

Implementación del Parámetro Tolerancia de Proceso en el Certificado de Calibración a Instrumentos Críticos del Área de Liofilización a Través del CMMS para Reducir las Investigaciones

Daileen Vega Colón

Maestría en Manufactura Competitiva

Mentor: Dr. José A. Morales Morales

Departamento de Ingeniería Industrial y Sistemas

Universidad Politécnica de Puerto Rico

Resumen — *Los parámetros establecidos en los procesos de calibraciones son un factor crítico en la manufactura de productos farmacéuticos. A raíz de la alta incidencia de investigaciones para el departamento de calibración, se identificó la ausencia del parámetro tolerancia de proceso en los instrumentos críticos del área de liofilización. El estudio buscó disminuir la incidencia de la irregularidad originada por instrumentos fuera del parámetro establecido, mediante la implementación de un nuevo parámetro amplio acorde al proceso. Para poder establecer el parámetro, se realizó un análisis de los instrumentos críticos careciendo del parámetro, junto al equipo de operaciones técnicas, se estableció el parámetro para 87 instrumentos. Posteriormente se procedió a implementar el parámetro al CMMS, que es el sistema computadorizado para el manejo del mantenimiento de equipos.*

Términos Claves — *CMMS, Instrumentos de calibración, Investigaciones, Liofilización, Parenterales, Tolerancia de Proceso.*

INTRODUCCIÓN

La compañía de manufactura farmacéutica donde se desarrolló el proyecto se encuentra localizada en Gurabo, Puerto Rico. La farmacéutica está compuesta por dos divisiones: sólidos y parenterales. La división de sólidos es orientada a la manufactura de tabletas, mientras que parenterales es dirigida a los productos biológicos. Los productos biológicos clasificados como parenterales son suministrados al organismo directamente a estructuras corporales fuera del tracto digestivo, como por ejemplo la vía respiratoria, intramuscular, subcutánea, o intravenosa. La división de productos parenterales cuenta con distintos departamentos.

Entre los más destacados se encuentran el departamento de calibraciones, ingeniería y producción.

Descripción del Proyecto

A raíz de un análisis en el departamento de calibraciones fue posible detectar una alta incidencia de investigaciones debido a instrumentos críticos fuera de parámetro. Los parámetros irregulares en los instrumentos terminaban generando investigaciones que producían grandes costos a la compañía. Por medio del análisis se pudo comprender el alto volumen de investigaciones, provocado por el parámetro de referencia establecido conocido como tolerancia del instrumento. La tolerancia del instrumento es un parámetro creado por el fabricante. En la industria farmacéutica, se utiliza en los instrumentos de calibraciones un parámetro único creado para las especificaciones de cada proceso acorde al producto a manufacturar conocido como tolerancia de proceso.

Al haber identificado la ausencia de dicho parámetro en los certificados de los instrumentos de calibraciones, surge el origen del proyecto. La razón principal del proyecto fue disminuir las 10 investigaciones generadas por instrumentos críticos fuera de tolerancia, mediante la implementación del parámetro tolerancia de proceso al certificado de calibración por medio del CMMS. Cada investigación le cuesta \$30,000 a la empresa. El proyecto fue dirigido a los instrumentos críticos del área de liofilización, teniendo en cuenta la criticalidad y susceptibilidad de este proceso para el producto. El área de liofilización cuenta con tres liofilizadores iguales, cada uno cuenta con 32 instrumentos críticos de calibración de los cuales 29

presentan ausencia del parámetro tolerancia de proceso. La idea de esta investigación es implementar el parámetro al 100% de los instrumentos y eliminar en su mayoría la incidencia de futuras investigaciones.

Objetivos del Proyecto

- Los objetivos del proyecto fueron dirigidos a:
- Implementar un nuevo parámetro de referencia que aportara a la maximización del proceso de manufactura.
 - Reducir las investigaciones en el departamento de calibración por instrumentos fuera del parámetro, mientras simultáneamente se implementaba la mejora a los instrumentos críticos del área de liofilización.
 - Establecer el parámetro de tolerancia de proceso en el certificado de calibración por medio del CMMS para cada instrumento crítico identificado de liofilización
 - Reducir gastos que se incurren en recursos cada vez que se generaban investigaciones.

Contribuciones del Proyecto

Las contribuciones que pudieron surgir mediante el desarrollo del proyecto básicamente fueron planteadas en los objetivos del proyecto. La compañía de manufactura se vio beneficiada con el desarrollo del proyecto recibiendo las siguientes aportaciones:

- Se implementó la tolerancia de proceso como nuevo parámetro de referencia a todos los instrumentos críticos del área de liofilización, que aportó a la maximización del proceso de manufactura.
- Las investigaciones del departamento de calibración, por instrumentos críticos fuera del parámetro establecido de liofilización fueron reducidas en su totalidad.
- La reducción de las investigaciones resultó en un ahorro basado en más de \$200,000 para el mismo periodo del año pasado.
- El certificado de calibración de los instrumentos críticos de los liofilizadores cuenta con el parámetro de tolerancia de proceso establecido,

oficializando su implementación y facilitando su accesibilidad a los instrumentistas.

REVISIÓN DE LITERATURA

El término parenteral hace referencia a la vía de administración de los fármacos al organismo. Es decir, se introduce en el organismo por una estructura distinta a la digestiva como la intravenosa, intramuscular, nasal, subcutánea, entre otras [1]. Las industrias farmacéuticas están reguladas por la *Administración de Alimentos y Medicamentos* (FDA), por sus siglas en inglés. En vista a la criticalidad de los productos parenterales, la FDA regula y exige su manufactura en un ambiente aséptico. La asepsia es la ausencia de microorganismos causantes de infección. Como método para reducir la transmisión de microorganismos se emplea la técnica aséptica. La técnica aséptica consiste en un conjunto de procedimientos y actividades destinados a disminuir al mínimo las posibilidades de contaminación microbiana a pacientes y equipos [2]. Al ejercer la manufactura aséptica debe realizarse en un ambiente de bajo flujo laminar, en condiciones específicas, con parámetros controlados y mediante la manipulación aséptica adecuada [3].

El proceso de manufactura del producto conlleva etapas como la desinfección de los viales en el túnel de despirogenización. La despirogenización es el proceso de esterilización mediante calor seco, para reducir el nivel de pirógenos con aire caliente a temperaturas que varían de 160 a 400 ° C [4]. Luego el producto pasa a la máquina de llenado aséptico donde es transferido a través de una manga que conecta al tanque de formulación hasta las agujas de los pistones, depositando el producto al vial. Una vez el producto se encuentra en el vial, pasa por la pesa, luego por la taponera donde se le coloca el tapón superficialmente. Después el producto llega al proceso de liofilización.

La liofilización es una técnica aplicada a alimentos, o vacunas para su conservación indefinida a temperatura ambiente, con sus propiedades organolépticas intactas y sin riesgo

microbiológico [5]. Los liofilizadores son un equipo utilizado para eliminar la humedad de un producto mediante el secado en frío [6]. Estos liofilizadores ejercen tres etapas principales: congelación, vacío y calor. La primera etapa consta en congelar la sustancia a muy bajas temperaturas entre -50°C a -80°C , de forma rápida para que el tamaño de los cristales de hielo sea pequeño y no provoquen rupturas celulares [5]. En esta etapa, el material de la muestra deberá enfriarse al menos a la temperatura del punto de fusión de la muestra, asegurando que la muestra se congelará por completo y luego podrá someterse a la sublimación [7]. La segunda etapa consta de hacer vacío, donde se va evaporando el agua congelada sin pasar previamente por el estado líquido [5]. Con el entorno de baja presión, comienza el enfriamiento por evaporación de la muestra, lo que permite que la energía en forma de calor acelere el proceso de liofilización. Al final del secado primario, aproximadamente el 93% del agua se sublima. Esta etapa puede durar varios días, según el tipo de muestra y el aporte de calor [7]. La tercera etapa o el secado secundario consta de aplicar calor al producto congelado para que se condense y se convierta de nuevo en un producto sólido seco [5]. En esta etapa se agrega calor adicional para eliminar el exceso de humedad, dejando un contenido de humedad de alrededor del 2% [7]. Una vez el producto pasa su última fase, se procede al proceso de taponamiento, donde se inserta el tapón por completo en el vial por medio del colapso de las tablillas del liofilizador a través de la presión hidráulica.

Un instrumento de calibración es aquel que puede demostrar su trazabilidad metrológica mediante un certificado de calibración acreditado. Para la compañía de manufactura farmacéutica, un certificado de calibración es un documento que incluye toda la información del instrumento. No obstante, un instrumento crítico se describe como aquel instrumento que mide, indica o controla un parámetro que podría afectar la calidad, pureza, integridad, potencia e identidad del producto [8].

Por otra parte, las irregularidades en los instrumentos de calibración críticos son descritas por

la farmacéutica como el incumplimiento de un requisito específico o una desviación de un proceso establecido. Por consiguiente, se debe tomar una serie de acciones para encontrar o justificar su causa. El próximo paso por seguir para los instrumentos críticos cuando presentan irregularidades es el proceso investigativo. Para la industria farmacéutica una investigación es sinónimo de la compilación a través de un análisis científicamente sólido, incluyendo el informe de hechos o datos recopilados para determinar las causas fundamentales de una situación/no conformidad previa o ya existente [8].

La tolerancia de un instrumento es el límite de error que no será excedido cuando un instrumento es utilizado bajo las condiciones específicas por el fabricante, incluyendo los efectos de errores de conformidad, histéresis, zona muerta y repetitividad. Por el contrario, la tolerancia del proceso es el límite de error máximo aceptable de un instrumento que un proceso puede aceptar sin impactar los parámetros críticos de proceso. Se determina por el resultado del rango del proceso validado menos el rango de operación. El rango es el límite máximo y mínimo que el instrumento es capaz de operar; es decir la capacidad máxima y mínima de operación según el fabricante. Sin embargo, el rango operacional es el rango de operación normal, donde usualmente se colocan los límites de alarmas [8].

El sistema CMMS por sus siglas en inglés (Computerized Maintenance Management System) es el sistema computadorizado para el manejo del mantenimiento, dirigido a concentrar y monitorear toda la información relacionada a los equipos e instrumentos. Los cambios al sistema se hacen mediante una forma específica para los instrumentos de calibración, conocida “Actualización de Calibración/Notificación de Instrumento Nuevo”, se le crea un expediente a cada instrumento. Bajo el programa se dirige la automatización del itinerario para la calibración de instrumentos, la impresión de reportes, el monitoreo del vencimiento de calibración del instrumento y frecuencia de calibración. A través del sistema se logran hacer cambios al expediente del instrumento según sean necesarios. Es decir, mediante este sistema es que se

incorpora información que carezca el instrumento o algún parámetro que no fue establecido en un principio.

METODOLOGÍA

Para poder disminuir la incidencia de las investigaciones y ejercer la implementación del parámetro a los instrumentos de calibración críticos para el área de liofilización, fue necesario emplear una serie de pasos que facilitaran completar el proyecto. Para esta investigación, la metodología investigativa que se utilizó fue DMAIC. En base a la naturaleza de la investigación, se consideró DMAIC como método ideal para emplear el desarrollo del proyecto. DMAIC es una metodología de investigación utilizada para mejoras en el rendimiento de los procesos. La palabra DMAIC es el acrónimo para D= Definir, M= Medir, A= Analizar, I= Innovar, y C= Controlar.

RESULTADOS

Fase de Definición

La fase de definición es la primera fase de la metodología investigativa empleada. El enfoque de la fase inicial fue basado en la delineación del problema, objetivos y requerimientos del cliente. Así mismo, se estableció el plan de trabajo para el proyecto. La parte fundamental de esta fase fue delinear, qué era lo que quería el cliente y qué se esperaba resolver con el proyecto. Para obtener y recolectar información del proceso, la herramienta que se utilizó fue SIPOC (véase Figura 1).



Figura 1
Diagrama de SIPOC

Así mismo, para describir el problema en base a la mayor necesidad del proceso, qué era lo que el cliente esperaba y cuáles eran sus expectativas, se

generó un diagrama de Voz del Cliente (VOC). El diagrama permitió identificar características y especificaciones críticas del proceso, para decidir donde se iban a enfocar los esfuerzos de mejora (véase Figura 2).



Figura 2
Diagrama VOC

En la fase, también se definió el plan de implementación para el proyecto. El propósito principal fue conocer cuánto tiempo el proyecto iba a tardar en ser completado y qué recursos (personal de los departamentos funcionales) iban a estar ejecutando las tareas de implementación (véase Figura 3).

Plan implementación actividad	Responsable	Fecha de implementación	Progreso
Identificación de instrumentos críticos	D. Vega A. Ayala	Febrero 2023	Completado
Identificar y validar los parámetros de las tolerancias de proceso	J. Neris	Febrero 2023	Completado
Llenar forma para actualizar parámetros en la forma de calibraciones	A. Ayala D. Vega	Marzo 2023	Completado
Implementación	A. Ayala D. Vega	Marzo 2023	Completado
Confirmación de beneficios	A. Ayala D. Vega	Abril 2023	Completado

Figura 3
Plan de Implementación

Fase de Medición

Luego de haber definido los requerimientos del proyecto, se procedió a la fase de medición. En esta fase se comenzó a entender el proyecto con datos numéricos. Por consiguiente, se desarrolló un plan de colección de datos que ayudara a identificar, priorizar las variables y establecer el tipo de datos que fueron analizados (véase Figura 4). El plan de colección de datos permitió recopilar información relevante sobre todos los instrumentos de calibración

críticos, para la división de parenterales y por consiguiente para el área de liofilización. Los datos recopilados fueron suficientes, relevantes, y representativos del proceso.

Datos	Tipo de datos	¿Cómo se mide?	Unidad de medida	¿De dónde proviene la data?
Tolerancia de proceso	Continua	Combinación de tolerancia del peor de los casos, tolerancia estadística y otros factores únicos para su proceso en el mismo análisis.	µBar, °C, Bar, BarG	Departamento de Servicios Técnicos
Tolerancia del instrumento	Continua	Valor extremo del error, permitido por especificaciones del fabricante, para un instrumento dado.	Bar, °C, mA, GPM, PSI, %	Departamento de Servicios Técnicos
Tolerancia operacional	Continua	Desviación máxima aceptable entre el estándar conocido y el equipo calibrado.	µBar, °C, mA, GPM, PSI, %	Departamento de Servicios Técnicos

Figura 4
Plan de Colección de Datos

Fase de Análisis

La fase de análisis comenzó con la identificación de todos los instrumentos críticos para la división de parenterales (véase Figura 5). Los instrumentos críticos del área de liofilización se encuentran bajo el departamento de *Parent Producción*, con un total de 510, de los cuales 96 pertenecen a liofilización.



Figura 5
Gráfico Instrumentos Críticos para Calidad en la División de "Parent"

Para lograr identificar los 731 instrumentos críticos del departamento de *Parent Producción*, fue necesario ejecutar un reporte mediante el sistema CMMS. A este reporte se le requirió mostrar los campos de descripción, nombre (Asset), estado, clase (criticidad), grupo de trabajo y el departamento del instrumento. Una vez el reporte adquirió los equipos con las características especificadas, se logró obtener e identificar todos los instrumentos

críticos para los distintos departamentos de *Parent*. Posteriormente, se procedió a filtrar el reporte en "Excel", por los siguientes campos: nombre del instrumento (LYO), clase (Crit-Quality) y por el departamento del instrumento, que en este caso fue *Parent Producción* (Par-Prod). De este modo, fue como se logró identificar los 96 instrumentos de calibraciones críticos para calidad, del área de liofilización, pertenecientes al departamento de Producción Parenteral (véase Figura 6). El listado fue confirmado con el representante del área de liofilización.

Reporte Instrumentos Criticos Parent					
Description	Asset	Status	Class	Work Group	Asset Department
Instrument Calibration/ Verification Certificate	TE298A-LY01	ACTIVE	CRIT-QUALITY	CALPASUP	PAR-PROD
Instrument Calibration / Verification Certificate	TE246-LY03	ACTIVE	CRIT-QUALITY	CALPASUP	PAR-PROD
Instrument Calibration/ Verification Certificate	TE246A-LY03	ACTIVE	CRIT-QUALITY	CALPASUP	PAR-PROD
Instrument Calibration/Verification Certificate	PT307-LY02	ACTIVE	CRIT-QUALITY	CALPASUP	PAR-PROD

Figura 6
Reporte del CMMS en Formato "Excel"

Al obtener el listado oficial de los instrumentos críticos para el área de liofilización, se pudo identificar que los tres liofilizadores son iguales. Por consiguiente, solo se identificaron 32 instrumentos críticos, en vez de 96. Es decir, el parámetro de tolerancia de proceso solo se tuvo que identificar una vez para cada uno de los 32 instrumentos que tiene un solo liofilizador y luego el valor obtenido se replicó para los 64 instrumentos restantes de los otros dos liofilizadores. La repetitividad de los instrumentos se debió a que los tres liofilizados eran el mismo modelo, la misma marca y el mismo diseño. Como consecuencia, los tres equipos contaban con las mismas características, mismas especificaciones y los mismos instrumentos, por lo que no fue necesario identificar 96 parámetros.

Al continuar el análisis de los instrumentos críticos para el área de liofilización, se encontró que, de 32 instrumentos por liofilizador, fue necesario incorporarles el parámetro de tolerancia de proceso a 29. Esto debido a tres instrumentos restantes en cada liofilizador que contaban con el parámetro tolerancia del proceso, establecido previamente por el departamento de operaciones técnicas. Por lo tanto, solo 9 instrumentos en total, entre los 3 liofilizadores, contaban con el parámetro establecido. Por ende, un total de 87 instrumentos

resultaron carecer del parámetro de tolerancia de proceso (véase Figura 7).

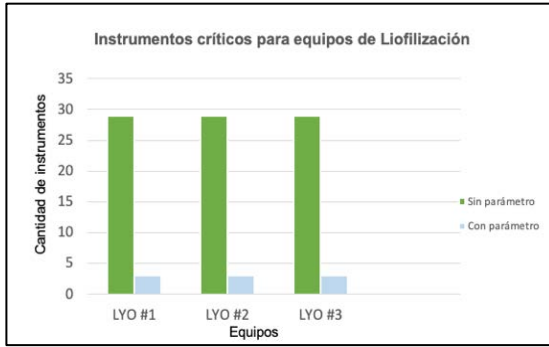


Figura 7

Grafica de Instrumentos y Parámetros

En la Figura 8, se pueden observar los 32 instrumentos únicos para un solo liofilizador. La tabla está compuesta por los siguientes parámetros: tolerancia del instrumento, tolerancias de proceso, rango del proceso y rango del instrumento. En adición, la tabla brinda la descripción del instrumento. Los parámetros antes mencionados son importantes para la fase de innovación/mejora, debido a que forman parte de los requisitos que el departamento de calibraciones solicita en su certificado.

Tabla de Parámetros	Letra	Parámetro Nuevo	Parámetro Previo	Rango
Instrumentos del Liofilizador #1	Tolerancia del instrumento	Tolerancia de proceso	Rango del proceso desde	Rango del proceso hasta
PT Condensador (P pasiva)	±0.04 Bar/0.16 mA	± 0.1Bar	0.3 Bar	0.4 Bar A/0.20 mA
PT Condensador (MS Vacío)	± 0.5% reading	± 0.1Bar	0.3 uBar	0.1000 uBar
PT Condensador (P pasiva)	±0.04 Bar/0.16 mA	± 0.1Bar	2.4 Bar	0.4 Bar A/0.20 mA
T de entrada tabillas	0.5°C	±50°C	40°C	-100°C to 150°C
T de coil de condensador	0.5°C	±50°C	35°C	-100°C to 150°C
T de entrada tabillas	0.5°C	±50°C	40°C	-100°C to 150°C
T del ser filtro (SP)	0.5°C	±120°C SP	20°C	130°C
T del ser filtro (SP)	0.5°C	±50°C	30°C	-100 to 150°C
T de entrada tabillas	0.5°C	±50°C	40°C	-100 to 150°C
T de salida de bomba	0.5°C	±50°C	40°C	-100 to 150°C
T de coil de condensador	0.5°C	±50°C	35°C	-100 to 150°C
T de drenaje (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	131.1°C
T de drenaje (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	0°C to 150°C
T de drenaje de filtro (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	0 to 150°C
T de drenaje de filtro (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	0 to 150°C
T de drenaje de tanque de HIT	0.5°C	±120°C SP	22°C	0 to 150°C
T de drenaje de tanque de HIT	0.5°C	±120°C SP	22°C	0 to 150°C
T de drenaje de tanque de HIT	0.5°C	±120°C SP	22°C	0 to 150°C
T de salida de tabilla (S)	± 0.5%	±4.0°C	35°C	-100°C to 150°C
T de salida de tabilla (S)	± 0.5%	±4.0°C	35°C	-100°C to 150°C
T de salida de tabilla (S)	± 0.5%	±4.0°C	35°C	-100°C to 150°C
T de drenaje de jacket (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	0°C to 150°C
T de drenaje de jacket (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	131.1°C
MS Cámara (Vacío)	11 uBar	± 0.1 uBar	3 uBar	0.1000 uBar
MS Cámara (Vacío)	11 uBar	± 0.1 uBar	60 uBar	0.1000 uBar
P Cámara	±0.04 Bar / 0.16 mA	±0.05 uBar	0.3 Bar	0.4 Bar/A/0.20 mA
P Cámara	±0.04 Bar / 0.16 mA	±0.05 uBar	0.3 Bar	0.4 Bar/A/0.20 mA
P Infiltración (Seepage)	0.15 Bar/0.04mA	> 0.2Bar	N/A	0.1378 Bar
P Infiltración (Seepage)	0.15 Bar/0.04mA	> 0.2Bar	N/A	0.1378 Bar

Figura 8

Recopilación de Datos y Parámetros Previamente Establecidos

Fase de Innovación

En esta fase del proyecto se expusieron los pasos para mejorar y resolver el proceso de calibración. El departamento de operaciones técnicas identificó el parámetro de proceso de tolerancia para los instrumentos críticos de liofilización (véase Figura 9).

Tabla de Parámetros	Letra	Parámetro Nuevo	Parámetro Previo	Rango
Instrumentos del Liofilizador #1	Tolerancia del instrumento	Tolerancia de proceso	Rango del proceso desde	Rango del proceso hasta
PT Condensador (P pasiva)	±0.04 Bar/0.16 mA	± 0.1Bar	0.3 Bar	0.4 Bar A/0.20 mA
PT Condensador (MS Vacío)	± 0.5% reading	± 0.1Bar	0.3 uBar	0.1000 uBar
PT Condensador (P pasiva)	±0.04 Bar/0.16 mA	± 0.1Bar	2.4 Bar	0.4 Bar A/0.20 mA
T de entrada tabillas	0.5°C	±50°C	40°C	-100°C to 150°C
T de coil de condensador	0.5°C	±50°C	35°C	-100°C to 150°C
T de entrada tabillas	0.5°C	±50°C	40°C	-100°C to 150°C
T del ser filtro (SP)	0.5°C	±120°C SP	20°C	130°C
T del ser filtro (SP)	0.5°C	±50°C	30°C	-100 to 150°C
T de entrada tabillas	0.5°C	±50°C	40°C	-100 to 150°C
T de salida de bomba	0.5°C	±50°C	40°C	-100 to 150°C
T de coil de condensador	0.5°C	±50°C	35°C	-100 to 150°C
T de drenaje (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	131.1°C
T de drenaje (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	0°C to 150°C
T de drenaje de filtro (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	0 to 150°C
T de drenaje de filtro (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	0 to 150°C
T de drenaje de tanque de HIT	0.5°C	±120°C SP	22°C	0 to 150°C
T de drenaje de tanque de HIT	0.5°C	±120°C SP	22°C	0 to 150°C
T de drenaje de tanque de HIT	0.5°C	±120°C SP	22°C	0 to 150°C
T de salida de tabilla (S)	± 0.5%	±4.0°C	35°C	-100°C to 150°C
T de salida de tabilla (S)	± 0.5%	±4.0°C	35°C	-100°C to 150°C
T de salida de tabilla (S)	± 0.5%	±4.0°C	35°C	-100°C to 150°C
T de drenaje de jacket (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	0°C to 150°C
T de drenaje de jacket (SP)	0.5°C	±120°C SP	22°C	131.1°C
MS Cámara (Vacío)	11 uBar	± 0.1 uBar	3 uBar	0.1000 uBar
MS Cámara (Vacío)	11 uBar	± 0.1 uBar	60 uBar	0.1000 uBar
P Cámara	±0.04 Bar / 0.16 mA	±0.05 uBar	0.3 Bar	0.4 Bar/A/0.20 mA
P Cámara	±0.04 Bar / 0.16 mA	±0.05 uBar	0.3 Bar	0.4 Bar/A/0.20 mA
P Infiltración (Seepage)	0.15 Bar/0.04mA	> 0.2Bar	N/A	0.1378 Bar
P Infiltración (Seepage)	0.15 Bar/0.04mA	> 0.2Bar	N/A	0.1378 Bar

Figura 9

Tolerancia de Proceso en los Instrumentos Críticos del Liofilizador 1

Luego, se completó la forma para cada uno de los 29 instrumentos críticos por liofilizador, que se utiliza para ejecutar cambios en el sistema "CMMS". Esto se realizó, con el propósito de ejecutar los cambios al sistema y confirmar que todos los instrumentos críticos de liofilización contarán con el parámetro de tolerancia de proceso.

La hoja fue completada por las personas que ejecutaron el proyecto, fue aprobada por el representante de área, el representante de calidad y por el representante de operaciones técnicas. Una vez se recopilaron todas las firmas de aprobación necesarias, se procedió añadir el parámetro a cada instrumento en el CMMS, por el ingeniero a cargo para luego finalizar con la última firma de revisión ejecutada por el especialista del sistema.

Fase de Control

El reporte de calibraciones es la guía para la fase de control porque brinda la evidencia suficiente y relevante para confirmar que, en efecto, el parámetro de tolerancia de proceso fue añadido al sistema de CMMS (véase Figura 10).

CALIBRATION CERTIFICATE			
INSTRUMENT INFORMATION			
WO #: 27025327			
WORK TYPE: CAL			
MAXIMO TAG ID:	PT101-LYO3	DESCRIPTION:	Parent Bldg. Lyophilizer DR-1003 Pressure Transmitter (PT-101) P&ID P/J P031139
LOCATION:	P&ID 2029	CAL VENDOR:	PARENT PT 2nd Floor Manufacturing Lyophilizer Area Room# 2029
MANUFACTURER:	HUGENIA	INSTR. RANGE:	NOT APPLICABLE
SERIAL #:	110137131	ASSET TAG/KNOWN NAME:	DEPARTMENT: P&M-PRCD
INSTR. TOLERANCE:	± 0.5% Reading	ACCURACY EU:	NOT APPLICABLE
% URV:	NOT APPLICABLE	% READING:	NOT APPLICABLE
PROCEDURE:	TV-GOP-35672	OPERATING RANGE:	6-1000 uBar
ASSET PRIORITY:	3	ASSET MODEL #:	631C01MNFH
CAL DUE DATE:	30-Jun-2023	CALIBRATION NEXT DUE DATE:	30-Sep-2023
PN NUMBER:	15895	FREQUENCY:	3 MONTHS
		CLASS:	631C01MNFH
		CREW ID:	PARENT
		LAST COMPLETION DATE:	24-Mar-2023

Figura 10

Encasillado del Certificado de Calibración

Discusión de Resultados

Según muestra la gráfica del primer semestre para el año 2022 (véase Figura 11), las investigaciones generadas en la división *Parent*, fueron 107 en total. El gráfico muestra los 8 departamentos que originaron investigaciones para dicho periodo. No obstante, de las 107 investigaciones generadas, 10 pertenecieron al departamento de calibración. Estas 10 investigaciones, surgieron debido a las irregularidades por instrumentos críticos, fuera del parámetro previo de referencia. Como se pudo observar, el departamento de calibración junto con el departamento de calidad, ocuparon el tercer lugar más alto en incidencia de investigaciones, con 10.7%.



Figura 11

Gráfico sobre Investigaciones por Cada Departamento de *Parent* Primer Semestre 2022

Por otra parte, luego de implementar el parámetro fue posible obtener la gráfica de investigaciones por departamentos de *Parent*, para lo que había transcurrido del primer semestre del año 2023 (véase Figura 12). El gráfico mostró que, para dicho periodo de tiempo, se habían generado unas 40 investigaciones en total para la división de *Parent*. Durante ese tiempo, solo 6 departamentos produjeron investigaciones. Entre las 40 investigaciones producidas, solo 2 pertenecieron al departamento de calibraciones. Esta vez, resultó solo el 0.8% de las investigaciones generadas, por lo que ocupó el segundo lugar más bajo. El primer lugar lo obtuvo el departamento de recualificaciones y el segundo lo compartió por segunda ocasión esta vez

de manera positiva, el departamento de calibraciones junto con el de calidad. Cabe señalar que al momento en que se generó la gráfica, se reflejó una disminución en las investigaciones generadas por instrumentos fuera de parámetro para el departamento de calibración, de al menos un 80% en comparación con el mismo periodo de tiempo para el 2022. Las únicas dos investigaciones generadas para el departamento de calibraciones no tuvieron que ver con instrumentos críticos fuera de tolerancia de proceso. La disminución en las investigaciones representa un ahorro de \$240,000 que le cuesta a la compañía. Aunque si se evalúa desde la perspectiva de investigaciones generadas por causa de instrumentos críticos fuera de parámetro, el ahorro se traduciría a \$300,000 pues no hubo ninguna.

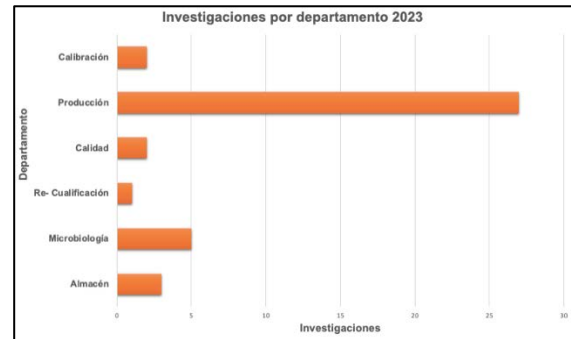


Figura 12

Gráfico sobre Investigaciones por Cada Departamento de *Parent* Primer Semestre 2023

Prueba de Hipótesis

Basado en los datos del proyecto hasta ese momento fue posible realizar el planteamiento de la hipótesis. Donde se estableció, que el 80% de los instrumentos de calibración críticos para el área de liofilización, carecían del parámetro tolerancia de proceso. El área de liofilización cuenta con 96 instrumentos de calibraciones críticas para el proceso, de los cuales 87 presentaron ausencia del parámetro tolerancia de proceso. Mediante un nivel de significancia de 5%, se pudo comprobar si en efecto el 80% de los instrumentos carecían de este parámetro. Por lo que para la prueba de hipótesis se denominó:

- Hipótesis nula: $H_0: P_0 = 80\%$,
- Hipótesis alterna: $H_a: P_0 > 80\%$.

Para este análisis se llevó a cabo una prueba de hipótesis para una proporción. Basado en los datos del proyecto:

- n = tamaño de la muestra (cantidad de instrumentos críticos para el área de liofilización)
- x = variable aleatoria (cantidad de instrumentos sin el parámetro de tolerancia de proceso)
- P = proporción de la muestra

Por lo tanto:

$$n=96, x=87$$

$$P= x/n$$

$$P= 87/96$$

$$P = 0.91 \times 100$$

$$P = 91\%$$

Para la muestra, los instrumentos críticos de calibración pertenecientes al área de liofilización, la proporción fue 0.91, lo que significó que el 91% de los instrumentos carecían del parámetro de tolerancia de proceso.

Análisis de Prueba de Hipótesis

1. Identificación de hipótesis
Hipótesis nula: $H_0: P_0 = 80\% (0.80)$
Hipótesis alternativa: $H_a: P_0 > 80\% (0.80)$
2. Identificación del nivel de significancia
 $\alpha: 5\% = 0.05$
3. Determinación de valores
Valor Crítico (Z_{crit}):

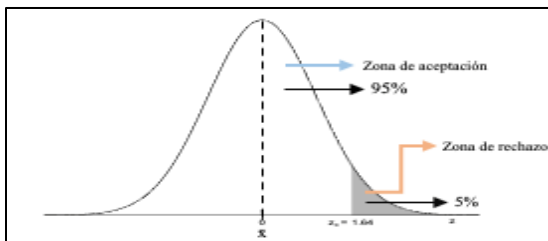


Figura 13

Diagrama de Distribución Estadística

Para los valores de distribución normal el nivel de confianza fue 95%, el nivel de significancia fue 5%. Por lo tanto, el valor de prueba crítico, es decir $Z_{crit} = 1.64$ para $H_a: P_a > 80\%$ (véase Figura 13). Mientras que para el valor de prueba teórico Z_p :

- $P = 0.91, P_0 = 0.80$

- $Q = 1 - P_0 = 1 - 0.80 = 0.20$

- $n = 96$

$$Z_p = \frac{P - P_0}{\sqrt{\frac{P_0 Q_0}{n}}} = \frac{0.91 - 0.80}{\sqrt{\frac{(0.80)(0.20)}{96}}} = \frac{0.11}{\sqrt{\frac{0.16}{96}}} = \frac{0.11}{0.04} = 2.75 = 0.4970$$

4. Aceptación o rechazo de hipótesis

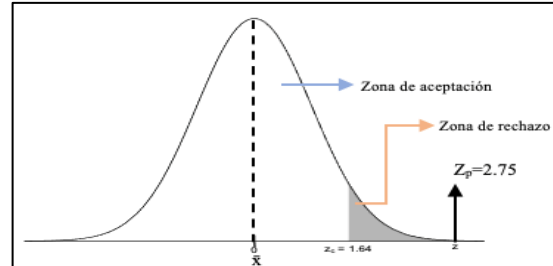


Figura 14

Diagrama de Distribución Estadística con Valores Determinados

Dado a que $Z_p = 2.75 > Z_{crit} = 1.64$, es decir nuestro valor teórico fue mayor al crítico, la hipótesis nula $H_0: P_0 = 80\%$ fue rechazada (véase Figura 14). En la mayoría de los análisis para la prueba de hipótesis, se utiliza un alfa de 0.05 como límite del nivel de significancia, y en el análisis también se utilizó el mismo valor. Dado a que el valor P fue inferior a 0.05 entre las medias, se pudo concluir que sí existió una diferencia significativa y por tanto se aceptó la H_a . Existe evidencia suficiente para decir que los instrumentos carecían del parámetro de tolerancia de proceso.

CONCLUSIÓN

El problema planteado en la primera fase del proyecto fue resuelto como se mostró en la sección de resultados. Por lo que se logró implementar el parámetro tolerancia del proceso a los instrumentos críticos para calidad, pertenecientes al área de liofilización en la producción parenteral.

A raíz de la hipótesis planteada, se pudo probar en la sección de discusión, que más del 80% de instrumentos críticos para el área de liofilización carecían del parámetro de tolerancia del proceso. En consecuencia, dado a que el valor P fue inferior a 0.05 entre las medias, se pudo concluir que sí existe una diferencia significativa y por tanto se rechazó la H_0 . Por lo que afirmó, en efecto existe evidencia

suficiente para decir que los instrumentos carecían del parámetro de tolerancia del proceso.

Por otra parte, en la sección de resultados se informó sobre la reducción de investigaciones pertenecientes al departamento de calibraciones por causa de instrumentos críticos fuera de tolerancia en *Parent*. Las reducciones fueron aproximadamente un 80% en comparación al mismo periodo de tiempo para el año 2022 y de un 100% respecto a las originadas por causa de instrumentos fuera del parámetro.

Entre las limitaciones que sufrió la investigación estuvo la disponibilidad del personal, pues el proyecto requería participación de recursos que se encontraban cumpliendo con responsabilidades laborales. Aunque, la mayor complicación que presentó fue la complejidad y criticalidad del tema en que se basó el proyecto. El implementar parámetros a procesos tan delicados conlleva grandes responsabilidades, emplear análisis profundos, tiempo de aprobación, entre otros retos. De modo que, al ocurrir algún error, causando no poder completar la implementación correcta y satisfactoriamente, podría provocar consecuencias crasas para la compañía.

Las irregularidades causadas por instrumentos críticos fuera del parámetro de tolerancia que se traducían a investigaciones fueron reducidas por medio de la implementación del parámetro tolerancia de proceso como se mostró la sección de discusión. El haber reducido casi en su totalidad las investigaciones, la empresa presentó un ahorro operacional mayor a \$200,000 para el mismo periodo de tiempo. Cabe mencionar, como bien muestran los resultados en el gráfico del primer semestre 2023, las únicas dos investigaciones generadas, no fueron por causa de instrumentos críticos fuera de tolerancia.

La sección de control muestra como el parámetro tolerancia del proceso fue implementado al certificado de calibración para cada uno de los instrumentos críticos de los liofilizadores. Los técnicos de calibración contaron con el parámetro implementado en el certificado teniéndolo accesible

sin necesidad de ingresar a la base de datos, evitando posibles errores y ahorrando tiempo.

La sección de innovación presenta los parámetros que se implementaron a cada uno de los instrumentos. Inicialmente se identificaron 32 parámetros para los 96 instrumentos, ya que eran iguales para cada uno de los 3 liofilizadores. Aunque hubo 9 instrumentos que contaban con el parámetro tolerancia de proceso, por lo que se le implementó a 29 instrumentos por liofilizador. Mediante esta implementación se logró maximizar el proceso de manufactura.

Para futuras investigaciones se sugiere verificar los instrumentos catalogados como no críticos de la misma área e implementarles el parámetro, de estos no contar con el mismo. El proyecto se podría desarrollar también en otros departamentos con instrumentos críticos como prioridad y luego los no críticos. Mientras tanto, el proyecto se va a replicar en otras áreas del departamento *Parent Producción* con el propósito de continuar maximizando los sistemas y procesos de manufactura para la división *Parent*.

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de este proyecto contó mayormente con el apoyo de profesionales pertenecientes a la compañía farmacéutica de manufactura donde fue ejecutado. No hubiese sido posible culminarlo exitosamente sin la ayuda de estos profesionales expertos en cada área específica, que aportaron su conocimiento durante las distintas fases. Agradecimientos especiales a:

- Edwin Corujo (Director de Operaciones de Manufactura Parenteral) por haber confiado en mi persona y dirigido el proyecto.
- Irvin Morales (Supervisor Senior Ingeniería de Confiabilidad) por compartido todo su conocimiento, explicar cada detalle y por su gran apoyo.
- Jesús Torres (Supervisor de Utilidades) por haber brindado su apoyo en el proyecto.
- José A. Morales, (Ph.D., Profesor e Ingeniero Profesional) por haber sido mi mentor durante

- toda esta etapa y haber aceptado acompañarme en cada etapa de este camino brindándome todo su apoyo, conocimiento y paciencia.
- Krisalys Ríos (Gerente de Proyectos Parenterales) por haber sido mi mentora en la planta, brindándome todo su apoyo y dirección. Por haber trabajado día a día todos y cada uno de los detalles del desarrollo del proyecto hasta el final, gracias infinitas.
 - Rolando Torres (Supervisor Senior Operaciones de Manufactura) por proveer su conocimiento, tiempo y disposición en las distintas fases del proyecto.

REFERENCIAS

- [1] Rae.es. (2023). *Parenteral* [En línea]. Disponible: <https://dle.rae.es/parenteral>.
- [2] M. Orellana Carmona, R. Changa Murga, B. Sullcapuma-Guillén & E. Chávez Cachay, “Vista de Técnicas asépticas en el cuidado enfermero a pacientes hospitalizados que requieren administración de fármacos y aspiración de secreciones del tracto respiratorio,” en *Rev. Enferm. Herediana*, 2013, vol. 6, no. 2, pp. 86-95. Disponible: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RENH/article/view/1797/1808>.
- [3] Portal Ucv.ve. (s. f.). *Procesamiento aséptico* [En línea]. Disponible: http://portal.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_farmacia/catedraMicro/10_Procesamiento_aséptico.pdf.
- [4] Fabtechnologies.com. (s. f.). Túneles de Esterilización y despirogenización de FabTech [En línea]. Disponible: <https://es.fabtechnologies.com/presentacion-de-los-tuneles-de-esterilizacion-y-despirogenizacion-de-fabtech/>.
- [5] BBVA. (2023). *¿Qué es la liofilización o 'freeze-drying'? y La técnica de la conservación* [En línea]. Disponible: <https://www.bbva.com/es/sostenibilidad/que-es-la-liofilizacion-o-freeze-drying/>.
- [6] G. Agudelo. (2021, Jun. 16). “El Liofilizador: Equipo para laboratorio,” en *Intek Group* [En línea]. Disponible: <https://intekgroup.com.co/el-liofilizador-el-equipo-de-seca-do-en-frio/>.
- [7] A. Hilgedick. (2022, Nov. 7). “Introducción a la liofilización,” en *Labconco* [En línea]. Disponible: <https://www.labconco.com/articles/introduccion-a-la-lio-filizacion>.
- [8] Standard Operating Procedure, *Sistema de Control de Calibración*, TV-SOP-35751, Enero 2023, pp.1-42.