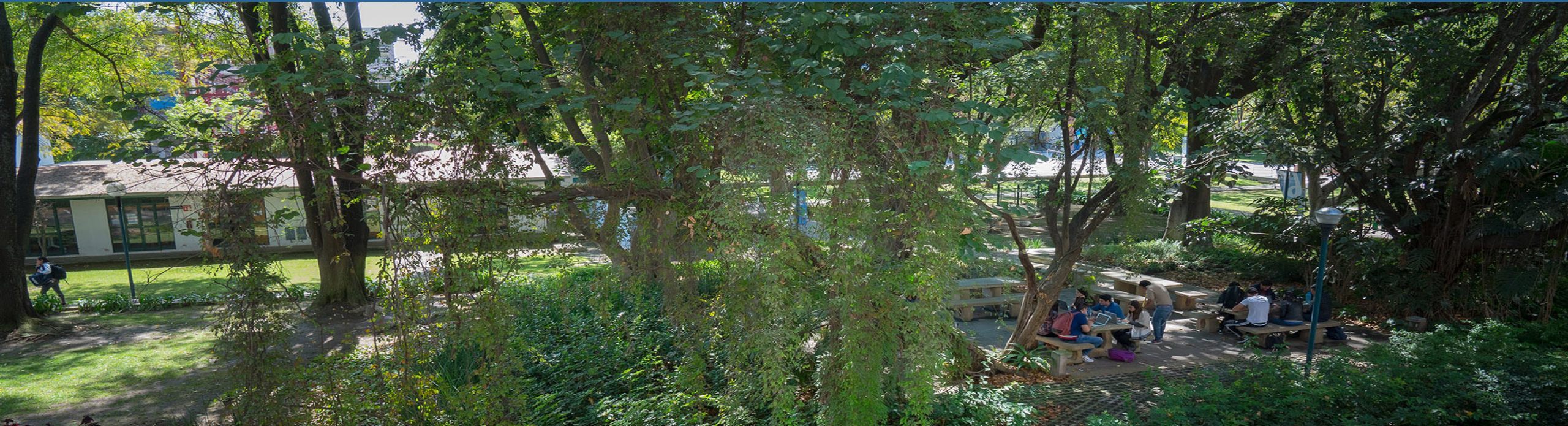


Programa de apoyo a la Investigación y Desarrollo en Nanociencias y Nanotecnología

Tania Jacqueline Castellanos Ramos, Ing. Nanotecnología



Contenido

1er proyecto: Alta de frasco como insumo

- Definición
- Trazabilidad de frascos
- Diagrama de flujo de procesos
- Carta de preliberación del molde propuesta
- Futuro del proyecto

2do proyecto: Desviaciones ampollitas vidrio

- Definición
- DMAIC
- Etapas y líneas en el 2021
- Desarrollo del proyecto línea AV6
- Desarrollo del proyecto top 7 productos problema
- Plan de acción

Agradecimientos

Alta de frasco como insumo

Laboratorios PiSA Zona Industrial

Planteamiento del Problema: La carta de liberación de frascos de plástico no presentaba validez y mostraba discrepancias con el expediente.

Objetivo: Dar de alta el frasco formado dentro de la planta como un insumo para ingreso por parte del área de almacén y generarse sus lotes de inspección de calidad, y así surtirse dentro de la misma orden de proceso como el envase primario.

Tiempo de implementación: 22 Enero 2022 – 24 Febrero 2022 [Evaluación de la trazabilidad y liberación de frasco].

- **Entregables:** Formato de verificación de proceso en el área de formado, lista de códigos fabricados, mecanos y tipos de frasco, y hoja de liberación de mecanos.
- **Beneficios:** Frasco formado dentro de la planta se de alta como insumo para ingreso por parte de almacén, generar sus lotes de inspección de calidad y surtirse dentro de la orden de proceso como envase primario.

Trazabilidad de frascos

Item	SE	Presentación	Envase y tanque	Carros	Autoclave	Acondicionado	Tiempo de envase	Codigo de verificación
XXXXX	XXXXX	ELECTROLIT 1000ML	LINEA #	#	#	DFC, Sleever o Tunel	9hrs	xxxxxx

Item	SE	Descr. Material	Familia-Subfamilia	Formadoras validadas (puede ser mas de una)	Molde utilizado (frasco/volumen)	Piezas teóricas	Espesor de la pared	Diametro de la boquilla	Escalón	Peso de frasco
XXXXX	XXXXX	ELECTROLIT MANZANA ORAL 1000ML	Sueros orales L#	Meccano #	ELECTROLIT 1000ML S/COLG	XXXX	XX-XX mm	XX-XX mm	XX-XX mm	XX-XX g

Diagrama de flujo de proceso

Contenedores PP



Formado de frasco



Dosificado



Acondicionado



Esterilización



Carta de pre-liberación de molde (propuesta)

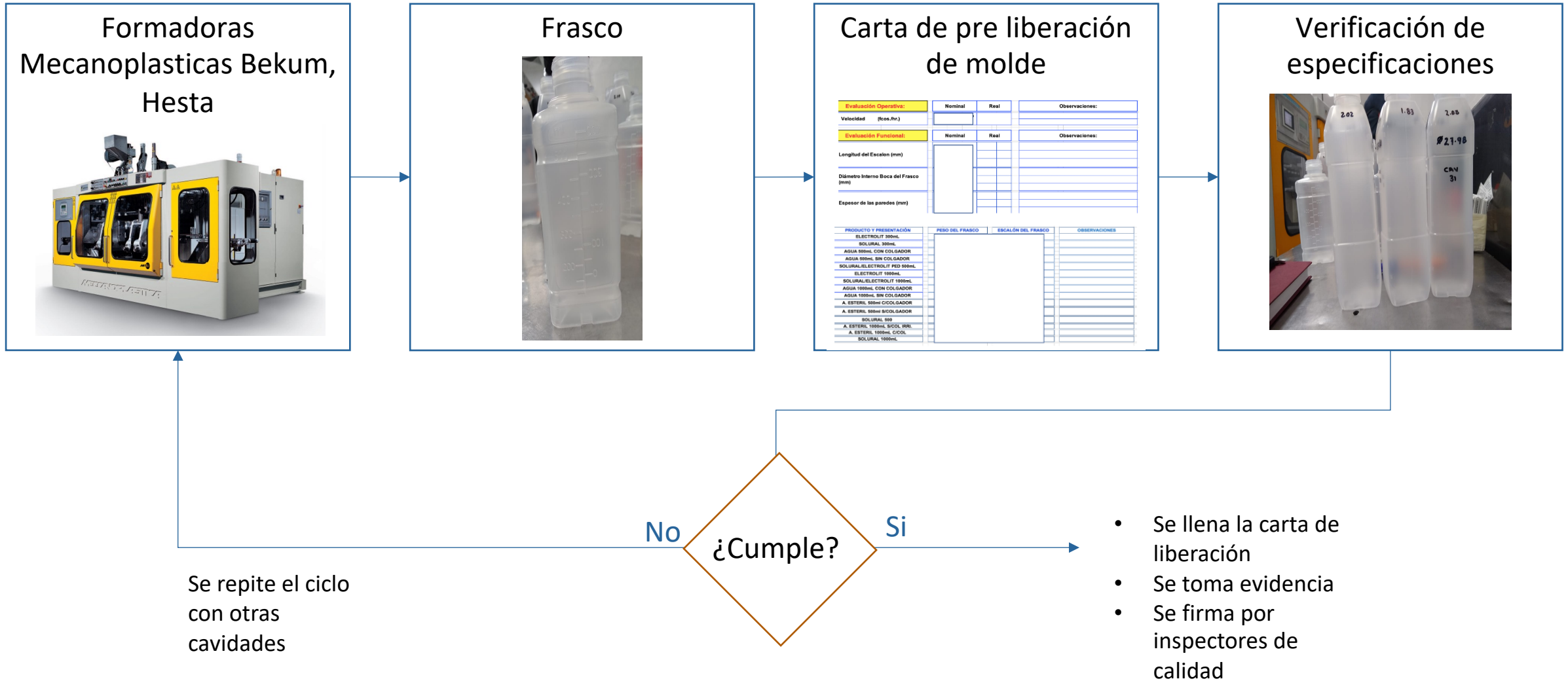
Evaluación Operativa:	Nominal	Real	Observaciones:
Velocidad (fcos./hr.)			

Evaluación Funcional:	Nominal	Real	Observaciones:
Longitud del Escalon (mm)			
Diámetro Interno Boca del Frasco (mm)			
Espesor de las paredes (mm)			

Acciones pendientes:
 Modificación de
 procedimiento, dar de alta
 el formato

PRODUCTO Y PRESENTACIÓN	PESO DEL FRASCO	ESCALÓN DEL FRASCO	OBSERVACIONES
ELECTROLIT 300mL			
SOLURAL 300mL			
AGUA 500mL CON COLGADOR			
AGUA 500mL SIN COLGADOR			
SOLURAL/ELECTROLIT PED 500mL			
ELECTROLIT 1000mL			
SOLURAL/ELECTROLIT 1000mL			
AGUA 1000mL CON COLGADOR			
AGUA 1000mL SIN COLGADOR			
A. ESTERIL 500ml C/COLGADOR			
A. ESTERIL 500ml S/COLGADOR			
SOLURAL 500			
A. ESTERIL 1000mL S/COL IRRI.			
A. ESTERIL 1000mL C/COL			
SOLURAL 1000mL			

Proceso de liberación de formado de frasco



Generación de documentación:

Propuesta carta de liberación, inspección al frasco, especificaciones de cada tipo de frasco, especificaciones para la materia prima, liberación de PT formado, análisis para materia prima y PT.



Punto clave:

Aprobación de dirección de calidad ya impacta en más de un sistema y proceso.
El proyecto queda pendiente en evaluación.



¿Qué sigue?:

Generación de controles para dar seguimiento al proyecto.

Desviaciones Ampolletas vidrio

Valoración

Laboratorios PiSA Zona Industrial

ETAPAS DMAIC



Definir

- Planteamiento del problema
- Objetivo
- Alcance del trabajo
- Sumario ejecutivo



Medir

- Las etapas de mayor recurrencia
- Líneas afectadas
- Top 7 productos problema
- Paretos de desviaciones



Analizar

- Desarrollo del proyecto top 7 productos
- Desarrollo del proyecto línea AV6



Mejora

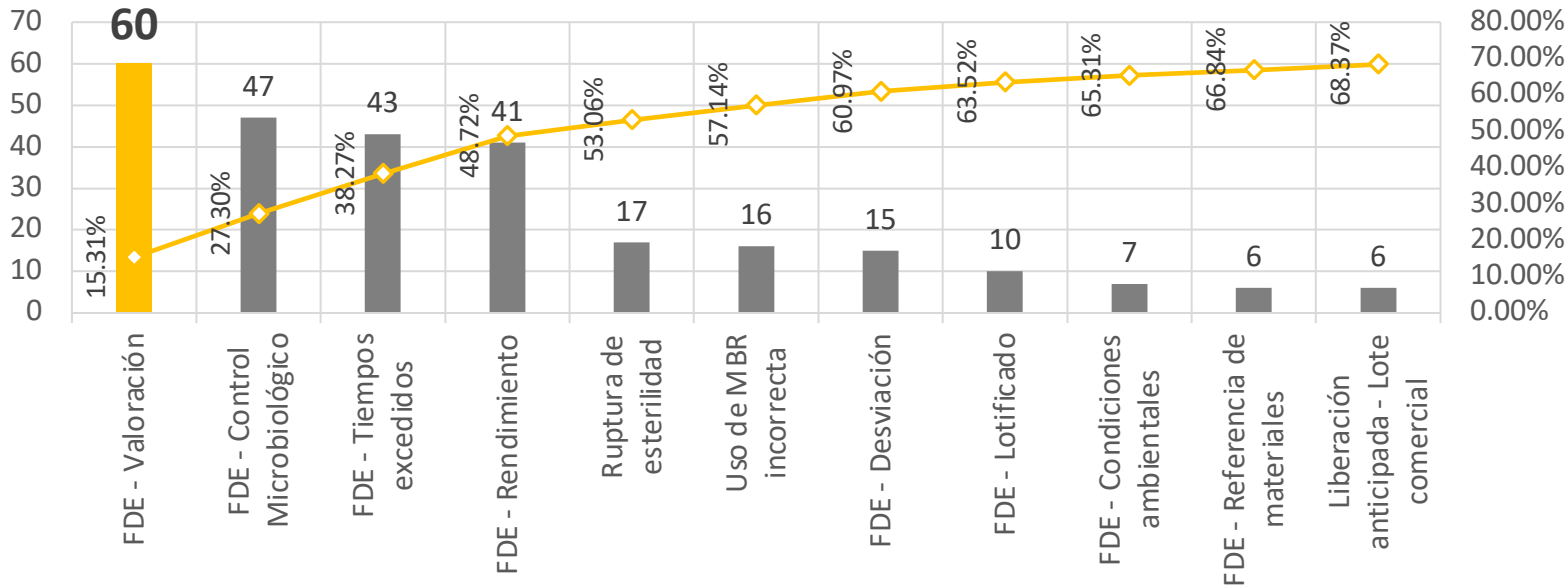
Plan de acción



Control

No abarcada en este periodo

Planteamiento del Problema: Debido a la cantidad de desviaciones acumuladas en ampollas vidrio del periodo 2021, por el principal evento de calidad que fue “FDE – Valoración”, se requirió un plan de acción para disminuir la generación de desviaciones.



Evento de calidad	Cantidad
FDE - Valoración	60
<i>Productos problema</i>	25
Total de desv 2021	232

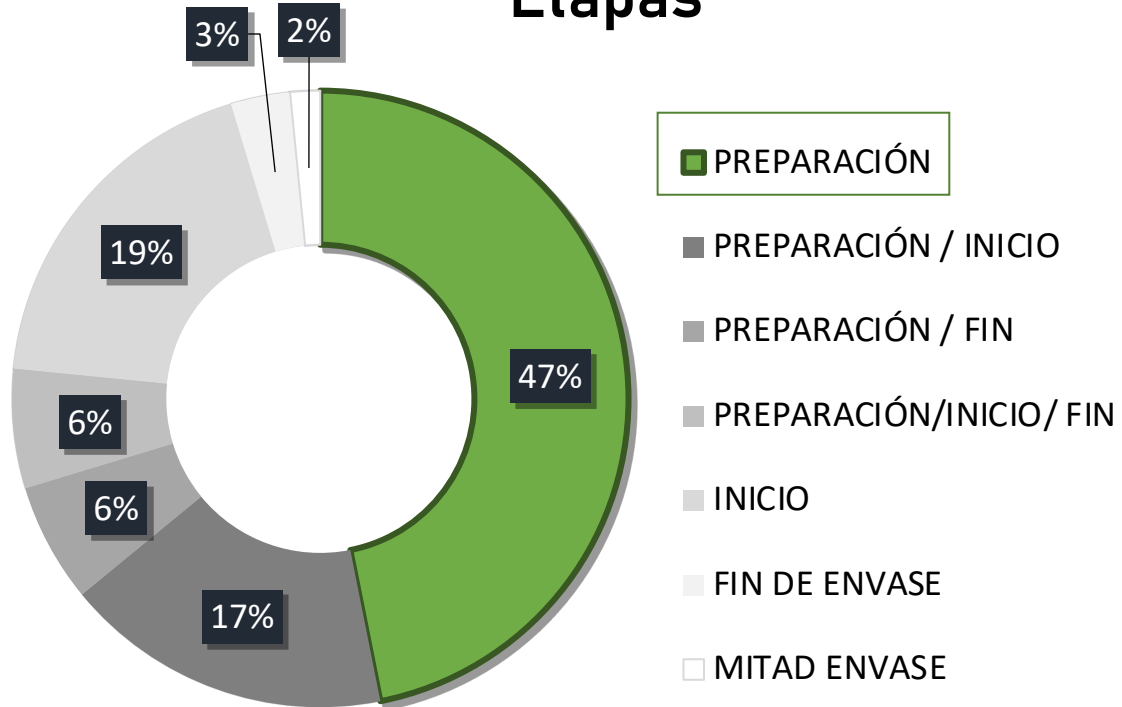
Objetivo: Disminución del **10.8 %** de desviaciones por el evento de calidad de valoración, definiendo los planes de acción y seguimiento en la ejecución con el responsable asignado.

Fecha fin del proyecto: 28 Febrero 2022 – 01 Mayo 2022

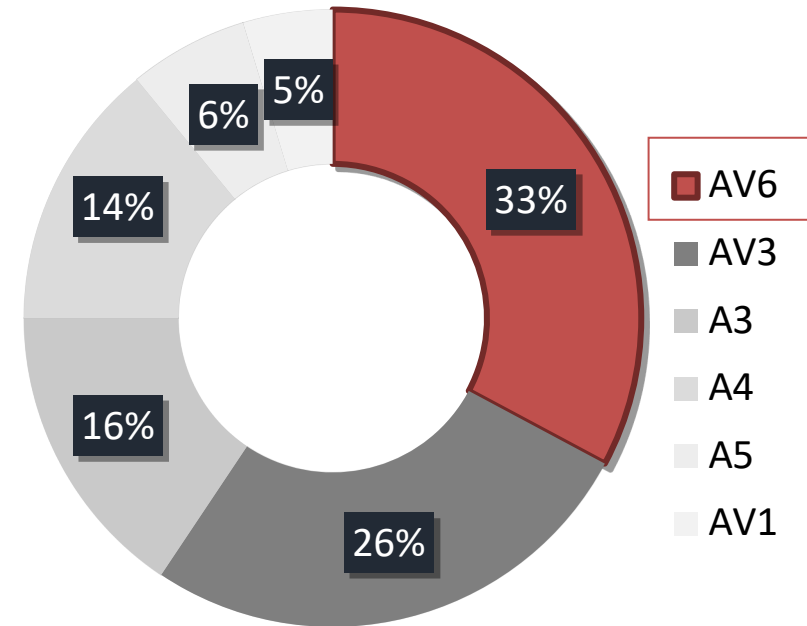
- **Entregables:** Planes de acción para valoración en el área de ampollas de vidrio
- **Beneficios:** Disminuir las desviaciones de producción del área de viales ámpulas



Etapas



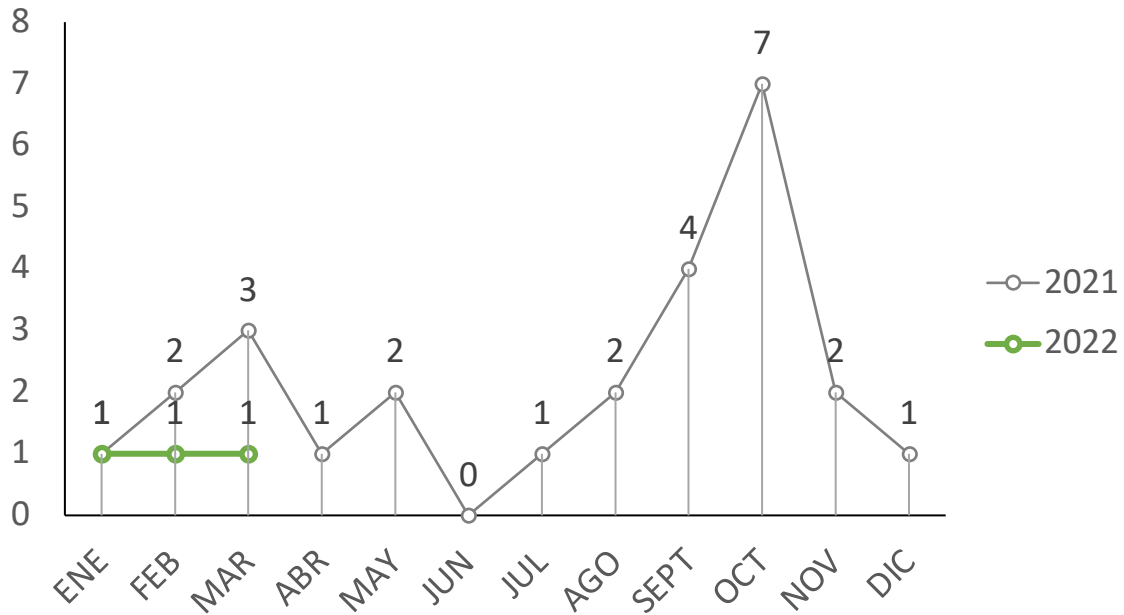
Líneas



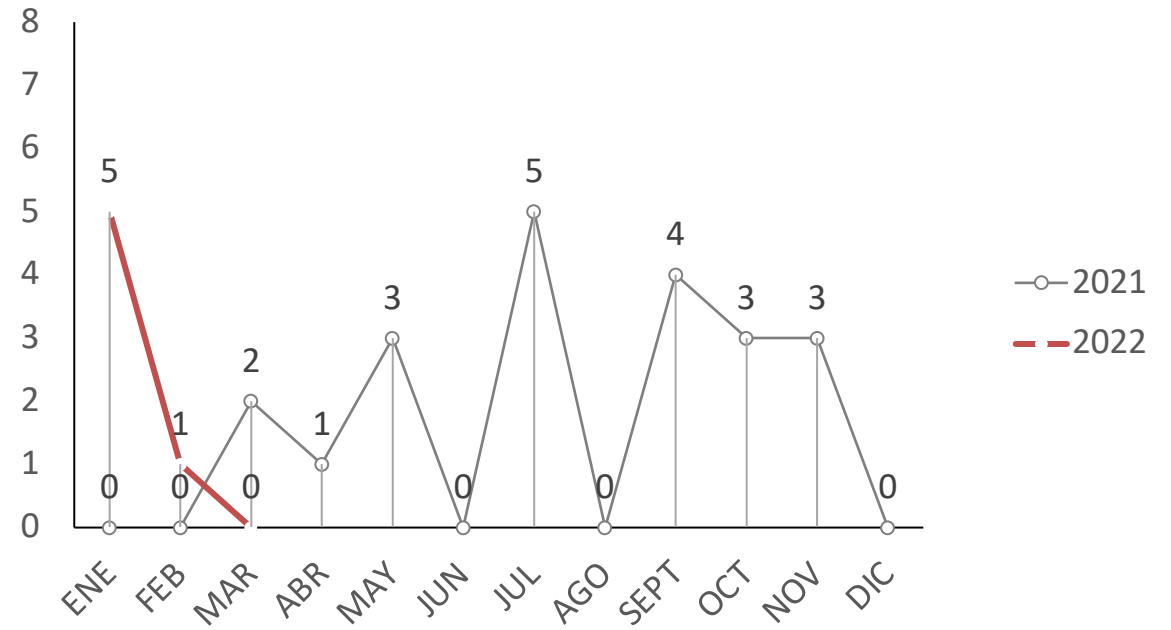
Diagnóstico: El proyecto de valoración se divide en 2 etapas:

1. Top 7 de productos etapa preparación.
2. Línea AV6 preparación

Top 7 productos

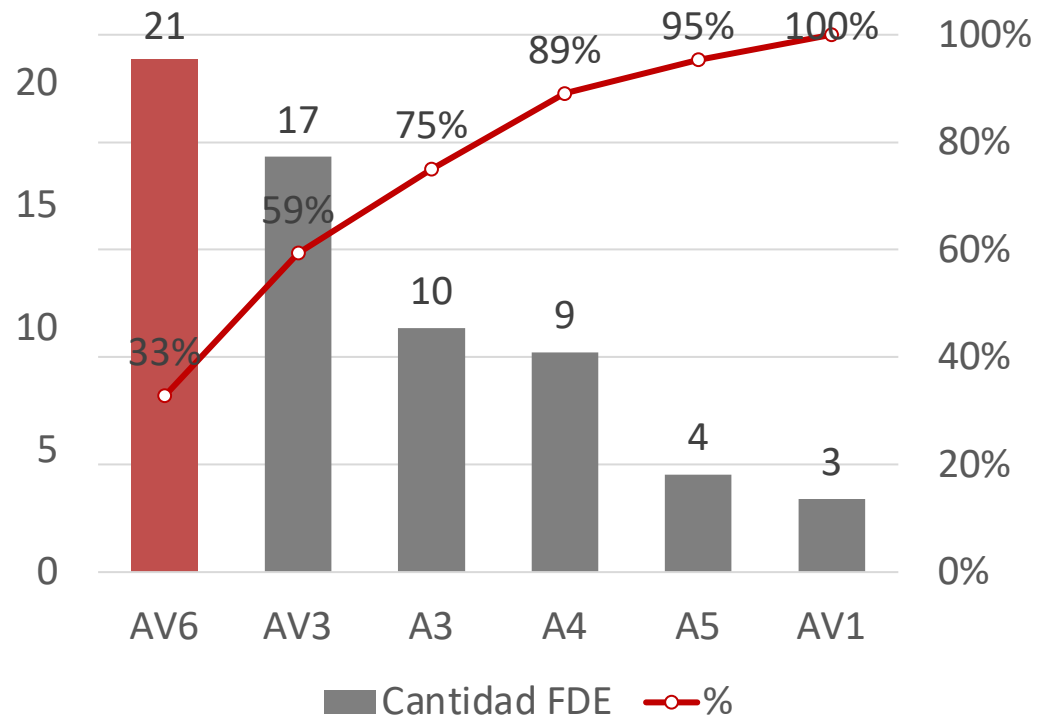


Línea AV6

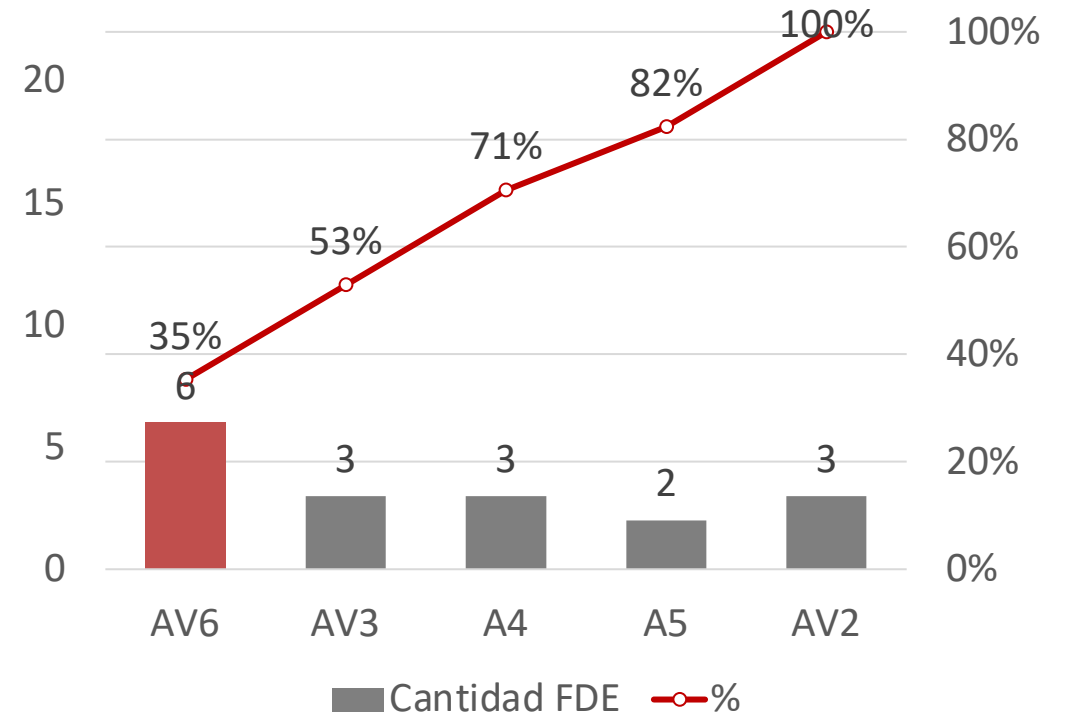




2021

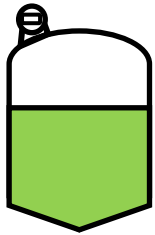


2022



Objetivo: Revisar la colocación correcta de las placas

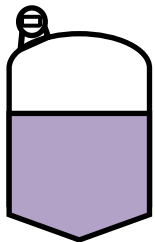
Tanque #1, 400 L



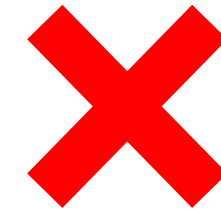
Placa	Coriolis	Radar	%Error	Placa	Resultado
50L	48.5964 L	48.2 L	0.82%	N/D	N/D
100 L	100.5476 L	99.13 L	1.41%	La toca solo en esquina	Falla
200 L	203.431 L	198.44 L	2.45%	No la toca	Falla
300 L	291.8927 L	298.45 L	2.25%	N/D	N/D



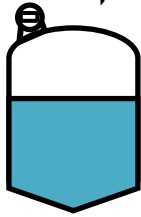
Tanque #2, 400 L



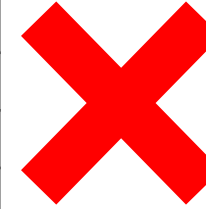
Placa	Coriolis	Radar	%Error	Placa	Resultado
100L	99.0689 L	93.93 L	5.19%	La toca solo en esquina	Falla
200 L	199.2356 L	194.00 L	2.63%	La toca en el centro	Falla
300 L	299.1295 L	287.13 L	4.01%	No la toca	Falla
400 L	400.4466 L	388.74 L	2.92%	Toca en 4 esquinas	Pasa



Tanque #3, 200 L



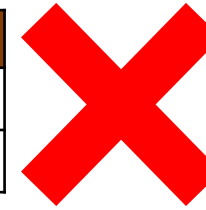
Placa	Coriolis	Radar	%Error	Placa	Resultado
50 L	50.0327 L	49.42 L	1.22%	No la toca	Falla
100 L	101.7858 L	99.79 L	1.96%	No la toca	Falla
200 L	195.5917 L	184.13 L	5.86%	No la toca	Falla



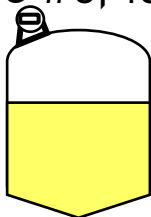
Tanque #4, 200 L



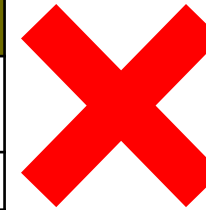
Placa	Coriolis	Radar	%Error	Placa	Resultado
100 L	99.2567 L	95.22 L	4.07%	No la toca	Falla
200 L	199.5707 L	198.16 L	0.71%	No la toca	Falla



Tanque #5, 100 L



Placa	Coriolis	Radar	%Error	Placa	Resultado
40 L	30.6142 L	N/A	N/A	Toca en 4 esquinas	Pasa
100 L	99.4378 L	N/A	N/A	No la toca	Falla



**Tanque sin radar*

Conclusión: Ningún tanque pasa la verificación de calibración

Acción: Verificación de las placas por parte de validación para revalidación

Tanque	Agua para inyectable de acuerdo con OP [L]	Placa [L]	MBR L	Instrumento
1	399.991	400	406.28	Placas
3	100.000	100	100.76	Placas
Pyrex	200.00	Sin placa	39.6	Placa y radar

Objetivo: Conocer el procedimiento de aforo de los tanques

Conclusión: No cuentan con placa para verificar el aforo específico de agua

Acción: Comprobar como se hace el aforo del agua que sobrepasa las placas y si tiene algún impacto con el producto



TANQUES DE PREPARACION AV6				
Tanque	Capacidad en L	Espesor de la placa de aforo (mm)	Diámetro del tanque	Equivalente en Litros
1	400	6.3		
2	400	6.2		
3	200	6.3		
4	200	6.2		
5	100	3.5		

Objetivo: Medición de los tanques para evaluar si la variación del aforo, debido a las placas, influye en la preparación

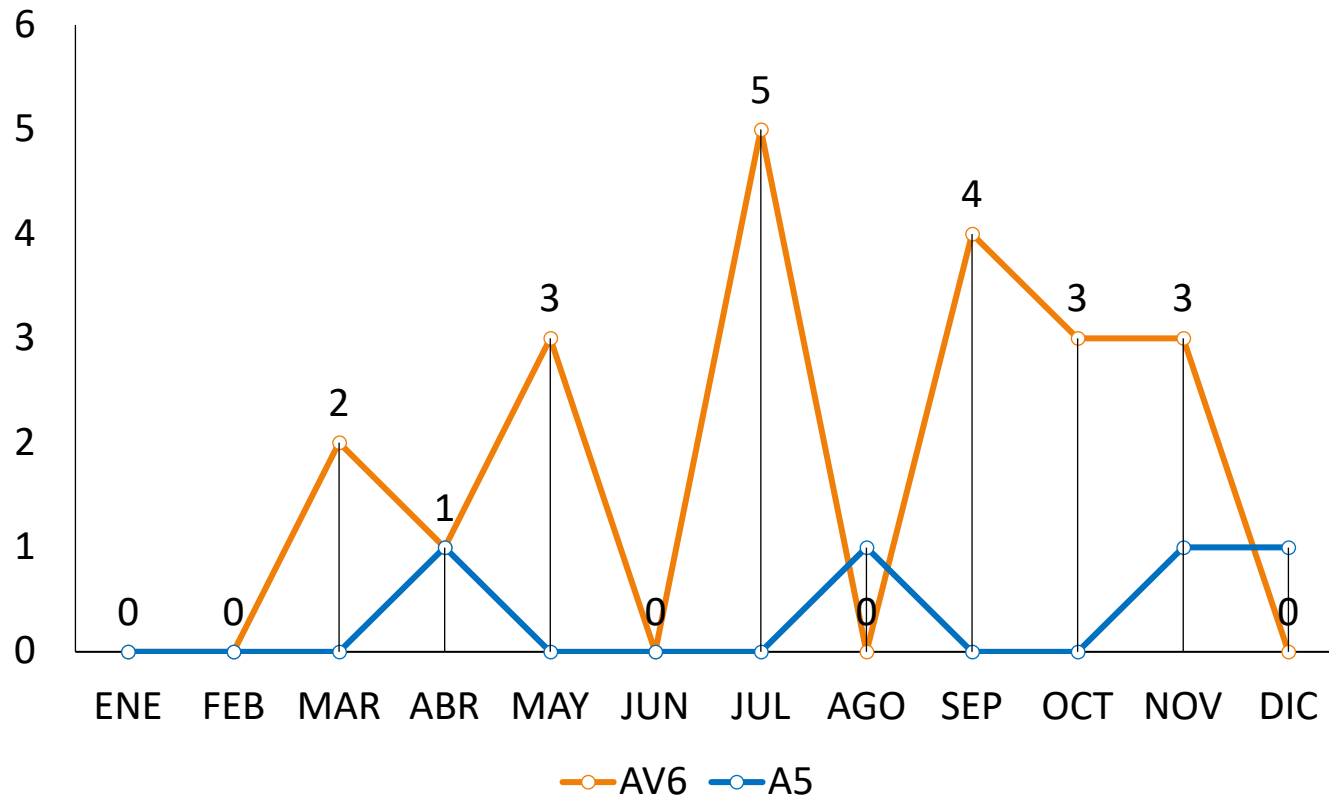
Acción: Cotización para la medición de diámetros internos de tanques y cálculo error potencial de aforo por tanque

Acción: Cotización de recalibración de radares

Tanque	Visita Proveedor	Verificación Radar	¿Requirió ajuste?	Observaciones Reporte
1	El proveedor vino el día 30Mar22 a verificar la toma de agua y conexiones para poder realizar la recalibración de los radares	07-abr-22	SI	Pendiente
2		07-abr-22	SI	Pendiente
3		19-abr-22	SI	Pendiente
4		19-abr-22	SI	Pendiente

Tanque	Verificación validación	Soldar placas Mantenimiento	Calificación validación	Observaciones
1	Pendiente	Pendiente	Pendiente	
2	Pendiente	Pendiente	Pendiente	
3	dic-21	dic-21	dic-21	Se soldó la placa de 150L y se calificó el tanque por Validación.
4	25-feb-22	Pendiente	Pendiente	Falta volver a soldar placa 50L, validación dejó la marca.
5	25-feb-22	N/A	N/A	Validación definió que no es necesario mover placas.

Desviaciones por línea 2021

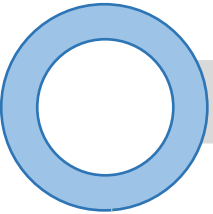


Códigos de línea AV6: 13/33 (39%)

Códigos de línea A5: 2/10 (20%)

- OXITOPISA

2021



Durante el 2021 se tiene una tasa muy alta de desviaciones (aprox. 30/mes).
15-Dic-21.

Se emprende un nuevo proyecto para reducir las desviaciones generadas.

2022

03Mar22
Concentrado de productos problema



09Mar22
Listado de productos propuesto a tecnología farmacéutica



Bros pina

31-MAR-22
Reporte del efecto del oxígeno sobre el medicamento
CERRADA



Fenaten

15-ABR-22
Reducir la variación permitida para el método analítico



Vitaminas AD

28-ABR-2022
Modificación a MBR



Gonet

31-MAY-22
Mejora de Proceso



Hierro sacarosa

31-MAY-22
Solicitud de información al proveedor y fabricante del comportamiento fisicoquímico de la materia prima



Relatrac

11-JUN-22
Modificación a MBR



Relatrac

12-AGO-22
Modificación a MBR

30-OCT-22
Preparación asistida



Tiamina

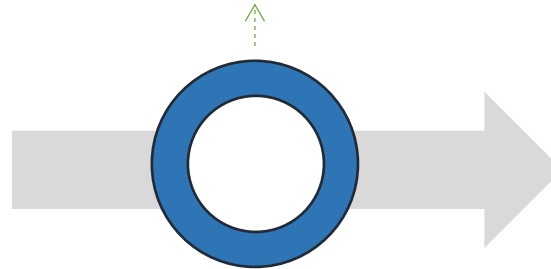
20-OCT-21
Seguimiento al proceso de fabricación



30Jun22 Evaluación del Proyecto

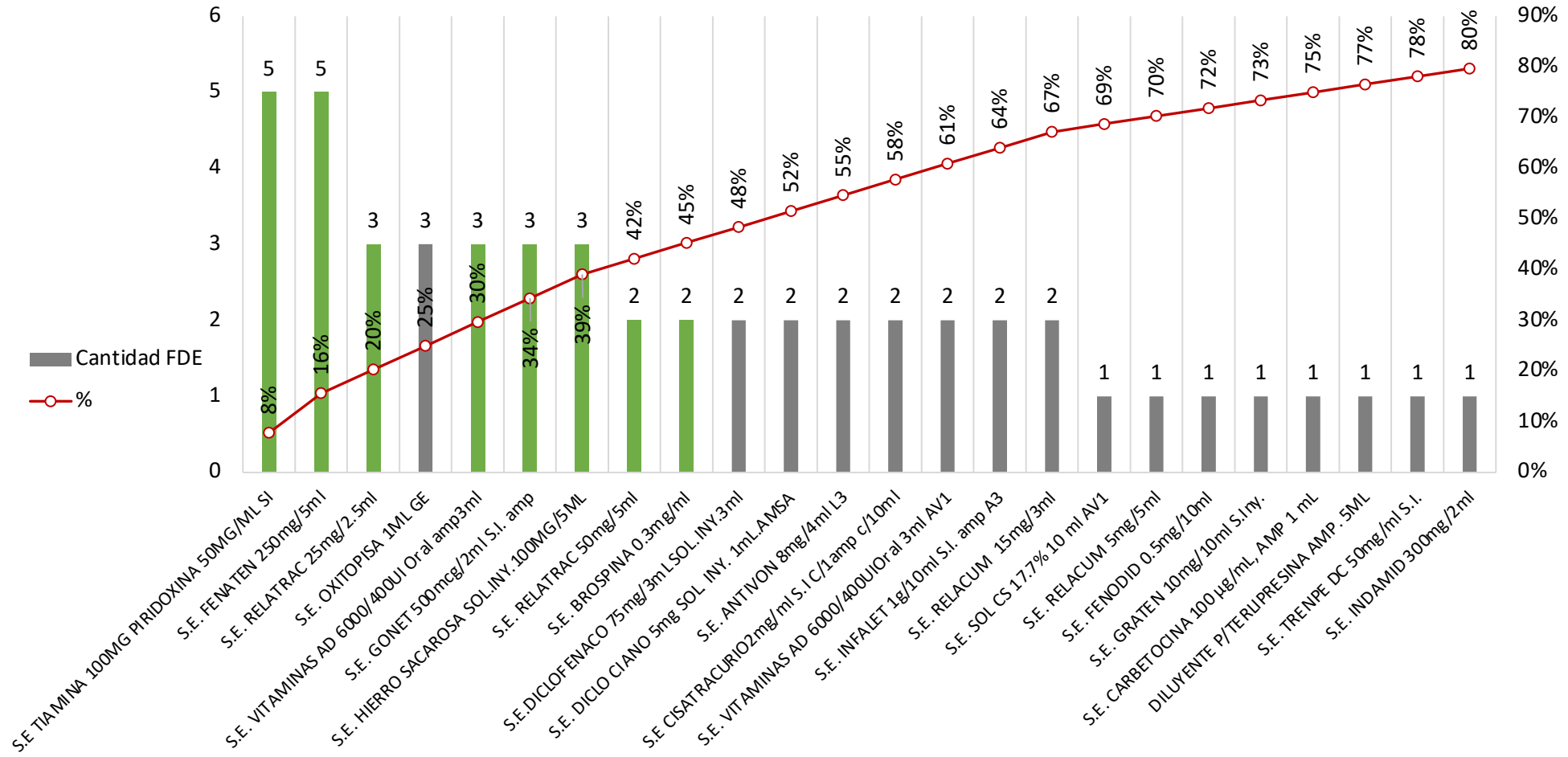
Medir:

- Tasa de desviaciones generadas.
- Desviaciones acumuladas



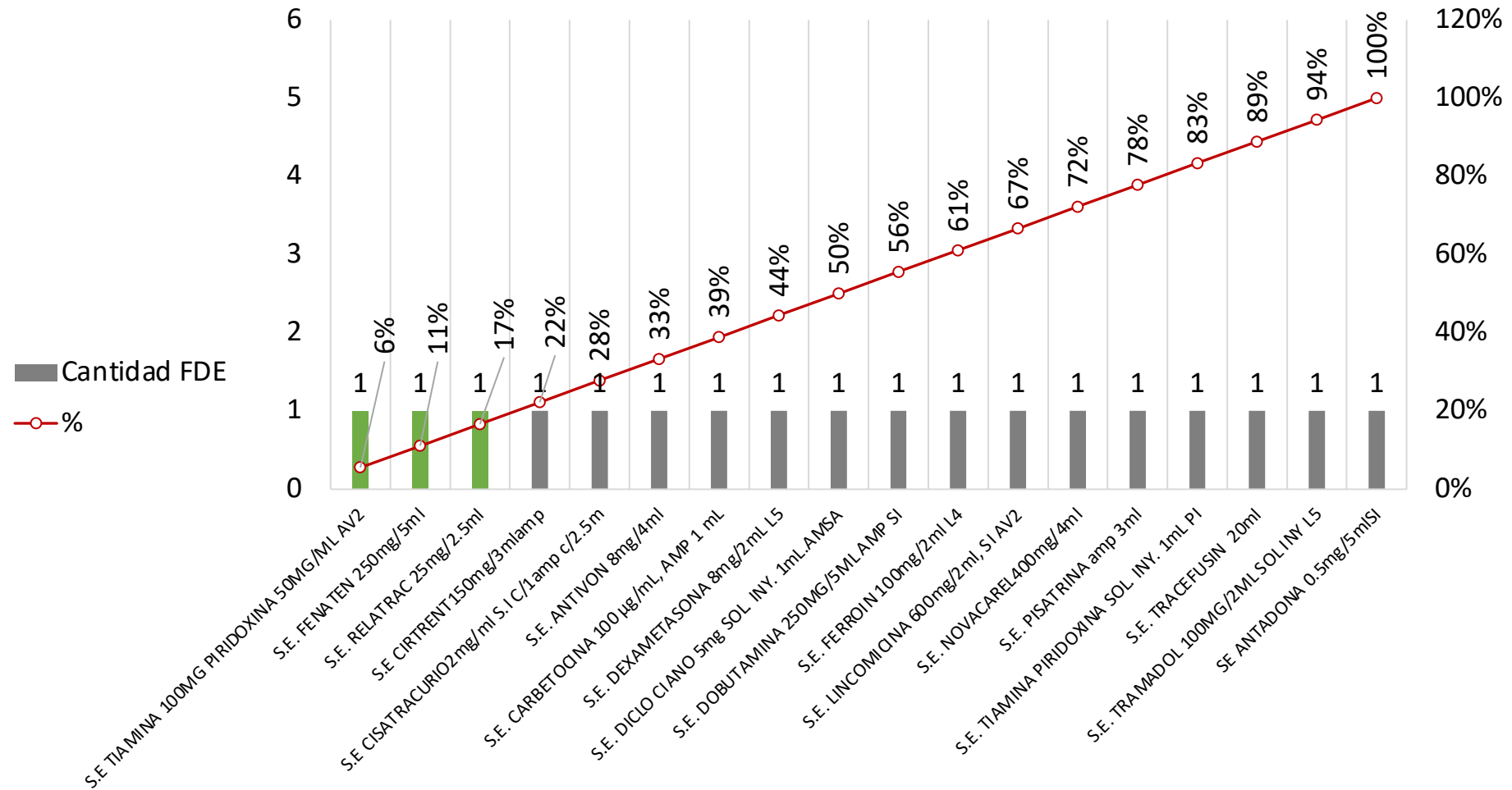
2021

Principales productos



2022

Principales productos



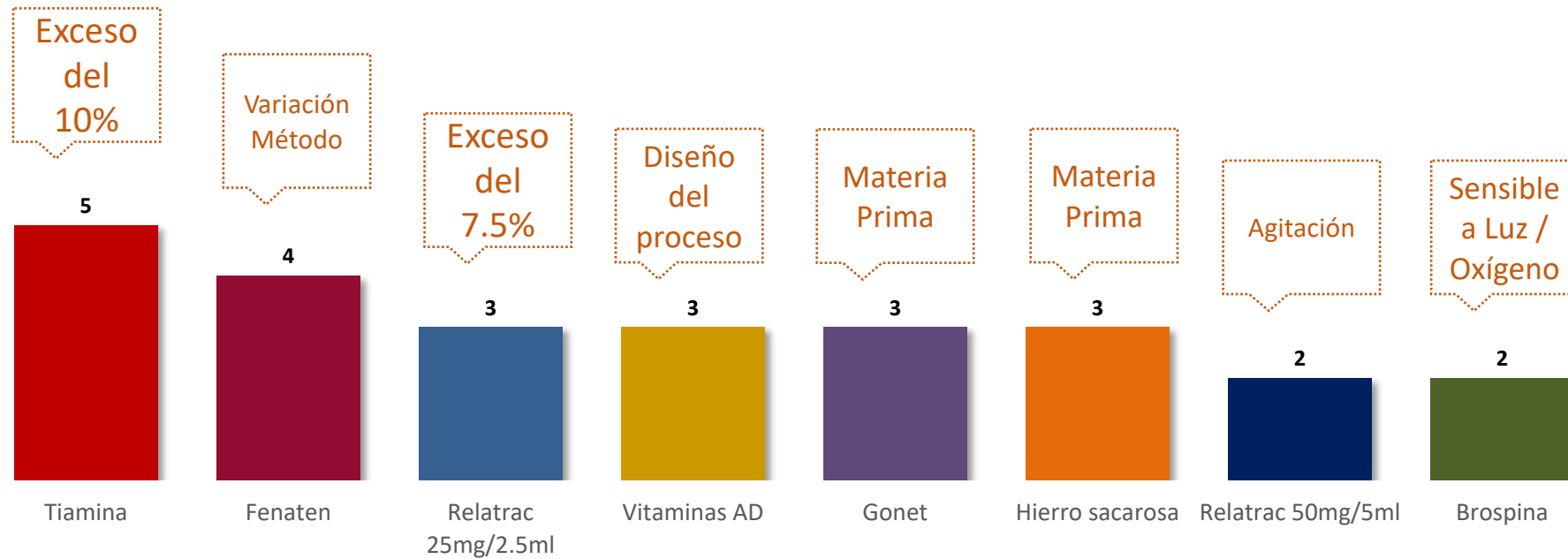
Factor en Común:

Márgenes de especificación angostos (Menos del 3%)



Considerar especificaciones de:
 1% Aforo (Puede ser más alta la variación)
 1% Surtido de Materia Prima
 2% Método Analítico

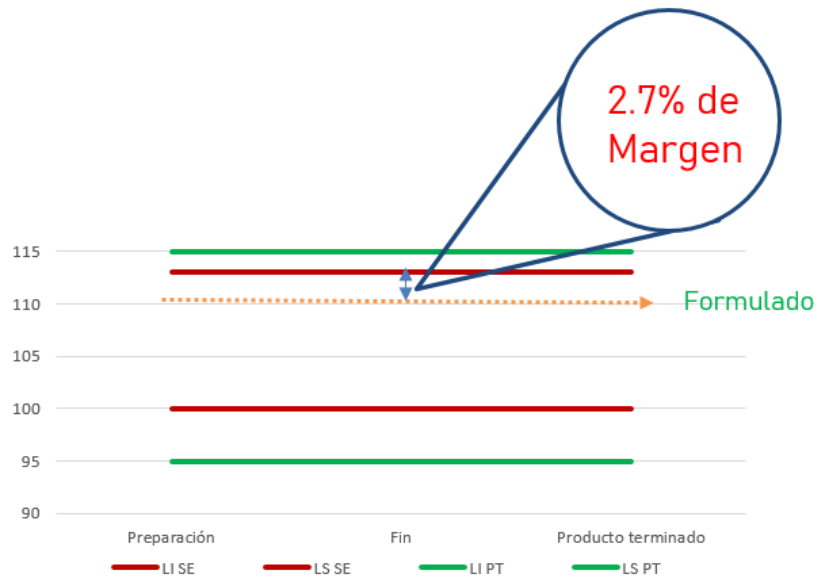
TOTAL= 4%



TIAMINA

Causa:

- Exceso del 10%
- Márgenes angostos (2.7%)



Tendencia: LS

Etapa: Preparación

CAPA-X
 Seguimiento al proceso de fabricación Tiamina
 Piridoxina AV2
 20/10/2022

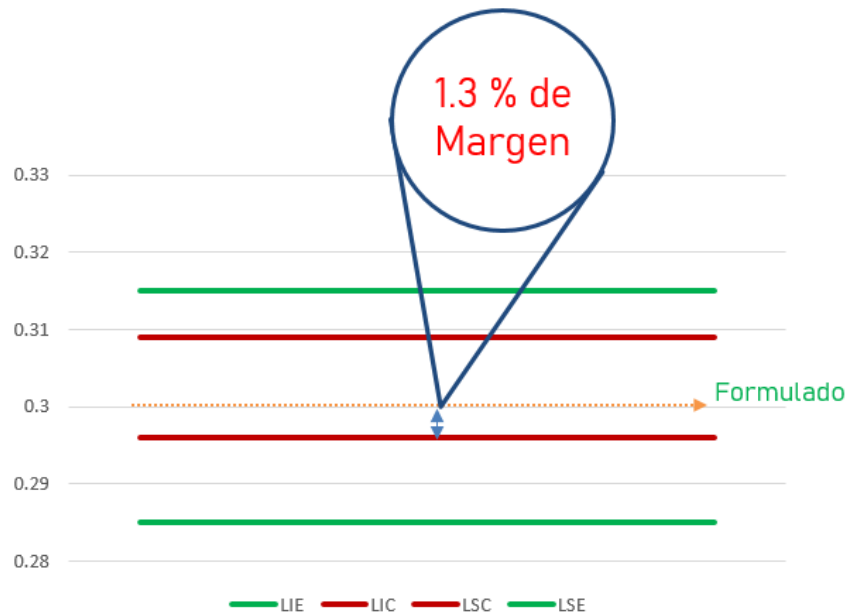
Acción Correctiva

Se considera como oportunidad de mejora establecer una revisión del proceso de fabricación y producto a fin de detectar mejoras que ayuden a reducir la variación permitida, sin embargo, es importante distinguir que el producto cumple con todas las especificaciones establecidas y el propósito de las acciones implementadas es una oportunidad de mejora encaminado a tener un control más estricto del proceso.

BROSPINA

Causa:

- Sensible a la luz / oxígeno
- Márgenes angostos (1.3%)



Tendencia: LI

Etapa: Envase

CAPA-X

Reporte del efecto del oxígeno sobre el medicamento para implementación de gasificado
31/03/2022 **CERRADA**

CONCLUSIONES

Los resultados muestran un mejor comportamiento o estabilidad del producto cuando este es nitrogenado y sometido a diferentes condiciones de estrés para acelerar posibles reacciones de degradación.

De acuerdo con estos resultados, se confirma como oportunidad de mejora para el producto la inclusión del nitrógeno para desplazar el oxígeno durante la preparación y envase del producto y así evitar o disminuir posibles procesos de oxidación.

Por lo anterior es necesario modificar la técnica de preparación del producto para implementar la nitrogenación y desplazar el oxígeno disuelto a menos de 1ppm durante la preparación y el envase del producto.

EC-X

MODIFICAR MBR

04/04/2022

CERRADA

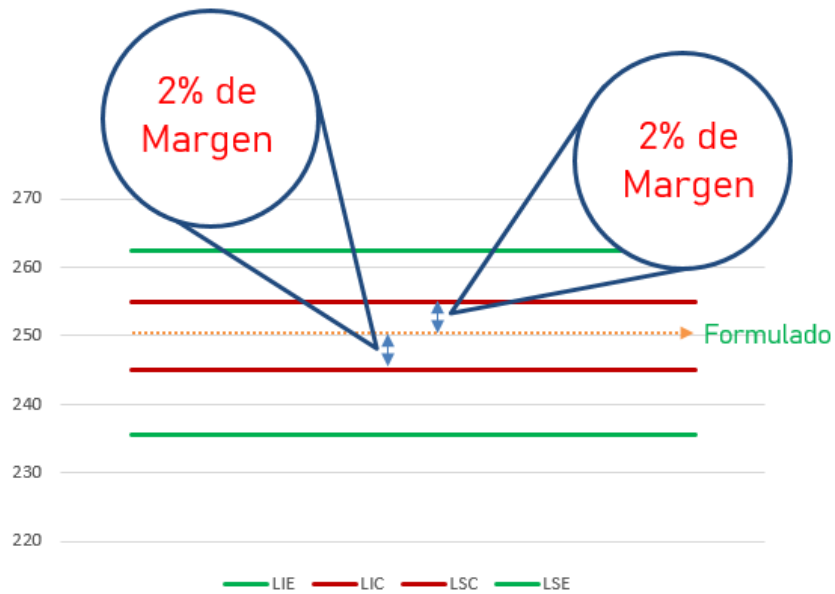
Tendencia: LS

Etapa: Preparación

FENATEN

Causa:

- Variación en el Método Analítico
- Márgenes angostos (2%)



CAPA-X
 Reducir la variación permitida para el método analítico
 15/04/2022

Acción Preventiva
Reducir la variación permitida para el método analítico de un CV del 2% a 1% para el producto Fenaten con código de semielaborado 2000784

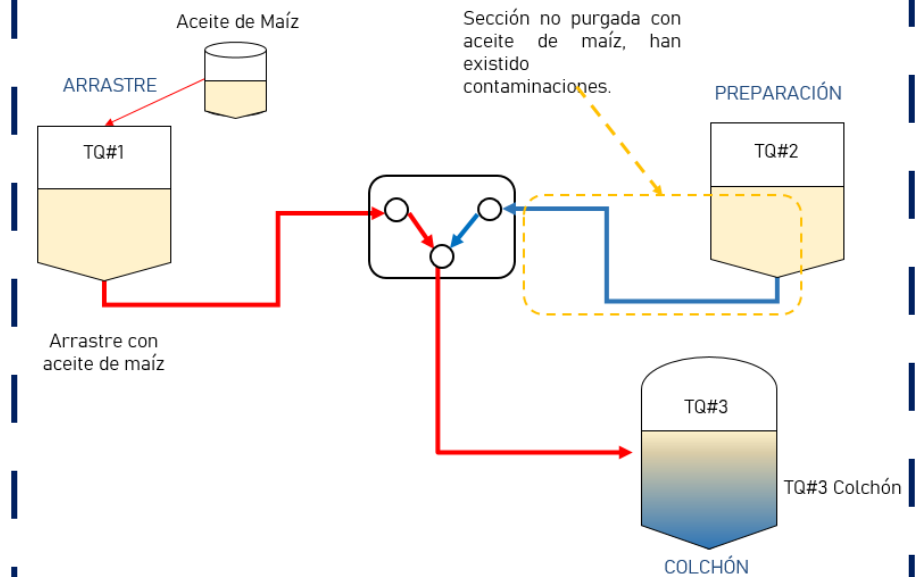
VITAMINA AD

Tendencia: LI

Etapa: Envase

Causa:

- Diseño del proceso



CAPA-X
Modificación a MBR
28/04/2022

Acción Correctiva

Incluir en la sección maestra de fabricación la realización de una purga que permita garantizar la eliminación de remanentes de agua en la tubería para la sección del sistema de solución que conecta el tanque de preparación con el tablero de solución, desde el primer lote fabricado.

GONET

Causa:

- Decaimiento en valoración de materia prima

La entrada de materia prima 0027344819 correspondiente a digoxina fue analizada el día 04-dic-20 con un resultado de 98.36%, la misma entrada fue muestreada y reanalizada el día 19-ago-21 con un resultado de 95.8%. Existe una diferencia de aproximadamente 2.6% entre la valoración inicial y final de la materia prima; en otras palabras, existe la posibilidad de que haya sufrido un decaimiento en la valoración probablemente por la hidratación de la misma durante el periodo comprendido de 258 días entre los análisis realizados.



Tendencia: LI

Etapa: Preparación

SIN REINCIDENCIA

CAPA-X
 Actualizar valoración de MP
 31/03/2022
CERRADA

CAPA-X
 Mejora de Proceso
 31/05/2022

Acción Preventiva

Evaluación e identificación de factores que compliquen las actividades relacionadas a la fabricación del producto Gonet de la línea AV6, adecuar las mejoras a la instrucción (Sí aplica) y re-entrenar al personal involucrado.

HIERRO SACAROSA

Causa:

- Materia prima



Tendencia: LI

Etapa: Preparación

CAPA-X

Solicitud de información al proveedor y fabricante del comportamiento fisicoquímico de la materia prima

31/05/2022

RELATRAC 50mg/5mL

Causa:

- Exceso del 7.5%
- Márgenes angostos (2.2 y 2.4)
- Posible falta de agitación:

Conclusión

La valoración alta presentada en todos los lotes en los que se utilizó la misma entrada de materia prima se podría atribuir a una valoración real más alta de la reportada en SAP para el principio activo, por lo que se tendría que descartar esto mediante un reanálisis de dicha entrada.

Sin embargo, de acuerdo a lo observado durante el lote de fabricación asistido se detectan mejoras para el proceso de fabricación:

Se recomienda extender los tiempos de agitación para la disolución del principio activo por lo menos 30 min más e incluir en la MBR retornos de solución después de añadir el principio activo para asegurar su completa integración (mín. 9 retornos de 5L c/u).



Tendencia: LS

Etapa: Preparación

CAPA-X Modificación a MBR 11/06/2022

Derivado de la CAPA-I de acuerdo a la asistencia técnica NP.DNP-F01-D09 se extienden 30 minutos más de agitación para su completa integración, una vez concluido el tiempo de agitación se agregan 9 retornos de 5L c/u.

12.16 Agregar a 360 RPM el BESILATO DE ATRACURIO al tanque de fabricación, una vez concluida la adición agitar por 70 minutos a 360 RPM. Cantidad surtida de BESILATO DE ATRACURIO. (Cód. SAP 1000083) 1.075 kg	Adición de BESILATO DE ATRACURIO a 360 RPM	Inicio:	Fin:	
				kg
				RPM
		Cumple <input type="checkbox"/> No Cumple <input type="checkbox"/>		
Nota: Verificar completa disolución. 12.16.1 Verificar que la temperatura de la solución sea de 20 – 30 °C	Agitación por 70 minutos a 360 RPM	Inicio:	Fin:	
				RPM
				°C
		Cumple <input type="checkbox"/> No Cumple <input type="checkbox"/>		
12.17 Una vez concluido el tiempo de agitación, realizar 9 retornos de 5 L c/u hasta su completa integración	Realizar 9 retornos	Cumple <input type="checkbox"/> No Cumple <input type="checkbox"/>		

CAPA-X Adendum a la calificación del proceso 31/07/2022

RELATRAC 25mg/2.5mL

Tendencia: LS

Etapa: Preparación

Causa:

- 7.5% de exceso

Cada ampolleta contiene:

Fármaco

Besilato de Atracurio

25.000 mg

Mas un 7.5 % de exceso.

Aditivos

Agua para la fabricación de inyectables

2.500 mL

cbp

Ácido Bencensulfónico

cbp

cbp ajuste de pH de 3.25 – 3.65.



CAPA-X
Preparación asistida
30/10/2022

Conclusión

De acuerdo a lo observado durante el lote de fabricación asistido se detectan mejoras para el proceso de fabricación:
Se recomienda incluir en la MBR retornos de solución después de añadir el principio activo para asegurar su completa integración y disolución (mín. 9 retornos de 5L cada uno).
Además cabe destacar que es necesario homologar la forma de aforar la solución en el tanque de preparación en la línea de preparación AV3.

CAPA-X
Modificación a MBR
12/08/2022

Acción	Responsable	Fecha de creación	Fecha compromiso	Entregable	% Avance	Estatus
Calcular error potencial de aforo por tanque de AV6 (diámetro)		24-ene-22	15-may-22	Calificación de validación	50%	Abierto
Recalibración de los radares		30-mar-22	19-abr-22	Calificación de validación	75%	Abierto
Recalificación de los tanques		dic-21	15-may-22	Calificación de validación	50%	Abierto
Implementar mejora del producto Tiamina		28-feb-22	20-oct-22	Revisión del proceso de fabricación y producto	0%	Abierto
Implementar mejora del producto Brospina		29-nov-21	31-mar-22	Reporte de resultados sobre establecimiento de nitrógeno prep y env Reporte de sensibilidad al oxígeno	100%	Cerrado
Implementar mejora del producto Fenaten		31-may-21	15-abr-22	Revisión de validación o verificación de método analítico	0%	Abierto
Implementar mejora del producto Vitaminas AD		30-jul-21	28-abr-22	Modificación a MBR	0%	Abierto
Implementar mejora del producto Gonet		03-dic-21	31-mar-22	Actualización de valoración de MP	100%	Cerrado
		29-oct-21	31-may-22	Evaluación e identificación de factores que compliquen la fabricación del producto	0%	Abierto
Implementar mejora del producto Hierro Sacarosa		31-dic-21	31-may-22	Solicitar información al proveedor y fabricante del comportamiento fisicoquímico	0%	Abierto
Implementar mejora del producto Relatrac 50mg/5mL		22-oct-21	11-jun-22	Modificación a la MBR	75%	Abierto
		06-ene-22	31-jul-22	Adendum a la calificación del proceso de fabricación	0%	Abierto
Implementar mejora del producto Relatrac 25mg/2.5mL		31-mar-22	30-oct-22	Preparación asistida	0%	Abierto
		08-dic-21	12-ago-22	Modificación a la MBR	0%	Abierto

Reflexiones como Profesionista ITESO



REFLEXIONES ÉTICAS



APORTE SOCIAL



**COMPROMISO COMO
EGRESADO ITESIANO**

Agradecimientos

Se le agradece a **Erika Berenice Oleden García, Juan Guillermo Curiel Ortega y Georgina Airam Enciso Langruen** por su tiempo, apoyo y seguimiento en el desarrollo de los proyectos.



ITESO, Universidad
Jesuita de Guadalajara