inspección de medicamentos.
- Fecha de entrega de producto semiterminado.
- Densidad de medicamento.
- Peso neto del medicamento en su envase.

Se determinan como parámetros de comparación:

- Descripción del aspecto del medicamento.
- Rango de pH en el que se considera conforme el producto.
- Volumen mínimo y máximo.
- Densidad mínima y máxima.
- Rendimientos esperados del proceso.
- Tamaño de lote moda.
- Tamaño de lote máximo y mínimo.

Debido a la limitación del tiempo del proyecto, se seleccionan cuatro presentaciones de productos con características diferentes entre sí, para ser catalogados como los objetos de estudio. En esta selección se buscó escoger productos que pasaran por los procesos que presentan mayor variabilidad, que fueran de diferentes tamaños y formas farmacéuticas. En este caso se descartan los frascos goteros dado que su proceso de inspección y lavado no presenta mayores complicaciones. Se descartan también las jeringas por la misma razón de los goteros, además de que estas tampoco presentan una complicación en su envase que necesite una atención urgente.

1.3.4. Productos a analizar

A continuación se describen las presentaciones de los medicamentos seleccionados:

1.3.4.1. Inflacor inyectable retard x 1ml

Suspensión inyectable envasada en ampolla que se usa para el tratamiento de enfermedades moderadas a severas, agudas y crónicas autolimitadas que responden a la corticoterapia sistémica, y especialmente en pacientes en los cuales no es factible el tratamiento corticosteroide por vía oral. Osteoartritis, sinovitis, artritis reumatoidea, bursitis aguda y subaguda, epicondílitis, tenosinovtis, miositis, fibrositis, tendinitis, artritis gotosa, estado asmático, rinitis crónica refractaria, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

Sus ingredientes activos son el fosfato y el acetato de betametasona. (Reg. San. INVIMA 2009M-0009967).

Ilustración 12. Fotografía de producto final Inflacor Retard. Extraída de (http://co.mivademecum.com/medicamento-inflacor-retard-id-8974).

1.3.4.2. Hematin inyectable 20 mg/ml x 5ml

Solución inyectable envasada en ampolla para aplicación intravenosa. Se utiliza de acuerdo a las indicaciones: Intolerancia demostrada a las preparaciones de

hierro por vía oral. En los casos en que exista necesidad clínica de suministro rápido de hierro a los depósitos de hierro. En enfermedad inflamatoria intestinal activa, cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces o mal tolerados. Pacientes sometidos a hemodiálisis. Pacientes con problemas de absorción intestinal de hierro. Tratamiento concomitante con eritropoyetina.

Sus ingredientes activos son el complejo de sacarosa e hidróxido de hierro (III).

(Reg San. No. INVIMA M 004706).

Ilustración 13. Fotografía de producto final Hematin. Extraída de (http://www.drogueriacolon.com/VChalver.html).

1.3.4.3. Clordelin vet inyectable 300 mg/ml x 20ml

Solución inyectable antimicrobiano envasado en viales que tiene acción sobre bacterias patógenas Gram positivas y bacteroides. Está indicado en el tratamiento de mastitis causadas por Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Corynebacterium spp., (incluidos los resistentes a otros antibióticos) por su actividad sostenida.

Su ingrediente activo es la Lincomicina.

Reg. ICA No. 1995 DB.

Ilustración 14. Fotografía de producto final Hematin. Extraída de (http://www.soydelcampo.com/vademecum_veterinario/productos.php?id=3116&prod=CLORDELIN-V).

1.3.4.4. Simprobac TS suspensión inyectable x 50ml

Suspensión inyectable antibacteriano envasada en viales, que presenta una formulación para el tratamiento de enfermedades e infecciones producidas por gérmenes gram positivos y gram negativos.

Sus ingredientes activos son La Sulfadiazina y el Trimetoprim.

Reg. ICA No. 2182-DB

Ilustración 15. Fotografía de producto final Hematin. Extraída de (https://www.chalvervet.com/index.php/porcinos-1/antibioticos-porcinos/simprobacts.html).

1.3.5. Parámetros establecidos por el laboratorio

A continuación se presentan los parámetros de los medicamentos determinados por el Laboratorio en sus Procedimientos Operativos:

Tabla 6. Parámetros de medición para variables de productos. Autoría propia, basado en Procedimientos Operativos Estándar de fabricación de productos Laboratorios Chalver.

Producto	Aspecto	pH		Volumen (ml)		Densidad (g/ml)	
		Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Simprobac	Suspensión viscosa uniforme de color blanco a crema.	9.5	10.1	50	51.5	1.19	1.23
Inflacor	Suspensión estéril que por reproso presenta sedimiento de color blanco sobrenadante incoloro.	6.8	7.2	1	1.15	1	1.02
Hematin	Líquido de color café oscuro, brillante y homogéneo. No debe observarse presencia de partículas extrañas.	10.5	11.1	5	5.3	1.135	1.185
Clordelin	Líquido homogéneo transparente, incoloro o ligeramente amarillo, olor característico, libre de partículas extrañas.	3	5.5	20	21	1.05	1.15

Como se observa, el volumen mínimo que especifica CHALVER para sus medicamentos es igual al volumen que trae la descripción del producto. Esto se determina para garantizar la activación total de la fórmula porque en dado caso de que no se inyecte el volumen total de la descripción del medicamento, el activo podría no tener la acción esperada.

Los rendimientos del proceso de medicamentos estériles están determinados de la siguiente manera según POES:

Tabla 7. Rendimientos aceptados para fabricación de productos estériles. Autoría propia, basado en Procedimiento Operativo Estándar EMISIÓN Y CONSULTA DE ORDENES DE PRODUCCION. (FABRICACION, ENVASE Y EMPAQUE).

Forma Farmacéutica	Mín	Máx
Ampollas	85%	102%
Viales	90%	102%
Polvos inyectables	95%	102%
Gotas	90%	102%
Jeringas	90%	102%
Suspensiones	95%	105%
Polvo liofilizado	90%	102%

Son clasificados de acuerdo a su forma farmacéutica, sin importar otros atributos de los medicamentos como viscosidad, tamaño, material de envase, máquinas, utensilios, métodos y demás.

Para el caso de este proyecto, el Inflacor, Hematin y Simprobac, entran dentro de la clasificación de 'Suspensiones'; y el Clordelin se clasifica como 'Viales'. Sus rendimientos aceptados serían entonces 95% - 105 % y 90% - 102% respectivamente.

Los límites superiores de rendimientos están por arriba del 100% debido a que las órdenes manejan tanto una cantidad base, expresada en litros, como una cantidad de unidades, expresada en la misma unidad (ampolla o vial), y la equivalencia que hace entre estas dos es un valor esperado.

De acuerdo a un análisis histórico de todas las órdenes trabajadas por el Laboratorio en el año 2018, se determinaron varios resultados, entre estos los estadísticos descriptivos de los materiales trabajados. Se presentan a continuación los resultados de los materiales clasificados como suspensiones que son objeto de este trabajo:

Tabla 8. Descripción estadística de rendimientos de órdenes trabajadas en el año 2018. Autoría propia.

	Recuento	Promedio	Desviación Estándar	Coeficiente de Variación	Mínimo	Máximo	Rango
Hematin	41	0,974	0,042	4,31%	0,877	1,078	0,201
Inflacor	77	1,009	0,024	2,36%	0,927	1,055	0,128
Simprobac	22	0,962	0,031	3,25%	0,896	0,999	0,103
Total	**140**	**0,991**	**0,037**	**3,72%**	**0,877**	**1,078**	**0,201**

Tabla 9. Descripción estadística de rendimientos de órdenes trabajadas en el año 2018 (2). Autoría propia.

	Sesgo Estandarizado	Curtosis Estandarizada
Hematin	-0,755	0,605
Inflacor	-4,170	4,114
Simprobac	-1,618	-0,092
Total	**-4,219**	**1,819**

Es importante aclarar que en este estudio no se tuvieron en cuenta las órdenes de reproceso.

Sólo con el resumen estadístico se puede evidenciar que sus rendimientos no son iguales, por esto se debería analizar los parámetros con los que se controla el rendimiento debido a que son procesos con fuertes diferencias y diferente uso de recursos. De igual manera, en el diseño metodológico se aplicarán las pruebas necesarias para determinar estadísticamente la relación de los productos en esta variable.

Como indicador de advertencia, se ve que el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada se encuentran fuera del rango de -2 a +2 para el Inflacor. Esto indica algo de no normalidad significativa en los datos, lo cual viola el supuesto de que los datos provienen de distribuciones normales. Por esto será necesario aplicar pruebas no paramétricas como la Kruskal-Wallis para comparar las medianas en lugar de las medias.

1.4. ETAPA 3: IDENTIFICACIÓN DE PUNTOS CRÍTICOS DE LA OPERACIÓN

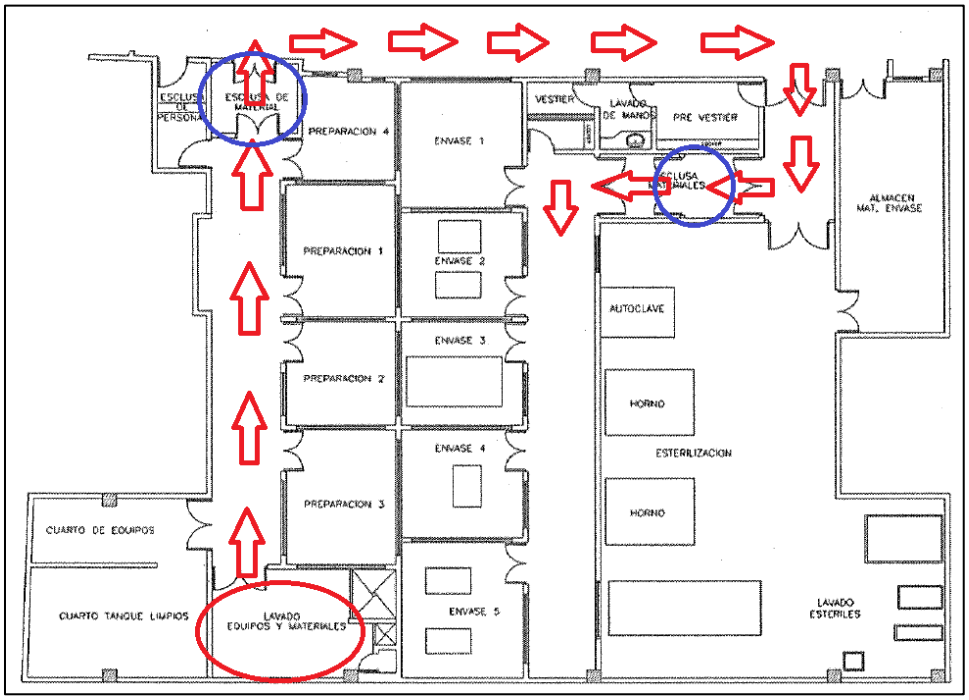
En esta etapa se pretende determinar en qué momento, por qué motivo o cómo se están causando la mayoría de desviaciones que se presentan en la producción de productos estériles en Laboratorios Chalver.

Para esto se analiza la información presentada en las anteriores etapas y se revisan los registros de desviaciones en rendimientos.

Al revisar los documentos de procedimientos que evalúan los rendimientos de los procesos, se encuentran deficiencias descritas a continuación:

- Los parámetros con los que se evalúa el control de los rendimientos de procesos, no diferencian entre volumen, forma, o medicamento. Como se evidencia en la Tabla 8 de acuerdo a las medidas descriptivas de los diferentes productos, no se puede decir que todos tienen el mismo rendimiento.
- Todos los elementos que pasan por lavado de recursos, necesarios en el envase, como partes de máquina, frascos y utensilios; no se transfieren directamente al horno, autoclave o cuartos de envase; en cambio, deben seguir un recorrido a través del área de preparación, esclusas, pasillos y área de lavado, ver Ilustración 16. En este trayecto se aumenta la probabilidad de contaminación.

Ilustración 16. Recorrido de los elementos de envase después de ser lavados. Plano Área Estéril. Anexo MI-004-02 Laboratorios Chalver.



- El 65% de las presentaciones o materiales que se fabrican en el Área Estéril, son inspeccionadas manualmente. Las condiciones de los puestos de inspección no son las más adecuadas para satisfacer una revisión prolongada por horas de una persona. El desgaste físico y mental de las personas, puede afectar su capacidad de revisión. La salud de estos empleados se ve afectada por las condiciones de la operación. Para entrenar a un empleado en esta operación se requiere de mucho tiempo y actualmente no se dispone del suficiente personal en esta área.
- El desgaste de las máquinas lavadoras y envasadoras es abrupto, aproximadamente 3 veces por semana se están reportando fallas de máquinas al área de mantenimiento. Relacionado a los productos de estudio, la lavadora Cozzoli 2, encargada del lavado de viales, ha presentado inconvenientes en el filtro y la bomba. Esto ha ocasionado que el agua no cumpla con las condiciones de purificación necesarias y que las inyecciones de cada ciclo no tengan la suficiente potencia para lavar los materiales de envase adecuadamente.
- Las condiciones en el área de lavado y la manualidad del proceso ocasiona que parte de los materiales contengan residuos de partículas contaminantes. Los filtros de flujo laminar encargados que ventilar el aire de la planta, están clasificados en diferentes niveles. Los que se encuentran instalados en el área de lavado no son los de más alto nivel y el exponer los materiales después de lavarlos al aire del cuarto ocasiona que estos queden con partículas en sus paredes. A parte de esto, las ampollas y viales, son manipulados por las personas antes y después de ser lavados, aunque las personas tienen guantes, el solo hecho de tocarlos puede generar un alto número de rechazo en estos.
- Las condiciones locativas de las áreas de envase, no son adecuadas para satisfacer la integralidad del producto. En un proceso puntual, los frascos rellenos de medicamento al granel deben ser cargados manualmente para ubicarlos en posición de envase. Por esta condición, accidentalmente se causó el derrame del 60% de una orden de producción con imposibilidad de recuperación.
- Aunque existe una verificación y liberación de área que realiza el departamento de calidad al momento de fabricar y envasar los medicamentos, se nota la necesidad de ejercer un control más estricto en el proceso de envase y una verificación y control en el proceso de lavado de materiales de envase.

1.5. ETAPA 4: DISEÑO METODOLÓGICO DEL CEP

1.5.1. Análisis de rendimientos y determinación de parámetros de control adecuados

Primero se procede a realizar un análisis estadístico de los rendimientos del proceso de los productos.

1.5.1.1. Pruebas de homogeneidad

Como tres productos de estudio, están clasificados como suspensiones (Inflacor, hematin y simprobac), se realizan pruebas de homogeneidad para determinar si sus rendimientos estadísticamente, son iguales.

Tabla ANOVA

Tabla 10. Resultados prueba ANOVA para rendimientos. Autoría propia.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,055	2	0,027	28,08	0,00
Intra grupos	0,134	137	0,001		
Total (Corr.)	0,189	139			

La tabla ANOVA descompone la varianza de los datos en dos componentes: un componente entre-grupos y un componente dentro-de-grupos.

La razón-F, que en este caso es igual a 28,08, es el cociente entre el estimado entre-grupos y el estimado dentro-de-grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0,05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las 3 variables con un nivel del 5% de significación.

Pruebas de múltiples rangos

Tabla 11. Resultados prueba de múltiples rangos para rendimientos. Autoría propia.

Método: 95,0 porcentaje LSD

	Casos	Media	Grupos Homogéneos
Simprobac	22	0,962	X
Hematin	41	0,974	X
Inflacor	77	1,009	X

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
Hematin - Inflacor	*	-0,034841	0,0119596
Hematin - Simprobac		0,012088	0,0163486
Inflacor - Simprobac	*	0,046929	0,0149546

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. La mitad inferior de la salida muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 2 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza. En la parte superior de la página, se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher.

Prueba de Kruskal-Wallis

Tabla 12. Resultados prueba Kruskal-Wallis para rendimientos.

	Tamaño de Muestra	Rango Promedio
Hematin	41	51,293
Inflacor	77	90,851
Simprobac	22	35,068

Estadístico = 45,381
Valor-P = 1,39813E-10

intervalos de confianza del 95,0%

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
Hematin - Inflacor	*	-39,558	18,7719
Hematin - Simprobac		16,2245	25,6609
Inflacor - Simprobac	*	55,7825	23,4728

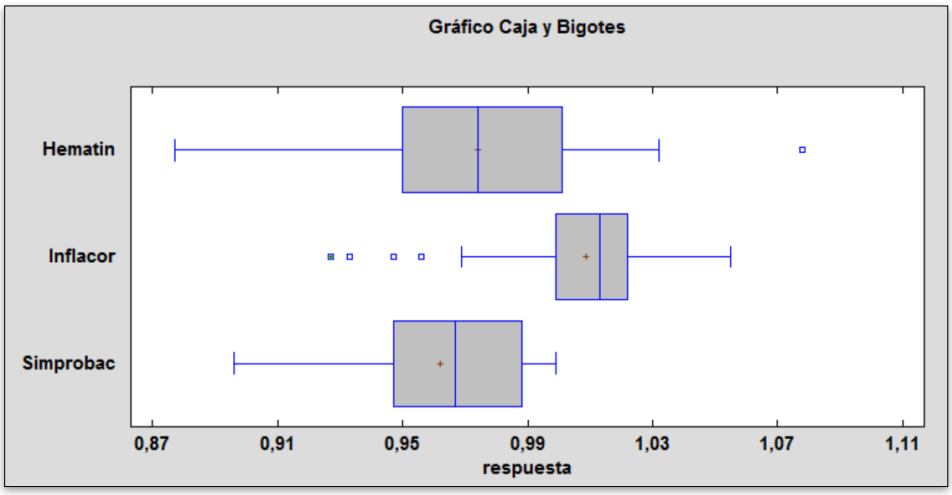
**** indica una diferencia significativa.***

La prueba de Kruskal-Wallis evalúa la hipótesis nula de que las medianas dentro de cada una de las 3 columnas es la misma. Puesto que el valor-P es menor que 0,05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas con un nivel del 95,0% de confianza.

La segunda parte del desplegado muestra comparaciones por pares entre los rangos promedio de los 3 grupos. Usando el procedimiento de Bonferroni, 2 de las comparaciones son estadísticamente significantes al nivel de confianza 95,0%.

Gráfico Caja y Bigotes

Tabla 13. Gráfico de caja y bigotes para comparación de rendimientos. Autoría propia.



Como última prueba de homogeneidad, se presenta el gráfico de caja y bigotes en dónde se ve claramente que la muestra tomada de Inflacor es diferente a las demás. Según las pruebas aplicadas, se determina agrupar los productos Hematin y Simprobac dado que no existen diferencias significativas a nivel estadístico en sus rendimientos.

1.5.1.2. Pruebas de normalidad y bondad de ajuste

Teniendo determinadas las agrupaciones de productos, se procede a determinar si sus distribuciones son normales, o se adecuan a otro tipo de distribución.

Shapiro-Wilk

Tabla 14. Resultados prueba Shapiro- Wilk para rendimientos. Autoría propia.

Producto	Estadístico	Valor-P
Hematin - Simprobac	0,974	0,414
Clordelin	0,964	0,668
Inflacor	0,969	0,204

La anterior tabla muestra los resultados de la prueba Shapito-Wilk realizada para determinar si la agrupación Hematin-Simprobac, y los productos Clordelin e Inflacor, pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuantiles de la distribución normal ajustada con los cuantiles de los datos.

Dado que el menor valor-P entre las pruebas realizadas es mayor o igual que 0,05, no se puede rechazar la idea de que los productos provienen de distribuciones normales con 95% de confianza.

Kolmogorov-Smirnov

Tabla 15. Resultados prueba Kolmogorov-Smirnov para rendimientos. Autoría propia.

Producto	DPLUS	DMINUS	DN	Valor-P
Hematin - Simprobac	0,063	0,067	0,067	0,938
Clordelin	0,137	0,129	0,137	0,887
Inflacor	0,049	0,100	0,100	0,448

La prueba de Kolmogorov-Smirnov calcula la distancia máxima entre la distribución acumulada de Inflacor y la FDA de la distribución Normal ajustada. En este caso, la distancia máxima es 0,137.

Dado que el menor valor-P entre las pruebas realizadas es mayor o igual que 0,05, no se puede rechazar la idea de que los productos provienen distribuciones Normales con 95% de confianza.

1.5.1.3. Límites de Tolerancia Normal

Habiendo comprobado que todos los datos se ajustan a distribuciones normales, se calculan los límites de tolerancia para determinar entre qué valores caerá el 99,73% de los rendimientos.

Límites de tolerancia del 95,0% para 99,73% de la población.

Tabla 16. Límites de tolerancia con 95% de confiabilidad para rendimientos. Autoría propia.

Producto	Tamaño de muestra	Media	Sigma	L. Superior	L. Inferior
Hematin-Simprobac	63	0,970	0,039	1,108	0,832
Clordelin	18	0,962	0,017	1,034	0,891
Inflacor	75	1,011	0,020	1,082	0,940

Asumiendo que los productos provienen de diferentes distribuciones normales, los límites de tolerancia establecen que se puede estar 95,0% confiados en que 99,73% de las distribuciones caen entre los límites presentados en la tabla. Estos resultados se calculan para usarse como ayuda al seleccionar especificaciones razonables

para los procesos, dado que las especificaciones actuales, al medir rendimientos, no están siendo cumplidas.

Basándose en que las especificaciones se ajusten a la variabilidad del proceso, se propone establecer estos límites de tolerancia normal calculados como nuevos parámetros de control de rendimientos de proceso para los productos estudiados del área estéril. Al medir índices de capacidad, debido a que no se rechaza la hipótesis de que las muestras provengan de funciones de distribución normales, se determinará el Cp igual a 1, lo que quiere decir que los límites de control normal, coinciden exactamente con los límites de especificaciones. Es cierto que el nivel de calidad no será muy alto, dado que este está relacionado a la brecha existente entre las especificaciones y la variabilidad, pero se permitirá controlar mejor del proceso e investigar realmente cuando hubo una desviación con un 95% de confiabilidad.

1.5.2. Metodología para el proceso de lavado

Actualmente, en el proceso de lavado se ejecutan unas actividades que favorecen el control del mismo. Aunque las condiciones ambientales no garantizan el nivel de calidad deseado, sí se ejecuta un control en proceso en diferentes momentos a medida que se lavan los materiales de cada orden. Cada media hora se toma una muestra de 20 ampollas o viales y se verifica si su lavado es conforme. En caso de que se hallen problemas en al menos una unidad, se decide volver a lavar todo el formato de donde se tomó la muestra. El formato es el recipiente en el que se acomodan los materiales para ser lavados en la máquina. Para ampollas se pueden acomodar 180 unidades en cada formato y en el caso de viales se acomodan 120 por formato.

Además de lo anterior, el área estéril verifica el lavado que están realizando las máquinas antes de dar inicio al proceso como tal. Para esto se toma una muestra de 200 unidades lavadas que es revisada en su totalidad.

En la Ilustración 17 se presenta de manera agrupada las actividades que contiene el proceso de lavado de materiales de envase.

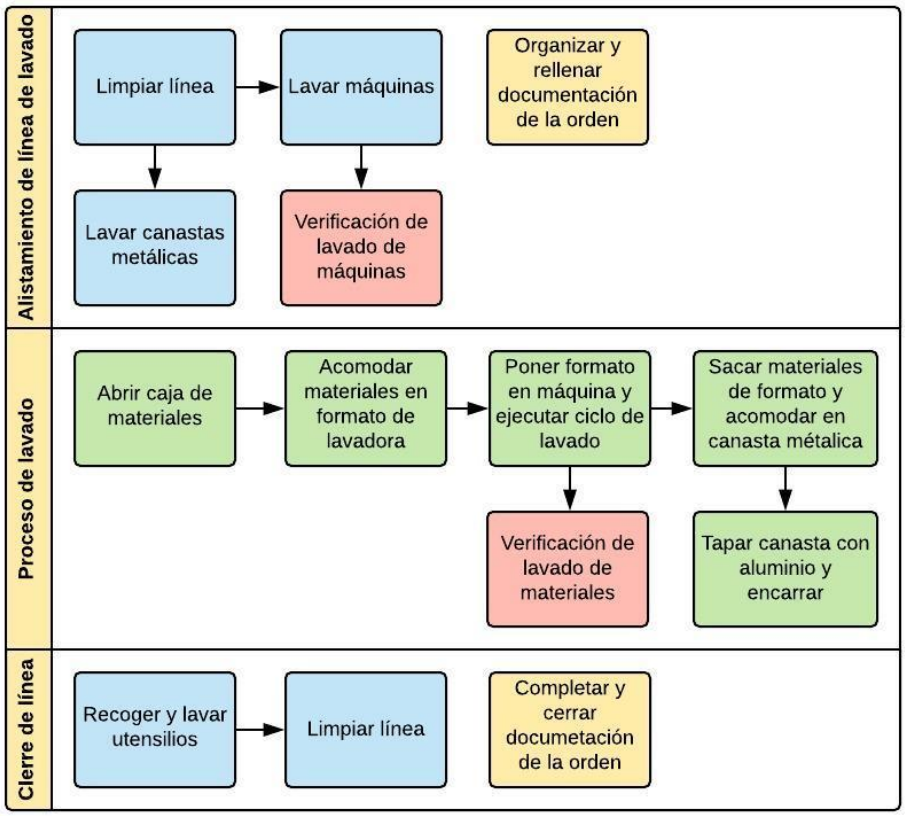
Es cierto que estas actividades permiten ejercer un control sobre el proceso, sin embargo, no hay que olvidar que se están fabricando medicamentos inyectables, si se aprueba en un lote un solo producto no conforme, se podrían causar problemas de salud en los consumidores al no recibir el efecto esperado por el medicamento. Por esto, no es suficiente implementar un control que se ejecuta cada media hora y que tiene como acción correctiva el lavar únicamente el formato que se analizó en este momento. Si la máquina empezó a fallar en un momento determinado o existió algún agente contaminante, lo más probable es que sólo se detecte hasta que se haga el próximo control y la acción correctiva que se ejecuta en el momento no considera la totalidad de los materiales lavados desde el último control. Aunque las condiciones del aire generan partículas que afectan los materiales, se pueden

implementar mejoras en el proceso de lavado bajo el control y seguimiento riguroso del proceso.

En este caso, inicialmente se propone la inclusión de una carta de control de atributos que mida la cantidad de ampollas o viales que no cumplen con el lavado adecuado con respecto a la cantidad revisada en cada muestra.

Lo ideal sería tomar acciones correctivas inmediatas e implementar la utilización de máquinas automáticas de lavado que eviten tanto el contacto del material con las personas como el contacto con el ambiente del cuarto y transfieran las unidades directamente al horno de despirogenización, como se ve en las fábricas farmacéuticas modernas. Sin embargo, la inversión para llegar a esta solución es elevada y no se aplicaría en un corto o mediano plazo ya que el Laboratorio actualmente está enfocado en invertir en el diseño y construcción de una nueva planta de manufactura que se ubique en zonas rurales. Esto se proyecta debido a que las normas legislativas obligan al cierre de fábricas de este tipo en zonas urbanas a futuro para empresas de este tipo. Por esto cualquier solución a corto plazo que tenga que ver con una inversión de capital alta, no será considerada por la dirección empresarial. Por todo esto será mejor buscar soluciones sencillas y ejecutables en el corto plazo que mejoren el nivel de calidad de la planta actual.

Ilustración 17. Proceso de lavado de materiales de envase (ampollas y viales). Autoría propia.



En azul, están las actividades relacionadas a limpieza y preparación o alistamiento.

En amarillo, están las actividades de documentación y papeleo de las órdenes.

En verde, las actividades directas del proceso.

En rojo, las actividades determinadas por el área que ejercen control sobre el proceso de lavado. Estas actividades las hace una persona de la misma área y no un inspector de calidad o externo.

Para determinar los parámetros de las cartas de control, se utilizan los datos extraídos de diferentes lotes de todos los productos. Debido a que el lavado de todos los productos de estudio del trabajo, es diferente, se diseña una carta de control diferente para cada uno de estos. En el apartado individual de cada producto se explican las diferencias en el lavado de estos.

Se aplicará el procedimiento de Gráfico P para datos que describen la proporción de veces que un evento ocurre en m muestras tomadas de un producto o un proceso. Los datos pueden representar la proporción de elementos defectuosos en un proceso de manufactura, la proporción de clientes que regresan un producto, o cualquier otro atributo que puede ser clasificado como aceptable o no aceptable. Se resaltan las señales de “Fuera de Control”, incluyendo tanto puntos más allá de los límites de control, así como cualquier corrida extraña en los datos. Las gráficas son construidas en el modo de Estudio Inicial, en donde los datos actuales determinan los límites de control.

1.5.2.1. Lavado de materiales de envase para Inflacor Retard (Ampollas)

El material utilizado para envasar el Inflacor Retard son ampollas incoloras de 1ml. Debido a la viscosidad de este producto, es necesario siliconar estas ampollas mientras son lavadas. El proceso de siliconar consiste en sumergir las ampollas durante 5 minutos en Emulsión de dimeticona al 35% de concentración activa y ayuda a evitar que el producto se quede pegado en las paredes del material al momento de ser consumido.

Aplicar la emulsión a las ampollas trae consigo algunos problemas al momento de etiquetar las ampollas, sin embargo, esta actividad hace parte del área de empaque o acondicionamiento y no es alcance de este proyecto. Por lo anterior, sólo se enfoca el proceso en el área estéril. Las ampollas de este producto se tienen que lavar manualmente en canastas llenas de agua purificada que se va renovando cada 20 minutos, luego ser siliconadas y por último hacer dos ciclos de lavado normales en la máquina lavadora. Esta actividad afecta a nivel de tiempos y duración del proceso, sin embargo, no se nota una deficiencia en la calidad del lavado como tal.

El control ejecutado por el área es el mismo, verificar el lavado de 20 ampollas cada media hora y volver a lavar el formato del que se tomó la muestra en caso de encontrar alguna inconformidad.

De acuerdo al tamaño de la muestra que se toma actualmente para realizar el control del proceso. El diseño de un gráfico p para atributos, tendría los siguientes resultados:

Estudio inicial para una carta de control p para el lavado de Inflacor Retard

Datos

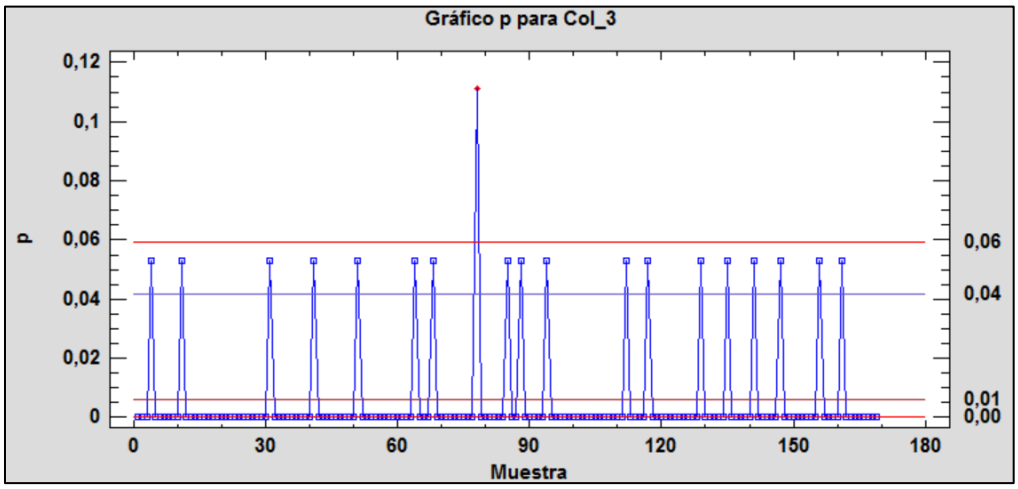
- Lotes muestreados: 6
- Tamaño de la muestra: 20
- Total de muestras tomadas: 169
- Atributo a considerar: Calidad del lavado de la ampolla.
- Valor: Proporción de ampollas no conformes con respecto al número de ampollas muestreadas.
- Límite superior de control: +3,0 sigma
- Límite inferior de control: -3,0 sigma

Resultados

Tabla 17. Parámetros estimados para Gráfico de control p – Lavado Inflacor. Autoría propia.

Estimados	
Período	#1-169
p Media	0,0063
Sigma	0,0177

Ilustración 18. Gráfico p – Lavado Inflacor. Autoría propia.



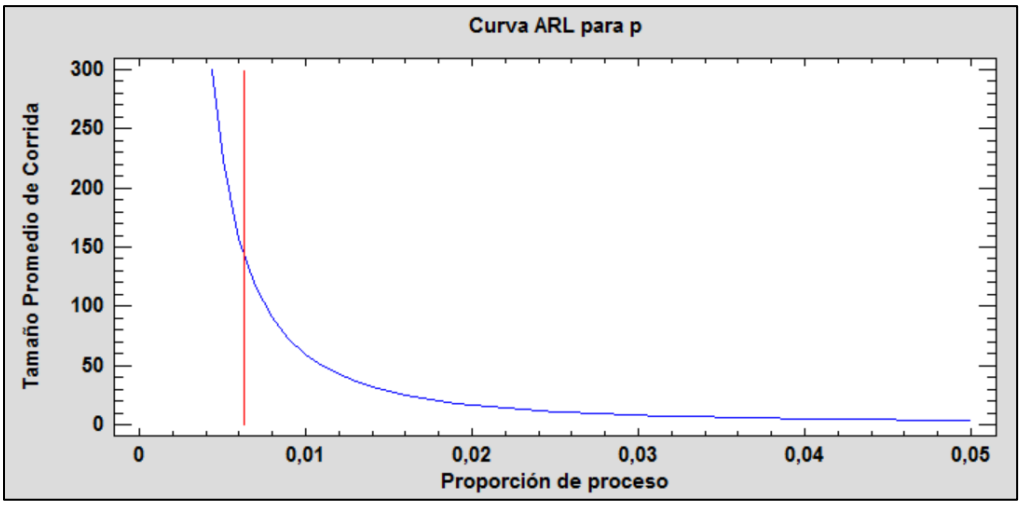
El gráfico de control se construye bajo el supuesto de que los datos provienen de una distribución binomial con una proporción igual a 0,00630178. Este parámetro fue estimado a partir de los datos. De los 169 puntos no excluidos mostrados en el gráfico, uno se encuentra fuera de los límites de control. Puesto que la probabilidad de que aparezcan 1 o más puntos fuera de límites, sólo por azar, es 0,00455255 si los datos provienen de la distribución supuesta, se puede declarar que el proceso está fuera de control con un nivel de confianza del 95%.

En rojo se marcan los límites de control y en azul los límites externos de advertencia bajo el parámetro de 2 sigma. De acuerdo a esto, exceptuando el punto que estuvo por fuera de los límites de control, se observa que todos los puntos diferentes a p=0, es decir, en todas las muestras en que al menos una ampolla era inconforme, superan el límite de advertencia.

Debido al tipo de proceso y al nivel de calidad exigido, esta carta no servirá para analizar tendencias o ciclos, ni será útil para identificar en qué momento se sale de control el proceso ya que esto se identifica sencillamente en el momento en que dos ampollas de una muestra son inconformes. Se halla utilidad en estos datos al

confirmar que cada vez que se encuentre una ampolla inconforme se deben tomar acciones correctivas ya que se toma como advertencia. Lo importante aquí sería estimar cada cuánto se debe realizar el proceso de muestreo y cuántas unidades se deben muestrear. Para esto se presenta el gráfico ARL que muestra la longitud de corrida promedio hasta que una señal fuera de control se genera.

Ilustración 19. Curva ARL para carta p – Lavado Inflacor. Autoría propia.



En el gráfico se ve que la longitud de corrida promedio entre señales es de 150 aproximadamente.

Teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra es de 20 unidades, cada 3.000 ampollas lavadas se estaría generando una inconformidad.

Se calcula la cantidad de unidades totales que se deben muestrear de acuerdo a un Plan de Gestión de la Calidad Total (AOQL) con un nivel de calidad aceptable de 0,5% y características deseadas de porcentaje de defectos promedio 1% y límite de calidad promedio de 1%. Esto da como resultado un tamaño de muestra de 1.648 unidades totales del lote.

Como el tamaño de lote es de 46.000 ampollas, y cada 3.000 se rechaza una, se calcula que se deben hacer 15 muestreos durante el proceso.

Para alcanzar el número de 1.648 unidades inspeccionadas, se deben tomar 110 unidades por cada muestra.

En promedio, para los lotes revisados, se estaban tomando 28 muestras por cada lote de 20 unidades. Al investigar de dónde salen estos parámetros, sólo se encontró que la cantidad de muestras no depende del tamaño del lote sino de la

duración del proceso y que la cantidad de unidades tomadas por muestra fue un valor que se estableció arbitrariamente.

Como la duración de los procesos de lavado depende en gran medida del número de personas que estén trabajando en la línea, no se recomienda tomar cada muestra por intervalos de tiempo como lo es actualmente. En cambio se recomienda tomar las 15 muestras de 110 unidades cada vez que se lavan 3037 ampollas, esto equivale a hacer 17 repeticiones aproximadamente de ciclos de lavado.

1.5.2.2. Lavado de materiales de envase para Hematin (Ampollas)

Para el envase del Hematin, también se utilizan ampollas incoloras pero del tamaño de 5ml. Este producto no necesita de la actividad de siliconar. Su proceso de lavado es mucho más rápido ya que sólo se ejecuta un ciclo de lavado por formato como se describe en la Ilustración 17.

El control en proceso es exactamente igual al del lavado del Inflacor, por esto se distinguen otra dificultad del mismo: los controles en proceso no consideran la cantidad del lote ni el método de lavado. Por lo anterior se realizan menos controles en proceso para este producto.

Aplicado el diseño de un gráfico p para atributos, se obtienen los siguientes resultados:

Estudio inicial para una carta de control p para el lavado de Hematin

Datos

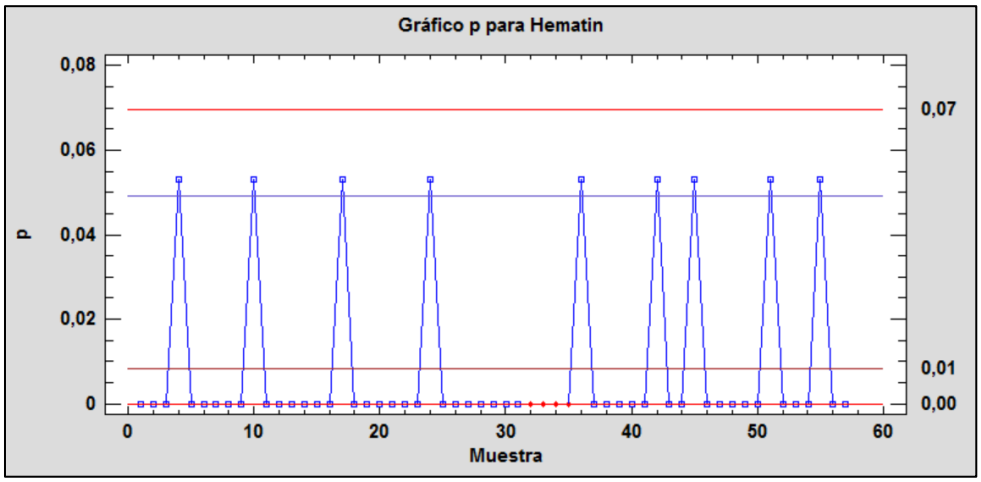
- Lotes muestreados: 6
- Tamaño de la muestra: 20
- Total de muestras tomadas: 57
- Atributo a considerar: Calidad del lavado de la ampolla.
- Valor: Proporción de ampollas no conformes con respecto al número de ampollas muestreadas.
- Límite superior de control: +3,0 sigma
- Límite inferior de control: -3,0 sigma

Resultados

Tabla 18. Parámetros estimados para Gráfico de control p – Lavado Hematin. Autoría propia.

Estimados	
Período	#1-57
p Media	0,0084
Sigma	0,0204

Ilustración 20. Gráfico p – Lavado Hematin. Autoría propia.

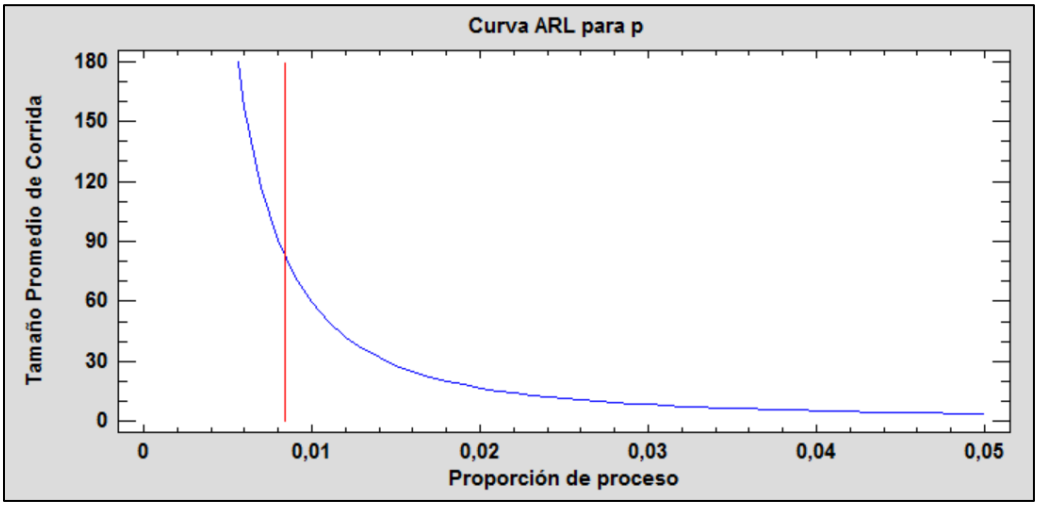


El gráfico de control se construye bajo el supuesto de que los datos provienen de una distribución binomial con una proporción igual a 0,00836842. De los 57 puntos no excluidos mostrados en el gráfico, cero se encuentran fuera de los límites de control. No se puede rechazar la hipótesis de que el proceso se encuentra en estado de control estadístico con un nivel de confianza del 95%.

Se observa que si la muestra encuentra al menos una ampolla no conforme se genera una advertencia más no se sobrepasa el límite de control.

A continuación, se presenta el gráfico ARL que muestra la longitud de corrida promedio hasta que una señal fuera de control se genera.

Ilustración 21. Curva ARL para carta p – Lavado Hematin. Autoría propia.



Se obtiene una longitud de corrida promedio entre señales de 80 aproximadamente.

Teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra es de 20 unidades, cada 1.600 ampollas lavadas se estaría generando una inconformidad.

De acuerdo a el AOQL con un nivel de calidad aceptable de 0,5% y características deseadas de porcentaje de defectos promedio 1% y límite de calidad promedio de 1%. Se obtiene el valor de muestrear 625 unidades totales del lote.

Se deberían tomar 7 muestreos de 89 unidades durante el proceso. Cada muestra se debe recoger cuando se laven 1.643 ampollas, equivalentes a 9 formatos o nueve ciclos de lavado.

1.5.2.3. Lavado de materiales de envase para Simprobac (Viales PEHD)

Para el Simprobac, se utilizan viales ambar y volumen de 50ml. Debido a su tamaño, el lavado se realiza manualmente. Se juegan varias veces los frascos en dos canastas con agua purificada (primero en una, después en la otra), que se renueva cada 20 minutos y se acomodan en las canastas metálicas para pasar al siguiente proceso realizado en el horno. El lote normal es de 1.030 unidades y se ejecuta el mismo control en proceso, 20 unidades de muestra cada media hora.

Aplicando el mismo estudio se obtiene:

Estudio inicial para una carta de control p para el lavado de Simprobac

Datos

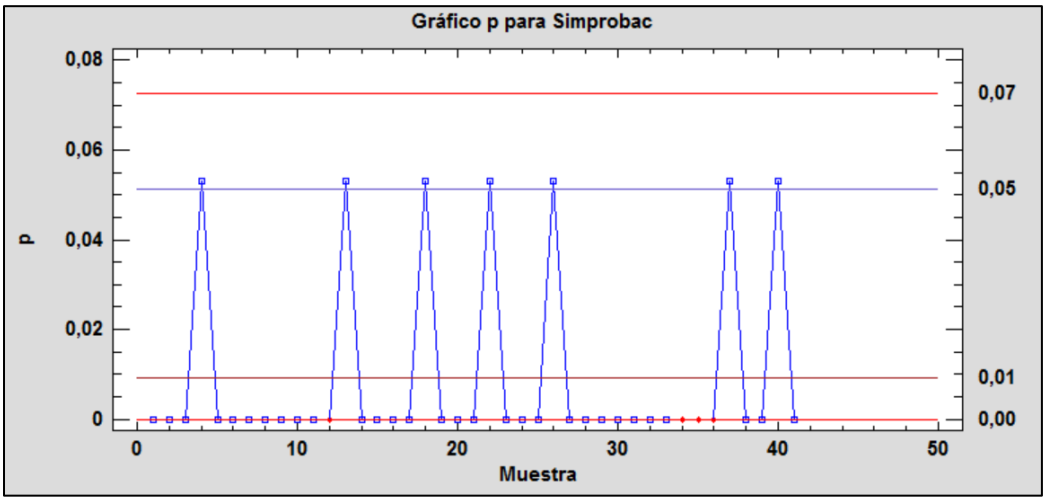
- Lotes muestreados: 5
- Tamaño de la muestra: 20
- Total de muestras tomadas: 41
- Atributo a considerar: Calidad del lavado del vial.
- Valor: Proporción de viales no conformes con respecto al número de viales muestreados.
- Límite superior de control: +3,0 sigma
- Límite inferior de control: -3,0 sigma

Resultados

Tabla 19. Parámetros estimados para Gráfico de control p – Lavado Simprobac. Autoría propia.

Estimados	
Período	#1-41
p Media	0,0090
Sigma	0,0212

Ilustración 22. Gráfico p – Lavado Simprobac. Autoría propia.

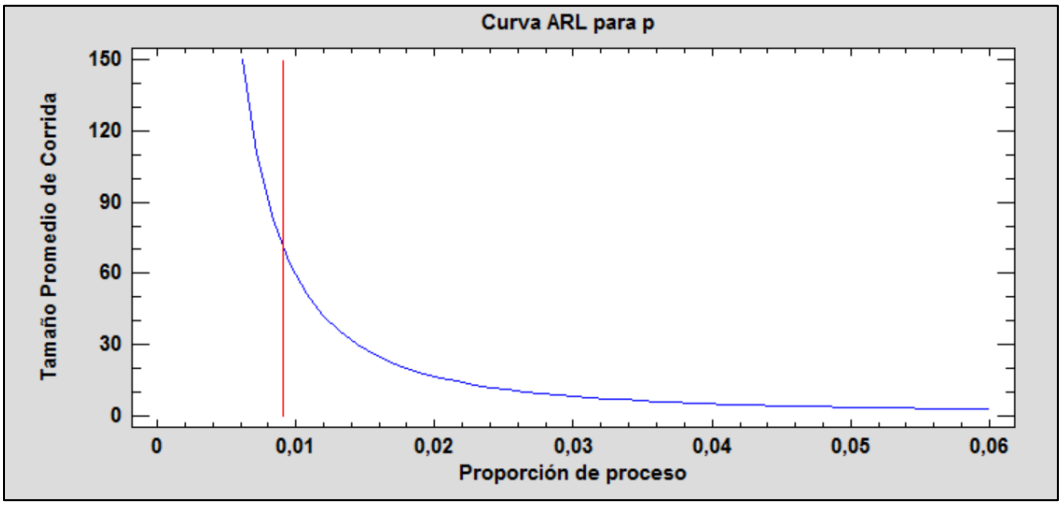


De los 41 puntos no excluidos mostrados en el gráfico, cero se encuentran fuera de los límites de control. No se puede rechazar la hipótesis de que el proceso se encuentra en estado de control estadístico con un nivel de confianza del 95%.

Se observa que si la muestra encuentra al menos un vial no conforme se genera una advertencia más no se sobrepasa el límite de control.

A continuación se presenta el gráfico ARL que muestra la longitud de corrida promedio hasta que una señal fuera de control se genera.

Ilustración 23. Curva ARL para carta p – Lavado Simprobac. Autoría propia.



Se obtiene una longitud de corrida promedio entre señales de 70 aproximadamente.

Teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra es de 20 unidades, cada 1.400 viales lavados se estaría generando una inconformidad.

De acuerdo a el AOQL con un nivel de calidad aceptable de 0,5% y características deseadas de porcentaje de defectos promedio 1% y límite de calidad promedio de 1%. Se obtiene el valor de muestrear 123 unidades totales del lote.

Sólo se debería tomar un muestreo de 123 unidades al final del proceso. Se dice que el proceso estuvo fuera de control si se encuentran al menos dos unidades no conformes de esta muestra.

1.5.2.4. Lavado de materiales de envase para Clordelin (Viales)

Para el Clordelin, se utilizan viales ambar con boca de 20mm y volumen de 20ml. Estos viales son lavados en la máquina Cozzoli 2 y siguen el mismo control de proceso de lavado.

Aplicando el estudio se obtiene:

Estudio inicial para una carta de control p para el lavado de Clordelin

Datos

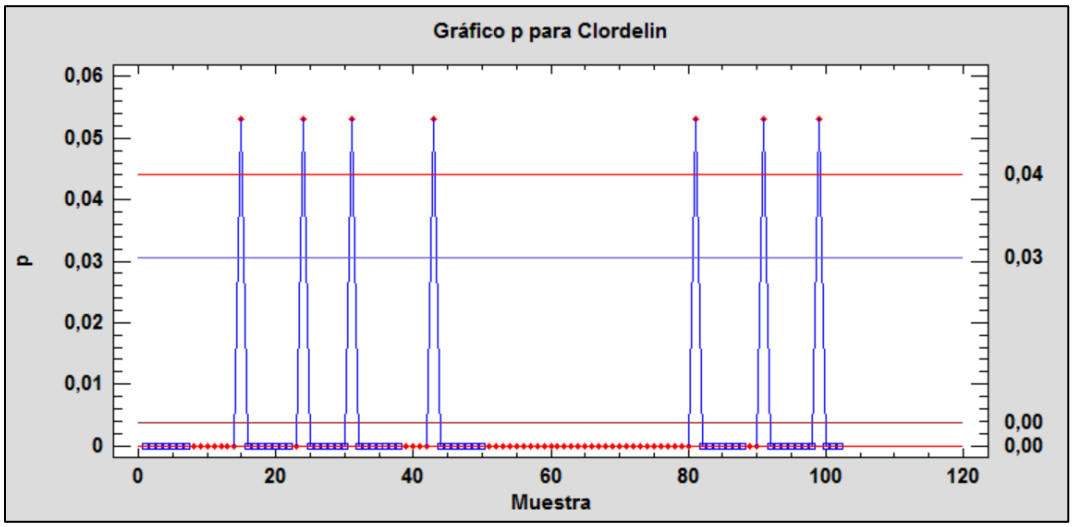
- Lotes muestreados: 4
- Tamaño de la muestra: 20
- Total de muestras tomadas: 102
- Atributo a considerar: Calidad del lavado del vial.
- Valor: Proporción de viales no conformes con respecto al número de viales muestreados.
- Límite superior de control: +3,0 sigma
- Límite inferior de control: -3,0 sigma

Resultados

Tabla 20. Parámetros estimados para Gráfico de control p – Lavado Clordelin. Autoría propia.

Estimados	
Período	#1-102
p Media	0,0036
Sigma	0,0135

Ilustración 24. Gráfico p – Lavado Simprobac. Autoría propia.

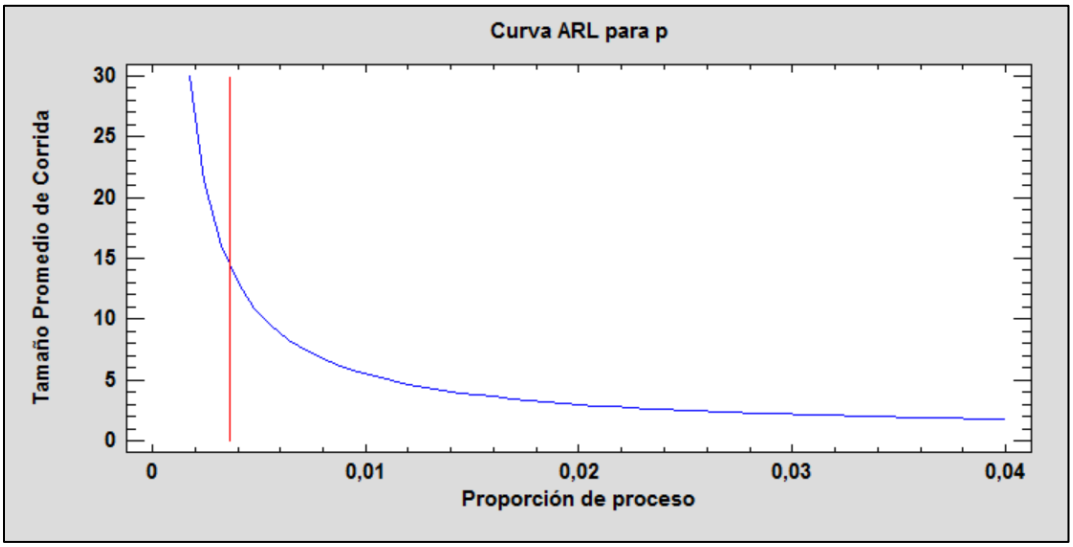


De los 102 puntos no excluidos mostrados en el gráfico, siete se encuentran fuera de los límites de control. Si los datos provienen de la distribución supuesta, se puede declarar que el proceso está fuera de control con un nivel de confianza del 95%.

Se observa que si la muestra encuentra al menos un vial no conforme, ya se sale de control el proceso a diferencia de los demás productos analizados.

A continuación, se presenta el gráfico ARL que muestra la longitud de corrida promedio hasta que una señal fuera de control se genera.

Ilustración 25. Curva ARL para carta p – Lavado Clordelin. Autoría propia.



Se obtiene una longitud de corrida promedio entre señales de 15 aproximadamente.

Teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra es de 20 unidades, cada 300 viales lavados se estaría generando una inconformidad.

De acuerdo a el AOQL con un nivel de calidad aceptable de 0,5% y características deseadas de porcentaje de defectos promedio 1% y límite de calidad promedio de 1%. Se obtiene el valor de muestrear 558 unidades totales del lote.

Se debería entonces, tomar 34 muestras de 16 unidades durante todo el proceso para un lote de 10.200 unidades. Considerando que cada formato tiene una capacidad de 120 viales, se debe tomar la muestra cada 2 ciclos de lavado aproximadamente.

Como se evidencia, para el Clordelin se exige un control más estricto dado que el estudio inicial no rechaza la hipótesis de que el proceso se encuentra fuera de control. Si se toma un tiempo aproximado de 2 minutos por ciclo de lavado, se tendría que tomar y analizar una muestra cada 4 – 5 minutos, 6 veces más frecuente de lo que se hace actualmente.

Se averiguó porqué este es el único producto que tiene un proceso de lavado fuera de control, si se miran sólo los productos del estudio. Se encontró que debido a que es un producto de la línea veterinaria, la calidad del vial que compra el Laboratorio es inferior a la de un material de envase destinado a la línea humana. Por esto se dificulta su lavado. Se podría pensar en tomar un nivel de calidad menor al escogido para disminuir el número de unidades que se deben muestrear y aliviar la carga laboral de la persona que realiza el muestreo. Esto bajo el supuesto de que un medicamento de veterinaria tiene un nivel de calidad inferior al de un medicamento de línea humana, sin embargo, esto es algo que no está comprobado y se debe alinear a las políticas de la organización y el nivel aceptable de los clientes.

1.5.2.5. Resumen comparativo para proceso de lavado

De acuerdo a los resultados obtenidos de las muestras analizadas, se genera el siguiente cuadro que resume el estado del proceso de lavado para cada producto de estudio.

Tabla 21. Resumen del estado del proceso de lavado y propuesta de parámetros. Autoría propia.

			Frecuencia de muestreo		Cantidad de muestra	
Producto	Tamaño de lote	Estado del proceso	Actual	Propuesto	Actual	Propuesto
Inflacor	46.000	Fuera de control	Cada 30 min.	Cada 17 ciclos.	20 unds.	110 unds.
Hematin	11.500	Estable	Cada 30 min.	Cada 9 ciclos.	20 unds.	89 unds.
Simprobac	1.030	Estable	Cada 30 min.	1 vez al final.	20 unds.	123 unds.
Clordelin	10.200	Fuera de control	Cada 30 min.	Cada 2 ciclos.	20 unds.	16 unds.

Como se mencionó anteriormente, el implementar cartas de control para este proceso no sería adecuado, debido a la imposibilidad de observar tendencias, ciclos o cambios de nivel.

De acuerdo a los estudios iniciales, se evidenció que para Inflacor, Hematin y Simprobac, encontrar una sola unidad defectuosa en la muestra genera una alerta y, cuando se encuentran dos o más unidades defectuosas el proceso pierde su estabilidad y es necesario tomar acciones correctivas.

Actualmente, las acciones correctivas se toman cuando se encuentra una sola unidad defectuosa en la muestra tomada, y esta consiste en lavar de nuevo el formato del que se tomó la muestra.

La propuesta que se formula para el control del lavado de materiales consiste en los siguientes puntos:

1. De acuerdo al resumen de resultados que se encuentra en la Tabla 21, verificar la frecuencia y cantidad de muestreo del producto antes de iniciar el proceso de lavado.
2. Según el producto que se esté lavando, tomar el muestreo en el momento adecuado con su correspondiente cantidad.
3. Revisar la muestra.
4. Si se encuentra exactamente una unidad defectuosa en la muestra, generar una señal de alerta y realizar las siguientes acciones:
    a. Los operarios que están manipulando los materiales, deben lavarse las manos con agua purificada o cambiar de guantes y lavarlos.
    b. Cambiar el agua de las canastas.

   c. Continuar con el proceso normalmente.
5. Si se encuentran dos o más unidades defectuosas en la muestra, generar un llamado de atención y realizar las siguientes acciones correctivas:
   a. Realizar las mismas acciones de una señal de alerta.
   b. Verificar el correcto funcionamiento de la máquina.
   c. Verificar el estado de los materiales y la calidad del agua.
   d. Lavar un formato completo de materiales y revisarlos.
   e. Si se encuentran inconformidades en alguna de estas acciones, se debe detener el proceso, solucionar el inconveniente y continuar. Si se encuentra una inconformidad grave, por ejemplo los materiales presentan un estado deficiente o se originó una avería que necesita atención en la máquina, se debe informar al jefe o supervisor y éste decidirá qué hacer con el proceso.
6. Para el caso de lavado de materiales de Clordelin, si se encuentra una sola unidad defectuosa en la muestra, no se genera una señal de alerta, se procede directo al llamado de atención y a las acciones correctivas.

1.5.3. Metodología para el proceso de envase

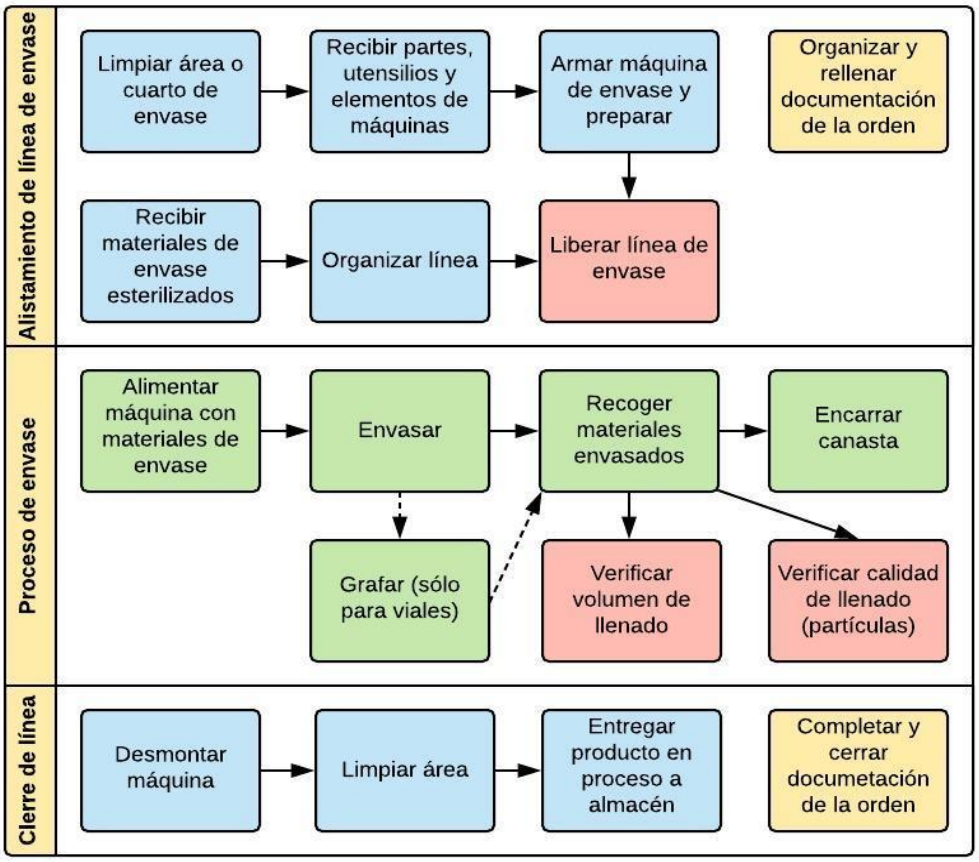
Como se mencionó anteriormente, el proceso de envase es de especial cuidado, tiene un nivel de riesgo mayor y se ejecuta en una zona especial con un nivel de limpieza mayor. Por esto es necesario utilizar uniformes especiales, esterilizados, y cumplir con las normas de sanitización adecuadas.

De acuerdo a la agrupación de productos por proceso, se encuentra que las ampollas, en este caso el Inflacor Retard y el Hematin, se envasan en la máquina Shun-Yi; los viales de 20ml como el Clordelin, en la máquina envasadora Chun-Jye y el Simprobac en la máquina envasadora Greatide con la máquina Zalkin que se encarga de grafar los viales.

Se tienen entonces, tres máquinas envasadoras diferentes en el estudio del control de proceso de envase.

A continuación se presenta el diagrama que agrupa las actividades y presenta el flujo general del proceso de envase en el área estéril.

Ilustración 26. Proceso de envase (ampollas y viales). Autoría propia.



En azul, están las actividades relacionadas a limpieza, alistamiento y desmontaje.

En amarillo, están las actividades de documentación y papeleo de las órdenes.

En verde, las actividades directas del proceso.

En rojo, las actividades determinadas por el área que ejercen control sobre el proceso de lavado. La liberación de la línea de envase la realiza un inspector de calidad, la verificación del volumen de llenado la realiza tanto el inspector como un operario y la verificación de calidad de llenado la realiza una persona de la misma área productiva.

La variable principal a para determinar el control del proceso de envase es el volumen de llenado en la ampolla / vial y justamente en esto se enfoca la actividad de verificación que ejecuta tanto un inspector de calidad como un operario diferente al que está realizando el envase.

La máquina envasadora Shun-Yi posee tres agujas de dispensación de granel, es decir, en cada ejecución está envasando tres ampollas a la vez. Las máquinas Greatide y Chun-jye envasan un vial en cada ejecución dado que sólo poseen un elemento de dispensación.

La actividad de control de volumen de llenado, consiste en tomar una muestra envasada por cada aguja de dispensación cada media hora, medir el volumen, promediar estos valores y verificar si el resultado está entre los límites de especificación.

En lo que se evidenció al observar esta actividad, se encontraron varias deficiencias:

1. La determinación de tomar una unidad en el tiempo establecido de control, no tiene ningún soporte técnico que lo sustente.
2. Para el caso de las ampollas, no existe una diferenciación clara que identifique de cuál ajuga sale cada ampolla muestreada.
3. Para las ampollas, promediar los valores medidos en cada muestra, no permite determinar si el llenado está cumpliendo con las especificaciones. Una aguja puede no estar cumpliendo con la especificación pero no se evidencia dado que sólo se compara el promedio de las tres agujas contra un parámetro.
4. Aunque los valores se toman y se registran en un formato, sólo se ejecutan acciones correctivas cuando el volumen promedio de llenado sale de especificación, no se analizan tendencias, ciclos, alta o poca variabilidad ni se tienen límites de control establecidos.

Para diseñar una metodología que genere valor agregado a la compañía en este proceso específico, es importante tener en cuenta el costo del proceso de control. No es sencillo proponer que se muestreen más o menos unidades con determinada periodicidad como en el proceso de lavado, ya que las ampollas y viales que se

muestrean para verificar el volumen de llenado quedan destruidas. Mientras que en el lavado se verificaba la calidad del lavado de material y se podían usar estas mismas muestras para devolverlas al proceso, en el envase esto se imposibilita.

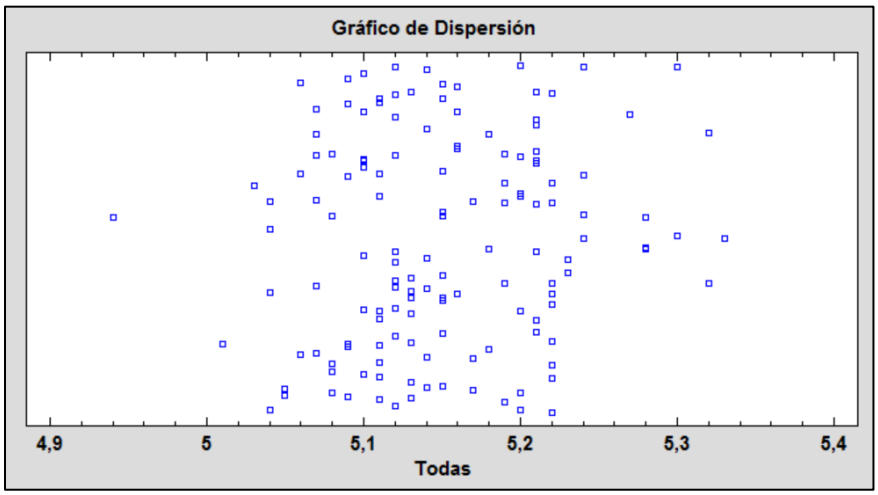
La recolección de muestras se realiza de acuerdo a los siguientes pasos:

1. Cada 30 minutos un operario diferente al que está envasando solicita la muestra en la zona de preparación.
2. Los operarios que están envasando seleccionan una unidad de cada aguja dosificadora de la máquina que están usando y las transfieren al operario que se encuentra en preparación por medio de una abertura que los conecta.
3. El operario recibe las muestras y las lleva a la balanza digital.
4. Rompe las ampollas o abre los viales, los pesa y tara la balanza.
5. Con una jeringa, vacía el material de envase.
6. Vuelve a pesar el vial o la ampolla y calcula el peso neto del medicamento.
7. Anota el peso neto de cada muestra en el formato de control y luego con la densidad del medicamento (medida por el área de Análisis fisicoquímico), pasa el peso a volumen.
8. Promedia los valores de la muestra y lo anota en el formato.
9. Gráfica el punto promedio en un gráfico de control.
10. Si el punto sale de los límites de especificaciones, hace una alerta a los operarios de envase y estos proceden a ajustar la máquina o encontrar la causa que generó esto.

1.5.3.1. Envase de Hematin (Máquina Shun-yi)

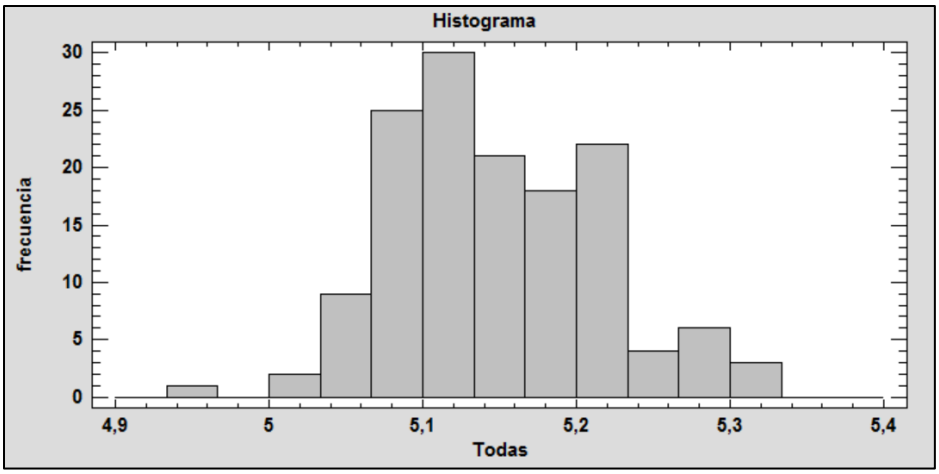
Como este envase se realiza en la máquina Shun-yi y la recolección de datos no permite identificar si existen o no diferencias en el rendimiento de cada elemento de dosificación (agujas), se determina realizar pruebas estadísticas de independencia y homogeneidad.

Ilustración 27. Gráfico de dispersión Volumen de llenado Hematin. Autoría propia.



De acuerdo a la Ilustración 27 no se observan agrupaciones o clústeres, sólo se observa una desviación importante en un dato.

Ilustración 28. Histograma de datos recolectados de volumen de llenado Hematin. Autoría propia.



En el histograma, se ve que una clase no cumple con los requerimientos de especificación, este valor coincide con el punto desviado que se observaba en el diagrama de dispersión. Como es importante que el producto tenga el volumen mínimo que especifica, en este caso 5ml, el dato desviado es descartado para los siguientes análisis.

Se procede a aplicar una prueba de corridas y se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 22. Resultados de la prueba de corridas aplicada a los datos del Volumen de llenado de Hematin. Autoría propia.

runs test (turning points)	
data points	121
turning points	76
mean turnings	80.3333
standard deviation turnings	4.60314
turnings statistic	0.941387
level of significance	5.e-002
turnings statistic(2.5e-002)	1.95996
p-value	0.346507
result	DO NOT REJECT

De acuerdo a lo anterior, no se rechaza la idea de que exista diferencia estadísticamente significativa entre los datos recolectados del volumen de llenado entre las diferentes agujas de dosificación.

Por esto se procede a trabajar con los datos agrupados para determinar si el proceso está en control o no y qué información podría servir para la determinación de una metodología adecuada de control.

Se determina aplicar el procedimiento de Gráficos X-Barra y R que crea gráficos de control para una sola variable numérica cuando los datos han sido recolectados en subgrupos. Crea tanto un gráfico X-barra para monitorear las medias de subgrupo y un gráfico R para monitorear los rangos de subgrupo. Se resaltan las señales de Fuera de Control, incluyendo tanto los puntos fuera de los límites de control así como cualquier corrida inusual en los datos.

Primero se verifica que los datos cumplen con el ajuste de una distribución normal por esto se aplican diferentes pruebas y se presentan los resultados en la siguiente tabla:

Tabla 23. Resultados de prueba Kolmogorov-Smirnov aplicada a envase de Hematin. Autoría propia.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov

	Distribución Normal
DPLUS	0,096
DMINUS	0,067
DN	0,096
Valor-P	0,152

Tabla 24. Resultados otras pruebas de bondad de ajuste aplicadas a envase de Hematin. Autoría propia.

Estadístico EDF	Valor	Forma Modificada	Valor-P
Kolmogorov-Smirnov D	0,096	1,147	>=0.10
Cramer-Von Mises W^2	0,206	0,205	>=0.10
Anderson-Darling A^2	1,151	1,151	>=0.10

Dado que el menor valor-P entre las pruebas realizadas es mayor o igual que 0,05, no se puede rechazar la idea de que los datos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.

Estudio Inicial para gráfico X-bar y R de envase de Hematin

Este procedimiento se diseña para determinar si los datos provienen de un proceso en un estado de control estadístico. Las gráficos de control se construyen bajo el supuesto de que los datos provienen de una distribución normal con una media igual a 5,151 y una desviación estándar igual a 0,0486. Estos parámetros fueron estimados a partir de los datos.

Número de subgrupos = 47

Tamaño promedio de subgrupo = 2,97872

0 subgrupos excluidos

Tabla 25. Resultados de gráfico X-bar para envase de Hematin. Autoría propia.

Gráfico X-bar

Período	#1-47
LSC: +3,0 sigma	5,23579
Línea Central	5,15121
LIC: -3,0 sigma	5,06664

3 fuera de límites

Tabla 26. Resultados de gráfico de rangos para envase de Hematin. Autoría propia.

Gráfico de Rangos

Período	#1-47
LSC: +3,0 sigma	0,21136
Línea Central	0,08179
LIC: -3,0 sigma	0

2 fuera de límites

Tabla 27. Resultados de estimados para envase de Hematin. Autoría propia.

Estimados

Período	#1-47
Media de proceso	5,15121
Sigma de proceso	0,04866
Rango promedio	0,0817

*Sigma estimada a partir del rango medio

Ilustración 29. Gráfico X-bar para envase de Hematin. Autoría propia.

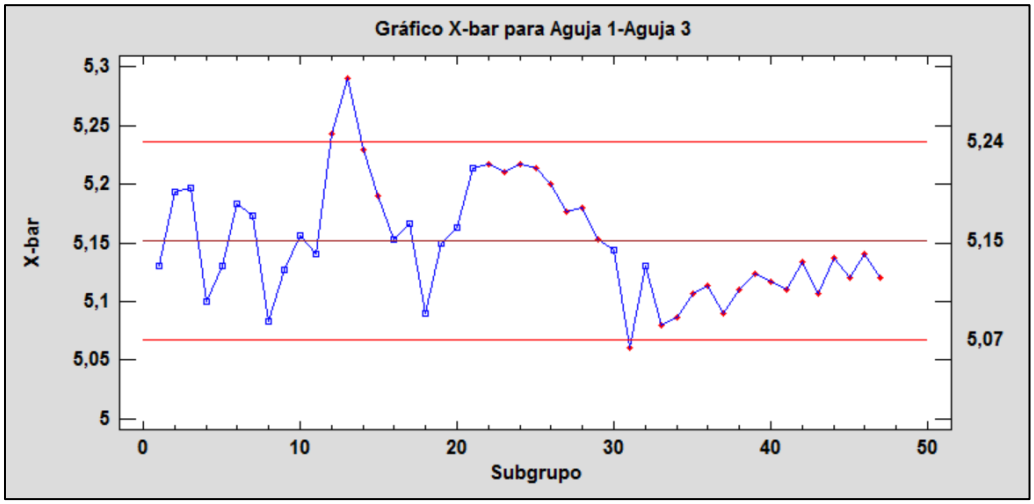
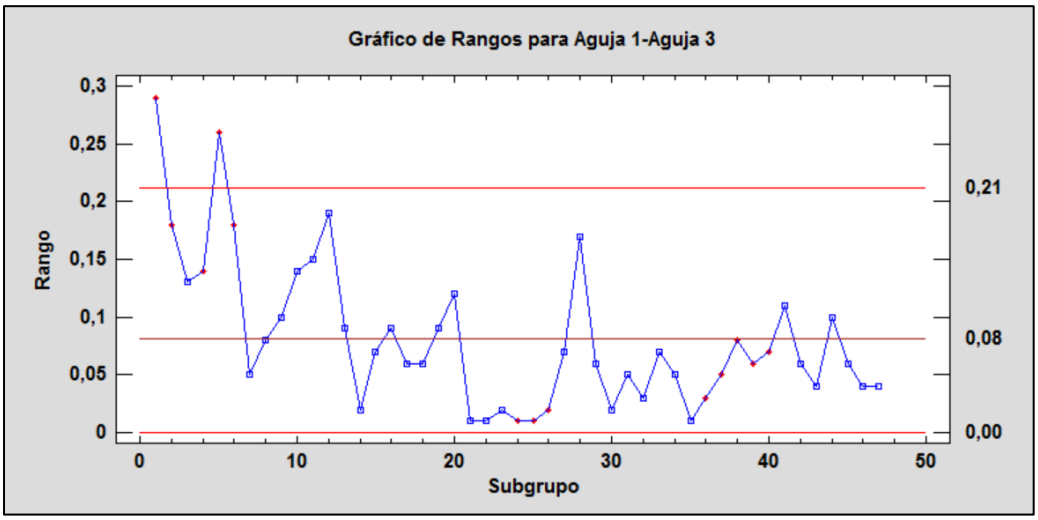


Ilustración 30. Gráfico de rangos para envase de Hematin. Autoría propia.

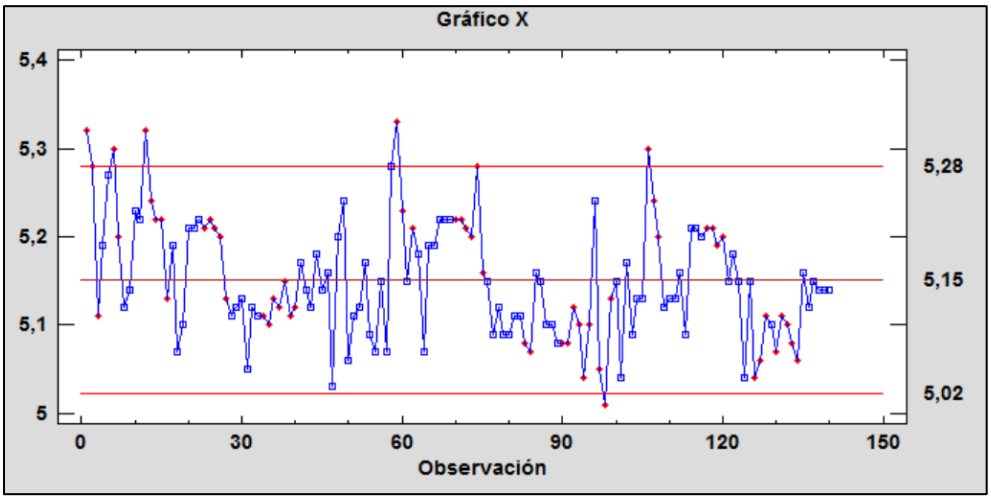


De los 47 puntos no excluidos mostrados en el gráfico, tres se encuentran fuera de los límites de control en el primer gráfico, mientras que dos están fuera de límites en la segunda. Puesto que la probabilidad de que aparezcan tres o más puntos fuera de límites, sólo por azar, es 3,179E-10 si los datos provienen de la distribución supuesta, se puede declarar que el proceso está fuera de control con un nivel de confianza del 95%.

Determinar unos parámetros considerando estos valores, no sería lo más adecuado. Aunque el tamaño de la muestra no sea el más adecuado, en promedio sólo se muestrean 24 unidades de las 11.500 totales del lote, evidentemente el proceso de envase de Hematin está fuera de control estadístico. En este caso, considerando que es un estudio de CEP inicial para el producto, lo mejor es investigar las causas que ocasionan desviación en el envase y descartar todos los puntos que se encuentran desviados.

A continuación se presenta el gráfico X. En este se evidencia puntualmente las unidades que quedaron por fuera de los límites de control y que serán descartadas.

Ilustración 31. Gráfico X para envase de Hematin. Autoría propia.



Con los valores desviados descartados de la muestra, se procede a calcular de nuevo los parámetros de los gráficos X-bar y de rango; y se comparan con los anteriores

Tabla 28. Comparación de parámetros para gráfico X-bar de envase de Hematin. Autoría propia.

Gráfico X-bar

Parámetro	Antes	Después
LSC: +3,0 sigma	5,236	5,211
Línea Central	5,151	5,143
LIC: -3,0 sigma	5,067	5,075
Fuera de límites	3	5

Tabla 29. Comparación de parámetros para gráfico de rangos de envase de Hematin. Autoría propia.

Gráfico de Rangos

Parámetro	Antes	Después
LSC: +3,0 sigma	0,211	0,170
Línea Central	0,082	0,066
LIC: -3,0 sigma	0,000	0,000
Fuera de límites	2	2

El descarte de los puntos desviados en el primer estudio, se realiza con el objetivo de establecer unos límites más estrictos en el proceso los cuales permitirán ejercer un control más riguroso en el proceso de envase. Como se observa en la

comparación de parámetros, los límites de control están más cerca de la línea central tanto para el gráfico X-bar y el gráfico de rangos.

Debido a las condiciones del material de envase (ampolla) es complicado estandarizar variables como el peso, la forma del sellado o la altura de la misma, para esto se necesitaría escoger un excelente proveedor y comprar máquinas de última tecnología. Como el volumen de llenado de las ampollas se mide pesando el granel que contiene y convirtiéndolo en volumen por medio del factor de densidad, se imposibilita la opción de verificar el volumen de las ampollas sin tener que destruirlas y perder el producto muestreado. Se podría pensar en una solución a mediano plazo adquirir ampollas con marcación de volumen. Por todo lo anterior, es necesario o asumir un costo de calidad más alto o reducir el nivel de calidad del proceso de envase.

Algo que favorece el proceso y reduce en gran medida la probabilidad de aceptar un lote con mala calidad, es que los productos son inspeccionados al 100%, sin embargo, esto no llega a ser suficiente dado que la inspección del volumen de llenado, en esta etapa, es únicamente visual y para ampollas de este tamaño no se puede determinar con precisión el volumen de esta manera.

Para determinar el tamaño de la muestra se toma el porcentaje de defecto máximo aceptable de acuerdo al rechazo de ampollas por volumen inadecuado en el proceso de control óptico de los datos recolectados.

Se tiene que en promedio, un 0,8% de las unidades son rechazadas en la inspección por volumen inadecuado. En los lotes muestreados el máximo alcanzado fue de 1,9%. Se establecen entonces estos valores para determinar el tamaño de la muestra según un plan OC para muestreo de aceptación de variables.

Con un riesgo del productor de 1% y riesgo de comprador 1%, para un lote de 9.300 unidades (cantidad promedio que llega a inspección), se determina que se deben tomar 194 muestras.

Teniendo en cuenta que la máquina envasa 3 ampollas por pasada, y considerando cada subgrupo de 3 muestras, por aproximación, se recolectarán en total 66 subgrupos de 3 muestras cada uno. Se recolectarán en 22 ocasiones porque es necesario evaluar cada aguja de dosificación por separado.

Diferente al lavado, en este caso la velocidad del proceso depende de la máquina y no a las personas, por esto, y para facilidad de recolección del proceso se establece recolectar la muestra entre intervalos de tiempo determinados.

El tiempo estimado del proceso de envase para 9.400 ampollas es de 6 horas, se envasa una ampolla cada 2,3 segundos. De acuerdo a esto, cada 16 minutos se deberá tomar una muestra de 9 ampollas, 3 ampollas de cada aguja de dosificación.

Como se van a manejar cartas X-barra y de Rangos, para cada subgrupo se medirá el promedio y el rango y se consignarán en un formato para llevar el control.

Finalmente lo que se propone para ejercer control sobre el proceso de envase de Hematin:

- Establecer las cartas de control X-barra y de Rangos.
- Clasificar adecuadamente las muestras de cada aguja dosificadora de la máquina cuando se tomen.
- Capacitar a los inspectores para que puedan identificar tendencias en las cartas y tomar decisiones respecto a esto.
- Cada vez que un punto salga de los límites de control será necesario detener el proceso y ajustar la dosificación de la máquina.
- Si la causa no radica en la dosificación, se investigará si es la calidad del material, del granel, o si es un problema de máquina. En cualquiera de los casos el supervisor o jefe de área deberá decidir qué hacer.

El formato en donde se registra el control de llenado para el área estéril actualmente se ve como en la siguiente tabla.

Tabla 30. Formato actual de control de llenado. Ejemplo de Hematin – Extraído de Orden 100028114 LABORATORIOS CHALVER.

Hematin iny 20mg x 5ml			**Orden**	100028114	**Lote**	102018
	Densidad	1,158	**ph**	10,86		
Control						
Muestra	**1**		**2**		**3**	
	mL	**g**	**mL**	**g**	**mL**	**g**
Aguja 1	4,94	5,724	5,32	6,158	5,28	6,1160
Aguja 2	5,03	5,830	5,20	6,093	5,24	6,1310
Aguja 3	5,04	5,832	5,10	5,974	5,24	6,1340
Vol. Prom	5,00		5,21		5,25	
Fecha / hora	17-may	14:30	17-may	14:35	17-may	14:40

Tabla 31. Formato propuesta de control de llenado. Autoría propia.

Producto		**Orden**		**Lote**	

Densidad		**ph**	

	Muestra	**1**		**2**		**3**		**Promedio**	**Rango**
		g	mL	g	mL	g	mL		
Subgrupo 1 **Fecha:** _____	Aguja 1								
Hora: _____	Aguja 2								
	Aguja 3								

	Muestra	**1**		**2**		**3**		**Promedio**	**Rango**
		g	mL	g	mL	g	mL		
Subgrupo 2 **Fecha:** _____	Aguja 1								
Hora: _____	Aguja 2								
	Aguja 3								

En el capítulo 6 se presenta cómo este proceso cumple con las especificaciones establecidas por el Laboratorio, si estas son adecuadas o no, y qué nivel de calidad alcanza.

1.5.3.2. Envase de Inflacor Retard (Máquina Shun-yi)

Al igual que en el proceso del Hematin, será necesario comprobar que los datos recolectados del volumen de llenado no tengan comportamientos relacionados a algún factor como en este caso, que las agujas de dosificación estuvieran envasando diferente. Se reitera que esto se hace porque en la información recolectada del control de envase, no se distinguió de que aguja dosificadora provenía cada ampolla muestreada.

Ilustración 32. Gráfico de dispersión Volumen de llenado Inflacor. Autoría propia.

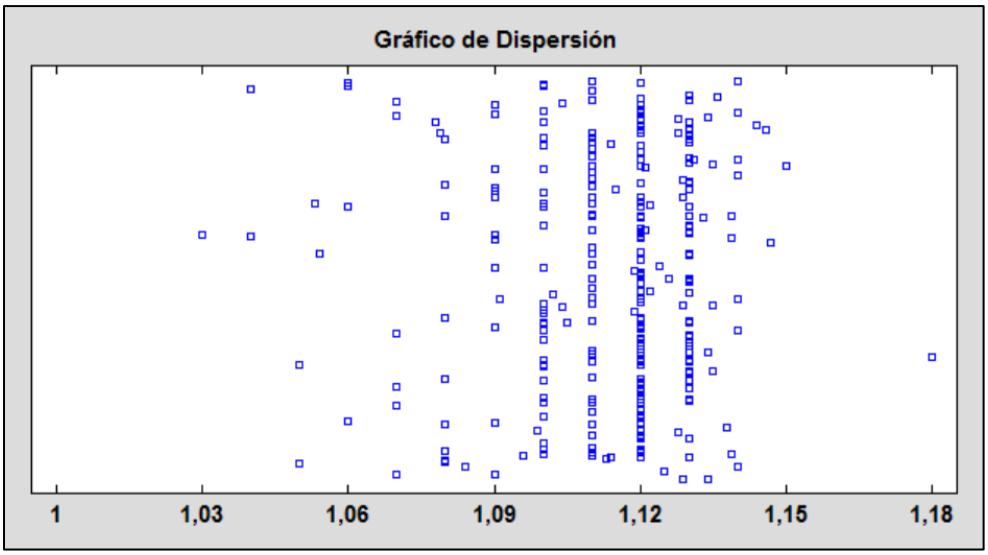


Ilustración 33. Histograma de datos recolectados de volumen de llenado Hematin. Autoría propia.

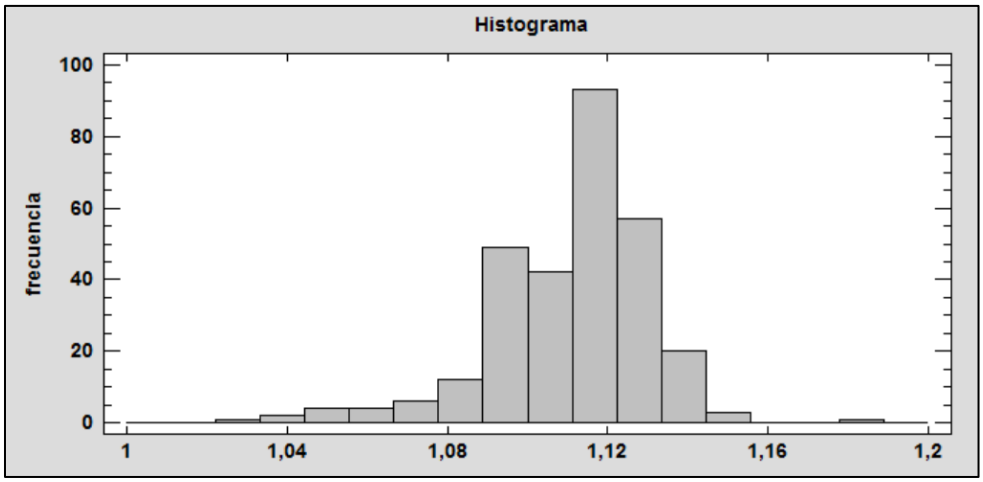


Tabla 32. Resultados de la prueba de corridas aplicada a los datos del Volumen de llenado de Hematin. Autoría propia.

runs test (turning points)

data points	241
turning points	171
mean turnings	160.333
standard deviation turnings	6.52091
turnings statistic	1.63576
level of significance	5.e-002
turnings statistic(2.5e-002)	1.95996
p-value	0.101889
result	DO NOT REJECT

En el gráfico de dispersión se observan agrupaciones conjugadas en columnas de puntos, esto no relaciona un comportamiento de dependencia en los datos, sólo se agrupan de esta manera por el nivel de incertidumbre en la medición de los datos definido por la precisión de la balanza. No se vio en el diagrama de dispersión anterior (Hematin) dado que su volumen es mayor (5 mL) y, de acuerdo a esto, su escala también lo es. Diferente a esta consideración, no se observan clústeres, sólo datos con desviaciones atípicas.

De acuerdo al histograma, no se observan frecuencias inferiores al límite especificado de envase (1 mL), más bien se observa una línea central trasladada a la derecha, lo cual también podría ser desfavorable para el Laboratorio, ya que mayor nivel de envase en los productos, representa un menor rendimiento en la orden de producción.

La prueba de corridas determina si definitivamente existe alguna correlación en los datos relacionada a algún factor. De acuerdo al resultado obtenido y los gráficos presentados, no se puede rechazar la idea de que los datos son independientes con un 95% de confiabilidad en la evidencia estadística.

Se procede entonces a aplicar el estudio inicial de cartas X-bar y de rangos.

Estudio Inicial para gráfico X-bar y R de envase de Inflacor Retard

Para el Inflacor Retard se aplica el mismo procedimiento de análisis del envase del Hematin, en este caso se descartan inicialmente los datos atípicos, que estaban fuera de los límites iniciales. Los resultados que se presentan no consideran estos valores.

Número de subgrupos = 93

Tamaño promedio de subgrupo = 3,0

0 subgrupos excluidos

Los gráficos de control se construyen bajo el supuesto de que los datos provienen de una distribución normal con una media igual a 1,11563 y una desviación estándar igual a 0,0141633. Estos parámetros fueron estimados a partir de los datos.

Tabla 33. Resultados de gráfico X-bar para envase de Inflacor Retard. Autoría propia.

Gráfico X-bar

Período	#1-93
LSC: +3,0 sigma	1,140
Línea Central	1,116
LIC: -3,0 sigma	1,091

1 fuera de límites

Tabla 34. Resultados de gráfico de rangos para envase de Inflacor Retard. Autoría propia.

Gráfico de Rangos

Período	#1-93
LSC: +3,0 sigma	0,062
Línea Central	0,024
LIC: -3,0 sigma	0,000

1 fuera de límites

Tabla 35. Resultados de estimados para envase de Inflacor Retard. Autoría propia.

Estimados

Período	#1-93
Media de proceso	1,116
Sigma de proceso	0,014
Rango promedio	0,024

*Sigma estimada a partir del rango medio

Ilustración 34. Gráfico X-bar para envase de Inflacor. Autoría propia.

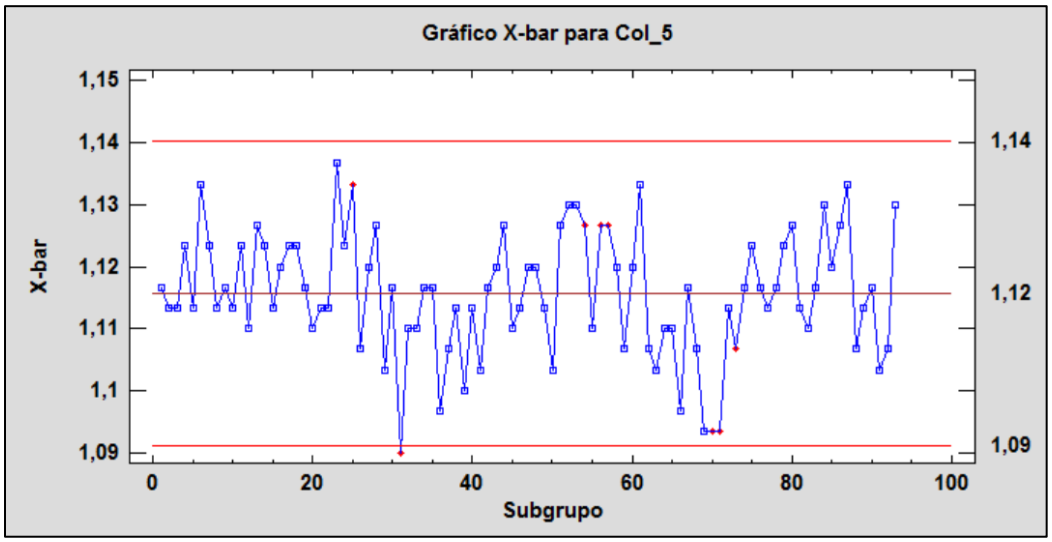
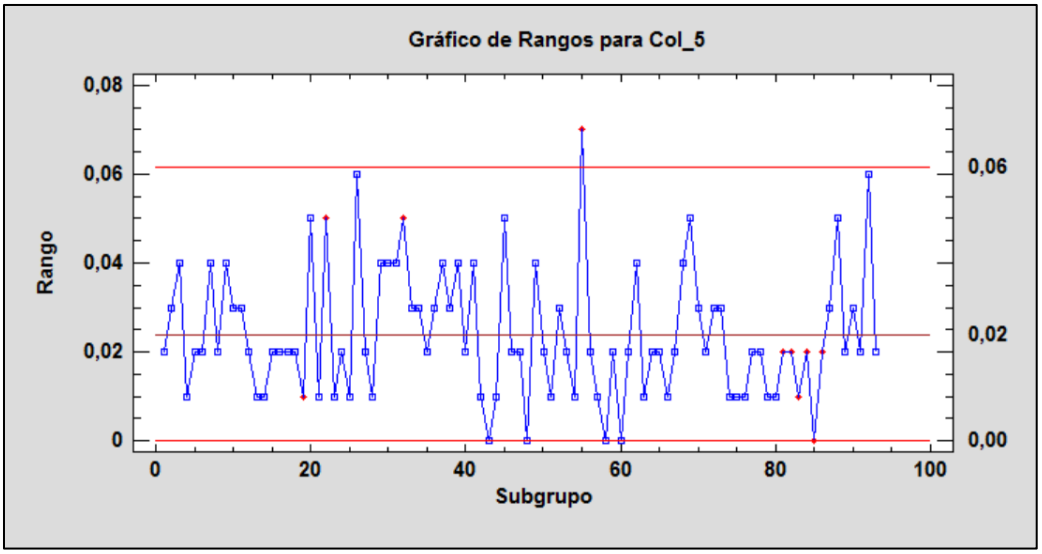


Ilustración 35. Gráfico X-bar para envase de Inflacor. Autoría propia.



De los 93 puntos no excluidos mostrados en el gráfico, 1 se encuentra fuera de los límites de control en el primer gráfico, mientras que 1 está fuera de límites en el segundo. Puesto que la probabilidad de que aparezcan 1 o más puntos fuera de límites, sólo por azar, es 0,00250782 si los datos provienen de la distribución supuesta, se puede declarar que el proceso está fuera de control con un nivel de confianza del 95%.

Se tiene que en promedio, un 1,5% de las unidades, de los lotes muestreados, son rechazadas en la inspección por volumen inadecuado. En los lotes muestreados el máximo alcanzado fue de 4,5%. En este caso se ve que uno de los lotes tuvo un

rechazo inusual, al consultar el registro de anomalías, se encontró que la máquina envasadora tuvo varios problemas de ajuste, tanto que se alcanzó a notificar más del doble del tiempo normal del proceso. Por lo anterior, no se toma en cuenta este valor. Se determina entonces que los valores son 0,9% de promedio y un máximo de 1,8%, estos son establecidos para determinar el tamaño de la muestra según un plan OC para muestreo de aceptación de variables.

Con un riesgo del productor de 1% y riesgo de comprador 1%, para un lote de 44.300 unidades (cantidad promedio que llega a inspección), se determina que se deben tomar 300 muestras.

Teniendo en cuenta que la máquina envasa 3 ampollas por pasada, y considerando cada subgrupo de 3 muestras, por aproximación, se recolectarán en total 99 subgrupos de 3 muestras cada uno. Se recolectarán en 33 ocasiones porque es necesario evaluar cada aguja de dosificación por separado.

El tiempo estimado del proceso de envase para 35.000 ampollas es de 7,45 horas. De acuerdo a esto, cada 17 minutos se deberá tomar una muestra de 9 ampollas, 3 ampollas de cada aguja de dosificación.

El formato de registro actual que utiliza el área estéril para el control de llenado, es el mismo para todos los productos y formas farmacéuticas. Tampoco distingue máquinas envasadoras, por lo que todos los formatos tienen espacios para 3 agujas cuando hay máquinas que sólo tienen dos o una. El formato de registro que se propone, considerando que la máquina envasadora es la Shun-yi, es igual al del Hematin presentado en la Tabla 31.

1.5.3.3. Envase de Simprobac (Máquina Greatide)

Para el caso del Simprobac, el tamaño del lote es de 970 unidades. En los anteriores productos (Hematin y Simprobac), se realizó un análisis por medio de cartas de control X-bar y de Rangos, sin embargo, para el Simprobac, inicialmente será mejor proponer una carta X en la que no existen subgrupos ni es necesario promediar y medir rangos. Esto se propone considerando que muestrear una unidad del producto resulta en un costo más elevado, comparado con la proporción del lote y el Laboratorio con mayor probabilidad podrá rechazar la metodología.

En este caso no es necesario realizar pruebas de independencia dado que la máquina sólo dosifica con una aguja. Lo que sí se presenta con los datos de este producto es que no se observa un comportamiento normal.

Se presenta el análisis de los datos a continuación:

Ilustración 36. Histograma de llenado de viales Simprobac. Autoría propia.

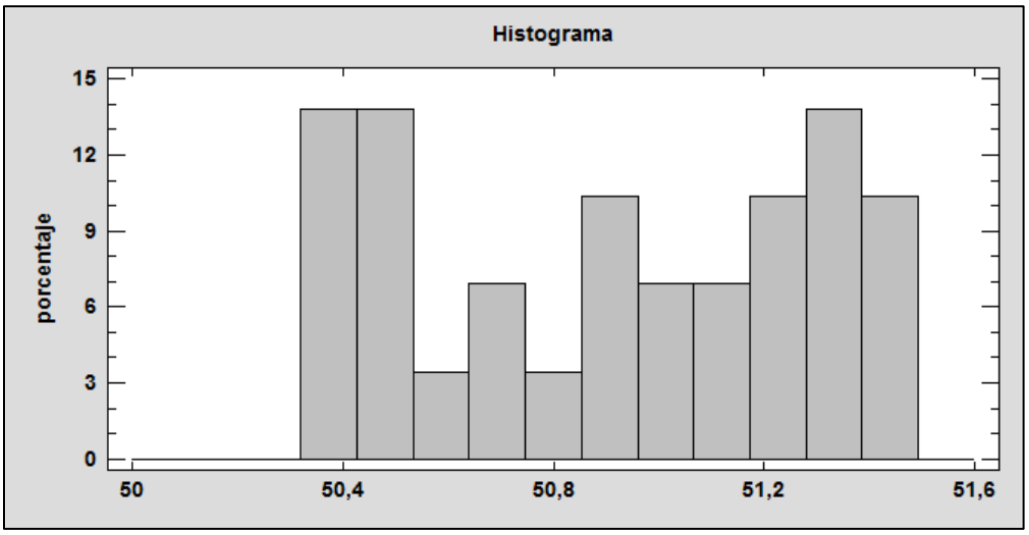


Ilustración 37. Gráfico P-P Plot de llenado de viales Simprobac. Autoría propia.

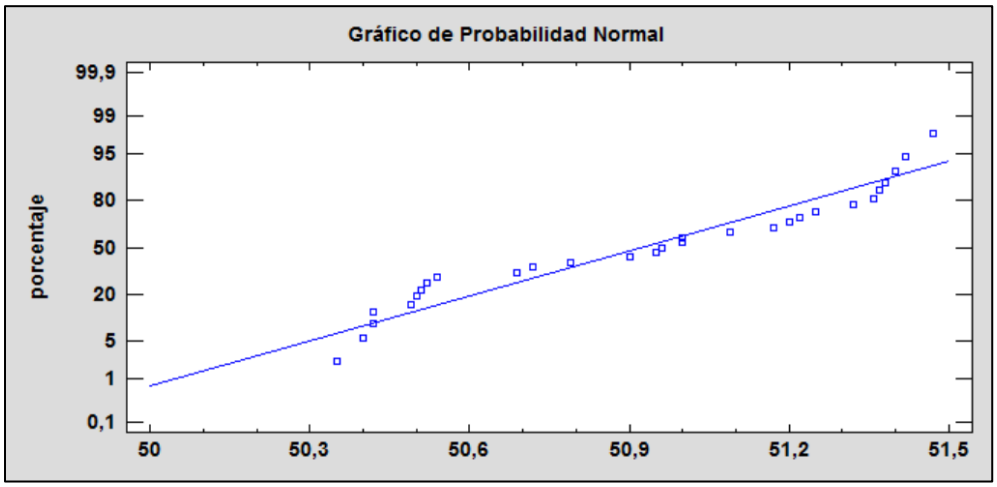


Tabla 36. Pruebas de normalidad para el llenado de viales de Simprobac. Autoría propia.

Pruebas de Normalidad		
Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,904	0,013
Valor-Z para asimetría	0,182	0,855
Valor-Z para curtosis	-3,431	0,001

De acuerdo a los gráficos presentados, histograma y P-P plot, para el volumen de llenado de viales de Simprobac, de acuerdo a los datos extraídos de las órdenes de producción, se puede aceptar la idea de que los datos no provienen de una distribución normal con un 95% de confiabilidad. Por esto, es necesario realizar los cálculos con límites de control de distribución libre.

Ilustración 38. Gráfico X de llenado de viales de Simprobac. Autoría propia.

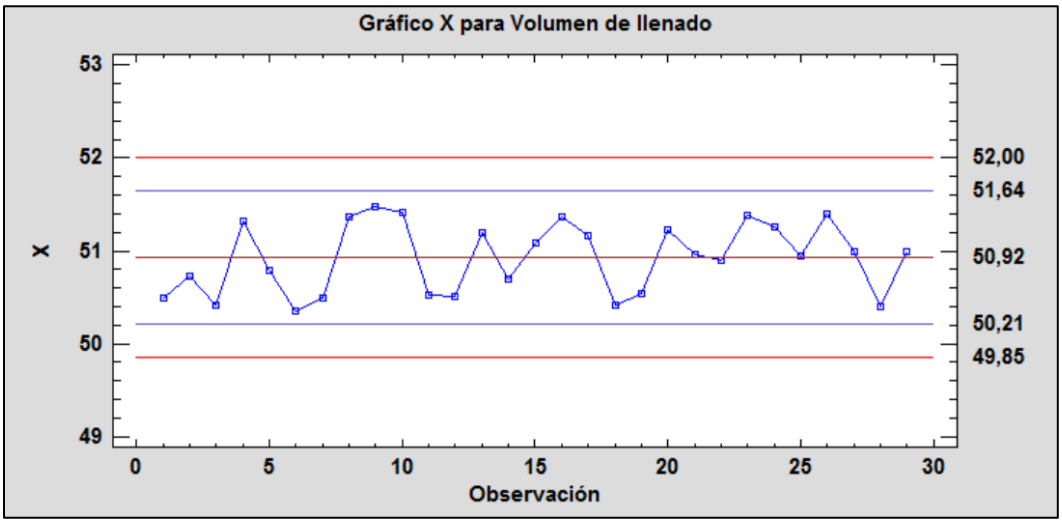


Tabla 37. Resultados de gráfico x de envase de viales de Simprobac. Autoría propia.

Gráfico X

Período	#1-29
LSC: +3,0 sigma	52,004
Línea Central	50,925
LIC: -3,0 sigma	49,846

0 fuera de límites

De los 29 puntos no excluidos mostrados en el gráfico, 0 se encuentran fuera de los límites de control en el gráfico. Puesto que la probabilidad de que aparezcan 0 o más puntos fuera de límites, sólo por azar, es 1,0 , no se puede rechazar la hipótesis de que el proceso se encuentra en estado de control estadístico con un nivel de confianza del 95%.

Debido a que el proceso de envase del producto Simprobac, es estable, no se observan tendencias o patrones en la gráfica de control individual y no hay puntos fuera de los límites de advertencia (2 sigma), se propone mantener el mismo número de muestras que se maneja actualmente, aunque no se toma un valor estimado, sino la cantidad mayor muestreada en los lotes revisados. De esta forma se llega a obtener el menor nivel de riesgo posible manejando la misma forma que se ha venido trabajando por el área.

Se determina entonces que para un lote de 970 unidades, sólo se toman 9 muestras individuales, es decir, que en este producto no se tomarán subgrupos para el control. Estas muestras serán tomadas cada 50 minutos, para de esta forma abarcar el muestreo durante todo el proceso uniformemente.

1.5.3.4. Envase de Clordelin (Máquina Chun-Jye)

La máquina envasadora Chun-Jye, al igual que la Greatide, sólo utiliza una aguja de dosificación, por esto, los datos son recolectados de la misma manera en que se recolectan para el Simprobac. Sin diferenciar el tamaño del lote, el tipo de máquina y el tamaño o forma del vial.

A continuación se presenta el histograma y el diagrama P-P plot de los datos obtenidos.

Ilustración 39. Histograma de llenado de viales Clordelin. Autoría propia.

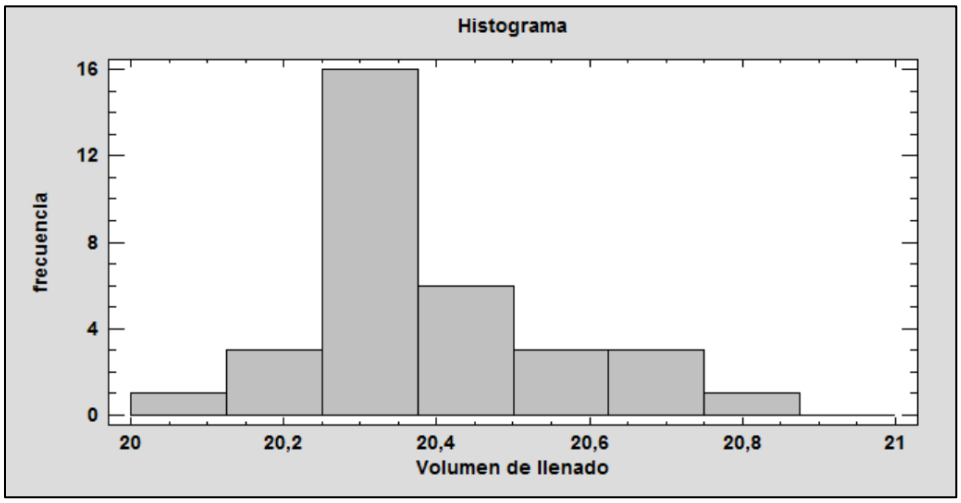
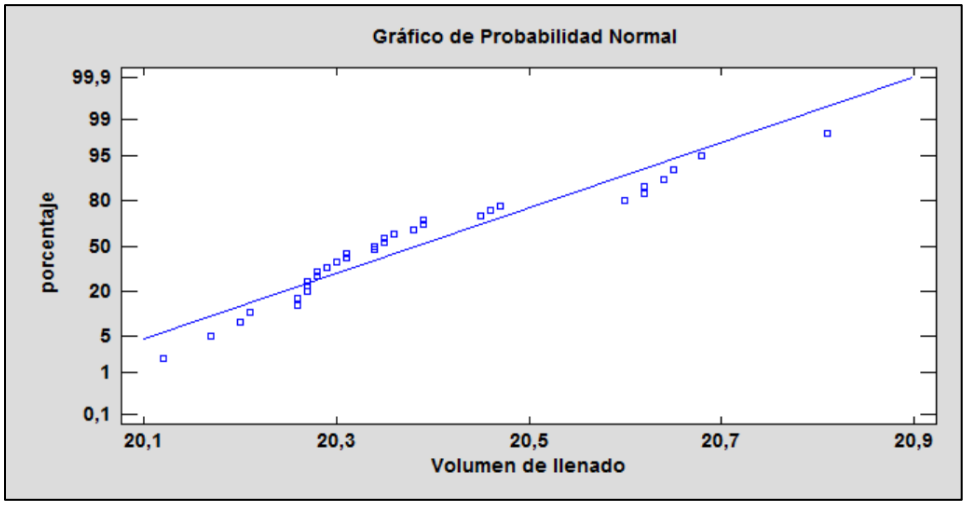


Ilustración 40. Gráfico P-P Plot de llenado de viales Clordelin. Autoría propia.



Tanto en las colas como en el medio de la distribución, se observa un comportamiento que podría ser no normal. Entonces, es necesario aplicar pruebas

de normalidad que definan si los datos en verdad pueden ser considerados como normales o no. Los resultados se presentan en la Tabla 38.

Tabla 38. Pruebas de normalidad para el llenado de viales de Clordelin. Autoría propia.

Pruebas de Normalidad		
Prueba	Estadístico	Valor-P
Chi-Cuadrado	17,909	0,161
Valor-Z para asimetría	1,484	0,138
Valor-Z para curtosis	0,307	0,759

Como el menor valor-P de todas las pruebas aplicadas es mayor a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los datos analizados provienen de una distribución normal con un 95% de confiabilidad.

Se procede entonces a realizar el estudio inicial con una carta de control individual para variables.

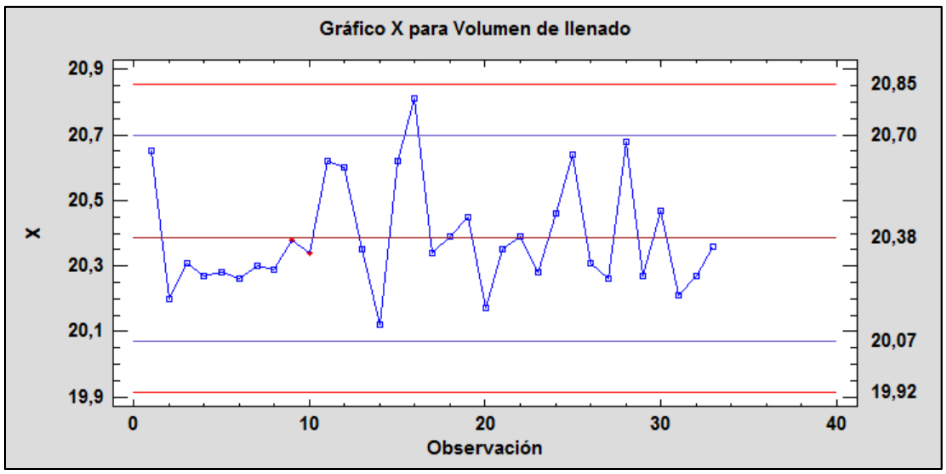
Tabla 39. Resultados de gráfico x de envase de viales de Clordelin. Autoría propia.

Gráfico X

Período	#1-33
LSC: +3,0 sigma	20,854
Línea Central	20,385
LIC: -3,0 sigma	19,915

0 fuera de límites

Ilustración 41. Gráfico X de llenado de viales de Clordelin. Autoría propia.



Los gráficos de control se construyen bajo el supuesto de que los datos provienen de una distribución normal con una media igual a 20,3848 y una desviación estándar igual a 0,156527. Estos parámetros fueron estimados a partir de los datos. De los 33 puntos no excluidos mostrados en el gráfico, 0 se encuentran fuera de los límites de control. Puesto que la probabilidad de que aparezcan 0 o más puntos fuera de límites, sólo por azar, es 1,0 si los datos provienen de la distribución supuesta, no se puede rechazar la hipótesis de que el proceso se encuentra en estado de control estadístico con un nivel de confianza del 95%.

Para determinar el tamaño de la muestra, se asume un nivel de calidad aceptable de 0,5% y un porcentaje defectuoso tolerable de 3%. Con estos parámetros y un riesgo del productor y comprador de 1%, para un lote de 8.600 unidades (unidades promedio que salen de envase) se necesita una muestra de 45 unidades.

Se debe recolectar una muestra de una unidad cada 12 minutos para cumplir con la cantidad determinada de manera uniforme de acuerdo al tiempo estimado del proceso.

1.5.3.5. Resumen comparativo para proceso de envase

De acuerdo a los resultados obtenidos de las muestras analizadas, se genera el siguiente cuadro que resume el estado del proceso de llenado de materiales de envase para cada producto de estudio.

Tabla 40. Resumen del estado del proceso de llenado de materiales de envase y propuesta de parámetros. Autoría propia.

				Frecuencia de muestreo		Cantidad de muestra	
Producto	Tamaño de lote	Estado del proceso	Metodología de control propuesta	Actual	Propuesto	Actual	Propuesto
Inflacor	44.300	Fuera de control	Carta X-bar y de rangos	Cada 30 min.	Cada 17 min.	3 unds.	9 unds.
Hematin	9.300	Fuera de control	Carta X-bar y de rangos	Cada 30 min.	Cada 16 min.	3 unds.	9 unds.
Simprobac	970	Estable	Carta X o de muestras individuales	Cada 30 min.	Cada 50 min.	1 und.	1 und.
Clordelin	8.600	Estable	Carta X o de muestras individuales	Cada 30 min.	Cada 12 min.	1 und.	1 und.

En este caso, a diferencia del proceso de lavado de materiales, sí se propone implementar cartas de control, o más bien, cambiar los formatos que se manejan y empezar a diferenciar los procesos al menos por producto o máquina de envase.

De acuerdo a los resultados, se evidencia que los procesos de envase de ampollas están fuera de control estadístico mientras que los procesos de envase de viales,

son estables. Por esto una propuesta adicional será entrar a revisar con el área de validaciones la calificación de la máquina envasadora Shun-Yi y determinar si efectivamente puede ser esta la causa de la inestabilidad del proceso.

Actualmente, las acciones correctivas se toman cuando el promedio de la muestra tomada de 3 unidades, está por fuera de los límites de especificación. No se manejan límites de control estadístico.

La propuesta que se formula para el control del envase de materiales consiste en los siguientes puntos:

1. Verificar la calibración de la máquina envasadora Shun-yi y revisar los últimos reportes realizados por validaciones.
2. Rediseñar el formato de control de llenado.
3. Aplicar el control de acuerdo a los parámetros propuestos para cada producto.
4. Capacitar a los inspectores y operarios encargados de tomar las muestras, en la identificación de tendencias, ciclos y alta variabilidad; y proporcionarles una tabla con las posibles causas de esto.
5. En caso de detectar alguna inestabilidad en el proceso, de acuerdo a los puntos anteriores, detener el proceso y enviar la señal de alerta a los envasadores. Si se trata de la Shun-yi, verificar con mantenimiento el estado y calibración de la aguja o las agujas que no están cumpliendo con las especificaciones.

1.6. ETAPA 5: IDENTIFICACIÓN DE LAS CAUSAS ATRIBUIBLES DENTRO DE LOS PROCESOS

De acuerdo a la evidencia presentada, se remarca el hecho de que en el área estéril de Laboratorios Chalver, existen procesos que no se encuentran en control estadístico. Se procede a determinar cuáles son las causas que están generando alta variabilidad, tendencias, ciclos u otros comportamientos que inhabilitan la estabilidad del proceso y no se hayan nombrado en la etapa de identificación de puntos críticos de acuerdo al diagnóstico inicial.

El aplicar las herramientas estadísticas brindó la oportunidad de encontrar situaciones que aparentemente no necesitaban atención, pero que realmente están afectando la calidad del proceso.

1.6.1. Análisis de los procesos

A continuación se analizan los procesos determinados como objeto de estudio. Se descarta el control óptico dado que en este sólo se determina si el producto es conforme o no de acuerdo a una revisión, esta actividad afecta mínimamente el rendimiento y la capacidad del proceso.

1.6.1.1. Proceso de lavado de materiales de envase

En la etapa anterior, se presentó al cálculo de parámetros y análisis de los procesos de envase para los cuatros productos. Todos fueron analizados con las herramientas de gráficos de control p, utilizados para datos que describen la proporción de veces que un evento ocurre en una determinada cantidad de muestras tomadas de un proceso; curvas ARL, que muestran la longitud de corrida promedio hasta que una señal de fuera de control se genere; y planes AOQL que minimizan el número total de unidades inspeccionadas en una fracción seleccionada de elementos no-conformes al mismo tiempo que asegura que el porcentaje máximo de elementos no-conformes aceptados no exceda un valor específico.

Los datos fueron recogidos de diferentes órdenes de producción de cada uno de los cuatro productos. En estas se lleva un registro del control de lavado en donde se consignan datos como fecha, hora, cantidad lavada, cantidad inspeccionada, unidades aprobadas y unidades rechazadas. Se revisaron tanto los procesos de lavado que se hacen con la ayuda de máquina como los que son completamente manuales. En ambos se encontraron productos que estaban en control estadístico como productos que no lo tenían.

El proceso de lavado de materiales es importante porque aquí es donde entran los materiales de envase, prácticamente es la primera etapa directa de la manufactura

de productos estériles. Si se generan muchas inconformidades en este proceso, todo lo demás se verá afectado. Aunque el medicamento cumpla con las condiciones de fabricación adecuadas y conserve sus cualidades fisicoquímicas y microbiológicas, si el material de envase no cumple con ser conforme, se perderán las unidades que sean envasadas en este.

El control que ejerce el área estéril sobre el proceso de lavado es de bajo costo, lo único que se necesita es un revisor, que es un escritorio con fondo blanco y negro, y un operario capacitado en inspección de ampollas y viales. Lo que se propone en el corto plazo, es mantener la misma metodología y tomar acciones correctivas bajo diferentes parámetros de acuerdo al análisis individual de los procesos. Es importante considerar que no todos los materiales son iguales, varían en formas, tamaños, calidad, superficie y demás, no se puede aplicar exactamente la misma metodología de control para todos. Por esto se propone que se revisen diferentes cantidades cada determinado tiempo según corresponda al material.

En medio de la inmersión y la recolección de datos del proceso, se encontraron las siguientes causas que generan desviaciones atribuibles:

- No se cumplen adecuadamente las reglas del lavado de materiales, cada 5 minutos los operarios que tocan las materiales de envase deben lavarse las manos con agua purificada. Se evidenció que no hay un manejo adecuado de este tiempo y en constantes ocasiones se superaba este tiempo entre lavados de manos.
- Antes de tomar la muestra para control, la persona debe lavarse las manos con agua purificada y jabón, no en todos los casos se cumplió esto.
- La planta en general, sufrió un corte de agua, lo cual afectó la calidad de la misma.
- El nivel de bacterias, mohos y levaduras del área de lavado, no cumple con las especificaciones requeridas para tener un proceso de alta calidad.
- No existe la maquinaria ni un indumentario adecuado para realizar lavados de algunos materiales de envase, por esto se deben lavar manualmente y el contacto de las personas con el material influye en la calidad del lavado.

1.6.1.2. Proceso de envase

Ejercer un proceso de control adecuado que cumpla con un elevado nivel de satisfacción tanto para el cliente como para el productor, es costoso. Los atributos fisicoquímicos y microbiológicos del medicamento en sí, son analizados para todos los lotes de acuerdo a un número de muestras luego de la preparación del mismo. Esto favorece la calidad de los productos de la industria farmacéutica, sin embargo, esto no está relacionado a cumplir con las condiciones productivas en su totalidad.

La variabilidad en el proceso de envase es alta, y el Laboratorio lo sabe, por esto optó por determinar unos límites de especificación elevados. El análisis de estos con respecto a la variabilidad natural del proceso se presenta en el apartado de cálculo y análisis de capacidades del siguiente capítulo.

En medio de la inmersión y la recolección de datos del proceso, se encontraron las siguientes causas que generan desviaciones atribuibles:

- Los operarios encargados del envase tienen distintos niveles de experticia en el manejo de las máquinas envasadoras. Cuando las máquinas no son operadas por los operarios que las conocen mejor, se generan errores en la calibración de la cantidad de dosificación.
- La máquina envasadora de ampollas, procesa una alta cantidad de productos diferentes. Todas las condiciones que los diferencian como densidad, pH, viscosidad y demás factores físicos, generan un desgaste más elevado del esperado en la máquina y problemas en la calibración de la misma.
- Cuando los operarios de envase recogen la muestra y la transfieren a la persona que va a realizar la verificación, se pierde la trazabilidad de las unidades. No se identifica realmente de qué ajuga dosificadora proviene el llenado de cada ampolla tomada debido a que estas son indistintas y no están marcadas.

1.7. ETAPA 6: CÁLCULO DE ÍNDICES DE CAPACIDADES DE PROCESO

1.7.1. Cálculo de capacidad de rendimientos y nivel de calidad

1.7.1.1. Hematin – Simprobac

Como se describió anteriormente, para el conjunto de datos de los rendimientos de estos dos productos no se rechaza la hipótesis de que provienen de una distribución normal y tampoco se rechaza la idea de que son distribuciones homogéneas.

De acuerdo a las especificaciones establecidas:

- LSE = 1,05
- LIE = 0,95

Se calcula:

Tabla 41. Resultados y especificaciones de capacidad de rendimientos Hematin y Simprobac. Autoría propia.

	Observados		Estimados	Defectos
Especificaciones	Fuera Especs.	Valor-Z	Fuera Especs.	Por Millón
LSE = 1,05	1,59%	2,07	1,92%	19155
LIE = 0,95	23,81%	-0,51	30,53%	305312
Total	**25,40%**		**32,45%**	**324467**

En este caso, se ha ajustado una distribución Normal a un conjunto de 63 observaciones en la variable Hematin-Simprobac. 32,45% de la distribución ajustada queda fuera de los límites de especificación.

Ilustración 42. Capacidad de proceso en rendimientos para los productos Hematin y Simprobac. Autoría propia.

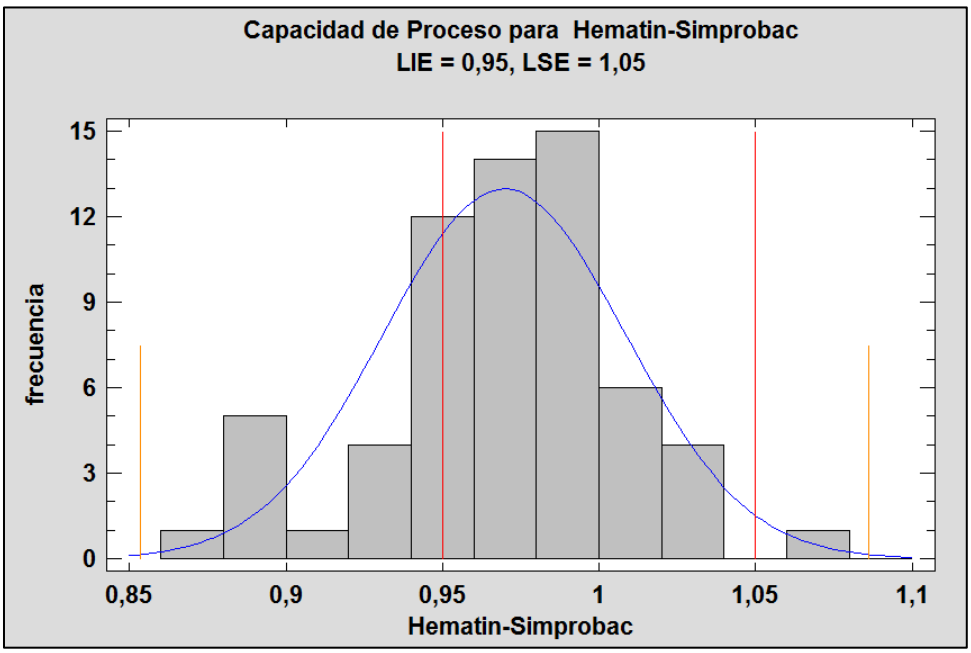


Tabla 42. Índices de capacidad de procesos para rendimientos Hematin y Simprobac. Autoría propia.

Índice	Resultado
Cp	0,56
Pp	0,43
Cpk	0,22
Ppk	0,17
CCpk	0,56
DPM	258947
NCS	2,15

Se han calculado diversos índices de capacidad para resumir la comparación entre la distribución ajustada y las especificaciones. Un índice común es el Pp, que, en el caso de una distribución normal, es igual a la distancia entre los límites de especificación dividida entre 6 veces la desviación estándar. En este caso, el Pp es igual a 0,43, el cual generalmente no se considera bueno. Ppk es un índice de capacidad unilateral, el cual, en el caso de una distribución normal, divide la distancia de la media al límite de especificación más cercano, entre 3 veces la desviación estándar. En este caso, el Ppk es igual a 0,17. La diferencia más bien grande entre el Pp y el Ppk es un signo de que la distribución no está bien centrada entre los límites de especificación.

El Nivel Sigma de Calidad es una métrica utilizada por las compañías que aplican técnicas de Seis Sigma para cuantificar el nivel de calidad en sus procesos. Niveles de Calidad Sigma de 6 o más corresponden a un desempeño de clase mundial.

Puesto que los índices de capacidad son estadísticos, variarán de una muestra de datos a otra. Los intervalos de confianza del 95,0% muestran qué tanto pueden variar estos estadísticos de los valores verdaderos dado el hecho de que solamente se tomaron 63 observaciones.

Tabla 43. Intervalos de confianza para índices de capacidad rendimientos Hematin y Simprobac. Autoría propia.

Intervalos de confianza del 95,0%

Índice	Límite Inferior	Límite Superior
Cp	0,458	0,653
Pp	0,355	0,506
Cpk	0,128	0,310
Ppk	0,082	0,257

Observando los intervalos de confianza, ningún índice o resultado se considera bueno si se compara contra las especificaciones iniciales.

De la misma manera se presentan los resultados, aplicando las pruebas a los otros dos productos.

1.7.1.2. Clordelin

De acuerdo a las especificaciones establecidas:

- LSE = 1,02
- LIE = 0,9

Se calcula:

Tabla 44. Resultados y especificaciones de capacidad de rendimientos Clordelin. Autoría propia.

	Observados		Estimados	Defectos
Especificaciones	Fuera Especs.	Valor-Z	Fuera Especs.	Por Millón
LSE = 1,02	0,00%	3,49	0,02%	244
LIE = 0,9	0,00%	-3,77	0,01%	82
Total	0,00%		0,03%	326

De esto se observa que solo el 0,03% de los datos quedan fuera de los límites especificados.

Ilustración 43. Capacidad de proceso en rendimientos Clordelin. Autoría propia.

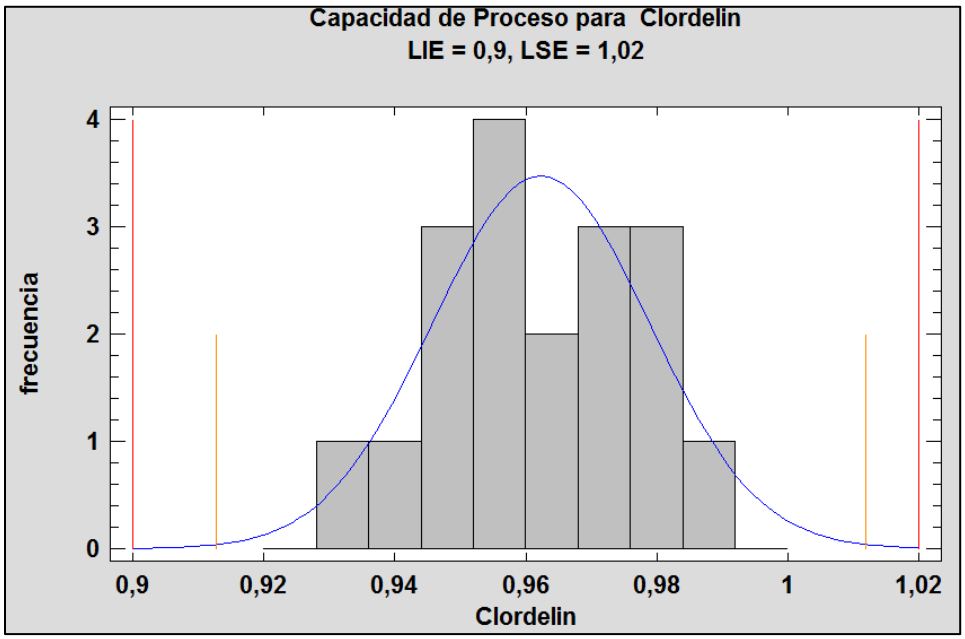


Tabla 45. Índices de capacidad de procesos para rendimientos Clordelin. Autoría propia.

Índice	Resultado
Cp	1,05
Pp	1,21
Cpk	1,01
Ppk	1,16
CCpk	1,05
DPM	1753
NCS	4,42

En este caso, el Pp es igual a 1,21 y el PpK es igual a 1,16, lo cual generalmente se considera que está bien. El nivel de calidad alcanzado bajo el seis sigma es de 4,42.

Tabla 46. Intervalos de confianza para índices de capacidad rendimientos Clordelin. Autoría propia.

Índice	Límite Inferior	Límite Superior
Cp	0,701	1,400
Pp	0,807	1,612
Cpk	0,637	1,383
Ppk	0,743	1,583

Considerando los intervalos de confianza, el gráfico de capacidades y los índices obtenidos, se puede decir que para el Clordelin, la compañía cumple con un proceso ajustado dentro de los límites de especificación.

Lo que realmente hay que considerar en este punto es si la brecha entre los límites de especificación es adecuada, ya que evaluar un rendimiento entre un 90% y 102% da un espacio muy amplio de aceptación.

1.7.1.3. Inflacor Retard

De acuerdo a las especificaciones establecidas:

- LSE = 1,05
- LIE = 0,95

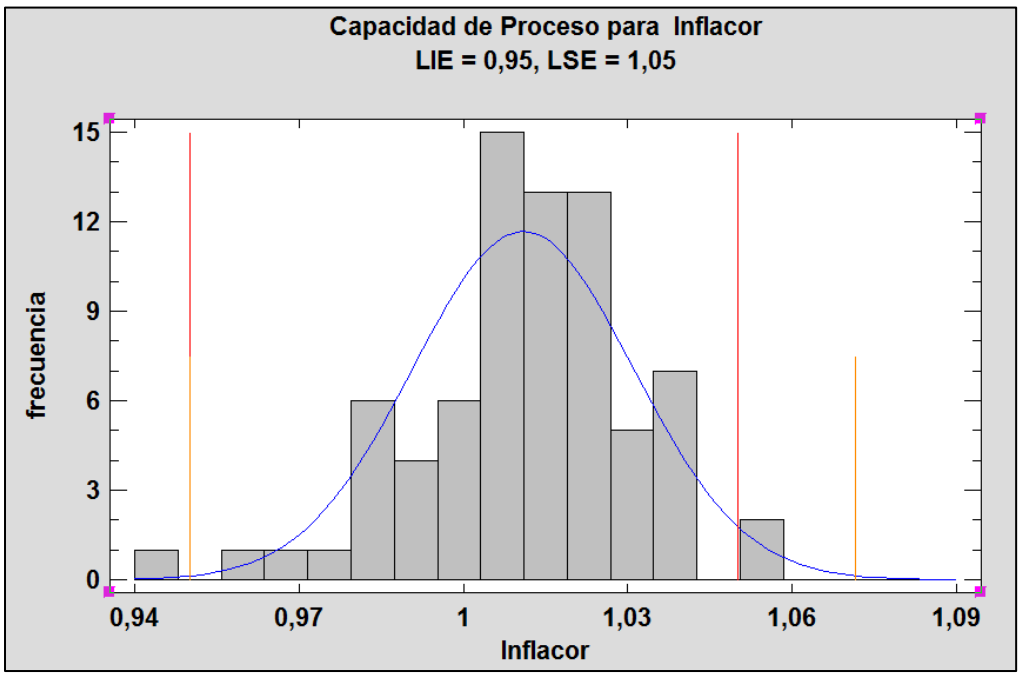
Se calcula:

Tabla 47. Resultados y especificaciones de capacidad de rendimientos Inflacor. Autoría propia.

	Observados		Estimados	Defectos
Especificaciones	Fuera Especs.	Valor-Z	Fuera Especs.	Por Millón
LSE = 1,05	2,67%	1,93	2,67%	26656
LIE = 0,95	1,33%	-3,01	0,13%	1311
Total	4,00%		2,80%	27967

De esto se observa que el 2,8% de los datos quedan fuera de los límites especificados.

Ilustración 44. Capacidad de proceso en rendimientos Inflacor. Autoría propia.



Al observar el gráfico de capacidades, se ve que la distribución que caracteriza el rendimiento está desplazada a la derecha de los límites de especificación. El límite inferior, coincide con el límite inferior de varianza pero entre los límites superiores se nota una diferencia considerable.

Tabla 48. Índices de capacidad de procesos para rendimientos Inflacor. Autoría propia.

Índice	Resultado
Cp	12,88
Pp	0,82
Cpk	10,08
Ppk	0,64
CCpk	12,88
DPM	27967
NCS	3,41

Al calcular el valor de Pp y Ppk se obtienen los valores de 0,82 y 0,64 respectivamente. Generalmente, estos valores no son considerados como buenos y la diferencia entre estos mismos, expresa que la media de la distribución no coincide con el punto medio entre límites de especificación.

1.7.1.4. Generalidades de capacidades de rendimientos

Al determinar los índices de capacidad y niveles de calidad de los productos que son objeto de estudio, se evidencia lo siguiente:

1. De acuerdo a los límites de especificación determinados por el Laboratorio, los productos Hematin y Simprobac, no cumplen con un nivel de calidad Sigma aceptable, generalmente se dice que un índice de capacidad de 1,3 es bueno, estos productos sólo llegan al valor 0,43 con la muestra tomada.
2. En cuanto al Clordelin, no se registran valores por fuera de los límites de especificación y alcanza un índice de 1,21, lo cual lo posiciona mejor que los productos anteriores, a nivel de calidad, pero no alcanza a cumplir un nivel deseado. El número de defectos por millón es de 1753.
3. Los rendimientos del Inflacor Retard no cumplen con un buen nivel, el 4% de la muestra se encuentra por fuera de especificación, el histograma presenta un desplazamiento al lado derecho de los límites y el límite de control superior está por encima del límite de especifiación. El índice que obtiene es de 0,82 y el número de defectos por millón es de 27967.

A continuación, se presenta el resumen de los índices de capacidad medidos para los rendimientos de los productos:

Tabla 49. Resultados de índices de capacidad, DPM y nivel de calidad para rendimientos. Autoría propia.

	Hematin-Simprobac	Clordelin	Inflacor Retard
Índice Pp	0,43	1,21	0,82
Índice Ppk	0,17	1,16	0,64
Defectos por millón	258947	1753	27967
Nivel de calidad 6 sigma	2,15	4,42	3,41

Luego de analizar las capacidades de los procesos, en general, de los productos estudiados, se decide proponer el ajuste de los límites de especificaciones. La propuesta se base en cambiar los límites por los límites de tolerancia normal o de distribución libre según aplique en cada uno de los tres grupos de muestras. Es necesario aplicar pruebas de normalidad para determinar qué límites se deben usar.

Los resultados de las pruebas de normalidad para los tres grupos se resumen a continuación:

Tabla 50. Resultados de pruebas de normalidad para los rendimientos de los productos. Autoría propia.

	Valor-P		
Prueba	**Hematin - Simprobac**	**Clordelin**	**Inflacor Retard**
Chi-Cuadrado	0,353	Datos Insuficientes	0,375
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,414	0,668	0,204
Valor-Z para asimetría	0,531	0,891	0,120
Valor-Z para curtosis	0,332	Datos Insuficientes	0,113

Como el valor-P mínimo de las pruebas aplicadas en cada grupo es mayor que 0,05, no se puede rechazar la idea de que todas las muestras provengan de distribuciones normales con parámetros definidos con un 95% de confiabilidad.

De acuerdo a lo anterior, se calculan los límites de tolerancia normal para los rendimientos de cada grupo y se presentan los resultados:

Tabla 51. Límites de tolerancia normales para el 99,73% de los rendimientos de los productos. Autoría propia.

	Valor-P		
Límite de control	**Hematin - Simprobac**	**Clordelin**	**Inflacor Retard**
Inferior	0,83	0,89	0,94
Media	0,97	0,96	1,01
Superior	1,11	1,03	1,08

1.7.2. Capacidades del proceso de lavado de materiales de envase

Para el cálculo de capacidades de proceso de lavado se aplica el procedimiento 'Porcentaje defectuoso' que está diseñado para estimar el porcentaje de elementos defectuosos en una población basado en muestras de elementos de dicha población que han sido clasificados ya sea como conformes o no conformes.

Los datos para este análisis consisten en m muestras de una población detallando:

- El número de elementos en cada muestra.
- El número de elementos no conformes en cada muestra.

Se establece una meta del 0% de unidades no conformes y se presenta el porcentaje defectuoso promedio, el número de defectos por millón, el Z del proceso y los límites de tolerancia, que para este análisis se establecen sólo en la cota superior.

Los resultados para todos los productos en su proceso de lavado se presentan a continuación:

Tabla 52. Índices de capacidades de proceso de lavado de materiales. Autoría propia.

		Porcentaje defectuoso promedio	Defectos por millón	Z de proceso	Límites de tolerancia (tamaño de muestra promedio)
Inflacor Retard	Estimado	0,592	5917	2,517	
	Cota Superior 95%	0,857	8575	2,383	1,000
Hematin	Estimado	0,789	7895	2,414	
	Cota Superior 95%	1,373	13731	2,205	1,000
Simprobac	Estimado	0,854	8537	2,385	
	Cota Superior 95%	1,590	15902	2,147	1,000
Clordelin	Estimado	0,392	3922	2,659	
	Cota Superior 95%	0,706	7062	2,454	1,000

Los valores de cada producto tienen un promedio de ítems defectuosos que se visualiza en la tercera columna de la Tabla 52. Estos equivalen al número de defectos por millón de ítems de la columna 4. Las cotas de confianza del 95,0% indican que el porcentaje medio de ítems defectuosos en la población muestreada no es mayor de al valor presentado en la columna 3.

El valor Z de proceso convierte el porcentaje promedio de defectuosos en un índice de capacidad similar a los calculados cuando se evalúa la capacidad de datos continuos. En la mayoría de los casos, es deseable un valor Z de, al menos, 4. En la tabla se ve que en ningún producto se cumple, el máximo lo alcanza el lavado de viales de Clordelin con un valor de 2,659. esperarse que tengan no más de 1,0 ítems defectuosos.

En general, los Z de proceso, son similares, la diferencia máxima de un producto a otro es de 0,274.

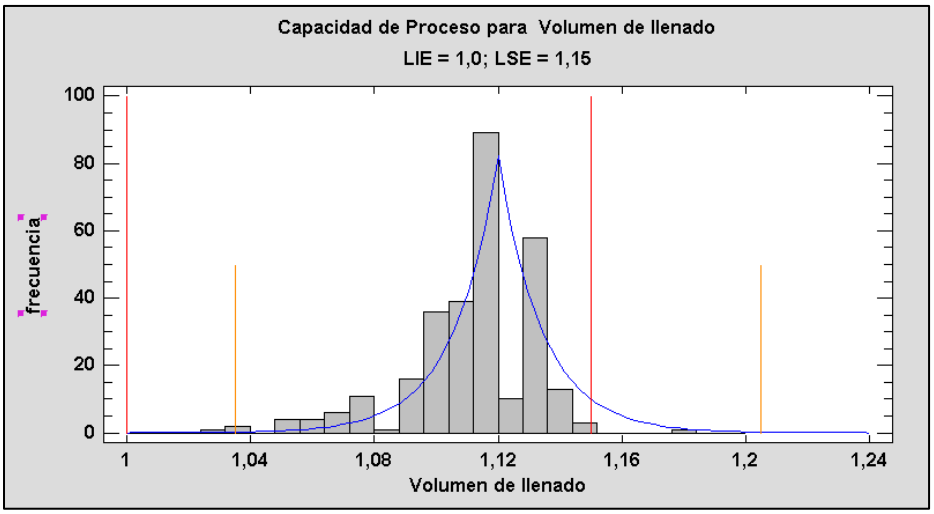
Los límites de tolerancia muestran la variabilidad probable entre las muestras en la población. En este caso, 95,0% de todas las muestras de tamaño promedio puede esperarse que tengan no más de 1,0 ítems defectuosos.

1.7.3. Capacidades del proceso de envase de materiales

Los procedimientos de análisis de capacidad para datos variables están diseñados para comparar una muestra de mediciones recolectada de un proceso contra límites de especificación establecidos para dicha variable. En este caso se utilizan los límites de especificación presentados en la Etapa 2, que fueron determinados por el Laboratorio. Se entrega un estimado del porcentaje de elementos que probablemente estén fuera de especificaciones. También se calcula una gran variedad de índices de capacidad que comparan el desempeño observado a los límites de especificación.

Se presentan las gráficas de capacidades de proceso en donde se puede ver el histograma, la función de densidad que mejor se ajusta a los datos, los límites de control (en amarillo) y los límites de especificación (en rojo), para los productos de estudio.

Ilustración 45. Capacidad de proceso en Envase de Inflacor Retard. Autoría propia.

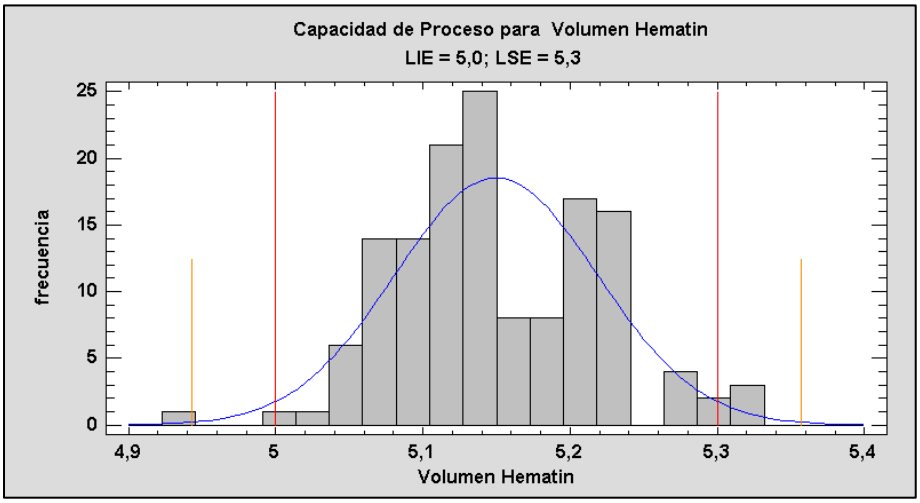


Para el Inflacor Retard, la distribución Laplace es la que mejor se ajusta a los datos. Igualmente se observan fuertes diferencias en las barras de frecuencias con

respecto a la línea que representa la distribución. Estos comportamientos pueden ser causados por la incorrecta toma de datos (no se identifica de cuál aguja sale cada muestra) y a la constante modificación de parámetros de dosificación de la máquina o a las fallas de la misma.

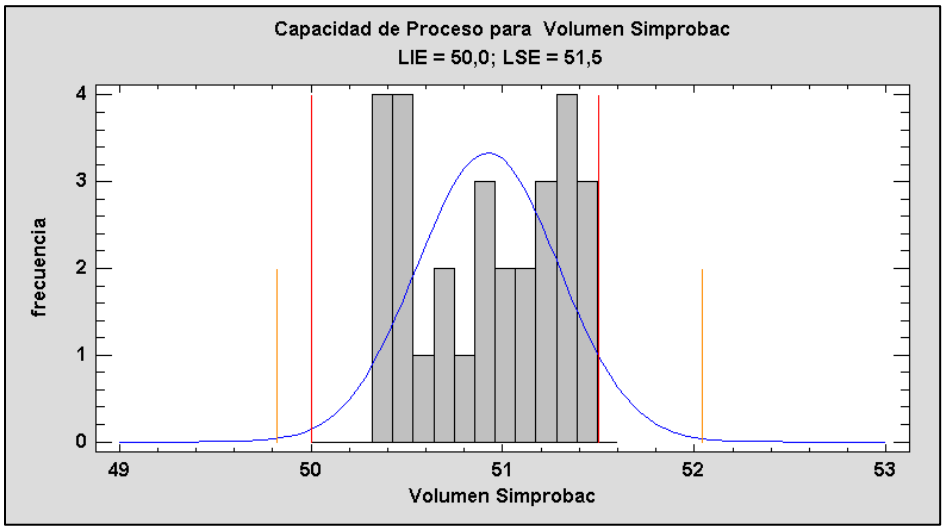
Se observa que la media y los límites de control, están desplazados a la derecha de los límites de especificaciones, aunque se ve que cumple con las especificaciones mínimas de llenado, esto también afecta los rendimientos del proceso. Con la información reunida, no se puede afirmar si el reducir el volumen de dosificación de la máquina, debido a que los procesos de esta ampolla, como se presentó anteriormente, no se encuentran en control estadístico. A esto también se suma el hecho de que es la ampolla más pequeña y el control de la incertidumbre en el volumen se dificulta.

Ilustración 46. Capacidad de proceso en Envase de Hematin. Autoría propia.



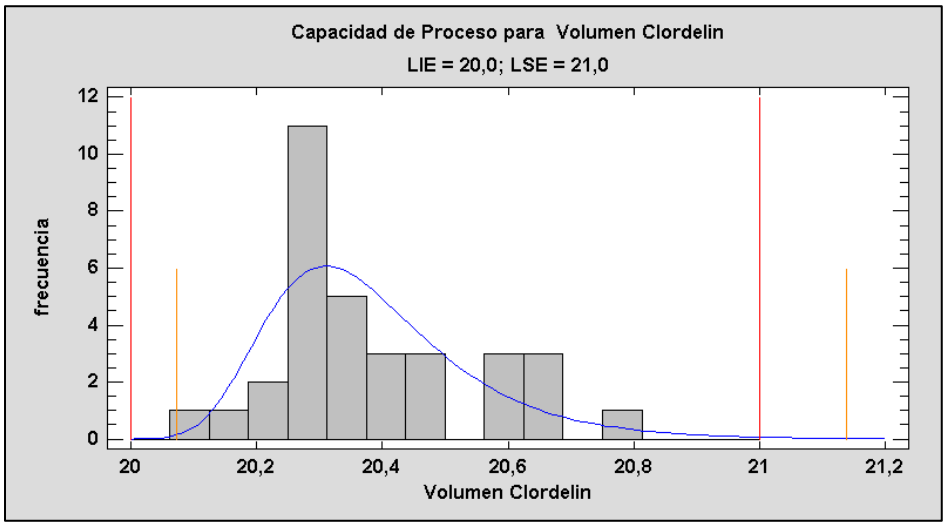
En el caso del Hematin, aplicando pruebas de normalidad, no se rechaza la idea de que los datos provengan de una distribución normal con un 95% de confiabilidad. De acuerdo a la Ilustración 46, el proceso no cumple con estar dentro de los límites de especificación, lo cual concuerda con que el proceso no está fuera de control. Se ve que ambos límites de control superan los límites de especificación resaltando el hecho de que el envase en la máquina Shun-yi, necesita especial atención.

Ilustración 47. Capacidad de proceso en Envase de Simprobac. Autoría propia.



En el estudio del Simprobac, se rechaza la idea de que los datos provienen de una distribución normal con un 95% de confiabilidad y se toma la distribución gamma como la que mejor se ajusta. Al igual que los productos anteriores, los resultados gráficos no se ven muy favorables. Aunque ningún valor se encuentra por fuera de los límites de especificación, los límites de control superan los límites de especificación. De acuerdo a los resultados presentados anteriormente, este proceso se encuentra en control. Considerando este resultado y observando el gráfico, se ve que el proceso de llenado de viales tiene una incertidumbre controlable y esto es porque el tamaño del vial es el más grande de los productos estudiados. Es más fácil controlar niveles de dosificación grandes que pequeños.

Ilustración 48. Capacidad de proceso en Envase de Clordelin. Autoría propia.



Para el caso del Clordelin, también se rechaza la hipótesis de que los datos provienen de una distribución normal. En la gráfica se ve que el proceso cumple con la especificación mínima con una diferencia considerable, sin embargo, al igual que en el caso del Inflacor Retard, también es necesario controlar el límite de control superior que supera el límite de especificación. Como se ve claramente que ningún valor está por fuera de límites de especificación, se podría pensar que la dosificación en este vial también está regulada por el área gracias al tamaño del vial.

Ahora se presentan los resultados conjugados de los índices de capacidad:

Tabla 53. Índices de capacidad de envase de productos. Autoría propia.

	Inflacor Retard	Hematin	Simprobac	Clodelin
Distribución	Laplace	Normal	Gamma	Valor extremo más grande
Índice Pp	1,157	1,109	0,709	1,345
Índice Ppk	1,084	1,107	0,542	1,135
DPM	31783	878	56411	3813

De los resultados calculados de índices de capacidad en el envase de los productos, se observa que el Clordelin es el producto que mejor cumple con las especificaciones del laboratorio. El Hematin también presenta resultados buenos, especialmente si se mira el número de defectos por millón. Aunque el SImprobac presenta los peores índices, como se presentó anteriormente, el proceso se encuentra fuera de control, los malos índices corresponden a que el proceso no se comporta de acuerdo a una distribución de valores aleatorios, el volumen es fácilmente regulado y cuando se sale de especificación no hay mayores complicaciones en ajustarlo.

1.8. ETAPA 7: ESTUDIO DEL IMPACTO SECUENCIAL DE LA CAPACIDAD DE LOS PROCESOS

1.8.1. Influencia del proceso de lavado en la capacidad del proceso de envase

Para procesos con varias etapas, se puede medir el rendimiento combinado por medio de los rendimientos individuales de cada etapa de la siguiente forma:

$$Y_C = Y_1 * Y_2 * \ldots * Y_k$$

Donde K es el número de etapas, y:

$$Y_i = \frac{Número\ de\ unidades\ aprobadas\ \sin reproceso\ \ en\ la\ etapa\ i}{Número\ de\ unidades\ probadas\ en\ la\ etapa\ i}$$

Básicamente, el valor obtenido en este indicador es la probabilidad de que una unidad de proceso esté libre de defectos.

Para el cálculo del rendimiento del proceso de envase, en este caso, es necesario considerar otros motivos de rechazo de unidades diferentes al volumen de llenado que se manejó en las etapas anteriores del proyecto.

Se recogieron datos del proceso de control óptico de diferentes órdenes de producción de cada producto. En estos datos se tiene la cantidad total inspeccionada, equivalente al número de unidades que pasan del proceso de envase, la cantidad aprobada, la cantidad rechazada, el motivo específico de rechazo, las unidades rechazadas por motivo, la fecha, la hora y el nombre de las personas que revisaron el lote.

A continuación se resume la información necesaria para estimar un rendimiento en el proceso:

Tabla 54. Resumen de control óptico de órdenes de Inflacor Retard. Autoría propia.

Producto	No. Orden	Inspección	Aprobada	Rechazada	Razón de rechazo										
					Pel	Neg	Vid	Vol	Que	Pir	Rot	Sel	Tur	Vac	Otro
Inflacor R.	100028106	43637	42681	956	0	371	145	72	0	0	17	351	0	0	0
Inflacor R.	100028107	44867	44204	663	0	219	24	154	0	0	19	206	0	0	41
Inflacor R.	100027625	44260	44160	100	0	32	0	68	0	0	0	0	0	0	0
Inflacor R.	100028108	43881	43075	806	0	0	0	806	0	0	0	0	0	0	0
Inflacor R.	100028109	44174	42141	2033	0	55	0	1978	0	0	0	0	0	0	0
Inflacor R.	100027883	44799	44468	331	0	25	0	306	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 55. Resumen de control óptico de órdenes de Hematin. Autoría propia.

Producto	No. Orden	Inspección	Aprobada	Rechazada	Razón de rechazo										
					Pel	Neg	Vid	Vol	Que	Pir	Rot	Sel	Tur	Vac	Otro
Hematin	100028114	9204	8960	244	0	0	0	51	70	0	0	123	0	0	0
Hematin	100028112	9148	9031	117	0	0	0	15	15	0	0	87	0	0	0
Hematin	100028113	9390	9343	47	0	0	0	2	24	0	0	21	0	0	0
Hematin	100028389	9442	9420	22	0	0	0	8	0	0	0	14	0	0	0
Hematin	100028397	9416	9363	53	0	0	0	53	0	0	0	0	0	0	0
Hematin	100029108	9216	8924	292	0	0	0	50	0	0	0	0	0	0	242

Tabla 56. Resumen de control óptico de órdenes de Simprobac. Autoría propia.

Producto	No. Orden	Inspección	Aprobada	Rechazada	Razón de rechazo										
					Pel	Neg	Vid	Vol	Que	Pir	Rot	Sel	Tur	Vac	Otro
Simprobac	100027334	943	925	18	1	7	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Simprobac	100027527	943	920	23	0	16	0	7	0	0	0	0	0	0	0
Simprobac	100027717	945	935	10	0	8	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Simprobac	100028081	978	970	8	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Simprobac	100028909	970	960	10	0	8	0	1	0	0	1	0	0	0	0

Tabla 57. Resumen de control óptico de órdenes de Clordelin. Autoría propia.

Producto	No. Orden	Inspección	Aprobada	Rechazada	Razón de rechazo										
					Pel	Neg	Vid	Vol	Que	Pir	Rot	Sel	Tur	Vac	Otro
Clordelin	100026649	9712	9551	161	114	37	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Clordelin	100027007	4760	4574	186	143	35	6	0	0	0	0	0	0	0	2
Clordelin	100028063	10275	9622	653	370	70	184	27	0	0	2	0	0	0	0
Clordelin	100028063	9669	9346	323	113	84	123	0	0	0	3	0	0	0	0

De acuerdo a los valores calculados en los índices de capacidad del proceso de lavado y a la información de control óptico recolectada, se calculan los rendimientos combinados y se presentan los resultados.

Tabla 58. Rendimiento combinado con rendimiento de lavado promedio. Autoría propia.

Producto	Rendimiento promedio en lavado	Rendimiento en envase	Rendimiento combinado (RTY)
Inflacor Retard	99,41%	98,2%	97,57%
Hematin	99,21%	98,6%	97,82%
Simprobac	99,15%	98,5%	97,71%
Clordelin	99,61%	96,2%	95,81%

Como la idea es analizar qué tanto afecta el proceso de lavado en el rendimiento general de toda la manufactura de un producto, se calculan los rendimientos suponiendo el peor caso sin causas atribuibles (cota superior o límite de tolerancia superior).

Tabla 59. Rendimiento combinado con rendimiento de lavado con cota superior. Autoría propia.

Producto	Rendimiento cota superior en lavado	Rendimiento en envase	Rendimiento combinado (RTY)
Inflacor Retard	99,14%	98,2%	97,31%
Hematin	98,63%	98,6%	97,25%
Simprobac	98,41%	98,5%	96,98%
Clordelin	99,29%	96,2%	95,51%

Ahora se comparan ambos resultados, la información se presenta en la Tabla 60.

Tabla 60. Análisis de sensibilidad del rendimiento combinado. Autoría propia.

Producto	Rendimiento combinado (RTY) lavado promedio	Rendimiento combinado (RTY) lavado cota superior	Tamaño de lote	Unidades no conformes promedio	Unidades no conformes cota superior lavado	Diferencia porcentual
Inflacor Retard	97,57%	97,31%	44300	1075	1190	11%
Hematin	97,82%	97,25%	9300	203	256	26%
Simprobac	97,71%	96,98%	970	22	29	32%
Clordelin	95,81%	95,51%	8600	361	387	7%

De los resultados, se observa que aunque las diferencias en el rendimiento combinado no son muy grandes a nivel porcentual, al evaluar los cálculos en unidades rechazadas o no conformes los resultados presentan una mayor relevancia. Por esto entra la importancia de reducir la variabilidad en el proceso de envase para mejorar los rendimientos en el mismo.

Se observa cada caso puntualmente y a priori se podría decir que el peor caso ocurre en el producto Simprobac, que se envasa en viales de 50 ml. En caso de obtener un mal rendimiento en el lavado de materiales, la cantidad de unidades no conformes al final de todo el procesamiento del lote, incrementará un 32%. El contrapeso que evita la mala calificación de este proceso mirando los rendimientos combinados, es el hecho de que el lavado de materiales de este producto se encuentra en control estadístico de acuerdo a los capítulos anteriores del trabajo. Los verdaderos productos a tener en cuenta son el Inflacor Retard y el Hematin, que como se demostró, no están en control. Ambos productos son lavados y envasados en las mismas máquinas, de esto se propone realizar la comprobación de la calificación de los equipos que ha determinado Validaciones y la validación de estos procesos en sí, para estudiar el impacto de esta cuestión en asuntos con entidades regulatorias.

1.9. ETAPA 8: SOCIALIZACIÓN DE RESULTADOS

1.9.1. Determinación de parámetros de rendimientos de proceso

La propuesta de determinación de parámetros para rendimientos de proceso fue presentada el día 2 de julio de 2019 a la Jefatura de Costos para su posterior sustentación a la Gerencia de planta y Gerencia de calidad el día 18 de julio de 2019.

Como primera instancia se presentó a la Gerente de Costos debido a que es el jefe directo del autor de este trabajo y debe pre-aprobar todas las propuestas que se presenten a otras dependencias de la organización. Fue de particular interés debido a que la estimación de rendimientos de procesos adecuados permite calcular costos estándar de productos más adecuados y reduce las desviaciones que se presentan cuando se comparan con respecto al precio interno periódico.

Luego de obtener el visto bueno de la Gerencia de Costos, se sustentó la metodología a la Gerencia de Planta. En esta reunión se dieron algunas consideraciones relacionadas a la toma de muestras, tamaños de lote y merma de procesos y se aprobó la idea de aplicar la metodología a todos los productos que fabrica el Laboratorio. Se programó una nueva reunión en donde se deberá presentar la propuesta aplicada para todos los productos del área de fabricación de aerosoles para ser revisada por el Jefe de Producción de esta área el día 30 de julio de 2019. Se pretende que, junto a la Gerencia de Planta, la Gerencia de Costos, la Gerencia de Calidad y la Jefatura de Producción, se analicen y evalúen los resultados de todas las áreas en un plazo de 3 meses para la actualización de parámetros de medición de rendimientos.

La propuesta despierta interés en todas las áreas mencionadas anteriormente debido a que los parámetros con los que se miden los rendimientos actualmente, no tienen ningún sustento técnico y la Gerencia de Planta considera que se deben ajustar porque no cumplen con el nivel de control que se desea.

2. CONCLUSIONES

Basándose en las acciones de control que ya están implementadas en el Laboratorio, se diseñó una metodología con soporte técnico para aplicar Control Estadístico de Procesos en las operaciones que requieren mayor atención en el área de fabricación estéril.

El Control Estadístico de Procesos, permitió analizar, calificar y establecer medidas regulatorias dentro de los procesos de lavado de materiales y envase de productos estériles.

Se desarrollaron formatos y se adecuaron los parámetros que se consideran dentro del control de procesos de lavado de materiales y envase o llenado en el área de fabricación de productos estériles basándose en los resultados y el análisis de los mismos con herramientas estadísticas. También se encontraron causas atribuibles y se propusieron procedimientos formales para accionar en caso de encontrar que un proceso salió de control.

Se calcularon índices de capacidades, característicos de los rendimientos de los productos, que permitieron medir el nivel alcanzado con base en las especificaciones que maneja el Laboratorio. De acuerdo a los resultados obtenidos en esta etapa, se propuso calcular límites de control para los rendimientos de los productos para la actualización de especificaciones y documentos relacionados a estas.

Se diseñó una plantilla aplicativa en hoja de cálculo, que facilita la aplicación y el análisis de herramientas estadísticas a los tiempos que se notifican en los procesos. Esto con el objetivo de determinar tiempos estándar, considerando que los que estaban en el sistema no eran adecuados, y ejercer control sobre los procesos de toda la planta de producción y la planta de acondicionamiento.

3. RECOMENDACIONES

A continuación, se presentan las recomendaciones generales que surgen del proyecto realizado:

1. Intervenir o realizar (en el caso que aplique) la validación de los procesos de lavado y envase de ampollas en general, verificando rendimientos, calificaciones de equipos, de Sistemas de Apoyo Crítico (SAC), manejo y manipulación de materiales y responsabilidades de los trabajadores.
2. Diseñar y ejecutar un plan de concientización enfocado a los trabajadores que busque el cumplimiento de las normas de trabajo.
3. Ejecutar el control de los procesos de lavado y envase de acuerdo a los parámetros y normas determinadas en el proyecto para los productos analizados.
4. Determinar nuevas especificaciones de rendimientos para todos los productos de la planta de producción y la planta de acondicionamiento, basándose en el cálculo de índices de capacidades.
5. Realizar un estudio de costos que permita comparar la compra de nuevos equipos, maquinaria, instrumentos y la adecuación de áreas de trabajo, contra el costo que genera el bajo rendimiento y la variabilidad de los procesos de lavado y envase.

4. GLOSARIO

Aleatorio, Sucede al azar.

Atributo, Característica de calidad que no puede ser medida (defectos), hacen que los productos se clasifiquen en bueno y defectuoso, pasa y no pasa.

Calidad, Es el juicio que el cliente tiene sobre un producto o servicio, resultado del grado con el cual un conjunto de características inherentes al producto cumple con sus requerimientos.

Capacidad de proceso, consiste en conocer la amplitud de la variación natural del proceso para una característica de calidad dada; esto permitirá saber en qué medida tal característica de calidad es satisfactoria (cumple especificaciones).

Carta de control, gráfica que sirve para observar y analizar la variabilidad y el comportamiento de un proceso a través del tiempo.

Control estadístico de Procesos, Metodología que usa herramientas estadísticas para evaluar si un proceso es estable o no.

Control total de la Calidad, Estrategia que se posiciona para asegurar el mejoramiento continuo de la calidad.

Desviación estándar (σ), Refleja la variabilidad de un proceso. Para su cálculo se debe utilizar un número grande de datos que hayan sido obtenidos en el transcurso de un lapso de tiempo amplio.

Diagrama de dispersión, Es una gráfica cuyo objetivo es analizar la forma en que dos variables numéricas están relacionadas.

Diagrama de Pareto, Gráfico de barras que ayuda a identificar prioridades y causas, ya que se ordenan por orden de importancia a los diferentes problemas que se presentan en un proceso.

Distribución normal, Es una distribución continua cuya densidad tiene forma de campana. Es muy importante tanto en la estadística teórica como en la aplicada.

Distribución normal estándar, Distribución normal con media cero (0) y desviación estándar uno (1).

Especificaciones, son los valores entre los cuales debe estar la característica de calidad de un producto.

Histograma, Representación gráfica de la distribución de un conjunto de datos o de una variable, donde los datos se clasifican por su magnitud en cierto número de clases. Permite visualizar la tendencia central, la dispersión y la forma de la distribución.

Índice de capacidad, Medición que refleja la capacidad de un proceso para producir piezas conformes.

Intervalo, Distancia que existe entre dos puntos llamados límites.

Límite de control inferior (LCI), Extremo mínimo del intervalo en el que un proceso podría estar en control estadístico. Por lo general es la media menos tres veces la desviación.

Límite de control superior (LCS), Extremo máximo del intervalo en el que un proceso podría estar en control estadístico. Por lo general es la media más tres veces la desviación.

Media (μ), Medida de tendencia central que es igual al promedio aritmético de un conjunto de datos, que se obtiene al sumarlos y el resultado se divide entre el número de datos.

Mediana, Medida de tendencia central que es igual al valor que divide a la mitad a los datos cuando son ordenados de menor a mayor.

Moda, Medida de tendencia central de un conjunto de datos que es igual al dato que se repite más veces.

Parámetro, Es un valor representativo y descriptivo de una población, como la media μ o la desviación estándar σ.

Rango, Medición de la variabilidad de un conjunto de datos que es resultado de la diferencia entre el dato mayor y el dato menor de la muestra.

Teorema del límite central, establece que si una variable aleatoria se obtiene como una suma de muchas causas independientes, siendo cada una de ellas de poca importancia respecto al conjunto, entonces su distribución es asintóticamente normal.

Variabilidad, se refiere a la diversidad de resultados de una variable o de un proceso.

Variable, característica que puede fluctuar y cuya variación es susceptible de adoptar diferentes valores, los cuales pueden medirse u observarse.

Varianza (S), medida de dispersión definida como la esperanza del cuadrado de la desviación de dicha variable respecto a su media.

BIBLIOGRAFÍA

BAHAGHIGHAT, Mahdi, MIRFATTAHI, Mehdi, AKBARI, Leila, BABAIE, Morteza. Designing Quality Control System Base don Vision Inspection in Pharmaceutical Product lines. International Conferencia on Computing, Mathematics and Engineering Technologies – iCoMET 2018. IEEE. 2018.

BORRERO, Augusto. La Calidad y su evolución en la industria farmacéutica. Trabajo de grado. Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de ciencias. 2012.

CABEZÓN, Saúl. Control de Calidad en la Producción Industrial. Universidad de Valladolid. Escuela de Ingenierías Industriales. Valladolid. 2014.

CARDOSO, Enrique. La calidad por el diseño en desarrollo y producción farmacéutica. llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent. Barcelona. 2016.

CHASE, Richard, JACOBS, Robert, AQUILANO, Nicholas. Administración de operaciones. Producción y cadena de suministros. Duodécima edición.

CHERQAOUI, Fatima, LISSANE, Saad, CHERROUK, Mohamed. Implantation of the approach Lean: Case of quality control laboratory of a pharmaceutical Company. LRI, Laboratory of Research in engineering. University Hassan II-Casablanca. Morocco. 2017.

DARÍO, Hernán. Control Estadístico de Calidad. Universidad Nacional de Colombia. Centro Editorial de la Facultad de Minas. Colección Facultad de Minas. Medellín. Colombia. 2013.

DASTE, Camilo. Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. Monografía. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Quito. 2015.

DEIDDA, Riccardo, ORLANDINI, Serena, HUBERT, Philippe, Hubert, Cédric. Risk-based approach for method development in pharmaceutical quality control context: A critical review. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analyisis 161 (2018) 110-121. 2018.

DISPAS, Amandine, AVOHOU, Hermane, LEBRUN, Pierre, HUBERT, Philippe, HUBERT, Cédric. 'Quality by Design' approach for the analysis of impurities in pharmaceutical drug products and drug substances. Trends in Analytical Chemistry 101 (2018) 24-33. 2018.

FORS, Martha. Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. Artículo de revisión. Rev Cubana Salud Pública vol.38 supl.5 Ciudad de la Habana. 2012.

GARCÍA, Carlos, CAMPOVERDE, José, JARAMILLO, Carmita. Control de Calidad de los Medicamentos. Volumen I. Universidad Técnica de Machala. 2015.

GARCÍA, Oscar, VALLEJO, Bibiana, MORA, Claudia. La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Estudios Gerenciales 31 (2015) 68-78. Elsevier España. 2015.

GÓMEZ, Rodrigo, Barrera, Santiago. Seis Sigma: un enfoque teórico y aplicado en el ámbito empresarial basándose en información científica. Proyecto de investigación. Corporación Universitaria Lasallista.

GONZÁLEZ, Claudio. Validación retrospectiva y Control Estadístico de Procesos en la Industria Farmacéutica. Trabajo de grado. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. 2005.

HURTADO, Juan. Estadísticas a propósito de la Industria Farmacéutica. CANIFARMA. Actualidad, Alianzas estratégicas. 2017. Disponible en (https://codigof.mx/estadisticas-a-proposito-la-industria-farmaceutica/).

MURPHY, Trevor, MAHONY, Niall O', PANDURU, Krishna, RIORDAN, Daniel, WALSH, Joseph. Pharmaceutical manufacturing and the quality by design (QBD), process analytical technology (PAT) approach. IMAR Technology Gateway. Institute of Technology Tralee. 2016.

ORLANDONi, Giampaolo. Gestión de la Calidad: Control Estadístico y Seis Sigma. TELOS. Revista de Estudios Interdisciplinarios en Ciencias Sociales Vol. 14 (2) 269-274. Universidad Rafael Bellosco Chacín. 2012.

OVIEDO, Oscar, PEÑABAENA, Rita. Statistical performance of control charts with variable parameters for autocorrelated processes. DYNA 83 (197) 120-128. Universidad Nacional de Colombia. 2016.

PEÑA, Daniel. Contribuciones de Albert Prat a la Estadística Industrial y Calidad. Universidad Carlos III de Madrid.

PEREZ, María. Control de Calidad. Técnicas y Herramientas. Editorial Alfaomega. 2016.

SALGUERO, María. Diseño y Aplicación de una carta control para procesos de flujos múltiples, que se llevan a cabo en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Tesis. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. México D.F. 2013.

TROUP, Gregory, GEORGAKIS, Christos. Process Systems engineering tools in the pharmaceutical industry. Deparment of Chemical and Biological Engineering, Tufts University. Medford. 2012.

ZAMBRANO, Gabriel, FÚQUENE, Carlos, AGUIRRE, Hugo. Aplicativo para el control estadístico de procesos en línea integrado a un sistema de manufactura flexible. Ing. Univ. Bogotá (Colombia), 14 (1).