



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA

**PROYECTO DE IMPLEMENTACIÓN DE GUÍA
PARA EL DISEÑO DE LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS ENFOCADO A LA FASE DE
DISEÑO DE FORMAS NO ESTÉRILES**

TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL PARA
OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR

NESTOR ALONSO PEREZ MORON

ASESOR

ROBERTO MICHAEL ORIHUELA ECHAVIGURIN

LIMA - PERÚ

2024

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo a
Dios, por siempre velar por
mí.

A mi madre Marlene y mi
padre Walter, ya que sin ellos
no hubiese logrado todos mis
propósitos.

A mi familia, por ser un
entorno saludable para mi
desarrollo y siempre
brindarme su apoyo.

A mis profesores, por haber
sido aquellos que me
formaron profesionalmente y
sin los que no hubiera
llegado a donde estoy.

Y a mis amigos y personas
que conocí en mi travesía,
las cuales formaron parte
importante de mi vida y que
siempre tendré presente con
cariño.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindarme todas las oportunidades que he tenido a lo largo de mi vida y por ser el principal testigo en todas las decisiones que he realizado hasta el día de hoy.

A el Q.F. Roberto Orihuela por su constante apoyo, conocimientos y consejos brindados durante el desarrollo del presente trabajo.

Al jurado calificador, por haber retroalimentado mi trabajo, del cual me siento orgulloso de haber culminado.

A mis padres, por forjar mi camino como profesional y siempre apoyarme a nunca rendirme; a mi familia, por siempre brindarme su apoyo incondicional.

Y finalmente, a esas personas que tuvieron un rol importante en mi vida durante todo este tiempo. No habría podido llegar a hasta aquí si no hubiera sido por su intervención en mi vida

PROYECTO DE IMPLEMENTACIÓN DE GUÍA PARA EL DISEÑO DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ENFOCADO A LA FASE DE DISEÑO DE FORMAS NO ESTÉRILES

INFORME DE ORIGINALIDAD

5%	5%	2%	%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	es.slideshare.net Fuente de Internet	1%
2	bibliotecadigital.ccb.org.co Fuente de Internet	1%
3	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1%
4	repository.javeriana.edu.co Fuente de Internet	<1%
5	doku.pub Fuente de Internet	<1%
6	B. Leidy Patricia Rodriguez, Yina Paola Bautista, Yasser de Jesus Muriel Perea, Flor Nancy Diaz-Piraquive. "Application of FMEA methodology in diagnostic and therapeutic endovascular procedure case : Cardioinfantil foundation", 2017 Congreso Internacional de	<1%

Contenido

1.	RESUMEN	1
2.	ABSTRACT	2
3.	INTRODUCCIÓN	3
3.1.	ANTECEDENTES	3
3.2.	JUSTIFICACIÓN	7
4.	OBJETIVOS	9
4.1.	Objetivo general.....	9
4.2.	Objetivo específico.....	9
5.	METODOLOGÍA.....	10
5.1.	Tipo de estudio	10
5.2.	Población, muestra y variables	10
5.3.	Variables.....	10
5.4.	Método de estudio.....	10
6.	RESULTADOS	14
7.	DISCUSIÓN.....	42
8.	CONCLUSIONES	47
9.	RECOMENDACIONES	48
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

Índice de Tablas

TABLA 1. MATRIZ DE RIESGO SEGÚN ANÁLISIS MODAL DE FALLOS Y EFECTOS (AMFE)	11
TABLA 2. PONDERACIONES DE LA MATRIZ AMFE PARA LOS VALORES DE CRITICIDAD EN EL ANÁLISIS DE RIESGO.	12
TABLA 3. MATRIZ DE RIESGO AMFE DE PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN SIN GUÍA. ELABORACIÓN PROPIA.	17
TABLA 4. RESULTADOS DE ENCUESTAS DE FRECUENCIA DE DESVIACIONES Y NO CONFORMIDADES ENCONTRADAS EN EL ANÁLISIS DE RIESGO.....	21
TABLA 5. RESULTADOS DE ENCUESTAS DE POSIBLES CAUSAS DE PROBLEMAS QUE HAYAN CAUSADO DESVIACIONES Y NO CONFORMIDADES.....	23
TABLA 6. PONDERACIÓN DE LOS MAYORES RIESGOS EN BASE A LA SEVERIDAD Y OCURRENCIA DETECTADAS.....	31
TABLA 7. RECOMENDACIONES ADICIONALES EMITIDAS POR LAS 15 PERSONAS ENCUESTADAS.	32
TABLA 8. COMPARACIÓN DE LOS PASOS DE FLUJO DE IMPLEMENTACIÓN ENTRE EL FLUJO SIN GUÍA Y EL FLUJO OPTIMIZADO.	37
TABLA 9. GUÍA DE IMPLEMENTACIÓN DE LABORATORIOS PARA FORMAS NO ESTÉRILES.	38

Índice de Flujogramas

FLUJOGRAMA 1. FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS SIN GUÍA DE IMPLEMENTACIÓN. ELABORACIÓN PROPIA.	14
FLUJOGRAMA 2. FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN OPTIMIZADO CON GUÍA DE IMPLEMENTACIÓN. ELABORACIÓN PROPIA.....	34

1. RESUMEN

La implementación de un laboratorio nuevo conlleva una serie de actividades que, de no estar claras, generan retrasos y pérdidas económicas que afectan la inversión realizada por los inversionistas. En la industria farmacéutica existen flujos de trabajo que, de no ser respetados, evitan que se pueda continuar con trabajos posteriores por ser prerequisites. El presente trabajo busca elucidar los flujos que requiere seguir un laboratorio farmacéutico nuevo para que pueda optimizar los tiempos en su implementación. Esta hoja de ruta para laboratorios nuevos se elabora gracias a la experiencia personal en implementación de laboratorios y la experiencia en el sector para obtener las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la fabricación de productos farmacéuticos en las líneas de productos estériles y no estériles. Se me brindó la experiencia desde el área de Validaciones y Calificaciones y el reto fue finalizar todas las validaciones y calificaciones para defender en la auditoría de la DIGEMID, para lo cual se utilizaron los conceptos técnicos de las validaciones y el pensamiento crítico y analítico que la Universidad se encarga de desarrollar en todos los estudiantes. Realizar la implementación de un laboratorio requirió el desarrollo de una planificación de trabajo para poder llegar a los objetivos planteados para la auditoría. Estos conocimientos son los que se buscan plasmar en el siguiente trabajo para la apertura de establecimiento farmacéuticos dedicados a la manufactura de productos farmacéuticos no estériles, evitando desviaciones y no conformidades que provoquen sobre costos y sobretiempos.

Palabras clave: Industria farmacéutica, Diseño, Infraestructura, Instalación, No estéril, Desviaciones, No conformidades.

2. ABSTRACT

The implementation of a new laboratory entails a series of activities that, if not clear, generate delays and economic losses affecting the investment made by investors. In the pharmaceutical industry, there are workflows that, if not followed, prevent the continuation of subsequent work due to being prerequisites. The present work seeks to elucidate the flows that a new pharmaceutical laboratory needs to follow in order to optimize the timings in its implementation. This roadmap for new laboratories is developed thanks to personal experience in laboratory implementation and experience in the sector to obtain Good Manufacturing Practices (GMP) for the manufacturing of sterile and non-sterile product lines. I was given the experience from the area of Validations and Qualifications, and the challenge was to complete all validations and qualifications to defend in the DIGEMID audit, for which the technical concepts of validations and the critical and analytical thinking that the University is responsible for developing in all students were used. Carrying out the implementation of a laboratory required the development of a work plan to achieve the objectives set for the audit. These pieces of knowledge are what are sought to be captured in the following work for the opening of pharmaceutical establishments dedicated to the manufacture of nonsterile pharmaceutical products, avoiding deviations and non-conformities that cause cost overruns and delays.

Keywords: Pharmaceutical industry, Design, Infrastructure, Installation, Non-sterile, Deviations, Non-conformities

3. INTRODUCCIÓN

3.1. ANTECEDENTES

La industria farmacéutica es un rubro que tiene como particularidad la participación de tres funciones principales: 1) Manual de Buenas Prácticas de Manufactura, 2) Aseguramiento de la Calidad y 3) Control de Calidad (1). A medida que pasa el tiempo, las regulaciones dentro de la industria se hacen cada vez más fuertes y exigentes para que la industria brinde un producto de calidad que asegure eficacia del tratamiento y seguridad del paciente. Tomando en cuenta esto, las instalaciones juegan un rol crucial en el aseguramiento de la calidad de los productos, siendo un reflejo del nivel de calidad de los productos que se van a manufacturar y el soporte de la empresa por los próximos años para evitar interrupciones relacionadas a instalaciones con problemas de calidad (2,3).

Una de las primeras preguntas a responder para la planificación de una nueva instalación farmacéutica es la cantidad de productos a manufacturar y el espacio requerido por las máquinas para esta demanda (4). Luego de eso, se deben considerar los flujos de personas, flujos de equipos, flujos de procesos, flujos de materiales, entre otros. Al momento de realizar la arquitectura de la infraestructura, se requiere tener estos datos para poder plasmarlos en los planos a realizar. Se puede tener plantas que fabriquen un solo producto, plantas que fabriquen diferentes productos (diferente tamaño de lotes) pero con equipos dedicados por producto o plantas que fabriquen diferentes productos con equipos “multiproducto”. Estos datos deben ser plasmados en el diseño para establecer las dimensiones y áreas especiales para abastecer la demanda productiva y evitar contaminación cruzada

(5). Luego, tenemos los sistemas que se anexan a la infraestructura (sistemas de apoyo crítico), los cuales también forman parte integral de la calidad de los productos a manufacturar. Entre estos tenemos los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC, por sus siglas en inglés), sistemas de tratamiento de agua (potable, PW, WFI y calentamiento/enfriamiento), sistemas de gases (Aire comprimido, Nitrógeno y/o Vapor), instrumentos de control eléctrico/mecánico, sistemas de protección contra incendios (6) y sistemas informáticos en tiempo real.

El proceso de implementación del laboratorio farmacéutico es largo y se puede dividir en 9 pasos: 1) planificación previa al proyecto, 2) diseño, 3) adquisición, 4) demolición/reducción, 5) construcción, 6) inicio y puesta en servicio, 7) calificación de instalación (IQ), 8) calificación de operación (OQ) y 9) calificación de desempeño (PQ) (7). Todos estos pasos realizados adecuadamente, nos brindan lo que se llama, una infraestructura/instalación validada y se requieren recursos considerables de tiempo, dinero y personal especializado para obtenerla (1). Las actividades de validación nos permiten asegurar que se cumplan con las exigencias regulatorias, evitando que existan no conformidades dentro de las auditorias que causen un rechazo de las BPM. Dentro de las posibles observaciones que puedan afectar el cumplimiento de las BPM, tenemos las relacionadas a Infraestructura y Equipamiento las cuales se encuentran entre las más comunes según las cartas de alarma enviadas por la FDA en Estados Unidos (8,9), lo cual muestra la importancia que lleva esta etapa inicial en los proyectos farmacéuticos. Un proyecto de construcción eficiente se puede lograr cuando hay trabajo en conjunto entre los contratistas y el área de calidad de la empresa, una actividad no muy realizada por

el choque cultural de estas dos áreas del conocimiento. Mientras los gerentes de proyectos de construcción tienden a entender la calidad como un gasto en mano de obra, los gerentes de proyectos farmacéuticos la ven en términos de garantía y cumplimiento normativo (10). La cooperación entre ambas partes y concientización de los proyectos es un requisito para asegurar que los proyectos se realicen cumpliendo las BPM y obtengan una instalación validada para su uso en la producción de medicamentos.

Para obtener el resultado final, sea un equipo, una sala o un sistema de apoyo crítico, se sigue una lógica de pasos que inicia con el 1) Requerimiento de usuario, un documento donde se analiza los requerimientos y especificaciones que se necesitan para tener claridad de lo que se va a pedir. Luego sigue la 2) Calificación de Diseño, el cual es un documento donde los especialistas describen los requerimientos que se pidieron en el Requerimiento de Usuario y se contrasta con las opciones existentes en el mercado para conseguir un equipo, sistema o sala que cumpla con lo requerido. En tercer lugar, las pruebas de aceptación en fábrica (FAT) y las pruebas de aceptación en el sitio (SAT), conocidas como 3) FAT/SAT, las cuales tienen como objetivo asegurar que los equipos, sistemas o salas a adquirir cumplan con lo que se solicitó anteriormente y tengan debidas pruebas en la fábrica y en el sitio de uso. Una vez culminado esto, sigue la 4) Calificación de Instalación, enfocada a verificar que el proceso de instalación y/o configuración se realice correctamente y se encuentre todo lo especificado en los requerimientos anteriores. En la 5) Calificación de operación, se realizan pruebas de funcionamiento al equipo, sistemas o salas instaladas para determinar que estas se encuentran trabajando correctamente y pueda cumplir con las especificaciones y rangos de trabajo

requeridos. Finalmente, la 6) Calificación de Desempeño son las pruebas que se realizan para retar al equipo, sistema o sala para que pueda darnos un resultado final dentro de especificación que asegure la calidad de los productos a manufacturar. Luego de culminada la calificación de desempeño, el sistema de calidad requiere de revisiones periódicas para asegurar que el sistema mantiene la calidad inicial comprobada, esto se verifica con las revalidaciones y las verificaciones continuas, con lo que aseguramos que nuestros equipos, sistemas y salas se mantienen correctamente en el tiempo.(11)

3.2. JUSTIFICACIÓN

La realización de una guía práctica de implementación de establecimientos de manufactura farmacéutica para las formas no estériles es un documento que recopila información adquirida durante mi experiencia laboral en laboratorios farmacéuticos. Los proyectos de laboratorios nuevos que deseen iniciar sus actividades tienen que cumplir con el DECRETO SUPREMO N° 021-2018-SA, el “Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos”, el cual tiene una serie de exigencias que los laboratorios deben cumplir. Durante la etapa inicial de apertura del laboratorio, las primeras actividades que se realizan son la construcción de las salas, la implementación de los sistemas HVAC; y otros sistemas de apoyo crítico, como Agua Purificada, Agua para Inyección, Nitrógeno, Aire Comprimido o Vapor Puro, según las necesidades de cada laboratorio. Realizar una construcción que cumpla las BPM y los requerimientos que la manufactura necesita es un reto que se puede alcanzar con una correcta planificación y con la información adecuada. En la etapa inicial, puede haber mucha información dispersa o que no había sido tomada en cuenta, lo cual causará desviaciones y no conformidades que se convierten en incidentes o retrabajos para poder acoplar la construcción a lo que se requiere. Siendo los incidentes, aquellos eventos que no permiten la culminación de alguna actividad en el flujo normal, y los retrabajos, aquellas actividades que se tienen que volver a realizar cuando ya se encontraban finalizadas. Esta guía de implementación se crea como un complemento a lo que dice el manual de las BPM para atacar “el cómo realizar las operaciones iniciales” y que la empresa pueda tener clara la información necesaria para la creación de una nueva instalación farmacéutica y evitar que haya deficiencias estructurales o de

procesos que puedan traer problemas y pérdidas económicas. Esta guía está enfocada en instalaciones para la manufactura de formas no estériles y puede ser utilizada por cualquier laboratorio nuevo que esté planificando iniciar operaciones con una planta nueva o un laboratorio que desee realizar un rediseño o reingeniería de su planta, para analizar todo lo necesario en este proceso.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

- 1) Proponer una guía para el diseño de plantas farmacéuticas no estériles que reduzcan las desviaciones y no conformidades durante su implementación en el año 2024.

4.2. Objetivo específico

- 1) Describir el flujo de trabajo actual de proyectos de laboratorios farmacéuticos no estériles sin guía de implementación.
- 2) Determinar los riesgos más relevantes en la implementación de un laboratorio farmacéutico durante el año 2024 mediante un análisis de riesgo del flujo del proceso.
- 3) Determinar los factores críticos más relevantes en la implementación de un laboratorio farmacéutico durante el año 2024.
- 4) Describir el flujo de trabajo de proyectos de laboratorios farmacéuticos no estériles para asegurar la eficiencia productiva de implementación y el cumplimiento de las BPM.

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

Descriptivo cualitativo

5.2. Población, muestra y variables

Población: Profesionales peruanos en el sector de industria farmacéutica con experiencia en las BPM

Muestra: 15 Profesionales en el sector farmacéutico escogidos aleatoriamente

5.3. Variables:

- Número de Desviaciones y No conformidades
- Flujograma de implementación
- Criticidad de desviación y/o no conformidad
- Ocurrencia de desviación y/o no conformidad

5.4. Método de estudio

Fase 1: Elaborar un flujograma del proceso de implementación de laboratorios farmacéuticos sin guía de implementación, con posibles desviaciones y no conformidades.

Se realizará un diagrama de flujo del proceso actual de implementación de un laboratorio sin alguna guía que integre los conocimientos durante la fase de diseño de las instalaciones. Este flujograma se elaboró en base a mi experiencia en la implementación de un laboratorio farmacéutico y la información disponible sobre calificaciones de diseño de instalaciones.

Fase 2: Identificar los riesgos y factores críticos de las desviaciones y no conformidades que puede traer el flujo sin guía de implementación.

TABLA 1. Matriz de Riesgo según Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE)

Proceso / Subproceso	Actividad	Modos de Fallo (Riesgos)	Efectos (Impacto)	S	Causa(s) del Modo de Fallo	O	Controles	NPR

NOTA: S: Severidad, O: Ocurrencia, NPR: Número de Prioridad de Riesgo

Se revisará el flujograma realizado y se identificarán las posibles desviaciones y no conformidades que se pueden encontrar durante estas etapas al no haber una guía clara. Para identificar las posibles no conformidades, se realizará un análisis de riesgo de cada una de estas etapas y se realizará una ponderación de cada una de estas utilizando la metodología de AMFE (Análisis Modal de Fallos y Efectos). Las variables que se analizarán serán: Criticidad y Ocurrencia. Se identificarán los campos de “Modos de fallo”, “Efecto potencial del fallo”, “Causa principal del fallo” y “Controles”. Se filtrarán los factores que favorecen estas no conformidades para identificar las causas más críticas. Se realizará una clasificación con las causas más relevantes de no conformidades para los laboratorios de manufactura de formas no estériles. La ponderación de la Severidad se realizará según la criticidad e impacto a la calidad del producto y al negocio; en cambio, Ocurrencia se realizará con una encuesta a profesionales con experiencia en las BPM en el sector de laboratorios farmacéuticos. Los valores se encuentran resumidos en la TABLA 2. Además, en base a las no conformidades identificadas en el análisis de riesgo, se consultará que tan común es encontrar estas desviaciones y no conformidades en el mercado para validar los datos identificados en el análisis de riesgo.

TABLA 2. Ponderaciones de la matriz AMFE para los valores de Criticidad en el análisis de riesgo.

N°	1	2	3	4	5
Severidad	No es crítico (No causa problemas de calidad)	Poca criticidad	Medianamente crítico	Medianamente alta criticidad	Muy crítico (Causa problemas graves de calidad)
Ocurrencia	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Indeciso	De acuerdo	Totalmente de acuerdo

Fase 3: Realizar encuesta a profesionales en el sector de manufactura de medicamentos sobre las no conformidades encontradas y las causas asociadas.

Luego de realizar el análisis de riesgos y haber identificado los riesgos y posibles causas que un laboratorio nuevo puede enfrentar, se realizó una encuesta a los profesionales en el sector para identificar los riesgos más relevantes y clasificarlos. Para determinar las causas más relevantes de las no conformidades, se utilizó la escala de Likert para su clasificación.

Fase 4: Elaborar un flujograma de trabajo optimizado que disminuya las desviaciones y no conformidades en la implementación de laboratorios de manufactura de formas no estériles.

Una vez identificados los factores críticos que ocasionan no conformidades, se realizó un flujograma ordenando los pasos de tal forma que nos den un flujo eficiente y eficaz, eliminando los riesgos identificados en el análisis de riesgo. Se comparó el flujograma con el primero elaborado para identificar las mejoras

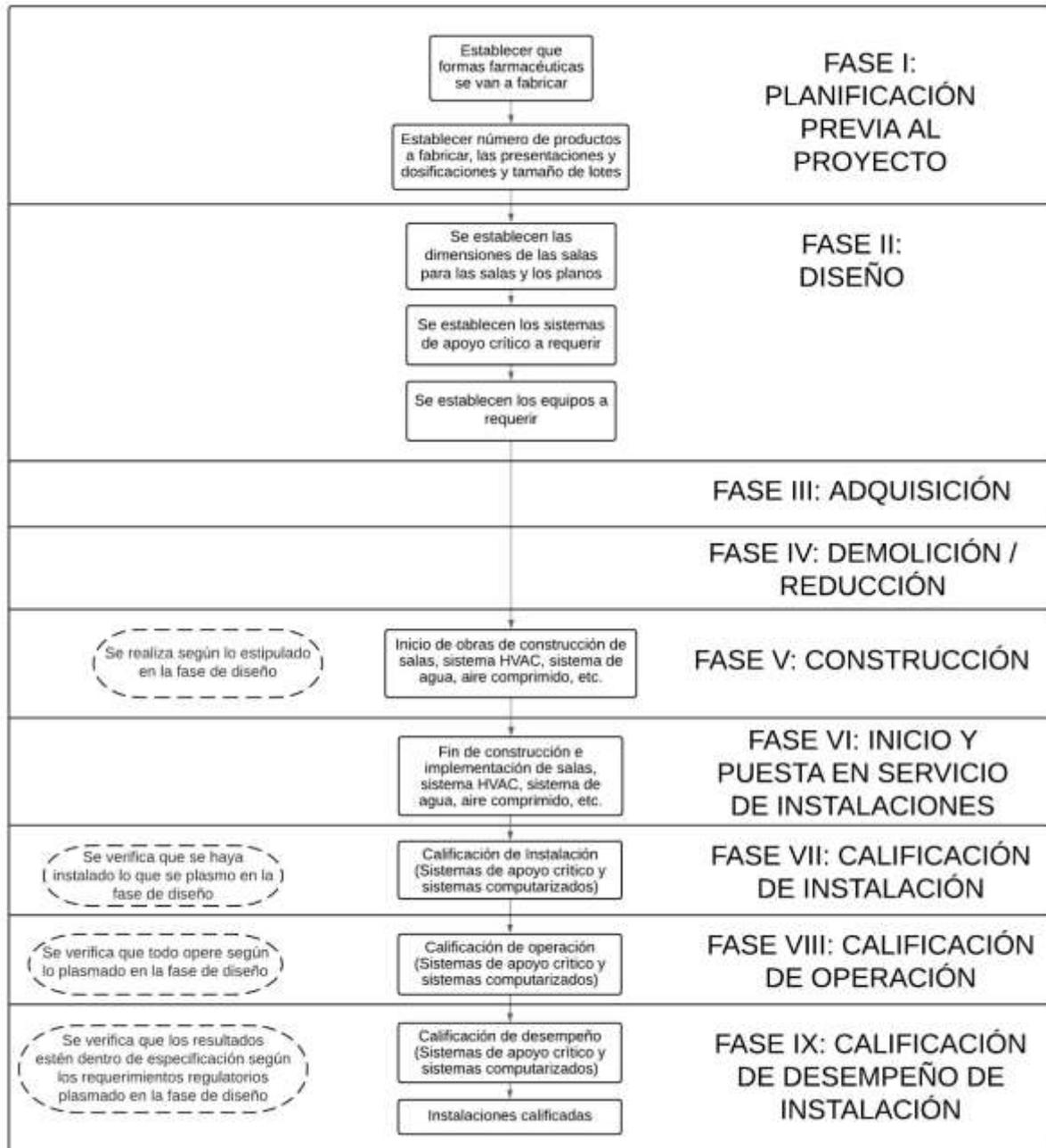
implementadas y las áreas específicas a mejorar para reducir los riesgos en la implementación de laboratorios farmacéuticos de manufactura para formas no estériles.

Fase 5: Elaborar guía de implementación.

Una vez culminado el flujograma optimizado, en base a este flujograma se elaboró una guía secuencial que incluya todos los puntos y facilite el desarrollo de la implementación de las instalaciones farmacéuticas de manufactura para la producción de formas no estériles. La guía desarrollada permitirá a los usuarios rellenar la información y facilitará el análisis de los puntos clave para realizar la planificación de los procesos, sistemas, equipos, materiales, etc. que se requieran para cumplir los requisitos que la empresa necesita.

6. RESULTADOS

FLUJOGRAMA 1. Flujograma del proceso de implementación de laboratorios farmacéuticos sin guía de implementación. Elaboración propia.





El FLUJOGRAMA 1. Representa los pasos que se seguirían en una implementación sin guía, donde pueden ocurrir desviaciones y no conformidades no identificadas durante este proceso inicial. Se identifican 13 Fases:

- I. PLANIFICACIÓN PREVIA AL PROYECTO: 2 pasos
- II. DISEÑO: 3 pasos
- III. ADQUISICIÓN: N.A.
- IV. DEMOLICIÓN / REDUCCIÓN: N.A.
- V. CONSTRUCCIÓN: 1 paso
- VI. INICIO Y PUESTA EN SERVICIO DE INSTALACIONES: 1 paso
- VII. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE INSTALACIÓN: 1 paso
- VIII. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DE INSTALACIÓN: 1 paso
- IX. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE INSTALACIÓN: 1 paso
- X. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE EQUIPOS: 2 pasos
- XI. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DE EQUIPOS: 1 paso
- XII. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE EQUIPOS: 2 pasos
- XIII. VALIDACIÓN: 8 pasos

TABLA 3. Matriz de Riesgo AMFE de proceso de implementación sin guía. Elaboración propia.

Proceso / Subproceso	Actividad	Modos de Fallo (Riesgos)	Efectos (Impacto)	S	Causa(s) del Modo de Fallo	Controles
FASE I: PLANIFICACIÓN PREVIA AL PROYECTO	Establecer que formas farmacéuticas se van a fabricar	No se sabe qué tipo de procesos se requerirán	No se sabe el número de salas a requerir, la clasificación de las salas, aire recirculante o a pérdida, entre otros datos específicos del proceso	5	No tener claro los procesos que se requieren para la manufactura	Capacitación de personal en el diseño de procesos de manufactura
		No se sabe que sistemas de apoyo crítico adquirir	Se tendrá que realizar implementación post construcción de sistemas a requerir	5	Desconocimiento de los procesos de manufactura que se necesitaran	Necesidades de los procesos bien detallados (Requerimiento de usuarios - URS)
		No se sabe que equipos adquirir	Las salas pueden tener dimensiones muy pequeñas - no ingrese el equipo o no alcancen todos los materiales en la sala	4	Mala planificación de la sala	Estudio de proyección de manufactura Calificación de diseño con enfoque al proceso
			Las salas pueden tener dimensiones muy grandes - espacio perdido	2	Mala planificación de la sala	Estudio de proyección de manufactura Calificación de diseño con enfoque al proceso
	Establecer número de productos a fabricar, las presentaciones y dosificaciones y tamaño de lotes	Realizar una construcción con dimensiones no adecuadas	Necesidades de mercado que no puedan ser atendidas porque no estaban planificadas	5	No se tiene una proyección hacia 5 años de toda la necesidad del mercado a ser atendida	Estudios de mercado Necesidades comerciales a ser atendidas
FASE II: DISEÑO	Se establecen las dimensiones de las salas para las salas y los planos	No se establecieron las necesidades para una sala limpia. Sistema HVAC, ángulo sanitario, etc.	Salas no adecuadas para los equipos	5	Mala planificación de la sala en términos de equipos que se iban a requerir	Calificación de diseño de salas limpias
		No se establecieron las necesidades para una sala limpia. Sistema HVAC, ángulo sanitario, etc.	Salas pequeñas para los procesos, no permite grandes tamaños de lote	3	Mala planificación de la sala en términos del tamaño de lote que se iban a requerir	-Calificación de diseño de salas limpias -Estudio de mercado de demanda de productos
	Se establecen los sistemas de apoyo crítico a requerir	No se dimensiona la cantidad de recursos de los sistemas se van a requerir	Demoras en procesos porque los recursos que se generan no son los suficientes	4	No se toman en cuenta la cantidad de recursos de los sistemas necesarios para los procesos y su generación no abastece la demanda total	-Calificación de diseño de los equipos -Proceso de investigación y desarrollo / transferencia tecnológica
		No se instalan los sistemas que se requieren en la calidad que se requieren	Problemas de calidad en los productos / rearmar y recalificar los sistemas (tuberías)	5	No se considera la calidad necesaria de los sistemas que requiere cada proceso y procesos anexos (Ej. Lavado-Esterilización)	-Calificación de diseño de los equipos -Proceso de investigación y desarrollo / transferencia tecnológica

Proceso / Subproceso	Actividad	Modos de Fallo (Riesgos)	Efectos (Impacto)	S	Causa(s) del Modo de Fallo	Controles
FASE II: DISEÑO	Se establecen los equipos a requerir	Los equipos no brindan la calidad necesaria	Productos con mala calidad	5	No se establecieron bien los requisitos que necesitan los equipos y los componentes no son los adecuados	Calificación de diseño de equipos
		Equipos con fallas constantes	Procesos estancados y tiempos muertos	3	Diseño de máquina y componentes no adecuados y/o difíciles de conseguir (importación)	Calificación de diseño e instalación
		No se compran equipos con la velocidad y capacidad que se va a requerir	Lotes más pequeños, no se cumple con la demanda de producción requerida	3	No hay una demanda de producción clara para 3-5 años	-Estudio de mercado de demanda de producción propuesta
FASE V: CONSTRUCCIÓN	Inicio de obras de construcción de salas, sistema HVAC, sistema de agua, aire comprimido, etc.	Mala implementación de los sistemas	Sistemas/salas con deficiencias	3	Personal no calificado (tercero)	Calificación del proveedor y experiencia
FASE VI: INICIO Y PUESTA EN SERVICIO DE INSTALACIONES	Fin de construcción e implementación de salas, sistema HVAC, sistema de agua, aire comprimido, etc.	Mala implementación de los sistemas	Sistemas/salas con deficiencias	3	Personal no calificado (tercero)	Calificación del proveedor y experiencia
FASE VII: CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Calificación de Instalación (Sistemas de apoyo crítico y sistemas computarizados)					
FASE VIII: CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN	Calificación de operación (Sistemas de apoyo crítico y sistemas computarizados)					
FASE IX: CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE INSTALACIÓN	Calificación de desempeño (Sistemas de apoyo crítico y sistemas computarizados)					
	Instalaciones calificadas					
FASE X: CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE EQUIPOS	Instalación de equipos para la manufactura					
	Calificación de Instalación (Equipos y sistemas computarizados)					
FASE XI: CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DE EQUIPOS	Calificación de operación (Equipos y sistemas computarizados)					
FASE XII: CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE EQUIPOS	Calificación de desempeño (Equipos y sistemas computarizados)					
	Equipos calificados					

Proceso / Subproceso	Actividad	Modos de Fallo (Riesgos)	Efectos (Impacto)	S	Causa(s) del Modo de Fallo	Controles
FASE XIII: VALIDACIÓN	Revisar flujos de trabajo	La interacción equipos-salas-sistemas-personal requiere ajustes para realizar el proceso de manufactura	Cambios en los procesos planificados	2	Mal proceso de transferencia tecnológica	Transferencia tecnológica e investigación y desarrollo
	Realizar la documentación de procedimientos, instructivos y formatos para la producción	No se encuentran todos los documentos necesarios	Deficiencias en el sistema documentario	3	Falta de experiencia en el sistema de gestión	Capacitación de personal a cargo
	Realizar los instructivos de limpieza	Proceso de limpieza no adecuado para asegurar la limpieza	Contaminación cruzada	4	Falta de experiencia de los responsables de realizar procedimientos de limpieza	Capacitación de personal a cargo
FASE XIII: VALIDACIÓN	Establecer guías finales de fabricación, envasado y acondicionado para lotes industriales finales, procedimientos de planta, instructivos de limpieza, etc.	No se realiza una guía final que tenga bien establecidos los Parámetros Críticos de Proceso (PCP) y Atributos Críticos de Calidad (ACC)	Proceso poco consistente, reproducible y robusto	4	Falta de experiencia de los responsables de realizar la validación de procesos	Capacitación de personal a cargo
	Realizar pilotos industriales	La interacción equipos-salas-sistemas-personal requiere ajustes para realizar el proceso de manufactura	Cambios en los procesos planificados	2	Mal proceso de transferencia tecnológica	Transferencia tecnológica e investigación y desarrollo
	Realizar los ajustes a la guía de fabricación / envasado / acondicionado en base a la información encontrada en los pilotos					
	Realizar la validación de procesos con las nuevas guías de manufactura de lotes industriales					
	Realizar la validación de proceso de limpieza con los instructivos de limpieza					
	Procesos validados de manufactura Lotes de venta					

* Método empleado para la Gestión de Riesgos de Calidad: Análisis de Modos de Fallo y Efectos (AMFE)

** Determinación del Índice de Prioridad de Riesgo (IRP): $IPR = S \cdot O \cdot D$, donde: Severidad (S), Probabilidad de ocurrencia (O), Nivel de detección (D)

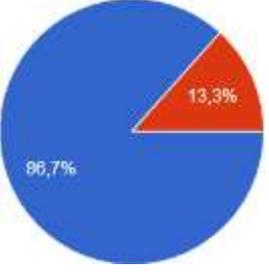
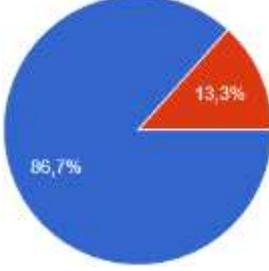
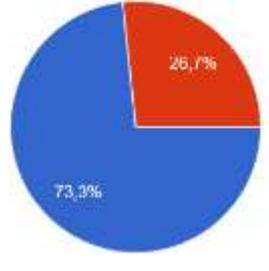
*** Significancia del riesgo (SRI): Riesgo significativo (RS), Riesgo medianamente significativo (MS), Riesgo no significativo (NS)

La matriz de riesgo de la TABLA 3 representa todos los riesgos encontrados en cada etapa y paso identificados en el FLUJOGRAMA 1. Además de identificar los riesgos, también identifica las posibles causas de estas posibles desviaciones y no conformidades. Luego de identificar desviaciones y no conformidades que pueden ocurrir y sus posibles causas, se agruparon los datos en 7 “Modos de fallo (Riesgos)” y 18 “Posibles causas”, con lo que se realizó una encuesta anónima a 15 profesionales en el sector de industria farmacéutica que conozcan de procesos de manufactura para determinar qué tan frecuente es encontrar los modos de fallo identificados (desviaciones y no conformidades) y, en base a su experiencia, que tan probable es que las causas identificadas ocurran.

TABLA 4. Resultados de encuestas de frecuencia de desviaciones y no conformidades encontradas en el Análisis de Riesgo.

Clasificación según votación: 0 - 3 Infrecuente | 4 - 7 Poco frecuente | 8 – 11 Frecuente | 12 - 15 Muy frecuente.

Puesto	Descripción	Si	No	Cuartiles	Observaciones	Gráfico
1	Se tenga que romper paredes para que ingrese un equipo que se adquirió	14 (93.3%)	1 (6.7%)	Muy frecuente	Cambios en infraestructura	
	Se tenga que implementar una línea de aire comprimido / nitrógeno / PW / WFI / Vapor Puro a una sala que no tenía planificado esto	14 (93.3%)	1 (6.7%)	Muy frecuente	Cambios en infraestructura	
2	Se ha tenido que aumentar la velocidad de producción de PW/WFI/Vapor para los requerimientos productivos	13 (86.7%)	2 (13.3%)	Muy frecuente	Cambios en infraestructura	

Puesto	Descripción	Si	No	Cuartiles	Observaciones	Gráfico
2	Se haya tenido que crear una nueva sala en la planta (y realizar nueva calificación)	13 (86.7%)	2 (13.3%)	Muy frecuente	Cambios en infraestructura	 <ul style="list-style-type: none"> ● Si ● No
	Se ha tenido que aperturar un almacén en procesos o una zona para almacenar producto semielaborado	13 (86.7%)	2 (13.3%)	Muy frecuente	Cambios en infraestructura	 <ul style="list-style-type: none"> ● Si ● No
3	Se haya tenido que establecer un flujo que causa retrasos para evitar la contaminación cruzada	11 (73.3%)	4 (26.7%)	Frecuente	Cambios en procesos	 <ul style="list-style-type: none"> ● Si ● No

Puesto	Descripción	Si	No	Cuartiles	Observaciones	Gráfico
3	Se haya tenido que conseguir una nueva máquina para llegar al tamaño de lote deseado, o se tuvo que disminuir el tamaño de lote a manufacturar	11 (73.3%)	4 (26.7%)	Frecuente	Cambios en equipos	

TABLA 5. Resultados de encuestas de posibles causas de problemas que hayan causado desviaciones y no conformidades.

Ponderación: 0 – 15 (O = 1 Remota) | 16 – 30 (O = 2 Baja) | 31 – 45 (O = 3 Moderada) | 46 – 60 (O = 4 Alta) | 61 – 75 (O = 5 Muy alta)

N°	Incumplimiento	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Indeciso	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo	PUNTAJE (Máx: 75)	Gráficas
1	No han utilizado materiales adecuados para sus procesos (BPM)	3 (20.0%)	8 (53.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	57 (O = 4)	

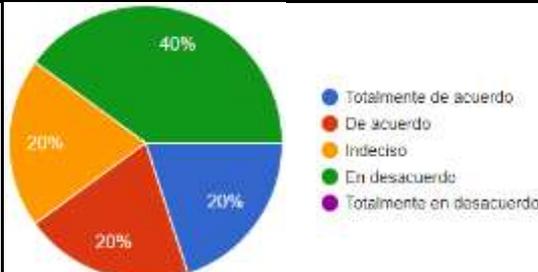
N°	Incumplimiento	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Indeciso	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo	PUNTAJE (Máx: 75)	Gráficas
2	No se han establecido bien los requisitos de calidad que deben brindar los equipos y sus componentes para brindar un producto con la calidad necesaria, antes de su adquisición	4 (26.7%)	6 (40.0%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	56 (O = 4)	<p> <ul style="list-style-type: none"> Totalmente de acuerdo De acuerdo Indeciso En desacuerdo Totalmente en desacuerdo </p>
3	No se ha tenido un responsable de realizar validación de procesos de manufactura con la experiencia y conocimiento adecuado	3 (20.0%)	7 (46.7%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	54 (O = 4)	<p> <ul style="list-style-type: none"> Totalmente de acuerdo De acuerdo Indeciso En desacuerdo Totalmente en desacuerdo </p>
4	No se ha diseñado un proceso adecuado para sus productos que permita su validación (parametrización de equipos, tiempos de manufactura, cuidados de contaminación y estabilidad del producto)	3 (20.0%)	5 (33.3%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	53 (O = 4)	<p> <ul style="list-style-type: none"> Totalmente de acuerdo De acuerdo Indeciso En desacuerdo Totalmente en desacuerdo </p>

N°	Incumplimiento	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Indeciso	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo	PUNTAJE (Máx: 75)	Gráficas
5	No se ha contratado responsables con el adecuado conocimiento de un sistema de gestión farmacéutico	3 (20.0%)	5 (33.3%)	3 (20.0%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	52 (O = 4)	<ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Indeciso ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo
6	No se ha considerado la adquisición de repuestos críticos para las máquinas y sistemas	3 (20.0%)	6 (40.0%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	52 (O = 4)	<ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Indeciso ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo
7	No se ha considerado la idoneidad necesaria de los sistemas que requiere cada proceso y procesos anexos antes de adquirirlos.	2 (13.3%)	6 (40.0%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	52 (O = 4)	<ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Indeciso ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo

N°	Incumplimiento	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Indeciso	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo	PUNTAJE (Máx: 75)	Gráficas
8	No se ha diseñado un proceso adecuado para proteger al personal que realiza la manufactura	3 (20.0%)	6 (40.0%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	52 (O = 4)	<p> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Indeciso ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo </p>
9	No se ha tenido un responsable de realizar procedimientos de limpieza con la experiencia y conocimiento adecuado	3 (20.0%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	51 (O = 4)	<p> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Indeciso ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo </p>
10	No se ha considerado los requerimientos y suministros para la instalación de los equipos al momento de diseñar las salas productivas (sistemas de apoyo crítico necesarios para el funcionamiento, tamaño de los equipos, ubicación, entre otros)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	51 (O = 4)	<p> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Indeciso ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo </p>

N°	Incumplimiento	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Indeciso	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo	PUNTAJE (Máx: 75)	Gráficas
11	No se ha elaborado una proyección de 5 años de toda la demanda del mercado a ser atendida al momento de realizar el diseño de la infraestructura farmacéutica	2 (13.3%)	7 (46.7%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	50 (O = 4)	<p> <ul style="list-style-type: none"> Totalmente de acuerdo De acuerdo Indeciso En desacuerdo Totalmente en desacuerdo </p>
12	No se ha dimensionado el flujo de los procesos (materiales-equipos-personal-salas) antes de realizar la construcción	3 (20.0%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	7 (46.7%)	0 (0.0%)	49 (O = 4)	<p> <ul style="list-style-type: none"> Totalmente de acuerdo De acuerdo Indeciso En desacuerdo Totalmente en desacuerdo </p>
13	No se ha realizado la adquisición de equipos farmacéuticos con un especialista con el conocimiento y capacitación adecuada.	2 (13.3%)	5 (33.3%)	3 (20.0%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	49 (O = 4)	<p> <ul style="list-style-type: none"> Totalmente de acuerdo De acuerdo Indeciso En desacuerdo Totalmente en desacuerdo </p>

N°	Incumplimiento	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Indeciso	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo	PUNTAJE (Máx: 75)	Gráficas
14	No se ha realizado un correcto proceso de transferencia tecnológica	3 (20.0%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	49 (O = 4)	<p> <ul style="list-style-type: none"> Totalmente de acuerdo De acuerdo Indeciso En desacuerdo Totalmente en desacuerdo </p>
15	No se ha diseñado un sistema de drenaje, eliminación de residuos e inactivación de compuestos para proteger al medio ambiente	3 (20.0%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	48 (O = 4)	<p> <ul style="list-style-type: none"> Totalmente de acuerdo De acuerdo Indeciso En desacuerdo Totalmente en desacuerdo </p>
16	No se ha tomado en cuenta la cantidad de recursos necesarios de los sistemas de apoyo crítico (agua, aire, nitrógeno, etc.) para abastecer la demanda productiva total antes de iniciar la construcción del laboratorio.	2 (13.3%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	7 (46.7%)	0 (0.0%)	48 (O = 4)	<p> <ul style="list-style-type: none"> Totalmente de acuerdo De acuerdo Indeciso En desacuerdo Totalmente en desacuerdo </p>

N°	Incumplimiento	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Indeciso	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo	PUNTAJE (Máx: 75)	Gráficas
17	No se ha contratado personal calificado en BPM durante la construcción de la instalación.	3 (20.0%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	48 (O = 4)	 <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Indeciso ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo
18	No se ha contratado a un responsable de la construcción de la instalación con la capacitación adecuada en las BPM	3 (20.0%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	7 (46.7%)	0 (0.0%)	47 (O = 4)	 <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Indeciso ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo
19	No se ha adquirido una máquina lo suficientemente funcional y con capacidad real suficiente para abastecer la demanda, evitando paradas constantes durante la producción.	3 (20.0%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)	7 (46.7%)	0 (0.0%)	46 (O = 4)	 <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Indeciso ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo

N°	Incumplimiento	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Indeciso	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo	PUNTAJE (Máx: 75)	Gráficas
20	No se ha realizado la calificación de diseño de equipos antes de iniciar la construcción	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)	3 (20.0%)	35 (O = 3)	

La TABLA 5 nos muestra los resultados de encuestas de posibles causas de problemas que hayan causado desviaciones y no conformidades. Estas encuestas fueron realizadas usando la escala de LIKERT y se identificó cuáles son las más comunes al tener un puntaje mayor. Con estos valores se pudo completar el análisis de riesgo y establecer los riesgos más relevantes que se pueden encontrar durante la implementación de un laboratorio. Esta información luego es incorporada en la guía de implementación y tomada en cuenta para el flujograma optimizado.

TABLA 6. Ponderación de los mayores riesgos en base a la SEVERIDAD y OCURRENCIA detectadas.

Modos de Fallo (Riesgos)	S	O	NPR
No se sabe qué tipo de procesos se requerirán	5	4	20
No se sabe que sistemas de apoyo crítico adquirir	5	4	20
Realizar una construcción con dimensiones no adecuadas	5	4	20
No se instalan los sistemas que se requieren en la calidad que se requieren	5	4	20
Los equipos no brindan la calidad necesaria	5	4	20
No se sabe que equipos adquirir	4	4	16
No se dimensiona la cantidad de recursos de los sistemas se van a requerir	4	4	16
Proceso de limpieza no adecuado para asegurar la limpieza	4	4	16
No se realiza una guía final que tenga bien establecidos los Parámetros Críticos de Proceso (PCP) y Atributos Críticos de Calidad (ACC)	4	4	16
No se establecieron las necesidades para una sala limpia. Sistema HVAC, ángulo sanitario, etc.	5	3	15
No se establecieron las necesidades para una sala limpia. Sistema HVAC, ángulo sanitario, etc.	3	4	12
Equipos con fallas constantes	3	4	12
No se compran equipos con la velocidad y capacidad que se va a requerir	3	4	12
Mala implementación de los sistemas	3	4	12
Mala implementación de los sistemas	3	4	12
No se encuentran todos los documentos necesarios	3	4	12
La interacción equipos-salas-sistemas-personal requiere ajustes para realizar el proceso de manufactura	2	4	8
La interacción equipos-salas-sistemas-personal requiere ajustes para realizar el proceso de manufactura	2	4	8

La TABLA 6 nos muestra los riesgos más altos que pueden ocurrir durante la implementación de un laboratorio farmacéutico nuevo para formas no estériles

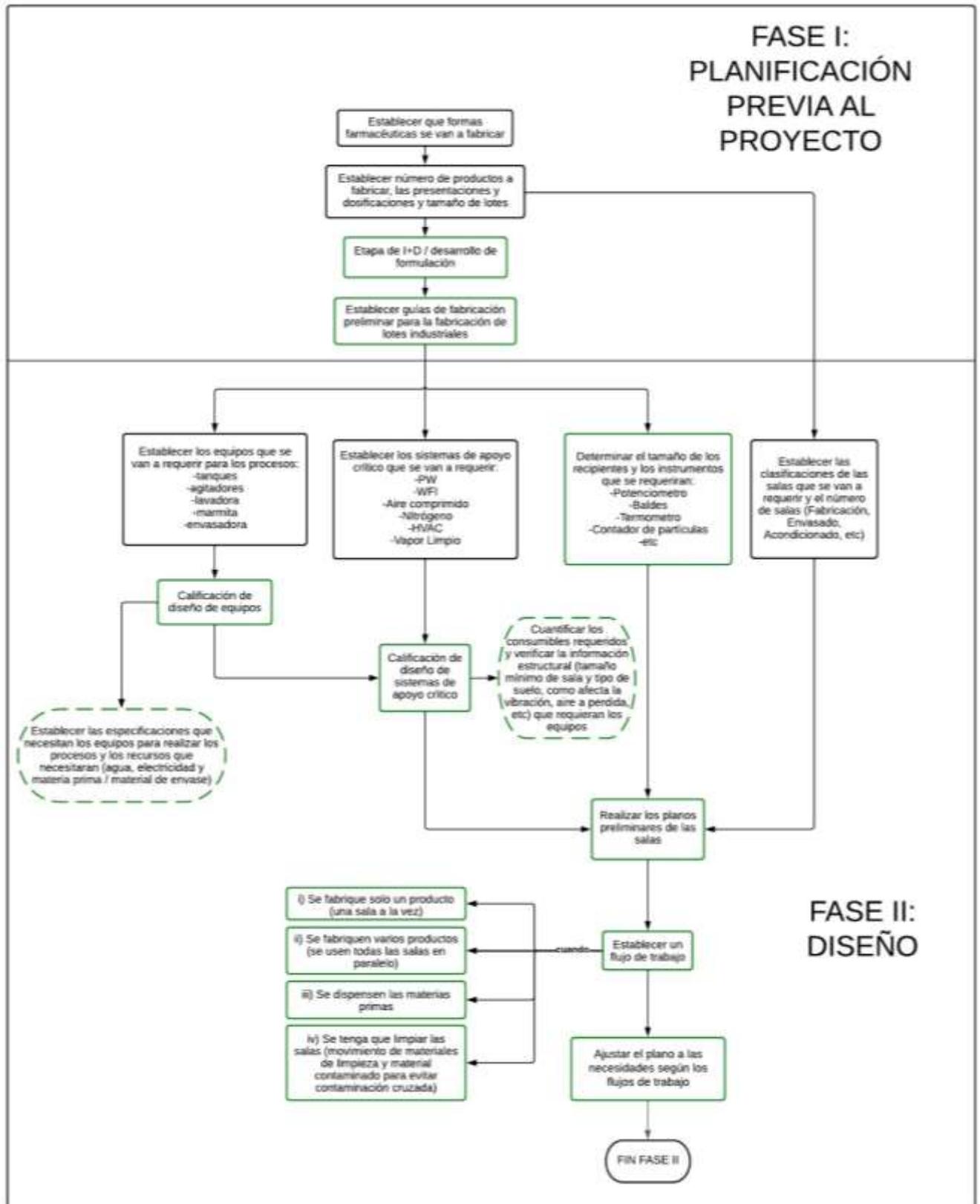
TABLA 7. Recomendaciones adicionales emitidas por las 15 personas encuestadas.

Según tu experiencia ¿Que otro problema habría que considerar en el diseño de un nuevo laboratorio farmacéutico?
El impacto medioambiental del proyecto
Establecer una programación anual de rutina para monitoreos ambientales (CP, Microbiológicos), PW, WFI, vapor limpio, con el objetivo de prevenir cualquier OOS en caso de interrupción o falla de los sistemas de apoyo crítico o de cualquier implicación que pueda resultar en un desvío o no conformidad.
Establecer ubicaciones estratégicas de salas de limpieza de equipos móviles para evitar alguna contaminación cruzada, así mismo, considerar puntos de drenaje para la limpieza de las salas controladas y de los pasadizos.
La capacidad del área de Control de Calidad para cumplir con los análisis requeridos dentro de fecha.
Cálculo inadecuado de las unidades para los sistemas HVAC, impidiendo tener la calidad de aire requerida.
Sobredimensionamiento de maquinaria por mal cálculo de la demanda futura.
Toma de decisiones desacertadas al cambiar detalles de construcción sin el debido sustento por querer priorizar el ahorro por la calidad
La implementación y construcción del sistema de tratamiento de agua purificada, potable y refrigeración.
Que los equipos cuenten con los repuestos originales y de rápida entrega, para evitar paradas prolongadas.
Pisos de resistencia alto tránsito, instalaciones eléctricas o de suministros no empotrados, tener luces inactínicas en las salas de fabricación y envase. Asimismo, la sala de dispensación de materia prima debe ser parte de los procesos productivos.
Ubicación del laboratorio frente a las quejas por ruidos
No se considera una ubicación adecuada del laboratorio, ejemplo el rubro empresas industriales vecinas pueden perjudicar la calidad del producto (generalmente pueden emitir gases).
No se considera una buena adecuación de los techos, poniendo en riesgo la presencia de animales que generen contaminación como palomas, ratas, insectos. Un mal diseño de los techos puede permitir el ingreso de palomas.
No se considera en el diseño los sistemas de alarmas para condiciones ambientales fuera de especificación como humedad, temperatura y presión diferencial.
No considera además el confort del personal al elaborar su trabajo al nivel auxiliar y profesional. Se debe brindar todos los materiales necesarios y EPPs para realizar su labor con un ambiente adecuado, eso hará más productiva a la persona.

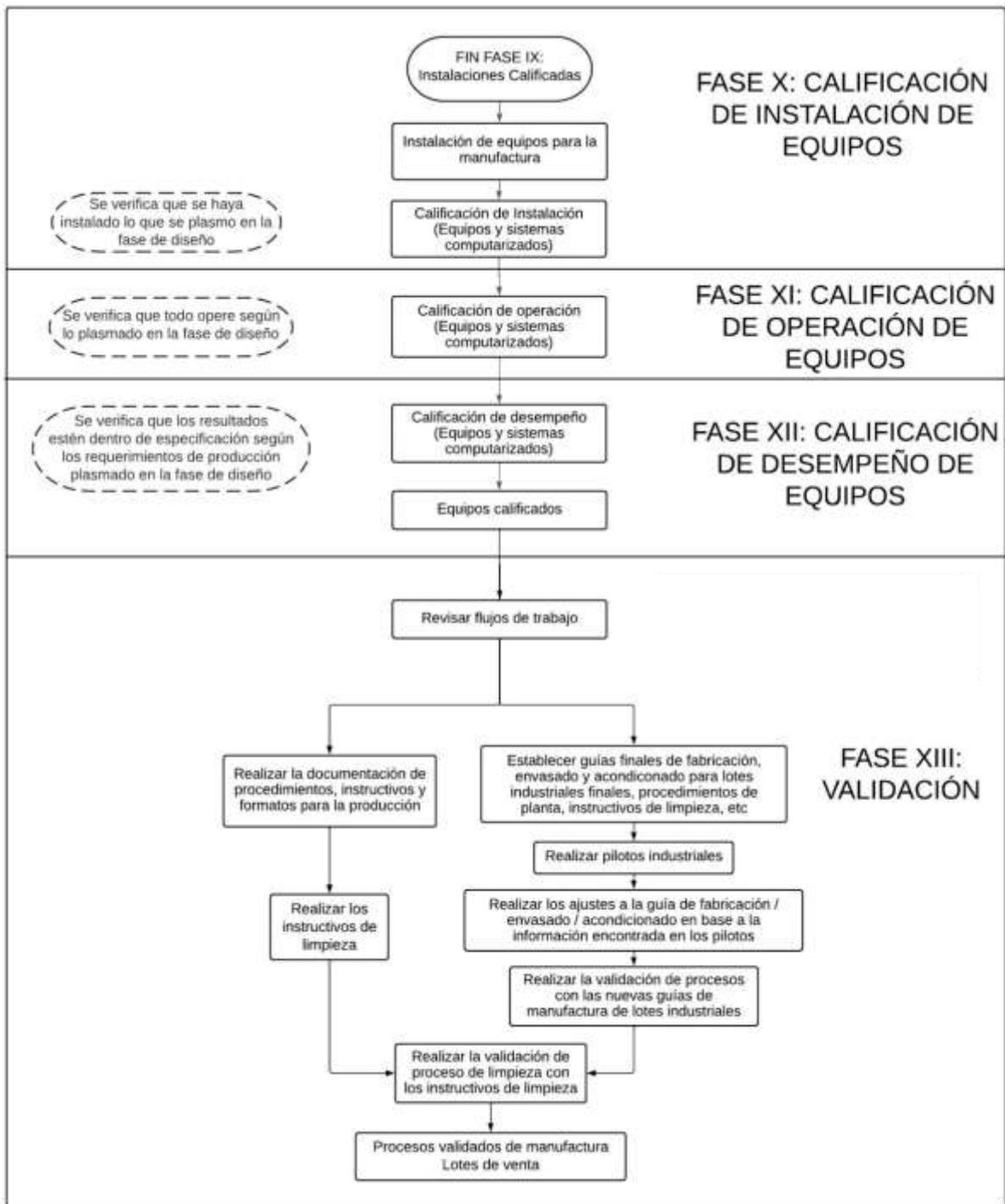
Según tu experiencia ¿Que otro problema habría que considerar en el diseño de un nuevo laboratorio farmacéutico?
No considerar los espacios adecuados para los almacenes tanto de insumos, producto en proceso, materiales de envase y/o acondicionado en una planta farmacéutica. Generalmente les brindan un espacio reducido que no se asemeja a la realidad productiva.
No considerar cantidades de montacargas suficientes, generalmente en laboratorios pequeños solo ponen un montacargas y cuando esté tiene una falla se dificulta el traslado de materiales o materia prima.
No considerar una adecuada distribución de áreas como Control de Calidad, Aseguramiento de la Calidad, Investigación y Desarrollo, Validaciones, Almacenes, oficinas, generalmente le dan espacios sobrantes, se enfocan más en las áreas productivas.
No consideran en un diseño un área específica para la preparación y filtración de desinfectantes. Generalmente lo realizan en las mismas salas de producción, pero esto ocasiona retrasos en la producción de productos.
No considerar cantidad suficientes de inyecciones y extracciones de aire de acuerdo al tamaño de la sala. Al no considerar la cantidad correcta de inyección de aire a una sala grande está estará más propensa a un aumento de temperatura.
No considerar los métodos más modernos en la industria farmacéutica. En el Perú se trabaja mucho de manera manual y no de una forma más automatiza y lineal.

La TABLA 7 nos muestra 21 comentarios y recomendaciones que los encuestados dejaron para considerar en el diseño de nuevas instalaciones. Estos datos fueron analizados y agregados al FLUJOGRAMA 2 según corresponda para enriquecer el resultado de la guía elaborada con la experiencia de otros profesionales.

FLUJOGRAMA 2. Flujoograma del proceso de implementación optimizado con guía de implementación. Elaboración propia.







El FLUJOGRAMA 2. Representa los pasos que tienen un flujo optimizado para evitar las desviaciones y no conformidades encontradas en el análisis de riesgo elaborado. Se coloca en verde los pasos extras. No obstante, el detalle de cada punto está en la guía de la TABLA 9.

- I. PLANIFICACIÓN PREVIA AL PROYECTO: 4 pasos
- II. DISEÑO: 13 pasos
- III. ADQUISICIÓN: N.A.
- IV. DEMOLICIÓN / REDUCCIÓN: N.A.
- V. CONSTRUCCIÓN: 1 paso
- VI. INICIO Y PUESTA EN SERVICIO DE INSTALACIONES: 1 paso
- VII. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE INSTALACIÓN: 1 paso
- VIII. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DE INSTALACIÓN: 1 paso
- IX. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE INSTALACIÓN: 1 paso
- X. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE EQUIPOS: 2 pasos
- XI. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DE EQUIPOS: 1 paso
- XII. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE EQUIPOS: 2 pasos
- XIII. VALIDACIÓN: 8 pasos

TABLA 8. Comparación de los pasos de flujo de implementación entre el flujo sin guía y el flujo optimizado.

Fases	N° de pasos		Observaciones
	Sin guía	Con guía	
I. PLANIFICACIÓN PREVIA AL PROYECTO	2	4	Se observa un mayor número de pasos a considerar durante esta etapa (2 veces más)
II. DISEÑO	3	13	Se observa un mayor número de pasos a considerar en esta etapa (4 veces más)
III. ADQUISICIÓN	N.A.	1	Se añade una consideración que pueda afectar las operaciones y calidad del producto
IV. DEMOLICIÓN / REDUCCIÓN	N.A.	N.A.	
V. CONSTRUCCIÓN	1	1	
VI. INICIO Y PUESTA EN SERVICIO DE INSTALACIONES	1	1	

Fases	N° de pasos		Observaciones
	Sin guía	Con guía	
VII. CALIFICACIÓN DE DE INSTALACIONES	1	1	
VIII. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DE INSTALACIONES	1	1	
IX. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE INSTALACIONES	1	1	
X. CALIFICACIÓN DE DE INSTALACIÓN DE EQUIPOS	2	2	
XI. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DE EQUIPOS	1	1	
XII. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE EQUIPOS	2	2	
XIII. VALIDACIÓN	8	8	

La TABLA 8 nos muestra que la FASE I y la FASE II son las que tienen las mayores diferencias, siendo etapas más críticas al tener más pasos a considerar y, si no son adecuadamente desarrollados, arrastrarán errores a la parte final de la implementación, cuando la infraestructura este construida y la subsanación sea más costosa.

TABLA 9. Guía de implementación de laboratorios para formas no estériles.

N°	Pregunta	Respuesta	Acción
1	Lista las formas farmacéuticas que se van a fabricar (proyección a 3-5 años)		
2	¿Cuántos productos se van a fabricar? Lista los principios activos		
3	Cuántas unidades de cartuchos se fabricarán a la semana (planificar una manufactura en 3-5 años)		
4	¿Cuál va a ser el tamaño de los lotes a fabricar? (Máximo)		
5	¿Qué presentaciones se van a fabricar?		
6	¿Cuál va a ser la dosificación de cada presentación? - Rangos		
7	¿Cuál va a ser la formulación de los		

Nº	Pregunta	Respuesta	Acción
	productos?		
8	¿Cuál va a ser el/los procesos de fabricación?		
9	¿Cuál va a ser el/los procesos de envasado?		
10	¿Cuál va a ser el/los procesos de acondicionado?		
11	¿Qué equipos se van a necesitar para la fabricación? ¿Qué especificaciones deben cumplir los equipos?		
12	¿Qué equipos se van a necesitar para el envasado? ¿Qué especificaciones deben cumplir los equipos?		
13	¿Qué equipos se van a necesitar para el acondicionado? ¿Qué especificaciones deben cumplir los equipos?		
14	¿Qué sistemas de apoyo crítico se van a necesitar para los equipos o los procesos? Identificar que salas van a requerir conexiones a estos sistemas		
15	¿Cuáles son las capacidades de producción que se requieren generar de los sistemas de apoyo crítico para los lotes? Considerar los tamaños de lote proyectados, las necesidades por equipo y las necesidades cada punto de uso.		
16	Establecer el número de salas necesarias para los procesos del (8), (9) y (10), los drenajes necesarios, los puntos de agua para la limpieza y los tamaños requeridos de salas y puertas para los equipos planteados en (11), (12) y (13).		
17	Establecer el número de esclusas para cada sala (personal y materiales). Identificar flujo de personas y materiales en cada sala productiva.		
18	Establecer los tamaños de esclusas de apoyo en función a las demandas productivas (almacén de materiales de limpieza, almacén de producto en proceso, sala de lavado de materiales, zona de personal, sala de filtración y/o preparación de desinfectantes, etc.)		
19	Calificación de diseño de equipos tomando en cuenta (8), (9) y (10) (Tamaño de equipos, recursos necesarios, accesibilidad a repuestos, materiales, velocidad real, especificaciones a cumplir, etc.)		

Nº	Pregunta	Respuesta	Acción
20	Calificación de diseño de sistemas de apoyo crítico en base a (14) y las necesidades de (20).		
21	Calificación de diseño de salas limpias en base a (16), (17), (18), (19) y (20). Verificar que el número de unidades condensadoras, unidades evaporadoras, ventiladores, inyecciones de aire y extracciones sean los necesarios para la especificación requerida.		
22	Establecer que instrumentos y la calidad de instrumentos se necesitan para los procesos de (11), (12) y (13). Verificar conexiones y modo de traslado.		
23	Realizar los planos preliminares con toda la información recolectada.		
24	Con los planos de (23) realizar un flujograma de los pasos del proceso cuando: I) Se fabrique un solo producto II) Se fabriquen varios productos paralelamente (considerar el número de materiales necesarios para esto) III) Se dispensen las materias primas IV) Se tenga que limpiar las salas y preparar material al mismo tiempo (movimiento de materiales de limpieza, espacio para poder realizar las diferentes limpiezas o esterilizaciones). Considerar en este punto evitar la contaminación cruzada, las salas donde se realizará la limpieza y los puntos de drenaje.		
25	Ajustar los flujos de trabajo para evitar que haya falta de espacio, que se minimice la contaminación cruzada y se proteja al personal.		
26	Considerar la demanda de análisis de control de calidad y la cantidad de equipos/personal requerido.		
27	Seleccionar una ubicación estratégica para evitar quejas de vecinos por ruido, gases de industrias aledañas que puedan contaminar a los productos manufacturados y problemas relacionados a fenómenos climáticos que puedan afectar la calidad del producto		

Nº	Pregunta	Respuesta	Acción
28	Establecer un sistema de techos, ventanas y puertas que minimicen la presencia de animales que puedan ingresar (palomas, ratas, insectos) y que puedan mantener las condiciones frente a cambios estacionales y fenómenos climáticos.		
29	De requerir montacarga, establecer una capacidad de este que soporte la demanda futura y un plan de acción en caso se malogre		
30	¿Se ha contratado un equipo multidisciplinario con conocimiento necesario para la construcción de la instalación? Identificar un responsable de construcción y un responsable de calidad		
31	¿Se ha contratado un equipo multidisciplinario para la compra y adquisición de los equipos? Los equipos deben cumplir lo descrito en (19) y se debe verificar esto al llegar el equipo.		
32	¿Se tienen todos los materiales para realizar las pruebas de calificación de salas, sistemas y equipos? (Material de empaque, materia prima, instrumentos de medición, entre otros)		
33	¿Se ha contratado un personal calificado para la calificación de salas?		
34	¿Se ha contratado un personal calificado para la calificación de sistemas de apoyo crítico?		
35	¿Se ha contratado un personal calificado para la calificación de equipos?		
36	Se ha realizado un proceso de transferencia tecnológica adecuado y se identificaron todos los parámetros del proceso para actualizar las guías de manufactura de (8), (9) y (10).		
37	¿Se ha contratado un personal calificado para la validación de procesos de manufactura y limpieza?		
38	¿Se ha contratado personal capacitado en sistemas de gestión farmacéutico para la implementación del sistema de gestión?		

7. DISCUSIÓN

1) La implementación de un laboratorio debe considerar las operaciones de la manufactura y los equipos deben ser adecuados para estos, de capacidad suficiente, compuesto por los materiales necesarios, compatibles para las operaciones y robustos, de tal manera que se minimice el riesgo y cumplan con las BPM (12). Esto debe realizarse de manera eficiente para evitar el desperdicio de recursos, lo cual se consigue con un análisis detallado y la experiencia de los profesionales responsables. El FLUJOGRAMA 1 representa la experiencia personal que he tenido en laboratorios farmacéuticos y la información disponible en fuentes de consulta, permitiendo plasmar ordenadamente los pasos y fases para facilitar el análisis de riesgo. Dentro de este flujograma, solo se considera un paso para cada calificación (instalación y operación) de instalaciones y equipos, no obstante, estas actividades pueden ser largas y complicadas según la complejidad del proyecto. Al momento de realizar este flujograma se asume que las calificaciones se realizan sin inconvenientes, las compras de equipos y sistemas fueron las adecuadas para la manufactura porque hubo un responsable con la experiencia y el conocimiento adecuado. Cabe resaltar que unas instalaciones y equipos eficientes no son suficientes por sí solos, el personal altamente calificado es una parte integral de las BPM porque es necesario para el funcionamiento eficiente de las industrias farmacéuticas y los procesos (12).

2) En la matriz de riesgo de la TABLA 3, elaborada usando el FLUJOGRAMA 1, se pudo analizar a detalle cada paso realizado e identificar posibles modos de fallo que puede haber en cada paso de la implementación. Este análisis permitió identificar varios posibles modos de fallo, efectos y causas probables de estos, los

cuales pueden traer problemas en el cumplimiento de las BPM de no ser encontrados a tiempo. A medida que pasa el tiempo, las regulaciones se vuelven más exigentes, algo que se puede observar en el aumento de cartas de advertencia según la FDA en Estados Unidos (13). Durante la revisión bibliográfica de las cartas de advertencia se detectó que, según los profesionales farmacéuticos, las causas más comunes de observaciones están relacionadas a sistemas de gestión de calidad deficientes y la falta de supervisión de la gestión (14). Por otro lado, entre las categorías de observaciones encontradas, tenemos: 1) Documentación, 2) Contaminación, 3) Equipo, 4) Fabricación, 5) Instalaciones, 6) Control de calidad, 7) Validación y 8) Personal. Representando un aproximado del 8-10% de las violaciones a las BPM, las relacionadas a Infraestructura y Equipos (15,16). Además de eso, otros estudios de plantas nuevas en Estados Unidos en el 2010 refieren tener cuidado en el tamaño de los almacenes; almacenes en procesos dentro de planta; flujos eficientes de traslado de personal y materiales; y un flujo durante campañas de producción (17). Todos estos datos fueron utilizados para encontrar más modos de fallo y causas en el análisis de riesgo, terminando con un total de 7 “Modos de fallo(riesgos)” y 18 “Posibles causas”, dando un análisis de riesgo que contempla puntos no descritos en el FLUJOGRAMA 1.

3) La mayoría de los factores identificados gracias al análisis de riesgo, fueron identificados con una ocurrencia alta ($O = 4$), siendo los 3 primeros lugares los correspondientes a 1) no se han utilizado materiales adecuados para los procesos, 2) no se han establecido bien los requisitos de calidad de los equipos y 3) no se ha tenido un responsable de realizar validaciones de procesos de manufactura con la experiencia y conocimiento adecuado. Además de esto, según la literatura, se

encontró que uno de los problemas más frecuentes es que no hay una correcta planificación de los productos a manufacturar. Siendo la pregunta “¿Cuántos productos se planifica procesar anualmente durante los primeros 3 a 5 años de operación?” una pregunta clave para asegurar una implementación sin retrasos (4). Para esto, los ejecutivos deben tener una visión clara antes de iniciar el diseño de la instalación y con esto, el alcance de ingeniería necesario. Una vez claro las necesidades de ingeniería, el diseño básico y elementos centrales se van dividiendo en actividades concretas a realizar. Culminadas las revisiones de la instalación, se puede iniciar con las actividades de calificación empalmando la entrega con las pruebas y recopilación documentaria para dar conformidad de que las instalaciones trabajan según lo requerido(17). Un equipo con experiencia y conocimiento es necesario para visualizar y proyectar los procesos que se realizarán en un proceso de implementación exitoso (4).

4) Luego de realizado el análisis de riesgo de todas las actividades y obtener la retroalimentación de los colegas, se realizó en el FLUJOGRAMA 2, la optimización del proceso, con todo el conocimiento. El fin del flujograma es encontrar un proceso de implementación que permita reducir los riesgos y se puede asegurar la calidad desde el diseño de la planta para cumplir con las BPM (18). Según el análisis realizado entre los 2 flujos, la Fase 2 de Diseño es el que presenta un mayor número de pasos a considerar junto a la Fase 1, estableciendo un mayor detalle a los requisitos de instalaciones, equipos, sistemas e instrumentos. Los datos recolectados y el flujo elaborado, la construcción de instalaciones, la compra e instalación de equipos y servicios públicos se debe guiar por el conocimiento del proceso de manufactura previsto y el propósito de la instalación (19).

5) La guía plasmada en la TABLA 8 representa todo el conocimiento adquirido durante la elaboración del presente trabajo. Busca atacar los posibles modos de fallo, indicando “el cómo realizar las operaciones iniciales” y que los usuarios puedan realizar las previsiones necesarias para evitar realizar retrabajos que causen pérdidas de tiempo y económicas. La industria farmacéutica al ser la industria más regulada del mundo presenta varias oportunidades de mejora para brindar un producto con la calidad requerida, por tal motivo, la inversión en la mejora continua resulta ser lo más rentable para evitar estas desviaciones y no conformidades (12). Es importante recalcar que las BPM se consiguen integrando todo el sistema calidad y áreas, por eso las causas encontradas en el presente trabajo son una parte de lo que es la industria farmacéutica. Luego de culminar el proyecto de construcción, hay un proceso de mantenimiento y generación de documentos para asegurar que el sistema de calidad brinde productos seguros para los pacientes (20). Fallos en la calidad del producto ocasionan productos inseguros liberados al mercado, devoluciones y pérdidas económicas, problemas que ejercen una fuerte presión en las empresas fabricantes de estos productos (21). Para evitar estos problemas, se requiere la experiencia de un equipo multidisciplinario y un enfoque del Sistema de Calidad está basado en el riesgo (22). El paso crítico para pasar de una instalación sin BPM a una con BPM es la comprensión de todos los factores que afectan a los procesos y la calidad del producto, el conocimiento profundo del proceso. La calidad debe integrarse en todos los procesos y procedimientos involucrados en la fabricación BPM (19), debe haber un correcto dimensionamiento de los procesos y las salas (17), el trabajo debe ser estandarizado, las relaciones entre las áreas claras, los flujos simples y mantener la mejora continua con un enfoque científico son puntos cruciales para tener la implementación deseada (18). El propósito de la

presente guía es que pueda ser utilizada para el desarrollo de la industria farmacéutica peruana e internacional, la creación de más puestos de trabajo y disminuir los problemas que ocurren durante la manufactura para asegurar la calidad.

8. CONCLUSIONES

- 1) El flujograma elaborado sin guía elucida un proceso básico sin tomar en cuenta posibles desviaciones y no conformidades, no obstante, permitió identificar todas las fases que tiene un proceso de implementación y muestra algunos de los puntos más importantes durante este proceso, de tal forma que permite realizar un análisis del proceso a través de un análisis de riesgo.
- 2) El análisis de riesgo identificó algunos de los riesgos más relevantes en la implementación de un laboratorio farmacéutico no estéril nuevo y se determinó que tan riesgosos y frecuentes son para la industria, permitiendo su incorporación en un nuevo flujograma.
- 3) Se identificaron factores críticos que causan algunas de las desviaciones y no conformidades encontradas y se determinó su ocurrencia en base a la experiencia de 15 profesionales de la industria farmacéutica.
- 4) El flujograma optimizado está desarrollado para evitar la presencia de las desviaciones y no conformidades identificadas en el análisis de riesgo, con lo que se disminuirá el número de desviaciones y no conformidades si se siguen los pasos de flujo optimizado.
- 5) La guía desarrollada incluye diagramas de flujo y un conjunto de preguntas diseñadas para prevenir desviaciones y no conformidades, las cuales podrían resultar en incidentes y retrabajo que impactarían negativamente en la rentabilidad de la empresa durante la implementación de laboratorios farmacéuticos no estériles.

9. RECOMENDACIONES

- 1) Se recomienda realizar una evaluación independiente de los requerimientos de control de calidad y los alcances de las calificaciones e instalaciones de cada sistema de apoyo crítico y equipos, pues, en el presente trabajo se enfoca en la etapa de diseño por ser un prerrequisito de las calificaciones de instalación, operación y desempeño de sistemas y equipos.
- 2) Los pasos y el análisis realizado en el presente trabajo pueden ser extendido para aplicar a otras formas farmacéuticas, como las formas estériles, biológicos, entre otros. La metodología permite el análisis profundo de los pasos y la posterior creación del flujograma y guía.
- 3) En caso existan actualizaciones en las normativas de las BPM, estas actualizaciones pueden ser añadidas al análisis de riesgo realizado en el trabajo, permitiendo crear una segunda versión de flujograma, actualizar los pasos y recalcular los riesgos.
- 4) La presente guía puede ser utilizada por medios nacionales e internacionales, entidades públicas y privadas, para fomentar el desarrollo de productos de calidad dentro de la industria farmacéutica, siempre y cuando se tomen en cuenta los requisitos de cada entidad regulatoria.
- 5) Durante el desarrollo del trabajo, se vio la importancia del pensamiento científico y el análisis de riesgo para tener un conocimiento profundo de las actividades y procesos de manufactura. Se recomienda que se pueda incluir el análisis de riesgo como parte de las materias que se enseñan en los cursos de industria farmacéutica para que los egresados puedan tener un conocimiento profundo de las actividades que hagan cuando se inserten en el mercado laboral.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hwang BG, Thomas SR, Degezelle D, Caldas CH. Development of a benchmarking framework for pharmaceutical capital projects. *Construction Management and Economics*. 2008 Feb;26(2):177–95.
2. Wiederseim W. Facility Planning. In: Swarbrick J, editor. *Good Design Practices for GMP Pharmaceutical Facilities*. First Edition. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. p. 41–54.
3. O'Connor TF, Yu LX, Lee SL. Emerging technology: A key enabler for modernizing pharmaceutical manufacturing and advancing product quality. Vol. 509, *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2016. p. 492–8.
4. Arjmand B, Emami-Razavi SH, Larijani B, Norouzi-Javidan A, Aghayan HR. The implementation of tissue banking experiences for setting up a cGMP cell manufacturing facility. *Cell Tissue Bank*. 2012 Dec;13(4):587–96.
5. Jacobs T. Architecture. In: Swarbrick J, editor. *Good Design Practices for GMP Pharmaceutical Facilities*. First Edition. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. p. 55–88.
6. Chu J, Hofmeister J. Mechanical Utilities. In: Swarbrick J, editor. *Good Design Practices for GMP Pharmaceutical Facilities*. First Edition. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. p. 89–118.
7. Hwang BG, Thomas SR, Caldas CH. Performance metric development for pharmaceutical construction projects. *International Journal of Project Management*. 2010 Apr;28(3):265–74.
8. Kumar Jain S, Kumar Jain R. Review of fda warning letters to pharmaceuticals: Cause and effect analysis. Vol. 11, *Research Journal of Pharmacy and Technology*. *Research Journal of Pharmacy and Technology*; 2018. p. 3219–26.
9. Darshit S, Patel IS. FDA WARNING LETTER ANALYSIS: A TOOL FOR GMP COMPLIANCE. 2012;3(12):4592–603. Available from: www.ijpsr.com
10. Render N, Greenwood D, Edge J. THE OTHER G.M.P.: GOOD MANUFACTURING PRACTICE AND ITS IMPORTANCE IN THE VALIDATION OF CONSTRUCTED PHARMACEUTICAL FACILITIES. Vol. 2, SOAS, University of London. *Association of Researchers in Construction Management*. 2005.
11. Doucet J. NEW GMP FACILITY QUALIFICATION: SET-UP, PROCESS AND BEST PRACTICES. 2023.
12. Anyakora C, Ekwunife O, Alozie F, Esuga M, Ukwuru J, Onya S, et al. Cost benefit of investment on quality in pharmaceutical manufacturing: WHO GMP pre- and post-certification of a Nigerian pharmaceutical manufacturer. *BMC Health Serv Res*. 2017 Sep 18;17(1).
13. Unger B. ANALYSIS OF FDA FY2019 DRUG GMP WARNING LETTERS. 2020.

14. Sanjay JK, Rajesh JK. Avoiding warning letters in pharmaceutical industry: A qualitative study in the Indian context. *Pharma Innov.* 2020 Jul 1;9(6):18–24.
15. Bablani S, Janodia MD. Analysis of FDA Warning Letters Issued to Indian Pharmaceutical and Medical Device Companies: A Retrospective Study. *Ther Innov Regul Sci.* 2019;
16. Rathore AS, Li Y, Chhabra H, Lohiya A. FDA Warning Letters: A Retrospective Analysis of Letters Issued to Pharmaceutical Companies from 2010–2020. *J Pharm Innov.* 2023 Jun 1;18(2):665–74.
17. Cunningham A. Just in Time. An Approach for a cGMP Fill-Finish Facility. *Pharmaceutical Engineering.* 2010;30:8–20.
18. Pavlovic K, Božanić V. Lean and Six Sigma Concepts-Application in Pharmaceutical Industry [Internet]. 2010. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/357001727>
19. Hodge G. Points to Consider in Manufacturing Operations. In: *Biopharmaceutical Processing: Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes.* Elsevier; 2018. p. 987–98.
20. Patel KT, Chotai NP. Documentation and records: Harmonized GMP requirements. *Journal of Young Pharmacists.* 2011;3(2):138–50.
21. Wang L, Zheng H, Ren X, Sun H. Trend Analysis of FDA Warning Letters Issued to Medical Products About Violations to Current Good Manufacturing Practices (CGMP) Between 2007 and 2014. *Ther Innov Regul Sci.* 2016 May 1;50(3):312–8.
22. Giancola R, Bonfini T, Iacone A. Cell therapy: cGMP facilities and manufacturing. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2012;2(3):243–7.