

AUTOMATIZACIÓN

■ M. Robles Mata¹, E. García Montoya^{2*}, P. Pérez Lozano², M. Miñarro², J. Ramón Ticó², J. M^a Suñé Negre²

¹Colaborador SDM. ²Profesores del dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. SDM (Servicio de Desarrollo del Medicamento). *para correspondencia: Dra E García Montoya. encarnagarcia@ub.edu. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia de Barcelona. Avda Joan XXIII s/n 08028 Barcelona.

Integración de un sistema SPC en un laboratorio de control en proceso

Garantizar la correcta fabricación de formas farmacéuticas teniendo los procesos bajo control, es uno de los objetivos más importantes que actualmente persiguen las compañías farmacéuticas por las repercusiones que pueden tener, tanto en la calidad como en el aspecto económico, aquí radica la importancia de disponer de un sistema de control en proceso (SPC) que aporte valor añadido a los procesos.

Introducción

La industria farmacéutica debe garantizar la integridad de los productos que elabora, para ello debe cumplir las indicaciones que marcan las buenas prácticas de fabricación (GMP), así como las directrices a seguir por las áreas de Quality Assurance (QA) y de Quality Control (QC). Desde siempre ha trabajado con unos métodos de fabricación y procedimientos capaces de garantizar que los productos tengan una calidad homogénea y adecuada para el fin previsto. El cumplimiento de las GMP (Good Manufacturing Practices) son los cimientos necesarios para obtener un buen rendimiento de fabricación con la calidad óptima. En estos momentos, los procesos de fabricación deben ser diseñados u optimizados para gestionar y disminuir su variabilidad actual, con el fin de reducir el coste de producción para hacer a la compañía más competitiva, todo ello se puede conseguir dejando atrás el concepto estático de calidad y mejorando la eficiencia de los procesos productivos, sin necesidad de hacer grandes cambios y realizando las inversiones necesarias.

Reducir la variabilidad de los productos durante el proceso de fabricación es uno de los objetivos principales de la industria farmacéutica encarada al siglo 21, ya que esto supondría reducir el impacto económico y temporal que supone rechazar lotes que se encuentren fuera de especificaciones o producir a un coste superior al mínimo posible. Es indicado valorar la importancia que tiene el aspecto económico en la industria farmacéutica debido a las presiones ante las que está sometida para obtener buenos resultados; sobretodo actualmente ante la situación de crisis económica mundial.

Aún hoy, la producción farmacéutica convencional se realiza por lotes, el laboratorio de IPC (In-process control) se encarga de

realizar los controles para evaluar la calidad de los productos en los diferentes lotes que se están fabricando, por consiguiente, el control en proceso juega un importante papel en el proceso de fabricación y en la validación tanto de productos como de procesos. El principal problema es que si no se disponen de datos relevantes que aporten una visión clara para tomar una decisión acertada sobre los lotes que se están fabricando, puede provocar pérdidas económicas y/o de calidad del producto.

El SPC (Statistical Process Control) implica el uso de técnicas estadísticas para medir y analizar la variación en los procesos. El SPC se utiliza para supervisar la coherencia de los procesos utilizados para la fabricación de un producto tal y como se diseñó, ya que producto fuera de control supone producto defectuoso y por tanto pérdida económica. Su objetivo es conseguir y mantener los procesos bajo control.

Actualmente el control estadístico se debe integrar en el área de producción, para que los equipos de fabricación y los de control envíen directamente los resultados a las bases de datos donde se almacenan los datos correspondientes a los procesos de producción. De esta manera la gestión de los lotes fabricados es inmediata y económicamente más efectiva. Una vez almacenados los datos, se hace imprescindible disponer de ellos para realizar el estudio de las posibles desviaciones existentes y de la trazabilidad del proceso de fabricación; lo que supone una gran ventaja ya que permite identificar problemas a tiempo real que pueden afectar a la calidad final del producto [1]. Ver figura 1.

Con la integración efectiva del control en proceso "on line" y "on time" dentro de las áreas de producción, la industria farmacéutica se aproximaría a la filosofía del lean manufacturing. Esta filosofía requiere un control

continuo y mejoras graduales de la productividad del proceso, de la calidad del producto y de la satisfacción del cliente. Es evidente que si se lleva a cabo bien será productiva para la empresa.

Los laboratorios de control de proceso a menudo se ven afectados por una alta variabilidad en cuanto al tipo y volumen de trabajo ya que van directamente ligados al proceso de fabricación. En este contexto, se encuentran en la necesidad de adecuarse al ritmo de la producción pero en cumplimiento de GMP y GLP. Los laboratorios intentan hacer frente a la imprevisibilidad asociada a los programas de fabricación y a la variabilidad de características y/o formas farmacéuticas. El diseño de una solución lean, permite que los laboratorios puedan aumentar la velocidad en el análisis de cada muestra sin que disminuyan los estándares de calidad requeridos.

La mejor base para un laboratorio lean, es el análisis de datos históricos y tendencias,

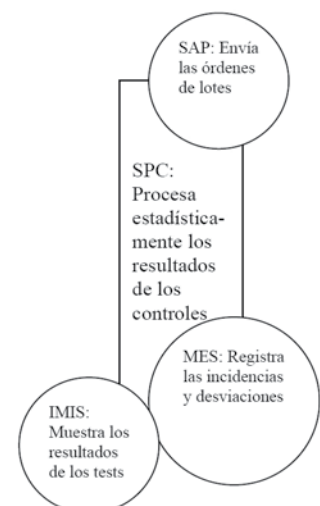


Figura 1: Conexiones entre los diferentes sistemas informáticos de gestión de una planta farmacéutica estándar.

aquí radica la importancia de disponer de un sistema SPC, con el fin de comprender mejor los productos que se fabrican; lo cual permite adecuar la demanda de trabajo que asume el laboratorio con los recursos disponibles ya sea tanto de personal como de equipos. Al encontrar este equilibrio se traduce en una mejora de la productividad y en una reducción de costes [2].

Desde que surgieran los primeros pasos del lean hasta lo que se conoce hoy en día se han ido introduciendo cambios orientados hacia el perfeccionamiento de esta metodología de trabajo. Este hecho se puede apreciar mejor haciendo un breve repaso sobre la historia del lean manufacturing [3]. Ver tabla 1. La industria farmacéutica comenzó a aplicar con mayor énfasis las técnicas de excelencia operacional en los años 90, sobretodo focalizado en reducir el número de lotes rechazados y la mejora de la calidad del proceso [4]. Esta adaptación que otorga mayor flexibilidad en los procesos y reducción de gastos y desperdicios, hoy en día, se hace imprescindible para sobrevivir en un entorno cada vez más competitivo [5].

A lo largo de la historia, la industria farmacéutica se ha centrado en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos para su posterior comercialización. El proceso de fabricación era considerado simplemente como el cumplimiento de los requisitos nor-

mativos de la industria farmacéutica. Pero la tendencia actual ha cambiado, ya que la industria farmacéutica es un negocio de gran intensidad de capital en términos de activos, y tiene un alto capital de trabajo. Es por ello que algunas de las principales empresas farmacéuticas del mundo han comenzado a trabajar con la filosofía del Lean Manufacturing, para obtener una ventaja competitiva a través de la optimización de su proceso de producción [6]. Ejemplos de empresas farmacéuticas que aplican el Lean Manufacturing [7] son Novartis Farmacéutica, Boehringer Ingelheim, Sanofi Aventis, Pfizer, Schwarz, Merck, Glaxo Smith Kline y Zydus Cadila.

Objetivo

La principal causa de no obtener una buena eficiencia en una empresa farmacéutica es la variación en el proceso. Este problema se acentúa aún más cuando la causa que la provoca se desconoce o simplemente no se entiende. Obtener datos fiables es la base para recoger información relevante que permita analizar la variabilidad que se produce en los procesos de fabricación, en este punto es donde entra en escena el Control estadístico de procesos (SPC).

El objetivo de este estudio es integrar un sistema de control estadístico (SPC), en el laboratorio de in-process control (IPC) implementando los conceptos del Lean Manufacturing en una planta farmacéutica de formas sólidas.

Para ello se va a sustituir progresivamente el IPC tradicional realizado con instrumentos mecánicos, sin una recogida de datos sistemática, por un sistema optimizado y automatizado. Como consecuencia de la integración del SPC en el control en proceso se pretenden alcanzar los siguientes objetivos productivos:

- Mejorar el análisis de las desviaciones en los procesos de fabricación.
- Automatizar la adquisición de datos de los equipos del laboratorio de IPC
- Garantizar la seguridad y fiabilidad de los resultados de los controles
- Obtener beneficios económicos

- Conexión de las operaciones que se ejecutan en el laboratorio de IPC con el sistema MES (Manufacturing Execution System) que registra todas las operaciones que se realizan en la planta, ya sean de producción o de acondicionado, con lo cual se reducirá la documentación en papel.

- Disponer de una potente base de datos que permita el análisis de tendencias.

Un proceso se puede mejorar cuando está controlado, es decir, cuando los resultados que se obtienen durante la fabricación de las formas farmacéuticas están dentro de unos límites de variabilidad consistentes. Los resultados capturados por el SPC, permiten supervisar la estabilidad del proceso, así como, identificar problemas que se pueden dar durante la fabricación.

Método

Las 4 fases en que se dividió el proceso fueron análisis de la situación con IPC, análisis de riesgo de la implementación del nuevo procedimiento SPC, documentación y formación.

1. Análisis de la situación del laboratorio de IPC

Dentro de la fase de planificación se ha hecho un análisis de la situación actual del laboratorio de IPC, donde trabajadores se dedican exclusivamente a realizar los tests de control en proceso y anotar los resultados manualmente en el informe IPC, sin intervenir directamente en la producción. Los operarios de IPC recogen las diferentes muestras durante el proceso de fabricación y ejecutan los tests en los equipos que se encuentran en el laboratorio de IPC.

Para realizar un análisis más exhaustivo de la situación actual del control en proceso, se realiza un diagrama de fishbone (espina de pescado) para determinar las causas potenciales que conducen a no obtener el proceso óptimo de control en proceso y detectar posibles puntos de actuación [8].

2. Risk Assessment

Se realiza un análisis de riesgos para evaluar los posibles errores que puedan surgir durante la puesta en marcha del sistema SPC en el laboratorio de IPC.

El método que se ha seguido es el FMEA (Failure Mode Effects Analysis). El FMEA es una herramienta para la gestión activa del riesgo que proporciona una aproximación sistemática y analítica para la prevención de fallos en productos o procesos [9].

Las fases que se han seguido para la elaboración del FMEA son:

EMPRESA	AÑO	ADAPTACION AL LEAN
Taylor	1870	Implementó la segmentación de tareas elementales cronometrando los tiempos de trabajo
Ford	1910	Incorporó la mecanización, estandarización y creó una línea de ensamble para un modelo.
General Motors	1910	Aplicó la línea de ensamble para diferentes modelos
Toyota	1930	Introdujo los conceptos de calidad, trabajo en equipo y justo a tiempo, generando así el Toyota Production System (TPS), que se basa en la observación y estudio del lugar de trabajo real y con las verdaderas piezas.
James Womack	1990	James Womack sintetiza los conceptos del TPS para formar el Lean-Manufacturing , mientras que el saber hacer japonés se difunde en occidente a medida que se observa la evidencia del éxito de las empresas que aplican estos principios y estas técnicas.
James Womack y Daniel T Jones	1996	Publican el libro "Lean Thinking"

Tabla 1: Evolución del Lean Manufacturing

AUTOMATIZACIÓN

- Identificación del fallo
- Efectos del posible fallo
- Puntuar la criticidad de los efectos
- Asignar una severidad a los efectos
- Establecer posibles causas del fallo
- Asignar una frecuencia del posible fallo
- Identificar los controles de detección y prevención presentes

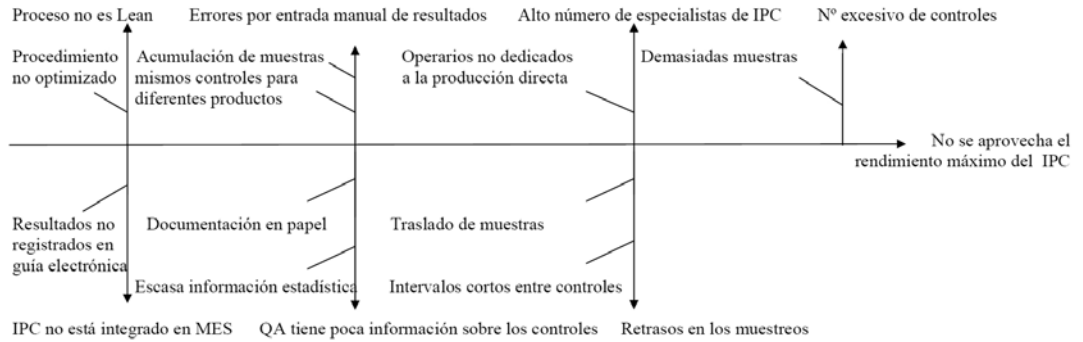


Figura 3: Diagrama de espina de pescado

- Asignar un valor de detección de los controles
- Calcular el RPN (Risk Priority Number) = Severidad x Probabilidad x Detección.

3. Documentación del proyecto:

En el proyecto se han tenido que modificar procedimientos normalizados de trabajo (PNT), debido a los cambios que se han producido tanto en el procedimiento de ejecución de los controles en proceso, como en la utilización de los equipos del laboratorio de IPC.

En la validación del sistema informático se seguirá el modelo para la validación de sistemas informáticos propuesto por las GAMP (Good Automated Manufacturing Practices) [10,11]. Las etapas de la validación realizada han sido las que corresponden al esquema en "V" tradicional de las validaciones informáticas, ver figura 2.

4. Formación

Las formaciones son un punto fundamental del proyecto, ya que es la base sobre la que se sustenta la correcta ejecución de los controles e interpretación de los resultados sin que se produzcan alteraciones en el ritmo de producción ni en el rechazo de lotes, evitando así pérdidas económicas o mala imagen de la empresa por tener un alto número de lotes rechazados o retrasos en la entrega de los pedidos a los clientes.

En este punto según el análisis previo se hace un listado de las acciones formativas

a realizar previamente a la implementación y se asignará al personal. También se hará la formación al empleado en el puesto de trabajo, según la nueva job description del puesto.

Por otra parte, se diseña una posible evaluación del conocimiento adquirido para validar la efectividad de las acciones desarrolladas.

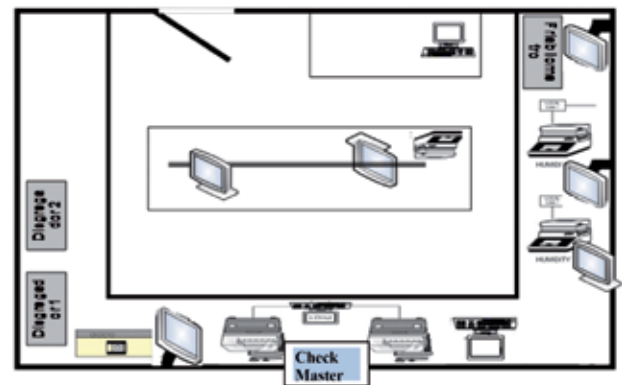


Figura 4: Ubicación de los equipos en el laboratorio de IPC

Resultados:

1. Actuaciones sobre el laboratorio actual:

Tal y como se comentaba en el apartado de método, se hizo un análisis sencillo basado en la técnica de espina de pescado (fishbone), ver figura 3, para determinar oportunidades de mejora del procedimiento actual que pudiesen influir en el rendimiento del laboratorio de IPC actual. La razón principal por la que se decide implementar esta nueva operativa en el laboratorio de IPC es dejar de anotar los resultados en papel para que en su lugar se haga directamente a través de los equipos, esta nueva operatividad conlleva un serie de acontecimientos como son conectar el IPC con otros sistemas informáticos de la planta, evitar errores por entrada manual de datos, obtener más información y

más precisa sobre la fabricación de lote, reducción del número excesivo de controles, liberar a especialistas de IPC para realizar otras actividades en las que puedan aportar valor añadido a los procesos; todas ellas para acabar con el resultado final de optimizar el rendimiento del IPC en la fabricación de formas sólidas.

1.1 Equipos conectados al sistema SPC:

Los equipos que se han conectado al sistema SPC en el laboratorio de IPC para la captura automática de resultados y posterior procesamiento estadístico, son los ya existentes en el laboratorio de IPC para realizar el control en proceso de formas sólidas y cápsulas: friabilómetros, disgregadores, durómetros, etc.

1.2 Diseño del laboratorio de IPC (layout)

Tras la integración del sistema SPC en el laboratorio, éste se ha tenido que reorganizar para evitar movimientos innecesarios para completar una operación con valor añadido; como por ejemplo: movimientos para agacharse, inclinarse, desplazarse, girarse. Lo que se pretende al diseñar el layout es distribuir correctamente las herramientas, máquinas y piezas alrededor del puesto de trabajo y utilizar trabajo estandarizado para minimizar los movimientos.

Como se puede observar en la figura 4, los equipos dentro del laboratorio de IPC quedarían distribuidos de la siguiente manera: 1 Friabilómetro, 2 Medidores de humedad, 2 Check Master, 1 durómetro y 2 disgregadores. Todos ellos conectados a sus respectivos ordenadores con el nuevo software instalado.

1.3 Integración de los productos al sistema automatizado

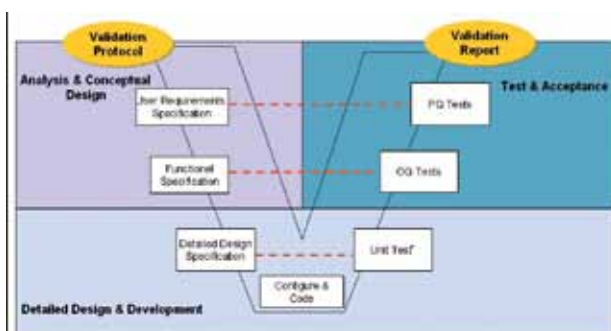


Figura 2: Procedimiento para la validación de sistemas informáticos

METALGAR S.L.

CRECEMOS PARA INNOVAR

Tu nuevo Partner en
Inyección, Extrusión, de
productos plásticos y
manipulados.

Próximamente, además
con Sala Limpia.



METALGAR S.L
C/ Hermes, 37 Políg.Industrial R2
28880 Meco - Madrid (Spain)
Telf.: +34 91 886 06 85
www.metalgar.com



AUTOMATIZACIÓN

IPC Datamanagement - LOTES por Forma galénica y semana

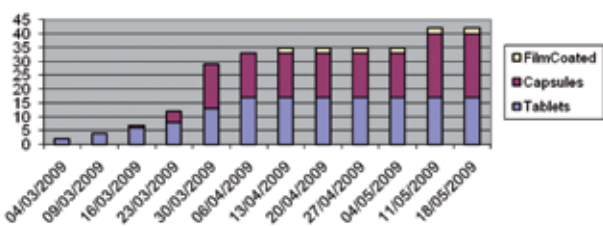


Figura 5: Gráfica del proceso de integración de productos al nuevo procedimiento de IPC.

FASES	CONTROLES
Granulación	Humedad fase interna. Humedad masa a comprimir. Humedad masa a encapsular.
Compresión	Forma, troquel, color. Humedad núcleos molidos. Peso (peso medio, límites de peso individual, desviación relativa) Diámetro. Altura. Dureza (dureza media, dureza mínima-máxima) Friabilidad Disgregación.
Recubrimiento	Forma, troquel, color Humedad comprimidos recubiertos molidos Peso (peso medio, límites de peso individual, desviación relativa) Diámetro Altura. Friabilidad. Disgregación.
Encapsulación	Tamaño de la cápsula. Color, impresión. Peso de la cápsula vacía Peso de la cápsula llena Humedad del contenido de la cápsula.

Tabla 2: Controles a realizar durante el proceso de fabricación

Una vez efectuado todo el proceso de validación, se puso en marcha la ejecución de los controles de IPC con el nuevo software informático. Para facilitar la adaptación al nuevo procedimiento se decidió incorporar los productos progresivamente, trabajando durante un tiempo en paralelo con el sistema antiguo e ir utilizando el nuevo software en los productos según el planning de fabricación.

Se decidió que las primeras formas farmacéuticas a introducir en el nuevo sistema fueran cápsulas y comprimidos dejando en último lugar los comprimidos recubiertos debido a que en esta forma farmacéutica

SPC - Panel de Controles en Proceso



Figura 6: Ejemplo de la visualización del panel de control

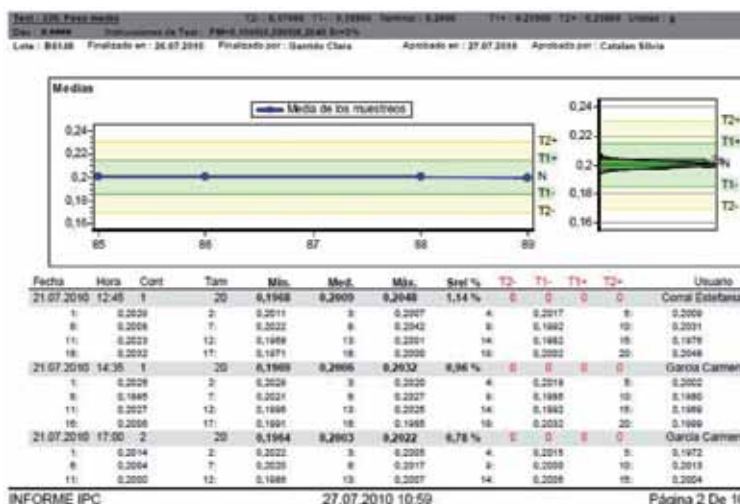


Figura 7: Informe de resultados para el test de Peso Medio.

se realizan más controles que en las anteriores y al estar la puesta en marcha en la fase inicial se podría ocasionar un cuello de botella que ralentizaría el ritmo de producción.

En la figura 5 se muestra la evolución de los productos desde que se inició la puesta en marcha en entorno productivo.

Nota: a partir de esta fecha (18/05/2009) se dejó de realizar el seguimiento de la introducción de los productos puesto que seguían con normalidad la programación de producción prevista.

1.4 Controles que se realizan en cada fase de fabricación:

Tal y como se reseñó previamente los controles se unificaron por forma farmacéutica para evitar tiempos de muestreo diferentes y fichas con diferentes controles [Tabla 2].

1.5 Exportación de datos del SPC al panel

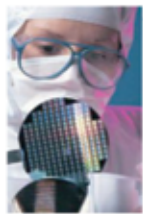
de control en proceso

Para el seguimiento de los controles que se van realizando se ha incorporado una pantalla de visualización a través del sistema IMIS [figura 6], en la cual se pueden monitorizar los resultados introducidos en el sistema SPC ya sean por entrada manual o bien capturada automáticamente desde los equipos.

El objetivo de esta herramienta es:

- identificar si se han realizado los test en la frecuencia esperada
- identificar aquellos resultados que se han desviado de los valores de referencia
- facilitar la interpretación de los resultados del proceso, puesto que dispone de un código de colores muy sencillo pero al mismo tiempo muy práctico.

Esta aplicación no está diseñada para tomar decisiones como liberar el lote ni tampoco para analizar en detalle sus resultados. Para desarrollar estas dos tareas se debe



Salas limpias llave en mano

Ingeclima

Más de 20 años construyendo instalaciones “Llave en Mano” para la industria farmacéutica, biotecnológica y afines.

Una **nueva imagen** como apuesta de futuro y adaptación a los nuevos entornos. Una imagen que refleje nuestros valores como **grupo humano** orientado a tomar como propios los problemas de nuestros clientes

Entornos Limpios

Áreas clasificadas GMP
Cultivo Celular
Bioseguridad
Animalarios de Investigación
Cerramientos especiales
Tratamiento del aire
Mobiliario e Integración de Equipos

Procesos y Equipamiento

Agua de alta pureza (HPW)
Cabinas de Gases
Cabinas de Seguridad Biológica
Cabinas de Flujo Laminar
Bio-descontaminación (Bio-Waste)
SAS de descontaminación
Gases especiales

BILBAO: Dr. Díaz Emparanza, 39
(48002-BILBAO)

☎ +34 944.424.800

MADRID: Avda. de la Industria, 13
(28108-ALCOBENDAS)

☎ +34 911.960.845

ASTURIAS: Avenida Covadonga, 22
(33550 Cangas de Onís)

☎ +34 902.102.308

PORTUGAL: Rua Santos Pousada, nº
441 (4000-486 PORTO)

☎ +351.912.281.818

ingeclima@ingeclima.com

www.ingeclima.com

AUTOMATIZACIÓN

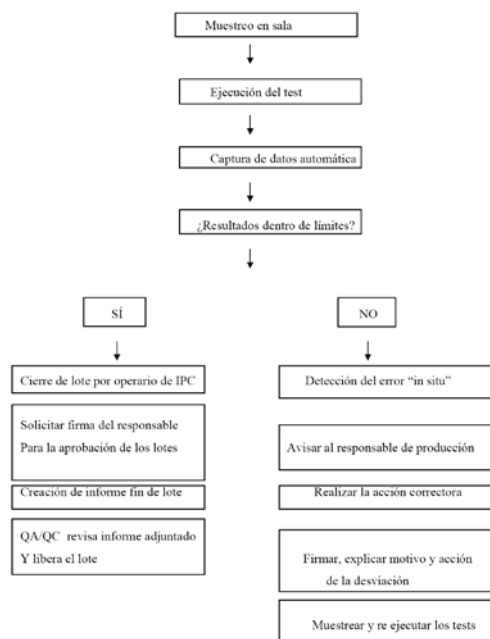


Figura 8: Árbol decisión para nuevo procedimiento IPC.

hacer a través del informe final de resultados [figura 7], que es lo que se tiene que adjuntar a la documentación del lote, ya que en cumplimiento de la normativa 21 CFR parte 11, el informe debe ser íntegro, disponible, interpretable y guardado con seguridad.

1.6 Procedimiento para realizar el control en proceso

Tal y como se detalló en el análisis previo, el procedimiento se simplificó [figura 8]:

La principal diferencia respecto al sistema establecido anteriormente es:

- La información es accesible on-line y on-time a cualquier responsable autorizado, sin necesidad de demoras ni copias de documentación.
- Cualquier información relativa al lote queda registrada en el informe y no puede ser borrada ni manipulada.

2. Resultado del Risk Assessment

El análisis de riesgo realizado para detectar los puntos más conflictivos de la integración del software SPC al laboratorio de IPC.

El análisis se ha dividido en 4 fases, de cada una se ha detectado el punto que debe tenerse en cuenta ya que presenta un mayor riesgo de afectación a la calidad del producto producido (ver tabla 3).

Para todos los riesgos detectados fueron implementadas soluciones en el programa. Se debe prestar especial atención al hecho de que el usuario del programa tiene la posibilidad de descartar controles para que no formen parte de la estadística y así no interfieran en los parámetros de liberación de lote. Este apartado obtiene la mayor puntuación en el análisis de riesgo, pero se mitiga describiendo el procedimiento a seguir para descartar un control en un PNT específico del funcionamiento del SPC y resaltando tanto en el PNT, como en la formación del personal que utilice el sistema, que únicamente se pueden descartar controles que sean ajustes de máquina y/o que por error se hagan por duplicado y siempre bajo la supervisión del responsable.

3. Documentación generada en el proyecto

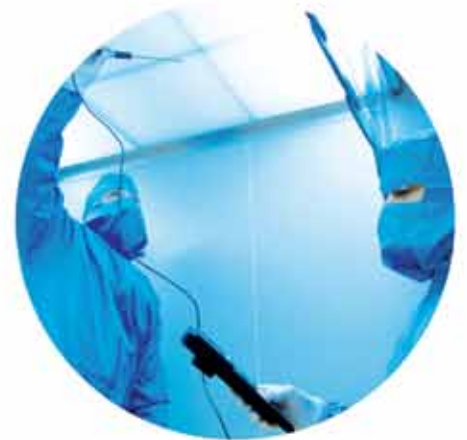
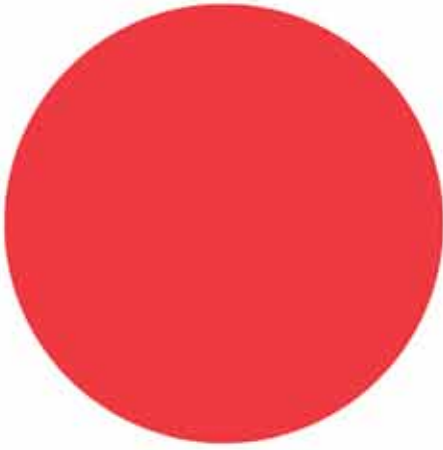
Los PNT's que se han visto afectados son los correspondientes a los equipos, los que explican metodologías de trabajo, los que hacen referencia directa a IPC, los que determinan la ejecución de controles por forma farmacéutica y además se han creado PNT's donde se describen nuevos procedimientos a seguir tanto a nivel operativo como en el de tratar posibles desviaciones del proceso de fabricación.

3.1 Procedimiento de la validación:

Como se describía anteriormente en el punto de documentación del proyecto, para realizar la validación se ha seguido el modelo en V propuesto por las GAMP.

CAUSA	SEVERIDAD	S	PROBABILIDAD DEL FALLO	O	DIFICULTAD DE DETECCIÓN	DE	D	ACCIONES CORRECTIVAS	¿QUIÉN LO CORRIGE?	RPN
Ejecución de tests										
Desactivar contraseña	El operario no podrá iniciar el programa	2	Introducción incorrecta de la contraseña tras 3 intentos	1	Mensaje: cuenta del usuario desactivada	1	1	Activar la cuenta de usuario	Responsable de dar acceso al sistema	2
Cargar productos erróneos	No se pueden realizar los controles del producto adecuado	3	Selección de un producto erróneo	2	No se visualiza el producto	3	3	Borrar y cargar el producto correcto	Operario IPC o lo detecta el supervisor al comprobar la evolución del lote que se está fabricando.	18
Introducción del contenedor	En el informe aparece el número o nombre del contenedor que no se corresponde con el real	2	Introducción por el operario un contenedor erróneo	2	Revisión del informe de resultados por el operario IPC	1	1	Realizar un comentario donde se especifique el contenedor correcto	Operario IPC	4
Introducción de fecha y hora de muestreo incorrecta	En el informe aparece la fecha y/o hora o nombre del muestreo que no se corresponde con la real	2	Introducción por el operario una fecha y/o hora incorrecta	2	Informe de resultados pantalla de agrupación de tests	1	1	Realizar un comentario donde se especifique la fecha y hora correctas	Operario IPC	4
Introducción de un comentario sin especificar	Dificulta la interpretación de resultados	1	No introducir el nombre del test	1	No prestar la suficiente atención en el apartado de comentarios del informe	1	1	Realizar un comentario en comentario/evento	Operario IPC / Supervisor	1
No realizar un control	Falta un test que es necesario para la liberación del producto	3	Dejar de realizar un test de un producto	3	Saltarse el test por descuido	2	2	Obtener muestra para realizar el test pendiente	QA/ Supervisor/ Operario IPC	18
Introducción de un comentario sin hacer referencia a la hora y/o barril a descartar	No se podrán retirar los controles que se descartan	3	No introducir la hora del control y/o el barril	1	No prestar la suficiente atención en el apartado de comentarios del informe	2	2	Detectar en el informe los controles a retirar	Operario IPC / Supervisor	6
Informes										
Modificar la plantilla	Se pierde la plantilla	1	No realizar la copia de la plantilla	3	En el nombre de la plantilla aparece un nº de orden	2	2	Copiar la plantilla del PC de referencia	Operario IPC	6
Copiar un informe erróneo	Se obtiene una copia de un informe en el que pueden faltar parámetros	3	Copiar el informe equivocado	1	En el título del informe aparece el nº de orden, código del producto y lote.	2	2	Borrar ese informe y crear otro o modificarlo igual que la plantilla	QA / Operario IPC	6
Introducción errónea del código de producto o lote	No se obtiene el informe del producto deseado	1	Equivocación en los números de código o lote	3	Aparece un producto que no se corresponde con el esperado o un mensaje de error	2	2	Introducir correctamente los números de código o lote en las pestañas de selección / periodo	Operario IPC	6
Selección incorrecto del periodo de obtención de datos	No se obtienen datos en el informe	2	Selección de tiempo inferior al tiempo en el que se realizaron los controles	2	Falta de valores en el informe	1	1	Seleccionar por defecto un periodo amplio	Operario IPC	4
Introducción errónea del título del informe	Se guarda un informe con un nombre incorrecto	3	Equivocación al poner el título del informe	3	QA-administración cuando comprueba el nº de orden, código del producto y lote	2	2	Asegurarse de que el título del informe es el correcto antes de guardarlo	Operario IPC	18
Descartar controles correctos/ No descartar controles incorrectos	Faltan o sobran datos en el informe de resultados que afectan a la estadística	3	Seleccionar incorrectamente los controles que se descartan	3	En el informe aparecen controles repetidos o controles que se ha indicado en el apartado de comentarios que se retiran.	3	3	Desseleccionar todo y volver a seleccionar los controles que se descartan	Operario IPC / Supervisor	27

Tabla 3: Failure Mode Effects Analysis



EMTE Cleanroom Technology*,
30 años de experiencia en
ingeniería e instalación de
salas limpias y áreas críticas



* Antes LUWA (LUWA Española S.A.)

AUTOMATIZACIÓN

ROLES	COMPETENCIAS ADQUIRIDAS
Operarios de producción	Ejecutar tests, asignar y desasignar máquinas al producto, cerrar un lote, consultar y crear un informe.
Aseguramiento de la calidad (QA)	Consultar y crear informes, aprobación de los productos, cerrar lotes.
Control de calidad (QC)	Consultar y crear informes.
Responsables de producción	Aprobar productos, abrir y cerrar lotes, introducir comentarios sobre los controles realizados, consultar y crear informes.

Tabla 4: Formaciones impartidas según el puesto de trabajo

Las fases de la validación que ofrecen una mayor perspectiva de lo que se pretendía obtener del nuevo software informático y lo que se ha obtenido, son los requerimientos de usuario y la PQ.

- Cumplimiento de los requerimientos de usuario (URS). El sistema permite trabajar de acuerdo con las necesidades exigidas en este documento. Este ha sido uno de los puntos más importantes del proyecto, los usuarios han cambiado el procedimiento a seguir en el control en proceso pero no se han modificado los controles que se hacían a los productos, ni la información de la que se disponía. Toda la información que existía anteriormente se puede observar en el nuevo procedimiento incluso de una forma más amplia y detallada.

- Una vez aprobada la PQ (performance qualification) se inicia un procedimiento en paralelo antes de la implementación definitiva del nuevo sistema, en cumplimiento del anexo 11 de las GMP. El paralelo consiste en realizar los controles en proceso a los diferentes tipos de productos que se fabrican: comprimidos, cápsulas y comprimidos recubiertos mediante el nuevo procedimiento de IPC y con el anterior. Se realizan los controles de tres lotes consecutivos de cada una de las formas farmacéuticas mencionadas anteriormente y se comprueba que tanto la información del producto como los resultados obtenidos al realizar los tests contienen como mínimo los mismos parámetros que se obtenía antes de la implementación del nuevo sistema.

Todos los puntos que se indican en las URS quedan debidamente trazados con los correspondientes puntos de la PQ. Los puntos básicamente son de accesibilidad al sistema, comprobación de firmas electrónicas, ejecución de los test de control en proceso y obtención de diferentes tipos de informes de resultados. Las pruebas que se han realizado demuestran que el sistema cumple con

lo esperado y por lo tanto está a disposición de liberarse para trabajar en entorno productivo.

4. Formaciones impartidas

En el transcurso del proyecto se han realizado diferentes cursos de formación para adaptarse a la nueva metodología de trabajo y al nuevo

sistema informático de control en proceso. La formación impartida se ha dividido por roles del usuario, es decir, según el puesto que ocupe un usuario dentro de la planta, haciendo especial hincapié en los aspectos que más influyen en el desempeño de sus tareas [ver tabla 4]. Además de los cursos de formación se ha dado soporte a los usuarios para que pudieran practicar con el nuevo sistema con el fin de agilizar el periodo de aprendizaje y facilitar la implementación del nuevo software informático.

Conclusiones:

Se confirmó que el sistema SPC permite obtener datos fiables que permiten evaluar de forma clara y concisa cómo evoluciona el proceso de producción, destacando los siguientes beneficios obtenidos tras su implementación:

- Se ha mejorado la trazabilidad el procedimiento anterior de control en proceso ya que se evitan entradas manuales y al realizar los tests el operario queda registrado mediante firma electrónica.
- Se aumenta la seguridad en la captura de datos, debido a que estos se envían directamente de los equipos a la base de datos del SPC.
- Se ha optimizado el proceso de acuerdo con los principios del Lean Manufacturing.
- Se evitan retrasos en el envío de informes puesto que se envían directamente cuando finaliza el lote.
- Se obtiene información sobre el producto que se está fabricando en tiempo real.
- Las posibles desviaciones que surjan durante la fabricación se pueden unir electrónicamente al EBR y al logbook de MES.
- El sistema informático SPC es compatible con los demás sistemas informáticos de la planta, pudiendo así intercambiar información entre ellos.
- Se reduce el número de operarios dedicados exclusivamente a IPC (de 8 a 4), reubi-

cándolos en otras áreas; esto hecho permite que se puedan reforzar otras áreas clave desde el punto de vista estratégico de la planta, como son el área de producción y de control de calidad.

Con lo cual se puede concluir afirmando que el objetivo propuesto inicialmente, implementar un sistema de control estadístico (SPC) en el laboratorio de IPC, se ha cumplido y todo ello sin menoscabo de la calidad de los productos ni de la calidad de trabajo de las personas implicadas en esta automatización del laboratorio de control en proceso.

Lista de abreviaturas

DDS: Especificaciones del diseño
DQ: Cualificación de diseño
EBR: Electronic Batch Record
FMEA: Failure Mode Effects Analysis
FS: Especificaciones funcionales
GAMP: Good Automated Manufacturing Practices
GLP: Good Laboratory Practices
GMP: Good Manufacturing Practices
IMIS: Integrated Manufacturing Information System
IPC: In Process Control
IQ: Cualificación de la instalación
MES: Manufacturing Execution System
OQ: Cualificación de operación
PNT: Procedimiento Normalizado de Trabajo
PC: Cualificación del proceso
SPC: Statistic Process Control
URS: User Requirements o Requerimientos de usuario

Bibliografía

1. Hwang Y., 2006, "The practices of integrating manufacturing execution systems and six sigma methodology", Springer-verlog, London, volume 31 [145 - 154].
2. Novartis Pharma AG, abril 2009, "Excelencia operacional para hacer medicinas". Documento interno de Novartis.
3. Greb E., April 2008, "Lean Manufacturing begins with efficient material handling", Pharmaceutical Technology. Artículo on line: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Article/Lean-Manufacturing-Begins-with-Efficient-Material-/ArticleStandard/Article/detail/509756>. Visitada en Agosto 2010.
4. Shanley A., Toyota's Meltdown: Lessons for Pharma on its Lean Journey. Artículo on line en: <http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2010/091.html?page=print>. Visitada en Julio 2010.
5. Focacci F., Simichi-Levi D., 2009, "Flexibility: a Critical Factor in today's Pharmaceutical Manufacturing Industry", Innovations in Pharmaceutical Technology [64 -66].
6. Altira K., Dufton A., Carley Smith S., 2009, "Learning from Lean Sigma", Pharmaceutical Technology Europe. Artículo on line: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Manufacturing+Processing/Learning-from-Lean-Sigma/ArticleStandard/Article/detail/577857>. Visitada en Agosto 2010.
7. Web corporativa Kaizen Institute. <http://es.kaizen.com/sectores/industria-farmacautica.html>. Visitado en diciembre 2009
8. Smith B., 2003, "Lean and SixSigma- A one-two Punch", Quality Progress, volume 37 [37-41]
9. Tazón Álvarez F., 2009, Seminario: ICH Q9 "Quality Risk Management" "Asinfarma". Barcelona.
10. <http://www.fda.gov/cder/gmp/21stcenturysummary.htm>, visitado en septiembre 2008
11. Anexo 11 GMP, <http://www.aemps.es/actividad/sglInspeccion/NCF-tabla-3edi.htm>, visitado en septiembre 2008.

Anotación:

El presente artículo, se extrae de la memoria presentada en fecha 14 de septiembre de 2009, para la obtención de título de Máster experimental en ciencias farmacéuticas, por la Facultat de Farmàcia de Barcelona.

NOSOTROS LO LLEVAMOS



Las soluciones hospitalarias de STX Express Worldwide. La logística al servicio de la ciencia.

En STX Express Worldwide sabemos muy bien cómo acortar los tiempos en la prestación del servicio cuando del beneficio sanitario se trata. Con la más completa cobertura en España y Portugal a disposición de la salud.

STX Hospital

Almacenamiento y picking en plataforma STX · Abastecimiento del almacén en Hospital o Cliente final · Control de stock y posicionamiento en planta · Lavado, esterilización y reposición de instrumental · Transporte Urgente 24x7 365 días al año.