

UNIVERSIDAD DE PANAMA
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO
FACULTAD DE FARMACIA
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

*PORCENTAJE DE PÉRDIDA DURANTE EL PROCESO DE
FABRICACIÓN DEL GSK-2809® TABLETAS*

POR:

CARLOS HERNANDO SOLÓRZANO C.
CIP 4-146-2619

PROFESOR RESPONSABLE:

DRA. NERFYDA MOSCOSO P.

PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ

2006

TRABAJO PRESENTADO COMO UNO DE LOS REQUISITOS PARA OPTAR AL
GRADO DE MAGÍSTER EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS CON
ESPECIALIZACIÓN EN PRODUCCIÓN

PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ
2006



**UNIVERSIDAD DE PANAMA
VICE RECTORIA DE INVESTIGACION Y POSTGRADO
FACULTAD DE FARMACIA**

Dirección de Investigación y Postgrado

**PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS
EXAMEN GENERAL DE CONOCIMIENTOS**

La Comisión de Evaluación debidamente designada por la Comisión Académica del programa de Maestría en Ciencias Farmacéuticas, para aplicar el Examen General de Conocimientos contemplado en el Reglamento General de Estudios de Postgrado y regido por Reglamento de Examen General de Conocimientos de este Programa de Maestría y conformada por los siguientes profesionales:

<u>Doña Nereida Moscoso</u> Nombre del Presidente	<u>Fac Farmacia</u> Institución o empresa	<u>Profesora</u> Cargo
<u>Vilma Turner M.S</u> Nombre del Miembro	<u>Fac Farmacia</u> Institución o empresa	<u>Profesora</u> Cargo
<u>Mirna de Soto M.S</u> Nombre del Miembro	<u>Fac Farmacia</u> Institución o empresa	<u>Profesora</u> Cargo

Hace del conocimiento de la Vice Rectoría de Investigación y Postgrado que:

Carlos Solórzano, con cedula 4-146-2619 candidato (a) al grado de **MAGISTER EN CIENCIAS FARMACEUTICAS**, ha sido examinado por nosotros mediante una Prueba Escrita en la cual obtuvo un puntaje total de 96.33/100 y una Prueba oral la cual obtuvo un puntaje total de 78.33/100 y que conforme a los términos señalados en el Reglamento de Examen General de Conocimientos vigente la Comisión Evaluadora consigna su

APROBACIÓN
(Tachar el término incorrecto)

~~**DESAPROBACIÓN**~~

En consecuencia, recomienda que:

SE LE OTORGUE
(Tachar la frase incorrecta)

~~**NO SE LE OTORGUE**~~

el grado de **MAGÍSTER EN CIENCIAS FARMACEUTICAS** con énfasis
en Producción

Dando fe de lo actuado,

<u>[Signature]</u> Presidente	<u>[Signature]</u> Miembro	<u>[Signature]</u> Miembro
<u>[Signature]</u> Representante de la Vice Rectoría de Investigación y Postgrado Profesora Yolanda López		



Dado en la Ciudad Universitaria Octavio Méndez Pereira, a los VEINTICINCO días del mes de OCTUBRE de DOS MIL SEIS

(Este informe se deberá llenar en original por cuadruplicado: dos copias para la VIP, una para el (la) candidato (a) y otra para el Programa de Maestría. El instrumento de evaluación en original de la parte Escrita y de la parte oral del Examen General de conocimientos utilizado por cada evaluador deberá adjuntarse a la copia del VIP y de la Dirección de Investigación y Postgrado de la Facultad).

DEDICATORIA

A mi esposa Carmen Argelis, por el estímulo ofrecido siempre en el momento oportuno.

A mi hija, Danna Lucía, quien con su nacimiento vino a refrescar mi vida, justo cuando me encontraba en la fase más crítica de la Práctica Profesional.

A mi hermana Tirza Itzel y mi sobrina Karina Estefany, cuyo soporte fue decisivo para la cristalización de esta nueva meta profesional.

A Miriam Esther y Ana Milagros, por inspirarme como modelos de fortaleza y perseverancia.

Carlos Hernando

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por haberme hecho un hombre de fe. Por enseñarme a ser tolerante frente a los obstáculos y, sobre todo, a esperar calmadamente cuando sus respuestas se tardan. He aquí su producto:

Este documento refleja el esfuerzo de cinco meses de trabajo interactivo en la planta de producción de Laboratorios Glaxo SmithKline (GSK)-Panamá. Definitivamente, no hubiese sido posible concluirlo sin la intervención generosa de una pluralidad de personas; sería extenso enumerarlas a todas, de manera que aquí destacaré a sólo algunas de ellas.

La primera mención es merecida por la gestora de este Programa de Maestría en Ciencias Farmacéuticas. Fue quien más me motivó para ingresar al mismo y, por añadidura, me impulsó a consolidar las últimas etapas, cuando se fueron presentando numerosas dificultades. Funció como mi asesora de Práctica Profesional y, en estos momentos, comparte conmigo la llegada al punto conclusivo: la Dra. Nereyda Moscoso.

Aprecio también las sugerencias que la Mgtra. Vilma Turner aportó para el manejo estadístico de los datos.

Asimismo, hago un reconocimiento muy especial al personal de los Departamentos de Producción, Calidad y Mantenimiento de GSK-Panamá, por la hospitalidad y el soporte ofrecido para la exploración del problema en estudio. Es justo resaltar la intervención puntual del equipo conformado por el Ing. Guillermo Marín, la Mgtra. Glenda de González, la Lic. Hilda de Ureña, el Ing. Héctor Cruz y la Lic. María Cristina Caballero y el Lic. René Bonner, quienes me dieron las facilidades para el desarrollo del proyecto. Fue grato contar también con el apoyo permanente del Ing. Christian Brenes, designado como mi supervisor en planta por parte de la corporación y, por supuesto, del Ing. Orlando Salamín, nuestro colaborador más cercano.

Por último, quiero distinguir el aporte invaluable de tres personas que me dedicaron gran parte de su tiempo y experiencia para el acceso e interpretación de la documentación: la Lic. Patricia Solís, la Sra. María José Frías y el Ing. Fernando Loo.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	xi
CAPÍTULO PRIMERO: Aspectos Generales del Proyecto	1
1.1. Antecedentes del problema	2
1.2. Situación actual	5
1.3. Supuestos generales	8
1.4. Objetivos	9
1.5. Alcance o cobertura	10
1.6. Restricciones y/o limitaciones	11
1.7. Justificación	12
CAPÍTULO SEGUNDO: Aspectos Metodológicos	14
2.1. Tipo de proyecto	15
2.2. Diseño Metodológico	19
2.3. Unidad de Observación	20
2.4. Instrumentación	21
CAPÍTULO TERCERO: Resultados	23
3.1. Evaluación de la documentación	24
3.1.1. El Registro de Fabricación	24
3.1.2. Cambio de dos suplidores y validación del proceso	27
3.1.3. Formación de costra	31
3.1.4. Documentación Miscelánea	34
3.2. Control de humedad relativa y temperatura en los cuartos de fabricación	35
3.3. Humedad residual del granulado	38
3.4. Tiempo de espera granulación-compresión	41
3.5. Pruebas de fluidez y granulometría de los ingredientes MP-IAC-24 y MP-IAC-62:	42
3.5.1. Pruebas de fluidez	43
3.5.2. Pruebas granulométricas	44
3.6. Pruebas de granulometría y fluidez del granulado:	47
3.6.1. Pruebas granulométricas	48
3.6.2. Pruebas de fluidez	56
3.7. El equipo de compresión	59
Resumen	61
CAPÍTULO CUARTO: Conclusiones	70
Conclusiones	71
Propuesta de Cambio	77
REFERENCIAS	83
ANEXOS	86

ÍNDICE DE TABLAS

N°	TÍTULO	PÁG
1	La merma del GSK-2809 durante el proceso de validación.	31
2	Determinación de la concentración de los ingredientes activos del GSK-2809 en una muestra de costras homogeneizadas.	32
3	Determinación de la humedad relativa y la temperatura en los cuartos de procesamiento del GSK-2809.	38
4	Humedad residual del GSK-2809 después de la fase de secado.	40
5	Tiempos de espera entre la mezcla final del granulado y la etapa de compresión.	41
6	Determinación del ángulo de reposo en muestras de los ingredientes MP-IAC-24 y MP-IAC-62.	44
7	Porcentaje de partículas finas en muestras de los ingredientes MP-IAC-24 y MP-IAC-62.	46
8	Porcentaje de partículas finas en el granulado seco de dieciséis lotes de GSK-2809.	49
9	Porcentaje de partículas finas en el granulado seco de dieciséis lotes de GSK-2809: Resumen Estadístico.	51
10	Porcentaje de partículas finas antes y después de preparar la mezcla final del GSK-2809.	55
11	Pruebas de fluidez del granulado del GSK-2809 y el efecto de la mezcla final.	58
12	Tiempo estándar promedio para la fabricación de un lote de 360 kg de GSK-2809.	62
13	Merma global del proceso de fabricación del GSK-2809 en lotes fabricados de octubre a diciembre 2004.	66

INTRODUCCIÓN

El proyecto se desarrolló en la planta de Laboratorios Glaxo SmithKline (GSK), ubicado en la Urbanización Industrial, corregimiento de Juan Díaz. GSK-Panamá se dedica a la producción y acondicionamiento de una amplia gama de especialidades farmacéuticas, exclusivamente de tipo sólido. El 98% de su línea está constituida por productos para exportación (Centroamérica, Suramérica, el Caribe, Hong Kong y, más recientemente, los Estados Unidos). En la actualidad, GSK tiene presencia en cerca de 130 países alrededor del mundo. Su misión: Mejorar la calidad de vida de las personas, permitiéndoles hacer más cosas, sentirse mejor y vivir por más tiempo.

La corporación nos manifestó su interés por abordar sistemáticamente un problema que ha venido afectando a las operaciones unitarias y los costos de fabricación de uno de sus productos líderes. A éste nos referiremos, en lo sucesivo, como el producto GSK-2809 tabletas. De manera que, en esta coyuntura, el estudio fue orientado con el propósito de identificar las posibles causas de la desviación y sugerir medidas correctivas.

En el primer capítulo de este informe, hacemos el planteamiento general del problema, su justificación, sus objetivos, sus antecedentes, su alcance y las limitaciones encontradas durante la ejecución. El segundo capítulo plantea la metodología utilizada. El tercero expone, analiza y discute los resultados. El cuarto y último presenta las conclusiones y la propuesta de mejoramiento. Sin embargo, el lector debe tener claro que, aunque las 488 horas de práctica nos permitieron alcanzar el origen del problema, no fueron suficientes para cristalizar una solución.

Algunos de los aspectos descritos en nuestra propuesta final podrían, incluso, favorecer las actividades generales de la planta. Es posible que ciertas debilidades y fortalezas que caracterizan al proceso de fabricación del GSK-2809 tabletas -ya sean de competencia técnica o administrativa- impacten también a otros productos.

CAPÍTULO PRIMERO

ASPECTOS GENERALES DEL PROYECTO

1.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

El GSK-2809 es un producto oral comercializado en forma de tabletas no recubiertas, conteniendo cuatro ingredientes activos. Es fabricado, vía granulación húmeda, en lotes de 360 kg, de acuerdo con la siguiente fórmula:

Ingrediente (código)	% p/p	Función
MP-IAC-06	71.43	Principio activo
MP-EXC-15	2.34	Desintegrante
MP-EXC-07	6.00	Diluyente, desintegrante
MP-EXC-28	0.29	Aglutinante
MP-EXC-31	0.09	Preservante
MP-EXC-34	2.14	Antiadherente, regulador de flujo
MP-EXC-16	1.71	Agente antifricción, antiadherente
MP-IAC-62	4.29	Principio activo
MP-IAC-24	2.14	Principio activo
MP-IAC-17	0.29	Principio activo
MP-EXC-12	9.28	Diluyente y aglutinante
TOTAL	100	

El rendimiento promedio del proceso es de aproximadamente 485000 tabletas por lote.

Por respeto a la confidencialidad de la información que se manejó durante el proyecto, nos hemos referido a los ingredientes -a lo largo de todo el documento- utilizando un código cerrado.

Aunque, tradicionalmente, el producto fue fabricado en dos presentaciones -tabletas y capletas- con la misma fórmula unitaria, al momento de concluir el estudio (marzo de 2005), GSK había optado por continuar con la comercialización de sólo una de ellas: las capletas. De hecho, la comodidad para su administración al paciente las distingue de las primeras, pero se trata de la misma forma de dosificación.

Tras revisar los antecedentes, se conoció que, en principio, el granulado era producido por GSK-Costa Rica para luego ser trasladado a GSK-Panamá, donde se finalizaría con las etapas de compresión y acondicionamiento. Todo parece indicar que, durante todo ese tiempo, no se había observado el desfase de la merma¹. El hecho se hizo notar desde el momento en que, por decisión corporativa, la fabricación del GSK-2809 fue transferida íntegramente a la planta local en nuestro país.

Fue a mediados del año 2001 cuando comenzó a documentarse el hallazgo de que la pérdida del producto se extralimitaba de lo presupuestado (3.81%; es decir hasta 13.71 kg/lote). A partir de entonces, se ha mantenido una alerta generalizada frente a la expectativa de identificar la causa y corregir cuanto antes dicha desviación. Cuando abordamos el caso, ya se habían implementado diversas medidas para enfrentarla, con una importante inversión de tiempo y recursos para la corporación.

La mayor responsabilidad recayó sobre el Departamento de Mantenimiento, bajo el supuesto de que el proceso estaba siendo afectado fundamentalmente por averías reincidentes en el equipo de compresión. Al respecto, los reportes apuntaban con insistencia:

¹ "Merma" es la pérdida o desperdicio inherente a la fabricación de un producto.

- Ajustes de: peso y dureza de las tabletas, el plato dosificador, los raspadores, el botadero y/o la velocidad de la tableteadora.
- Cambios y/o ajustes del teflón.
- Limpieza de los punzones, las guías y las levas.
- Lubricación de los punzones.
- Destape del canal de alimentación.

Quisimos abonar en este sentido. En la búsqueda, se tuvo acceso a un fragmento de un estudio puntual realizado -a principios del año 2004- por el Departamento de Mantenimiento, en conjunto con la Unidad de Validación y Servicios Técnicos. El informe esbozaba importantes apreciaciones sobre la necesidad de:

- Concienciar al personal de planta acerca del problema con la merma y los modos para disminuirla.
- Reducir la variabilidad observada en el tiempo de secado, el amperaje y humedad residual del granulado, a pesar de que los valores observados se mantuviesen dentro de los límites permitidos² por el registro de fabricación del GSK-2809.

Otro aspecto clave a considerar fue el estudio de validación desencadenado a raíz de la decisión de cambiar los suplidores de dos materias primas del producto (los ingredientes MP-IAC-24 y MP-IAC-62). Ciertamente, existía un motivo de peso: la necesidad de

² Límites permitidos: 17-20 min de secado, 43-44 amp y 1.0-2.0% de humedad residual.

reducir los costos de fabricación del GSK-2809. Más adelante, se presentarán los resultados de dicha validación.

1.2. SITUACIÓN ACTUAL

1.2.1. PLANTEAMIENTO GENERAL DEL PROBLEMA

La merma se genera espontáneamente en todos los pasos durante la fabricación de un producto (*Hickey, A.J. y Gaderton, D., 2001*). Sin embargo, esta pérdida debe permanecer dentro de los límites prefijados, ya que la misma ha sido tipificada como un costo directo de fabricación para cada especialidad farmacéutica. Bajo esta premisa, dicha pérdida es considerada como un renglón presupuestable y más fácil de ser manipulado que si se tratase de un costo indirecto (*Poliment, F., et. al., 1998*).

En nuestro caso en particular, se encontró que, para el GSK-2809, dicha variable oscilaba por encima de lo presupuestado y que ello impactaba en forma negativa los ahorros corporativos. Aunque la calidad del producto terminado no se veía influida por este hecho, era notorio que sí se afectaba el "rendimiento final" del proceso; esto es, la cantidad de producto terminado que se fabrica a partir de una fórmula unitaria presupuestada. Dado que, con cierta frecuencia, se hacía necesario detener la etapa de compresión para realizar actividades de limpieza y/o mantenimiento de los equipos, era de esperarse que ello también incrementara los costos de fabricación y que, asimismo, ocasionara cambios repentinos en

la programación semanal de las actividades. En efecto, un solo producto que se saliera del plan diario trastocaba el ritmo general de trabajo y hasta podía afectar a los clientes potenciales, ante la posibilidad de que los pedidos no estuviesen listos a tiempo para su entrega. De hecho, existen dos maneras de producir: actuar contra demanda, o bien, almacenar lotes ya terminados, a la espera de posibles compradores. GSK-Panamá opera según la primera de estas opciones. Tomando en consideración que el GSK-2809 constituía un producto con excelente récord de ventas, era evidente que una interrupción en el proceso representaba un elemento de presión para todos en la planta.

1.2.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La merma puede ser calculada para cada una de las etapas del proceso de fabricación (granulación húmeda, compresión y acondicionamiento); pero, en el caso del GSK-2809, era la segunda de ellas donde la desviación cobraba mayor notoriedad. En la etapa de compresión, la merma incluía:

- Tabletas usadas y/o desechadas durante los controles en proceso (muestreo).
- Tabletas descartadas por el detector de metales.
- Tabletas que caían al piso durante la manipulación.
- Tabletas defectuosas que no podían ser reprocesadas.
- Granulado que se perdía mientras la tableteadora era alimentada.

- Granulado o polvo fino que se escapaba de la superficie de compresión.
- Polvo fino que se esparcía en el ambiente inmediato al área de compresión.
- Costra que se adhería o se fugaba de la corona de la tableteadora.

En tanto, en la etapa de granulación húmeda, la merma estaba constituida únicamente por:

- Polvo fino o granulado que caía al piso durante su traslado de un equipo a otro.
- Polvo fino o granulado que permanecía finalmente adherido a la superficie de la maquinaria.
- Polvo fino que se diseminaba en el ambiente inmediato al área de producción.

La finalidad de esta etapa es modificar la textura de la mezcla incrementando así su densidad, evento que tiende a mejorar sus características de flujo. Ello permitirá que la cantidad de aire interparticular sea mínima, lo cual es deseable para un llenado homogéneo de las matrices de la tableteadora (Le Hir, A.,1995).

Durante la etapa de acondicionamiento, la pérdida era mucho menor, puesto que, en este punto se trabajaba con el producto a granel. De tal suerte, la merma se limitaba a las unidades defectuosas y a

aquellas que lograban escaparse durante la operación de las máquinas encelofanadoras. Actualmente, el producto es sellado entre bandas ("strips") como envase primario.

Teniendo este marco de referencia, fue posible puntualizar los principales hallazgos en torno al problema. Había evidencias de:

- Gran cantidad de partículas finas (hasta un 40.98% del peso total del granulado seco). Ver anexo 1.
- Presencia de aglomeraciones de partículas en el granulado que es expuesto finalmente a la etapa de compresión.
- Atascamiento del canal de alimentación durante la operación de la tableteadora.
- Formación de costras sobre la corona de la tableteadora.
- Adhesión del granulado a los punzones y/o las matrices de la tableteadora.
- Fuga del granulado desde el plato dosificador de la tableteadora.

Todo lo anterior traía como resultado dificultades para lograr una compresión eficiente y, en consecuencia, una pérdida más allá de lo esperado.

1.3. SUPUESTOS GENERALES

En general, los problemas que suelen presentarse durante el proceso de compresión se deben a dos factores: al equipo en uso

y/o al granulado. Por ende, fue necesario ir descartando variables hasta poder determinar cuál era el agente causal primario.

La meta consistía en diseñar un plan de acción a corto, mediano y/o largo plazo que impulsara un compromiso colectivo para resolver (o, al menos, aliviar) el problema. Sin embargo, la corporación nos hizo saber que debíamos conducir el proyecto plenamente conscientes de que:

- No era posible alterar la fórmula ni modificar el procedimiento de fabricación del GSK-2809.
- No habría retorno a los proveedores originales de los ingredientes MP-IAC-24 y MP-IAC-62, dado que dicho cambio obedecía a una decisión corporativa.
- Cualquier propuesta que planteáramos para corregir la desviación debía estar acorde con la infraestructura ya existente y con las políticas actuales de GSK.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. GENERALES

- Establecer las causas del incremento en el porcentaje de pérdida del producto GSK-2809 tabletas.
- Reducir el porcentaje de pérdida de dicho producto.

- Aplicar los conocimientos adquiridos durante el Programa de Maestría en Ciencias Farmacéuticas en la solución de la problemática planteada.

1.4.2. ESPECÍFICOS

- Evaluar, in situ, el proceso de fabricación del producto GSK-2809.
- Identificar los puntos críticos en cada una de las fases de fabricación del producto que, potencialmente, pudieran asociarse con el incremento de la merma por encima de los límites presupuestados.
- Determinar las posibles causas del incremento en la merma.
- Sugerir líneas de acción para atacar el o los puntos críticos responsables del incremento de la merma del GSK-2809.

1.5. ALCANCE O COBERTURA

La evolución del proyecto partió del reconocimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos (BPF) en GSK-Panamá. Acto seguido, se abordó el problema per se. Fueron considerados todos los elementos que potencialmente pudiesen impactar el rendimiento del proceso de fabricación del GSK-2809.

En vista de que todos los funcionarios de la planta, desde los operarios hasta quienes ocupaban posiciones de liderazgo, eran

considerados informantes claves, fue necesario abordar (y cuestionar) a la mayor cantidad posible de personas.

1.6. RESTRICCIONES Y/O LIMITACIONES

- En vista de que debíamos cumplir con un horario, a tiempo completo, en la institución en la cual laboramos (Universidad de Panamá, Facultad de Farmacia), fue inevitable la falta de acoplamiento entre nuestra disponibilidad en la planta y la tendencia de producción del GSK-2809. Esta situación nos hizo requerir del apoyo de los operarios y de los supervisores para registrar, en nuestra ausencia, parte de la información y/o muestrear al granulado en proceso. Desafortunadamente, por diversas circunstancias, no siempre fue posible obtener dichos insumos. Este hecho nos impidió darle seguimiento a los mismos lotes con todas las pruebas y controles.

- La inexistencia de la Fórmula Maestra (monografía completa) del GSK-2809 fue otro de los obstáculos encontrados al impulsar el proyecto. En general, las fuentes de información primaria acerca del producto eran escasas y, las pocas que se nos suministraron, permanecían segregadas en los archivos. Sin embargo, conocimos que la fórmula original había sido creación de Laboratorios Sterling Winthrop, con sede en República Dominicana. El GSK-2809 fue comercializado, durante muchos años, con dos nombres comerciales diferentes en varios países de la región. El hecho

de que la citada planta de producción no exista en la actualidad, justifica que gran parte de la información no se halle disponible en estos momentos. El Departamento Regulatorio de GSK-Panamá sólo conserva en sus archivos las monografías de aquellos productos que han sido desarrollados corporativamente (como GSK y no como Sterling Winthrop). En los demás casos, sólo se tiene una documentación básica, la mayoría de las veces incompleta.

- Ligado a lo anterior estuvo la dificultad para ingresar a la información histórica del producto y a la relacionada con las intervenciones que ya se habían hecho para resolver el problema. Tratándose de documentación confidencial, era comprensible que el sistema presentara ciertas restricciones para llegar hasta las fuentes primarias.

1.7. JUSTIFICACIÓN

1.7.1. RELEVANCIA

El tema del proyecto surgió a sugerencia de la corporación, en vista de que el GSK-2809 era uno de los renglones con mayor volumen de ventas, pero que, asimismo, había venido sufriendo los efectos de cambios iniciados, tanto por situaciones internas como externas a la planta local.

En términos financieros, esto se traducía en una reducción de las reservas. Dado que los presupuestos se fijan anualmente, era obvio que, durante el período vigente, la organización debería tener la capacidad para asumir cualquier impacto negativo en los costos de fabricación, sin que se tuviera que incrementar el precio al consumidor. No obstante, si se presentara algún renglón fuera de rango y éste no se controlara a tiempo, el presupuesto para el año siguiente podría verse inevitablemente afectado.

No se trataba, entonces, de cuánto ganaba la organización sino de cuánto lograba ahorrar en determinado período.

1.7.2. APORTES

La utilidad práctica del proyecto era incrementar el ahorro corporativo a través de la reducción -al mínimo posible- de la merma del GSK-2809 tabletas.

CAPÍTULO SEGUNDO
ASPECTOS METODOLÓGICOS

2.1. TIPO DE PROYECTO

2.1.1. DEFINICIÓN

Le presentamos una investigación basada en evidencias. Para comenzar, se identificaron las variables; luego, se hizo una evaluación retrospectiva de los hechos para así priorizar el abordaje de cada una de ellas. Asumimos la posibilidad de que existiesen sesgos³ en los registros de la documentación que sería evaluada. De manera que fue necesario obtener (y confrontar) la mayor cantidad posible de información.

Más que describir y explicar el fenómeno, nos interesaba indagar la relación causa-efecto, pues, de antemano, se reconocía que en el mismo podían confluír factores humanos, tecnológicos, económicos y de infraestructura. Como los mismos operan de manera integrada, era de esperarse que un cambio -ya fuese accidental o deliberado- en cualesquiera de ellos conduciría, indefectiblemente, a alteraciones en los demás para así conservar el equilibrio del sistema.

2.1.2. JUSTIFICACIÓN

Quizás una de las primeras interrogantes del lector surja en torno al por qué, en lugar de limitarnos a una investigación basada en evidencias, no diseñamos un experimento para resolver el problema.

³ Estadísticamente hablando, un "sesgo" representa la diferencia sistemática de un dato registrado con respecto a su valor verdadero.

En primera instancia, reiteramos los supuestos y las limitaciones presentadas en el capítulo anterior (incisos 1.3. y 1.6.). A la luz de ellos, sugerimos analizar los siguientes elementos, considerados pilares del "diseño experimental" (Kuehl, R., 2001):

- *El esquema general del método científico se basa en cinco pasos: observación inicial, definición del problema, planteamiento de la hipótesis de trabajo⁴, desarrollo de un experimento controlado y elaboración de las conclusiones.* Aunque se podía llegar perfectamente hasta el tercer paso, el cuarto se constituyó en un obstáculo difícil de salvar. Factores de tiempo, recursos y políticas corporativas nos impedían la ejecución de un experimento controlado.

- *Lo ideal sería que, al definir las variables, se iniciara por "alterar" a aquéllas que actuaban independientemente unas de otras. Sin embargo, lo más probable era que nos encontrásemos frente a causas multifactoriales e, incluso, ante variables que trabajaban juntas para ocasionar el problema; v.g: el tamaño de las partículas del granulado, la temperatura y la humedad relativa en los cuartos de producción. Sólo deslindando este desafío sería posible elaborar una hipótesis y estructurar adecuadamente el procedimiento experimental. En todo caso, este*

⁴Una hipótesis es una inferencia que ha sido estructurada de manera tal que pueda aceptarse (o rechazarse) mediante la realización de un experimento bien diseñado.

último debía señalar cómo operacionalizar y cuantificar la alteración de la variable en estudio.

- *Por fines prácticos, se recomienda seleccionar una sola variable para someterla al tratamiento.* No obstante, en este caso, las expectativas eran altas. Por ello, se identificó una gama de variables que, aunque no llegaron a ser alteradas en lo absoluto, la mayoría fue abordada en alguna de las fases del estudio. Se inició por aquéllas cuyo seguimiento resultara el más sencillo a ser operacionalizado (control de humedad y temperatura en los cuartos de producción).

- *Para que los resultados sean confiables, el procedimiento experimental deberá incluir a un control⁵.* El mismo actuaría como un punto de referencia neutral con capacidad para determinar qué ocurre cuando se altera la variable en estudio, en comparación con la eventualidad de que ésta permaneciera sin cambio. La mayoría de las veces, los controles son difíciles de desarrollar, ya que, simultáneamente, pueden comprometer otros intereses, representar costos adicionales para las organizaciones y, por supuesto, solicitar esfuerzos extras al recurso humano que conduce las operaciones.

⁵ El control no es más que un experimento adicional realizado exactamente como los demás, pero con la única diferencia de que las variables experimentales no son alteradas.

□ *Basándose en la observación inicial, deberán surgir tantas preguntas como sea posible y éstas tendrán que ser formuladas en términos de las variables previamente identificadas. Por la complejidad del problema, era lógico que surgirían numerosas interrogantes y, probablemente, en cada caso habría que formular una nueva hipótesis. En consecuencia, se estaría diseñando (por lo menos) un procedimiento experimental para elucidar individualmente a cada pregunta. Todo esto acarrearía un costo elevadísimo y riesgos que no era ése el momento de enfrentar. Durante la temporada en que se desenvolvía este proyecto, GSK-Panamá consolidaba el reto de expansión del mercado para el GSK-2809 y otros productos.*

□ *Los experimentos se repiten varias veces para garantizar que lo que se observa es reproducible, o bien, para obtener un resultado promedio. La reproducibilidad reduce la probabilidad de que se haya cometido un error experimental u observado un efecto que se deba al azar exclusivamente. Aunque no se pudo conocer a cuánto ascendían los costos de fabricación de un lote de GSK-2809, era evidente que repetir el proceso para sustentar así a un experimento controlado, resultaba una idea poco atractiva.*

Dentro de este marco de acción, nos quedaba claro que las prioridades y condiciones de trabajo en la planta no correspondían a las exigencias del método. Se tuvo la voluntad de generar resultados en el menor tiempo posible y sin intervenir para nada los planes de producción.

2.2. DISEÑO METODOLÓGICO

Se cumplió con 488 horas presenciales dentro de la planta de producción, con el propósito de:

- Realizar, inicialmente, una rotación por todas las instalaciones, a efecto de evaluar, por simple observación, la aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos (BPF).
- Examinar crítica y objetivamente la información disponible sobre la fabricación del producto GSK-2809. Esto incluía: la Fórmula Maestra, los Procedimientos Operativos Estándar (POEs), los Registros de Fabricación (Batch Cards), los Reportes de Desviación, las Especificaciones y Reportes Analíticos de la Materia Prima, los Reportes Analíticos del Producto Terminado, la Validación del Proceso de Fabricación, los Registros de Tendencias del Producto, etc.
- Dar seguimiento al ciclo productivo de los lotes de GSK-2809 que se fabricaran de octubre a diciembre 2004 (período de referencia), a efecto de identificar los puntos críticos en

donde se producía la pérdida del producto, así como su cuantificación y la determinación de las posibles causas.

- Estructurar y analizar toda la información compilada.
- Establecer las alternativa viables para la corrección de la merma del producto GSK-2809.

Concluido el período, se debía presentar a la corporación, oralmente y por escrito, los resultados finales del proyecto.

2.3. UNIDAD DE OBSERVACIÓN

Por su naturaleza, el proyecto no se cimentó sobre la definición de una población y su muestra. Siendo el GSK-2809 el sujeto de estudio, se pretendió abarcar a la mayor cantidad posible de lotes (unidad de observación) que se fabricaran dentro del período de referencia. Tal como se explicó antes, una de las principales limitaciones fue la dificultad para capturar oportunamente la información y las muestras del granulado.

En total, se trabajó con 27 lotes de GSK-2809, de 360 kg cada uno. Aunque se tuvo acceso a sus respectivos Registros de Fabricación, no sucedió lo mismo con las muestras de granulado. Sólo 16 de los lotes fueron muestreados a tiempo para practicarles las pruebas de conducta reológica y/o granulometría.

2.4. INSTRUMENTACIÓN

Nos basamos en sólo cuatro herramientas, las tres primeras fueron utilizadas integralmente a lo largo de todo el proceso:

- OBSERVACIÓN DIRECTA: La acción consistía en ingresar a los cuartos de producción en momentos de plena actividad, con documentación en mano (POEs y Registros de Fabricación). Se procedía a observar, a pie de máquina, las incidencias de cada operación unitaria. El momento era aprovechado para presenciar los controles en proceso, las acciones de muestreo y de recolección de la merma, así como también para entrevistar a lo(a)s operario(a)s acerca de su experiencia con el producto. Alternativamente, se hizo también un recorrido por las bodegas y el cuarto de purificación del agua.

- ENTREVISTAS: Además de involucrar a los operarios de producción, se incluyó a los analistas de control de calidad, a los responsables de contabilidad de costos, validación y aseguramiento de la calidad, al personal de mantenimiento y, por supuesto, a ciertos informantes claves que ocupaban cargos directivos. En todos los casos, se trató de una entrevista abierta y no estructurada.

- EVALUACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN: Esta fue realizada parcialmente a lo largo de todo el período de estudio. Sin embargo, al final

del proceso se destinó un espacio (cerca de cinco semanas) para recapitular la información, equiparar e integrar los hallazgos, al tiempo que se realizaban algunas pruebas confirmatorias con algunas muestras de granulado.

- PRUEBAS GRANULOMÉTRICAS Y DE CONDUCTA REOLÓGICA: Las primeras se relacionan con las dimensiones de las partículas del granulado; en tanto que, las segundas, se refieren, más bien, a las características de fluidez del mismo. Estos atributos definen la idoneidad del granulado para protagonizar una compresión efectiva y eficiente. Con tal propósito, se trabajó con muestras obtenidas inmediatamente antes de iniciarse la fase de compresión. El Departamento de Calidad nos brindó las facilidades para que pudiéramos realizar personalmente todos estos ensayos.

CAPÍTULO TERCERO

RESULTADOS

Logramos una enorme cantidad de datos crudos, tanto históricos como obtenidos en proceso. En aquellos casos donde fue posible, se realizó una confrontación de los registros obtenidos a partir de diferentes fuentes, lo cual nos permitió un mayor nivel de profundidad en el análisis de la información recabada.

3.1. EVALUACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN

La documentación nos fue suministrada de manera progresiva, conforme al giro que tomaba el proyecto. Por su complejidad, llegó a ser una de las fases que exigió mayor tiempo de estudio.

3.1.1. EL REGISTRO DE FABRICACIÓN

Este documento constituye una de las fuentes primarias de información histórica del producto, ya que provee las pautas acerca de cómo se produce cada lote y cómo se controla todo el proceso.

Frente a la inexistencia de la Fórmula Maestra del GSK-2809, se optó por encaminar la investigación a partir de la evaluación de su Registro de Fabricación. Tras examinarlo, se concluyó que el mismo presentaba sistemáticamente:

- Todas las etapas del ciclo de fabricación (producción, muestreo, controles en proceso y acondicionamiento), según las especificaciones del producto.
- Una breve descripción del equipo a utilizar.

- El despeje de línea, de acuerdo con las BPF.
- Las normas de higiene industrial y de bioseguridad.
- Las cartas de control estadístico y los reportes de desviación.
- El registro de la merma y el cálculo del porcentaje de rendimiento.
- La conciliación del material de acondicionamiento.

No obstante, pensamos que podrían realizarse mejoras al documento hasta lograr un diseño que:

- ❖ Por su estructura, tipo y tamaño de letra, así como también por la extensión de los espacios facilite su lectura y el registro de la información reglamentaria.
- ❖ Presente instrucciones más precisas, evitando que el operario tenga que hacer una interpretación personal en ciertos puntos críticos del procedimiento (v.g.: el orden de adición de los ingredientes). La operación de mezclado debe ser tal que los distintos constituyentes -sobre todo aquéllos que se encuentran en menor proporción o que varían significativamente en sus densidades- queden distribuidos en toda la masa en forma homogénea. De esta manera, cualquier alícuota que se tome aleatoriamente contendrá cada ingrediente en la misma proporción en que éstos se hallan en la totalidad de la mezcla, y sin que exista tendencia a la segregación (*de Hir, A., 1995; Vilá J., J.L., 2001*).

Por otra parte, nos preocupó sobremanera la forma como se capturaba la información en los Registros de Fabricación y el efecto que ello podría tener sobre la interpretación de la eficiencia de los procesos. Se observó que, eventualmente, la Unidad de Aseguramiento de la Calidad tuvo que devolver dicho documento al Departamento de Producción, a causa de registros incompletos. Ciertamente, la gravedad de una omisión es muy variable, pero las BPF son taxativas en cuanto a que "los registros de producción deberán completarse en el propio momento en que se realiza la acción". De otra forma, un dato consignado extemporáneamente carece de validez y representa un riesgo potencial, sobre todo si el hecho ocurriese con relativa frecuencia.

Dicha práctica trasciende a los controles inmediatos: en toda empresa, la movilidad laboral es parte del devenir, de manera que ésta deberá cerciorarse de que las memorias (en tinta) sean perdurables para futuras investigaciones. Por consiguiente, se asume que la organización facilitará los instrumentos y la capacitación suficientes para que los registros sean completos, claros, confiables y debidamente rubricados. En cierto modo, todo esto dependerá del diseño de la documentación.

Quisimos contribuir con la corporación en este aspecto. Para ello, retomamos el procedimiento de fabricación del GSK-2809,

practicándole algunas modificaciones de forma, pero respetando la versión original corporativa. Por tratarse de información confidencial, esta sección fue incluida sólo en el reporte que se entregó a GSK-Panamá al concluir el periodo de Práctica Profesional.

3.1.2. CAMBIO DE DOS SUPLIDORES Y VALIDACIÓN DEL PROCESO

A mediados del año 2004, una decisión corporativa alertó el cambio de suplidores para dos ingredientes activos del GSK-2809: el MP-IAC-24 y el MP-IAC-62.

De inmediato, se activó un estudio de validación con el objetivo de determinar el impacto de la medida y asegurarse de que la fabricación del GSK-2809 no mostraba variaciones significativas (suplidor tradicional versus suplidor nuevo). La Unidad de Validación y Servicios Técnicos, adscrita al Departamento de Calidad, tuvo bajo su responsabilidad la realización de esta tarea.

Según la documentación, la metodología contempló:

- El seguimiento de un lote control (orden de producción DL-783C) y tres lotes de prueba o experimentales (órdenes de producción DL-786E, DL789E y DL-790E). Para la fabricación del lote control se utilizó materia prima de los suplidores tradicionales, en

tanto que para los lotes de prueba se requirió de los nuevos suplidores.

- La realización de pruebas de calidad, tanto de materia prima (especificaciones físico-químicas y tamizaje) como del granulado (tamizaje, homogeneidad de la concentración del activo y humedad residual) y del producto terminado (uniformidad de contenido, peso, dureza, espesor, friabilidad y disolución). Para estas últimas pruebas se muestreó al inicio, mitad y final de la etapa de compresión.
- La conducción de pruebas de estabilidad, tanto en condiciones normales de almacenamiento como aceleradas, para las presentaciones del GSK-2809 fabricadas con ambos tipos de suplidores.

Los resultados de la validación apuntaron que:

- Se había cumplido con todas las pruebas necesarias para corroborar la caracterización físico-química de los ingredientes MP-IAC-24 y MP-IAC-62 de los nuevos suplidores. Sometidas al mismo tratamiento y con el mismo equipo, ambas sustancias exhibieron conductas comparables a las del suplidor tradicional. Los resultados eran consistentes de lote a lote.
- Aun con el cambio de suplidores, era capaz de fabricarse un producto de calidad reproducible. Felizmente, todas las pruebas físico-químicas practicadas al GSK-2809 habían resultado satisfactorias.

En contraparte, los reportes de la evaluación granulométrica⁷ mostraban que:

- Las pruebas de tamizaje fueron realizadas con el producto en proceso (granulado después de pasar por el mezclador-amasador y por el molino Comill) mas no con el granulado final, que es el que últimamente se iba a enfrentar con la etapa de compresión. Según se pudo constatar, esto último se hizo un poco más tarde con dos lotes comerciales (órdenes de producción DL-843V y DL-909V); o sea, cuando ya se había adoptado el cambio propuesto.
- Tales resultados, a pesar de encontrarse convenientemente organizados, carecían de notas explicativas sobre su grado de apego a valores de referencia.

Luego de haber examinado dicha documentación, pudimos subrayar lo siguiente:

- *No se disponía de las especificaciones granulométricas del producto en estudio, pues las pruebas de tamizaje se realizaban sólo con propósitos de validación. Este hecho nos planteaba un problema interpretativo, pues, al no disponerse de un parámetro reconocido, tampoco habría modo confiable de dar por sentadas las desviaciones. Si bien es cierto que los procesos de control*

⁷ Estas pruebas persiguen demostrar (al menos parcialmente) por la distribución porcentual de las partículas, según sus dimensiones, en la adecuada para garantizar una buena estabilidad. No es conveniente un granulado extremadamente fino, pero tampoco demasiado grueso.

de calidad y de validación se complementan entre sí, está claro que uno no sustituye al otro.

- Aunque, en aquel momento, todo indicaba que el cambio de suplidores no tenía un impacto negativo sobre la calidad del GSK-2809, otra cosa muy diferente sería el desempeño del granulado, bajo condiciones normales de uso, durante la compresión. Fue justamente esto lo que asaltó a la planta una vez se hubo reactivado la producción con los nuevos suministros. El granulado se mostraba con exceso de partículas finas y bastante cohesivo; por ende, exhibía problemas de flujo en la tableteadora.

Según la literatura, tales atributos pueden incidir en el incremento de la merma de un producto; quisimos comprobar si éste sería el caso del GSK-2809. La ocasión nos motivó a verificar la pérdida observada en los lotes que habían servido para el proceso de validación. Como se indicó, la merma presupuestada era de 3.81%, es decir, hasta 13.71 kg de granulado por lote. He aquí lo que encontramos:

TABLA # 1

LA MERMA DEL GSK-2809 DURANTE EL PROCESO DE VALIDACIÓN

LOTE	ORDEN DE PROD.	FECHA DE FAB.	EVALUACIÓN FÍSICO-QUÍMICA	MERMA GLOBAL OBSERVADA	
				kg	%
EXP. 1	DL-786E	13/09/04	Satisfactoria	16.54	4.59
EXP. 2	DL-789E	14/09/04	Satisfactoria	16.13	4.48
EXP. 3	DL-790E	16/09/04	Satisfactoria	33.43	9.29
CONTROL	DL-783C	09/09/04	Satisfactoria	15.05	4.18

Se detectó que todos los lotes presentaban una merma global por encima de lo esperado; es más, el lote experimental 3 había originado un reporte de desviación, al descifrarse una merma global del 9.29% (33.43 kg). El mismo consignó dos paros de máquina, el primero de los cuales se dio a tan sólo una hora de haberse iniciado la compresión. Exclusivamente en esta última etapa para el DL-790E, la pérdida alcanzó un 3.73% (13.41 kg).

Los cuatro lotes fueron procesados en la tableteadora Riva-2. La documentación mostró que la merma observada en los demás productos que eran trabajados en este mismo equipo se mantenía regularmente dentro de los límites presupuestados.

3.1.3. FORMACIÓN DE COSTRA

Adicionalmente a la presencia de partículas extremadamente finas y cohesivas, la(o)s operaria(o)s del área de compresión reportaron

la formación de costras de granulado sobre la corona de la tableteadora.

En respuesta, la Unidad de Validación y Servicios Técnicos optó por tomar varias muestras de dicha costra, equivalentes al peso de una tableta (700 mg) del GSK-2809 y las envió al laboratorio para su análisis. Este peso, correspondiente a la cantidad de material en la que interesa evaluar la calidad del mezclado es lo que se conoce como "escala de escrutinio" (Aulton, M.E., 2004). La intención era corroborar que la concentración de los cuatro ingredientes activos se mantenía dentro de las especificaciones. La documentación nos mostró los siguientes resultados:

TABLA # 2

DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS INGREDIENTES ACTIVOS DEL GSK-2809 EN UNA MUESTRA DE COSTRAS HOMOGENEIZADAS

INGREDIENTE (CÓDIGO)	CONCENTRACIÓN (%p/p)		COMENTARIO (concentración)
	ESPERADA	OBSERVADA (promedio)	
MP-IAC-06	97.5-102.5	82.76	disminuida
MP-IAC-62	97.5-102.5	166.67	aumentada
MP-IAC-24	97.5-102.5	177.20	aumentada
MP-IAC-17	97.5-102.5	74.50	disminuida

Una mezcla totalmente homogénea es inexistente en la práctica. De hecho, sólo puede hablarse de una determinada probabilidad de que cada ingrediente se encuentre, en una concentración dada, en un determinado punto de mezcla (Le Hir, A., 1995; Lieberman, H.A., et.al., 1990).

Sin embargo, en este caso fue notorio que las concentraciones de dos de los ingredientes (MP-IAC-24 y MP-IAC-62, ambos extragranulares) se hallaban por encima de lo especificado. Esto coincidió con las evidencias de las pruebas de fluidez y de granulometría (ver inciso 3.5.), según las cuales dichas sustancias habían demostrado tener un elevado porcentaje de partículas finas y, consecuentemente, alta cohesividad. Estas dos condiciones dificultan el mezclado y favorecen la agregación de las partículas (Aulton, M.E., 2004).

De acuerdo con la opinión de los mecánicos, el exceso de costra adherida a la corona de la tableteadora -y su progresivo engrosamiento- provocaba que ésta se levantara, facilitando así la fuga del granulado durante la compresión, hecho que pudimos corroborar. Aunado a esto, el ingrediente MP-IAC-62 posee propiedades abrasivas, con lo cual el teflón (insumo de recambio colocado debajo del plato dosificador para evitar el escape de material) sufre un desgaste paulatino, evento que favorece aún más la pérdida.

Ciertamente, el cambio de teflón era una de las operaciones de mantenimiento que, con mayor frecuencia, se había reportado durante los paros de máquina con este producto.

3.1.4. DOCUMENTACIÓN MISCELÁNEA

La evaluación del proceso de fabricación del GSK-2809 nos condujo a realizar la exploración de otros documentos: los POEs, los Reportes de Desviación, las Especificaciones y Reportes Analíticos de la Materia Prima, los Reportes Analíticos del Producto Terminado, los Registros de Tendencia del Producto, etc.

El Centro de Documentación del Departamento de Calidad nos brindó las oportunidades de acceso; por lo demás, se requirió de la asesoría de diferentes personas que, por su experiencia, nos podían facilitar dicha tarea. Esta etapa resultó muy enriquecedora, ya que logramos un acercamiento a otras actividades que, aunque no formaban parte del proyecto, nos ofrecieron una percepción integral de cómo operaba GSK-Panamá.

En su gran mayoría, la información obtenida por esta vía fue complementaria y, como tal, ha sido incorporada -directa o indirectamente- en tópicos muy puntuales del presente informe. De hecho, el mayor volumen de datos crudos provino de los Registros de Fabricación del GSK-2809, del Estudio de Validación y, por supuesto, de las pruebas de laboratorio que realizamos personalmente en la planta.

3.2. CONTROL DE LA HUMEDAD RELATIVA Y LA TEMPERATURA EN LOS CUARTOS DE FABRICACIÓN

La humedad y la temperatura en el entorno de las líneas de producción, pueden afectar la calidad de la materia prima y del producto en proceso. En nuestro caso, se habían detectado evidencias que sugerían la posibilidad de que dichos factores estuviesen incidiendo en la merma observada durante la fase de compresión, a saber:

- Presencia de aglomeraciones de partículas finas en el granulado final.
- Atascamiento del canal de alimentación.
- Formación de costras sobre la corona.
- Adhesión del granulado a los punzones y/o las matrices.

Fue entonces cuando cuestionamos hasta qué punto podíamos presumir que se estaba trabajando bajo condiciones ambientales controladas, durante las veinticuatro horas del día. Según constatamos, en las áreas de procesamiento no existía ni un solo registrador gráfico de humedad ni de temperatura.

Y es que, teóricamente, el aire es capaz de captar el vapor de agua disponible en el ambiente hasta saturarse, lo cual equivale a un 100% de humedad relativa (HR). La cantidad de agua requerida para que se dé esta saturación depende de la temperatura. Así, la humedad del aire suele expresarse en términos de "humedad

relativa", y ésta debe ser vigilada cuidadosamente para que no se comprometa la calidad de los materiales. La HR se define, entonces, como la relación que existe entre la presión de vapor de agua del aire y la presión de vapor de agua del aire, saturado con agua, a la misma temperatura (Aulton, M.E., 2004; Pradeau, D., 1998). En lo que respecta al GSK-2809, cuatro de sus ingredientes (MP-EXC-12, MP-EXC-15, MP-EXC-28 y MP-EXC-31) son reportados por la literatura como potencialmente higroscópicos' (Wade, A., Welter, P., 1994). Dicha condición podría facilitar que las partículas se adhieran entre sí, formando aglomerados que obstaculizan el flujo. La cohesión entre las partículas de un lecho de polvo se da, fundamentalmente, a través de fuerzas de van der Waals; éstas aumentan a medida que se reduce el tamaño de las partículas y varían con los cambios de humedad relativa (Aulton, M.E., 2004; Brittain, H.G., 1995).

Esta observación condujo a que, inicialmente, se investigara qué tipo de controles se aplicaban a las variables citadas. Se conoció que únicamente en las bodegas se llevaba un registro gráfico de manera rutinaria (POE CC-18), a través de higrotermógrafos fijos instalados en cada sección (materia prima, material de acondicionamiento, producto en proceso y producto terminado).

Los sólidos higroscópicos, expuestos al ambiente, adsorben vapor de agua sobre sus superficies. La cantidad de agua adsorbida depende del tamaño de las partículas del sólido, de su área superficial expuesta y de la humedad del entorno. A menor tamaño, mayor área y, por ende, mayor capacidad de adsorción.

En cuanto a las áreas de procesamiento, la documentación sólo especificaba -para el cuarto de compresión- sus valores máximos temperatura y de humedad relativa (25°C y 65%, respectivamente). Al consultar sobre el particular, se argumentó que el control de dichas variables en esta zona se consideraba innecesario, en vista de que ninguna de las formulaciones que se procesan en GSK-Panamá había dado evidencias de afectarse por la humedad ambiental. Asimismo, se nos indicó que toda la planta se encontraba servida por seis Unidades Manejadoras de Aire Acondicionado (UMAs) que proveían un máximo de 25°C y 50% de humedad relativa. Sabemos que, en la práctica, factores como: el calor generado por el equipo, el deterioro de los filtros o las pérdidas en los ductos, entre otros, podrían ser causantes de eventuales (e inadvertidas) fluctuaciones. En este caso, se encontró que las áreas de pesada, granulación húmeda y compresión (máquina Riva 1) se encontraban todas bajo el control de la UMA-4. En tanto, el cuarto de la Riva-2 estaba controlado por la UMA-1. Según lo anterior, podría asumirse que el producto en proceso, independientemente de la fase del ciclo en el cual se hallase, permanecería expuesto en todo momento a condiciones ambientales uniformes. Se quiso constatar este supuesto.

Con este fin, el Laboratorio de Control de Calidad nos facilitó temporalmente un medidor portátil de humedad y temperatura, el

cual fue utilizado por los operarios, durante la fabricación de ocho lotes del GSK-2809. Estos fueron los resultados:

TABLA # 3

DETERMINACION DE LA HUMEDAD RELATIVA Y LA TEMPERATURA EN LOS CUARTOS DE PROCESAMIENTO DEL GSK-2809
VALORES MINIMOS Y MÁXIMOS OBSERVADOS

CUARTO DE PROCESAMIENTO	VARIABLE	
	HUMEDAD RELAT. (%)	TEMPERATURA (°C)
Granulación Húmeda	42-59	22.5-26.5
Compresión	36-45	21.5-24.0

Como se puede apreciar, el cuarto de compresión se mantuvo dentro de las especificaciones, mientras que el de granulación húmeda mostró evidencias de eventuales fluctuaciones. En cierto modo, esto último era de esperarse debido la naturaleza de las actividades que allí se desarrollaban.

3.3. HUMEDAD RESIDUAL DEL GRANULADO

El contenido de agua del granulado seco -variable denominada humedad residual- es otro factor determinante de la capacidad de flujo de la mezcla. Su aumento por encima de lo especificado tiende a incrementar la densidad, a la vez que reduce la porosidad y compactibilidad⁸ del sólido (Aulton, M.E., 2004). En este caso, la determinación se realizaba utilizando un analizador de humedad

⁸ La compactibilidad involucra la capacidad de reducción de volumen y de rearrreglo de las partículas del sólido.

con lámpara de halógeno que se encontraba instalado en el mismo cuarto de granulación húmeda.

De acuerdo con el registro de fabricación del GSK-2809, cuando el granulado concluye su tratamiento en el horno de lecho fluido, debe mantener de 1.0 a 2.0% de humedad residual. Se decidió muestrear al producto en proceso, en tres puntos críticos (ver tabla #4), a efecto de verificar si se mantenía dentro de estos límites. No fue posible darle seguimiento a los mismos lotes en todos los puntos. El muestreo se dio según nuestra disponibilidad en la planta, asumiendo que nos encontrábamos frente a un producto fabricado siempre bajo las mismas condiciones de calidad. Veamos los resultados:

TABLA # 4

HUMEDAD RESIDUAL (HR) DEL GSK-2809 DESPUÉS DE LA FASE DE SECADO

PUNTO DE MUESTREO	ORDEN DE PROD.	HR OBSERVADA (%)	HR PROMEDIO (%)
1. Al finalizar el secado (control en proceso reglamentario, según el registro de fabricación). Lotes evaluados: 13	DL901	1.43	1.49
	DL905	1.41	
	DL906	1.53	
	DL909	1.34	
	DL921	1.52	
	DL923	1.60	
	DL924	1.73	
	DL933	1.52	
	DL927	1.42	
	DL928	1.48	
	DL929	1.58	
	DL935	1.45	
	DL937	1.41	
2. Al descargar el granulado seco, después de la mezcla final, desde el mezclador en V. Lotes evaluados: 7	DL901	1.75	1.51
	DL921	1.37	
	DL933	1.44	
	DL927	1.39	
	DL928	1.53	
	DL935	1.55	
	DL937	1.59	
3. Inmediatamente antes de iniciar la compresión. Lotes evaluados: 5	DL993	1.51	1.58
	DL994	1.20	
	AM011	1.76	
	AM005	1.56	
	AM006	1.87	

Los determinaciones en los tres puntos evidenciaron que la humedad residual no presentaba variaciones fuera de límites entre la obtención del granulado seco y su compresión, si se asumía un tiempo de espera razonable entre ambas. Los valores mínimos y máximos observados en los puntos de muestreo 1, 2 y 3 fueron,

respectivamente, 1.34 - 1.73%, 1.37 - 1.75% y 1.20 - 1.87% de humedad residual.

3.4. TIEMPO DE ESPERA GRANULACIÓN-COMPRESIÓN

Al realizar la verificación de la humedad residual, nos percatamos de que existía cierta variación en el tiempo que permanecía almacenada la mezcla final del granulado hasta que se autorizaba su paso hacia la etapa de compresión. En condiciones ideales, es recomendable eliminar -o, al menos, reducir a su mínima expresión- estos "tiempos de espera" (Hanke, J., Reitsch, A., 1998; LeanSigma-GSK, 2001); mas, en la práctica, ello no es siempre posible. Por tal razón, se decidió corroborar -y así lo hicimos- si la bodega donde era almacenado este tipo de materiales mantenía condiciones controladas de temperatura y humedad relativa (30°C y 75%, respectivamente, según el POE CC-18). Se revisaron los registros de fabricación de 19 lotes del GSK-2809 para indagar específicamente el tiempo de espera antes de la compresión. Allí, encontramos lo siguiente:

TABLA # 5

TIEMPOS DE ESPERA ENTRE LA MEZCLA FINAL DEL GRANULADO Y LA ETAPA DE COMPRESIÓN

TIEMPO DE ESPERA (DÍAS)	% DE LOS LOTES EN ESPERA
1	42
2-3	37
4 y más	21
Total	100

Según se aprecia, el 58% de los lotes de granulado permanecía inactivo, en la bodega de producto en proceso, por un período que superó las 24 horas. Estos datos no pudieron ser equiparados con los valores de humedad residual correspondientes, puesto que, al momento de hacer la evaluación documental, ya todos los lotes habían sido procesados.

Circunstancialmente, un recorrido por el área (realizado el 04/01/2005), nos mostró un lote del GSK-2809 (orden de producción AM016-A) que permanecía desde el 10/12/04, o sea por 25 días, en espera de la etapa de compresión. Fue imposible muestrearlo para determinar su humedad residual.

Aunque no se produzca la descomposición hidrolítica de los componentes susceptibles, al aumentar el tiempo de interfase granulación-compresión, las partículas tienden a autoadherirse conformando aglomerados que obstaculizan el flujo.

3.5. PRUEBAS DE FLUIDEZ Y GRANULOMETRÍA DE LOS INGREDIENTES MP-IAC-24 Y MP-IAC-62

Para que un granulado se considere apto para la compresión debe poseer dos propiedades indispensables: buena fluidez y buena cohesión. Ambas dependen de las características físicas y mecánicas de los ingredientes de la fórmula (Lieberman, H.A., et. al., 1990; Ansel, H.C., et. al., 1999). Dado que se tenían reportes

de problemas de flujo con el granulado a nivel de la tolva, se quiso verificar hasta qué punto esta conducta había sido influida por el cambio de suplidores de MP-IAC-24 y MP-IAC-62.

Para ello, se sometieron muestras de MP-IAC-62 (suplidor nuevo y suplidor tradicional) y de MP-IAC-24 (sólo suplidor nuevo) a pruebas de fluidez y de caracterización granulométrica.

3.5.1. PRUEBA DE FLUIDEZ

Ésta define el poder de deslizamiento del material, de allí su importancia para garantizar una dosificación volumétrica precisa, rápida y homogénea. El ensayo consiste en determinar el ángulo de reposo. Este se obtiene haciendo pasar una muestra del granulado (10 g) a través de un embudo y, acto seguido, se mide el ángulo que forma uno de los lados del apilamiento cónico del material con la superficie horizontal. Entre mayor sea la fluidez, menor altura -y menor ángulo- tendrá el apilamiento. En condiciones normales, los sólidos fluyen por acción de la gravedad y por la interacción de ésta con las fuerzas de adherencia/cohesión entre partículas (Aulton, M.E., 2004).

Para la interpretación de la prueba, se consideró que una sustancia que fluye fácilmente, exhibirá un ángulo menor a 30° ; pero, si éste se encuentra entre los 30° y 50° , estaremos ante un flujo difícil; en tanto que, si es mayor a 50° , se concluirá que

el material no fluye (*Brittain, H.G., 1995*). Veamos qué sucedió al analizar las muestras:

TABLA # 6

DETERMINACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO EN MUESTRAS DE MP-IAC-24 Y MP-IAC-62

INGREDIENTE (CÓDIGO)	SUPLIDOR	ÁNGULO DE REPOSO	COMENTARIO
MP-IAC-62	Tradicional	45°	Flujo difícil
	Nuevo	61°	No hay flujo
MP-IAC-24	Nuevo	55°	No hay flujo

Según los datos, el ingrediente MP-IAC-62 del suplidor tradicional ya presentaba un flujo difícil; el cambio de suplidor exacerbó el problema, puesto que ahora se tenía un material que no mostraba flujo alguno. A la par, el ingrediente MP-IAC-24 del suplidor nuevo se conducía de la misma manera.

Ahora bien, ¿cómo podría afectar el resultado final la presencia (invariable) de dos componentes que no fluyen? Lo veremos más adelante.

3.5.2. PRUEBA DE CARACTERIZACIÓN GRANULOMÉTRICA

Ésta se llevó a cabo mediante el uso de tamices con grado variable de abertura, a través de los cuales se hizo pasar 25 g de muestra. Se utilizaron tamices # 60, 80, 100, 120, 200 y 325 mesh (hilos/pulg²). Apilados uno sobre otro, fueron sometidos a

vibración por un periodo de 15 minutos, lo cual permitió la segregación de las partículas de acuerdo con sus dimensiones (Brittain, H.G., 1995). Se pesó la fracción de la muestra retenida en cada uno y, acto seguido, se calculó el porcentaje de retención correspondiente. Esto permitió obtener la distribución porcentual de las partículas en la muestra, según su tamaño, y, asimismo, el % p/p de partículas finas (ver tabla #7).

Al consultar los POEs para el análisis de la materia prima, se encontró que no existían especificaciones granulométricas para el MP-IAC-62 (POE CC-5-135) ni para el MP-IAC-24 (POE CC-5-131). Únicamente se disponía de esta información para el MP-IAC-06 (POE CC-5-79), el MP-EXC-07 (POE CC-5-149) y el MP-EXC-12 (POE CC-5-110).

Otro hecho a destacar es que la documentación tampoco hacía referencia a lo que GSK consideraba como "partículas finas" con respecto a la materia prima ni tampoco al granulado final. En consecuencia, la interpretación que, en este sentido, dimos a los resultados de las pruebas de tamizaje (provenientes del estudio de validación) se soportan sobre una decisión que, arbitrariamente, adoptamos para así facilitar el avance del proyecto. En adelante, se consideró como "partículas finas" a todas aquéllas que fueran retenidas por los tamices con numeración igual o superior a los 200 mesh y, por supuesto, a las que alcanzaran la cubeta de

residuo (R). Por estandarización, se sabe que un tamiz #200 retiene partículas cuyo diámetro sea igual o mayor a las 74 μ . La siguiente tabla presenta los resultados comparativos con los valores obtenidos durante el estudio de validación:

TABLA # 7
PORCENTAJE DE PARTICULAS FINAS EN MUESTRAS DE MP-IAC-24
y MP-IAC-62

INGREDIENTE(CÓDIGO)	SUPLIDOR	% p/p DE PARTICULAS FINAS	
		ESTUDIO PREVIO DE VALIDACIÓN	ESTUDIO ACTUAL
MP-IAC-62	Tradicional	24.26	21.14
	Nuevo	58.25	58.90
MP-IAC-24	Tradicional	92.59	N.D.
	Nuevo	83.10	78.99

N.D.: No disponible en las bodegas.

Como se puede apreciar, el porcentaje de partículas finas se duplicó al cambiar el suplidor de MP-IAC-62 (desde un 21.14% hasta un 58.90%). Los resultados de validación asimismo lo reflejaban (24.26% vs 58.25%). En su entrevista, los operarios manifestaron haber percibido este hecho desde el momento en que se implementó el cambio; para ellos, el ingrediente MP-IAC-62 era ahora mucho más "polvoso" y tendía a formar "grumos".

Cabe destacar que, durante las pruebas de tamizaje, se pudo notar un hecho inusual: las partículas de ambas sustancias se escapaban durante la vibración del cernidor. Al calcular el porcentaje de

pérdida, se obtuvo un 6.75% para el MP-IAC-62 y un 4.36% para el MP-IAC-24.

Esto evidenciaba cómo una modificación en las características granulométricas de alguno(s) de los ingredientes de la fórmula tenía sus secuelas en la conducta reológica del granulado. Ya expresamos que la fluidez de los sólidos depende, entre otros, de su fuerza de cohesión, así como también de su porosidad y del tamaño de las partículas. Cabe esperar, entonces, que un exceso de partículas finas incremente la fricción entre ellas ocasionando un flujo heterogéneo durante la operación de la tableteadora (*Ansel, H.C., et. al., 1999*).

3.6. PRUEBAS GRANULOMÉTRICAS Y DE FLUIDEZ DEL GRANULADO

La granulación tiene como meta la transformación de partículas primarias en agregados sólidos, más o menos resistentes y porosos, denominados "gránulos". No constituye una simple operación de mezclado de polvos. En efecto, durante la fabricación de tabletas, los gránulos son un estado intermedio del cual depende no sólo la eficiencia del proceso de compresión sino también las propiedades biofarmacéuticas del producto terminado (*Shargel, L., Kanfer, I., 2004; Hickey, A.J., Gaderton, D., 2001*).

Los ensayos que detallamos enseguida son indicadores de la idoneidad del granulado así obtenido. Para tal efecto, se muestreó

al producto en proceso justo antes de pasar a la etapa de compresión. El motivo: en este punto, se espera que el granulado posea los atributos de fluidez y de cohesión suficientes para que las tabletas puedan comprimirse, con un mínimo de pérdida del material.

3.6.1. PRUEBAS GRANULOMÉTRICAS DEL GRANULADO

Como no se disponía de las especificaciones granulométricas del granulado del GSK-2809, se procedió a realizar las pruebas de tamizaje a 16 lotes del producto, fabricados entre los meses de octubre y diciembre de 2004. Nos interesaba comprobar si existía reproducibilidad en los resultados.

El ensayo se efectuó depositando en el cernidor una muestra de 25 g de granulado (listo para comprimir) y haciéndola pasar a través de los tamices # 60, 80, 100, 120, 200 y 325. Por último, se calculó el % p/p de partículas finas; es decir, aquéllas cuyo diámetro fuera igual o menor a 74 micras. Lo que descubrimos fue sorprendente:

TABLA # 8
 PORCENTAJE DE PARTICULAS FINAS EN EL GRANULADO CORRESPONDIENTE A 16 LOTES
 DEL GSK-2809

ORDEN DE PRODUCCIÓN	% p/p DE PARTICULAS FINAS
DL900	32.91
DL901	22.73
DL906	23.60
DL909	21.84
DL921	29.07
DL924	21.02
DL927	25.10
DL928	23.84
DL933	40.98
DL938	37.53
DL993	32.85
DL994	34.49
AM005	25.49
AM006	24.33
AM011	31.25
AM146	27.45

Aunque se reconoce que dos determinaciones muy raramente van a resultar idénticas, cuando se detecta variabilidad entre los datos, hay que juzgar si las diferencias observadas son esperadas o anormales.

Justo, ése era nuestro caso. Frente a tal dilema, inferimos que algo inadvertido podía estar sucediendo durante el procesamiento del granulado, o más específicamente, en el momento de la mezcla final. No era justificable que si se seguía el mismo procedimiento, si se utilizaban materiales de los mismos proveedores y si los mismos operarios eran responsables de la tarea, las cifras obtenidas no fueran comparables entre sí. Es posible lograr una mejor percepción de la falta de

reproducibilidad entre lotes consultando los Anexos I y II.

Observe:

- El % de retención en cada uno de los tamices y la extensa variabilidad entre los datos, sobre todo en el % de partículas finas. Estadísticamente hablando, la "variabilidad" involucra la incapacidad para poder predecir un resultado. Es más, puede decirse que la calidad es la ausencia de variación y que ésta, a su vez, representa una amenaza constante para las organizaciones (*Hanke, J., Reitsch, 1998*). Pero, dentro de este contexto, ¿con cuánta amplitud se podía admitir variabilidad en el proceso en estudio?. La respuesta se quedó temporalmente en el suspenso.
- La distribución asimétrica positiva que exhibía la población de partículas; es decir, la frecuencia (%) más alta se presentaba hacia los gránulos con mayores dimensiones. Aunque no todas las poblaciones de partículas se caracterizan por tener una distribución normal (simétrica) de sus tamaños, en este caso - como ya se comentó- la corporación no tenía documentadas las especificaciones granulométricas del GSK-2809.

Este hecho dificultó el manejo estadístico de la información, al punto que, con la información recopilada, nos fue imposible marcar una tendencia específica en la distribución porcentual de las partículas del granulado.

Aún así, quisimos determinar si el porcentaje de partículas finas para el lote DL933, o sea 40.98%, podía considerarse un valor extremo (outlier) rechazable. De modo que aplicamos la Prueba de Dixon's, para valores mayores al resto, con 16 observaciones. Utilizando un nivel de significancia del 1%, se obtuvo un valor G calculado de 0.3556 frente a un valor crítico de 0.559. Entonces, se concluyó que el valor extremo (40,98%) no debía ser excluido del resto.

Complementariamente, los % de partículas finas que aparecen en la tabla # 8 también fueron tratados para obtener los siguientes estimadores:

TABLA # 9
PORCENTAJE DE PARTÍCULAS FINAS EN EL GRANULADO SECO DEL GSK-2809
RESUMEN ESTADÍSTICO

ESTADÍGRAFO MUESTRAL	VALOR CALCULADO
Media aritmética	28.40 % de partículas finas
Desviación estándar	5.99 % de partículas finas
Cociente de variación	21.08%
Máximo	40.98% de partículas finas
Mínimo	21.02% de partículas finas

El coeficiente de variación obtenido (21.08%) -aunado a lo anterior- nos sugirió que, en efecto, había un problema declarado en el proceso.

Al explorar los registros de fabricación correspondientes, se encontró que existían diferencias interindividuales (entre

diferentes operarios) e intraindividuales (un mismo operario en diferentes momentos), en cuanto a las características granulométricas obtenidas en la mezcla final. Evidentemente, había problemas con la robustez del proceso y, con mucha probabilidad, la corporación aún no se había percatado de ello. En efecto, el granulado era puesto a prueba al intentar comprimirlo y no antes de ese momento. La determinación de la humedad residual era el único control que solía aplicársele antes de alcanzar dicha etapa.

Aunque todos los procesos producen resultados que varían de una unidad a otra, la preocupación más importante en la tarea de controlar la calidad es, precisamente, reconocer si la variabilidad observada es aleatoria o, en su defecto, atribuible³. Si ésta es pequeña y de magnitud estable, podemos tomarla como un indicador de buena calidad; pero, si es altamente variable o si el patrón de cambio se altera de pronto, hay que detenerse, verificar las partes y los ensambles, e instaurar una acción correctiva cuanto antes (*Hanke, J., Reitsch, A., 1998; Vilá, J., J.L., 2001*). Este mismo principio se aplica al aseguramiento de la calidad de productos y servicios.

³ Las causas atribuibles son acciones que se pueden detectar, reducir y hasta eliminar sin la modificación del proceso, puesto que no son parte de su diseño. En tanto, la variación aleatoria es inevitable, indetectable, de naturaleza probabilística e imposible de ser eliminada por completo.

Queda claro que no estábamos evaluando al GSK-2809, ya que existen suficientes evidencias que certifican la calidad del producto terminado. Más bien, hemos abordado una parte específica de su proceso de manufactura con la intención de aclarar el origen de una merma fuera de límites. En este punto entró en consideración el factor humano.

Pensamos, entonces, que la variabilidad observada podría centrarse en tres supuestos:

- Que los procedimientos no se estuvieran desarrollando al pie de la letra; es decir, paso a paso, como lo estipulaban los registros de fabricación.
- Que no todos los datos que aparecen en dichos registros obedecieran fielmente a lo que, en su momento, habían señalado los controles.
- Que el personal no estuviese aplicando las recomendaciones emanadas de validaciones concurrentes del proceso.

Lo primero podría deberse a: el agotamiento físico y/o mental de los operarios, la desmotivación ocasionada por la rutina, y al hábito de confiar en la memoria en lugar de leer la documentación (antes, durante y después de realizada cada fase de la operación). El segundo supuesto obedecería, más bien, a la práctica de registrar los datos extemporáneamente y no justo cuando se generaba la información. En tanto que, el tercero, podría ser el

resultado de la falta de retroinformación acerca del plan de mejoramiento del proceso.

Por ejemplo: el estudio realizado por la corporación -al cual ya nos referimos en el inciso 1.1.- recomendaba vigilar que, para el GSK-2809, el tiempo de secado y el amperaje, fuera de 20 minutos y 44 amperios, respectivamente. Sin embargo, al explorar los registros de fabricación de diez lotes del producto, se determinó que el tiempo de secado utilizado oscilaba entre los 17-20 minutos, en tanto que el amperaje variaba entre los 43-44 amperios (en apego a lo estipulado en el Registro de Fabricación).

Y es que las fases de granulación húmeda y secado -aún antes, desde la pesada de los ingredientes, entre ellos el agua- implican numerosas manipulaciones, algunas muy delicadas. Encontramos cinco puntos críticos que reclaman un seguimiento cuidadoso:

- Los controles en proceso, tales como: la humedad residual del granulado, el tiempo de mezclado, el tiempo de secado, el amperaje, etc.
- Las proporciones, el orden, el momento y la manera de incorporación de los ingredientes a la mezcla.
- Los pasos de cernido, previos al mezclado.
- La similitud procedimental entre las 6 tandas de pre-mezclado¹⁹.

¹⁹ Las operaciones de granulación húmeda y secado se llevan a cabo en 6 tandas separadas y secuenciales, en consideración a la capacidad del mezclador-amasador, a la homogeneidad deseada en la mezcla y, además, para evitar la segregación de los ingredientes.

□ La incorporación de los últimos ingredientes a la mezcla final (en su orden: MP-IAC-24, MP-IAC-62, MP-EXC-15, MP-EXC-34, MP-EXC-12 y MP-EXC-16).

Este último aspecto planteó una nueva necesidad: determinar cómo variaba el porcentaje de partículas finas una vez que se consolidaba la mezcla final. Teóricamente, se sabe que cierta proporción de "fino" puede resultar de interés para asegurar un llenado más homogéneo de las matrices (*Le Hir, A., 2004; Vilá J., J.L., 2001*). Así, fueron muestreados 5 lotes, antes y después de obtenida la mezcla final, y se procedió a hacer la prueba de tamizaje utilizando las mallas #60, 80, 100, 120, 200 y 325. Se encontró lo siguiente:

TABLA # 10
PORCENTAJE DE PARTÍCULAS FINAS ANTES Y DESPUÉS DE PREPARAR LA MEZCLA FINAL DEL GSK-2809

ORDEN DE PRODUCCIÓN	% (p/p) DE PARTÍCULAS FINAS		
	ANTES DE LA MEZCLA FINAL	DESPUÉS DE LA MEZCLA FINAL	INCREMENTO (%)
DL993	19.58	32.85	13.27
DL994	8.44	34.49	26.05
AM005	12.84	25.49	12.65
AM006	4.49	24.33	19.84
AM011	12.40	31.25	18.77

Nótese las diferencias detectadas, en ambos momentos, por separado, entre los cinco lotes. Del mismo modo, los resultados antes y después de la mezcla final (para un mismo lote), mostraban

cómo había aumentado el porcentaje de partículas finas en la etapa conclusiva. Quisimos corroborar si estadísticamente dicha diferencia era significativa o no.

Para ello, aplicamos la prueba t de Student como estadígrafo de prueba. Nuestra hipótesis nula planteaba que no existía diferencia en el porcentaje de partículas finas, calculadas antes y después de la mezcla final. Se trabajó con 8 grados de libertad y un nivel de significancia de 0.05. Obtuvimos un $t_{\text{crítico}}$ de 2.306 y un t_{obtenido} de -4.6867. El resultado fue concluyente: Con un $\alpha=0.05$, se rechazó la hipótesis nula; por ende, sí existían diferencias significativas en el porcentaje de partículas finas, antes y después de la mezcla final.

De ello se dedujo que este último paso era, en efecto, sensitivo: al final, el granulado adquiriría atributos inconvenientes para la fase de compresión. Veamos ahora qué aportaron, al respecto, las pruebas de fluidez o reología.

3.6.2. PRUEBAS DE FLUIDEZ DEL GRANULADO

Para esta prueba se utilizaron 9 lotes, fabricados entre diciembre 2004 y febrero 2005. En contraste con los ensayos de fluidez practicados con antelación a la materia prima, en esta oportunidad interesó conocer la diferencia que, en este mismo sentido, existía entre el pre-mezclado y la mezcla final.

En especial, nos preocupaba la posibilidad de que la adición de los ingredientes MP-IAC-24 y MP-IAC-62 a la mezcla final -por las características granulométricas ya descritas en el inciso 3.5.2.- repercutiera negativamente en el comportamiento reológico del granulado.

A la par de la determinación del ángulo de reposo, en esta oportunidad también se calculó el factor de flujo o de deslizamiento, "f". El rol protagónico lo representó el MP-EXC-16, un ingrediente extragranular cuya función era actuar como agente antifricción y antiadherente. Para ello, se colocó una muestra de 25 g del granulado (con el ingrediente MP-EXC-16 y otra similar, pero sin éste) en un embudo y, acto seguido, se permitió la salida de la masa pulverulenta durante un período de 10 segundos. La cantidad de ambas muestras que logró salir del embudo fue pesada y luego se calculó "f", a partir de la razón del peso del granulado con MP-EXC-16 (mezcla final) entre el peso del granulado sin MP-EXC-16 (pre-mezclado). Para su interpretación, se adoptó el criterio de que, a mayor valor de "f", mejores serían las características de flujo del granulado. Teóricamente, un factor de deslizamiento igual o mayor a 1.0 es deseable para que el sólido exhiba una conducta reológica satisfactoria (Le Hir, A., 1995; Aulton, M.E., 2004). A continuación, lo sucedido:

TABLA # 11
 PRUEBAS DE FLUIDEZ DEL GRANULADO DEL GSK-2809
 Y EL EFECTO DE LA MEZCLA FINAL

ORDEN DE PRODUCCIÓN	ÁNGULO DE REPOSO (°)		FACTOR DE FLUJO "f"
	PRE-MEZCLADO	MEZCLA FINAL	
DL993	34	36	0.3045
DL994	35	45	0.1886
AM005	37	41	0.2998
AM006	34	46	0.3214
AM011	37	46	0.2974
AM119	35	36	0.8672
14145	42	48	0.3382
14146	45	49	0.4117
14153	45	49	0.4080

Al observar el ángulo de reposo obtenido (que se situaba entre los 34° y 49°), se interpretó que tanto el pre-mezclado como la mezcla final exhibían un flujo difícil. Incluso, la incorporación de los últimos ingredientes en la mezcla final agudizaba el problema, ya que, en los todos los lotes, se notó un incremento en el ángulo de reposo con respecto al observado en el pre-mezclado. Esto podría explicarse por el hecho de que, en la última fase, se depositaban en el mezclador en V varios ingredientes con predominio de partículas finas, entre ellos el MP-IAC-24 y el MP-IAC-62. Con relación al factor de flujo, el mismo resultó desfavorable en los nueve casos.

Luego de integrar todos estos hallazgos, la relación causa- efecto nos pareció evidente. Los sólidos que tienen dificultades para fluir:

- Generalmente, exhiben un alto porcentaje de partículas finas.
- Tienden a formar aglomerados.
- Se atascan en el canal de alimentación de la tableteadora.
- Ocasionan un llenado volumétrico irregular de las matrices, produciendo tabletas con peso y dosificación variables.
- Suelen ocasionar paros de máquina constantes.

Había llegado el momento de aclarar el nivel de compromiso de las máquinas tableteadoras sobre la eficiencia del proceso. Veamos.

3.7. EL EQUIPO DE COMPRESIÓN

La etapa de compresión se desarrollaba en sólo dos máquinas: la Riva-1 y la Riva-2. Ambas cuentan con 33 punzones, operan a 40 rpm y tienen un rendimiento de 55 kg/h de granulado. Aunque el 53% de los lotes estudiados fueron procesados en la primera, el problema con la merma se presentaba indistintamente al utilizar ambos equipos.

Los reportes de mantenimiento indicaron que el 58% de los paros de máquina se habían presentado durante las tres primeras horas del proceso, en ciertos lotes con interrupciones reincidentes. Esto quiere decir que una etapa que, en promedio, podría tomarse unas 12 horas de trabajo continuo, era capaz de extenderse hasta por más de 24 horas. Es de suponerse que, bajo tales circunstancias, la planificación de la producción se trastocaba y que el tiempo

productivo de la(o)s operaria(o)s también se veía comprometido. Considérese que las fallas en las maquinarias, los cambios imprevistos de las asignaciones y, eventualmente, la modificación de los procedimientos habituales o de las condiciones de bioseguridad en el área de trabajo, podrían causar inseguridad y/o desmotivación en el personal. Por ejemplo:

- Alimentar a la tableteadora con una palqueta de acero inoxidable, en lugar de valerse de transferencia por medio de tuberías neumáticas.
- Cernir el producto a granel, por métodos manuales, para así removerle el exceso de polvo fino.
- Realizar ajustes mecánicos repetitivos, inclusive durante el ciclo de producción de un mismo lote.

Operaria(o)s y mecánicos coincidían en que el GSK-2809 era un producto especial dentro de la planta. Y aunque, por momentos, los constantes paros podían hacerlos sentirse derrotados, rápidamente se reincorporaban para hacer lo necesario y continuar con la faena.

Cerca de una decena de otros productos eran procesados en las mismas tableteadoras, pero el desfase de la merma era un evento característico del GSK-2809. Fue así como descartamos la posibilidad de que dicho problema se debiera, al menos primordialmente, a las máquinas de compresión.

RESUMEN

1. El desglose de la merma generada durante la fabricación de 19 lotes del GSK-2809 permitió puntualizar que el mayor porcentaje de pérdida se presentaba durante la fase de compresión (1.76%), seguida por las fases de granulación húmeda y acondicionamiento (con un 0.87% y 0.38%, respectivamente). Esto contra un 3.81%, que es la merma presupuestada por la corporación.
2. El "tiempo estándar" definido como el período que se requiere para que un operario, plenamente cualificado y trabajando a un ritmo normal, lleve a cabo una operación específica (*Flores, N., Sánchez, V., 2003*) fue estimado también en base a los registros de fabricación de esos 19 lotes. De hecho, nos resultó difícil evaluar, a un ritmo normal, el ciclo productivo del GSK-2809; aún así, intentamos determinar la trascendencia de un problema aparentemente técnico sobre la productividad de la mano de obra. Fue notoria la irregularidad en el tiempo consumido, sobre todo en las etapas de compresión y de acondicionamiento. Los constantes paros de máquina, aunado el hecho de que los registros no se hacían en horario militar, dificultaban todavía más la estimación. Por ejemplo: durante la compresión del lote con registro de producción DL905, la tableteadora tuvo que ser detenida en cuatro ocasiones y esto representó un costo de operación, posiblemente no contemplado en el presupuesto. Los resultados fueron los siguientes:

TABLA # 12
 TIEMPO ESTÁNDAR PROMEDIO PARA LA FABRICACIÓN DE UN LOTE DE 360 kg DE
 GSK-2809

ETAPA	TIEMPO ESTÁNDAR PROMEDIO (h)
<input type="checkbox"/> Pesada de los ingredientes	6.8
<input type="checkbox"/> Granulación húmeda, secado y mezcla final	6.2
<input type="checkbox"/> Compresión	11.2
<input type="checkbox"/> Acondicionamiento	34.3
TOTAL	58.5

3. El efecto del factor humano y su grado de apego a la documentación vigente acerca del GSK-2809 son otros elementos no menos importantes. Y es que el éxito atribuible a todo proceso de fabricación resulta de la integración de tres factores:

- Que el operario se encuentre cualificado para la tarea: Es decir, que posea (y cultive) los conocimientos, las habilidades, las destrezas y las actitudes requeridas para realizar su trabajo de manera sistemática y consistente. Cuando surge un problema de producción, este personaje se constituye en el elemento clave, en virtud de la experiencia ganada tras haber repetido muchísimas veces un mismo procedimiento. Es el capital humano al servicio de la organización: nadie mejor que él reconoce cuando algo no está funcionando a satisfacción y, probablemente, tampoco nadie supere su intuición para cuestionar las realidades de su entorno.
- Que el registro de fabricación sea acatado al 100% por el operario: Esto significa leer-actuar-verificar, cuantas veces sea necesario. Si bien dicho documento es el resultado de un

extenso período de investigación, el mismo debe ser entendido por el operario como su principal herramienta para perseguir cotidianamente la calidad. Como valor agregado, el registro de fabricación es también un archivo de datos históricos acerca del producto y así, un valioso insumo para futuras investigaciones. Esto obliga al operario a registrar correcta y cabalmente la información solicitada a medida (y no después) que se desarrolla la actividad. Del mismo modo deben proceder las verificaciones de los supervisores de planta.

- Que el operario sea formado, supervisado, apoyado y retroinformado con regularidad: Sólo con una inducción activa al puesto, una supervisión permanente y un sólido programa de educación continua podrá reducirse la variabilidad en los procesos y, por consiguiente, en la calidad del producto terminado. Los trabajadores deben dejar de depender de la supervisión para lograr y mantener esa calidad. Por ende, a los gerentes les corresponde abrir un espacio -en medio de las tareas cotidianas de producción- para que aquéllos: intercambien sus experiencias, adquieran nuevos conocimientos, busquen soluciones viables a los problemas que les aquejan y aporten su talento, sus energías y su compromiso con el plan de mejoramiento.

Uno de los aspectos que más nos llamó la atención, casi desde el inicio del proyecto, fue la cultura de "trabajo en equipo" que

se vive en GSK-Panamá. La solidaridad es el puente más corto para mantener en alto la productividad y, obviamente, esto se logra a través de una alta cuota de sacrificio personal, independientemente del rol que se desempeñe dentro de la organización. En las entrevistas, se percibía que el problema con el GSK-2809 les pertenecía a todos y que cada miembro del equipo aportaba según sus potencialidades y su nivel de motivación.

4. Al evaluar la dirección del flujo de materiales, se determinó que la ruta establecida era lógica y satisfactoria. Eventualmente, se presentaban demoras en la entrega de los pedidos, pero las devoluciones hacia las bodegas operaban de manera oportuna. Aunque el cuarto de procesamiento del agua se encontraba fuera de las áreas productivas, ya se avanzaba en la validación del suministro a través de ductos directamente hacia el cuarto de granulación húmeda. En un tiempo perentorio, dicho sistema podría activarse y así permitir que el agua purificada pueda pesarse (e incluso verificarse) in situ, evitándose la variabilidad en este paso.
5. El cambio de suplidores de los ingredientes MP-IAC-24 y MP-IAC-62 fue una decisión corporativa que tuvo consecuencias, al inicio, imprevisibles. Un proceso de validación conducido a la luz de una serie de pruebas físico-químicas, todas con

resultados satisfactorios, dio paso expedito a dos materias primas con orígenes diferentes a las acostumbradas. Involuntariamente, se habían obviado los ensayos de reología, cuyos resultados no hablan de la calidad (químicamente hablando) de los materiales sino, más bien, de su facilidad de flujo cuando éstos actúan dentro de las maquinarias. El hecho de que ambos ingredientes se incorporaban a la mezcla en la última fase de la granulación -una vez obtenido el granulado seco- confluyó con el hallazgo de que el porcentaje de partículas finas en el granulado aumentaba justamente en este momento. Así, se llegó a la conclusión de que la conducta irregular del granulado, durante la compresión, comprometía también la variación en los atributos granulométricos, particularmente de una de las sustancias: el MP-IAC-62. Las pruebas de reología demostraron que el mismo no fluía, lo cual, aunado a su notable poder de autoadhesión, provocaba que se formaran aglomeraciones y costras. Luego, sobrevinía el atascamiento del canal de alimentación, el desgaste y elevación del teflón y, finalmente, la fuga masiva del granulado.

6. Aunque el cambio de suplidores para el MP-IAC-24 y el MP-IAC-62 fue implementado sin complicaciones- en otros países en donde GSK tiene presencia, hay que resaltar que Panamá, al encontrarse situada en la zona climática IV (*Comité de Expertos de la OMS, Informe 34, 1996*), posee las desventajas propias de las regiones

con clima cálido ($30 \pm 2^\circ\text{C}$ de temperatura) y húmedo ($70 \pm 5\%$ de humedad relativa). Bajo el supuesto de que en GSK-Panamá operasen los medios para garantizar que dentro de la planta de producción- las condiciones sean más nobles, no podemos obviar las agresiones del medio ambiente externo a los edificios ni su influencia sobre lo que acontece dentro de ellos.

7. La evaluación integral de las evidencias demostró la falta de reproducibilidad entre lotes del GSK-2809 procesados por diferentes operarios y, aun, entre distintos lotes elaborados por el mismo operario, pero en diferentes oportunidades. Dichas fluctuaciones se observaron tanto en la distribución de las partículas del granulado, según su tamaño (Anexos I y II) como en la merma global del proceso (tabla # 13).

TABLA # 13
MERMA GLOBAL DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DEL GSK-2809 EN LOTES FABRICADOS DE OCTUBRE A DICIEMBRE DE 2004

PRESUPUESTADA		OBSERVADA			
		MÍNIMO (Orden de Producción DL937)		MÁXIMO (Orden de Producción DL900)	
%	kg	%	kg	%	kg
3.81	13.71	0.88	3.18	6.13	22.06

Nótese la gran diferencia existente entre los valores mínimo y máximo observados. Si fue posible lograr una pérdida tan baja (por el orden del 0.88%), ¿cómo se justificaría entonces que, bajo las mismas condiciones, pero en otro momento, se haya desbordado el resultado hasta alcanzar un valor de 6.13%?

Este hallazgo nos sirvió como fundamento para solicitarle a la corporación su vistobueno para la realización de un taller con la participación de los operarios y sus supervisores. La intención era que los resultados de esta última actividad fueran integrados al presente informe. La propuesta no logró cristalizar dentro del término previsto. Ver Anexo III.

8. Lo actuado hasta ese momento sugería que la raíz del problema descansaba en el último paso de la etapa de granulación húmeda (preparación de la mezcla final). En dicho punto se obtenía un granulado bastante fino, cohesivo y con una conducta reológica variable. El efecto inmediato: un proceso de compresión extremadamente difícil, lo cual se traducía en una dosificación y peso irregular de las tabletas, paros de máquina constantes, además de una merma caracterizada por persistentes altibajos con referencia al valor presupuestado. Las medidas adoptadas por el Departamento de Mantenimiento, representaban un paliativo que consumía un tiempo y esfuerzo notables para la organización, pero que no había logrado corregir de manera definitiva el origen subyacente del problema. Como se sospechó desde un principio, éste obedecía a causas multifactoriales; algunas de ellas podrían ser difíciles de manipular.

Para mejorar la fluidez podría ser necesario adoptar tratamientos farmacotécnicos como los siguientes (Aulton, M.E., 2004):

- Modificar la textura (distribución por tamaño de las partículas) del granulado, ya que existe una distribución porcentual óptima que permite un flujo libre.
- Incorporar a la fórmula (o, en su defecto, alterar la proporción de) un regulador de flujo capaz de alterar las interacciones electrostáticas entre partículas.
- Estrechar un poco los límites de la humedad residual del granulado para así contrarrestar el efecto cohesivo que ésta le imprime al material.

Según vimos en el inciso 1.3., nada de esto sería factible para el producto. Era necesario, entonces, pensar en alternativas menos comprometedoras y de más corto alcance.

9. Fue así como en medio de entrevistas, estudio de la documentación y observación directa del proceso de fabricación del GSK-2809, se cumplió con las horas reglamentarias de la Práctica Profesional. Durante este período, logramos:

- Analizar los registros de fabricación de 19 lotes del producto en estudio (fabricados entre octubre y diciembre de 2004; es decir, nuestro período de referencia).

- Practicar pruebas granulométricas y/o reológicas a 8 lotes adicionales (fabricados entre enero y febrero de 2005).

- Realizar la presentación oral de los resultados del proyecto ante los ejecutivos y supervisores de planta.

CAPÍTULO CUARTO

CONCLUSIONES

Con el fin de lograr una presentación sistemática de los principales hallazgos y así sustentar la propuesta que corresponde, estos serán tratados en base a los cinco pilares de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF): ambiente, equipo, mano de obra, materiales y proceso.

❖ AMBIENTE

Las primeras variables en ser abordadas fueron la temperatura y la humedad relativa en los cuartos de granulación húmeda y de compresión. Se presumía que una de ellas (o ambas) podía(n) estar oscilando con respecto a los valores estipulados. Su registro se hacía necesario para determinar que las condiciones ambientales eran las adecuadas para evitar el deterioro de la materia prima, los materiales de acondicionamiento y/o los productos terminados que allí se almacenaban.

Se demostró que las mismas eran registradas rutinariamente, por medio de higrotermógrafos fijos, únicamente en las bodegas (POE CC-18).

Al darle seguimiento a dichas variables en las áreas productivas, se encontró que sólo en el cuarto de Granulación Húmeda éstas oscilaban de manera inadvertida. Aunque dichos cambios eran circunstanciales, se pensó que esto podría

comprometer las características de la materia prima potencialmente higroscópica y, presumiblemente, la calidad del granulado si este no pasaba de inmediato a la etapa de compresión. Al evaluar esto último, se encontró que independientemente de tales fluctuaciones, el granulado era capaz de mantener su humedad residual dentro de límites establecidos (1.0-2.0%) hasta el momento someterlo a la acción de las tableteadoras. Quedó claro que las medidas utilizadas para cerrar y almacenar los recipientes conteniendo las pesadas protegían a la materia prima contra las agresiones ambientales.

❖ EQUIPO

Las acciones de mantenimiento preventivo se observaron con mayor regularidad en el área de compresión (tableteadoras Riva-1 y Riva-2) que en la de granulación húmeda. A diferencia de aquella, en esta última sección se tenían cinco maquinarias en un solo recinto (el cernidor Russell, el mezclador-amasador, el molino Comili, el horno de lecho fluido y el mezclador en V), todas ellas conectadas a través de tuberías neumáticas, que se instalaban según el avance del procedimiento.

De acuerdo con los reportes, no se percibió diferencia entre las dos tableteadoras, en cuanto a su capacidad para reducir la merma. En su mayoría, los desperfectos que solían presentarse eran rutinarios, comunes a todos los productos y siempre sujetos

a la pericia del mecánico de turno. Otra cosa era la frecuencia con que se daba el evento, lo cual dependía de las características particulares del granulado. Visto así, era poco probable que el problema con la merma del GSK 2809 involucrara, al menos primariamente, al equipo de compresión.

❖ MANO DE OBRA

La mano de obra comprende el esfuerzo, tanto físico como mental, que se requiere de la persona para llevar a cabo la fabricación de un producto (Poliment, F., et. al., 1998, Hickey, A. J., Caderton, D., 2001). En este caso, nos referimos a sólo tres operarios que estaban asignados específicamente al área de granulación húmeda, pero en horarios rotativos (uno solo por turno). La inducción al puesto se lograba tras un periodo de tres meses, durante el cual el novato asistía a otro compañero más experimentado. Dado que el registro de fabricación obviaba algunos detalles procedimentales, la instrucción se transmitía de un operario a otro, en base a su propia interpretación, experiencia y estilo. Los resultados de granulometría plantearon que existía cierta variabilidad entre un lote y otro; y que esto, a su vez, era la razón por la cual la merma también oscilaba. Se concluyó, entonces, que había diferencias inter e intraindividuales en el seguimiento del registro de fabricación por parte de los operarios.

En el área de compresión laboraba un mayor número de operaria(o)s, quienes rotaban incluso por la zona de acondicionamiento. Aquí las instrucciones documentadas eran más precisas, por lo cual cabían pocas posibilidades de que el personal asumiera, en lugar de actuar según lo descrito.

Todo el personal de planta participaba regularmente de acciones de perfeccionamiento sobre temas muy diversos, y no necesariamente relacionados con las BPF.

❖ MATERIALES

Para todos los lotes estudiados del GSK-2809, el reporte analítico de la materia prima (cuatro activos y siete excipientes) resultó satisfactorio. Las especificaciones granulométricas se conocían sólo para tres de los ingredientes de la fórmula, en tanto que no se encontraron las especificaciones reológicas para ninguno de ellos.

Las pruebas granulométricas y reológicas no estaban contempladas entre los ensayos habituales de calidad, ni para la materia prima ni para el granulado seco.

El cambio de suplidores para el ingrediente MP-IAC-24 y, particularmente, el MP-IAC-62, se constituyó en un elemento condicionante para el desfase observado en la merma del

producto. Esto debido, entre otras cosas, a la presencia de una mayor cantidad de partículas finas en el material provisto por el suplidor actual.

❖ PROCESO

Si bien es cierto, todo proceso evoluciona ligando a los cuatro elementos descritos con antelación: ambiente, equipo, mano de obra y materiales. Por ello, se concluyó que nos encontrábamos frente a un problema con varias aristas y que, como tal, requería ser manipulado. La calidad del producto (y del proceso mismo), entendida como parte del diseño, debe construirse desde el principio y vigilarse permanentemente para así evitar la variabilidad.

De hecho, el proceso de fabricación del GSK-2809 nos había puesto a la vista a un granulado:

- Cuyas especificaciones granulométricas y reológicas, inmediatamente antes de la etapa de compresión, estaban ausentes en la documentación oficial de GSK-Panamá.
- Que se comportaba de manera irregular e inconveniente durante la compresión, incrementando la merma más allá de lo presupuestado.

Sin embargo, existían evidencias de que, con este mismo granulado, se obtenían:

- Resultados satisfactorios a lo largo de todos los controles en proceso.
- Un producto terminado (GSK-2809 tabletas) con un reporte analítico y registro de tendencias igualmente favorables.

En conclusión, no se trataba de un problema de baja calidad del producto, sino de un proceso de compresión fuera de control y, en consecuencia, un rendimiento desacorde con las expectativas de la corporación.

PROPUESTA DE CAMBIO

Todo nos indicaba que GSK-Panamá estaba enfrentando un desafío. Para nosotros, que observábamos todo "desde afuera", podía parecer más simple evaluar posibilidades. Sugerimos un tratamiento, medianamente agresivo, en base a nueve principios fundamentales:

- Preguntarse: ¿Qué hay que hacer? (y no ¿qué se quiere hacer?).
- Definir qué le conviene a los intereses de la organización, tomando en cuenta su misión y su visión... pero antes habría que preguntarse si todos sus miembros (desde los ejecutivos hasta los operarios) las perciben del mismo modo.
- Detectar las fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas, según las políticas vigentes de la corporación.
- Centrar sus energías en las oportunidades para mejorar y no en los problemas ya existentes.
- Desarrollar planes realistas de acción, sin escatimar sus costos.
- Conducir reuniones, a todos los niveles, pero con la meta de que éstas generen resultados tangibles.
- Comunicar a sus miembros cómo y cuándo se va a ejecutar cada uno de los planes de mejoramiento propuestos.
- Asumir la responsabilidad de sus decisiones.

- Expresarse en términos de "nosotros" y no de "la corporación", para que así todos se sientan igualmente involucrados.

La primera pregunta debería guiarlos a concentrarse en una sola tarea (o, a lo sumo, dos): la más urgente, la más sencilla, la más viable y, quizás, la menos costosa. Téngase en cuenta que la fragmentación del esfuerzo podría resultar contraproducente y lesiva a los intereses de la organización. Si se inicia por algo elemental y práctico, quizás muy pronto se estará en capacidad de emprender otro objetivo de mayor alcance.

Para facilitar dicha búsqueda, listamos a continuación 14 recomendaciones, algunas de las cuales abordan aspectos generales de operación en la planta. Esta es nuestra propuesta para la reducción de la merma del GSK-2809:

1. Instalar, al menos, un instrumento registrador de humedad relativa y temperatura en las áreas de procesamiento.
2. Planificar acciones regulares de mantenimiento preventivo de todos los equipos, intercaladas con los planes habituales de producción.

3. Aprovechar estas interfases para retroinformar a lo(a)s operario(a)s, a través de discusiones grupales o exposiciones dialogadas, bajo la tutela de los supervisores u otro personal idóneo.
4. Reforzar el programa (ya existente) de Educación Continua, destinado al personal que labora en las áreas productivas. Parte de esta acción consiste en hacer un replanteamiento de la metodología vigente para la inducción al puesto. Se recomienda tornarla en un proceso más activo que integre el estudio de la documentación básica con la observación directa de las operaciones unitarias y, por último, la ejecución supervisada de las mismas.
5. Evaluar la factibilidad para la implementación de un sistema de recompensas. El propósito es mantener la motivación del personal a elevar su nivel de compromiso laboral y que, asimismo, facilite su escalada hacia posiciones de mayor responsabilidad y/o competencia dentro de la organización.
6. Rotar sistemáticamente a los operarios, por las diferentes actividades propias de su área, para así contrarrestar el efecto de la rutina sobre la productividad.

7. Considerar la contratación de, por lo menos, un operario más para el área de granulación, de manera que haya mayor amplitud en la distribución de las asignaciones. De este modo, la rotación se mantendría al margen de los días de descanso obligatorios. Se sugiere que, para estas acciones de personal, se considere el traslado de empleados que ya cumplen con otras funciones dentro de la planta y que satisfagan el perfil requerido.
8. Rediseñar los Registros de Fabricación, dotándolos de un formato más atractivo y funcional, instrucciones más detalladas y espacios suficientes para ingresar la información solicitada.
9. Asegurar que la aprobación corporativa de proveedores de la materia prima involucre no sólo la satisfacción de las especificaciones físico-químicas, sino también la conducta efectiva de cada ingrediente, en el conjunto, mientras se procesa el producto.
10. Determinar, a través de un estudio de validación cuáles son las especificaciones granulométricas, reológicas y de humedad residual que mejor satisfacen la conducta del granulado del GSK-2809.

11. Reducir, al mínimo posible, los tiempos de espera entre las etapas de granulación húmeda y compresión.
12. Reforzar el sistema de comunicación interna en la planta de producción. Por ejemplo, la instalación de un sistema de altavoces (operado desde la Sala de Supervisores) y de algún dispositivo (luz roja) en los cuartos de procesamiento, con salida a los pasillos, facilitaría la reducción de los tiempos de espera. Por otro lado, esta medida favorecería la seguridad de los empleados ante una situación de emergencia que, eventualmente, pudiese presentarse dentro de dichas áreas.
13. Anunciar (preferiblemente por escrito) a todo el personal involucrado cualquier cambio que comprometa los parámetros habituales de trabajo, así como también los resultados puntuales de investigaciones de campo realizadas dentro de la planta.
14. Uniformar, entre todos los operarios, los procedimientos de pesada y de granulación húmeda (ver Anexo III), ya que esta acción reduciría la variabilidad entre lotes.

Corresponderá a GSK-Panamá evaluar nuestras recomendaciones de acuerdo con sus propias políticas y recursos.

Hemos concluido que un granulado con flujo difícil y características granulométricas muy variables es el principal causante de la desviación observada en la merma del GSK 2809 tabletas. El exceso de partículas finas -presente en la mezcla final del proceso de granulación húmeda- incrementa la cohesividad del granulado y torna a la compresión en una operación crítica y de rendimiento incierto.

No es posible descartar la posibilidad de que variaciones ambientales inadvertidas, así como también la falta de uniformidad en el procedimiento de granulación comprometan aún más la conducta reológica del producto en proceso.

Reconocemos que el origen de la materia prima utilizada para la fabricación del GSK-2809 obedece a una política corporativa y que, como tal, es una pauta invariable. Por ello, consideramos prioritario continuar evaluando la incidencia del factor humano y del ambiente (tanto inmediato como mediato a la línea de producción) sobre la merma observada.

REFERENCIAS

1. ANSEL, H.C., et. al. (1999)
Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. VII Ed.
Lippincott: Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA.
2. AULTON, M. E. (2004)
La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas. II Ed., Imp.
Elsevier, Madrid, España.
3. BRITTAIN, H.G. (1995)
Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. New York,
USA
4. FLORES, N; SANCHEZ, V. (2003)
**Estudio de Métodos y Tiempos para el Establecimiento de
Estándares de Procesos en una Industria Farmacéutica.** Trabajo
presentado para optar al título de Lic. en Ingeniería
Industrial, Universidad Tecnológica de Panamá.
5. HANKE, J., REUTSCH, A. (1998)
Estadística para Negocios. McGraw-Hill, II Ed., México.
6. HICKEY, A.J., GADERTON, D. (2001)
Pharmaceutical Process Engineering. Marcel Dekker, Inc., NY,
USA.
7. KUEHL, R. (2000)
Diseño de Experimentos. Editorial Thompson, II Ed, México.
8. LE HIR, A. (1995)
Farmacia Galénica. Masson, S.A., II Ed., Barcelona, España.

9. LIEBERMAN, H.A., LACHMAN, L., SCHWARTZ, J.E. (1990)
Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 3, II Ed., Marcel Dekker, NY, USA
10. POLIMENT F., et.al. (1998)
Contabilidad de Costos: Conceptos y Aplicaciones. Editorial Mc Graw Hill, México.
11. PRADEAU, D. (1998)
Análisis Químico-Farmacéutico. Editorial Limusa, II Ed. México.
12. SHARGEL, L., KANFER, I. (2004)
Generic Drug Product Development. Marcel Dekker, Inc., NY, USA.
13. VILA J., J.L. (2001)
Tecnología Farmacéutica. Volúmenes I (Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas) y II (Formas Farmacéuticas). Editorial Síntesis, Madrid, España.
14. WADE, A., WELTER, P. (1994)
Handbook of Pharmaceutical Excipients. USA, II Ed.
15. COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS. (1996)
Informe 34, Ginebra, Suiza.
16. ORGANIZACIÓN Y GENPE DE GSK (2001)
LeanSigma: Manual de Herramientas. México.

ANEXOS

ANEXO I

RESULTADO DE LAS PRUEBAS DE TAMIZAJE DE DIECISÉIS LOTES DE GSK-2809 TABLETAS FABRICADOS ENTRE OCTUBRE Y DICIEMBRE DE 2004

OP TAM	DL900	DL901	DL906	DL909	DL921	DL924	DL927	DL928	DL933	DL938	DL993	DL994	AM005	AM006	AM111	AM146
60	51.05	60.67	58.78	59.07	54.24	60.51	56.24	58.17	35.2	45.56	47.14	45.59	54.58	55.96	51.62	52.14
80	7.79	7.98	8.59	8.27	8.12	9.01	8.4	8.36	9.44	8.49	8.28	8.46	9.01	9.46	8.43	8.77
100	2.97	3.27	3.3	4.48	3.56	3.57	3.92	3.26	5.04	3.44	4.51	3.71	5.16	4.91	3.2	4.46
120	5.28	5.35	4.73	6.34	4.99	5.89	6.34	6.37	9.24	4.98	7.22	7.75	5.76	5.44	5.5	7.19
200	0.64	1.84	0.49	1.22	1.1	1.51	3.49	0.58	9.42	0.43	1.92	1.95	2.79	1.56	1.04	4.72
325	17.09	11.43	13.25	12.77	15.76	12.93	15.65	14.39	20.91	21.36	17.41	18.36	14.73	11.91	17.36	16.54
R	15.18	9.46	9.86	7.85	12.21	6.58	5.96	8.87	10.65	15.74	13.52	14.18	7.97	10.8	12.85	6.19
‡ PP	32.91	22.73	23.60	21.84	29.07	21.02	25.10	23.84	40.98	37.53	32.85	34.49	25.49	24.33	31.25	27.45

OP : ORDEN DE PRODUCCIÓN

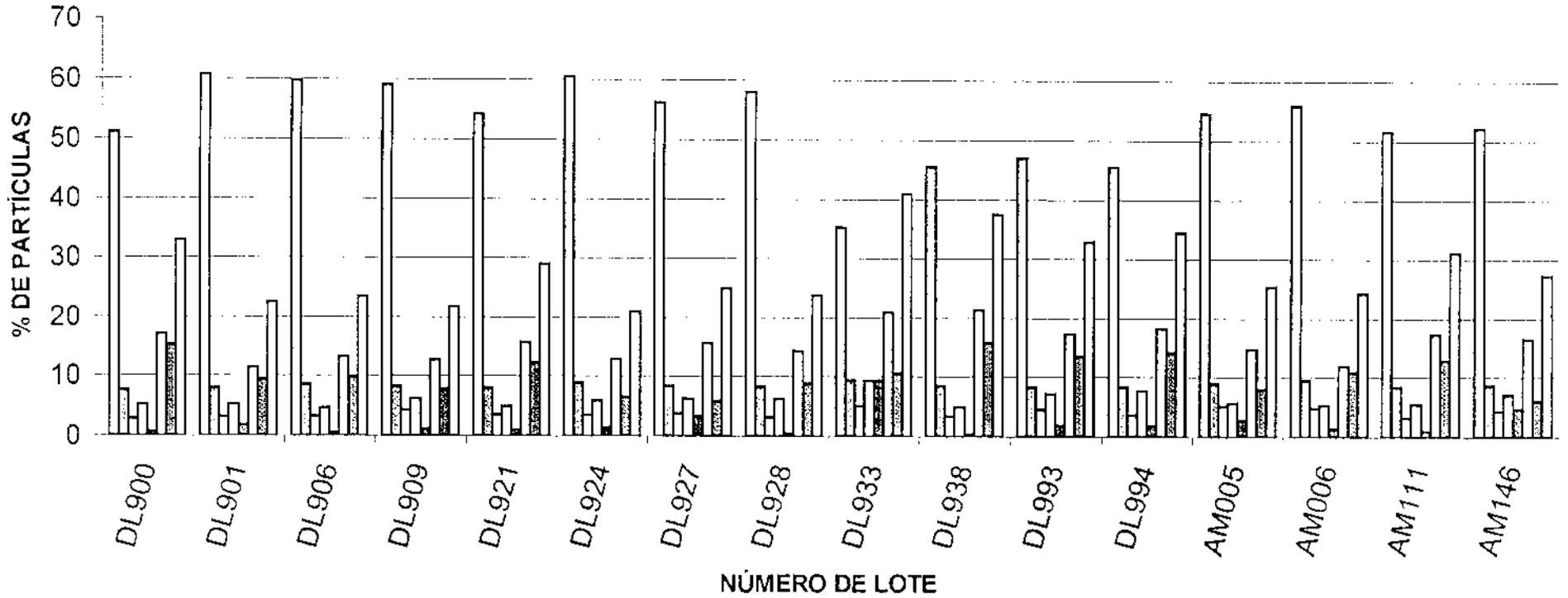
TAM: NÚMERO DE TAMIZ

R : RESIDUO

‡ PP : PORCENTAJE DE PARTÍCULAS FINAS EN EL GRANULADO SECO

ANEXO II

PRUEBAS DE TAMIZAJE DE 16 LOTES DE GSK-2809 TABLETAS FABRICADAS ENTRE OCTUBRE Y DICIEMBRE DE 2004



□ Tamiz # 60 □ Tamiz # 80 □ Tamiz # 100 □ Tamiz # 120 □ Tamiz # 200 □ Tamiz # 325 □ Residuo □ % Part. Finas

ANEXO III

TALLER DE INTEGRACIÓN:
FABRICACIÓN DEL GSK-2809 TABLETAS

OBJETIVO GENERAL:

Crear un espacio para que los operarios y los supervisores de planta intercambien sus experiencias acerca de cómo se ha venido conduciendo el proceso de fabricación del GSK-2809 tabletas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Presentar los resultados del proyecto sobre la merma del GSK-2809.
2. Discutir, en base al registro de fabricación de dicho producto, la ejecución de los procesos de granulación húmeda y secado del GSK-2809, a la luz de la experiencia de cada participante.
3. Uniformar el desarrollo de dichos procesos haciendo énfasis en la detección de los puntos críticos.
4. Recomendar pautas a seguir en aquellos puntos donde el procedimiento no esté lo suficientemente claro como para asegurar resultados consistentes.

ACTIVIDADES:

DESCRIPCIÓN	RESPONSABLE	DURACIÓN
<input type="checkbox"/> Presentación de los resultados del proyecto.	Conductor del proyecto	45 minutos
<input type="checkbox"/> Discusión del Registro de Fabricación del GSK-2809 tabletas.	Coordinador de Validación y Servicios Técnicos	1 hora
<input type="checkbox"/> Preparación para el taller.	Coordinador de Aseguramiento de la Calidad	30 minutos
<input type="checkbox"/> Taller: fabricación de un lote comercial del GSK-2809 tabletas (no incluye la etapa de compresión).	Supervisor de Producción	7 horas
<input type="checkbox"/> Evaluación de la actividad.	Coordinador de Producción	30 minutos