



P. I.Q. FRANCISCO SÁNCHEZ HERNÁNDEZ
FACULTAD DE QUÍMICA, UAEM
P R E S E N T E

La Dirección de la Facultad de Química de la UAEM, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación Profesional, en la modalidad TESINA, estará formado por:

Dr. ARMANDO RAMÍREZ SERRANO
PRESIDENTE

M. en C. FRANCISCO EUGENIO
RAMÍREZ NOGUEIRA
VOCAL

Dra. SANDRA LUZ MARTÍNEZ VARGAS
SECRETARIO

Dr. JUAN CARLOS SÁNCHEZ MEZA
SUPLENTE

Sin más por el momento le envío un respetuoso saludo.

ATENTAMENTE
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO
"2014, 70 Aniversario de la Autonomía ICLA-UAEM"


M. en A. P. GUADALUPE OFELIA SANTAMARÍA GONZÁLEZ
DIRECTORA



C.c.p. Archivo

www.uaemex.mx



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE VACUNAS INACTIVADAS
AVIARES UTILIZANDO LA METODOLOGIA DMAIC**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA:
FRANCISCO SANCHEZ HERNANDEZ

DIRECTOR DE TESINA:
DRA. SANDRA LUZ MARTINEZ VARGAS

TOLUCA, MÉXICO; JUNIO DE 2014

Índice de contenido:

Resumen	1
Introducción	3
Capítulo 1. Marco Teórico	4
1.1 Antecedentes de la empresa.....	4
1.1.1 De la terapéutica empírica a la industria farmacéutica.....	4
1.1.2 Historia de MSD y su contribución en salud animal.....	5
1.2 Vacunas.....	8
1.2.1 Clasificación, composición y características de las vacunas.....	8
1.2.2 La complejidad de fabricar vacunas.....	8
1.3 Emulsiones.....	11
1.3.1 Relevancia de las emulsiones en la industria.....	11
1.3.2 Introducción a las emulsiones y su estabilidad.....	11
1.3.3 Estabilidad de las emulsiones.....	13
1.3.4 Introducción a la teoría DLVO.....	15
1.4 Agentes tensioactivos como emulsificantes.....	16
1.4.1 Introducción a los agentes tensioactivos.....	16
1.4.2 Clases de agentes tensioactivos.....	17
1.4.3 Agentes tensioactivos en la interfase.....	18
1.5 Proceso general de fabricación de API´s y vacunas.....	20
1.5.1 Fabricación del API.....	20
1.5.2 Fabricación de vacunas inactivadas aviares.....	26

Capítulo 2. Gestión de Calidad	30
2.1 Introducción.....	30
2.1.1 Primeras estrategias para la gestión de la calidad.....	31
2.1.2 El sistema Taylor.....	31
2.1.3 La Segunda Guerra Mundial y su impacto.....	32
2.1.4 La Revolución Japonesa de la calidad y su impacto.....	32
2.2 Definición de calidad.....	33
2.3 Filosofías de calidad.....	34
2.3.1 Filosofía de Deming.....	34
2.3.2 Filosofía de Juran.....	35
2.3.3 Filosofía de Feigenbaum.....	37
2.3.4 Filosofía de Ishikawa.....	37
2.3.5 Filosofía de Crosby.....	37
2.4 Calidad ISO.....	38
2.4.1 ISO 9000.....	38
2.4.2 Comparación entre los modelos ISO 9001 e ISO 9004.....	39
2.5 Seis sigma.....	40
2.5.1 DMAIC.....	41
2.5.1.1 Definir.....	41
2.5.1.2 Medir.....	43
2.5.1.3 Analizar.....	44
2.5.1.4 Mejorar.....	46
2.5.1.5 Controlar.....	46
3. Planteamiento	48
3.1 Hipótesis.....	48
3.2 Objetivos.....	49

Capítulo 4. Metodología	50
4.1 Manufactura de vacunas inactivadas aviares.....	50
4.1.1 Fabricación.....	50
4.1.2 Llenado.....	52
4.2 Definir.....	53
4.3 Medir.....	58
4.4 Analizar.....	62
4.5 Mejorar.....	66
4.6 Controlar.....	67
Capítulo 5. Resultados	68
5.1 Resultados de la implementación de las propuestas de mejora.....	68
Capítulo 6. Conclusiones	71
Referencias bibliográficas	72
Anexos	75

Resumen

Las principales vacunas que se fabrican en una de las áreas de producción de MSD Salud Animal, empresa donde se desarrolló este trabajo son: *ND Broiler* y *ND NC WO (GNE)*. Estas son vacunas inactivadas aviares para las enfermedades de *Newcastle*; el activo farmacéutico es el antígeno que es fabricado en el área de Antígenos Inactivados de dicha empresa.

Durante la fabricación de las vacunas inactivadas aviares se generaban mermas de antígeno, la principal generación de merma se daba en la etapa de adición de antígeno al reactor, debido a las cantidades variables de éste contenidas en los *bio*-contenedores. Esto ocasionaba que algunos lotes de fabricación resultaran con cantidades sobrantes de antígeno, debido a que la cantidad real de antígeno disponible era mayor a la cantidad teórica de la fórmula estándar.

Con respecto a las cantidades sobrantes se podían tomar dos tipos de decisiones: adicionar la cantidad sobrante a la fase acuosa (esto no afectaba la calidad de la vacuna), o bien almacenar la cantidad sobrante, tomar una muestra de ésta y enviarla al departamento de Microbiología para realizarle una prueba de esterilidad y si la prueba resultaba satisfactoria, esta cantidad podía ser utilizada en otro lote de producción de vacuna. Las pruebas de esterilidad de las cantidades sobrantes implican tiempo y costos elevados.

Generalmente la cantidad excedente se adicionaba a la fase acuosa de la vacuna, esto ocasionó que en los años 2011 y 2012, se adicionara un exceso de 677.457 y 586.263 Kg de antígeno respectivamente. En la mayoría de los casos se adicionaba un excedente de antígeno debido a lo complejo que es la etapa de adición de este en la producción de vacunas inactivadas y para evitar manipulación excesiva de los *bio*-contenedores (corte y soldadura) y por el costo que representa un re-análisis del antígeno (remanentes en bolsas). Lo anterior es relevante ya que la fabricación de vacunas es un proceso aséptico y las intervenciones del personal en éste pueden afectar la esterilidad del producto.

En el presente documento se describen las propuestas que se establecieron como resultado de aplicar la metodología DMAIC, para disminuir por lo menos en un 80% la cantidad de antígeno que se adicionaba en exceso en cada lote de fabricación de las vacunas inactivadas aviares. Con

la optimización del proceso de fabricación además de reducir los costos en materiales también se logró disminuir las manipulaciones en exceso en los *bio*-contenedores (corte y soldadura).

Introducción

Para mejorar la calidad de un sistema de manufactura o servicio es necesario utilizar un enfoque formal al análisis de desempeño del sistema y a la búsqueda de formas de mejorar dicho desempeño. En este sentido, DMAIC (Definir, Medir, Analizar, Mejorar y Controlar) es la metodología de mejora de procesos usada por *Seis Sigma*, y es un método iterativo que sigue un formato estructurado basado en el planteamiento de una hipótesis, la realización de experimentos y su subsecuente evaluación para confirmar o rechazar la hipótesis previamente planteada. [1]

Como se mencionó en el primer apartado de este documento, el presente trabajo fue realizado para disminuir la cantidad de antígeno que se adicionaba en exceso durante la etapa de adición de antígeno al reactor TA2 (fase acuosa) en la fabricación de Vacunas Inactivadas (VI) aviares. Con la reducción de la cantidad de antígeno adicionada en exceso en cada lote de producción se obtendrían ahorros significativos y una disminución de la cantidad de re-análisis a cantidades sobrantes de antígeno. Dicho problema fue abordado aplicando la metodología DMAIC.

Para abordar las propuestas de optimización del proceso de síntesis de vacunas inactivadas aviares, en el Capítulo 1 se abordan antecedentes de la empresa y conceptos teóricos necesarios para el desarrollo de las propuestas de optimización, posteriormente un capítulo de gestión de calidad. En los siguientes apartados se incluyen la justificación del trabajo, la hipótesis planteada al inicio de éste y los objetivos. En el Capítulo 4 se desarrolla la metodología a seguir para la optimización del proceso de producción de las vacunas inactivadas aviares, partiendo de un análisis del proceso. En el siguiente apartado se muestran los resultados que se lograron y al final se incluyen las conclusiones de este trabajo.

Capítulo 1. Marco Teórico

1.1 Antecedentes de la Empresa

1.1.1 De la terapéutica empírica a la industria farmacéutica

La historia de producción de medicamentos o remedios en el país es muy extensa y no se sabe con exactitud ni quiénes ni cuándo la empezaron a hacer; la información más antigua que se tiene se puede encontrar en la cultura Tolteca antes de la conquista española. A esta cultura se le conoce como la madre de todas las culturas y la sociedad mexicana heredó sus principios mágico-religiosos y sus conceptos de salud-enfermedad. La interpretación de la enfermedad fue un enorme reto para los indígenas de la época y al enfrentarse a ella buscaron todos los remedios para vencerla, llegando a establecer un registro de plantas, animales y minerales. [2]

En la ciudad de Teotihuacán se puede encontrar un mural donde se plasmaron escenas relacionadas con la farmacia y la medicina. Los aztecas, además de ser notables guerreros, también conocían las hierbas medicinales y ejercían la medicina. Los denominados *papiani-panamacani* eran los herbolarios y los recolectores de plantas que vendían sus productos y los boticarios llamados *panamacoyocan* vendían productos en su casa y cultivaban las plantas haciendo experimentos y observaciones con ellas (Ver Figuras 1.1. y 1.2). En este sentido en la región maya se tienen registros de la existencia de personas denominadas *Ah Men* conocidas como hechiceros o curanderos [2].



Fig. 1.1. Los *panamacoyocan*.



Fig. 1.2. Un *texoxotla* textil.

Fuente: Rojas, M., *Medicina tradicional de México y sus plantas medicinales*. México.

En la época colonial, la “farmacia prehispánica” fue sustituida por conocimientos traídos del viejo continente; sin embargo esta última se complementaría con los conocimientos adquiridos por los indígenas de la región, lo que permitió una evolución destacada durante esta etapa histórica. Y así transcurrieron los siglos hasta que en el siglo XIX, en el año de 1833 en México, el doctor Valentín Gómez Farías transforma la educación y establece la creación de seis instituciones de estudios superiores y diseña un plan de estudios para la cátedra de farmacia en el Colegio de Medicina en la capital del país. [3]

En este sentido, los orígenes de la industria farmacéutica en México se remontan al siglo XIX cuando Leopoldo Río de la Loza inicia la producción industrial de diversos químicos, y en paralelo a los grandes descubrimientos que ocurrieron en la terapéutica mundial, como las vacunas, los antipiréticos, el ácido acetilsalicílico, las sulfas y la penicilina a gran escala. Así en el siglo XX, en México se establecen industrias farmacéuticas como Merck & Co. Inc. (1932), Sharp & Dohme (1932), Schering Plough (1951), entre otras, siendo Sharp & Dohme pionera en México y América Latina. [4]

1.1.2. Historia de MSD y su contribución en salud animal

La historia del área de salud animal parte de una premisa esencial, que es la innovación. Las empresas farmacéuticas de productos para uso animal focalizan sus esfuerzos y recursos al descubrimiento, desarrollo y comercialización de productos innovadores para el tratamiento de enfermedades de las especies animales. Dichos productos se desarrollan bajo un concepto integral que considera no sólo la posibilidad de contaminación cruzada al ser humano y entre las mismas especies, sino también el valor que la producción de productos de procedencia animal tiene para el hombre. Adicionalmente, en el desarrollo de medicamentos y otros productos para pequeñas especies (mascotas) se considera la interrelación que sus propietarios tienen con sus mascotas y por ende, la búsqueda de su bienestar.

En particular, la historia del área de salud animal en MSD parte de los años cuarenta, cuando en Merck se desarrolla el primer producto destinado al tratamiento de la coccidiosis en aves de corral. Con este descubrimiento el área de salud animal de la compañía se estableció firmemente en el mercado y en 1955 se consolida con la primera publicación del famoso Manual Veterinario Merck. Es en 1979, cuando en Merck se crea una división separada de salud animal

y es cuando los científicos de MSD descubren y desarrollan un producto, primero en su clase, que revolucionaría el mercado de salud animal llamado "Ivermectina", antiparasitario de amplio espectro. Para 1997, Merck Agvet se combina con la división de salud animal de la compañía farmacéutica francesa Rhone Merieux (más tarde Sanofi) para crear, entre ambas y a partes iguales, una empresa que denominaron Merial.

Con el fin de permitir la adquisición de Schering-Plough en 2009 (y su división de salud animal Intervet/Schering-Plough Animal Health), MSD vendió su participación de 50% de Merial a Sanofi. Como resultado de esta fusión, Intervet/Schering-Plough Animal Health se convirtió en la división de salud animal de MSD, y se convirtió en la segunda mayor compañía farmacéutica del mundo.

Intervet/Schering-Plough Animal Health

Para hablar de los orígenes de Intervet/Schering-Plough Animal Health, hay que remontarse a los cincuenta, cuando esta división se basó en la investigación veterinaria que se llevaba a cabo para el desarrollo de las primeras vacunas de la empresa sintetizadas para combatir enfermedades de las aves de corral. Dicho desarrollo se dio en los laboratorios de Intervet, inicialmente conocida como Nobilis fundada en 1949 en Holanda. A partir del desarrollo de vacunas para aves de corral, fue posible el desarrollo de la primera inoculación de viruela aviar en 1950; después de esta inoculación siguieron varias vacunas, lo que sentó las bases para el futuro. Es en 1969 cuando Nobilis adoptaría el nombre de Intervet.

Intervet ya tenía una fuerte presencia en Europa y buscaba un alcance global, por lo que la compañía compró Inter-Continental Biologicals, que se convirtió en la filial de Intervet en Estados Unidos, donde desarrollaron una vacuna contra la enfermedad de Marek. Intervet era líder en vacunas y llegó a tener un portafolio de 17 vacunas en el mercado en un año, lo que le permitió establecerse con firmeza en el mercado norteamericano. En esos años la empresa desarrolló en paralelo productos para el manejo de la reproducción de animales de granja.

La fusión de Schering-Plough con MSD en el 2009 trajo en el ámbito de salud animal un desarrollo impresionante, siendo en la actualidad una de las dos mejores y más grandes compañías farmacéuticas de salud animal en el ámbito mundial.

Situación actual de MSD salud animal a nivel global

Actualmente, MSD Salud Animal es una empresa global, enfocada en la investigación y el desarrollo, manufactura y comercialización de una amplia gama de medicamentos y servicios veterinarios. Ofrece uno de los portafolios de productos más novedosos y extensos de la industria, para la prevención, tratamiento y control de enfermedades, para la mayoría de las especies de producción y de compañía. El objetivo de la empresa es crear valor y contribuir al éxito constante de sus clientes.

En resumen, MSD Salud Animal trabaja para ganarse la confianza de sus clientes cada día, escucha cuidadosamente a todos sus socios comerciales, mantiene la satisfacción de sus clientes y provee de productos de alta calidad y novedosos que solucionan los problemas de salud, tanto de animales de producción como de compañía.

Situación actual de MSD salud animal en México

Intervet / Salud Animal empresa líder del mercado nacional cuenta con oficinas corporativas en Interlomas, Estado de México y dos plantas de producción localizadas en Santiago Tianguistengo y Santa Clara, Estado de México.

Sitio de producción en Santiago Tianguistengo. En esta planta se tiene las siguientes áreas y productos.

- Producción de vacunas vivas e inactivadas.
- Certificación para exportar de Estados Unidos.
- Almacén y transporte de productos.
- Control y aseguramiento de la calidad.
- Capacidad para desarrollar proyectos de ingeniería.

Sitio de producción en Santa Clara. En esta planta se producen los siguientes medicamentos.

- Se produce el ingrediente activo FENBENDAZOL (única instalación autorizada para preparar el ingrediente en todo el mundo por la FDA)
- Se hace el ingrediente activo de Panacur.

1.2 Vacunas

1.2.1 Clasificación, composición y características de las vacunas

Las vacunas han sido ampliamente utilizadas para la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas en animales y en el hombre, y se dividen en dos categorías principales: vacunas vivas y vacunas inactivadas. Las vacunas vivas utilizan cepas benignas de existencia natural o cepas atenuadas de patógenos vivos. Las vacunas inactivadas constan de antígenos que se componen de microorganismos inactivados íntegros o componentes específicos (subunidades) de dichos microorganismos. En el caso de los últimos, se distinguen dos tipos de vacunas inactivadas: vacunas subunidad en el caso de componentes que hayan sido obtenidos vía purificación bioquímica, o vacunas recombinantes en el caso de que los componentes aislados de los microorganismos hayan sido preparados vía tecnología recombinante [5].

Las vacunas inactivadas tienen la ventaja sobre las vacunas vivas de que esta forma de inmunización contra los patógenos no tiene riesgo de infección. El problema general percibido con el uso de vacunas inactivadas es su incapacidad para provocar una respuesta inmune que sea suficiente para protección. Por consiguiente, las vacunas inactivadas son combinadas a menudo con un adyuvante, esto es un compuesto o composición que sea capaz de aumentar la respuesta inmune general o específica en el sujeto vacunado [6].

La administración de microorganismos inactivados, o componentes de los mismos, y el adyuvante conduce a una respuesta inmune fuerte, eficaz y generalmente protectora. Uno de los adyuvantes más utilizados es una emulsión agua en aceite (w/o). Las emulsiones w/o proporcionan un sistema de dos fases para la vacuna:

- una fase acuosa en la que se puede disolver o suspender el antígeno, y
- una fase oleosa en la que se dispersa la fase acuosa como pequeñas gotitas [7].

1.2.2 La complejidad de fabricar vacunas

La síntesis de productos biológicos, incluyendo vacunas tanto para uso humano como animal, enfrentan muchos riesgos e incertidumbres únicas que hacen que el proceso completo sea sumamente costoso y extenso en tiempo si se parte desde la etapa de descubrimiento,

considerando el desarrollo, experimentación, manufactura y la logística para su comercialización.

Alguno de los principales retos que enfrenta el proceso completo de un biológico o vacuna son:

- Acceso limitado al suministro de muestras de tejido enfermo y normal, líneas celulares, patógenos, bacterias, cepas virales y otros materiales biológicos, además de estrictas regulaciones gubernamentales en más de 30 jurisdicciones a nivel global para el transporte y/o uso de los materiales necesarios.
- El tiempo asociado a la investigación y desarrollo de vacunas suele ser mayor al estimado.
- Las pruebas preclínicas y clínicas requieren gran cantidad de datos relacionados con el procedimiento de manufactura antes de que pueda iniciarse su aplicación experimental en humanos (cero tolerancias al riesgo). Dicho escrutinio es imprescindible para cada lote, tanto en su etapa de desarrollo como luego en la comercial.
- La fabricación de productos biológicos y vacunas a escala comercial es sumamente compleja y requiere el uso de tecnología innovadora para poder manejar con seguridad micro-organismos vivos. Cada lote de producción de productos biológicos y vacunas debe ser sometido a pruebas estrictas que garanticen identidad, concentración, calidad y potencia.
- Los sitios de fabricación de productos biológicos y vacunas deben ser exclusivos y diseñados específicamente para este propósito. Además deben ser sujetos de validación constante que garantice la total calidad, lo cual a su vez requiere tecnología avanzada y específica diseñada para este propósito.
- Cualquier variación en los límites aceptados de referencia para cada uno de los parámetros en cada fase del proceso de fabricación -como en el llenado, etiquetado, empaque, almacenamiento y embarque-, son sujetos a un control de calidad estricto. Si se detectan variaciones, se retira y se resguarda el lote en cuestión hasta que sea aclarado el motivo de la desviación y si es necesario se hace retiro del lote en cualquier lugar del mundo donde se encuentre parte del mismo, después se procede a la destrucción. Como ejemplo, en la Figura 1.3 se muestra una línea de llenado de vacunas.
- Si se decide algún cambio en cualquier parte del proceso de manufactura, la compañía es requerida para proporcionar información pre-clínica y clínica que demuestre que la

identidad, concentración, calidad, pureza y potencia del producto, antes y después de dicho cambio, es la misma; de no serlo, se considera como producto nuevo.

- Cualquier sospecha de contaminación en un sitio de manufactura puede ocasionar cierre del lugar con las consecuencias económicas para el abasto y la empresa que una situación como ésta representa.

Por todo lo anterior, el costo de desarrollar, producir y comercializar un biológico o vacuna es alto, ya que adicionalmente las materias primas para esta producción se derivan de material biológico vivo, ya sea animal o vegetal y no pueden obtenerse de manera sintética. Esto ocasiona que frecuentemente la demanda internacional sea superior a la producción, ya que ésta es muy limitada y poco flexible por toda la complejidad que entraña la calidad del producto.



Figura 1.3. Proceso de llenado, taponado y engargolado de viales

Fuente: www.Watson-marlow.com

1.3 Emulsiones

1.3.1 Relevancia de las emulsiones en la industria farmacéutica

El estudio de las emulsiones es de gran interés ya que se emplean en una inmensa cantidad de productos de uso común (cremas para el cuidado personal, pintalabios), en algunos alimentos (helados, leche, mantequilla) y productos agroquímicos (insecticidas y pesticidas). En particular, en el sector farmacéutico, las emulsiones pueden servir para encapsular los fármacos activos y después liberarlos cuando se encuentran en la corriente sanguínea.

Las vacunas inactivadas que utilizan una emulsión w/o como adyuvante se preparan, generalmente, emulsionando una solución acuosa que consta del antígeno inactivado, un aceite apropiado y agentes emulsificantes hasta que se obtiene una emulsión w/o en la que los antígenos estén homogéneamente distribuidos sobre la fase acuosa.

La producción de estas vacunas inactivadas, adyuvadas en emulsión w/o, necesitan tiempo y el costo de sus procesos de manufactura es mayor que el costo de las vacunas vivas, principalmente por la formación de la emulsión, ya que solo una emulsión minuciosa del antígeno conduciría a una distribución homogénea de dicho antígeno en la emulsión w/o, esto es necesario para estimular eficazmente la respuesta inmune. Sin embargo, el proceso de emulsificación es un proceso que requiere altas cantidades de energía pues requiere de condiciones de proceso críticas (altas temperaturas y/o fuertes fuerzas de corte). Para algunos antígenos estas condiciones de emulsión pueden alterar su estructura o conformación y con ello reducir la eficacia de la vacuna resultante. El almacenamiento en forma emulsionada puede disminuir la estabilidad del antígeno porque éste está presente en un estado disuelto o suspendido. Además, durante el almacenamiento los componentes químicos que están presentes en la emulsión pueden reducir la estabilidad del antígeno, por ejemplo con virus envueltos, donde el contacto prolongado con el agente emulsificante destruye la cubierta viral, produciendo una eficacia disminuida de la vacuna [8].

1.3.2 Introducción a las emulsiones y su estabilidad

Una emulsión es una dispersión termodinámicamente inestable de dos o más líquidos inmiscibles o parcialmente miscibles. Los diámetros de las gotas líquidas que se encuentran

dispersas se encuentran en el rango de 0.1 y 20 μm , siendo deseable para la preparación de vacunas diámetros menores a 0.5 μm . Aunque se traten de dispersiones termodinámicamente inestables, las emulsiones pueden convertirse en cinéticamente estables con la adición de agentes tensioactivos, que presentan la capacidad de absorción en las superficies de las gotas. En la mayoría de las emulsiones una de las fases es acuosa y la otra un aceite polar. Las emulsiones con el aceite como fase dispersa se conocen como emulsiones de aceite en agua (*oil-in-water, o/w*) y las emulsiones con agua como fase dispersa se conocen como emulsiones de agua en aceite (*water-in-oil, w/o*).

Generalmente el componente oleoso de la emulsión w/o estará presente en una cantidad del 40 al 90% en peso sin embargo, para emulsiones destinadas a la preparación de vacunas el rango es más restrictivo del 50 al 80% en peso.

El componente acuoso de la emulsión w/o incluye agua, un tampón salino y otros.

Las emulsiones w/o se pueden preparar mediante métodos convencionales utilizando agentes emulsificantes y/o agentes surfactantes emulsificantes, que incluyen Span 80, Span 85, Arlacel 80, Tween 80 y otros. [9]

El tipo de emulsión que se tiende a formar depende del balance entre las propiedades hidrófilas e hidrófobas del agente emulsificante. Generalmente se suele cumplir la regla de Bancroft, que señala que la fase continua es aquella la cual solubiliza al agente emulsificante. Además, la naturaleza anfótera de los agentes tensioactivos puede ser expresada en términos de una escala empírica que comúnmente se denomina el Balance Hidrófilo-Lipófilo (HLB) [10]. Se han establecido varias ecuaciones para calcular los valores de HLB y a los agentes tensioactivos menos hidrófilos se les ha asignado los valores de HLB más bajos. Sin embargo, el número de HLB es asignado al agente tensioactivo puro y suele diferir del comportamiento del mismo en disolución. El valor HLB puede variar en función del tipo de electrolito, temperatura y tipo de aceite debido a que modifican la geometría de la capa de agentes tensioactivos en la interfase y por lo tanto varían su curvatura preferida [11].

1.3.3. Estabilidad de las emulsiones

El proceso de ruptura de las emulsiones puede ocurrir mediante cuatro mecanismos de inestabilidad diferentes. En la Figura 1.4 se muestra una representación gráfica de cada uno de los procesos. Cabe destacar que la sedimentación y el "creaming" o flotación son procesos similares. A continuación se describen en forma general dichos mecanismos. [12].

i) "Creaming"/*sedimentación*. Se trata de un proceso causado por la acción de la gravedad y produce un gradiente vertical de concentración de las gotas sin variar la distribución del tamaño de las mismas. Para las emulsiones o/w las gotas de aceite son menos densas que la fase continua y acuosa, por lo tanto principalmente ocurre el "creaming". Para una gota de emulsión aislada, la velocidad de "creaming"/*sedimentación* (v) es definida por:

$$v = 2a^2 \frac{(\rho_0 - \rho)g}{9n} \dots (1)$$

Donde a es el radio de la gota, ρ_0 y ρ son las densidades de las fases continuas y dispersas respectivamente, g la aceleración debido a la gravedad y n la viscosidad absoluta de la fase continua. [13]

ii) *Floculación* es la adhesión de las gotas sin fusionarse, no se presenta una variación en la distribución de tamaño de gotas. El proceso de la floculación está controlado por un equilibrio global entre las fuerzas de atracción electrostáticas de Van der Waals y fuerzas repulsivas de tipo estéricas y de hidratación.

iii) *Coalescencia* es la fusión de gotas para crear unas gotas más grandes con la eliminación de parte de la interfase líquido/líquido. Este cambio irreversible requiere un aporte extra de energía para restablecer la distribución de tamaño de partícula original. A pesar de que el proceso de inestabilidad debido a la coalescencia no se comprende en su totalidad, se cree que está relacionado con la curvatura preferida y con la rigidez de la capa de tensioactivo que estabiliza la emulsión [14,15].

iv) *Engrosamiento de gotas (Ostwald ripening)*. Este mecanismo se debe al crecimiento de las gotas más grandes a costa de las más pequeñas hasta que éstas últimas prácticamente

desaparecen. Este proceso ocurre a una velocidad que está en función de la solubilidad de la fase dispersa en la fase continua y se debe a que la presión interna de las gotas (presión de Laplace) es mayor en las gotas más pequeñas. Lifshitz, Slezov y Wagner derivaron la siguiente ecuación que define la velocidad de engrosamiento de las gotas dispersas

$$\omega = \frac{da_c^3}{dt} = \frac{8c(\infty)\gamma DV_m}{9RT} f(\phi) \quad \dots (2)$$

Donde t es el tiempo, a_c el radio crítico de gota para el cual las gotas ni crecen ni se encogen, D es el coeficiente de las especies disueltas en la fase acosa, γ es la tensión superficial de la interfase agua-aceite, V_m es el volumen molar del aceite, $c(\infty)$ es la solubilidad molecular de la fase dispersa en la fase continua y $f(\phi)$ es el factor de corrección que tiene en cuenta que la velocidad de engrosamiento es función de la fracción de volumen ϕ (este parámetro es igual a 1 en el límite $\phi \rightarrow 0$), R es la constante de gases y T la temperatura absoluta. Experimentalmente ω se determina a partir de la pendiente de la recta que se obtiene al representar a_c^3 frente al tiempo. [16-18]

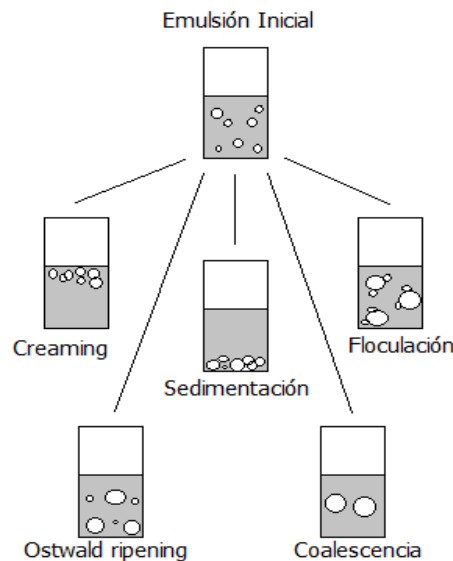


Figura 1.4. Mecanismos que contribuyen a la inestabilidad de las emulsiones.

Fuente: Revista Iberoamericana de Polímeros. Aranberri et al. Volumen 7(3). Agosto de 2006.

En general, el complejo proceso de la inestabilidad de las emulsiones suele ocurrir mediante la combinación de los cuatro posibles procesos de inestabilidad que pueden suceder

simultáneamente a diferentes velocidades. De hecho, la mayoría de las veces dos de los procesos anteriormente citados se suelen acoplar. Por ejemplo, las velocidades de flotación en las emulsiones diluidas son más rápidas en sistemas floculados que en los no-floculados debido al aumento del tamaño de partícula flotante en el primer caso.

1.3.4. Introducción a la teoría Derjaguin, Landau, Verwey y Overbeek (DLVO)

La desestabilización de las dispersiones coloidales -y de emulsiones más concretamente- es debido a una serie de procesos que ocurren a escala microscópica. La teoría general Derjaguin, Landau, Verwey y Overbeek (DLVO) puede utilizarse para describir cualitativamente las interacciones entre las gotas [19]. La teoría DLVO asume que la estabilidad coloidal es debida principalmente a las interacciones de largo alcance que ocurren entre las gotas. Esta teoría considera dos tipos de fuerzas: las fuerzas de Van der Waals (V_A) que son atractivas y de largo alcance y las fuerzas electrostáticas que son repulsivas debido a las cargas que se encuentran en las superficies de las gotas, tanto por agentes tensioactivos como por los iones específicamente adsorbidos y crean una energía de repulsión (V_R). El potencial total de interacción V se define como

$$V = V_A + V_R \quad \dots (3)$$

Donde V_A y V_R son función de la distancia (d) que existe entre las gotas. Dependiendo de las intensidades relativas de los potenciales de atracción y repulsión; se puede dibujar una curva de potencial de interacción frente a la distancia entre las gotas (ver Figura 1.5). El término de atracción V_A puede dominar el término V_R cuando d es muy grande o muy pequeño (entre los dos mínimos).

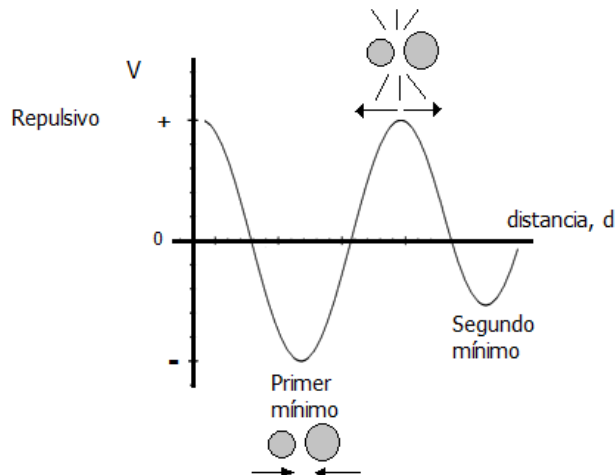


Figura 1.5. Esquema de potencial de interacciones en función de la distancia entre dos partículas o gotas que se encuentran dispersas en una emulsión.

Fuente: Revista Iberoamericana de Polímeros. Aranberri et al. Volumen 7(3). Agosto de 2006.

A separaciones intermedias, las repulsiones que ocurren superan a los términos o potenciales atractivos y se crea una barrera energética que anula la coagulación; es decir, cuando las superficies están cargadas y los iones adsorbidos específicamente no apantallan dichas cargas superficiales existentes en las gotas. Generalmente, el primer mínimo es tan profundo que una vez las gotas lo superan, la agregación entre ellas se vuelve irreversible.

En una emulsión si la distancia media existente entre las gotas es mayor que la distancia correspondiente al segundo mínimo, el sistema crece en energía agregando las gotas y por lo tanto las gotas acabarán floculando. Una vez que las gotas se acercan bien por floculación o bien por flotación, puede que coagulen dentro del primer mínimo (y mantendrán su identidad como gotas separadas). Si la capa que los agentes tensioactivos forman alrededor de las gotas se inestabiliza, es cuando ocurre la coalescencia. Y esta es la etapa final en la vida de una gota dentro de una emulsión.

1.4. Agentes tensioactivos como emulsificantes

1.4.1 Introducción a los agentes tensioactivos.

Los agentes tensioactivos (*SUR*face *ACT*ive *AgeNT*), son moléculas con una estructura muy característica, habilitados para adsorber en las interfases, formar agregados y auto asociarse en

soluciones acuosas. Estas moléculas están caracterizadas por la posesión de dos partes de naturaleza opuesta, una polar y otra apolar. La parte polar o hidrófila de la molécula puede llevar una carga positiva o negativa, y es esta parte la que define al agente tensioactivo como catiónico o aniónico respectivamente. Otros agentes tensioactivos en cambio, no muestran carga iónica (no iónicos). La parte apolar o hidrófoba de la molécula generalmente suele ser una cadena longitudinal de hidrocarburos. La Figura 1.6 muestra un esquema de una molécula de agente tensioactivo típico. [20]

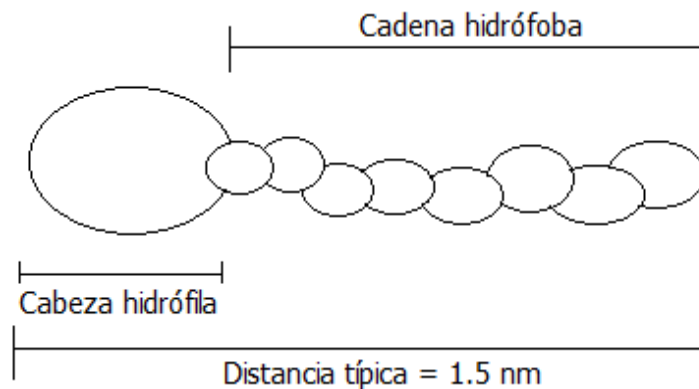


Figura 1.6. Estructura típica de una molécula de agente tensioactivo.

Fuente: *Revista Iberoamericana de Polímeros. Aranberri et al. Volumen 7(3). Agosto de 2006.*

1.4.2. Clases de agentes tensioactivos.

Los agentes tensioactivos se pueden clasificar en función de la naturaleza iónica de la cabeza:

- i) Aniónicos: se trata de los agentes tensioactivos que presentan la cabeza hidrófila con carga negativa. Todos ellos poseen un contra-ión positivo que suele ser el Na^+ ,
- ii) Catiónicos: Los agentes tensioactivos presentan una cabeza positiva, como por ejemplo el ión trimetil amonio ($-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$) y contra-iones negativos como el Br^- ,
- iii) Zwitteriónicos: Estos agentes tensioactivos contienen cargas positivas y negativas en la misma molécula, convirtiéndola en moléculas neutras sin contra-iones, y
- iv) No-iónicos: Los no-iónicos carecen de grupos polares cargados, pero poseen grupos como los etoxilatos, $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_m-\text{OH}$, que muestran gran afinidad hacia las moléculas de agua debido a las fuertes interacciones dipolo-dipolo en los enlaces de hidrógeno. La parte hidrófoba del agente tensioactivo generalmente es una cadena simple de hidrocarburo la cual contiene principalmente grupos olefínicos. [21]

1.4.3. Agentes tensioactivos en la interfase.

Debido a la baja solubilidad de las cadenas de los hidrocarburos en el agua, los agentes tensioactivos tienden a minimizar la interfase o la superficie de contacto agua-hidrocarburo en la disolución acuosa. Para ello, existen dos posibles mecanismos: a bajas concentraciones de agente tensioactivo las moléculas se acumulan en la interfase agua-aire, de manera que la parte hidrófoba pueda escapar del medio acuoso mientras que la parte hidrófila se mantiene inmersa en el agua. Sin embargo, por encima de cierta concentración, conocida como la concentración crítica micelar (CMC), la interfase se ocupa completamente de moléculas de agentes tensioactivos y éstas se asocian formando agregados. La interacción entre las cadenas de hidrocarburo y el agua de la disolución se minimiza gracias a la formación de estas estructuras tridimensionales, en las cuales las cadenas apolares se direccionan hacia el centro del agregado y las cabezas polares hacia la disolución. Estos agregados, denominados micelas, pueden tomar varias formas y tamaños en función de la concentración y naturaleza del tensioactivo. La Figura 1.7 muestra una típica micela esférica. [22]

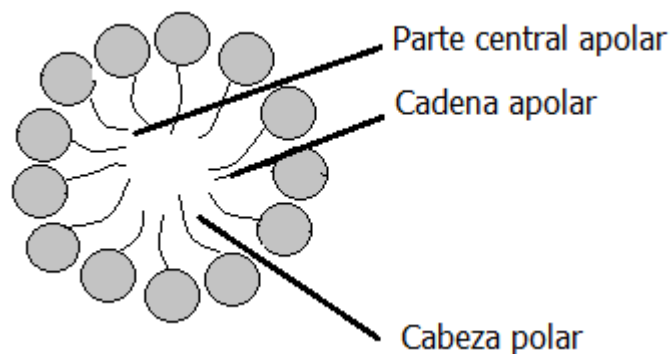


Figura 1.7. Micela esférica.

Fuente: Revista Iberoamericana de Polímeros. Aranberri et al. Volumen 7(3). Agosto de 2006.

En los procesos de adsorción en la interfase y micelización, las cadenas de hidrocarburos tienden a minimizar el contacto con las moléculas de agua. La interacción entre las cadenas de hidrocarburos y las moléculas de agua que las rodean son entrópicamente desfavorables, mientras que la interacción atractiva que ocurre entre los grupos apolares y la cual hace que se agreguen se denomina efecto hidrófobo [23]. La Figura 1.8 muestra esquemáticamente varias conformaciones de los tensioactivos en disolución y en la interfase agua-aire.

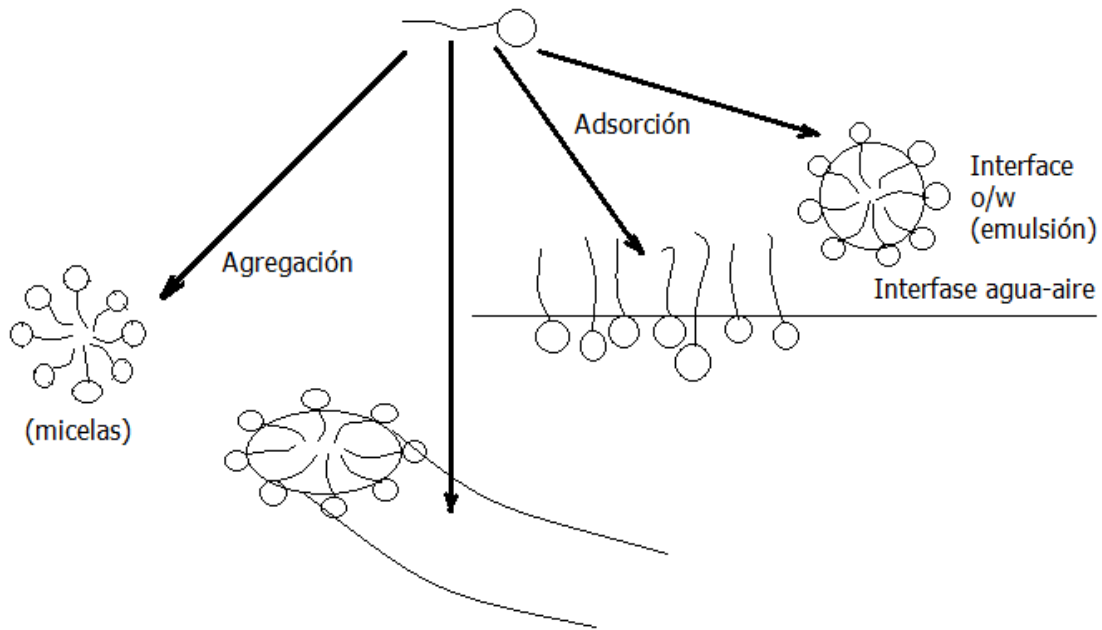


Figura 1.8. Mecanismos de adsorción de los tensioactivos en las interfases de las emulsiones e interfase agua-aire.

Fuente: Revista Iberoamericana de Polímeros. Aranberri et al. Volumen 7(3). Agosto de 2006.

En la interfase, las moléculas de los tensioactivos experimentan menos interacciones con otras moléculas y por lo tanto llevar una molécula de la disolución a la interfase requiere energía. La energía libre, ΔG , necesaria para crear una unidad de superficie se denomina la energía libre superficial y se define en términos de energía libre de Gibbs:

$$\Delta G = \gamma \Delta A \quad \dots (4)$$

Donde γ es la tensión superficial. La energía libre superficial es igual a la tensión superficial de un líquido, y por lo tanto se puede expresar tanto como energía por unidad de área (J/m^2) o por la fuerza por unidad de distancia (N/m). [24]

Los líquidos con fuerzas intermoleculares fuertemente atractivas muestran altas tensiones superficiales. La tensión superficial de los líquidos puede ser afectada por la adición de tensioactivos debido a que éstos disminuyen la tensión superficial del líquido al concentrarse en la interfase agua-aire. De esta manera, la concentración de los tensioactivos es mayor en la interfase que en la disolución y este exceso de concentración de tensioactivos se denomina el exceso superficial de Gibbs (Γ). El modelo de Gibbs relaciona el exceso superficial de

tensioactivos (Γ), la concentración de tensioactivos en disolución (c), y la tensión superficial del líquido (γ). Para los tensioactivos no-iónicos por ejemplo, se define Γ :

$$\Gamma = -\frac{1}{RT} \frac{d\gamma}{d \ln c} \quad \dots (5)$$

Siendo una ecuación válida para concentraciones bajas de tensioactivos donde la actividad es equivalente a la concentración. Mediante esta expresión se puede determinar el exceso de concentración superficial a partir de medidas de tensión superficial.

1.5 Proceso general de fabricación de API's y vacunas

1.5.1 Fabricación del API

Como se mencionó antes, el antígeno es el Principio Activo Farmacéutico (API, *Active Pharmaceutical Ingredient*) de las vacunas inactivadas aviares y el área donde se lleva a cabo su fabricación cumple con las **Normas de Correcta Fabricación** (Ver anexo 1) y está certificada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Unión Europea.

En los siguientes pictogramas se presenta en general el proceso de fabricación de un API, iniciando con el desarrollo de la etapa de Ovoscopia.

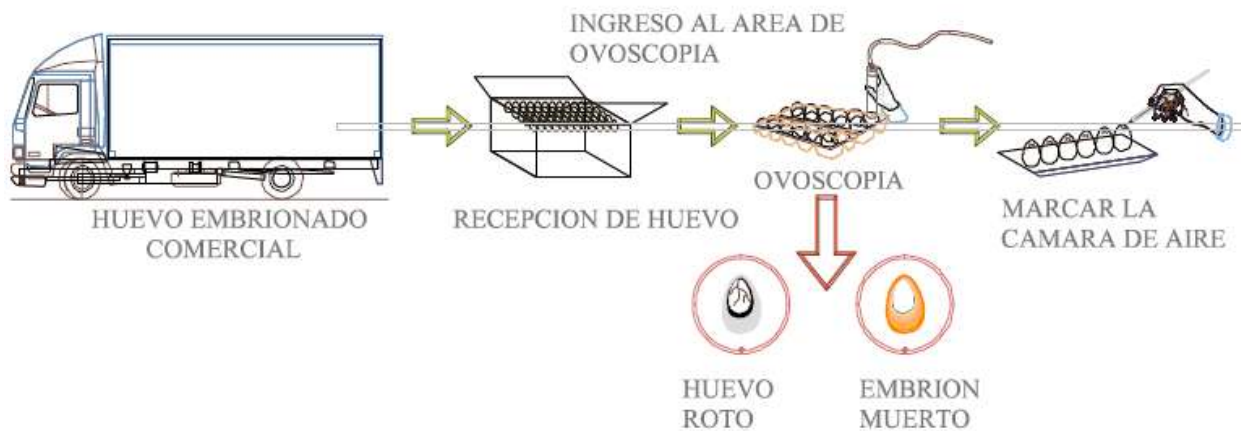


Figura. 1.9. Desarrollo de la etapa de Ovoscopia.
Fuente: *Diagramas de Procesos de Manufactura AI. Mari Unno. 2010.*

Del proceso antes mostrado, la etapa de Ovoscopia es la técnica en la que se mantiene una luz brillante por encima o por debajo de un huevo para estudiar el crecimiento y el desarrollo de un embrión. La siguiente etapa es la inoculación del embrión como se observa en la figura 1.10.



Figura 1.10. Inoculación del Embrión

Fuente: *Diagramas de Procesos de Manufactura AI. Mari Unno. 2010.*

La **inoculación** se refiere a la incorporación de una sustancia (microorganismos o virus) en el lugar donde la infección es posible en un organismo. Puede realizarse para transmitir una enfermedad o proporcionar medios de defensa o inmunidad a dicho organismo [25]. Existen varias vías de inoculación en los huevos embrionados: la membrana corio-alantoidea, cavidad amniótica, cavidad alantoidea, saco vitelino, vía cerebral, vía venosa y el embrión mismo [26].

En la siguiente figura se observan las partes internas de un huevo embrionado:



Figura. 1.11. Partes de un huevo embrionado.

Fuente: *Virología. J. Acton. Edit. Interamericana. México D.F. (1967)*

A continuación se explican brevemente cada una de las partes del huevo embrionado, antes citadas.

- *Membrana corio-alantoidea:* Se emplean embriones de 10 a 12 días y la cantidad de inóculo es de 0.1 a 0.5 ml. Apropriada especialmente para el aislamiento y cultivo de virus que provocan focos o pústulas fácilmente visibles (virus variólicos; virus de laringotraqueitis aviar y de la enfermedad de Beyer).
- *Cavidad amniótica:* Se emplean de 7 a 15 días y la cantidad de inóculo es de 0.1 a 0.2 ml. La edad de los mismos depende fundamentalmente del tipo de virus o del estudio que se realiza.
- *Cavidad alantoidea:* se emplean embriones de 9 a 12 días y la cantidad de inóculo es de 0.1 a 0.2 ml. Entre los virus que desarrollan en el endodermo alantoideo se encuentran los siguientes: peste, New Castle, virus de la bronquitis infecciosa, encefalitis equina occidental y oriental Venezuela, la parotiditis. Es sencilla la inoculación y toma de muestra en la cavidad alantoidea.
- *Saco vitelino:* Se emplean embriones de 5 a 8 días de incubación y la cantidad de inóculo es de 0.2 a 1.0 ml. El saco vitelino es adecuado para el aislamiento y cultivo de los virus de enfermedades venéreas, neumonía y rickettsias. El vitelo es empleado para la preparación de vacunas y como antígeno para reacciones serológicas de los virus ya mencionados.
- *Vía intravenosa:* La membrana corio-alantoidea está irrigada por vasos sanguíneos, es susceptible de inoculación para casos especiales, virus que ocasionan cambios

hematológicos; por ejemplo, virus de la Leucemia. Son empleados embriones de 10 a 15 días y la cantidad de inóculo es de 0.02 a 0.05 ml.

- *Vía intracerebral (embrión):* Se emplean embriones de 8 a 14 días, específicamente para virus que producen alteraciones cerebrales: la rabia, herpes, etc; y la cantidad de inóculo es de 0.01 a 0.02 ml.

Después de la inoculación, los embriones son ovoscopiados nuevamente, como se observa en la siguiente figura.

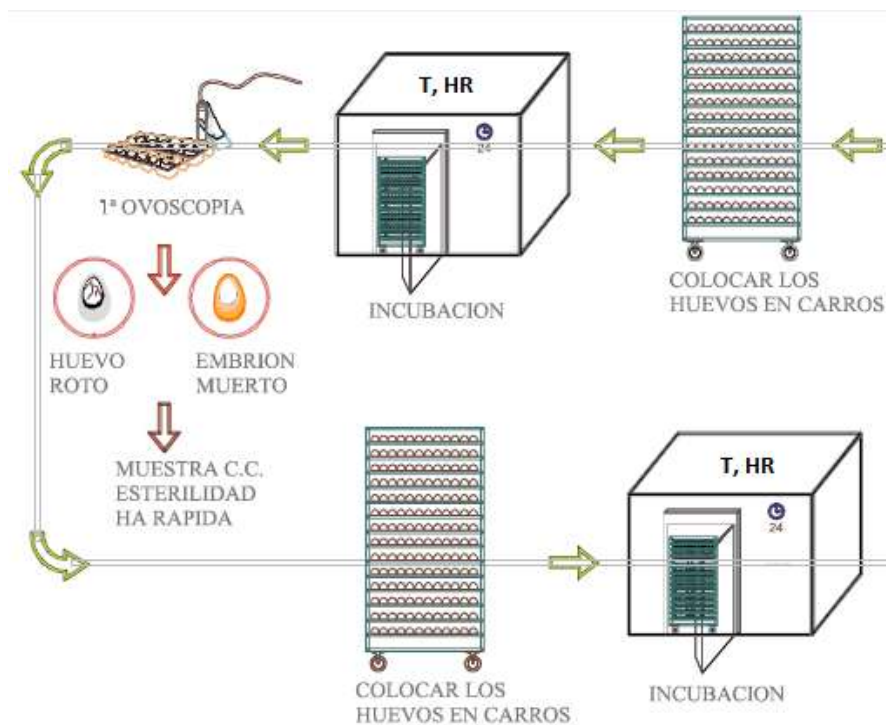


Figura 1.12. Ovoscopia post inoculación.

Fuente: Diagramas de Procesos de Manufactura AI. Mari Unno. 2010.

El proceso de incubación se lleva a cabo bajo ciertos parámetros de temperatura y humedad relativa, mismos que son monitoreados durante todo el proceso. Una vez que se ha cumplido el tiempo de incubación; la siguiente etapa es la cosecha de líquido amniótico y alantoideo. Ver fig. 1.13.

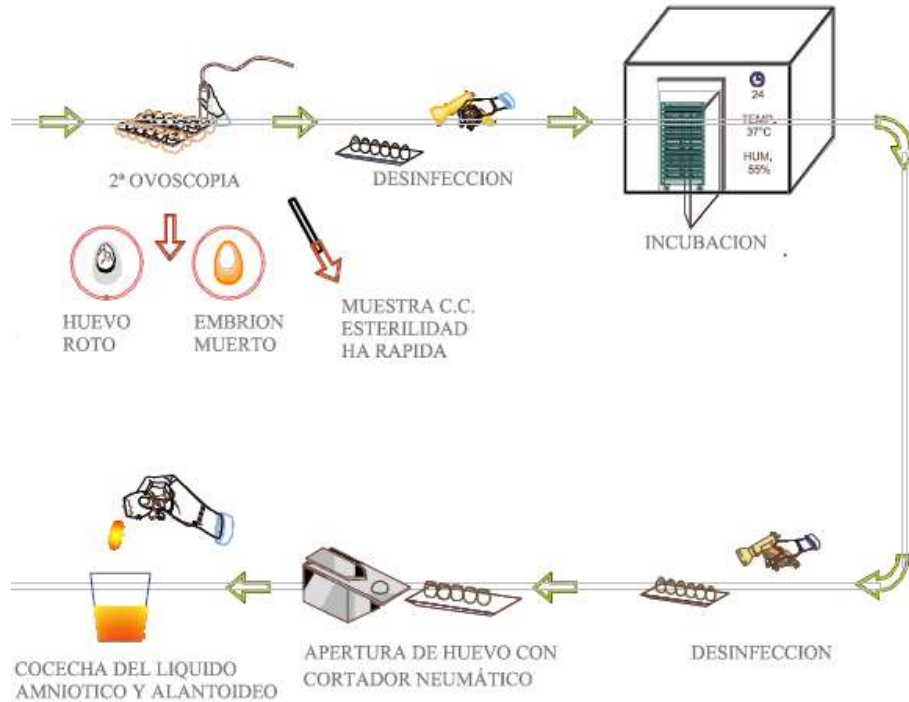


Figura 1.13. Cosecha de líquido amniótico y alantoideo.

Fuente: *Diagramas de Procesos de Manufactura AI. Mari Unno. 2010.*

Inactivación: consiste en eliminar la capacidad reproductiva o tóxica de un inmunógeno sin afectar la estructura y función de las proteínas antigénicas, o haciéndolo en el menor grado posible, su capacidad inmunogénica y especificidad serológica. Lo ideal es inhibir de forma irreversible las estructuras que determinan la capacidad de multiplicación y/o toxigénica sin alterar la estructura y función de las proteínas antigénicas. [27]

Los métodos para llevar a cabo la inactivación de los antígenos vacunales más utilizados en la actualidad están basados en tratamientos químicos o físicos, que no producen modificaciones en las proteínas que puedan alterar la respuesta inmune. Los más utilizados hoy día son los métodos que utilizan formaldehído y agentes quelantes tales como: óxido de etileno, propiolactona, etilenoimina, etc. Estos agentes, producen uniones cruzadas en las cadenas de los ácidos nucleicos, inactivando al microorganismo pero no alterando sus proteínas. La inactivación se realiza una vez que se tiene el antígeno (líquido amniótico y alantoideo) en biocontenedores. Ver figura 1.14.

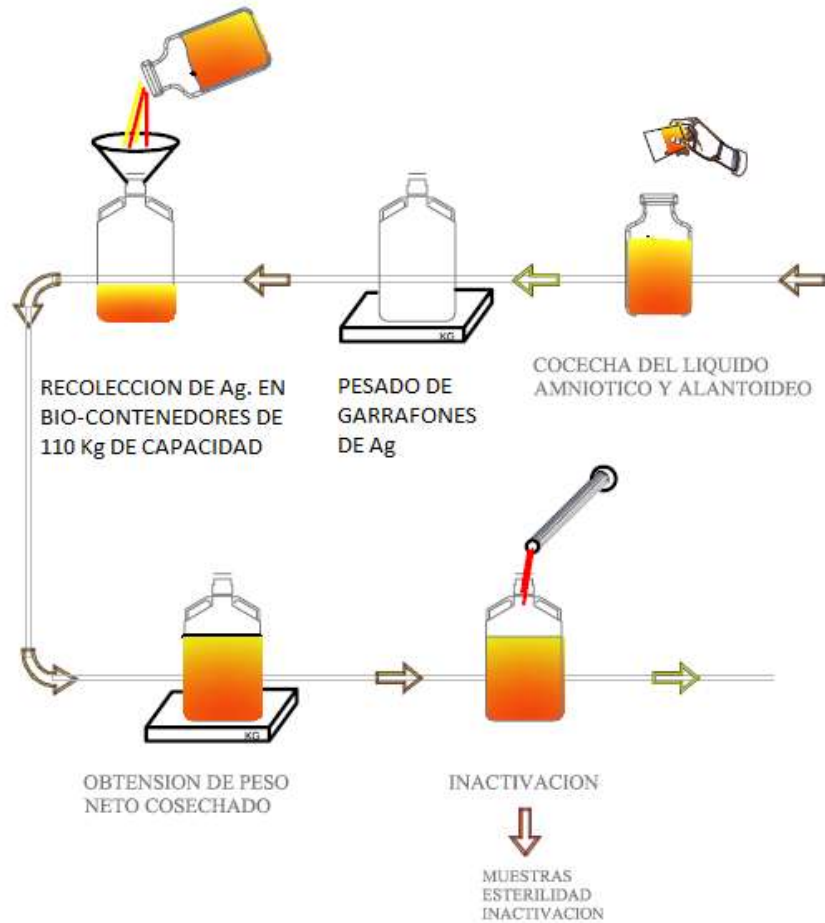


Figura 1.14. Inactivación del antígeno.

Fuente: Diagramas de Procesos de Manufactura AI. Mari Unno. 2010.

Finalmente, una vez que los bio-contenedores de antígeno son aprobados por la Unidad de Calidad (ver figura 1.15) son utilizados para la fabricación de Vacunas Inactivadas Aviares. Durante todo el proceso se tiene un control del proceso (*In Process Control*, IPC) lo que permite mantener la calidad tanto del proceso como del producto. En la siguiente figura podemos observar la liberación del API.

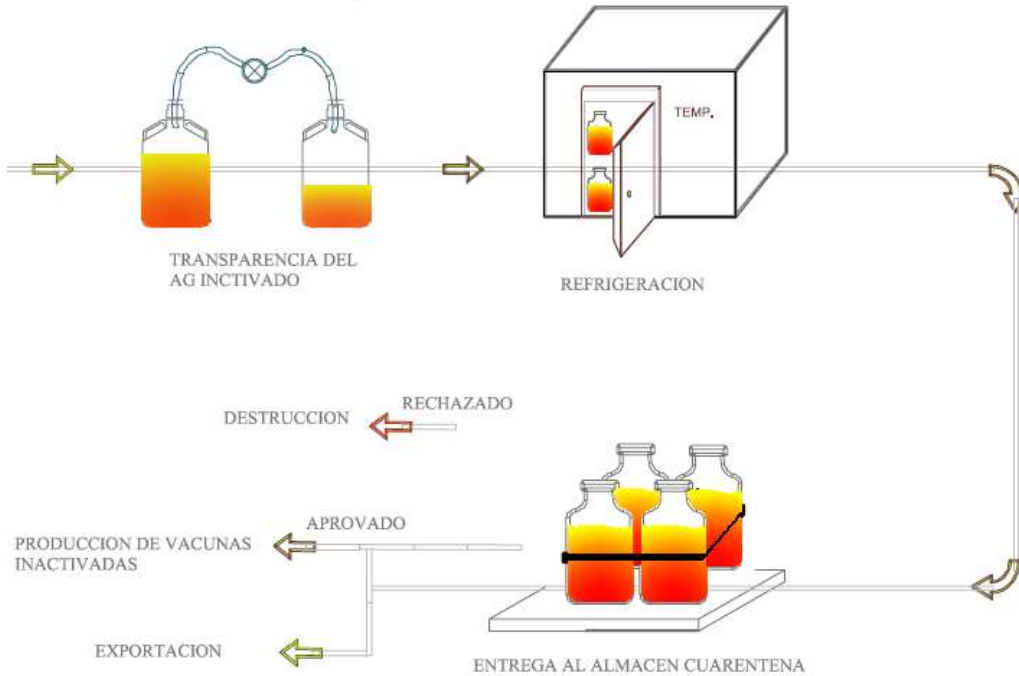


Figura 1.15. Liberación del API por la Unidad de Calidad.

Fuente: Diagramas de Procesos de Manufactura AI. Mari Unno. 2010.

1.5.2 Fabricación de vacunas inactivadas aviarias

El proceso de fabricación de vacunas inactivadas se puede dividir en cuatro etapas para su análisis: a) CIP de reactores, b) SIP de reactores, c) Fabricación, y d) Llenado.

En la siguiente figura se muestra una línea de fabricación de vacunas inactivadas aviarias.

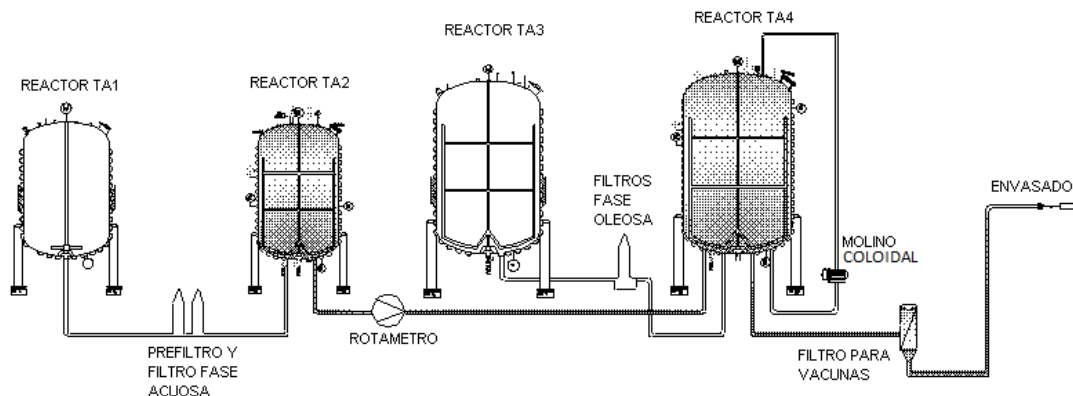


Figura. 1.16. Línea de Fabricación de Vacunas Inactivadas Aviarias.

Fuente: Diagramas de Procesos de Manufactura VI. Mari Unno. 2010.

En los siguientes apartados se explicaran las cuatro etapas de fabricación de las vacunas inactivadas aviares.

a) Limpieza en sitio. *CIP*

El sistema de limpieza (*Clean In Place, CIP*) es un sistema de lavado automático *in situ*, es decir, sin desmontaje del equipo de producción y consiste en recircular detergentes y soluciones de enjuague a través de los componentes de la línea de proceso como tuberías, intercambiadores de calor, bombas, válvulas, etc. La limpieza en sitio (*CIP*) cubre una gran variedad de áreas pero su finalidad principal es eliminar sólidos y bacterias de los tanques, recipientes y tubería en las industrias de procesamiento de alimentos, lácteos, bebidas, productos nutracéuticos, farmacéuticos y de biotecnología.

Los ciclos de limpieza se deben repetir inmediatamente después de terminar el ciclo productivo con el fin de eliminar residuos o trazas de producto. Los parámetros de los ciclos de lavado dependen del producto, de la línea de proceso y de los estándares de sanitización.

Para la fabricación de un lote es necesario lavar todos los reactores donde se lleva a cabo la síntesis biológica. Para este proceso se utiliza *Purific Water* y *Water For Injection (PW y WFI)* y un detergente (limpiador universal alcalino).

b) Esterilización *SIP*

El sistema de esterilización (*Steaming In Place, SIP*) es un método ampliamente adoptado por la industria farmacéutica y consiste en la esterilización en línea usando vapor saturado de equipos de proceso. La esterilización de los reactores debe realizarse después del lavado de los reactores. En procesos biológicos se ha establecido que el tiempo máximo entre el lavado y la esterilización no debe sobrepasar 72 horas.

Los filtros de la fase acuosa, fase oleosa y de venteo se esterilizan en línea. Por ello, para que la esterilización sea efectiva, debe primero desalojarse del interior de los reactores los gases incondensables (Nitrógeno y Aire), para esto el vapor es inyectado por la parte superior de los reactores y los incondensables se desalojan por desplazamiento a través de las trampas de

vapor (el vapor es menos denso que el Nitrógeno y Aire); se nota salida de gas (transparente) hasta que empieza a salir condensado y vapor (opaco).

Al inyectar el vapor a los reactores, se presenta el fenómeno de "flasheo" debido a la alta velocidad de entrada y súbita descompresión del vapor saturado, esto puede provocar que se presente vapor sobrecalentado (a alta temperatura) lo que puede dañar los filtros instalados. Por lo tanto, se debe iniciar la inyección de vapor con las válvulas de los filtros cerradas y solo se abrirán cuando se tenga una presión de alrededor de 0.5 kg/cm² o 110°C en el sistema.

El tiempo de esterilización aproximadamente es de 30 minutos a partir del momento de alcanzar 121°C. La temperatura deberá permanecer arriba de los 121°C y se permite caídas de temperatura por un periodo acumulado no mayor de tres minutos. Si este periodo rebasa los tres minutos, deberá re iniciarse el periodo de esterilización de 30 minutos.

c) Fabricación

Generalmente en empresas farmacéuticas veterinarias se producen diversas vacunas que comparten el mismo método de fabricación, entre estas están las Aviares. La diferencia en el proceso de fabricación son los antígenos usados en su formulación, para las vacunas Aviares se utilizan antígenos como el Clone 30, Influenza, entre otros.

Como una etapa previa a la adición del antígeno se debe preparar la fase acuosa y por otro lado la fase oleosa, una vez que se tienen ambas fases, la siguiente etapa del proceso es la emulsificación, posteriormente la vacuna es enfriada y envasada en viales; estos son empacados en cajas colectivas y enviadas al almacén general donde permanecen en cuarentena hasta ser liberados para su venta local y/o exportación, en el peor de los casos: rechazados y enviados a destrucción. Ver figura 1.17.

d) Llenado

El proceso de llenado de productos estériles debe seguir las Normas Correctas de Fabricación (Ver anexo 2) según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Unión

Europea o las Buenas Prácticas de Fabricación (*Good Manufacturing Practice, GMP*). La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación del proceso utilizando un medio nutritivo (llenado con medio de cultivo).

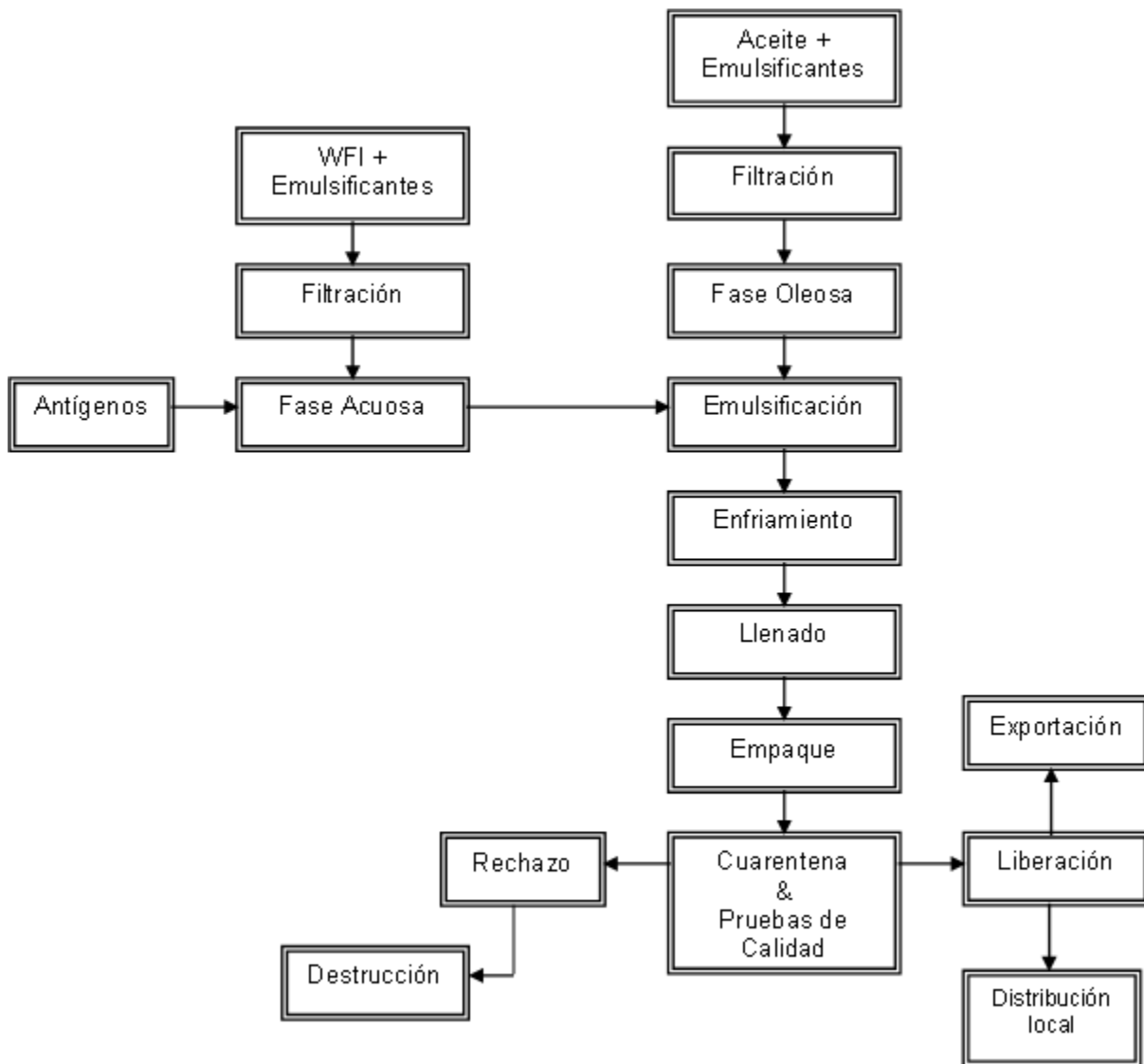


Fig. 1.17. Proceso general de vacunas inactivadas aviares
Fuente: Elaboración propia

Capítulo 2. Gestión de Calidad

2.1 Introducción

“La calidad nos invade”, este siglo será por lo visto y sin duda alguna, el siglo de la calidad, “Para hacer efectiva esta revolución en todo el mundo, las economías requerirán varias décadas: todo el siglo XXI. Por eso, mientras el siglo XX ha sido el ‘siglo de la productividad’, el siglo XXI será conocido como ‘siglo de la calidad’”. La calidad ya está aquí: descubierta, ineludible, real e imperativa. No se debe ir muy lejos para encontrarla. [28]

La competitividad de una empresa y la satisfacción del cliente están determinadas por la calidad y precio del producto, y por la calidad de servicio. Es decir, se es más competitivo si se puede ofrecer mejor calidad a bajo precio y en menor tiempo. Uno de los componentes más importantes de la calidad en el servicio es el tiempo de entrega de los productos, donde el tiempo de entrega está bastante relacionado con el tiempo del ciclo. De esta forma el tiempo del ciclo refleja en gran medida la eficacia y coordinación que se da a lo largo del proceso, por lo que es un factor que influye en los costos de operación y en los plazos de entrega que la empresa puede soportar.

En el ámbito empresarial, las organizaciones han implementado diferentes enfoques de la calidad para satisfacer las necesidades de los clientes y garantizar que sus productos cumplan con especificaciones técnicas. Dentro de estos enfoques, se consideran: el control estadístico de calidad, el sistema de gestión ISO, el Seis Sigma, entre otros.

A continuación se presentan apartados en donde se proporciona una perspectiva sobre los orígenes e inicios de la calidad, haciendo una breve revisión sobre la evolución de ésta hasta el momento de las primeras etapas de la gestión para la calidad, y como el concepto de calidad se fue desarrollando a lo largo de los años hasta convertirse en unos de los principales requisitos para los procesos que rigen en las organizaciones.

2.1.1 Primeras estrategias para la gestión de la calidad

Inicialmente la gestión de la calidad se centraba únicamente en dos principios del siglo veinte:

1. *Inspección del producto por los consumidores*, el cual se sigue utilizando en la actualidad en algunos mercados.
2. *El concepto de artesanía*, en donde los consumidores confían en la reputación y la habilidad de los artesanos experimentados, ya que se les consideraba un tesoro nacional.

Durante este siglo además, se expandió el comercio más allá de las fronteras de los pueblos y con la ayuda de la tecnología se inventaron nuevos conceptos y herramientas para generar ayuda en la gestión de la calidad, como son las especificaciones por muestra y garantías de calidad en los contratos de venta. Con la revolución industrial en Europa se desarrolló un sistema de fábricas que rápidamente sobrepasó a los talleres independientes, los artesanos se convirtieron en empleados de las fábricas y los maestros en capataces. Fue así como la revolución industrial apresuró el desarrollo de nuevas estrategias, entre las que sobresalen las siguientes:

1. Especificaciones escritas para los materiales, procesos, artículos terminados y ensayos.
2. Mediciones y los correspondientes instrumentos de medida y laboratorios de ensayo.
3. Formas de normalización.

Por lo anterior la revolución industrial se expandió de Europa a América siguiendo las prácticas europeas.

2.1.2 El sistema Taylor

A finales del siglo diecinueve, los Estados Unidos rompieron bruscamente con la tradición europea, adoptando el sistema Taylor de <<gestión científica>>. El enfoque central de este sistema fue separar la planificación y la ejecución, esto se logró gracias a un crecimiento considerable de la productividad. Para establecer un equilibrio, los directores de fábrica adoptaron una nueva estrategia al establecer un departamento central de inspección, encabezado por un inspector jefe. [29]

Las empresas ante las nuevas especialidades necesitaban un lugar en el organigrama y fue entonces que se crearon departamentos de amplia base, los cuales los nombraron como control de calidad para garantizar la calidad de procesos y productos. El objetivo de los departamentos de calidad orientado hacia la calidad siguió siendo a partir de la inspección y el ensayo; es decir, la separación del producto bueno del malo y fue así como se logró la idea de gestión para la calidad. Al final, el departamento de calidad separaba el producto que cumplía con los estándares de calidad del que no cumplía con los estándares establecidos.

2.1.3 La Segunda Guerra Mundial y su impacto

En la segunda guerra mundial la industria norteamericana tuvo que darse a la tarea de producir grandes cantidades de productos militares, como también hacer frente a cumplir con las fechas de entrega y fue así como la calidad de los productos disminuyó. Como consecuencia de ello en esta época surge una nueva estrategia de calidad, que fue el control estadístico de la calidad (CEC) y la *War Production Board* proporcionó cursos sobre las técnicas estadísticas desarrolladas por *Bell System* durante los años 20 como un intento por mejorar la calidad de la producción de artículos militares. Fue así como muchos asistentes se reunieron para construir la Sociedad Americana para el Control de Calidad (ASQC) la cual se centró principalmente en el control estadístico de la calidad, como resultado la mayoría de las empresas se enfocaron más en la calidad de las herramientas que en los resultados. Después de la guerra los programas de control estadístico de la calidad se reexaminaron de acuerdo de la eficacia de los costos y la mayoría de las empresas no pasaron la prueba.

2.1.4 La Revolución Japonesa de la calidad y su impacto

Después de la segunda guerra mundial los japoneses se enfocaron en un programa para lograr los objetivos nacionales a través del comercio en vez de por medios militares. Para resolver los problemas de calidad, los japoneses aprendieron cómo otros países gestionaban el concepto de calidad y a partir de lo aprendido idearon estrategias para crear una revolución en la calidad, entre las cuales se encuentran:

1. Los altos directivos tomaron parte personalmente en liderar la revolución.
2. Todos los niveles y funciones se sometieron a formación en la gestión para la calidad.

3. Se acometió la mejora de la calidad a un ritmo continuado y revolucionario.
4. La mano de obra se enroló en la mejora de la calidad a través del concepto del círculo CC.

Durante los años 60 y 70, numerosos fabricantes japoneses incrementaron su participación en el mercado norteamericano, principalmente por la calidad superior de sus productos. Este hecho fue la pauta para reconocer que los japoneses se adquirieron el liderazgo mundial en calidad. [30,31]

2.2 Definición de calidad

La definición de calidad es compleja, ya que su significado es muy general, pero la podemos definir como las características de un producto, las cuales satisfacen y responden las necesidades de los clientes, es decir la satisfacción del consumidor. En este sentido existen varios conceptos de calidad dependiendo del autor, sin embargo estos conceptos se han desarrollado y han evolucionado a lo largo de los años y han extendido el concepto de las personas involucradas en la calidad. A continuación se listan algunas definiciones de calidad.

De acuerdo con Deming "un producto o un servicio tienen calidad si sirven de ayuda a alguien y disfrutan de un mercado bueno y sostenido" y "la satisfacción del consumidor es no solo para llenar sus expectativas sino para excederlas". Es decir, la meta es agregar valor a lo que el consumidor quiere. [32]

Juran nos proporciona la definición de calidad como la adecuación al uso o "adaptarse al propósito o al uso". Este significado cuenta con dos conceptos importantes, el primero es que las características del producto deben responder a las necesidades del cliente y el segundo es que no deben de existir deficiencias en el producto. [33]

De acuerdo con Taguchi, la calidad se mide en base a las características del producto y "la calidad de un producto es medida en términos de las características. La calidad sólo tiene un evaluador: el Cliente". [34]

Para Crosby la calidad se puede resumir simplemente con cumplir con los requisitos o requerimientos. Igualmente menciona que la calidad es algo gratuito que no cuesta nada pero al mismo tiempo no se puede considerar como un regalo. Es decir, un producto de calidad no va a generar costos para una organización, pero un producto que carece de calidad sí produce costos. Para explicar más a fondo en concepto de calidad Crosby habla de cuatro principios absolutos:

1. Calidad se define como cumplir con los requisitos
2. El sistema de la calidad es la prevención
3. El estándar de realización es cero defectos
4. La medida de la calidad es el precio del incumplimiento. [35]

2.3 Filosofías de Calidad

A continuación se mencionarán algunos modelos o filosofías de calidad de los principales autores, llamados cinco grandes de la calidad o gurús de la calidad, que son William Edwards **Deming**, Joseph M. **Juran**, Armand V. **Feigenbaum**, Kaoru **Ishikawa** y Philip B. **Crosby**.

2.3.1 Filosofía de Deming

Las ideas de Deming se recogen en los *Catorce Puntos y Siete Enfermedades de la Gerencia*, en los cuales afirma que todo proceso es variable y cuanto menor sea la variabilidad del mismo mayor será la calidad del producto resultante. En cada proceso pueden generarse dos tipos de variaciones o desviaciones con relación al objetivo marcado inicialmente: variaciones comunes y variaciones especiales. Solo efectuando esta distinción es posible alcanzar la calidad. Las variaciones comunes están permanentemente presentes en cualquier proceso como consecuencia de su diseño y de sus condiciones de funcionamiento, generando un patrón homogéneo de variabilidad que puede predecirse y por tanto, controlarse. Las variaciones asignables o especiales tienen por su parte, un carácter esporádico y puntual provocando anomalías y defectos en la fabricación del producto. Los defectos y anomalías son perfectamente definidos por ello, en cuanto se conoce la causa que origina ese tipo de defecto se puede eliminar el mismo corrigiendo la causa que lo genera. El objetivo principal del control estadístico de procesos es detectar las causas asignables de variabilidad de manera que la única

fuente de variabilidad del proceso sea debido a causas comunes o no asignables, es decir, puramente aleatorias. [36]

Entre las numerosas aportaciones de Deming a la calidad, destaca la divulgación del ciclo PDCA de Walter Shewhart, que consiste en un modelo metodológico básico para asegurar las actividades fundamentales de mejora y mantenimiento: *Plan-Do-Check-Act*. Ver figura 2.1.

Durante la segunda mitad del siglo XX, W. Edwards Deming popularizó el ciclo PDCA, este se establece como *Planificar, Desarrollar, Comprobar, Actuar* [37]. Esta herramienta ayuda a establecer en la organización una metodología de trabajo encaminada a la **mejora continua**.

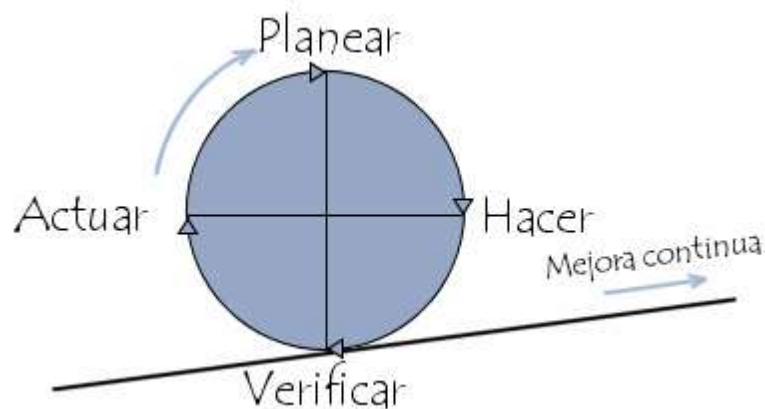


Fig. 2.1. El ciclo de Deming o PDCA

Fuente: Deming, 1989

Los resultados de la implementación de este ciclo permiten a las empresas una mejora integral de la competitividad, de los productos y servicios, mejorando continuamente la calidad, reduciendo los costos, optimizando la productividad, reduciendo los precios, incrementando la participación del mercado y aumentando la rentabilidad de la empresa u organización.

2.3.2 Filosofía de Juran

El enfoque de Juran se basa en cuatro elementos: el establecimiento de metas específicas para ser alcanzadas, el establecimiento de planes para alcanzar esas metas, la asignación clara de responsabilidades para alcanzar las metas y las recompensas basadas en los resultados.

A continuación se presenta el diagrama de la trilogía de Juran, en el cual se basa la filosofía anteriormente nombrada y se fundamenta en tres supuestos.



Fig. 2.2 Diagrama de la trilogía de Juran

Fuente: Juran, 1992

Los tres supuestos en que se fundamenta esta filosofía son:

- Planeación de la calidad. Provee que las fuerzas operativas son los medios para producir productos que satisfagan las necesidades de los clientes. El proceso de planeación busca reducir la cantidad de desperdicio que se llega a convertir en crónica debido a que el proceso fue diseñado de esa forma.
- Control de calidad. Inspecciona la calidad dentro del proceso para eliminar el desperdicio crónico y como consecuencia de la mejora de calidad se elimina el proceso de desperdicio crónico, por el diseño de un sistema que ataque dicho problema
- Mejora de la calidad.

2.3.3 Filosofía de Feigenbaum

Feigenbaum se inició en la calidad en los años 70's, siendo gerente mundial de General Electric en el área de manufactura y control de calidad. En Estados Unidos se le asocia con la frase "control de calidad total" que fue de su invención, Feigenbaum concebía a la calidad como una herramienta estratégica donde se involucraban todos los individuos en una organización. Feigenbaum basaba su filosofía en tres pasos, los cuales se mencionan a continuación: liderazgo de la calidad, tecnología de la calidad y compromiso organizacional. [38]

2.3.4 Filosofía de Ishikawa

Fue él quien destacó las diferencias entre los estilos de calidad japoneses y occidentales, debido a sus diferencias culturales. Su hipótesis principal fue que aspectos como que su país consta de una sociedad vertical, además de no haber sido influenciados por el taylorismo, las diferencias de escritura, la educación y la religión fueron claves en el éxito japonés en el control de calidad.

Las principales ideas de Ishikawa se encuentran en su libro *¿Qué es el control total de calidad?: la modalidad japonesa*. En él indica que el CTC (Control Total de Calidad) en Japón se caracteriza por la participación de todos, desde los más altos directivos hasta los empleados más bajos. Puso especial atención en el desarrollo del uso de métodos estadísticos prácticos y accesibles para la industria. En 1943, desarrolló el primer diagrama para asesorar a un grupo de ingenieros de una industria japonesa, este fue el Diagrama de Causa-Efecto que se utiliza como una herramienta sistemática para encontrar, seleccionar y documentar las causas de la variación de la calidad en la producción y organizar la relación entre ellas. [39]

Ishikawa definió la filosofía administrativa que se encuentra detrás de la calidad, los elementos de los sistemas de calidad y lo que él denomina, las "siete herramientas básicas de la administración de la calidad. [40]

2.3.5 Filosofía de Crosby

Para Crosby "Hacerlo bien desde la primera vez, sin defectos" es el único estándar de desempeño, es decir "cero defectos". La calidad la describe entonces como, la conformidad con

las necesidades y no con la elegancia, siendo la única medición de desempeño el costo de la calidad, lo que significa el desembolso por falta de conformidad. La metodología de calidad de Crosby se basa en cuatro principios absolutos:

1. Calidad se define como "cumplir con los requisitos", es decir se define como el cumplimiento con los consumidores no como lo bueno.
2. El sistema de la calidad es la prevención. Se explica que la calidad no radica en la inspección final de la producción, sino en la prevención de los errores de calidad.
3. El estándar de realización es cero defectos: no se debe conformar con un "así está bien" en cuanto a producción se refiere, sino que el estándar debe de ser cero defectos.
4. La medida de la calidad es el precio del incumplimiento, donde el precio del incumplimiento es el gasto en que la empresa incurre para cubrir los defectos de los productos. [41]

2.4 Calidad ISO

Las Normas ISO son un conjunto de normas sobre calidad y gestión de calidad establecidas por la Organización Internacional de Normalización (ISO). Se pueden aplicar en cualquier tipo de organización o actividad orientada a la producción de bienes o servicios. Las normas recogen tanto el contenido mínimo como las guías y herramientas específicas de implantación como los métodos de auditoría.

La familia de normas ISO 9000 la integran varias normas dedicadas al desarrollo de sistemas de calidad. Las más utilizadas por las organizaciones son cuatro: ISO 9000, ISO 9001, ISO 9004 e ISO 9011.

2.4.1 ISO 9000

La norma ISO 9000 describe los fundamentos de los sistemas de gestión de calidad y contiene la terminología más utilizada en las normas de esta serie. Así, la norma ISO 9000 es de gran utilidad para conocer las bases filosóficas de la serie ISO y conocer el significado de la terminología de la terminología que se utiliza. La norma se divide en dos partes; la primera

describe los 12 fundamentos de los sistemas de gestión de calidad y la segunda describe los términos y las definiciones de los sistemas de calidad. [42]

2.4.2 Comparación entre los modelos ISO 9001 e ISO 9004

El siguiente esquema, figura 2.4, muestra el modelo de proceso de la ISO 9001. En este se puede observar que el proceso está diseñado de tal forma que empieza con el cliente, a través de sus requisitos, y termina con el mismo cliente. Es por esto que se puede decir que el enfoque de la ISO 9001 es "cumplir con los requisitos del cliente." Como se observa se representan cuatro grandes grupos: responsabilidad de la dirección, gestión de recursos, realización del producto y medición, análisis y mejora. Este enfoque hace que la norma se vuelva aplicable para cualquier tipo de organización, sólo hay que definir un proceso de realización del producto, el cual puede ser desde un servicio gubernamental hasta la construcción de una maquinaria. [43]

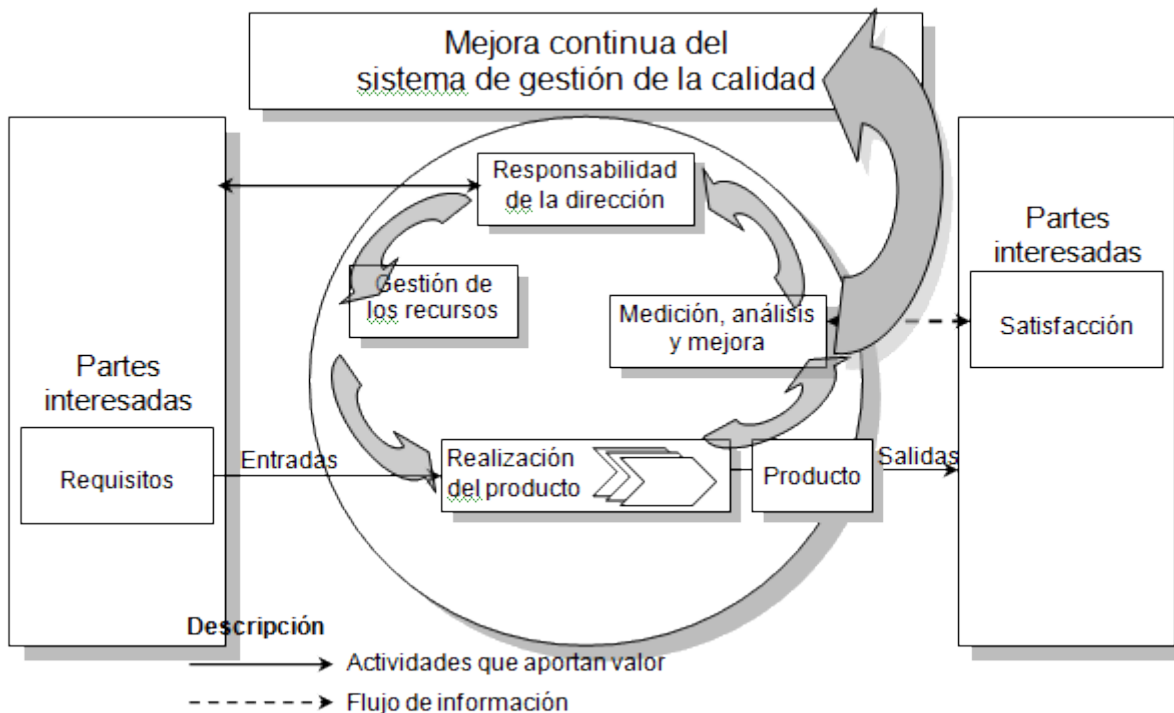


Figura 2.3. Modelo de un sistema de gestión de la calidad basado en procesos

Fuente: ISO-9001:2008

El modelo ISO 9004 se representa de la misma manera, pero sus entradas y salidas corresponden a las partes interesadas que representan a los clientes, los accionistas y la sociedad. La relación que existe entre la ISO 9001 y la 9004 es que son complemento mutuo y no hay dependencia entre ellas, es decir, se pueden utilizar de modo individual.

La ISO 9001 representa los requisitos mínimos que aseguran que se cumplan los requisitos mínimos de los clientes, mientras que la ISO 9004 representa los requisitos deseables que llevarán a la organización a un éxito sostenido. Además, la ISO 9001 es la única norma que se utiliza para propósitos de certificación, pero aunque una empresa está certificada, no significa que sea la mejor, sino que "sólo logra cumplir con los requisitos mínimos que aseguran que cumple de manera consistente con los requisitos de sus clientes."

2.5 Seis Sigma (6- σ)

Seis Sigma es una forma inteligente de dirigir un negocio o un departamento. Pone primero al cliente y usa hechos y datos para impulsar mejores soluciones. Seis Sigma se enfoca a mejorar en tres áreas principales:

- Mejora la satisfacción del cliente
- Reducir el tiempo de ciclo
- Reducir los defectos

Los resultados que arroja la implementación de Seis Sigma y sus metodologías normalmente brindan grandes ahorros por la disminución de costos con los que una empresa opera, así como nuevas formas de retener a los clientes existentes, poder llegar a nuevos segmentos de mercados y hacer que la reputación de la empresa por tener productos o servicios de calidad vaya en aumento. [44]

El objetivo fundamental de la metodología del Seis Sigma es la puesta en práctica de una estrategia basada en mediciones que se centre en la mejora de proceso con la aplicación de proyectos de la mejora de Seis Sigma. Esto se logra con el uso de dos metodologías

secundarias de Seis Sigma como son DMAIC y DMADV. De las dos metodologías antes citadas la primera se utilizó en el desarrollo de este trabajo, por ello se aborda de manera más puntual.

2.5.1 Metodología de Seis Sigma: DMAIC.

Para poder realizar mejoras significativas de manera consistente dentro de una organización es importante tener un modelo estandarizado de mejora a seguir. Entre los modelos existentes para este fin está el de "Definir, Medir, Analizar, Mejorar, Controlar" (DMAIC, *Define, Measure, Analyze, Improve, Control*). La metodología DMAIC se considera como un proceso de mejora que utiliza la metodología *Six Sigma*, siguiendo un formato estructurado y disciplinado [45]. DMAIC consistente de cinco fases conectadas de manera lógica entre sí, este proceso de mejora se ilustra en la figura 2.4.



Figura 2.4. Proceso DMAIC de Seis Sigma.
Fuente: <http://www.dmaictools.com/>

Cada una de las fases de DMAIC utiliza diferentes herramientas que son usadas para dar respuesta a ciertas preguntas específicas que dirigen un proceso de mejora continua en una empresa u organización. A continuación se describen las etapas del proceso DMAIC.

2.5.1.1 Definir (*Define*)

Es la fase inicial de la metodología, en donde se identifican posibles proyectos de mejora dentro de una organización. En esta fase, la dirección de la organización y los departamentos de ésta seleccionan aquellos proyectos que se juzgan más prometedores. De acuerdo a Bersbach, para definir apropiadamente el problema o el proyecto deben responderse preguntas tales como: ¿Por qué es necesario hacer (resolver) esto ahora?, ¿Cuál es el flujo de proceso general del

sistema?, ¿Qué se busca lograr en el proceso?, ¿Qué beneficios cuantificables se esperan lograr del proyecto?, ¿Cuál será el alcance y cómo sabrá que ya terminó el proyecto (criterio de finalización)?, ¿Qué se necesita para lograr completar el proyecto exitosamente? [46]

En esta fase el equipo que se forma para resolver el problema, tendrá cuatro entregables para responder a estas preguntas, a continuación se listan estos entregables:

- La presentación del proyecto (*Project Charter*)
- Mapeo de proceso SIPOC
- Voz del Cliente (VDC)
- Características Críticas a la Calidad (*CTQ*)

A continuación se describen los elementos de cada uno de los cuatro entregables para esta fase.

1) **Project Charter.** Define la misión del equipo e incluye los siguientes elementos:

- Planteamiento del problema / área de oportunidad (*Problem / Opportunity Statement*)
- Impacto en el negocio (*Business Impact*)
- Planteamiento del objetivo (*Goal Statement*)
- Plan del proyecto (*Project Plan*)
- Alcance del proyecto (*Project Scope*)
- Selección del equipo (*Team Selection*) [47]

El *Project Charter* no resuelve el problema. Se trata de un documento con una estructura dinámica que puede cambiar con el tiempo. El responsable es el líder del equipo con el entrenamiento del facilitador (*Sponsor*).

2) **Mapeo de Proceso SIPOC.** *Suppliers, Input, Process, Output, Customer* (SIPOC), es la representación gráfica de un proceso de gestión; esta herramienta de *Lean Seis Sigma* sirve para dos aspectos:

- Provee de una vista macro del flujo del proceso o producto y sus interrelaciones dentro del negocio.
- El SIPOC define los límites del proceso, el punto de inicio y final del proceso que necesita una mejora. [48]

3) **Voz del Cliente.** El término voz del cliente (VDC) se usa para describir las necesidades del cliente y la percepción de los productos y servicios que se les venden [42]. En la figura 2.6 se presenta el proceso general para obtener la VDC. Como resultado de la VDC, se generan productos que se conocen como salidas. A continuación se listan estos productos.

- Lista de clientes y/o segmentos
- Identificación de fuentes reactivas y proactivas de datos
- Datos que identifiquen las necesidades de los clientes
- Requerimientos críticos a la calidad (*CTQ*)
- Especificaciones para cada *CTQ*. [49]

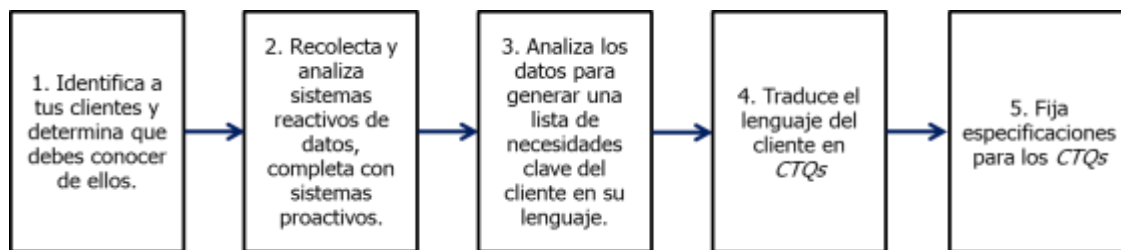


Figura 2.5. Proceso para obtener la VDC

Fuente: *Introducción para el diseño de Seis sigma*. ITESM. México, 2012.

4) **Características Críticas a la Calidad (CTQ).** *Critical to Quality (CTQ)*. Característica de producto/servicio que satisface un requerimiento clave del cliente. El cliente establece como crítica a la calidad a través de una encuesta, por pregunta o por inspección.

2.5.1.2 Medir (*Measure*)

Una vez definido el problema a abordar se deben de establecer que características determinan el comportamiento del proceso. Para esto es necesario identificar cuáles son los requisitos y/o características en el proceso o producto que el cliente percibe como clave (variables de desempeño) y que parámetros (variables de entrada) son los que afectan su desempeño. A partir de estas variables se define la manera en la que será medida la capacidad del proceso, por lo que se hace necesario establecer técnicas para recolectar información sobre el desempeño actual del sistema, es decir que tan bien se están cumpliendo las expectativas del cliente. Es en esta etapa donde se deben de responder las siguientes preguntas: ¿Cuál es el

proceso y como se desarrolla?, ¿Qué tipo de pasos componen el proceso?, ¿Cuáles son los indicadores de calidad del proceso y que variables de proceso parecen afectar más esos indicadores?, ¿Cómo están los indicadores de calidad del proceso relacionados con las necesidades del cliente?, ¿Cómo se obtiene la información?, ¿Qué exactitud o precisión tiene el sistema de medición?, ¿Cómo funciona el proceso actualmente?. [50]

Entre las herramientas más comúnmente usadas en esta fase se encuentran las siguientes:

- Matriz de Priorización
- Análisis de Tiempo de Valor
- Gráficos de Pareto
- Gráficos de Control

2.5.1.3 Analizar (*Analyze*)

Esta etapa tiene como objetivo analizar los datos obtenidos del estado actual del proceso y determinar las causas de este estado y las oportunidades de mejora. En esta fase se determina si el problema es real o es solo un evento aleatorio que no puede ser solucionado usando DMAIC. En esta etapa se seleccionan y se aplican herramientas de análisis a los datos recolectados en la etapa de Medir y se estructura un plan de mejoras potenciales a ser aplicado en el siguiente paso. Esto se hace mediante la formulación de diferentes hipótesis y la prueba estadística de las mismas para determinar qué factores son críticos para el desempeño final del proceso. [51]

Las preguntas a contestar durante esta etapa son: ¿Qué variables de proceso afectan más la calidad (variabilidad del proceso) y cuales podemos controlar?, ¿Qué es de valor para el cliente?, ¿Cuáles son los pasos detallados del proceso?, ¿Cuántas observaciones necesito para sacar conclusiones?. Entre las herramientas más comúnmente usadas en esta etapa se encuentran:

- Diagrama y Matriz de causa-efecto, diagrama de Pareto.
- Estudio de correlación
- Pruebas Chi-Cuadrada, t y F
- Diagrama de flujo

De las herramientas antes citadas, la primera se utilizó en el desarrollo de este trabajo, por ello se aborda de manera más puntual. Como se mencionó antes, el diagrama de causa-efecto es una herramienta visual utilizada por un equipo para organizar lógicamente las causas potenciales (X's) de un problema o un efecto específico (Y), provenientes de una sesión de "lluvia de ideas". Se inicia en la fase de Medir y se actualiza o repite a lo largo del proyecto cuando se considera apropiado (Ver figura 2.6). Las (Y's) representan las CTQ's y/o KPOV (*Key Process Output Variable*).

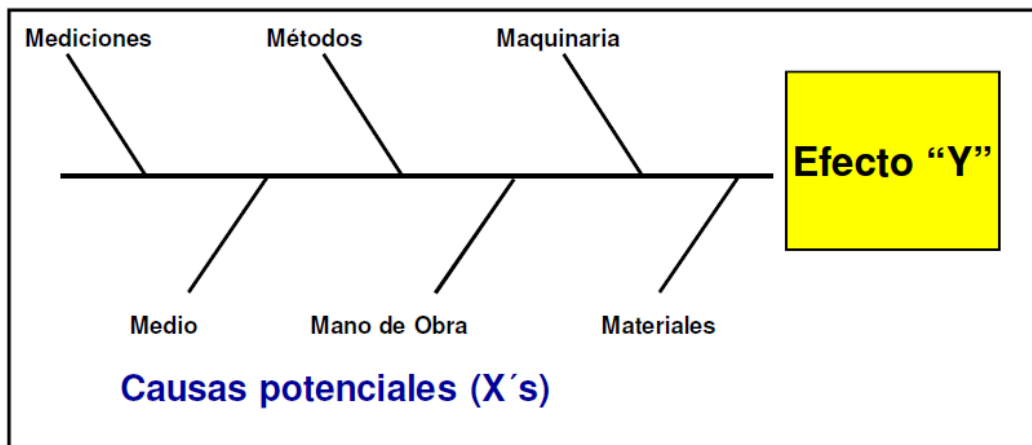


Figura 2.6. Diagrama de Causa-Efecto

Fuente: ITESM, 2010

A partir del diagrama causa-efecto es posible construir una matriz causa-efecto, está es una técnica matemática basada en la experiencia, usada en un proceso para priorizar las variables de entrada del proceso. La priorización se logra correlacionando las variables de salida con las variables de entrada. Es decir, la matriz causa efecto permite priorizar las posibles causas que afectan a la variable de salida.

En resumen, la matriz causa efecto tiene por objeto calificar y priorizar las entradas del proceso generadas tanto en el mapa de proceso como en el diagrama causa-efecto, donde ésta calificación se basa en la experiencia. En la fase de Análisis las variables de entrada "X" se probarán estadísticamente para probar si realmente tienen un impacto significativo en la (s) variable (s) de salida "Y".

2.5.1.4 Mejorar (*Improve*)

Una vez que se ha determinado que el problema es real y no un evento aleatorio, se deben establecer posibles soluciones. En esta etapa se desarrollan, implementan y validan alternativas de mejora para el proceso. Para hacer esto se requiere de una lluvia de ideas que genere propuestas, las cuales deben ser probadas usando corridas piloto dentro del proceso. La habilidad de dichas propuestas para producir mejoras al proceso debe ser validada para asegurar que la mejora potencial es viable. De estas pruebas y experimentos se obtiene una propuesta de cambio en el proceso, es en esta etapa en donde se entregan soluciones al problema. [52]

Algunas de las preguntas que se sugiere que deben de contestarse antes de pasar a la siguiente etapa son: ¿Qué opciones se tienen?, ¿Cuáles de las opciones parecen tener mayor posibilidad de éxito?, ¿Cuál es el plan para implementar el nuevo proceso (opciones)?, ¿Qué variables de desempeño usar para mostrar la mejora?, ¿Cuántas pruebas necesito correr para encontrar y confirmar las mejoras?, ¿Esta solución está de acuerdo con la meta de la compañía? ¿Cómo implemento los cambios?. Entre las herramientas más comúnmente utilizadas en esta fase se encuentran:

- Lluvia de Ideas
- Modo de Falla y Análisis de Efecto
- Herramientas Lean
- Simulación de Eventos Discretos

2.5.1.5 Controlar (*Control*)

Finalmente, una vez que encontrada la manera de mejorar el desempeño del sistema, se necesita encontrar como asegurar que la solución pueda sostenerse sobre un período largo de tiempo. Para esto debe de diseñarse e implementarse una estrategia de control que asegure que los procesos sigan corriendo de forma eficiente [53]. Las preguntas a responder en esta etapa son: ¿Están los resultados obtenidos relacionados con los objetivos, entregables definidos y criterio de salida del proyecto?. Una vez reducidos los defectos, ¿cómo pueden los equipos de trabajo mantener los defectos controlados?, ¿Cómo se puede monitorear y documentar el proceso?. Para responder a estas preguntas se requerirán de ciertas herramientas tales como el control estadístico mediante gráficos comparativos y diagramas de control y técnicas no

estadísticas tales como la estandarización de procesos, controles visuales, planes de contingencia y mantenimiento preventivo, herramientas de planificación, principalmente.

En los siguientes apartados de este documento se presenta la hipótesis y el objetivo que se plantearon al inicio del proyecto, seguido de la metodología que se aplicó y los resultados obtenidos.

3. Planteamiento

3.1 Hipótesis

Será posible disminuir por lo menos en un 80% la cantidad de Antígeno que se adiciona en exceso en cada lote de fabricación de Vacunas Inactivadas Aviares, utilizando la metodología DMAIC de Seis Sigma.

Es posible optimizar el proceso de adición de antígeno en la fabricación de vacunas inactivadas, aumentando el rendimiento del producto envasado en un 2%, evitando la adición de cantidades antígeno innecesarias en la formulación.

3.2 Objetivos

Objetivo General

Disminuir por lo menos en un 80% la cantidad de Antígeno que se adiciona en exceso en cada lote de fabricación de Vacunas Inactivadas Aviares, utilizando la metodología DMAIC de Seis Sigma.

Objetivos Específicos

- a) Aplicar la metodología DMAIC de Seis Sigma para disminuir la cantidad de Antígeno adicionado en exceso en la producción de Vacunas Inactivas Aviares.
- b) Evitar manipulación excesiva de los *bio*-contenedores (corte y soldadura).
- c) Disminuir el número de re-análisis de antígeno (cantidades sobrantes).
- d) Aumentar el rendimiento en cada lote de producción.
- e) Elaborar un comunicado dirigido a todas las áreas involucradas para soportar este proyecto y llevarlo a cabo con éxito.

Capítulo 4. Metodología

4.1 Manufactura de vacunas inactivadas aviares

Como se mencionó en los primeros apartados de este documento, en MSD Salud Animal planta Santiago, se fabrican vacunas inactivadas aviares. El API es fabricado siguiendo las Normas Correctas de Fabricación al igual que el proceso de fabricación de las vacunas. El proceso de llenado es validado con la prueba de *MEDIA FILL*.

A continuación se describe de forma general el proceso de fabricación de las vacunas inactivadas aviares.

4.1.1 Fabricación

Etapas1. Preparación Fase Acuosa

Las materias primas son adicionadas al reactor TA1 de forma manual (excepto WFI), la solución es agitada durante cierto tiempo y transferida al reactor TA2; durante la transferencia la mezcla es esterilizada por filtración por medio de un pre-filtro (0.45 µm) y un filtro grado esterilizante. Para verificar la integridad del filtro se realizan Pruebas de Integridad (ver anexo 2) al filtro, y se llevan a cabo al inicio y final de la filtración. Ver figura 4.1.

Una vez que la prueba de integridad final es satisfactoria se procede a adicionar el API al reactor TA2 de forma estéril desde un área aséptica. La adición es considerada unos de los pasos más críticos del proceso de manufactura.

El antígeno está contenido en *bio*-contenedores (bolsas) y la cantidad en cada *bio*-contenedor puede variar desde 20 a 110 Kg de activo, es decir el número de contenedores puede variar de acuerdo a la cantidad de antígeno requerido por la fórmula y a la cantidad de activo farmacéutico contenido en cada bolsa.

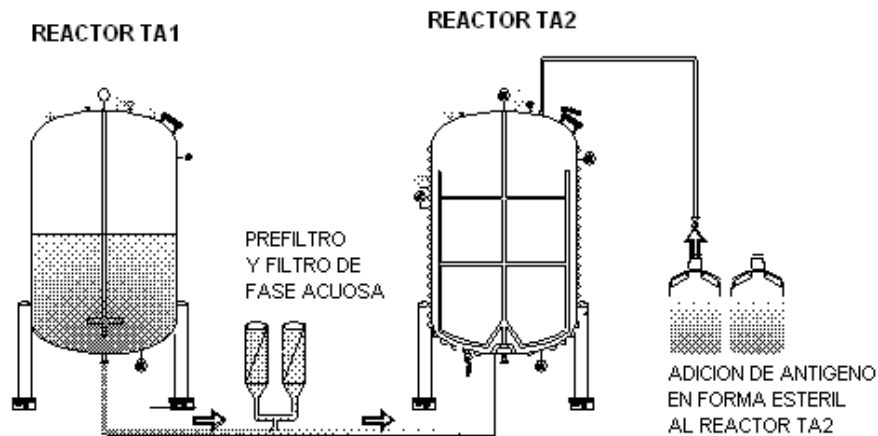


Figura 4.1. Esterilización por filtración de materias primas y Adición de Antígeno

Fuente: Diagramas de Procesos de Manufactura VI. Mari Unno. 2010.

Etapas 2. Preparación Fase Oleosa

Las materias primas son adicionadas al reactor TA3 a través bombas centrifugas, la mezcla es agitada durante cierto tiempo y transferida al reactor TA4; durante la transferencia la mezcla es esterilizada por filtración y se utilizan varios filtros grado esterilizante. Para verificar la integridad de los filtros se realizan Pruebas de Integridad (ver anexo 2) a los filtros, al inicio y final de la filtración. Ver figura 4.2.

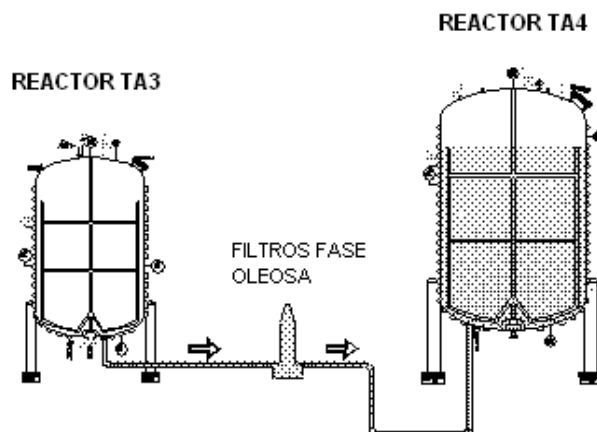


Figura 4.2. Esterilización por filtración de Fase Oleosa

Fuente: Diagramas de Procesos de Manufactura VI. Mari Unno. 2010.

Etapa 3. Emulsificación

Una vez que la prueba de integridad final es satisfactoria se procede a transferir la fase acuosa del reactor TA2 al reactor TA4 (pre-emulsificación), ver figura 4.3. La transferencia se realiza a determinado flujo y una vez que ambas fases están completamente en el reactor TA4 se lleva a cabo el proceso de emulsificación a través de un molino coloidal. Este proceso se lleva a cabo bajo ciertos parámetros de tiempo y temperatura. Esta es considerada una de las etapas más críticas del proceso de manufactura.

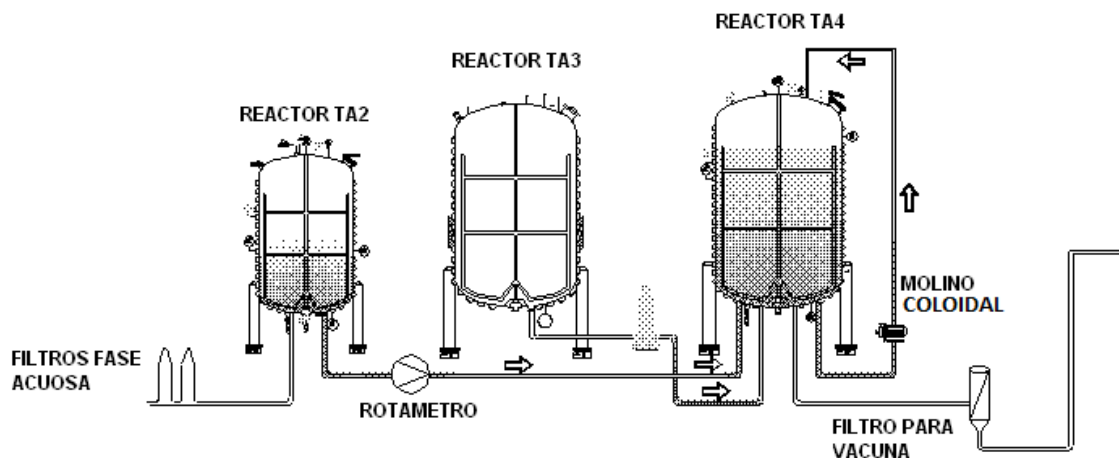


Figura 4.3. Transferencia de la fase acuosa a la fase oleosa

Fuente: Diagramas de Procesos de Manufactura VI. Mari Unno. 2010.

4.1.2 Llenado

El proceso de llenado se lleva a cabo siguiendo las Normas Correctas de Fabricación (Ver anexo 1), según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Unión Europea. Este proceso está validado con la prueba de MEDIA FILL (Ver puntos 66 – 69 del anexo 1). En la siguiente figura se ilustra el proceso de llenado.

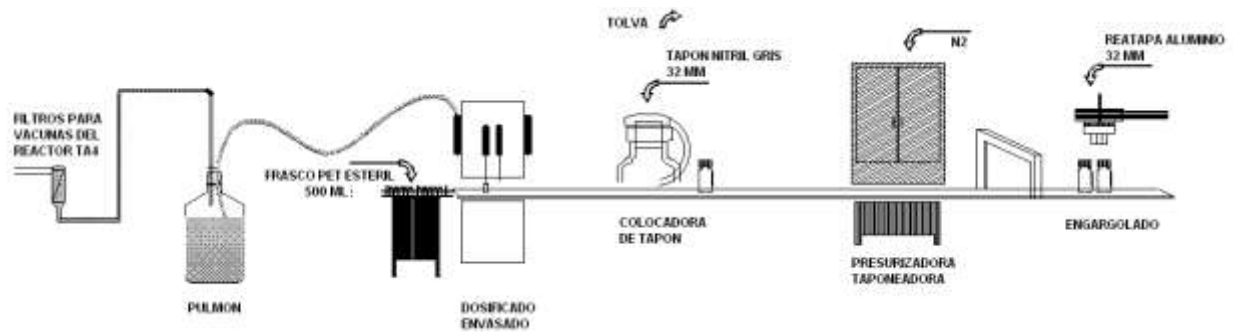


Figura 4.4. Línea de llenado: proceso de dosificación, taponado, presurización y engargolado.

Fuente: Diagramas de Procesos de Manufactura VI. Mari Unno. 2010.

Una vez que la vacuna está en el recipiente y este ha sido engargolado, el producto es empacado, enviado al almacén general y puesto en cuarentena hasta su liberación para exportación o venta.

A continuación se describe como se aplicó la metodología DMAIC, para dar solución al problema presentado en el primer apartado de este documento.

4.2 Definir (*Define*)

Dado el incremento en la competitividad en el mercado y a la búsqueda de la mejora continua en el proceso de fabricación de vacunas inactivas aviares, surge la necesidad de reducir costos en la operación. Entre las áreas de oportunidad se detecta la de adición de antígeno a la fase acuosa y se establece como objetivo reducir costos en la ejecución de la operación con un mínimo de inversión. A continuación se describe como se llevó a cabo primero la identificación del problema a abordar y segundo como se llevó a cabo la implementación de la metodología de DMAIC de Seis Sigma en el proyecto de optimización del proceso de producción de vacunas inactivas aviares.

Como se explicó en otro apartado de este documento, una de las etapas en la producción de las vacunas inactivadas aviares es la adición de antígeno al reactor TA2 (fase acuosa). Es en esta

etapa donde se producía la principal generación de merma de antígeno, debido a que la suma de las cantidades variables de antígeno contenidas en los *bio*-contenedores era diferente a la cantidad teórica requerida según la fórmula estándar. Sin bien se tenía claramente identificado este hecho, no se había reconocido como un área de mejora.

A consecuencia de lo anterior, en algunos lotes de fabricación resultaban cantidades sobrantes de antígeno, es decir, la cantidad real de antígeno disponible era mayor a la cantidad teórica de la fórmula estándar. Con respecto a estas cantidades sobrantes se podían tomar dos tipos de decisiones: 1) adicionar la cantidad sobrante a la fase acuosa (esto no afectaba la calidad de la vacuna) o 2) almacenar, tomar una muestra y enviarla al departamento de Microbiología para realizarle una prueba de esterilidad y si la prueba resultaba satisfactoria, esta cantidad podía ser utilizada en otro lote de producción de vacuna. Las pruebas de esterilidad de las cantidades sobrantes implican tiempo y costos elevados.

A consecuencia de la toma de decisiones número 1 mencionada en el párrafo anterior, en los años 2011 y 2012, se adicionó en exceso un total de 677.457 y 586.263 Kg de antígeno respectivamente ocasionando desvíos en materiales y costos.

Para definir el alcance del problema se siguió la metodología mostrada en el capítulo anterior, y como punto de partida el personal de los departamentos de producción, planeación, calidad y finanzas se reunieron para analizar las causas raíz a través de las respuestas a las siguientes preguntas.

¿Por qué es necesario hacer (resolver) esto ahora?

Durante un análisis de cantidades teóricas contra cantidades reales adicionadas de Antígeno Newcavac a las fórmulas de producción para las Vacunas Inactivadas: *ND Broiler* y *ND NC WO (GNE)*, se observa que la suma total de las cantidades adicionadas en exceso asciende a los 1000 Kg en los últimos años 2011 y 2012. En el año 2011, se adicionó un exceso de 677.457 Kg equivalente a \$681,894.34 M.N. y en 2012 se adiciono un exceso de 586.263 Kg equivalente a \$590,103.22 M.N. En total, en los últimos dos años se han adicionado 1 263.720 Kg equivalente a \$1,271,997.56 M.N. Esta pregunta se analiza con más detalle en el apartado de *Problem / Opportunity statement* del *Project Charter* (ver figura 4.5).

¿Qué se busca lograr en el proceso?

Disminuir por lo menos un 80% la cantidad de Antígeno que se adiciona en exceso, tomando como referencia lo adicionado durante los años 2011 y 2012 en cada lote de fabricación de Vacunas Inactivadas. Ver apartado de *Goal statement* del *Project Charter* de la figura 4.5

¿Qué beneficios cuantificables se esperan lograr del proyecto?

Después de identificar el área de oportunidad se determinó que el impacto financiero del costo del antígeno que era adicionado en exceso a las formulaciones de vacunas Inactivadas equivalía a más de 1.2 millones de pesos, esto se tradujo en desvíos en el consumo de materiales para la producción de los años 2011 y 2012. Esta pregunta se responde con más detalle en el apartado de *Business Impact* del *Project Charter* (Ver figura 4.5),

¿Cuál será el alcance y cómo sabrá que ya terminó el proyecto (criterio de finalización)?

Se determinó que el alcance de este proyecto se limitaría a la fabricación de las Vacunas Inactivadas: *ND Broiler y ND NC WO (GNE)* definido en el apartado de *Project Scope* del *Project Charter* y el criterio de finalización sería cuando la implementación del proyecto fuera ejecutada a la par con un *Poka-Yoke*.

¿Qué se necesita para lograr completar el proyecto exitosamente?

De acuerdo a la metodología DMIAC se deben de realizar las tareas asignadas a cada integrante del equipo en el tiempo establecido y de una forma eficiente, ello implicó lo siguiente:

- a) Participar en la reuniones
- b) Analizar las causas-raíz
- c) Evaluar las posibles soluciones
- d) Ejecutar el proyecto
- e) Medir los resultados
- f) Tomar decisiones

Como se mencionó antes, de acuerdo a la metodología DMIAC se deben de integrar las respuestas a las preguntas anteriores en el documento *Project Charter*, a continuación se muestra la última versión de éste.

<p>Problem/Opportunity Statement</p> <p><u>Condición Actual.</u> Debido a lo complejo que es la etapa de adición de antígeno en la producción de Vacunas Inactivadas y para evitar manipulación excesiva de los bio-contenedores (corte y soldadura) y al costo que representa un re-análisis del antígeno (remanentes en bolsas) se tomó como medida de mitigación adicionar el total de antígeno contenido en las bolsas.</p> <p>Durante un análisis de cantidades teóricas contra cantidades reales adicionadas de Antígeno Newcavac a las formulas de producción para las Vacunas Inactivadas: ND Broiler y ND NC WO (GNE), se observa que la suma total de las cantidades adicionadas en exceso asciende a los 1000 Kg en los últimos dos años.</p> <p><u>Problema.</u> En el año 2011, se adicionó un exceso de 677.457 Kg equivalente a \$ 681 894.34 pesos. Y en 2012 se adiciono un exceso de 586.263 Kg equivalente a \$ 590 103.22 pesos.</p> <p>En total, en los últimos dos años se han adicionado 1 263.720 Kg equivalente a \$ 1 271 997.56 pesos.</p>	<p>Project Plan</p> <p>1. Definir. Abril 2012 2. Medir. Diciembre 2012 3. Analizar. Cada lote 4. Implementar. Enero 2013 5. Controlar. Febrero 2013</p>														
<p>Business Impact</p> <p>El costo del antígeno que es adicionado en exceso a las formulaciones de vacunas Inactivadas equivale a más de 1.2 millones de pesos, esto se tradujo en desvíos en el consumo de materiales para la producción de los años 2011 y 2012.</p>	<p>Goal Statement</p> <p>Disminuir en un 80 % por lo menos, la cantidad de Antígeno que se adicionaba en exceso durante los años 2011 y 2012 en cada lote de fabricación de Vacunas Inactivadas.</p>														
	<p>Project Scope</p> <p>El alcance de este proyecto se limita a la fabricación de las Vacunas Inactivadas: ND Broiler y ND NC WO (GNE).</p>														
	<p>Team Selection</p> <table border="1" data-bbox="824 831 1414 1026"> <thead> <tr> <th>Who</th> <th>Role</th> <th>Who</th> <th>Role</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>José G. Reyes</td> <td>Sponsor</td> <td>J. C. Gutierrez</td> <td rowspan="3">Team Members</td> </tr> <tr> <td>F. Sánchez</td> <td>Project Owner</td> <td>E. Fuentes H. Gómez</td> </tr> <tr> <td>A. Vara</td> <td>Controlling</td> <td>M. Ferreyra F. Medina</td> </tr> </tbody> </table>	Who	Role	Who	Role	José G. Reyes	Sponsor	J. C. Gutierrez	Team Members	F. Sánchez	Project Owner	E. Fuentes H. Gómez	A. Vara	Controlling	M. Ferreyra F. Medina
Who	Role	Who	Role												
José G. Reyes	Sponsor	J. C. Gutierrez	Team Members												
F. Sánchez	Project Owner	E. Fuentes H. Gómez													
A. Vara	Controlling	M. Ferreyra F. Medina													

Figura 4.5. Project Charter
Fuente: Elaboración propia

Una vez que se terminó la elaboración del *Project Charter* y el mapa de proceso SIPOC (*Suppliers, Input, Process, Output, Customer*) se concluyó que estas cantidades de antígeno adicionadas en exceso eran una merma y era necesario evitar esta práctica para aumentar el rendimiento del lote y con ello, minimizar el costo de manufactura de las vacunas. En resumen, en base al análisis hecho se estableció que el proceso de adición de antígeno, ofrecía un área de oportunidad para el desarrollo de mejoras en el mismo. Por tanto, la nueva propuesta debería considerar la disminución de la cantidad que se adiciona en exceso según las fórmulas estándar de producción.

Siguiendo con la metodología DMIAC, la última pregunta de esta fase es sobre el flujo del proceso general, a continuación se muestra la respuesta que se generó.

¿Cuál es el flujo de proceso general del sistema?

El flujo del proceso general del sistema lo podemos observar en la figura 4.6. Mapa de proceso SIPOC.

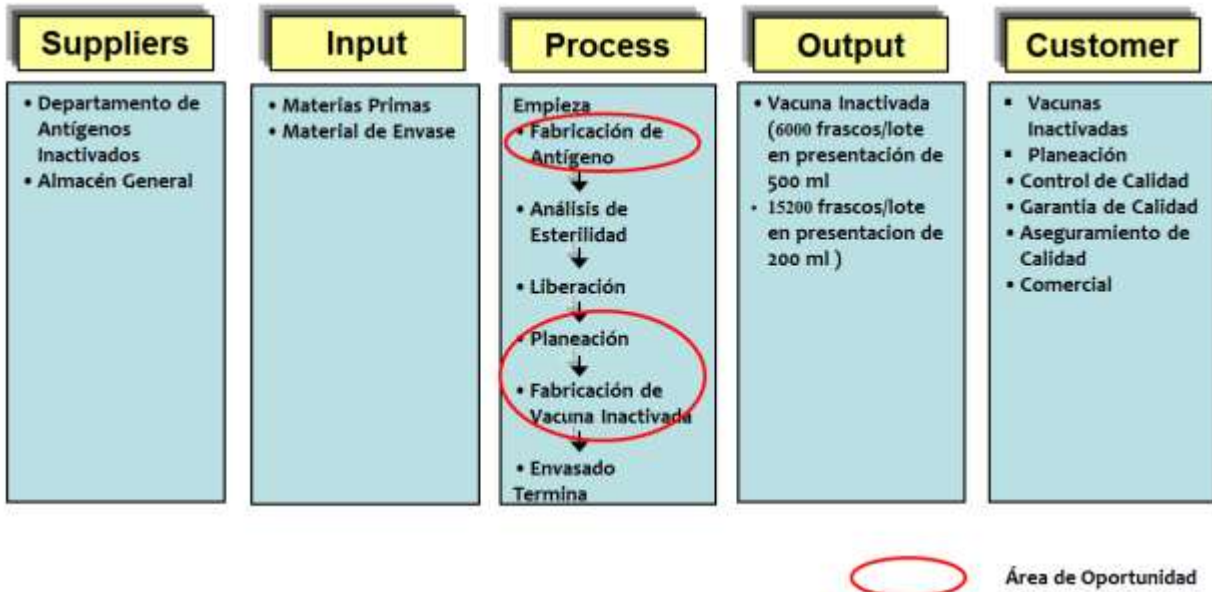


Figura 4.6 Mapa de Proceso SIPOC

Fuente: *Elaboración Propia*

El mapa de proceso anterior nos provee de una vista macro del flujo del proceso y sus interrelaciones departamentales dentro de la empresa. Además logramos identificar la etapa de cada área de oportunidad. En los siguientes apartados se define quien es el cliente interno del API y cuáles son las características críticas a la calidad.

Voz del Cliente (VDC)

El cliente -el área de producción de Vacunas Inactivadas- requiere que las cantidades de antígeno contenidas en los bio-contenedores sean exactas con la cantidad teórica requerida por las fórmulas de cada vacuna.

Características Críticas a la Calidad (CTQ)

La cantidad de antígeno contenida en los *bio*-contenedores es variable en cada bolsa, por ende en cada lote de producción de vacuna inactivadas aviares hay una diferencia entre la cantidad teórica requerida por la fórmula estándar y la cantidad real que es surtida.

4.3 Medir (*Measure*)

A continuación se muestra el análisis hecho en esta etapa de la metodología a partir de las siguientes preguntas.

¿Cuál es el proceso y como se desarrolla?, ¿Qué tipo de pasos componen el proceso?

Para dar respuesta a estas preguntas se integró el diagrama de proceso de la fabricación de la vacuna. En el siguiente diagrama de proceso se puede observar cada una de las etapas de la producción de éste API.

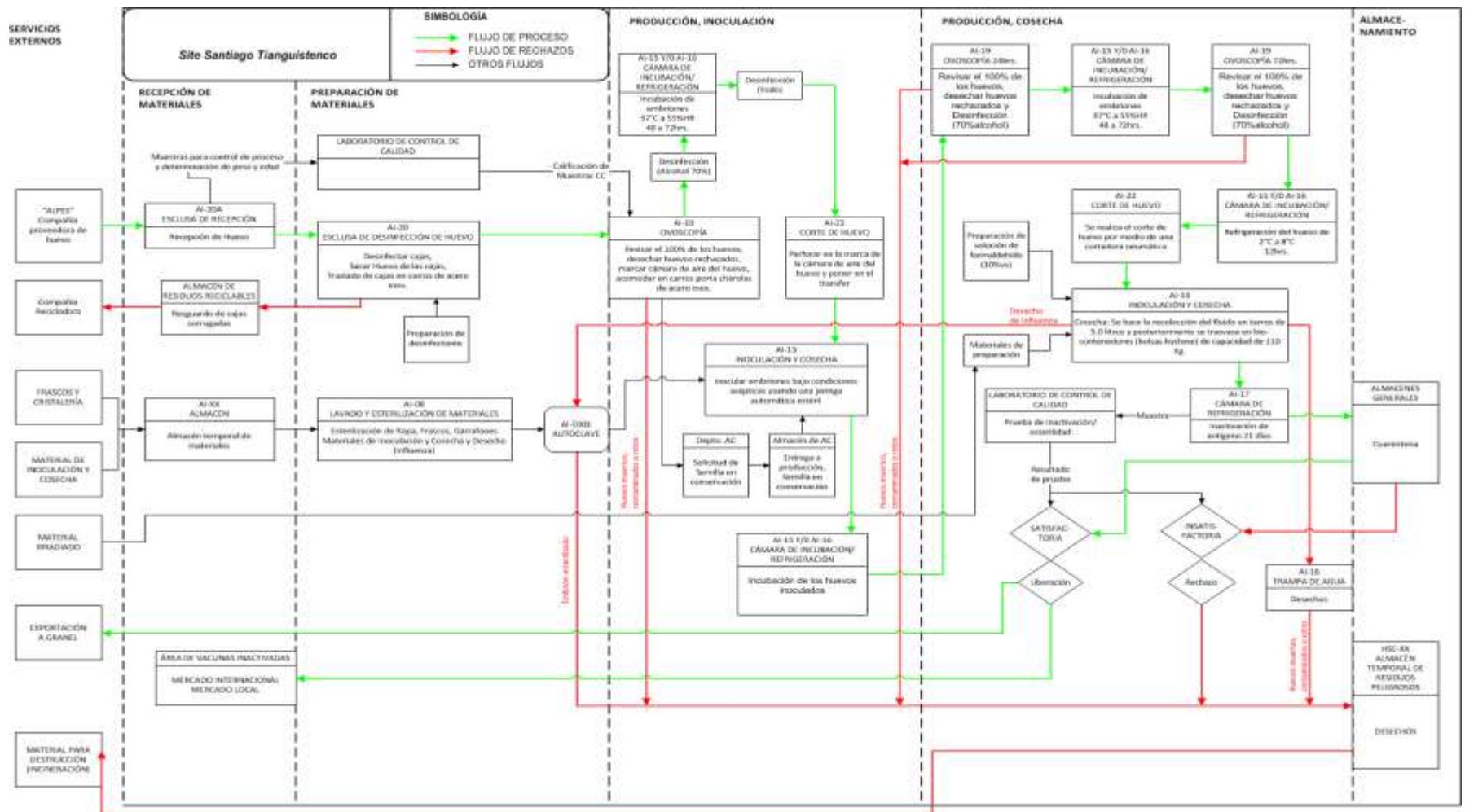


Figura 4.7. Diagrama de Proceso de fabricación de antígeno

Fuente: Unno, Mari. 2010.

Después de analizar el diagrama de proceso mostrado en la figura 4.7, el equipo de trabajo identificó cual era la etapa del proceso que ofrecía un área de oportunidad para satisfacer la VDC, ésta etapa fue la de trasvasado, ya que en esta donde se llena el antígeno a los bio-contenedores con cantidades variables.

¿Cuáles son los indicadores de calidad del proceso y que variables de proceso parecen afectar más esos indicadores?, ¿Cómo están los indicadores de calidad del proceso relacionados con las necesidades del cliente?

Se determinó que en el momento de hacer el análisis del proceso los indicadores de calidad del proceso no involucran la VDC, debido a que no se tenían identificadas cuales son las necesidades del cliente

¿Cómo se obtiene la información?

La información se obtiene de los registros que se realizan en los protocolos de fabricación (documentos aprobados por el departamento de aseguramiento de calidad), de cada lote de producción de vacunas. En las siguientes gráficas podemos observar la variación de las cantidades reales contra las cantidades teóricas en cada lote de fabricación del año 2012.

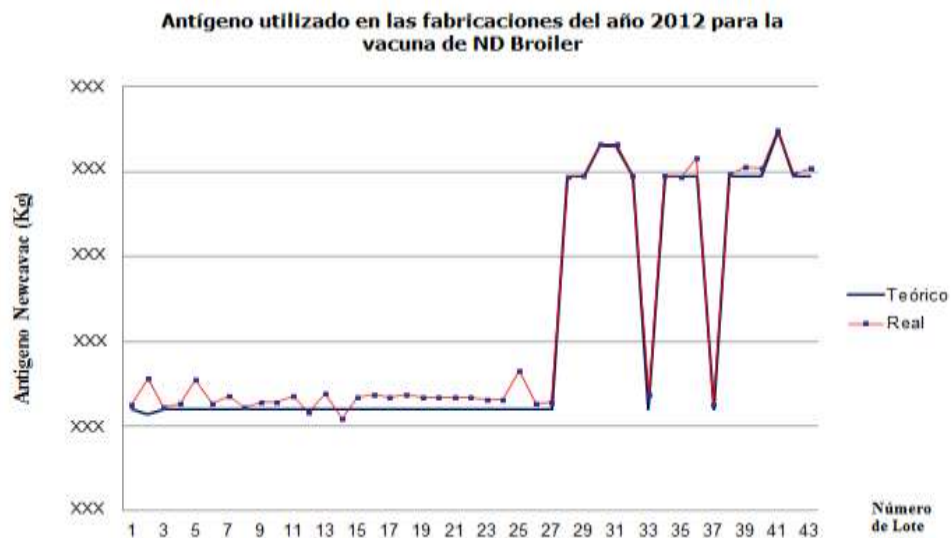


Figura 4.8*. Antígeno utilizado en la producción del año 2012 para la vacuna *ND Broiler*

Fuente: Elaboración propia

** Por cuestiones de confidencialidad de la empresa, no se pueden mostrar las cantidades teóricas ni reales de antígeno de las fórmulas de producción.*

Antígeno utilizado en las fabricaciones del año 2012 para la vacuna ND NC WO (GNE)

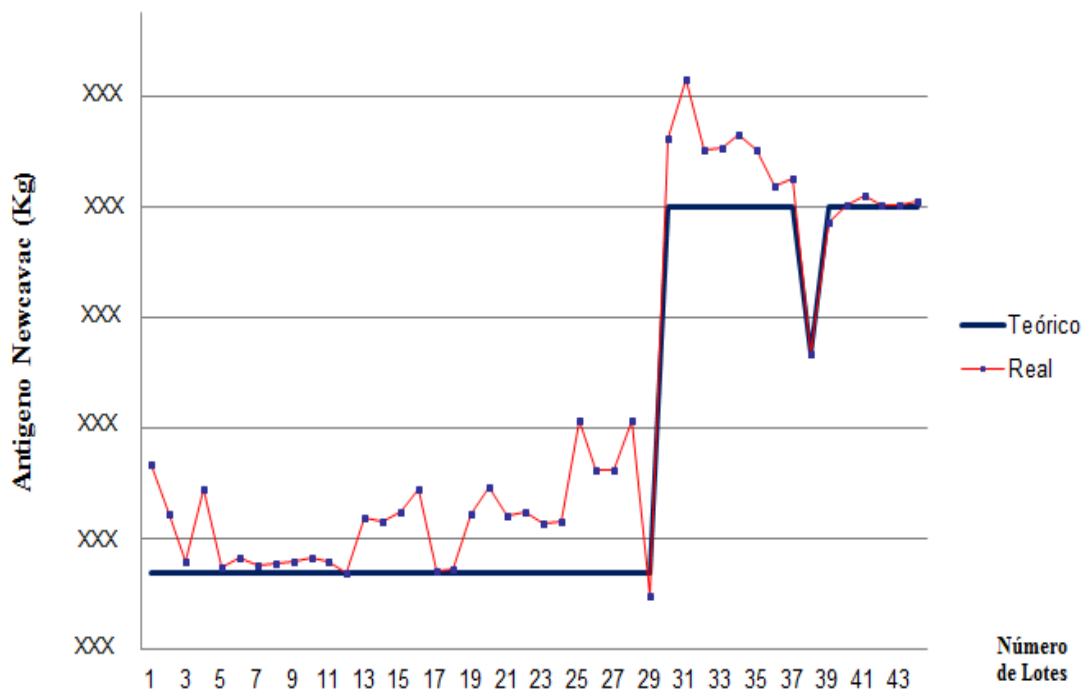


Figura 4.9*. Antígeno utilizado en la producción del año 2012 para la vacuna *ND NC WO (GNE)*.

Fuente: Elaboración Propia

** Por cuestiones de confidencialidad de la empresa, no se pueden mostrar las cantidades teóricas ni reales de antígeno de las fórmulas de producción.*

¿Cómo funciona el proceso actualmente?

De acuerdo al mapa de proceso SIPOC mostrado en la figura 4.6, el proceso tiene cinco pasos principales:

1. **Área de AI.** Llena los bio-contenedores de antígeno a su máxima capacidad en el proceso de trasvasado; las cantidades son variables ya que depende del rendimiento en la etapa de cosecha de líquido amniótico y alantoideo.
2. **Control de Calidad.** Realiza prueba de esterilidad al antígeno contenido en cada bio contenedor.
3. **Garantía de calidad.** Libera los bio-contenedores de antígeno una vez que las pruebas de esterilidad han sido satisfactorias, en caso contrario; las rechaza.

4. **Planeación.** De acuerdo al stock de antígeno liberado que se tiene disponible, asigna el número de bio-contenedores a usar en un lote de fabricación de vacuna; el criterio de selección es: la suma de las cantidades de los bio-contenedores que más se acerque a la cantidad teórica de antígeno que se requiere en una fórmula estándar es la indicada.
5. **Área de VI.** Finalmente con el antígeno previamente seleccionado por el área de planeación se realiza la fabricación del lote.

4.4 Analizar (*Analyze*)

En esta etapa se analizaron los datos obtenidos del estado actual del proceso y se determinaron las causas de este estado y las oportunidades de mejora. Para encontrar la causa raíz más probable del problema actual, se realizó un diagrama de Ishikawa. Ver Figura 4.10.

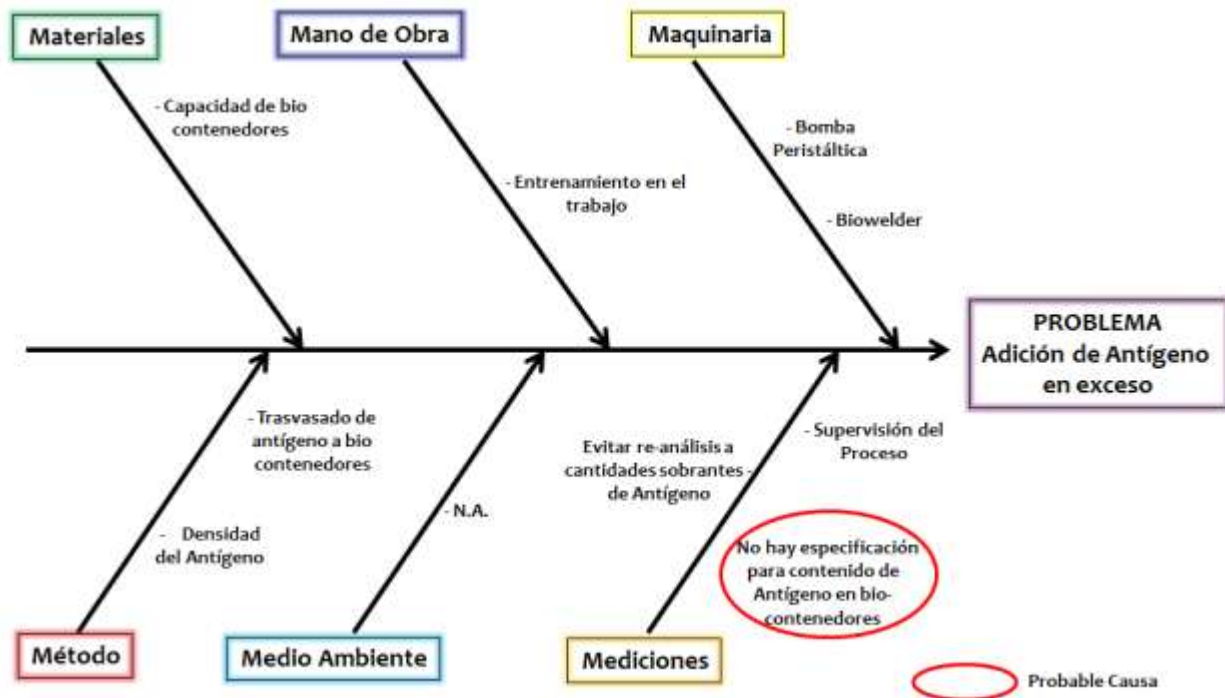


Figura 4.10. Diagrama de Causa-Efecto

Fuente: Elaboración Propia

De acuerdo al diagrama Ishikawa es posible observar que una de las causas más probables que está originando el exceso de la adición de antígeno es porque actualmente no hay una especificación para el contenido de antígeno en los bio-contenedores. Sin embargo, para mejorar el proceso, necesitamos saber cuáles son las variables de entrada y en qué medida éstas afectan a las variables de salida. Para esto se construyó la siguiente **matriz de causa efecto**.

		CTQ's relacionados con la adición de antígeno en exceso				
		10	9	8	7	
Nivel de importancia		1	2	3	4	
Entradas del proceso		Cantidad exacta de antígeno	Liberados en tiempo	Hermeticidad de los bio-contenedores	Codificación	Total
1	No hay especificación para contenido de antígeno en bio-contenedores	10	0	0	0	100
2	Evitar reanálisis a cantidades sobrantes de antígeno	0	0	9	0	72
3	Supervisión del proceso	0	9	0	0	81
4	Entrenamiento en el trabajo	9	0	0	0	90
5	Trasvasado de antígeno a bio-contenedores	9	0	0	0	90
6	Capacidad de bio-contenedores	8	0	0	0	80
7	Bomba peristáltica	2	0	0	0	20
8	Densidad del antígeno	2	0	0	0	20
9	Biowelder	1	0	0	0	10
Total		41	9	9	0	563

Figura 4.11. Matriz Causa-Efecto

Fuente: Elaboración Propia

Para visualizar cuales son las variables más importantes que contribuyen con la variación en las salidas, en la siguiente tabla se han ordenado los totales y encontrado que las variables de entrada en el cuadro remarcado son las de mayor importancia.

Tabla 4.1. Variables de entrada de mayor a menor

Fuente: Elaboración Propia

1	No hay especificación para contenido de antígeno en bio-contenedores	100
2	Trasvasado de antígeno a bio-contenedores	90
3	Entrenamiento en el trabajo	90
4	Supervisión del proceso	81
5	Capacidad de bio-contenedores	80
6	Evitar reanálisis a cantidades sobrantes de antígeno	72
7	Bomba peristáltica	20
8	Densidad del antígeno	20
9	Biowelder	10

A partir de la información establecida en las tablas anteriores, se establecieron los planes de control para estas variables de entrada.

Figura 4.2. Tabla de Pareto de las variables de entrada

No	Entrada al proceso	Cantidad	Acumulado	% Total	% Acumulado
1	No hay especificación para contenido de antígeno en bio-contenedores	100	100	17.76	17.76
2	Trasvasado de antígeno a bio-contenedores	90	190	15.99	33.75
3	Entrenamiento en el trabajo	90	280	15.99	49.73
4	Supervisión del proceso	81	361	14.39	64.12
5	Capacidad de bio-contenedores	80	441	14.21	78.33
6	Evitar reanálisis a cantidades sobrantes de antígeno	72	513	12.79	91.12
7	Bomba peristáltica	20	533	3.55	94.67
8	Densidad del antígeno	20	553	3.55	98.22
9	Biowelder	10	563	1.78	100.00
	Total	563		100.00	

Fuente: Elaboración Propia

El siguiente análisis de Pareto nos sirve para establecer prioridades, así como para enfocar y dirigir las acciones a desarrollar posteriormente. Por otra parte, apoya la toma de decisiones en parámetros objetivos, es decir, unificar criterios y crear consenso. Ver figura 4.12.

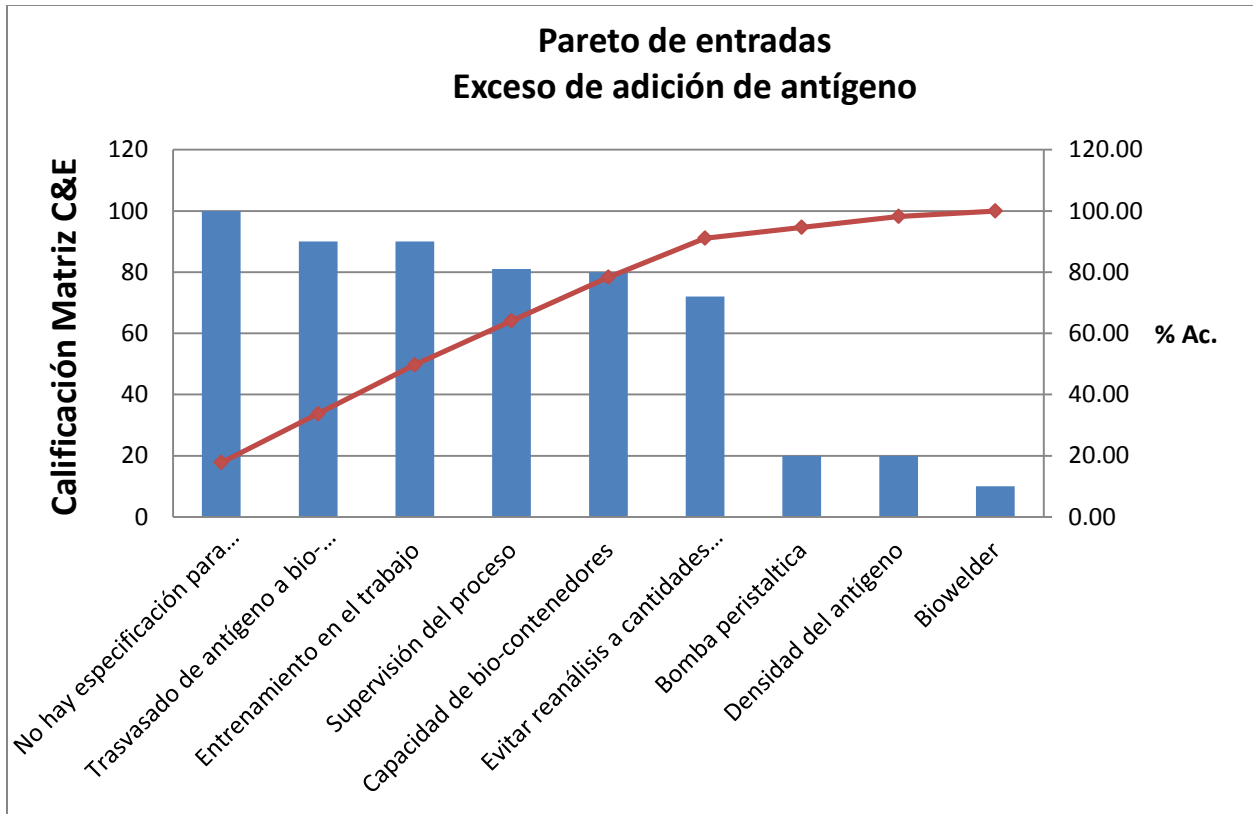


Figura 4.12. Gráfico de Pareto

Fuente: Elaboración Propia

Después del análisis realizado, se puede inferir que las variables del proceso que más afectan a la calidad son:

- No hay especificación para contenido de antígeno en bio-contenedores
- Trasvasado de antígeno a bio-contenedores
- Entrenamiento en el trabajo

Es importante resaltar que en este caso todas las variables se pueden controlar.

Finalmente se puede contestar la siguiente pregunta: **¿Qué es de valor para el cliente?**

Que la cantidad de antígeno sea surtida en las cantidades exactas para cada lote de producción de vacunas inactivadas.

4.5 Mejorar (*Improve*)

Una vez identificadas las variables del proceso que más afectan a la calidad en la producción de las vacunas, se propusieron las siguientes opciones para implementarlas:

- 1) Envasar en los bio-contenedores en cantidades submúltiplos de las cantidades teóricas de las formulaciones.
- 2) Ajustar la fórmula en cada lote de producción la cantidad de antígeno disponible, esto es posible ya que la composición de una vacuna está en porcentaje masa y no existe ningún tipo de reacción química, es decir solo es una mezcla.

Cabe mencionar, que aun cuando la propuesta número 2 pareciera ser fácil de abordar, en la realidad en los últimos años la empresa había caído en la ceguera del taller (ver anexo 3), es decir, el personal a cargo de esa función afirmaba que llevaba a cabo sus actividades de acuerdo a lo establecido en las formulaciones y no reconocía un problema porque este se generaba permanentemente. Una de las ventajas de utilizar la metodología DMAIC de Seis Sigma es que nos ayuda a conseguir que cada actor (personal, área y/o departamento) sea capaz de ver todo lo que ocurre a su alrededor.

En resumen, después de un análisis de ambas propuestas de mejora por parte de los actores involucrados, se determinó que ambas tenían un alto porcentaje de éxito, donde el plan para implementar las nuevas propuestas era relativamente sencillo:

- Comunicar al personal operativo que participa en el proceso de trasvasado la cantidad específica de antígeno que debe ser envasada en cada bio-contenedor.
- Realizar los ajustes de las formulaciones de acuerdo a la cantidad de antígeno disponible. En este caso existe un límite que está en base a la capacidad del reactor. Actualmente el tamaño de un lote de vacuna es de 3000 Kg, el resultado de cualquier ajuste que se realice no debe ser mayor a 3100 Kg del volumen final de la vacuna (capacidad máxima permitida del reactor).

En base a las opciones de solución también se estableció que las variables de desempeño que se pueden utilizar para mostrar la mejora son gráficos de control.

Las alternativas de solución fueron aprobadas por la gerencia y dirección de la empresa y para implementar los cambios fue necesario notificar a la unidad de Calidad de la compañía.

4.6 Controlar (*Control*)

A continuación se listan las estrategias propuestas para establecer el control de las acciones establecidas para la solución del problema.

- 1) En primer lugar, es necesario realizar un comunicado dirigido a todos los departamentos involucrados en este proyecto, donde se describan las propuestas de mejora presentadas por el equipo de trabajo (mencionadas en el punto 4.5).
- 2) El tamaño de los lotes se ha mantenido en 3000 Kg, y se determinó que un lote de producción de Vacuna Inactivada se puede ajustar desde 1200 Kg hasta 3100 Kg de *Bulk*.
- 3) Los responsables de llevar a cabo las propuestas de mejora son los respectivos responsables de las áreas de producción en conjunto con el departamento de planeación.
- 4) Los resultados se deben monitorear en cada lote de fabricación de Vacunas Inactivadas: *ND Broiler y ND NC WO (GNE)* y se mostraran en un pizarrón ubicado en un área específica de la planta para que puedan ser observados por el departamento de Antígenos Inactivados, Vacunas Inactivadas y Planeación, principalmente.

Capítulo 5. Resultados

5.1 Resultados de la implementación de las propuestas de mejora

Las acciones implementadas, descritas en el capítulo anterior, han dado como resultado una mejora en la etapa de adición de antígeno en el proceso de fabricación de vacunas inactivadas aviares, que era donde se presentaba la principal generación de merma de antígeno.

Además, es importante mencionar que la aplicación de la metodología DMAIC para la solución de este problema no requirió de una inversión de capital, sino que se aprovecharon los conocimientos y herramientas para solución de problemas aprendidos en el curso de Lean-Sigma (que los líderes de MSD Salud Animal habían tomado en el año 2012 como parte del programa de capacitación del personal de la empresa). Es decir, cuando se presenta la necesidad de resolver el problema abordado en este trabajo se reconoce que es posible resolverlo aplicando la metodología DMAIC.

El departamento de Planeación junto con el de Producción fueron los responsables de llevar a cabo la principal acción, ésta fue determinar la cantidad necesaria de antígeno para realizar los ajustes a nivel industrial. Para esto se hicieron algunas pruebas en laboratorio y cálculos en base a la capacidad de los reactores. Como se mencionó en el apartado anterior, se determinó que el tamaño de lote promedio es de 3000 Kg y que cualquier ajuste que se realice no debe ser mayor a 3100 Kg del volumen final de la vacuna.

En la siguiente tabla se puede observar el antes y el después de la implementación de las propuestas de mejora, dicha implementación inició en la fabricación del lote M009. La cantidad de antígeno adicionada en exceso en este lote y en los subsecuentes después de las estrategias de mejora se mantuvo con una diferencia porcentual del 4%. Por otra parte, comparando la cantidad de antígeno que se adiciona actualmente contra la cantidad de antígeno que era adicionada en cada lote de producción antes de la ejecución de las propuestas de mejora, es significativa ya que se redujo en más de un 98% respecto a los años 2011 y 2012.

En el año 2013 se fabricaron más de 100 lotes de vacunas inactivadas, los datos mostrados en la siguiente tabla solo es una muestra representativa del año de producción 2013.

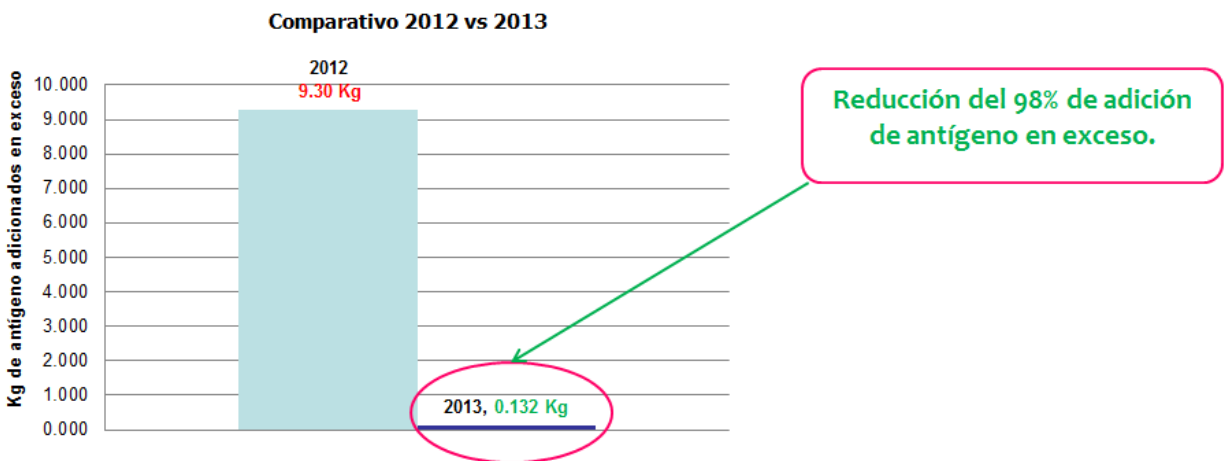
Tabla 5.1*. Comparación de cantidades reales contra cantidades teóricas.

Fuente: Elaboración Propia

Lotes (2013)	Antígeno Newcavac Utilizado (Kg)		
	Teórico	Real	Diferencia
M001	XXX.XXX	YYY.YYY	3.697
M002	XXX.XXX	YYY.YYY	3.958
M003	XXX.XXX	YYY.YYY	1.034
M004	XXX.XXX	YYY.YYY	2.355
M005	XXX.XXX	YYY.YYY	3.243
M006	XXX.XXX	YYY.YYY	4.047
M007	XXX.XXX	YYY.YYY	3.297
M008	XXX.XXX	YYY.YYY	3.838
M009	XXX.XXX	YYY.YYY	0.175
M010	XXX.XXX	YYY.YYY	0.000
M011	XXX.XXX	YYY.YYY	0.120
M012	XXX.XXX	YYY.YYY	0.148
M013	XXX.XXX	YYY.YYY	0.226
M014	XXX.XXX	YYY.YYY	0.124

* Por cuestiones de confidencialidad de la empresa, no se pueden mostrar las cantidades teóricas ni reales de antígeno de las fórmulas de producción.

Como resumen, en la siguiente gráfica podemos observar el comportamiento del año 2013 contra el año 2012.



Gráfica 5.1 Comparativo 2012 vs 2013

Fuente: Elaboración Propia

En forma paralela, se llevaron a cabo cursos de actualización y entrenamiento para el personal operativo del área de producción, para corregir los errores en la etapa de adición de antígeno a la fase acuosa, pues por *tradición* estaban acostumbrados a adicionar un excedente y en muchas de las ocasiones ya era de acuerdo a lo que ellos por experiencia *sabían* que era necesario, aun cuando en la mayoría de las veces esto era incorrecto.

Además, los resultados de la implementación del resto de las estrategias citadas en el capítulo anterior se discuten a continuación.

- Se determinó un cambio en la ejecución de una de las operaciones realizadas por el personal de AI, esto fue de suma importancia para eliminar las cantidades variables de antígeno en cada *bio*-contenedor; esta operación fue en el trasvase de antígeno de los tarros a los *bio*-contenedores atendiendo sugerencias del cliente y con ello cumpliendo sus especificaciones. La correcta ejecución de la etapa de trasvase se incluyó en las hojas técnicas de producción, esta información no se contenía en dichos documentos y se realizaba de acuerdo a lo que los operarios creían correcto o más fácil para ellos.
- En cuanto al tiempo del uso de los reactores; se optimizó al incrementar la capacidad de producción en un 3%, como resultado de ajustar el volumen en cada lote de producción. Es importante resaltar que un 3% de incremento en la capacidad de producción se traduce en un mayor rendimiento en cada lote de producción, lo que representa un incremento en las ganancias de la empresa.

Conclusiones

Después de haber terminado el trabajo es posible concluir lo siguiente:

- Se logró el objetivo principal de este proyecto definido en el *Project Charter*: reducir en al menos un 80% la adición de antígeno en exceso en cada lote de producción.
- Una vez implementadas las propuestas de mejora, a la fecha se ha logrado una reducción del más del 98% de la cantidad de antígeno que se adicionaba en exceso.
- La metodología DMAIC considera un conjunto de herramientas muy flexibles dentro de su contexto y pueden ser adaptadas a cada problema, en este caso nos ayudó a conocer la voz del cliente y de esta forma salir de la *ceguera del taller* en la cual había estado el personal del producción.
- En términos de finanzas se obtuvo un ahorro significativo en cada lote de producción, la suma de estos ahorros equivalen a más de 50 000 USD por año.
- El éxito en el desarrollo del plan de acción definido en el *Project Charter* fue resultado del compromiso mostrado por cada uno de los participantes del proyecto.
- Se alcanza el éxito de un proyecto de esta naturaleza si se trabaja en forma colegiada, en este caso la directriz y compromiso de los responsables de los departamentos de AI, VI, Planeación y Finanzas, Mejora Continua y del director de Sitio, fueron la base para lograr los resultados mostrados en este documento.

Referencias Bibliográficas

- 1) McCarty, T., Bremer, M., Daniels, L. (2004). Six sigma black belt handbook. McGraw-Hill
- 2) Rojas, M. Medicina tradicional de México y sus plantas medicinales. Primera Parte. Tlahui. Morelos, México. Página 19-22.
- 3) Sánchez, F., Islas, V. La evolución de la farmacia en México. UNAM. México 1997.
- 4) Rodríguez, A., MSD 80 años en México. Nuestro futuro tiene historia. México D.F. 2013
- 5) Schrier, Carla, Christina y Rijke, Eric, Onno, "Método de producción de vacunas inactivas asociadas con una emulsión de agua en aceite adyuvante", Akzo Nobel N.V. Velperweg, 76 6824 BM Arnhem, NL, (2004)
- 6) Ellis, R. New technologies for making vaccines. Vaccines 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999; p. 881-901.
- 7) Ellis, R. Technologies for the design, discovery, formulation and administration of vaccine. Vaccines 2001; 19:2681-7
- 8) Salleras, L. Tecnologías de producción de vacunas (I): Vacunas vivas atenuadas. Vacunas 2002; 3: 29-33.
- 9) Dooley, M. Goa KL. Adjuvanted influenza vaccines. Biodrugs 2000; 14:61-9.
- 10) W.C. Griffin, J. Soc. Cosmetic Chemists, 1, 311, 1946
- 11) R. Aveyard, B. P. Binks y J. Mead, J. Chem. Soc. Faraday Trans. I, 82, 1755 (1986)
- 12) J.H. Clint "Surfactant Aggregation", New York, 1991, Chapman and Hall.
- 13) E. Dickinson "An Introduction to Food Colloids", Oxford, 1992 Oxford University Press
- 14) P. D. I. Fletcher y D. I. Horsup, J. Chem. Soc. Faraday Trans., 88, 855 (1992)
- 15) A.S. Kabalnov "Coalescence in Emulsions in Modern Aspects of Emulsions Science", B.P. Binks (Editor), Cambridge, 1998, RSC
- 16) I. M Lifshitz y V.V. Slezov, Zh. Ex. Teor. Fiz., 35, 479 (1958)
- 17) P.J. Voorhees, J. Stat. Phys., 38, 231 (1985)
- 18) C.Z. Wagner, Electrochem, 35, 581 (1961)
- 19) R.J. Hunter "Foundations of Colloid Science", Vol. 2, Oxford, 1995, Clarendon Press
- 20) I. Katime, J.R. Quintana, M Villacampa, Revista Iberoamericana de Polímeros, 4, 123, (2003)
- 21) Ada GL. The traditional vaccines: an overview. In. Levine MM. Woodrow GL Kaper JB, Cobon GS, editors. New generation the vaccines. 2ed ed. New York: Marcel Dekker, Inc. 1997; p. 13-53.

- 22) Rabinovich NR, Mc Innes P, Klein DL. Hall BF. Vaccine technologies: view to the future. *Science* 1994; 265: 1401-4.
- 23) C. Tanford "The hydrophobic effect. Formation of Micelles and Biological Membranes" (2ª edición), New York, 1980, Wiley
- 24) Liu MA. Vaccine developments. *Nat Med* (vaccine supplement) 1998; 4:515-9.
- 25) Prescott L., J. Harley, D. Klein (1999). *Microbiología*. 4ª ed. Edit. Mc Graw Hill. México. D. F.
- 26) Acton, J. (1967) *Virología*. Edit. Interamericana. México D.F.
- 27) Madigan, M. y J. Parker (1997) *Brock Microbiología de los Microorganismos*. 8ª Edic. Edit. Mc Graw Hill. México. D.F.
- 28) Juran. J.M.; Gryna, F.M. (1993): *Manual de Control de Calidad*. Mc Graw Hill.
- 29) J. M. Juran (1973) "Management Interface—The Taylor System and Quality Control", *Quality Progress*, May.
- 30) J. M. Juran (1967)"The QC Circle Phenomenon", *Industrial Quality Control* (Today's Quality Progress), American Society for Quality Control, Vol.23, No.7, pp. 329-336
- 31) Garvin, D.A. (1983) .Quality on the Line. *Harvard Business Review*, 61,4, p.65-75.
- 32) Deming, W.E (1986) *Out of the crisis*. Massachusetts Institute of Technology, Center for Advanced Educational Services.
- 33) Juran, J. M. (1992). *Quality by design: the new steps for planning quality into goods and service*.
- 34) Cesatrone, John (2001). "The Power of Taguchi", *IIE Solutions*, November, pp. 36-40.
- 35) Crosby, Philip B. *La calidad no cuesta*. CECSA. 1987.
- 36) Walton, Marry (1986). *The Deming Management Method*. Penguin Group. pp. 94
- 37) Deming, W.E. *Calidad, productividad y competitividad: la salida de la crisis*. Madrid, Ed. Díaz de Santos, 1989
- 38) Evnas, James R, Lindsay, William R. *Administración y control de la calidad*. Cengage Learning Latin America. 2008
- 39) Kondo, Yoshio (July 1994). «Kaoru Ishikawa: What He thought and Achieved, A Basis for Further Research». *Quality Management Journal* **1** (4): pp. 86–91
- 40) Watson, Greg (April 2004). «The Legacy Of Ishikawa». *Quality Progress* **37** (4): pp. 54–57.
- 41) Crosby, Philip B. (1991). *Liderazgo. El arte de convertirse en un buen gerente*. McGraw-Hill. Madrid.

- 42) ISO (2004), Orientación sobre el concepto y uso del "Enfoque basado en procesos para los sistemas de gestión" documento: ISO/TC 176/SC 2N544R2. Disponible en: <http://www.grupokaizen.com/>
- 43) Carbellido, V. (2009) ISO 9001:2008. Elementos para conocer e implantar la norma de calidad para la mejora continua. México. Ed. Limusa.
- 44) Pande, Peter y Holpp, Larry ¿Qué es Seis Sigma? 1ª ed. Aravaca (Madrid): Mc Graw Hill 2002. Pág. 81.
- 45) McCarty, T., Bremer, M., Daniels, L. (2004). Six sigma black belt handbook. McGraw-Hill
- 46) Bersbach, P. (2009, Octubre 27). The first step of DMAIC – Define. Recuperado el 20 de Febrero del 2012 de <http://www.sixsigmatrainingconsulting.com/uncategorized/the-first-step-of- dmaic-%E2%80%93define/>
- 47) Curso Yellow Belt, Merck. Sigma. 2012.
- 48) Introducción para el diseño de Seis Sigma. ITESM. México, 2012.
- 49) Seis Sigma. Módulo 6. ITESM, 2012.
- 50) Brue, G., (2002). Six Sigma for Managers. McGraw-Hill.
- 51) Ocampo, J., Pavon, A., Integrando la Metodología DMAIC de Seis Sigma con la Simulación de Eventos Discretos en Flexsim
- 52) Ocampo, J., Pavon, A., Op. Cit., p. 3.
- 53) Ocampo, J., Pavon, A., Op. Cit., pa. 10
- 54) EC (European Commission) [página de internet]. United Kingdom; 2003. [consulta Septiembre 2011-Diciembre 2013]. Disponible en http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- 55) Merck KGaA [página de internet]. Darmstadt, Alemania; 2014 [consulta Junio 2011-Diciembre 2012]. Disponible en <http://www.merckmillipore.com>
- 56) Taller de Mejora Continua. Merck. Sigma. 2012
- 57) Unno, Mari. Diagramas de Procesos de Manufactura AI y VI. 2010. Salud Animal. 2010

Anexo 1. Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Fabricación de medicamentos estériles [54]

Principio

La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. Depende en gran parte de, la habilidad, formación y actitud del personal implicado. La Garantía de Calidad reviste una importancia especial y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados. La garantía de la esterilidad y de otros aspectos de calidad de los medicamentos no debe depender únicamente de los ensayos realizados al final del proceso o sobre el producto terminado.

General

1. La fabricación de productos estériles debe realizarse en zonas limpias. El acceso a estas zonas debe realizarse a través de esclusas reservadas para el personal y/o los equipos y materiales. Las zonas limpias deben mantener un nivel de limpieza adecuado y han de estar dotadas de aire filtrado a través de filtros de una eficacia apropiada.
2. Las diversas operaciones de preparación de los componentes, preparación del producto y llenado deben realizarse en zonas separadas dentro de la zona limpia. Las operaciones de fabricación se clasifican en dos categorías: en primer lugar, aquellas en que el producto se esteriliza al final y, en segundo lugar, aquellas que se realizan asépticamente en todas o algunas de sus fases.
3. Las zonas limpias para la fabricación de productos estériles se clasifican según las características requeridas del entorno. Cada operación de fabricación exige un grado adecuado de limpieza del entorno en estado de funcionamiento para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto o los materiales que se estén manipulando.

A fin de cumplir las condiciones "en funcionamiento", estas zonas deben diseñarse de forma que alcancen ciertos niveles especificados de limpieza del aire cuando estén "en reposo". La situación "en reposo" es aquella en la que la instalación está completa y operativa, con los equipos de producción instalados pero sin que esté presente el personal. La situación "en funcionamiento" es aquella en la que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el número de personas definidas trabajando.

Los estados "en funcionamiento" y "en reposo" deben estar definidos en cada sala limpia o zona de salas limpias.

Para la fabricación de medicamentos estériles se distinguen cuatro grados:

Grado A: zona donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como la zona de llenado, de bandejas de tapones, de ampollas y viales abiertos y de realización de conexiones asépticas. Normalmente estas condiciones son provistas por estaciones de trabajo de flujo laminar. Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad homogénea del aire en un intervalo de 0.36 a 0.54 m/s (valor orientativo) a nivel del punto de trabajo en entorno abierto. Debe demostrarse y validarse el mantenimiento de la laminaridad. Se puede utilizar un flujo de aire unidireccional y velocidades más bajas en aisladores cerrados y con guantes.

Grado B: entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos.

Grados C y D: zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles.

Clasificación de salas limpias y dispositivos de aire limpio

4. Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio deben clasificarse según la norma EN ISO 14644-1. La clasificación debe diferenciarse claramente de la monitorización ambiental del proceso en funcionamiento. En la siguiente tabla se muestra la máxima concentración de partículas en el aire permitidas para cada grado.

	Número máximo de partículas de tamaño igual o superior al indicado en la tabla permitido por m³			
	En reposo		En funcionamiento	
Grado	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3 520,000	29,000	Sin definir	Sin definir

5. Para clasificar las zonas en grado A, debe tomarse en cada punto de muestreo un volumen mínimo de muestra de 1 m³. Para el grado A, la clasificación de partículas del aire es la ISO 4.8, determinado por el límite de tamaño de partícula ≥ 5.0 µm. Para el grado B (en reposo), la clasificación de partículas del aire es la ISO 5 para los dos tamaños de partículas considerados. Para el grado C (en reposo y en funcionamiento), la clasificación de partículas del aire es la ISO 7 y la ISO 8, respectivamente. Para el grado D (en reposo), la clasificación de partículas del aire es la ISO 8. La metodología descrita en la norma EN/ISO 14644-1 en términos de clasificación, define el número mínimo de puntos de muestreo y el tamaño de la muestra, basados en el límite de clase para el mayor tamaño de partícula tomada en consideración y en el método de evaluación de los datos recogidos.

6. Con el fin de clasificar deben usarse contadores de partículas portátiles con tubos de toma de muestra de longitud corta, ya que en los sistemas de muestreo remotos con tubos de larga longitud la velocidad de precipitación de las partículas con un tamaño ≥ 5 µm es mayor. Los cabezales isocinéticos de muestreo deben utilizarse en sistemas de flujo de aire unidireccional.

7. La clasificación "en funcionamiento" puede demostrarse a través de operaciones habituales, simuladas o durante la simulación mediante llenado con medios de cultivo cuando se requiera la simulación del peor caso. La norma EN/ISO 14644-2 proporciona información sobre las pruebas que pueden realizarse para demostrar el cumplimiento continuado con la clasificación del grado de limpieza asignado.

Monitorización de las salas limpias y dispositivos de aire limpio

8. Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio deben monitorizarse de forma habitual "en funcionamiento" y los puntos de monitorización deben basarse en un estudio formal de análisis de riesgos y en los resultados obtenidos durante la clasificación de las salas y/o dispositivos de aire limpio.

9. Para las zonas de grado A debe llevarse a cabo una monitorización de partículas a lo largo de toda la duración de los procesos críticos, incluyendo el montaje de los equipos, excepto cuando esté justificado por contaminantes en el proceso que pudieran dañar el contador de partículas o representen un peligro (por ejemplo, organismos vivos y peligros radiológicos). En estos casos, de forma previa a la exposición al riesgo, debe llevarse a cabo la monitorización durante las operaciones de montaje habitual de los equipos. También debe llevarse a cabo la monitorización durante operaciones simuladas. La zona de grado A debe monitorizarse con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan detectar las intervenciones, acontecimientos transitorios o cualquier deterioro del sistema y se deben activar los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta. Se acepta que no siempre es posible demostrar niveles bajos de partículas de tamaño $\geq 5 \mu\text{m}$ en el punto de la dosificación cuando el llenado está en proceso, debido a la generación de partículas o pequeñas gotas procedentes del propio producto.

10. Para la monitorización de las zonas de grado B se recomienda utilizar un sistema similar aunque puede reducirse la frecuencia de muestreo. El sistema de monitorización de partículas debe definirse en base a la efectividad de la separación entre la zona A y la zona B adyacente. La zona de grado B debe monitorizarse con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan detectar cualquier cambio en los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema y se activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta.

11. Los sistemas de monitorización de partículas del aire pueden consistir en contadores de partículas independientes; una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectada por un colector a un único contador de partículas o la combinación de ambos. El sistema elegido debe ser adecuado al tamaño de partícula considerado. En el caso de usar sistemas de muestreo remotos debe tenerse en cuenta la longitud y el radio de cualquier curva de los tubos a efectos de pérdida de partículas en los mismos. La selección del sistema de monitorización

debe tener en cuenta cualquier riesgo que presenten los materiales usados en la operación de fabricación, por ejemplo aquellos que implican organismos vivos o radiofármacos.

12. El tamaño de las muestras tomadas en la monitorización utilizando sistemas automáticos serán de forma general una función de la velocidad de muestreo del sistema utilizado. No es necesario que el volumen de la muestra sea el mismo que el utilizado para la clasificación formal de las salas limpias y de los aparatos de aire limpio.

13. En las zonas de grado A y B, la monitorización del recuento de la concentración de partículas de tamaño $\geq 5 \mu\text{m}$ adquiere un significado especial, ya que es una importante herramienta de diagnóstico para la pronta detección de fallos. El contaje ocasional de partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ puede ser debido a un falso contaje motivado por ruido electrónico, luz desviada, por coincidencia, etc. Sin embargo, contajes consecutivos o regulares de bajos niveles son indicativos de una posible contaminación y debe investigarse. Estos casos pueden indicar un fallo temprano del sistema HVAC, un fallo en el equipo de llenado, o puede ser diagnóstico de malas prácticas durante el montaje de la máquina u operaciones de rutina.

14. Los límites de partículas indicados en la tabla para el estado de "en reposo" se deben alcanzar tras un corto "periodo de limpieza" de 15-20 minutos (valor orientativo), en ausencia de personal, tras la finalización de las operaciones.

15. La monitorización de las zonas de grado C y D "en funcionamiento" debe realizarse de acuerdo con los principios de gestión de riesgos de calidad. Los requisitos y los límites de alerta/acción dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas, pero debe alcanzarse el "periodo de limpieza" recomendado.

16. Otras características, tales como la temperatura y humedad relativa, dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo. Estos parámetros no deben interferir con el nivel de limpieza definido.

17. En la tabla siguiente se dan ejemplos de operaciones que deben realizarse en los diversos grados (véanse también los párrafos 28 a 35).

Grado	Ejemplos de operaciones para productos esterilizados al final
A	Llenado de productos, cuando exista riesgo inusual
C	Preparación de soluciones, cuando exista riesgo inusual. Llenado de productos
D	Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior

Grado	Ejemplo de operaciones para preparación aséptica
A	Preparación y llenado asépticos
C	Preparación de soluciones para filtrar
D	Manipulación de componentes tras su lavado

18. Cuando se realicen operaciones asépticas, la monitorización debe ser frecuente utilizando métodos como placas de sedimentación, muestreo volumétrico del aire y de superficies (por ejemplo, hisopos y placas de contacto). Los métodos de muestreo utilizados "en funcionamiento" no deben interferir en la protección de la zona. Los resultados de la monitorización deben estudiarse al revisar la documentación del lote para la liberación del producto terminado. Las superficies y el personal deben monitorizarse tras las operaciones críticas. También es necesario realizar una monitorización microbiológica adicional distinta a la de producción como, por ejemplo, tras la validación de sistemas, limpieza y desinfección.

19. Límites recomendados para la monitorización microbiológica de las zonas limpias "en funcionamiento".

Límites recomendados de la contaminación microbiana (a)				
Grado	muestra de aire ufc/m ³	placas de sedimentación (diámetro 90 mm) ufc/4 horas (b)	placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa	impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notas:

(a) Se trata de valores medios.

(b) Las placas de sedimentación individuales pueden exponerse durante menos de 4 horas.

20. Deben establecerse límites adecuados de alerta y acción para los resultados de la monitorización microbiológica y de partículas. Si se superan estos límites, los procedimientos de trabajo deben establecer medidas correctoras.

Tecnología de aislador

21. La utilización de la tecnología de aislador para reducir las intervenciones humanas en las zonas de elaboración puede producir un descenso significativo del riesgo de contaminación microbiológica procedente del entorno en los productos de fabricación aséptica. Existen muchos diseños posibles de aisladores y equipos de transferencia. El aislador y su entorno deben diseñarse de forma que pueda alcanzarse la calidad de aire requerida en las zonas respectivas.

22. La entrada y salida de materiales de la unidad constituye una de las mayores fuentes posibles de contaminación. En general, el área del interior del aislador es el lugar donde se hacen las manipulaciones de riesgo elevado, aunque se reconoce que puede no existir flujo laminar en la zona de trabajo de estos equipos.

23. La clasificación de aire requerida para el entorno depende del diseño del aislador y de su aplicación. Debe controlarse y, en caso de elaboración aséptica, debe ser al menos de grado D.

24. Los aisladores deben utilizarse sólo después de una validación adecuada. Esta validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo la calidad del aire del interior y del exterior (entorno) del aislador, desinfección del mismo, proceso de transferencia e integridad del aislador.

25. La monitorización debe realizarse de forma habitual e incluir pruebas frecuentes de la ausencia de fugas del aislador y del sistema de guante/manga.

Tecnología de soplado/llenado/sellado

26. Las unidades de soplado/llenado/sellado son máquinas diseñadas específicamente para que en una operación continua, se formen los recipientes a partir de un granulado termoplástico, se llenen y se sellen, todo en una sola máquina automática. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la producción aséptica, que esté provisto de un chorro eficaz de aire de grado A, puede instalarse en un entorno al menos de grado C, siempre que se utilice vestimenta de grado A/B. El entorno debe cumplir los límites microbiológicos y de partículas "en reposo" y sólo el límite microbiológico "en funcionamiento". El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la fabricación de productos esterilizados al final del proceso debe instalarse en un entorno al menos de grado D.

27. Con esta tecnología particular, debe prestarse especial atención al menos a los siguientes puntos:

- diseño y cualificación de los equipos;
- validación y reproducibilidad de la limpieza y la esterilización *in situ*;
- clasificación del entorno de la sala limpia donde se encuentre el equipo/s;
- formación y vestimenta de los trabajadores;
- intervenciones en la zona crítica del equipo/s, incluido el eventual montaje aséptico antes del comienzo de la operación de llenado.

Productos sometidos a esterilización terminal

28. La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe hacerse en un entorno al menos de grado D para que el riesgo de contaminación microbiana y de partículas sea bajo, adecuado para filtración y esterilización. Cuando el producto tenga un riesgo elevado o inusual de contaminación microbiana, (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano o deba pasar mucho tiempo antes de la esterilización o sea necesario elaborarlo en su mayor parte en recipientes no cerrados), la preparación debe realizarse en un entorno de grado C.

29. El llenado de productos sometidos a esterilización terminal debe realizarse en un entorno al menos de grado C.

30. Cuando para el producto exista un riesgo inusual de contaminación por el entorno, por ejemplo debido a que la operación de llenado sea lenta o los recipientes tengan cuello ancho o necesariamente estén expuestos algunos segundos antes de su cierre, el llenado debe hacerse en una zona de grado A con un entorno al menos de grado C. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse generalmente en un entorno de grado C antes de la esterilización terminal.

Preparación aséptica

31. Una vez lavados, los componentes deben manipularse en un entorno al menos de grado D. La manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a esterilización o filtración a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso, debe realizarse en una zona de grado A con entorno de grado B.

32. La preparación de soluciones que son esterilizadas por filtración durante el proceso debe hacerse en un entorno de grado C. Si no se filtran, la preparación de materiales y productos debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.

33. La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente deben hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.

34. Antes de completar el taponado, la transferencia de los recipientes parcialmente cerrados, como los utilizados en la liofilización, debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B o bien en bandejas de transporte selladas en un entorno de grado B.

35. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones estériles deben hacerse en un entorno de grado A con fondo de grado B, cuando el producto esté expuesto y no se filtre posteriormente.

Personal

36. En las zonas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante la elaboración aséptica. Las inspecciones y los controles deberán realizarse fuera de las zonas limpias en la medida de lo posible.

37. Todo el personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) empleado en estas zonas debe recibir formación regular en disciplinas relativas a la correcta fabricación de productos estériles. Esta formación debe hacer referencia a la higiene y a los elementos básicos de microbiología. Cuando sea necesario el acceso de personal externo que no haya recibido dicha formación (por ejemplo, personal contratado de construcción o mantenimiento), se le prestará especial atención a su formación y supervisión.

38. El personal que haya intervenido en el procesamiento de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, no deberá entrar en las zonas de producción estéril salvo que hayan seguido procedimientos de entrada rigurosos y claramente definidos.

39. Es fundamental conseguir altos niveles de higiene personal y limpieza. El personal de fabricación de productos estériles debe recibir instrucciones para que comunique cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es deseable realizar revisiones médicas periódicas para detectar tales situaciones. Las medidas que deban tomarse respecto al personal que pueda suponer un riesgo microbiológico indebido deberán ser decididas por una persona competente designada a tal efecto.

40. En las zonas limpias no deben llevarse relojes de pulsera, maquillaje ni joyas.

41. El cambio y el lavado de vestimenta se ajustarán a un procedimiento escrito para minimizar la contaminación de la vestimenta de la zona limpia o la introducción de contaminantes en dicha zona.

42. La vestimenta y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado de la zona de trabajo. Deberá llevarse de forma que proteja al producto de la contaminación.

43. A continuación se describe la vestimenta necesaria para cada grado:

- Grado D: Deberá quedar cubierto el cabello y, en su caso, la barba. Deberá llevarse un traje protector general y zapatos o cubrezapatos adecuados. Deberán tomarse medidas para evitar la entrada en la zona limpia de contaminación procedente del exterior.
- Grado C: Deberá quedar cubierto el cabello, y en su caso, la barba y el bigote. Deberá llevarse un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con zapatos o cubrezapatos adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.
- Grado A/B: El cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubrirán totalmente con un tocado que se introducirá en el cuello del traje; deberá utilizarse una máscara para evitar la emisión de gotitas. Se utilizarán guantes apropiados esterilizados de goma o plástico, sin polvos de talco, y se llevará calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo.

44. La vestimenta de exterior no debe introducirse en los vestuarios que llevan a las salas de grado B y C. Cada trabajador de las áreas de grado A/B recibirá su vestimenta protectora limpia y estéril (esterilizada o desinfectada de forma adecuada) en cada sesión de trabajo. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las máscaras y los guantes se cambiarán al menos en cada sesión de trabajo.

45. La vestimenta de las zonas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule contaminantes adicionales que se puedan liberar posteriormente. Estas operaciones deberán ajustarse a procedimientos escritos. Es recomendable disponer de instalaciones de lavandería independientes para esta vestimenta. El tratamiento inadecuado de la vestimenta deteriora las fibras y puede aumentar el riesgo de liberación de partículas.

Locales

46. En las zonas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin fisuras, con el fin de minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza, y desinfectantes en su caso.

47. Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber recovecos difíciles de limpiar y debe haber un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipos. Las puertas deben diseñarse cuidadosamente para evitar los citados recovecos difíciles de limpiar, por esta razón no son recomendables las puertas correderas.

48. Los techos falsos deben quedar sellados para evitar la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos.

49. Las conducciones, las cañerías y demás elementos necesarios deberán instalarse de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar.

50. Los fregaderos y sumideros estarán prohibidos en las zonas de grado A/B utilizadas para la fabricación aséptica. En otras zonas, habrá sifones entre la máquina o fregadero y los sumideros. Los sumideros del suelo de las salas de menor grado de limpieza deben estar provistos de trampillas o tapas herméticas para evitar el reflujos.

51. Los vestuarios estarán diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar una separación física de las diferentes fases de cambio de vestimenta, para minimizar así la contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora. Los vestuarios estarán barridos de forma eficaz por aire filtrado. La fase final del vestuario deberá tener, en situación de reposo, el mismo grado que la zona a la que conduzca. A veces es recomendable utilizar vestuarios separados para la entrada y la salida de las zonas limpias. En general, sólo habrá lavabos en la primera fase de los vestuarios.

52. Las puertas de una esclusa no se abrirán simultáneamente. Deberá disponerse de un sistema de cierre alternativo o de un sistema de alarma visual y/o auditiva para evitar la apertura simultánea de más de una puerta.

53. La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las zonas adyacentes de grado menor en todas las condiciones de trabajo y debe barrer eficazmente la zona. Las salas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10-15 pascales (valores orientativos). Debe prestarse especial atención a la

protección de la zona de mayor riesgo, es decir, el entorno inmediato al que están expuestos el producto y los componentes limpios que entren en contacto con el producto. Cuando sea necesaria la contención de ciertos materiales como, por ejemplo, materiales o productos patógenos, altamente tóxicos, radiactivos o virus y bacterias vivos, deberán modificarse las recomendaciones relativas a la entrada de aire y los gradientes de presión. Algunas operaciones pueden exigir la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire que salga de la zona limpia.

54. Debe demostrarse que los patrones de flujo del aire no presentan riesgo de contaminación, por ejemplo, hay que comprobar que los flujos de aire no distribuyen partículas generadas por personas, operaciones o máquinas a una zona de mayor riesgo para el producto.

55. Debe contarse con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire. En las zonas entre las cuales es importante que haya una diferencia de presión deberán instalarse los correspondientes indicadores. Las diferencias de presión se registrarán periódicamente o quedarán documentadas de otra manera.

Equipos

56. Las cintas transportadoras no deben pasar nunca a través de la separación entre una zona de grado A o B y una zona de elaboración de menor grado de limpieza de aire, salvo que la propia cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).

57. En la medida de lo posible, los equipos, accesorios y servicios deben diseñarse e instalarse de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones puedan realizarse fuera de la zona limpia. Si es necesario esterilizar, esta operación se realizará, siempre que sea posible, después de montar por completo todo el equipo.

58. Cuando se hayan realizado operaciones de mantenimiento de los equipos dentro de la zona limpia, esta zona deberá limpiarse, desinfectarse o esterilizarse, en su caso, antes de volver a iniciar el proceso si no se han mantenido durante el trabajo los niveles exigidos de limpieza y/o asepsia.

59. Las instalaciones de tratamiento y los sistemas de distribución de agua deberán diseñarse, construirse y mantenerse de forma que se asegure la producción fiable de agua de calidad apropiada. Estas instalaciones no funcionarán por encima de su capacidad prevista. El agua para inyectables se producirá, conservará y distribuirá de manera que se evite el crecimiento microbiano como, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a los 70 °C.

60. Todos los equipos, como los sistemas de esterilización, filtración y tratamiento de aire, filtros de venteo y de gases, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, deben ser objeto de mantenimiento planificado y validación; su utilización de nuevo deberá ser aprobada.

Desinfección

61. La desinfección de las zonas limpias es especialmente importante. Estas zonas deberán limpiarse a fondo con arreglo a un programa fijado por escrito. Si se utilizan desinfectantes, se emplearán más de un tipo. Deberán realizarse controles periódicos para detectar la aparición de cepas resistentes.

62. Los desinfectantes y los detergentes deberán someterse a control en cuanto a su contaminación microbiana; las diluciones se mantendrán en recipientes previamente limpiados y se conservarán sólo durante un periodo definido si no se esterilizan. Los desinfectantes y los detergentes utilizados en las zonas de grado A y B deben ser estériles antes de su utilización.

63. La fumigación de zonas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica de lugares inaccesibles.

Elaboración

64. Deberán adoptarse precauciones para minimizar la contaminación durante todas las fases de elaboración, incluidas las fases previas a la esterilización.

65. No deberán elaborarse ni envasarse preparados de origen microbiano en zonas utilizadas para otros medicamentos; sin embargo, las vacunas de microorganismos muertos o de extractos bacterianos pueden envasarse, previa inactivación, en los mismos locales que otros medicamentos estériles.

66. La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación del proceso utilizando un medio nutritivo (llenado con medio de cultivo). La selección del medio de cultivo utilizado debe hacerse basándose en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, la claridad, la concentración y la idoneidad para la esterilización del medio de cultivo.

67. La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica habitual e incluir todas las fases críticas posteriores a la fabricación. Esta prueba de simulación también debe tener en consideración las diversas intervenciones conocidas que se produzcan durante la fabricación habitual, así como las situaciones de peor caso. 68. La prueba de simulación del proceso debe realizarse como validación inicial con tres pruebas de simulación consecutivas satisfactorias por turno y repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema HVAC, equipos, proceso y número de turnos. Normalmente las pruebas de simulación del proceso deben repetirse dos veces al año por turno y proceso.

69. El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo debe ser suficiente para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado con medio de cultivo debe ser al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo debe ser crecimiento cero y debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- Cuando se llenen menos de 5.000 unidades, no debe detectarse ninguna unidad contaminada.
- Cuando se llenen entre 5.000 y 10.000 unidades:
 - a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación, incluida la consideración de repetir el llenado con medio de cultivo.
 - b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente investigación.

- Cuando se llenen más de 10.000 unidades:
 - a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación.
 - b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente investigación.

70. La obtención de incidentes intermitentes de contaminación microbiológica pueden ser indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado para ciclos de cualquier tamaño. La investigación de fallos graves debe incluir el impacto potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado con medio de cultivo satisfactorio.

71. Debe procurarse que las validaciones no pongan en peligro el proceso de elaboración.

72. Las fuentes de agua, el equipo/s de tratamiento de agua y el agua tratada deben monitorizarse periódicamente para detectar su contaminación química y biológica y, en su caso, las endotoxinas. Debe conservarse registros de los resultados de la monitorización y de cualquier medida adoptada a este respecto.

73. Las actividades en las zonas limpias, especialmente cuando se estén realizando operaciones asépticas, deberán mantenerse a un nivel mínimo y el movimiento de personal deberá ser controlado y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a movimientos excesivamente enérgicos. La temperatura y humedad del ambiente no deben ser excesivamente altas teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.

74. La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima. Las especificaciones deberán incluir los requisitos de calidad microbiológica cuando en la monitorización se haya especificado esta necesidad.

75. Deberá minimizarse la presencia en zonas limpias de los envases y materiales que puedan desprender fibras.

76. Cuando sea pertinente, se tomarán medidas para minimizar la contaminación por partículas del producto final.

77. Los componentes, los envases y los equipos deberán manipularse después del proceso de limpieza final de forma que no vuelvan a contaminarse.

78. El intervalo entre el lavado y secado y la esterilización de los componentes, los envases y los equipos, así como entre su esterilización y su utilización, deberá ser lo más breve posible y estará sometido a un límite de tiempo adecuado a las condiciones de almacenamiento.

79. El tiempo que pase entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención microbiana, debe ser lo más breve posible. Deberá haber un tiempo máximo autorizado establecido para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto.

80. La carga biológica será controlada antes de la esterilización. Habrá límites de trabajo de la contaminación inmediatamente antes de la esterilización que estarán en función de la eficacia del método utilizado. El ensayo de carga biológica debe realizarse en cada lote, tanto para productos elaborados por llenado aséptico como productos con esterilización terminal. En el caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización para conseguir una sobreesterilización (*overkill*), la carga biológica podría controlarse únicamente a intervalos programados apropiados. En los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga biológica deberá realizarse en cada lote y debe considerarse como un control en proceso. Cuando sea pertinente, se controlará el nivel de endotoxinas. Todas las soluciones, especialmente las destinadas a perfusiones de gran volumen, deberán pasar a través de un filtro de retención microbiana, a ser posible situado inmediatamente antes del llenado.

81. Los componentes, envases, equipos y demás artículos necesarios en la zona limpia, donde se esté realizando un trabajo aséptico deberán esterilizarse e introducirse en la zona mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes. Los gases no combustibles deberán pasar a través de filtros de retención microbiana.

82. Deberá validarse la eficacia de cualquier procedimiento nuevo, y la validación se verificará a intervalos programados en función del histórico de comportamiento o cuando se realice algún cambio importante en el proceso o en el equipo/s.

Esterilización

83. Deben validarse todos los procesos de esterilización. Se prestará especial atención cuando el método de esterilización adoptado no esté descrito en la edición vigente de la Farmacopea Europea, o cuando se utilice un producto que no sea una solución acuosa u oleosa simple. Siempre que sea posible, el método de elección es el de esterilización por calor. En cualquier caso, el proceso de esterilización debe realizarse de acuerdo con las autorizaciones de comercialización y fabricación.

84. Antes de que se adopte un proceso de esterilización, deberá demostrarse su idoneidad para el producto y su eficacia para lograr las condiciones deseadas de esterilización en todas las partes de cada tipo de carga que deba someterse a dicho proceso, mediante mediciones físicas e indicadores biológicos cuando sea pertinente. La validez del proceso deberá verificarse a intervalos programados, al menos una vez al año, y siempre que se hayan realizado modificaciones significativas al equipo/s. Deberán conservarse registros de los resultados.

85. Para lograr una esterilización eficaz, todo el material deberá someterse al tratamiento necesario y el proceso deberá diseñarse para garantizar que se consigue este objetivo.

86. Se establecerán patrones validados de carga para todos los procesos de esterilización.

87. Los indicadores biológicos se considerarán como un método adicional de control de la esterilización. Deberán conservarse y utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y su calidad se comprobará mediante controles positivos. En caso de que se utilicen indicadores biológicos, deberán adoptarse precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos.

88. Debe existir un medio claro para diferenciar los productos que no han sido esterilizados de aquellos que sí lo han sido. Cada cesto, bandeja u otro sistema de transporte de productos o componentes deberá estar etiquetado claramente con el nombre del material, su número de lote y la indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden utilizarse indicadores como cinta de autoclave, cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha pasado o no por un

proceso de esterilización, pero estos indicadores no aseguran de forma fiable que el lote sea estéril en realidad.

89. Habrá registros de la esterilización de cada ciclo de esterilización. Estos registros se aprobarán como parte del procedimiento de liberación del lote.

Esterilización por calor

90. Cada ciclo de esterilización por calor deberá registrarse en un gráfico de temperatura/tiempo con una escala suficientemente amplia o mediante otro equipo adecuado que disponga de la precisión y exactitud necesarias. La posición de las sondas de temperatura utilizadas para controlar y/o registrar estos datos habrá sido determinada durante la validación y, en su caso, habrá sido también comprobado con una segunda sonda de temperatura independiente situada en el mismo lugar.

91. También podrán utilizarse indicadores químicos o biológicos, pero sin que sustituyan a las mediciones físicas.

92. Debe dejarse tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura necesaria antes de iniciar el cómputo del tiempo de esterilización. Dicho tiempo tendrá que determinarse para cada tipo de carga que se vaya a tratar.

93. Después de la fase de temperatura elevada en un ciclo de esterilización por calor, deberán tomarse precauciones para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante el enfriamiento. Cualquier líquido o gas de refrigeración en contacto con el producto deberá estar esterilizado, salvo que pueda demostrarse que no se aprobaría el uso de ningún envase que pudiera tener fugas.

Calor húmedo

94. El proceso se controlará mediante mediciones de temperatura y de presión. La instrumentación para ajustar las condiciones será normalmente independiente de la instrumentación de control y de los gráficos de registro. Cuando se utilicen sistemas

automáticos de ajuste y control para estas aplicaciones, deberán estar validados para garantizar el cumplimiento de los requisitos críticos del proceso. Los defectos del sistema y del ciclo deberán quedar registrados por el sistema y ser observados por el operario. La lectura del indicador independiente de temperatura debe comprobarse sistemáticamente frente al registro gráfico durante el periodo de esterilización. En caso de esterilizadores provistos de un sumidero en el fondo de la cámara, puede ser necesario también registrar la temperatura en este lugar a lo largo de todo el periodo de esterilización. Deberá comprobarse frecuentemente la ausencia de fugas en la cámara cuando forme parte del ciclo una fase de vacío.

95. Los artículos que se vayan a esterilizar, que no estén en envases cerrados, deberán envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero que impida la recontaminación tras la esterilización. Todas las partes de la carga deberán estar en contacto con el agente esterilizador a la temperatura necesaria durante el tiempo necesario.

96. Deberán tomarse medidas para garantizar que el vapor utilizado en la esterilización tenga la calidad adecuada y no contenga aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo/s.

Calor seco

97. El proceso utilizado debe incluir la circulación de aire dentro de la cámara y el mantenimiento de una presión positiva para evitar la entrada de aire no estéril. En el caso de que se introduzca aire, éste deberá pasar a través de un filtro HEPA. Cuando este proceso tenga también el objetivo de eliminar los pirógenos, deberán utilizarse como parte de la validación pruebas con carga de endotoxinas.

Esterilización por radiación

98. La esterilización por radiación se utiliza principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor. Muchos medicamentos y algunos materiales de acondicionamiento son sensibles a las radiaciones, por lo que este método sólo podrá permitirse cuando se haya confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos sobre el producto. La irradiación ultravioleta no constituye normalmente un método aceptable de esterilización.

99. Durante el procedimiento de esterilización deberá medirse la dosis de radiación. Con este fin, se utilizarán indicadores dosimétricos, independientes de la velocidad de dosis, que den una medida cuantitativa de la dosis recibida por el propio producto. Los dosímetros se incluirán en la carga en número suficiente y lo bastante próximos para garantizar que siempre haya un dosímetro en el irradiador. Cuando se utilicen dosímetros de plástico, no deberá excederse el periodo de validez fijado en su calibración. Las absorbancias de los dosímetros se leerán en un corto periodo de tiempo después de su exposición a la radiación.

100. Podrán utilizarse indicadores biológicos como control adicional.

101. Los procedimientos de validación deben garantizar que se tienen en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

102. Los procedimientos de manipulación de materiales deben evitar la confusión entre los materiales irradiados y los no irradiados. Cada envase debe llevar discos de color sensibles a la radiación para distinguir los envases que se han sometido a la radiación y los que no.

103. La dosis de radiación total deberá administrarse durante un periodo de tiempo determinado previamente.

Filtración de medicamentos que no pueden esterilizarse en su envase final.

110. La mera filtración no se considera suficiente cuando puede realizarse la esterilización en el envase final. Respecto a los métodos aplicables actualmente, debe preferirse la esterilización por vapor. Si el producto no se puede esterilizar en su envase final, los líquidos o las soluciones pueden filtrarse a través de un filtro estéril de 0,22 micras (o menos) de tamaño de poro nominal, o al menos con propiedades equivalentes de retención de microorganismos, pasando el producto a un recipiente previamente esterilizado. Estos filtros pueden eliminar la mayor parte de las bacterias y los hongos, pero no todos los virus o micoplasmas. Debe considerarse complementar el proceso de filtración con alguna forma de tratamiento por calor.

111. Debido a los posibles riesgos adicionales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, puede ser recomendable realizar una segunda filtración por medio de otro

filtro esterilizado de retención microbiana, inmediatamente antes del llenado. La filtración estéril final debe realizarse lo más cerca posible del punto de llenado.

112. Las características de liberación de fibras de los filtros deben ser mínimas.

113. Será necesario comprobar antes de su utilización, la integridad del filtro esterilizado, y deberá confirmarse inmediatamente después de su utilización por un método adecuado, como la prueba de punto de burbuja, velocidad de difusión o mantenimiento de la presión. El tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión que debe aplicarse en el filtro deberán determinarse durante la validación y será necesario registrar e investigar cualquier diferencia importante que se dé en estos parámetros durante la fabricación habitual. Los resultados de estas comprobaciones quedarán registrados en la documentación del lote. Después de cada utilización deberá confirmarse la integridad de los filtros críticos de gas y de venteo. La integridad de los demás filtros deberá confirmarse a intervalos apropiados.

114. No deberá utilizarse el mismo filtro durante más de una jornada de trabajo, salvo previa validación de dicho uso.

115. El filtro no deberá afectar al producto reteniendo componentes de éste ni liberando sustancias.

Acabado de productos estériles

116. Los viales liofilizados parcialmente cerrados deberán mantenerse en todo momento bajo condiciones de grado A hasta que el tapón sea completamente insertado.

117 .Los envases se cerrarán mediante métodos validados adecuadamente. El 100% de los envases cerrados por fusión como, por ejemplo, las ampollas de cristal o plástico deberán someterse a una prueba de integridad. De los otros envases, se someterán muestras a la prueba de integridad según procedimientos adecuados.

118. El sistema de cerrado para viales llenados asépticamente no está totalmente terminado hasta que la cápsula de aluminio ha sido sellada en el vial taponado. Por tanto, el sellado de la cápsula deberá realizarse lo más pronto posible tras la inserción del tapón.

119. Dado que el equipo utilizado para sellar las cápsulas de los viales puede generar grandes cantidades de partículas no viables, éste debe colocarse en una estación separada dotada de una extracción de aire adecuada.

120. El capsulado de los viales puede llevarse a cabo como un proceso aséptico utilizando cápsulas esterilizadas, o como un proceso limpio fuera de la zona aséptica. Cuando se lleva a cabo este último procedimiento, los viales deberán protegerse por condiciones de grado A hasta que abandonen la zona aséptica, y después, los viales tapados deberán protegerse con un suministro de aire de grado A hasta que la cápsula haya sido sellada.

121. Los viales sin tapones o con tapones desplazados deberán rechazarse antes del capsulado. Cuando en la estación de capsulado sea necesaria la intervención humana, se utilizará la tecnología adecuada para prevenir el contacto directo con los viales y minimizar la contaminación microbiana.

122. Para asegurar las condiciones requeridas y minimizar las intervenciones humanas directas en el proceso de capsulado, pueden ser beneficiosas las barreras de acceso restringido y los aisladores.

123. En los envases cerrados al vacío se comprobará el mantenimiento de este vacío tras un periodo adecuado y previamente determinado.

124. Los envases de productos parenterales llenos deberán inspeccionarse individualmente para detectar la contaminación por materia extraña u otros defectos. Si la inspección se hace visualmente, deberá llevarse a cabo en condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. Los operarios que realicen la inspección deberán someterse a controles periódicos de agudeza visual, con gafas si las llevan, y se les permitirá interrumpir frecuentemente dicha

inspección. Cuando se utilicen otros métodos de inspección, el proceso deberá validarse y se comprobará periódicamente la eficacia del equipo/s. Los resultados quedarán registrados.

Control de calidad

125. El ensayo de esterilidad aplicado al producto terminado deberá considerarse sólo como el último elemento de una serie de medidas de control mediante las que se garantice la esterilidad. El ensayo deberá validarse respecto al producto correspondiente.

126. En aquéllos casos en los que se haya autorizado la liberación paramétrica, deberá prestarse especial atención a la validación y la supervisión de todo el proceso de fabricación.

127. Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad deberán ser representativas del conjunto del lote, pero entre ellas deberán incluirse especialmente muestras tomadas de las partes del lote que se consideren con mayor riesgo de contaminación como, por ejemplo:

- a) en el caso de productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras incluirán envases llenados al principio y al final del lote y después de cualquier intervención significativa;
- b) en el caso de productos que se hayan sometido a esterilización por calor en su envase final, deberá procurarse tomar muestras procedentes de la parte potencialmente más fría de la carga.

Anexo 2. Pruebas de integridad [55]

La prueba de integridad en los filtros de prueba es un requerimiento fundamental de las aplicaciones de filtrado de proceso crítico de la industria farmacéutica. Los lineamientos de la FDA requieren se aplique la prueba de integridad en los filtros utilizados en el procesamiento de soluciones estériles, como parenterales de gran volumen y parenterales de pequeño volumen. La FDA también requiere se incluya la documentación correspondiente a dicha prueba en los registros del producto en lote.

Dos clasificaciones de la prueba de integridad son, la prueba destructiva y la no destructiva. La práctica de Millipore es realizar la prueba destructiva como criterios de liberación de lote, sobre muestras de cada lote de manufactura de todos los productos de filtro de grado esterilizante, y realizar la prueba no destructiva sobre cada filtro de grado esterilizante, antes de su venta, para asegurar su integridad.

Prueba Destructiva

Millipore realiza la prueba destructiva de exposición bacteriana de acuerdo con la metodología ASTM F838-83. La prueba destructiva de exposición es la mejor forma de determinar la habilidad que tiene un filtro grado esterilizante para retener bacterias. La prueba de exposición bacteriana da la seguridad de que la membrana y el dispositivo fabricado cumplen con los criterios de desempeño crítico de un filtro grado esterilizante.

La prueba se realiza sobre una muestra estadística de cada lote de membranas y dispositivos fabricados que se producen.

Durante la prueba de retención bacteriana de Millipore, discos de 0.22 μm y dispositivos son expuestos a una solución de medio de cultivo que contiene la bacteria *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) a una exposición mínima de 107 por cm^2 .

Después, el efluente pasa por un segundo disco de filtro de ensayo que es colocado en una placa con agar e incubado.

Prueba No Destructiva

La prueba no destructiva se puede aplicar a filtros antes y después de su uso. La prueba de integridad en filtros grado esterilizante antes de su uso permite monitorear la integridad del filtro antes del procesamiento del lote, evitando así el uso de un filtro que no es íntegro. La prueba de integridad en filtros grado esterilizante después de que se ha filtrado un lote puede ayudar a detectar si la integridad del filtro ha sido puesta en riesgo durante el proceso. La detección de un filtro fallido alerta a los operadores de un problema inmediatamente después del procesamiento del lote, evitando retrasos y permitiendo a la vez un rápido reprocesamiento.

Estos son tres tipos de prueba no destructiva – prueba de punto de burbuja, prueba de difusión y prueba de intrusión de agua para filtros hidrófobos (Prueba HydroCorr™). Las pruebas de retención de presión, de flujo directo y de disminución de la presión son variaciones de la prueba de difusión. Los estrictos requerimientos de la industria farmacéutica indican que se debe realizar la prueba no destructiva de integridad del filtro en cada aplicación de esterilización.

Con el fin de poder utilizar una prueba no destructiva de integridad en proceso, se desarrollaron pruebas que se correlacionan con la prueba de exposición bacteriana.

Una especificación de la prueba física se correlaciona directamente con la prueba de exposición bacteriana. Una vez que se ha establecido esta correlación, se determina que un cartucho que pasa la prueba física es un filtro de grado esterilizante íntegro.

Prueba de Punto de Burbuja

La prueba no destructiva de integridad más ampliamente usada es la prueba de punto de burbuja. El punto de burbuja se basa en el hecho de que el líquido es retenido en los poros debido a fuerzas de tensión superficial y de capilaridad. La presión mínima necesaria para sacar un líquido de los poros es una medida del diámetro del poro.

$$P = \frac{4k \cos \theta}{d} \sigma$$

En donde:

P = presión del punto de burbuja

d = diámetro del poro

k = factor de corrección de forma
 σ = tensión superficial

θ = ángulo de contacto líquido-sólido

Prueba de Difusión

A presiones diferenciales de gas por debajo del punto de burbuja, las moléculas de gas migran a través de los poros llenos de agua de una membrana humedecida, siguiendo la Ley de Difusión de Fick. La tasa difusional de flujo de gas de un filtro es proporcional a la presión diferencial y al área total de superficie del filtro. A una presión de aproximadamente el 80% del punto mínimo de burbuja, el gas que se difunde a través de la membrana es medido para determinar la integridad de un filtro. El flujo de gas es muy bajo en filtros de área pequeña, y significativo en filtros de área grande. Las especificaciones del flujo máximo difusional han sido determinadas para membranas y dispositivos específicos, y son utilizadas para predecir los resultados de la prueba de retención bacteriana.

$$DF = \frac{K(P_1 - P_2) A P}{L}$$

En donde:

K = Coeficiente Difusión/Solubilidad

P1, P2 = Diferencia de presión en el sistema

P = Porosidad de la membrana

L = Longitud efectiva de paso

A = Área de la membrana

DF = Flujo Difusional

La Prueba de Sostenimiento de Presión, también conocida como prueba de caída de presión o de baja de presión, es una variación de la prueba de difusión. En esta prueba se utiliza un indicador de alta precisión para monitorear los cambios en la presión ascendente debidos a la

difusión del gas a través del filtro. Dado que no es necesario medir el flujo descendente del gas en el filtro, se elimina cualquier riesgo de esterilidad de este flujo.

El valor de sostenimiento de presión depende del flujo difusional y del volumen del flujo ascendente. Se puede calcular utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Fórmula de Prueba de Sostenimiento de Presión} = \frac{D(T)(Pa)}{Vh} = \Delta P$$

En donde:

D = Tasa de difusión (cc/min)

T = Tiempo (minutos)

Pa = Presión atmosférica (1 Atm. ó 14.7 psi)

Vh = Volumen del flujo ascendente del aparato (cc)

ΔP = Baja de presión (bar o psi)

Anexo 3. Ceguera del taller [56]

El término “ceguera de taller” se refiere también a la costumbre de hacer las cosas de la misma manera todo el tiempo, lo cual nos impide ver opciones y oportunidades que están presentes en todo momento.

Cuando padecemos de esta “ceguera de taller” dejamos de ver lo extraordinario dentro de lo ordinario. Dejamos de percibir la realidad porque tenemos sobre los ojos la venda de la rutina. Nos quedamos dando vueltas en círculos en vez de avanzar. Mientras nosotros estamos “ciegos” a las oportunidades, otros sí pueden verlas. Por eso es importante escuchar a quienes nos rodean cuando nos aconsejan para que veamos las cosas de otra manera y así poder aprovechar las oportunidades que están ahí, pero nos negamos a reconocer.

En el mundo empresarial conocen bien el problema de la ceguera de taller y es común que contraten consultores externos para que les ayuden descubrir los problemas que ellos, por la cotidianidad, les cuesta detectar, así como oportunidades de desarrollo y nuevos negocios para la empresa.

En la vida personal también podemos consultar a especialistas, o bien preguntar a nuestros familiares y amigos. Si tenemos la suerte de tener un buen amigo, cuando caemos en los baches no se limitará a decir “te lo advertí” o “te lo dije”, sino que te hará ver el error y te ayudará a encontrar la salida.

A nivel laboral, la ceguera de taller nos impide mejorar en la calidad de nuestro trabajo. En nuestra vida personal sucede lo mismo. Está claro que el obstáculo principal a vencer es nuestra mente. Muchas veces quedamos atrapados en una idea negativa acerca de nosotros mismos que nos impide alcanzar lo que queremos. Aferrados a esa idea, dejamos de ver que otras personas en igualdad de circunstancias están haciendo lo que nosotros creemos que no podemos.

El tratar de hacer y ver las cosas de un modo diferente no es fácil, pero es posible. Eso sí, requiere de voluntad para dejar nuestros hábitos y ser flexibles a fin de poder visualizar otras opciones, nuevos escenarios.