



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

**DISEÑO DE INVESTIGACIÓN DE UNA PROPUESTA DE MEJORA A UNA METODOLOGÍA
PARA LA VALIDACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN EN
UNA FARMACÉUTICA CON BASE EN NORMATIVAS DEFINIDAS POR LA OMS**

María Alejandra Alvarez Méndez

Asesorada por M.A. Inga. Perla Lucía Espinoza Ramírez

Guatemala, noviembre 2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**DISEÑO DE INVESTIGACIÓN DE UNA PROPUESTA DE MEJORA A UNA METODOLOGÍA
PARA LA VALIDACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN EN
UNA FARMACÉUTICA CON BASE EN NORMATIVAS DEFINIDAS POR LA OMS**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

MARÍA ALEJANDRA ALVAREZ MÉNDEZ
ASESORADO POR M.A. INGA. PERLA LUCÍA ESPINOZA RAMÍREZ

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
VOCAL I	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Br. Kevin Vladimir Cruz Lorente
VOCAL V	Br. Fernando José Paz González
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
EXAMINADOR	Inga. Adela María Marroquín González
EXAMINADOR	Ing. Mario José Mérida Meré
EXAMINADOR	Ing. Williams Guillermo Alvarez Mejía
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN DE UNA PROPUESTA DE MEJORA A UNA METODOLOGÍA PARA LA VALIDACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN EN UNA FARMACÉUTICA CON BASE EN NORMATIVAS DEFINIDAS POR LA OMS

Tema que me fuera asignado por la Dirección de Escuela de Estudios de Postgrado con fecha de abril de 2022.



María Alejandra Alvarez Méndez



EEPFI-PP-0560-2022

Guatemala, 26 de abril de 2022

Director
Williams G. Álvarez Mejía
Escuela De Ingeniería Química
Presente.

Estimado Ing. Álvarez

Reciba un cordial saludo de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ingeniería.

El propósito de la presente es para informarle que se ha revisado y aprobado el Diseño de Investigación titulado: **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN DE UNA PROPUESTA DE MEJORA A UNA METODOLOGÍA PARA LA VALIDACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN EN UNA FARMACÉUTICA CON BASE EN NORMATIVAS DEFINIDAS POR LA OMS**, el cual se enmarca en la línea de investigación: **Sistemas Integrados de Gestión - Sistemas de modelos de gestión**, presentado por la estudiante **María Alejandra Álvarez Méndez** carné número **200413092**, quien optó por la modalidad del "PROCESO DE GRADUACIÓN DE LOS ESTUDIANTES DE LA FACULTAD DE INGENIERÍA OPCIÓN ESTUDIOS DE POSTGRADO". Previo a culminar sus estudios en la Maestría en ARTES en Gestion Industrial.

Y habiendo cumplido y aprobado con los requisitos establecidos en el normativo de este Proceso de Graduación en el Punto 6.2, aprobado por la Junta Directiva de la Facultad de Ingeniería en el Punto Décimo, Inciso 10.2 del Acta 28-2011 de fecha 19 de septiembre de 2011, firmo y sello la presente para el trámite correspondiente de graduación de Pregrado.

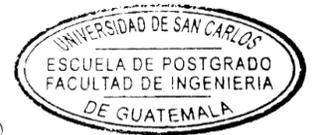
Atentamente,

"Id y Enseñad a Todos"

Mtro. Ing. Perla Lucía Espinoza Ramírez
Ingeniera Química
Colegiado No. 2518

Mtro. Perla Lucía Espinoza Ramírez
Asesor(a)

Mtro. Hugo Humberto Rivera Perez
Coordinador(a) de Maestría



Mtro. Edgar Darío Álvarez Cotí
Director
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería





EEP.EIQ.0560.2022

El Director de la Escuela De Ingenieria Quimica de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor, el visto bueno del Coordinador y Director de la Escuela de Estudios de Postgrado, del Diseño de Investigación en la modalidad Estudios de Pregrado y Postgrado titulado: **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN DE UNA PROPUESTA DE MEJORA A UNA METODOLOGÍA PARA LA VALIDACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN EN UNA FARMACÉUTICA CON BASE EN NORMATIVAS DEFINIDAS POR LA OMS**, presentado por el estudiante universitario **María Alejandra Alvarez Méndez**, procedo con el Aval del mismo, ya que cumple con los requisitos normados por la Facultad de Ingeniería en esta modalidad.

ID Y ENSEÑAD A TODOS

Ing. Williams G. Álvarez Mejía; Mg.I.Q., M.U.I.E.
Director
Escuela De Ingenieria Quimica

Guatemala, abril de 2022

Decanato
Facultad de Ingeniería
24189101- 24189102
secretariadecanato@ingenieria.usac.edu.gt

LNG.DECANATO.OI.754.2022

La Decana de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al Trabajo de Graduación titulado: **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN DE UNA PROPUESTA DE MEJORA A UNA METODOLOGÍA PARA LA VALIDACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN EN UNA FARMACÉUTICA CON BASE EN NORMATIVAS DEFINIDAS POR LA OMS**, presentado por: **María Alejandra Álvarez Méndez**, después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:



Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada

Decana



Guatemala, noviembre de 2022

AACE/gaoc

ACTO QUE DEDICO A:

- Dios** Por darme la sabiduría necesaria y la fuerza para lograr alcanzar esta meta.
- Mis padres** Por darme la vida, por sus consejos, su apoyo y respaldo en todo momento, este sueño también es suyo.
- Mis hermanos** José, Andrés y Luisa Alvarez Méndez, por su apoyo en todo, por recorrer este camino conmigo.
- Mis abuelos** Francisca Ruano, Margarita López y Valentín Alvarez, por sus sabias enseñanzas y consejos durante toda mi vida.
- Familia y amigos** A mis tías Aurora Pérez y Asunción Méndez, por el apoyo y el cariño durante toda mi vida. A mi prima María de los Ángeles Reyes. A mis amigos Ana Luisa y José De La Cerda, Lesly y Hugo Sandoval y Mariano Palacios, Katherine Quintanilla, esta meta no sería la misma sin ustedes.

AGRADECIMIENTOS A:

Universidad de San Carlos de Guatemala	Por brindarme los conocimientos necesarios para poder desarrollarme de manera personal y profesional.
Facultad de Ingeniería	Por proporcionarme los conocimientos y herramientas que me han permitido realizar este trabajo de graduación y desarrollarme como profesional en la industria.
Mis amigos	Por acompañarme durante la carrera y durante toda la vida.
Mi asesor	Inga. Perla Espinoza, por guiarme durante el trabajo de graduación.
Familia y amigos en general	A mi familia, en especial a mis padres y hermanos que estuvieron constantes durante toda mi carrera, por cada palabra de ánimo y por celebrar conmigo cada logro.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	V
LISTA DE SÍMBOLOS	VII
GLOSARIO	IX
RESUMEN.....	XI
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
4. JUSTIFICACIÓN	13
5. OBJETIVOS	15
5.1 General.....	15
5.2 Específicos	15
6. NECESIDADES POR CUBRIR Y ESQUEMA DE SOLUCIÓN	17
7. MARCO TEÓRICO.....	19
7.1 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).....	19
7.1.1 BPM en la Industria Farmacéutica.....	20
7.2 Normatividad relacionada con la industria farmacéutica	21
7.2.1 Informes técnicos de la Organización Mundial de la Salud	22

7.2.2	Guías FDA.....	23
7.2.3	Norma Oficial Mexicana (NOM-059)	24
7.3	Validaciones en la industria farmacéutica	24
7.3.1	Validación de procesos	26
7.3.2	Validación de procesos de limpieza y desinfección.	27
7.3.3	Capacidad de los procesos de validación	30
7.4	Sistema de gestión de calidad (SGC)	31
7.4.1	Estrategias de certificación.....	33
7.4.2	Estrategia organizacional para validaciones	34
7.5	Gestión de riesgos	34
7.5.1	Conferencia internacional sobre armonización (ICHQ).....	37
7.5.2	ICH-Q8	37
7.5.3	ICH-Q9	38
7.5.4	ICH-Q10	38
7.5.5	Herramientas para el análisis de riesgos.....	39
7.5.6	Análisis de riesgo en validaciones.....	40
8.	PROPUESTA DE ÍNDICE DE CONTENIDOS	43
9.	METODOLOGÍA	47
9.1	Características del estudio	47
9.2	Unidades de análisis	48
9.3	Variables	48
9.4	Fases del estudio	53
9.4.1	Fase 1: exploración bibliográfica	53
9.4.2	Fase 2: gestión o recolección de la información.....	53
9.4.3	Fase 3: análisis de información	54
9.4.4	Fase 4: interpretación de información	54

9.4.5	Fase 5: emisión y comunicación.....	55
10.	TÉCNICAS DE ANÁLISIS	57
11.	CRONOGRAMA.....	61
12.	FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO	63
	REFERENCIAS	65
	APÉNDICES	69

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1. Árbol de problema.....	10
2. Esquema de solución.....	18
3. Esquema de requerimientos de BPM.....	20
4. Beneficios de la validación.....	26
5. Requisitos mínimos para la metodología de validación de limpieza y desinfección.....	29
6. Etapas de implementación de un SGC.....	32
7. Etapas del análisis de riesgos en gestión de calidad.....	35
8. Aspectos fundamentales propuestos por la ICH-Q10.....	39

TABLAS

I. Etapas de la validación de limpieza y desinfección.....	30
II. Estrategias de control.....	36
III. Variables de pregunta auxiliar No.1.....	49
IV. Variables de pregunta auxiliar No.2.....	50
V. Variables de pregunta auxiliar No.3.....	51
VI. Variables de pregunta auxiliar No.4.....	52
VII. Cronograma de investigación.....	61
VIII. Recursos necesarios para la investigación.....	63

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
°C	Grados Celsius
h	Horas
>	Mayor que
<	Menor que
m	Metro
m^3	Metro cúbico
m^3/s	Metro cúbico por segundo
%	Porcentaje

GLOSARIO

Auditoría	Proceso de verificación o validación del cumplimiento de alguna actividad planificada.
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgo Sanitarios.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos
FDA	Food and Drug Administration
Gestión	Conjunto de procedimientos y acciones para lograr un objetivo.
ICH	Conferencia Internacional sobre la armonización, por sus siglas en inglés.
IFA	Insumo farmacéutico activo.
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
FMEA	Modo de falla, efecto y análisis.

MSPAS	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
SGC	Sistema de Gestión de Calidad
Validaciones	Pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso cumple con estándares previstos.

RESUMEN

La industria farmacéutica a nivel global se rige por normativas que permiten el aseguramiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM); para que un laboratorio farmacéutico sea acreditado en cumplimiento con las BPM necesita una certificación y como parte de las certificaciones debe existir una estrategia en el sistema de Gestión de Calidad que permita alcanzar el cumplimiento regulatorio. Como parte de la estrategia principal, en el presente estudio se establecieron los lineamientos principales para llevar a cabo el diseño de investigación de una mejora de la metodología a los procedimientos de validaciones, conforme a la normativa vigente.

Se planteó la problemática principal y objetivos que se pretenden alcanzar con base en la estrategia de negocio que propone la empresa en dónde se desarrollará el presente estudio; parte de la estrategia implica la certificación tanto nacional como internacional. Se definió el problema principal mediante la elaboración de un árbol de problemas en dónde se establece cada uno de los objetivos a alcanzar y dar solución a la problemática definida con la ayuda de la revisión bibliográfica para buscar e implementar soluciones.

Con base en lo revisado en la bibliografía y referencias se plantean las respuestas a las preguntas propuestas para dar solución al problema, se definió una metodología para la categorización de las variables y las técnicas de obtención de dichas variables con las cuales se generarán los datos para el sustento de los objetivos que se pretenden alcanzar; dichos objetivos se derivan de las preguntas definidas a partir de la matriz de coherencia.

El presente protocolo establece los objetivos para la propuesta de investigación, establece la metodología y técnicas de análisis de la investigación, con las cuales se dará solución al problema principal, a través del cumplimiento de los objetivos planteados para poder definir una metodología para validaciones de procesos que permita minimizar los hallazgos y observaciones en auditorias de certificación.

1. INTRODUCCIÓN

La industria en dónde se realizará el presente estudio, a manera de expandir el mercado hacia países como México, Colombia y Perú ha establecido estrategias para abrir mercado en cada uno de estos países, como resultado la farmacéutica debe ser sometida a distintas inspecciones por parte de las autoridades sanitarias de cada país a dónde piensa expandirse; cada país maneja normativas y guías para certificación de BPM y estas normativas y guías se establecen con base en los informes emitidos por la Organización Mundial de la Salud; es por ello que el sistema de gestión y cada uno de los procesos que conforman la parte de aseguramiento de calidad deben estar alineados con cada una de esas normativas.

En el presente diseño se detalla la problemática principal que se pretende resolver con el desarrollo de la investigación y las propuestas de solución, los objetivos planteados surgen del análisis realizado con herramientas como un árbol de problemas y matriz de coherencia. La línea de investigación está enfocada a la implementación de un modelo de calidad: Implementación de herramientas de análisis de riesgo, se considera una mejora en la gestión de control de calidad.

Se espera presentar los resultados de este estudio en ejercicios de certificación tanto nacional como internacional, y así minimizar los hallazgos y observaciones críticos, de tal manera que la empresa pueda obtener los certificados de BPM conferidos por las autoridades sanitarias de México (COFEPRIS) Colombia (INVIMA), Perú (DIGEMID) y Guatemala (MSPAS).

2. ANTECEDENTES

En Guatemala existen diversas farmacéuticas enfocadas en la fabricación y comercialización de productos medicinales, en términos comerciales existe una necesidad de ampliar el mercado y de manera consecuente hacerlo internacionalmente; para poder comercializar de manera internacional es necesario conocer el panorama regulatorio de otros países, de tal manera que surge la necesidad de aplicar las guías y normas en dónde se abarcan diseños y metodologías para cumplimiento de las BPM.

Algunos trabajos ejecutados muestran algunas alternativas para establecer una metodología que se adapte a los requerimientos de cada línea de fabricación, que se apeguen a la normativa vigente y aseguren a la correcta ejecución de los programas de validación para los procesos de limpieza y desinfección basándose en modelos para la gestión de los riesgos, acorde a las normativas vigentes:

Leandro, (2021) implementó la metodología DMAIC y planteó un procedimiento estándar junto a herramientas de trabajo, plantillas FMEA y aplicación de procesos estudiados para detectar fallas en los procesos, puntos críticos de procesos y desarrolló una estrategia de control que permite enfocar la atención en etapa del proceso que requieren más controles. Concluyó que los procesos de evaluación de riesgos son metodologías sistemáticas e integrales que son útiles para la evaluación de procesos.

Moreno (2021) describe algunos modelos para la gestión de riesgos que podrían ser aplicados a procesos en industrias dedicadas a la manufactura de medicamentos, planteó que algunos modelos asociados con procesos en la

manufactura de medicamentos pueden ser interpretados a través de normas como la NTC-ISO 31000 y la ICH-Q9, efectos de falla y clasificación de riesgos.

Fernández, *et al.*, (2020). Describen modelos de gestión de riesgos que pueden ser aplicados a procesos en la industria farmacéutica, plantearon que los modelos asociados a procesos en la fabricación de medicamentos pueden ser analizados y gestionados a través de la NTC-ISO 31000 y la ICH-Q9, análisis de efectos de falla y clasificación de riesgos.

En su trabajo de graduación Ugarte y Orccosupa, (2020). Realizaron una validación para los procedimientos de limpieza en equipos para la manufactura de líquidos orales en una planta de producción de fármacos, desarrollaron la validación bajo el criterio de determinación del producto más difícil de limpiar, denominado como peor caso, para garantizar con el respaldo de un análisis de riesgos que la mecánica de limpieza ejecutada no representa riesgos de contaminación cruzada.

Bravo y Quevedo (2019), diseñaron y aplicaron matrices de gestión de riesgo para validar los procesos de envasado aséptico de soluciones inyectables. Realizaron el diseño del envasado aséptico simulado mediante la aplicación de la matriz de riesgo para la determinación de peor caso, matriz de tiempos de procesos asépticos simulados y matrices de modo y efecto de falla.

Cárdenas, (2019), llevó a cabo un estudio descriptivo con enfoque a la integración del sistema de calidad con las BPM, la gestión de riesgo concluyendo la gestión de riesgos puede ser soportada por una buena gestión del conocimiento, también concluye que la gestión para el riesgo es un impulsor del cumplimiento de objetivos organizacionales y objetivos de calidad enfocados a procesos de manufactura en farmacéuticas.

Chiquitó (2018), realizó una propuesta de un plan para implementar un SGC basado en normas ISO 9001:2015 para desarrollar tabletas; concluyendo que un manual estructurado con base en la normativa podría llegar a incluir diagramas para procesos, listas de información y parámetros que permitan una estandarización de un SGC enfocado en el desarrollo de productos.

Álvarez (2017), con base en los análisis desarrollados en su trabajo de graduación, en donde propuso análisis de riesgos para evaluar el impacto del diseño de la planta en los productos enfocándose en el grado de contaminación que pueda existir a causa de dichos diseños. En conclusión, propone que se deben definir puntos críticos de control, establece también que el diseño de la planta es adecuado para el desarrollo del proceso, lo que significa que no representa un riesgo potencial de contaminación al producto.

Cobo, Baurne y Vega (2017), plantearon un estudio para implementar la guía ICH-Q10 en la industria farmacéutica; concluyendo que es posible garantizar la efectividad y confiabilidad de los procesos en función de la calidad. El análisis de riesgos les permitió establecer un criterio preventivo aplicado a las actividades de producción de la empresa.

Rezquellah (2015), desarrolló una metodología para implementar en una validación de limpieza en una planta piloto, en donde aplicó herramientas para análisis de riesgos enfocados en la guía ICH-Q9, a partir de esta seleccionó los equipos por estudiar, estableció en sus resultados que el diseño y metodología propuesto verifican la eficacia de los procedimientos de limpieza.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente las exigencias de los organismos reguladores de las buenas prácticas de manufactura han aumentado conforme se actualizan los informes emitidos por la Organización Mundial de la Salud, con el fin de asegurar la calidad y consistencia de los productos farmacéuticos; las autoridades sanitarias de cada país hacen mucho énfasis en el programa de validación de limpieza que puede llegar a ser auditado especialmente con la validación de los procedimientos de limpieza de los equipos de producción. Las autoridades de cada país han establecido reglamentos y normativas basados en las guías emitidas por la FDA orientados al aseguramiento de la calidad con el objetivo de que los productos obtengan una aceptación internacionalmente.

En consecuencia, las industrias farmacéuticas con la finalidad de acreditar sus plantas de producción requieren de metodologías que se apeguen a los requerimientos de las normativas y que aseguren la correcta ejecución del programa de limpiezas y desinfecciones y por ende la validación de dichos procedimientos.

- Contexto general

Una validación de procedimientos de limpieza en las plantas de manufactura de medicamentos que se apegue a la normativa y que tenga una metodología bien estructurada y estandarizada, es esencial para el cumplimiento regulatorio de las buenas prácticas de manufactura, no solo por regulaciones del ministerio de salud de Guatemala sino también por las regulaciones en otros países. En la empresa en dónde se desarrollará este estudio se tiene un sistema

de gestión que se apega a la normativa vigente según los informes de la OMS y la FDA, todo esto con la finalidad de dar cumplimiento regulatorio y de esta manera asegurar la continuidad del negocio.

Para la continuidad del negocio, la empresa de producción de medicamentos situada en el departamento de Guatemala, ha optado por someterse a acreditaciones internacionales como INVIMA, DIGEMID y COFEPRIS, así como la acreditación del MSPAS; sin embargo en los procesos que sustentan o defienden las auditorías se han encontrado hallazgos críticos por falta de una metodología estandarizada, uno de estos procesos observados como críticos son los procedimientos de validación de procesos de limpieza y desinfección desactualizados, lo que implica un incumplimiento normativo.

- Descripción del problema

Conforme se realizan nuevos estudios y surgen las actualizaciones en normas e informes concernientes a las buenas prácticas de manufactura, surgen también nuevas metodologías y propuestas aplicables a los requerimientos de cada planta de producción. Con la finalidad de hacer más eficiente la validación de limpieza se pretende establecer una mejora a la metodología que pueda ser aplicable en cualquier condición de trabajo y también que asegure el cumplimiento con las normativas vigentes. También se pretende establecer un modelo de gestión de riesgos aplicados a los procedimientos de validación de procesos de limpieza y desinfección a partir de la estandarización de la metodología, así como también a las validaciones existentes, para que se cumpla el requerimiento normativo.

- Formulación del problema

Ante el incremento de los hallazgos y observaciones críticas a las validaciones de procesos de limpieza y desinfección, es necesario realizar una mejora a la metodología existente, de manera que se apege a las normativas actuales con base en los informes de la OMS y las guías de la FDA.

- Pregunta central

¿De qué manera se pueden minimizar los hallazgos y observaciones críticas en las validaciones de limpieza y desinfección para cumplir con la normativa y mantener las certificaciones nacionales e internacionales de BPM de una empresa farmacéutica?

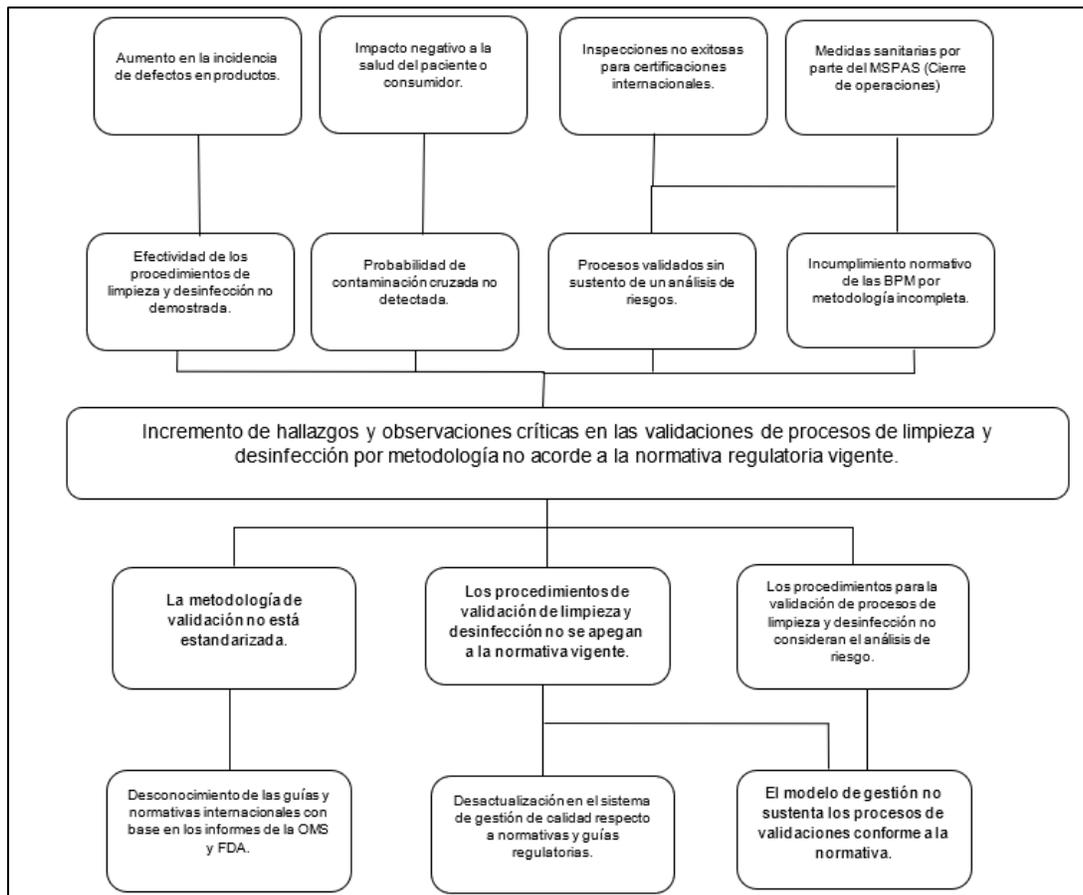
- Preguntas auxiliares

Para responder a esta interrogante se deberán contestar las siguientes preguntas auxiliares:

- ¿Qué se puede hacer para asegurar el cumplimiento normativo de las BPM para evitar medidas sanitarias en la farmacéutica?
- ¿Cómo se puede demostrar que los procedimientos de limpieza y desinfección en la empresa farmacéutica son efectivos?
- ¿De qué manera se puede detectar la probabilidad de contaminación cruzada en los equipos de fabricación y salas, después de ejecutados los procedimientos de limpieza y desinfección?

- ¿Cómo se puede minimizar el impacto de los procesos de limpieza y desinfección validados sin sustento de análisis de riesgos en las auditorías de certificación?

Figura 1. **Árbol de problema**



Fuente: elaboración propia.

- Delimitación del problema

Como plan estratégico, la farmacéutica tiene entre sus objetivos acreditar todas sus plantas de producción, esto incluye los procesos que se llevan a cabo en las líneas de fabricación de medicamentos sólidos. Para poder obtener las certificaciones de los entes reguladores como INVIMA, DIGEMID, COFEPRIS y MSPAS, es necesario establecer planes de acción, entre estos planes se encuentra la mejora a los procedimientos ejecutados por parte del área de validaciones, entre estos procedimientos se encuentran las validaciones de procesos de limpieza y desinfección.

Previo a recibir las auditorias, se realizará la mejora a las metodologías implementadas en el área de validaciones, para fines de este estudio se llevará a cabo la mejora en la metodología para la validación de procedimientos de limpieza y desinfección y se desarrollará en la planta de producción de medicamentos sólidos.

Con base en el estudio de las guías de la FDA, los informes y requerimientos de la OMS y las normas correspondientes a cada país, se llevará a cabo el desarrollo de un modelo de gestión de riesgos que puede ser aplicado a las validaciones existentes y a las nuevas validaciones.

Lo descrito con anterioridad asegura que las acreditaciones serán exitosas y se pretende disminuir el número de hallazgos y observaciones críticas, de esta manera se asegura el cumplimiento normativo y el mantenimiento de las buenas prácticas de manufactura.

4. JUSTIFICACIÓN

La línea de investigación del presente estudio está enfocada a la implementación de un modelo de calidad, implementación de herramientas de análisis de riesgo, se considera una mejora en la gestión de control de calidad debido a que se propone realizar una mejora a la metodología para validación de procesos de limpieza y desinfección ya existente; se debe tener en cuenta que el área de validaciones pertenece al área funcional de calidad y certificaciones en una planta de producción de medicamentos.

Con el presente trabajo se pretende establecer una mejora y estandarización de la metodología para las validaciones de los procedimientos de limpieza y desinfección ya existente, con base en un modelo de gestión de riesgos se puede llegar a establecer la efectividad de los procedimientos a través de la probabilidad de falla. Con la mejora a la metodología se puede llegar a minimizar los hallazgos y observaciones y de esta manera estar en cumplimiento regulatorio con base en las normas mexicanas, colombianas, peruanas y guatemaltecas.

En Guatemala y en los países como México, Colombia y Perú no se tiene establecida una metodología para desarrollar una validación de procedimientos de limpieza, cada metodología propuesta se desarrolla con base en criterios generales apegados a las guías de cada país; sin embargo la validación de procedimientos de limpieza y desinfección representan un punto importante mencionado en los informes de la OMS, por lo tanto, cualquier metodología que no asegure la correcta verificación y efectividad de dichos procesos es motivo de

hallazgo y observación crítica, que puede llegar a impactar de manera negativa a la cadena de suministros y continuidad del negocio.

5. OBJETIVOS

5.1 General

Proponer una mejora a la metodología para la validación de limpieza y desinfección alineada a la normativa vigente en una planta de producción de medicamentos y establecer la efectividad de los procedimientos para cumplimiento regulatorio.

5.2 Específicos

- Estructurar y definir una metodología lógica y secuencial que permita identificar los parámetros críticos del proceso a través de un modelo de gestión de riesgos para identificar el impacto en la calidad de los productos.
- Aplicar la metodología mejorada a través de una validación de los procesos de limpieza y desinfección en las líneas de producción para establecer la probabilidad de falla en los procesos de limpieza y desinfección de la línea de producción.
- Implementar el modelo de control de riesgos para reducir la probabilidad de falla y demostrar la capacidad de los procedimientos para detección de parámetros críticos fuera de especificación que puedan afectar la calidad final del producto y establecer la efectividad de estos.

- Integrar un modelo de gestión de riesgos desarrollado para la metodología de validación.

6. NECESIDADES POR CUBRIR Y ESQUEMA DE SOLUCIÓN

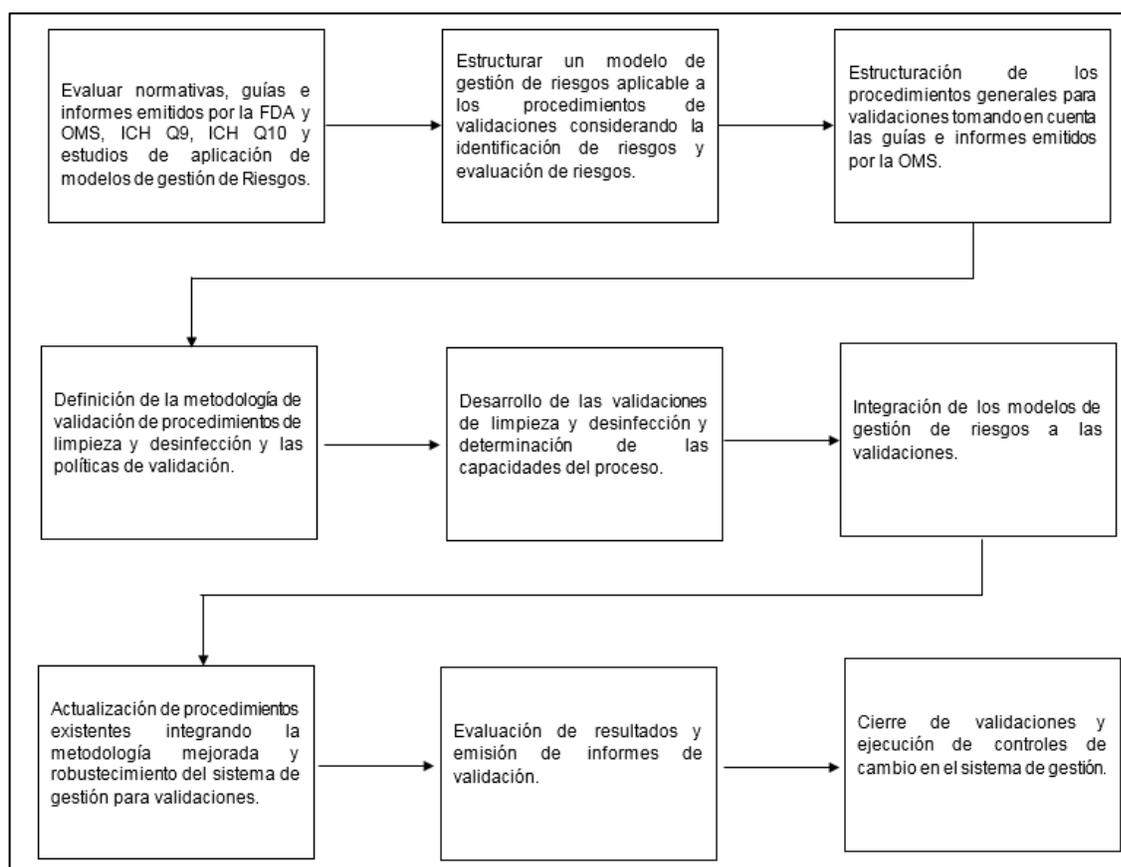
En la farmacéutica en donde se desarrollará el presente estudio se maneja un sistema de calidad enfocado a la expansión del mercado y continuidad de negocio basándose en las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), para ello se somete a inspecciones de certificación por parte de autoridades sanitarias del país y autoridades sanitarias internacionales como lo son México, Colombia y Perú. Cada entidad regulatoria establece su normativa y guías de BPM basadas en los informes oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), por lo tanto, para optar a una certificación se debe cumplir con dicha normativa.

Entre las necesidades que se pretenden solventar con el objetivo principal de beneficiar el proceso de certificación internacional en la farmacéutica, está el poder disminuir los hallazgos y observaciones críticas a procesos de manufactura y demás procesos que impactan de manera directa la calidad del producto; dentro de los requerimientos para poder certificarse está el cumplimiento normativo en todos los procedimientos de validaciones ejecutados, esto implica estandarizar las metodologías de validación existentes.

Por tanto, a través de esta investigación, se pretende realizar una mejora a las metodologías de validación de procedimientos de limpieza y desinfección, para alinear cada una de las validaciones a los requerimientos normativos, y asegurar la correcta verificación de la efectividad en dichos procedimientos y así contribuir al aseguramiento de la calidad del producto. A través de esta mejora, la empresa farmacéutica en donde se desarrollará la investigación pretende alcanzar el objetivo en términos de calidad y certificación en Buenas Prácticas de Manufactura y establecer mejoras al sistema de gestión de Calidad.

En el esquema que se presenta se propone una secuencia para poder dar solución al problema planteado, se detalla la metodología por seguir durante el desarrollo del presente diseño de investigación.

Figura 2. **Esquema de solución**



Fuente: elaboración propia.

7. MARCO TEÓRICO

La industria de manufactura de medicamentos constituye una de las mayores fuerzas de la economía global, dicha industria mantiene un enfoque constante para alcanzar objetivos tales como producir y cumplir con estándares que aseguren el bienestar de los consumidores. A nivel mundial la industria de los medicamentos mejor conocida como industria farmacéutica está regulada por requisitos legales que permiten asegurar el cumplimiento de las BPM, así como normas de salud, seguridad y para el medio ambiente, estas normas las establecen las autoridades locales.

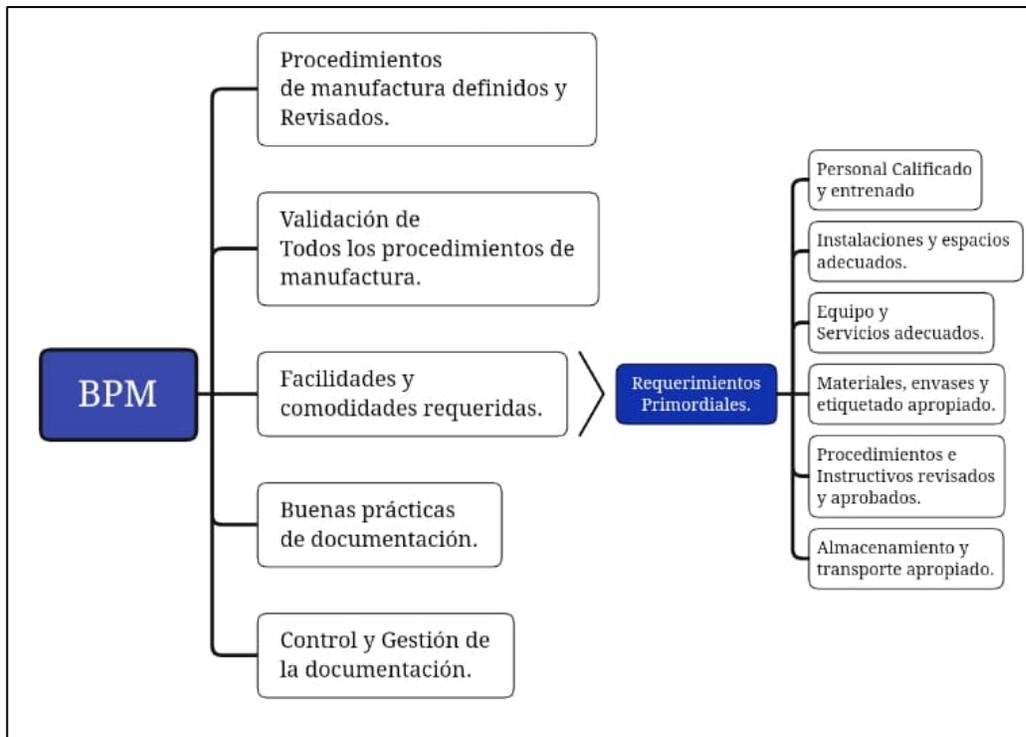
7.1 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

Las BPM consisten en un sistema que garantiza la calidad y se aplica para garantizar que ciertos productos son fabricados acordes a estándares que aseguran la calidad de dichos productos. Las BPM consisten en una serie de principios básicos y generales que tienen por objeto garantizar que cualquier producto de consumo humano sea fabricado en condiciones adecuadas y sanitarias, esto aplicable a la industria de alimentos y a la industria dedicada a la manufactura de medicamentos. (Rezquellah, 2015)

Las BPM llegan a formar parte de la garantía de calidad para asegurar de manera consistente que los productos han sido fabricados y controlados de acuerdo con los estándares de calidad que exigen las autoridades sanitarias de cada país. Existe una relación directa entre las BPM y los procedimientos de manufactura, así como también con los procedimientos de control; de manera

general las BPM presentan requerimientos básicos para su adecuada aplicación, tal como se muestran en el esquema:

Figura 3. **Esquema de requerimientos de BPM**



Fuente: elaboración propia.

7.1.1 **BPM en la Industria Farmacéutica**

En la industria de medicamentos, el correcto cumplimiento de las BPM cumple la función de sistema preventivo o sistema para un control general durante la manufactura de medicamentos. La gestión y el control de la calidad en la manufactura de medicamentos son importantes para poder comercializarlos; las BPM no solo se enfocan en la mejora de los procesos de manufactura, según los informes técnicos de la OMS y algunos lineamientos de la FDA las BPM también deben ser aplicadas a todo tipo de sistemas administrativos.

Las BPM están estrechamente relacionadas con el producto final, permiten asegurar que dichos productos cumplan con especificaciones de naturaleza crítica para la salud de los humanos y en ocasiones de animales; al asegurar un buen manejo de las BPM se asegura que no existan riesgos o errores que pueden llegar a ser perjudiciales para la salud. Derivado de la importancia crítica de las BPM en la industria de medicamentos surge la necesidad de realizar actualizaciones constantes a las guías y normas que se relacionan a la implementación de las BPM.

En Guatemala, las BPM están reguladas por la entidad de gobierno, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), bajo el Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud. De manera similar sucede en otros países, donde utilizan como base y guías los Informes técnicos emitidos por la OMS.

Se definirán entonces las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), como un conjunto de Normas Operativas destinadas a asegurar la Calidad de los medicamentos. (Ponce y Rodríguez, 2012)

7.2 Normatividad relacionada con la industria farmacéutica

Existe una necesidad de cumplir con la normativa sobre BPM, es primordial en la industria farmacéutica que se ejecuten los procesos tal como lo dictaminan los lineamientos en las diferentes guías, normas o reglamentos que en cada país se manejen.

La industria de medicamentos en Guatemala se enfrenta al reto de poder competir nacional e internacionalmente con otros productos y farmacéuticas, por lo tanto, debe considerar distintos factores como demandas de producto y el cumplimiento normativo obligatorio, nacional e internacional. Lograr una alta

calidad en los productos es un indicador de que una empresa de productos farmacéuticos cumple con los requisitos básicos establecidos de las BPM. (Pirir, 2014)

7.2.1 Informes técnicos de la Organización Mundial de la Salud

La OMS, fue creada en 1948 por profesionales de varios países, es un organismo especializado perteneciente a las Naciones Unidas y tiene como función principal el ocuparse de asuntos sanitarios internacionales y salud pública. Los informes de la OMS surgen del trabajo de un grupo de expertos internacionales que se reúnen para tratar diversos temas, en relación con la salud, entre estos temas está los aspectos relacionados con la calidad y especificaciones de los medicamentos, también con todo lo relacionado a dicha industria.

El primer informe oficial que publicó la OMS es el informe 32, fue en el año 1992 que finalmente después de diversas revisiones que datan del año 1967 se presentó el informe 32 titulado: Prácticas adecuadas de medicamentos. En el informe 32 se incluyó en el Anexo I varios temas de importancia relevante como la validación y los conceptos referentes a las áreas limpias.

Los informes técnicos de la OMS han sido actualizados a partir de la fecha de publicación del primer informe, en Guatemala el MSPAS utiliza el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) como guía para verificación de las BPM en los laboratorios productores de fármacos del país, este reglamento se detalla con base en el Informe 32 de la OMS y certifica a las industrias productoras de medicamentos bajo este informe.

7.2.2 Guías FDA

La FDA (*Food and Drug administration*) es la responsable de velar por la salud pública, garantiza la seguridad, eficacia y protección respecto a los medicamentos fabricados para humanos y veterinarios, así como también para productos biológicos y dispositivos médicos, también garantiza la seguridad en los suministros de alimentos, cosméticos y productos que emiten radiación en Estados Unidos.

La primera Ley de alimentos y medicamentos fue publicada en 1906, desde esa época la FDA ha establecido lineamientos y estandarizado muchos procesos a fin de llevar a cumplimiento las BPM; es por ello por lo que muchas entidades regulatorias toman los formatos y las guías que establece la FDA para estandarizar y regular el mercado de los medicamentos. Los informes de la OMS están estrechamente relacionados con muchos lineamientos que plantea la FDA, también así las guías que esta institución pública.

El enfoque principal de la FDA en toda normativa escrita que ha emitido es indicar los resultados que debe alcanzar un proceso de fabricación, no los métodos para alcanzar estos resultados, sin embargo, sugiere los métodos y técnicas basándose en los estudios establecidos por la Farmacopea americana; la FDA establece qué se debe hacer, pero no establece de manera oficial cómo hacerlo.

Debido a que la FDA marca un importante precedente en las BPM se encuentra en el más alto de los niveles para poder ser una agencia que audita y acredita a los laboratorios farmacéuticos, con el objetivo de poder comercializar medicamentos en el extranjero, y al ser una entidad de alto prestigio, muchos laboratorios han optado por seguir las guías de la FDA para poder estar en

cumplimiento con las BPM. La utilización de este enfoque permite que las tecnologías desarrollen procesos que puedan alcanzar eficazmente las metas y objetivos deseados por la Agencia.

7.2.3 Norma Oficial Mexicana (NOM-059)

La Norma Oficial Mexicana (NOM) 059 es una regulación técnica obligatoria y tiene como finalidad establecer característica que debe tener un proceso cuando este implica un riesgo para la salud humana, dichos procesos se refieren a procesos pertenecientes a la industria de manufactura de medicamentos en donde el tema crítico es el cumplimiento de estándares y el cumplimiento de la calidad de los medicamentos.

La NOM tiene como base al Informe 45 de la OMS, cada norma es aprobada por un comité de prevención y control de enfermedades y es actualizada a cada cinco años. La importancia de la Norma Oficial Mexicana en la industria farmacéutica en Guatemala, se basa en el hecho de que para comercializar en México los medicamentos producidos en el país, es necesario cumplir con los reglamentos descritos en la NOM, sin este cumplimiento el gobierno mexicano representado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), no emite la certificación que acredita a los laboratorios como productores que cumplen con las BPM y requerimientos mexicanos.

7.3 Validaciones en la industria farmacéutica

Se considera que para una correcta manufactura de medicamentos se requiere el cumplimiento de las BPM, las cuales están conformadas por normas que establecen estándares y requisitos importantes que deben ser cumplidos por

la industria de medicamentos en general, de manera que se satisfagan los criterios de calidad requeridos a fin de proteger la salud del consumidor.

A nivel farmacéutico las validaciones son un requisito que actualmente solicitan las regulaciones nacionales e internacionales, Validaciones siempre constituye un factor auditable en las inspecciones sanitarias, por lo tanto, se convierte en un elemento esencial y prioritario dentro de la industria de medicamentos. (Martínez, 2021)

Validaciones es un factor normativo muy importante, debido a que la ausencia de los procedimientos de validaciones puede llegar a afectar el sistema de que asegura la calidad de los productos; la FDA exige que se validen todos los procesos de manufactura y todos aquellos otros procesos que se ven involucrados en el procesamiento de medicamentos o sustancias farmacéuticas. La definición que da la FDA para la validación de procesos es establecer pruebas documentadas que proporcionen un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá sistemáticamente un producto que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados. (Signore, 2005)

A continuación, se resumen los diversos beneficios que se tienen al realizar una validación en cualquiera de los procesos concernientes a la manufactura de medicamentos, los beneficios van más allá del cumplimiento regulatorio:

Figura 4. **Beneficios de la validación**

<p>Procesos esbeltos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducir los costos de la no calidad y de evaluación • Centrarse en lo que realmente es crítico • Aumento de productividad 	<p>Estandarización</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procesos consistentes y reproducibles • Procesos integrados • Documentación sistemática • Formas de trabajo armonizadas
<p>Entendimiento del proceso</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación atributo crítico de calidad-parámetro crítico de proceso • Identificación de parámetros clave de proceso • Planteamiento de la estrategia de control 	<p>Mejora continua</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortalecimiento dentro del Sistema de Gestión de Calidad • Optimización de procesos • Disminución de riesgos

Fuente: Martínez (2021). *Guía: Validación de Procesos de Manufactura*.

7.3.1 Validación de procesos

La validación de un proceso consiste en una serie de actividades en las que intervienen diversas acciones, equipos y sistemas diseñados y programados para cumplir con objetivos concernientes a la calidad previamente establecidos. Dado que lo que se requiere es obtener un registro de la reproducibilidad y consistencia de cualquier proceso, este debe estar completamente definido y descrito claramente en forma documental.

La validación de procesos busca establecer y comprobar con respaldo documental que el proceso es uniforme y por consiguiente puede evaluarse la eficiencia y capacidad de cualquiera de los procesos a validar. Los procesos más

fuerres y que poseen una importancia crítica que deben ser validados son los de manufactura y procesos de limpieza y desinfección que se aplican en las plantas de fabricación de fármacos.

Existen tres tipos de validaciones que pueden ser aplicadas a los procesos de manufactura y procesos de limpieza y desinfección; la validación prospectiva, concurrente y retrospectiva o reiterada; la validación prospectiva es la que se aplica en la etapa de diseño del producto, es decir en las pruebas que realiza el área de desarrollo; mientras que la validación concurrente se lleva a cabo durante la producción o en el momento en que el producto se encuentra en el mercado, en la actualidad no es una validación que las autoridades sanitarias aprueben. Por último, está la validación retrospectiva o reiterada, es la que menos se aplica debido a que se debe basar en datos históricos para dar por validado el procedimiento. (Rezquellah, 2015).

7.3.2 Validación de procesos de limpieza y desinfección

Dado que las validaciones son un requisito, tal como se describe anteriormente, las industrias deben manejar un plan maestro de validaciones, en donde contemplen todas las validaciones y calificaciones para poder mantener las Buenas Prácticas de Manufactura y así abarcar la perspectiva de calidad. La validación de limpieza y desinfección es de mayor importancia en la industria de medicamentos, debido a que las plantas regularmente son multiproducto, utilizan las mismas instalaciones y los mismos equipos para la producción de distintos tipos de medicamentos. Algunos IFA son más reactivos y tóxicos y eso incrementa el riesgo de una contaminación cruzada.

Una validación de los procedimientos de limpieza y desinfección ejecutados en una planta farmacéutica tiene como objetivo principal, asegurar

que dichos procedimientos aplicados en la planta están debidamente estructurados, aprobados y aseguran la correcta remoción de residuos, esto permite minimizar la probabilidad en los procesos y la probabilidad de contaminación cruzada.

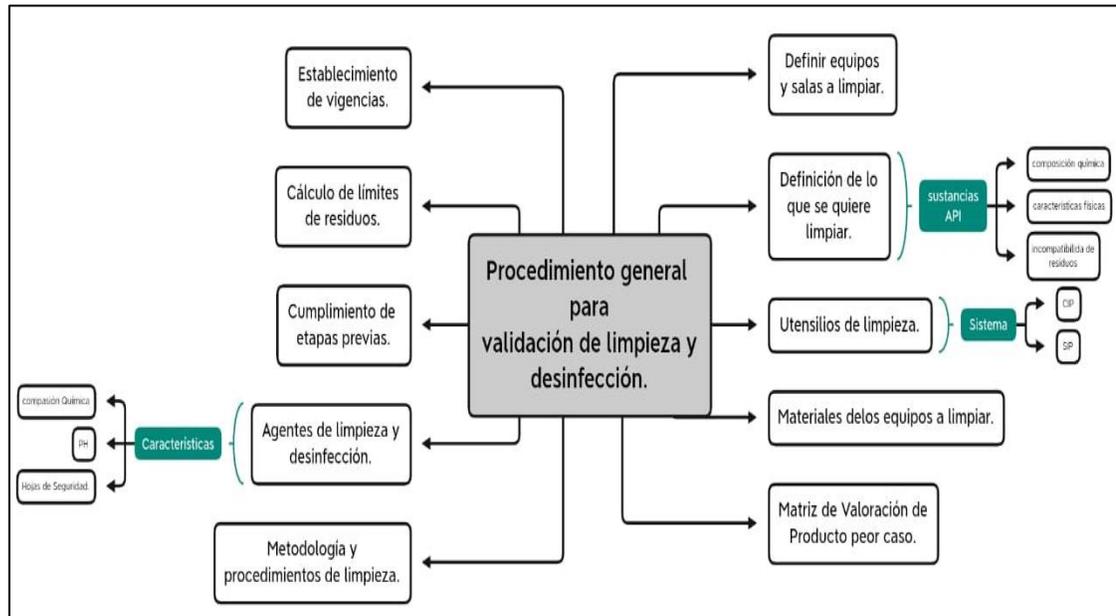
La validación de los procedimientos de limpieza y desinfección consiste en fases consecuentes; una vez definidos dichos procedimientos para los equipos y salas que se ven involucrados en la manufactura de los medicamentos, la validación puede dar inicio. (Martínez, 2021)

Dentro de las fases que abarca una validación de limpieza es importante definir el procedimiento de validación de limpiezas y desinfección, en este procedimiento debe ser detallado todo el tecnicismo y debe estar fundamentado en guías y normativas que avalen la correcta ejecución de la validación.

Para poder establecer e implementar un procedimiento de validación de limpieza y desinfección se debe plantear una serie de cuestionamientos, considerar factores críticos, considerar los riesgos y las bases normativas para poder alinear las validaciones a la perspectiva de calidad y a la gestión de la correcta documentación acorde a las normativas.

Una metodología de validación de procedimientos de limpieza y desinfección considera el siguiente esquema:

Figura 5. **Requisitos mínimos para la metodología de validación de limpieza y desinfección**



Fuente: elaboración propia.

El diagrama anterior detalla una serie de requisitos mínimos para estructurar un procedimiento para validar la limpieza y desinfección en una planta de producción de medicamentos, basándose en una metodología acorde a los requerimientos normativos a los que se rigen las autoridades sanitarias del país. El cumplimiento normativo parte inicialmente de la estructura y documentación, en cada uno de los procedimientos que apliquen al mantenimiento de las BPM debe considerar la claridad de los establecido.

Durante el desarrollo de una validación, es de mucha importancia documentar de manera clara los parámetros críticos de todo proceso, en este caso, el proceso de limpieza y desinfección aplicado a superficies de equipo y salas de manufactura y su vinculación al cumplimiento de objetivos de la limpieza y validación, los parámetros que deben tomarse en cuenta primordialmente son

el tiempo de contacto de las superficies con el agente de limpieza y desinfección, temperaturas, presión de salida del agua de enjuague, entre otros. Las salas deben estar clasificadas y calificadas, de manera que se asegure que el entorno en el que se desarrollará el estudio de validación de procedimientos para la limpieza y desinfección es el adecuado.

Los procedimientos y metodologías para la validación de limpieza deben considerar factores que estén en cumplimiento con la normativa vigente y deben asegurar la correcta remoción de residuos. La ejecución de la validación de limpieza y desinfección se realiza de manera secuencial y se divide en fases, cada una de estas ejecutadas una vez finalizada la anterior. Las fases secuenciales se ilustran en el siguiente diagrama:

Tabla I. **Etapas de validación de limpieza y desinfección**

ETAPAS DE LA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN	
ETAPA DE INVESTIGACIÓN	Determinación del alcance, Recopilación de información, Agrupamiento de productos, selección de Producto trazador, Determinación de Límites de aceptación, Establecimiento de métodos de análisis, Elaboración del Protocolo de validación.
ETAPA DE ACCIÓN	Revisión de procedimientos e instructivos, Toma de muestra, Análisis de muestras, Criterios de aceptación.
ETAPA DE ELABORACIÓN	Elaboración del informe de validación, consideraciones generales.

Fuente: elaboración propia.

7.3.3 Capacidad de los procesos de validación

La capacidad de los procesos que se llevan a cabo para la limpieza y desinfección puede utilizarse para la evaluación de la probabilidad de

contaminación cruzada o probabilidad de falla de los procesos de limpieza y desinfección que se aplican en una planta de manufactura de medicamentos al momento de realizar la limpieza de equipos, salas y utensilios. Se puede desarrollar una escala basada en la medición del riesgo en la recuperación por muestreo de los insumos farmacéuticos a limpiar, dicha escala se puede basar en la capacidad del proceso.

La escala de medición de riesgos y la capacidad de los procesos puede utilizarse para evaluar los resultados de los muestreos realizados durante la validación o para el mantenimiento del estado validado de las validaciones existentes para todo tipo de limpieza que se aplique en la planta de manufactura.

La capacidad del proceso (CP) se define como una comparación directa de la dispersión de los datos del proceso es decir su variabilidad contra la dispersión del límite de especificación para dicho proceso; la capacidad de un proceso representa la medida en que se ajustan los datos a las especificaciones del proceso. (Walsh, 2017)

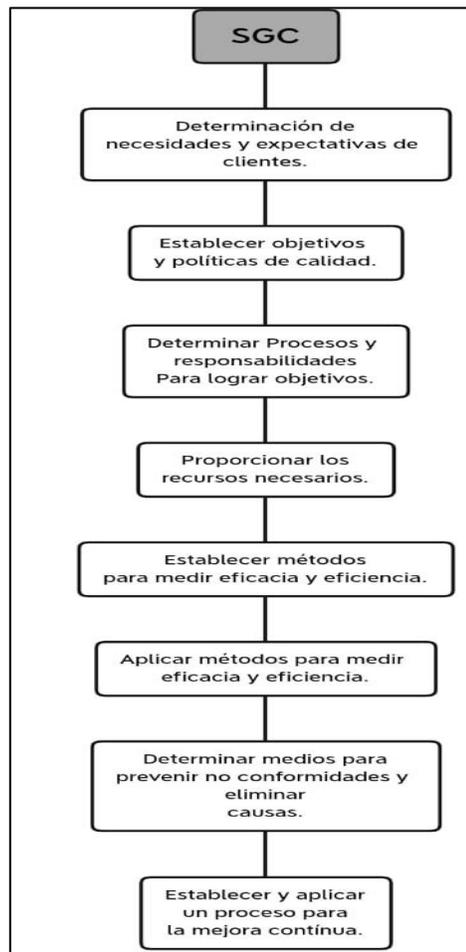
7.4 Sistema de gestión de calidad (SGC)

Un SGC se define como un conjunto de procedimientos que detallan de forma ordenada todos los procedimientos que se llevan a cabo en la manufactura de medicamentos, así como todos aquellos procedimientos involucrados para verificar las especificaciones y cumplimiento de calidad. (Martínez, 2016)

Implementar un SGC implica cambios organizacionales, cambios de tipo económico; los sistemas de gestión de calidad son funcionales para crear una cultura de calidad con beneficios no solo para la organización sino para el cliente que es el consumidor de los productos.

El desarrollo de un SGC debe estar conformado por etapas, así la organización generará una alta confianza para la capacidad de sus procesos y la calidad de los productos, permite crear un entorno para la mejora continua, las etapas que deben conformar el desarrollo de un SGC se detallan a continuación:

Figura 6. **Etapas de implementación de un SGC**



Fuente: elaboración propia.

7.4.1 Estrategias de certificación

La estrategia de certificación de la empresa farmacéutica debe estar acorde a la visión, misión y políticas de calidad de la organización, a partir de ello es posible establecer objetivos que beneficien a la organización. Entre los objetivos principales que tiene una farmacéutica está siempre ampliar el mercado, según las capacidades de la organización será el alcance que tendrá para cubrir nuevos mercados o demanda existente.

Como parte de estrategias se conoce la expansión de mercado, esta implica abarcar mercados extranjeros; las certificaciones por parte de autoridades sanitarias son la mejor estrategia para abrir mercado en otros países. La industria farmacéutica se rige por el certificado de BPM que otorga cada autoridad sanitaria para poder operar.

En Guatemala, las plantas y laboratorios farmacéuticos operan bajo la supervisión del MSPAS, en México la autoridad sanitaria que otorga la certificación es COFEPRIS, en Colombia es INVIMA y en Perú es DIGEMID, como parte estratégica la empresa plantea el objetivo de expandirse a cada uno de estos países, lo que implica someter a la organización a las inspecciones de auditoria para acreditar al laboratorio en cada uno de estos países.

El cumplimiento de las certificaciones implica un robusto SGC con base en cada normativa y guías a las que se rige cada autoridad sanitaria, implementar este sistema significa una mejora continua para la empresa.

7.4.2 Estrategia organizacional para validaciones

Una estrategia organizacional bien definida puede llegar a impactar en todas las áreas de la organización, sin embargo las estrategias de expansión de mercado no solo involucran la inversión monetaria, sino que también cuentan con toda la estrategia que plantea el SGC; las estrategias de expansión de mercado pueden incluir auditorías para certificaciones en donde el área funcional de validaciones juega un papel importante, puesto que emite toda la evidencia documental de que los procesos cumplen con estándares y especificaciones.

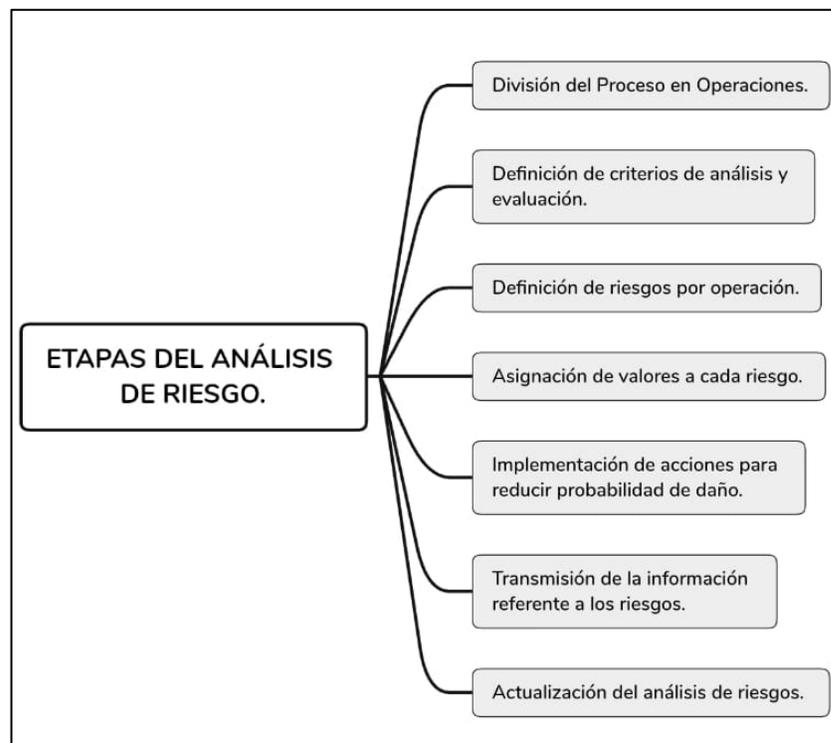
Como base fundamental, el área de validaciones debe cumplir con un Plan Maestro de Validaciones, documento que debe cumplir con los lineamientos normativos y el mismo es objeto de auditoría; de aquí parte la estructura documental, pruebas, evaluaciones y verificaciones que sirven como sustento para las inspecciones de certificación por parte de cada autoridad sanitaria. Por tanto, el área de validaciones debe presentar con detalle y consistencia todos los procedimientos en cumplimiento con la normativa vigente.

7.5 Gestión de riesgos

Dentro de las exigencias para la industria de medicamentos están las BPM y la Gestión de riesgos, estas deben pertenecer a un sistema de gestión de calidad integrado. Para garantía de la calidad del producto, es necesario enfocarse en la gestión de riesgos, una gestión de riesgos en la calidad permite controlar los posibles problemas de calidad que pueden presentarse en cada etapa de los procesos, la implementación de una gestión para los riesgos, de manera implícita mejora la toma de decisiones al momento de surgir cualquier problema. (Martínez, 2021)

Una gestión de riesgo se puede desarrollar no solo para un proceso de manufactura, sino que también puede ser implementado en los procesos de validación de limpiezas y desinfección, la gestión de riesgos puede llegar a desarrollarse a través de una metodología de análisis de riesgo, y esta se detalla en etapas consecuentes, como se presenta a continuación:

Figura 7. **Etapas del análisis de riesgos en gestión de calidad**



Fuente: elaboración propia.

Un aspecto relevante de las BPM del último siglo es que la FDA adoptó la orientación basada en el riesgo, realizó un estudio piloto en el año 2005 en el que incluye modelos de clasificación de riesgos. Los modelos se basan en los riesgos potenciales, evaluación de las jerarquías de riesgos y el método de filtrado de estos.

Esta propuesta por parte de la FDA se enfoca en el cálculo de los potenciales ponderados para tres componentes que representan un alto nivel de riesgo, siendo estos el riesgo del producto, riesgo de instalación y proceso. Los modelos de calificación de riesgos se pueden desarrollar con base en el establecimiento de una correlación entre los controles potenciales de riesgo proyectados y datos recopilados, además se agregan ponderaciones de factores de riesgo. (Leandro, 2021)

Para garantizar que se cumplen los objetivos de calidad, se debe desarrollar una estrategia de control que puede detallarse como se presenta en la imagen:

Tabla II. **Estrategias de control**

ESTRATEGIAS DE CONTROL					
	Controles Procesales	Requisitos Técnicos	Controles paramétricos	Controles en proceso	Ensayo analítico
	Definición de pasos procesales y su orden.	Límites definidos en instalaciones y equipos.	Límites en los parámetros del proceso.	Análisis de flujo de procesos Vs. límites de control.	Ensayo analítico y especificaciones de insumos y productos aislados.

Fuente: Leandro (2021). *Implementación de un sistema de evaluación de riesgo en una industria farmacéutica aplicando la herramienta FMEA (Failure mode effect and analysis) como instrumento para determinar los atributos de calidad en la evaluación de procesos.*

La FDA define a la Gestión de riesgos como un programa de seguridad estratégico diseñado para disminuir el riesgo del producto mediante el uso de una o más intervenciones o herramientas. (Leandro, 2021)

7.5.1 Conferencia internacional sobre armonización (ICHQ)

La Conferencia Internacional sobre Armonización ICH es un organismo internacional que desarrolló una serie de normas, entre ellas ICH-Q8, ICH-Q9 e ICH10; este organismo trata los requisitos técnicos para llevar a cabo los registros de los productos farmacéuticos, su objetivo principal es alcanzar la calidad; este organismo está conformado por autoridades reguladoras y las industrias de medicamentos de Europa, Japón y Estados Unidos. (Pirir, 2014)

La industria de manufactura de fármacos se ha ido desarrollado a través del tiempo y se ha adaptado a las innovaciones que plantea la normativa, esto incluye el desarrollo de productos, implementación de SGC y gestión de riesgos. Como resultado surge el desarrollo de herramientas que benefician y respaldan la calidad durante la fabricación de los medicamentos, estas herramientas ayudan de manera sistemática a la identificación, análisis y prevención de problemas y contribuyen a la mejora de los procesos. (Leandro, 2021)

7.5.2 ICH-Q8

La guía ICH-Q8 se enfoca en la calidad del diseño de productos farmacéuticos, en donde se plantea que los procesos deben ser sometidos a la evaluación sistemática en donde una evaluación de riesgos se utiliza para distinguir aspectos críticos de un proceso y materiales que representan un riesgo para la calidad comparados con los que presentan un riesgo moderado o alto. (Leandro, 2021)

7.5.3 ICH-Q9

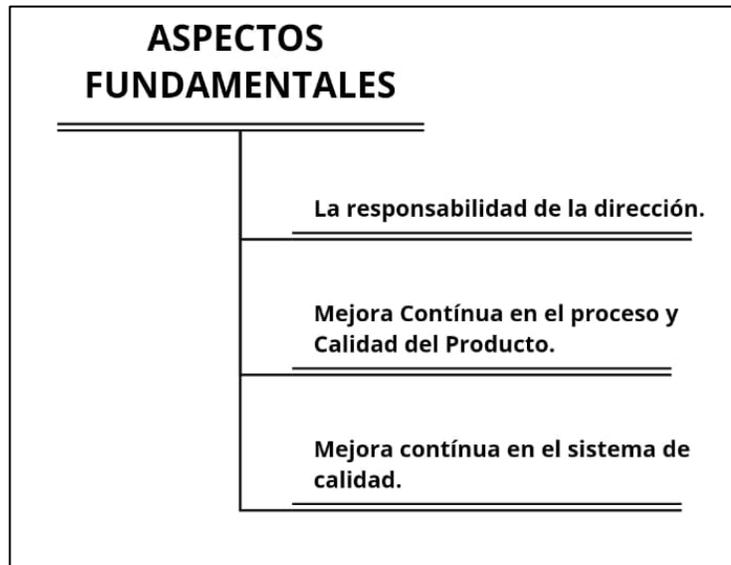
A diferencia de la guía anterior, la ICH-Q9 plantea evaluaciones de riesgos a través de la determinación de y combinación entre las probabilidades de que ocurra un daño y la gravedad que puede llegar a provocar este daño, la identificación de peligros respaldada por la evaluación de los riesgos y el análisis asociado a la exposición a peligros. El cumplimiento de la ICH-Q9 es de carácter obligatorio, dictaminado por algunas entidades reguladoras.

7.5.4 ICH-Q10

La guía ICH-Q10 suele ser una de las más importantes de la ICH, en esta guía se describe la manera en cómo debe ser un sistema de calidad en la industria, de manera que se logre alcanzar niveles altos de efectividad en el campo farmacéutico. A pesar de que esta guía es de mucha importancia, algunas autoridades reguladoras dejan su aplicación como opcional, sin embargo, la empresa puede optar por algunos elementos que se presentan en esta guía. (Pirir, 2014)

La guía ICH-Q10 propone sistemas de calidad basados en 3 aspectos fundamentales, como se muestra a continuación:

Figura 8. **Aspectos fundamentales propuestos por la ICH-Q10**



Fuente: elaboración propia.

7.5.5 Herramientas para el análisis de riesgos

Existen diversas herramientas y metodologías para la aplicación del análisis de riesgos, entre las más utilizadas en las industrias farmacéuticas, están el modo de fallo y análisis de efectos (FMEA), análisis de riesgos y control de puntos críticos (HACCP), análisis por árbol de fallos (FTA), análisis modal de fallos, efectos y su criticidad (FMECA), Análisis de peligros de operatividad (HAZOP), análisis preliminar de peligros (PHA). En la industria se puede hacer uso de cualquiera de las herramientas mencionadas, éstas han sido clasificadas como herramientas reconocidas para la gestión de riesgos.

La herramienta FMEA es una de las más utilizadas en la industria farmacéutica, su aplicación se basa en la identificación de peligros y probabilidades de ocurrencia; catalogada como una herramienta para la prevención e identificación de fallos potenciales de un proceso o sistema; su está

en función de una metodología basada en el conocimiento del proceso que permite una gestión de procesos compleja. (Rezquellah, 2015) El FMEA no es aplicable únicamente a procesos, puede ser implementado en equipos e instalaciones.

La metodología FMEA representa combinaciones de métodos cuantitativos y cualitativos, generalmente se asocia a ocurrencias, severidades y probabilidades de detección; el FMEA presenta una escala de ponderación de riesgos asociados, segmenta el análisis en pasos manejables. Con este tipo de modelo se puede priorizar el riesgo y monitorear la efectividad del control. (Moreno , 2021)

El FMECA es similar al FMEA, considera la importancia de las consecuencias de fallos, la probabilidad de ocurrencia y la detectabilidad, se clasifica como un análisis modal de fallos, efectos y criticidad; en este tipo de análisis es importante considerar todas las especificaciones del proceso, esta herramienta resulta ser muy útil para minimizar riesgos.

7.5.6 Análisis de riesgo en validaciones

La gestión de riesgos en la industria farmacéutica es fundamental en el desarrollo de procesos y actividades varias, permite optimizar procesos y garantizar la calidad de los productos a través del control, valoración y revisión continua de los riesgos. El sistema de gestión de riesgos puede ser aplicado al plan maestro de validaciones, procedimientos de calificación de sistemas críticos, calificación de equipos, procedimientos de validación de limpieza y procedimientos de validación de procesos de manufactura.

El plan maestro de validaciones es el documento general que detalla y define todos los procedimientos a desarrollar en un área de validaciones; dicho documento recopila todas las pruebas a ejecutar bajo criterios de validación basados en las normativas, por lo tanto, lo extenso que puede llegar a ser debido a todas las actividades que en él se detallan puede dar lugar a errores o fallos; de allí es en donde parte la necesidad de aplicar, desarrollar e implementar una gestión de riesgos funcional.

El análisis de riesgos aplicado a los procedimientos de limpieza y desinfección a través de la validación consiste en seguir cada uno de los pasos de los procedimientos para poder identificar puntos críticos que puedan llegar a generar fallas; el análisis puede ser basado en la severidad a través de puntuaciones, la probabilidad de ocurrencia y la detectabilidad. (Rezquellah, 2015)

8. PROPUESTA DE ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

LISTA DE SÍMBOLOS

GLOSARIO

RESUMEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

OBJETIVOS

RESUMEN DEL MARCO METODOLÓGICO

INTRODUCCIÓN

1. MARCO REFERENCIAL

1.1 Estudios previos (recientes)

1.2 Antecedentes

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

2.1.1. Buenas prácticas de manufactura en la industria farmacéutica

2.2. Normatividad relacionada a la industria farmacéutica

2.2.1. Informes técnicos de la OMS

2.2.2. Guías FDA

2.2.3. Norma Oficial Mexicana (NOM-059)

2.3. Validaciones en la industria farmacéutica

2.3.1. Validación de procesos

2.3.2. Validación de procesos de limpieza y desinfección

- 2.3.3. Capacidad de los procesos de validación
- 2.4. Sistema de gestión de calidad
 - 2.4.1 Estrategias de certificación
 - 2.4.2 Estrategia organizacional para validaciones
- 2.5 Gestión de riesgos
 - 2.5.1 Conferencia internacional sobre armonización (ICHQ)
 - 2.5.2 ICHQ-8
 - 2.5.3 ICHQ-9
 - 2.5.4 ICHQ-10
 - 2.5.6 Herramientas de análisis de riesgos
 - 2.5.7 Análisis de riesgo en validaciones

3. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

- 3.1. Características del estudio
 - 3.1.1. Diseño
 - 3.1.2. Enfoque
 - 3.1.3. Alcance
 - 3.1.4. Unidad de análisis
- 3.2. Variables
- 3.3. Fases del desarrollo de la investigación
 - 3.3.1. Fase 1
 - 3.3.2. Fase 2
 - 3.3.3. Fase 3
 - 3.3.4. Fase 4
 - 3.3.5. Fase 5
- 3.4 Técnicas de análisis

4. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

REFERENCIAS

APÉNDICES

9. METODOLOGÍA

El presente estudio abarca un diseño de tipo no experimental debido a que las variables a obtener no son manipulables y no se tienen control sobre ellas, cada una de las variables independientes serán evaluadas en función de resultados de estudios y ejecuciones previas, en este caso de una validación de procedimientos de limpieza y desinfección; las variables a evaluar son de tipo cualitativas y cuantitativas.

9.1 Características del estudio

El enfoque del presente estudio es de tipo mixto ya que se hará un análisis de resultados cuantificables, obtenidos a partir de estudios de validación de limpieza y desinfección, también se hará un análisis de la metodología propuesta con base en lineamientos de guías propuestas por la OMS, para llevar a cabo la validación de limpieza a una línea de producción de medicamentos sólidos.

El alcance del presente estudio es de tipo explicativo, dado que se desarrollará una descripción del problema a partir de la correlación de variables que afectan los parámetros críticos en un procedimiento de validación de limpieza y desinfección para definir una metodología general de validación que cumpla con la minimización de hallazgos y observaciones a los procedimientos de validación de limpieza y desinfección, y así llegar al cumplimiento regulatorio.

El diseño que se adoptará es de tipo no experimental, dado que los resultados sujetos a análisis son extraídos de la ejecución de la validación de limpieza y desinfección de los procedimientos de limpieza que se llevan a cabo

en la planta de fabricación de medicamentos sólidos; por lo tanto las variables que se generan de dicho estudio no son manipulables, el estudio será transversal puesto que las variables son analizadas y obtenidas de un solo estudio, a partir de la estructuración de una metodología para la validación de los procedimientos de limpieza y desinfección.

9.2 Unidades de análisis

Las unidades de análisis serán la metodología de validación de procesos de limpieza y desinfección, los resultados del muestreo ejecutado después de realizado el estudio de validación y los análisis de riesgos aplicados al proceso de validación.

9.3 Variables

Se detallan las variables que serán evaluadas durante el desarrollo del presente diseño, cada una responde a las preguntas planteadas para dar solución a la problemática en estudio; cada variable presenta una definición teórica y una definición operativa y se describe la manera en cómo serán medidas y detalladas dichas variables.

¿Qué se puede hacer para asegurar el cumplimiento normativo de las BPM para evitar medidas sanitarias en la farmacéutica?

Tabla III. **Variables de pregunta auxiliar No.1**

Variable	Definición teórica	Definición operativa
Metodologías	Secuencia de pasos, pruebas y análisis estructurados en un procedimiento general de validación de limpieza y desinfección.	Estructuración del procedimiento general de validación de limpieza en fases, redacción del protocolo de validación en función del procedimiento general de validación.
Parámetros críticos	Variables operativas que se asignan para el control de los procedimientos.	Establecer en la metodología los parámetros críticos como tiempo, temperaturas y concentración de detergentes.
Riesgos	Probabilidad de que un resultado adverso suceda.	Análisis de riesgos estableciendo criticidad, detectabilidad y ocurrencia.

Fuente: elaboración propia.

¿Cómo se puede demostrar que los procedimientos de limpieza y desinfección en la empresa farmacéutica son efectivos?

Tabla IV. **Variables de pregunta auxiliar No.2**

Variable	Definición teórica	Definición operativa
Concentración de PA	Residuos del componente principal de un medicamento en una superficie.	Análisis de trazas por cromatografía líquida después de realizado el muestreo al finalizar los procedimientos de limpieza, los resultados se expresan en partes por millón (ppm).
Microorganismos viables	Microorganismos presentes en el ambiente con capacidad de multiplicarse.	Recuento de microorganismos viables tomados después de realizada la limpieza y desinfección, la cuantificación se expresa en unidades formadoras de colonias (UFC/ml).
Concentración de detergentes	Residuos de agentes de limpieza en las superficies.	Análisis de trazas de detergente por el método de fotometría después de realizados los procedimientos de limpieza, se expresarán los resultados en partes por millón (ppm)

Fuente: elaboración propia.

¿De qué manera se puede detectar la probabilidad de contaminación cruzada en los equipos de fabricación y salas, después de ejecutados los procedimientos de limpieza y desinfección?

Tabla V. **Variables de pregunta auxiliar No.3**

Variable	Definición teórica	Definición operativa
Capacidad	La capacidad de los procesos de limpieza es el establecimiento de la aptitud de la metodología en cumplimiento con los límites de limpieza establecidos.	Determinación de la capacidad de los procedimientos de limpieza y desinfección a partir de los resultados de concentraciones y microbiológicos.
Probabilidad	Determinación de la frecuencia de un acontecimiento a partir de los resultados obtenidos.	Determinación de la probabilidad de falla en los procedimientos de limpieza y desinfección a partir de los resultados de concentración y microbiología.

Fuente: elaboración propia.

¿Cómo se puede minimizar el impacto de los procesos de limpieza y desinfección validados sin sustento de análisis de riesgos en las auditorías de certificación?

Tabla VI. **Variables de pregunta auxiliar No.4**

Variable	Definición teórica	Definición operativa
Riesgos en fase 1	La fase 1 de la validación de limpieza consiste en la construcción de una matriz de validación.	Análisis a través del planteamiento de una matriz de validación de limpieza y desinfección.
Riesgos en fase 2	La fase 2 es el planteamiento de límites de concentraciones y ejecución del plan de muestreo.	Análisis de peligros al procedimiento general de validación de limpieza, para detectar los puntos críticos de la validación y los procedimientos de limpieza.
Riesgos en fase 3	La fase 2 es la evaluación de los resultados de la validación de limpieza y desinfección.	Análisis de peligros para la evaluación de resultados después de realizada la validación de limpieza.

Fuente: elaboración propia.

Con las variables descritas para cada una de las preguntas auxiliares se pretende dar solución al problema focal de manera que se cumpla con lo requerido para el cumplimiento normativos y así dar respuesta a la pregunta central; ¿De qué manera se pueden minimizar los hallazgos y observaciones críticas en las validaciones de limpieza y desinfección para cumplir con la normativa y mantener las certificaciones nacionales e internacionales de BPM de una empresa farmacéutica?

9.4 Fases del estudio

Para llevar a cabo el presente estudio se describen las fases que conforman el diseño de investigación, dando inicio con la revisión y evaluación de las normativas para plantear una metodología que cumpla con los requerimientos normativos para las Buenas Prácticas de Manufactura; una vez establecido el procedimiento general con base en la metodología se recolectarán los resultados para concentración de trazas y recuentos de microorganismos obtenidos de la validación de procesos de limpieza y desinfección de la línea de producción de medicamentos sólidos, seguido se realizará una evaluación de parámetros a través de un análisis de riesgos y así establecer la criticidad de los parámetros.

9.4.1 Fase 1: exploración bibliográfica

La primera fase consiste en la recopilación bibliográfica que soporte la estructuración de una metodología para la validación de procedimientos de limpieza y desinfección, al igual que se establezca la importancia de las Buenas Prácticas de Manufactura en la industria farmacéutica, para asegurar el cumplimiento normativo; la exploración bibliográfica también servirá para entender y enriquecer los temas de gestión de riesgos y su aplicación para mejoras a procesos de validaciones.

9.4.2 Fase 2: gestión o recolección de la información

En la segunda fase se realizará una recopilación de las guías y normativas para estandarizar una metodología para la validación de procesos de limpieza y desinfección, se evaluará cada uno de los procedimientos y se identificarán los parámetros críticos para integrar una gestión de riesgos; con la metodología

establecida se ejecutará una validación de los procedimientos de limpieza y desinfección, con los resultados generados se determinará la probabilidad de falla de los procesos, la capacidad de los procesos y se establecerá un sistema de gestión de riesgos para la validación de los procedimientos de limpieza y desinfección.

La información y resultados serán tomados de la documentación existente en el Sistema de Gestión de Calidad, así como también de los informes de resultados de trazas de principio activo, informes de resultados microbiológicos y trazas de detergentes una vez ejecutada la validación de limpieza para la planta de sólidos; la información para la implementación de los análisis de riesgos será tomada y evaluada a de los resultados que surjan de la ejecución de la validación.

9.4.3 Fase 3: análisis de información

La tercera fase consistirá en el análisis de riesgos planteado para la metodología de validación, el análisis de los resultados de trazas de principio activo, trazas de detergente y recuento microbiológico a través de la capacidad del proceso y la probabilidad de falla; con los resultados analizados se implementará un modelo de control de riesgos que permitan reducir la probabilidad de falla e integrar el modelo de gestión de riesgos a la metodología general.

9.4.4 Fase 4: interpretación de información

En la cuarta fase se realizará una interpretación de los resultados, se establecerán tendencias, parámetros y se estandarizará la metodología en función de los resultados analizados; con ayuda de una evaluación estadística se establecerá el comportamiento de los resultados y la tendencia de cada uno de

los datos recopilados, una vez establecida dicha tendencia se integrará la gestión de riesgos al procedimiento general de validación de procedimientos de limpieza y desinfección.

9.4.5 Fase 5: emisión y comunicación

La fase cinco consistirá en la emisión del procedimiento general de validación de limpieza y desinfección, con la metodología estandarizada con base en la normativa vigente y la gestión de riesgos integrada a cada una de las fases en las que se llevará a cabo la validación de limpieza en la planta de producción de medicamentos sólidos; se realizará la emisión de un sistema de gestión de riesgos como parte de los informes de validación.

10. TÉCNICAS DE ANÁLISIS

Para el análisis de la información se utilizará la estadística descriptiva en aquellas variables que son cuantificables y cualitativas; la información requerida para los análisis se recolectará de datos históricos generados de la validación de limpieza y desinfección en la planta de producción de fármacos sólidos.

El análisis estadístico se realizará para la predicción del comportamiento de los datos evaluados, los datos serán recolectados y tabulados a través de las siguientes herramientas:

Gráficos de sectores: se utilizará un gráfico de sectores para poder representar los porcentajes de cumplimiento de las validaciones de limpieza y desinfección en auditorías regulatorias de las BPM, comparando los porcentajes históricos con los generados a partir de la estandarización y ejecución de los procedimientos de validación de limpieza y desinfección.

Para el procesamiento de los datos se realizarán gráficos de segmentos en donde se represente los porcentajes a evaluar, en relación con las observaciones y hallazgos generados de auditorías pasadas contra las observaciones y hallazgos de auditorías realizadas en el año en curso.

Medidas de tendencia central: se aplicarán las medidas de tendencia central como la media y la mediana, para determinar si los datos recopilados para las concentraciones de principio activo, residuos de detergente y recuento de microorganismos viables, de manera que se refleje la tendencia y

comportamiento de dichos datos y así determinar si se acercan a los valores especificados normativamente, dentro del rango establecido en los procedimientos para la validación de limpieza y desinfección.

Medidas de dispersión: las medidas de dispersión se aplicarán a los datos obtenidos para concentración de trazas de principio activo y concentración de trazas de detergente para verificar el comportamiento de las variables evaluadas; los datos a evaluar se obtendrán de los informes de resultados para trazas de principio activo y trazas de detergente.

Análisis de varianza (ANOVA): se aplicará un análisis ANOVA para realizar la comparación de la varianza entre grupos de datos evaluados en la determinación de la capacidad y probabilidad de falla de los procedimientos de limpieza y desinfección; se determinará a través de este análisis si existe diferencia entre las medias de las variables analizadas.

La tabulación de los datos obtenidos para las concentraciones de trazas de principio activo y trazas de detergente se realizará a través de tablas, también se utilizarán tablas para la recolección y tabulación de los datos correspondientes a los recuentos de microorganismos viables.

La presentación de los análisis se hará a través gráficos lineales para establecer las tendencias de los datos analizados, y de esta manera dar una interpretación clara y puntual de los comportamientos y desviaciones, los gráficos serán detallados en función de las concentraciones, evaluaciones de riesgos y porcentajes evaluados.

Los análisis propuestos e interpretación de resultados serán elaborados en la herramienta de software Minitab, para el procesamiento de datos y

generación de gráficos; la discusión se realizará con el programa procesador de texto de Word.

11. CRONOGRAMA

Para el desarrollo de las actividades que se llevarán a cabo en el presente trabajo de investigación se presenta el detalle del cronograma con las actividades correspondientes a la investigación:

Tabla VII. Cronograma de investigación

DESCRIPCIÓN	2022																																									
	abr				may				jun				jul				ago				sep				oct				nov				dic									
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2								
Aprobación del protocolo	■																																									
Fase I: Exploración bibliográfica	■				■																																					
Fase II: recolección de la información					■																																					
Fase III: análisis de información									■																																	
Fase IV: interpretación de información													■																													
Fase V: emisión y comunicación																	■																									
Redacción final																	■																									
Artículo científico																																	■									
Elaboración y preparación de defensa																																	■									

Fuente: elaboración propia.

12. FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

El presente trabajo se realizará en la empresa donde labora el estudiante, los recursos son provistos por la empresa, excepto por los recursos de tecnología y servicios que corresponden a los recursos propios del estudiante de la maestría, para el desarrollo de la presente investigación se detallan los costos a invertir:

Tabla VIII. Recursos necesarios para la investigación

Recurso	Disponibilidad	Costo	% Destinado de fondos
Financiero	Transporte y combustible	Q 700.00	11.7 %
	Material de oficina	Q 375.00	6.3 %
Humanos	Honorario del tesista	Q2,000.00	33.4 %
	Honorarios de técnicos	Q3,800.00	63.5 %
	Honorario del asesor	Q -	0.0 %
Tecnología y servicios	Equipo de computación	Q -	0.0 %
	Internet	Q 375.00	6.3 %
	Energía eléctrica	Q 358.00	6.0 %
Subtotal		Q7,608.00	127.0 %
Riesgo 5 %		Q7,988.40	133.4 %
Aporte del estudiante (-)		Q2,000.00	-
Total		Q5,988.40	-

Fuente: elaboración propia.

El estudio se considera factible debido a que los recursos con los que se cuenta son suficientes y la mayoría son provistos por la empresa donde se desarrollará el presente trabajo de investigación.

REFERENCIAS

1. Agudelo, S., Chica, E., Obando, F., Sierra, N., Velasquez, N., y Enriquez, W. (febrero 2013). Ingeniería y Competitividad. *Revista Ingeniería y Competitividad* (15), pp. 183-193.
2. Álvarez, V. (2017). *Análisis de riesgos asociados a la línea de hormonales no sexuales dentro del diseño de una planta farmacéutica*. (Tesis de maestría) Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.
3. Bravo, G., y Quevedo , F. (mayo 2019). Diseño de matrices de gestión de riesgo para validar el envasado aséptico de soluciones inyectables. *Ciencia e investigación*, 1(4) pp.11-19.
4. Cárdenas, L. (2019). *Integración de la gestión de la calidad con las buenas prácticas de manufactura en tres empresas farmacéuticas de inyectables en Bogotá, D.C.* (Tesis de maestría). Universidad Santo Tomás, Bogotá, Colombia.
5. Chiquitó, N. (2018). *Propuesta: Plan para la implementación de un sistema de gestión de calidad, para el desarrollo de tabletas como producto nuevo en una planta farmacéutica, según la norma ISO 9001:2015*. (Tesis de maestría). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
6. Cobo, J., Baurne , C., y Vega, M. (2017). *Propuesta de la aplicación de la guía oficial de la ich q10 para el levantamiento de un sistema de calidad en la industria farmacéutica*. (Tesis de maestría). Guayaquil, Ecuador.

7. Fernández, M., García, J., Carmentate, Y., Zumalacárregui, L. y Mora, Y. (enero 2020). Aplicación del análisis modal de fallas y efectos al proceso de encapsulado del Palmex. *CENIC*, 2 (2) pp.121-131.
9. Leandro, H. (2021). *Implementación de un sistema de evaluación de riesgos en una industria farmacéutica aplicando la herramienta FMEA (Failure Mode Effect and Analysis) como instrumento para determinar los atributos de calidad en la evaluación de procesos*. (Tesis de maestría). Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
10. Martínez, E. (2021). *Guía: Validación de Procesos de Manufactura*. Bogotá: Editorial Fondo de Cultura.
11. Martínez, L. E. (2016). *Desarrollo de un sistema de calidad farmacéutica basado en la guía ICH Q10 que garantice el mejoramiento contínuo en los procesos de manufactura y de la calidad del producto*. (Tesis de grado). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
12. Moreno , K. (2021). *Modelos de gestión de riesgos aplicables en los procesos productivos en la industria farmacéutica y su aporte a la productividad organizacional*. (Trabajo de grado). Fundación Universidad de América. Bogotá, Colombia.
13. Organización Mundial de la Salud. (2010). *Informe 45*. Ginebra Suiza: Autor.
14. Pirir, H. R. (2014). *Estudio para el establecimiento de sistemas de calidad integrados en la industria farmacéutica y su aplicación en Guatemala*. (Tesis de maestría). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

15. Ponce, L. F. y Rodríguez, A. (noviembre 2012). Buenas Prácticas de Manufactura vigentes y su relación con la garantía de calidad. *Revista Colombiana de ciencias químico-farmacéuticas*. pp. 8 (3) 63-68.

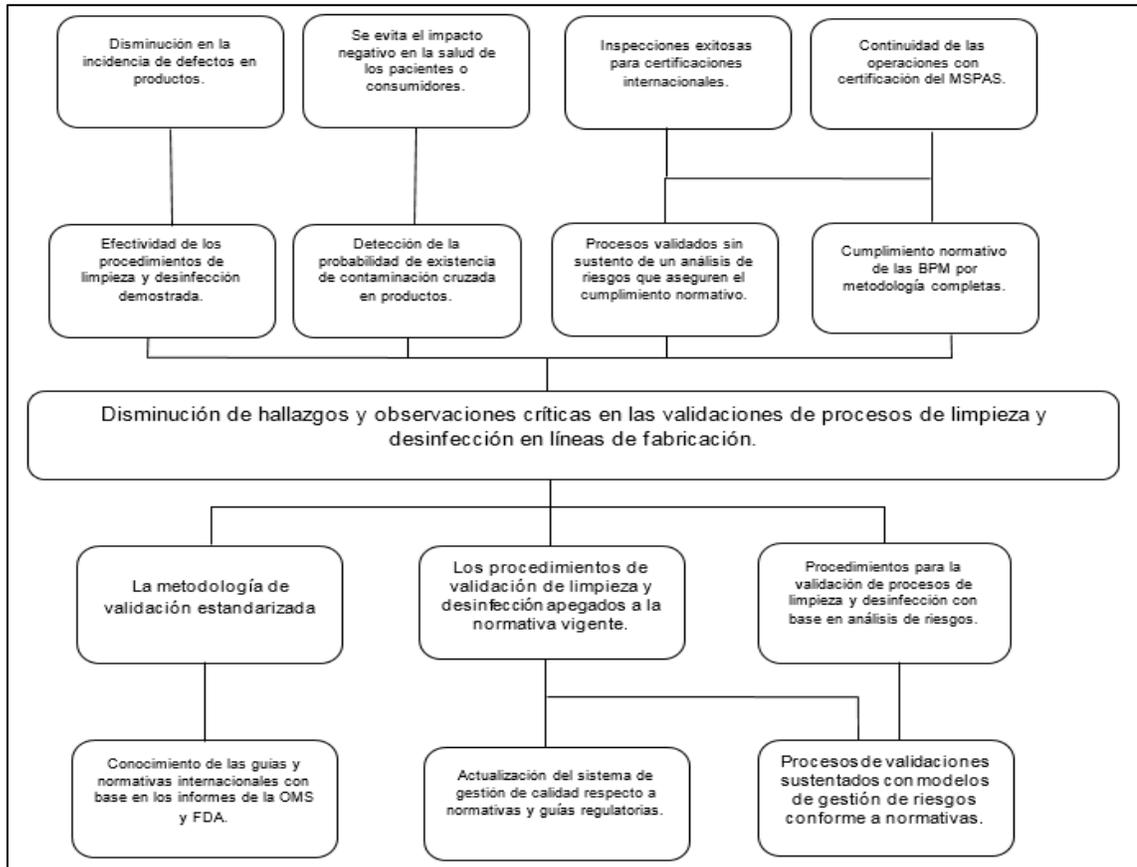
16. Rezquellah, W. (2015). *Validación de los procesos de limpieza en la industria farmacéutica, mediante la aplicación del análisis de riesgo, seguridad toxicológica y UPLC*. (Tesis doctoral). Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

19. Walsh, A. (julio 2017). Cleaning validation for the twenty first century. *Pharmaceutical Online*. 2(5) pp. 4-116.

APÉNDICES

La línea de investigación está enfocada a la implementación de un modelo de calidad: Implementación de herramientas de análisis de riesgo, se considera una mejora en la gestión de control de calidad.

Apéndice 1. Árbol de objetivos



Fuente: elaboración propia.

Apéndice 2. Matriz de coherencia

Planteamiento del problema	Preguntas de investigación	Objetivos
<p>Incremento de hallazgos y observaciones críticas en las validaciones de limpieza y desinfección por metodología no acorde a la normativa vigente.</p>	<p>Principal ¿De qué manera se pueden minimizar los hallazgos y observaciones críticas en las validaciones de limpieza y desinfección para cumplir con la normativa y mantener las certificaciones nacionales e internacionales de BPM de una empresa farmacéutica?</p>	<p>General Proponer una mejora a la metodología para la validación de limpieza y desinfección alineada a la normativa vigente en una planta de producción de medicamentos y establecer la efectividad de los procedimientos para cumplimiento regulatorio.</p>
	<p>Auxiliares ¿Qué se puede hacer para asegurar el cumplimiento normativo de las BPM para evitar medidas sanitarias en la farmacéutica?</p> <p>¿Cómo se puede demostrar que los procedimientos de limpieza y desinfección en la empresa farmacéutica son efectivos?</p> <p>¿De qué manera se puede detectar la probabilidad de contaminación cruzada en equipos y salas después de ejecutados los procedimientos de limpieza y desinfección?</p> <p>¿Cómo se puede minimizar el impacto de los procesos validados sin sustento de análisis de riesgos en las auditorías de certificación?</p>	<p>Específicos -Estructurar y definir una metodología lógica y secuencial que permita identificar los parámetros críticos del proceso a través de un modelo de gestión de riesgos para identificar el impacto en la calidad de los productos.</p> <p>-Aplicar la metodología mejorada a través de una validación de los procesos de limpieza y desinfección en las líneas de producción para establecer la probabilidad de falla en los procesos de limpieza y desinfección de la línea de producción.</p> <p>-Implementar el modelo de control de riesgos para reducir la probabilidad de falla y demostrar la capacidad de los procedimientos para detección de parámetros críticos fuera de especificación que puedan afectar la calidad final del producto estableciendo la efectividad de estos.</p> <p>-Integrar un modelo de gestión de riesgos desarrollado para la metodología de validación.</p>

Fuente: elaboración propia.