

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE FARMACIA

INFORME FINAL DE PRÁCTICA DIRIGIDA

Laboratorio Lisan S.A.

Proyecto de investigación:

“Desarrollo de herramientas para control de riesgos del proceso de análisis de materias primas en el laboratorio de control de calidad de Laboratorio Lisan”

Realizado por:

Yerlin Francini Jiménez Camacho

A83222

Comité Asesor:

Dra. Eleaneth Baltodano Viales (Tutora académica)

Dra. María Cubero Loría (Tutora del Centro de práctica)

Dr. Jorge Pacheco Molina (Coordinador de la práctica dirigida en Farmacia Industrial)

Enero-Junio 2019

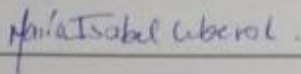
Hoja de aprobación

Este Informe Final de Práctica Dirigida de Graduación fue aceptado por el Tribunal examinador para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia.



Dr. Jorge A. Pacheco Molina

Coordinador de la Práctica Dirigida en Farmacia Industrial



Dra. María Cubero Loria

Tutora en el Laboratorio Lisan S.A



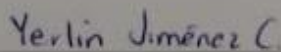
Dra. Eleaneth Baltodano Viales

Tutora Académica de la Facultad de Farmacia



Dr. Luis Castillo Henríquez

Lector



Yerlin Francini Jiménez Camacho

Postulante

Agradecimientos

Le agradezco primeramente a Dios por haberme dado las fuerzas y la sabiduría para llegar hasta aquí y poder alcanzar esta meta.

A mi amada hija Danna Victoria por ser el motor para seguir superándome.

A mi amado esposo Jimmy Vargas por su amor y gran apoyo incondicional en cada etapa de mi carrera.

A mi familia, en especial a mi amada madre Marjorie Camacho y mi amado padre Efraín Jiménez por su amor y apoyo incondicional, gracias por cada consejo y por cada una de las palabras que me guiaron durante mi vida, a mis hermanas (Gabriela y Grettel), mis sobrinos (Elsie, Diego y Arianna) por su amor incondicional y a mi cuñada Karen y mi suegra Alba por cuidar de mi hija en el periodo de realización de la práctica.

A la Dra. Laura López, Regente de Laboratorio Lisan S.A., por su apoyo y confianza para la realización de este proyecto.

A la Dra. María Cubero, tutora y Jefa del Departamento de Control de Calidad de Laboratorio Lisan S.A., por toda su ayuda, apoyo, enseñanzas, consejos y disposición para llevar a cabo este proyecto.

A todo el personal de Laboratorio Lisan S.A. por toda su colaboración durante la realización de la práctica.

A la Dra. Eleaneth Baltodano, tutora académica, por toda su ayuda y apoyo para llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. Jorge A. Pacheco Molina, coordinador de la Práctica Dirigida de Farmacia industrial, por todo el apoyo y enseñanzas en el campo de Farmacia Industrial.

Resumen

Jiménez Y: Desarrollo de herramientas para control de riesgos del proceso de análisis de materias primas en el laboratorio de control de calidad de Laboratorio Lisan. Informe Final de Práctica Dirigida. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica. 2019

Comité asesor: Dra. María Cubero Loría, Dra. Eleaneth Baltodano Viales, Dr. Jorge Pacheco Molina.

Palabras claves: Gestión del riesgo, Mapa de proceso, Materias primas, Monografía, Certificado de análisis, Especificaciones.

La gestión del riesgo es un proceso sistemático orientado a identificar, analizar, evaluar, priorizar, controlar, comunicar y revisar todos los posibles riesgos que le impidan a la organización alcanzar sus objetivos. Su propósito es el de aumentar la probabilidad y el impacto de los eventos positivos y disminuir la probabilidad e impacto de los negativos.

El objetivo de este proyecto de investigación realizado en el Laboratorio Lisan S.A, fue desarrollar herramientas para control de riesgos del proceso de análisis de materias primas en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorio Lisan. Por tanto:

Se realizó un diagrama de flujo del proceso de análisis de materias primas del Laboratorio de Control de Calidad del Laboratorio Lisan el cual permitió determinar las etapas del proceso descrito.

Se realizó la actualización de la matriz de riesgos basada en la metodología de Análisis Modal de Fallos y efectos (AMFE) la cual ayudó a determinar los riesgos existentes en cada una de esas etapas así como los planes de acción a ejecutar de acuerdo a la criticidad.

Se elaboró una matriz de priorización de actualización de documentación relacionada con materias primas incluidos principios activos y excipientes que permitió organizar la actualización de documentación de manera objetiva.

La ejecución del plan de trabajo de actualización de documentación relacionada con materias primas, permitió actualizar un 105.7% de la documentación de acuerdo a la meta propuesta, lo cual generó beneficios para el Laboratorio Lisan S.A, como el garantizar que los análisis llevados a cabo son actualizados y cumplen con los requerimientos establecidos en las farmacopeas oficiales vigentes, además de mantener actualizado el sistema de gestión de la calidad.

Índice

Práctica Dirigida de Graduación	9
Objetivos Generales.....	9
Objetivos Específicos.....	9
Marco teórico de referencia	10
Memoria de actividades Realizadas Durante la Práctica Dirigida en el Laboratorio Lisan S.A.....	13
Trabajo de Investigación de la Práctica Dirigida	21
Antecedentes	22
Justificación	28
Objetivos	30
Objetivo General.....	30
Objetivos Específicos.....	30
Marco teórico	32
Calidad en la industria farmacéutica	32
Buenas prácticas de manufactura	32
Buenas prácticas de documentación	33
Aseguramiento de la calidad.....	33
Control de calidad.....	33
Sistema de gestión de la calidad	34
Gestión del Riesgo	34
Normativa Internacional de la gestión de riesgos	36
Metodología de Gestión de Riesgos según la norma ICH Q9	37
Mapeo de procesos	41
Metodología	47
Resultados y Discusión de resultados	51
Conclusiones	74
Recomendaciones	75
Referencias:.....	76
Anexo 1. Cronograma de Actividades del Proyecto de Investigación.	80

Anexo 2. Procedimiento a seguir para la actualización de documentación referente a materias primas (Monografías de análisis, especificaciones y plantillas de certificados de análisis).....	81
Anexo 3. Cronograma de las materias primas a las cuales se les debe realizar actualización de documentación	84

Práctica Dirigida de Graduación

Objetivos Generales

1. Utilizar los conocimientos, experticias, destrezas, habilidades y valores adquiridos en la carrera de Licenciatura en Farmacia de la Universidad de Costa Rica, para su aplicación en la industria farmacéutica como complemento a la formación académica.
2. Desarrollar un proyecto de investigación que ayude a resolver un problema o necesidad de Laboratorios Lisan S.A.

Objetivos Específicos

- 1) Incorporarse en el ambiente laboral de Laboratorios Lisan S.A. para permitir que a partir de la práctica profesional adquiriera experiencia para un desarrollo óptimo de su ejercicio profesional posterior como parte de un equipo de trabajo.
- 2) Propiciar la educación continua, en la que se estimule los hábitos y la práctica de observación, análisis y resolución de problemas, además de la disciplina, responsabilidad e investigación para un desarrollo integral.
- 3) Participar en el intercambio de criterios y opiniones como resultado del contacto con integrantes del equipo de trabajo y con profesionales afines con respecto a distintos temas de la industria farmacéutica para que a partir de las experiencias compartidas se pueda solucionar alguna problemática.
- 4) Desarrollar una actitud ética y profesional en las relaciones con personal técnico, profesionales en farmacia y profesionales en el campo de la salud y áreas afines lo que demuestra compromiso y responsabilidad en la labor ejecutada.
- 5) Elaborar y ejecutar un protocolo de investigación para estimular la capacidad investigativa de cada estudiante y resolver un requerimiento de la Empresa.
- 6) Divulgar los resultados del proyecto de investigación ejecutado para que oriente a otras personas en la elaboración de proyectos similares.



Laboratorio Lisan, S.A.

Marco teórico de referencia

El farmacéutico en su ejercicio profesional debe cumplir con ciertas expectativas mínimas como es el ser proveedor de cuidados, tomador de decisiones, comunicador, líder, gestor, estudiante de por vida, educador, poseer conocimientos específicos y habilidades que le permitan desarrollar su trabajo de manera efectiva, ser solidario y cooperativo con otros colegas y profesionales de la salud, honesto con altos principios éticos¹.

Con la educación básica adquirida durante la carrera y la práctica supervisada antes de graduarse, los estudiantes obtienen extensos conocimientos de los principios y técnicas científicas de las ciencias farmacéuticas, así como la capacidad de mantenerse actualizados en cuanto a temas relacionados con la carrera.

Durante el ejercicio de la carrera de Farmacia de la Universidad de Costa Rica se forma a los estudiantes en todos los aspectos básicos del desarrollo de un medicamento, esto a través de cursos como fisicoquímica farmacéutica, química orgánica, análisis de medicamentos, química medicinal, biofarmacia y farmacocinética, farmacia industrial, que son fundamentales para el quehacer del profesional en Farmacia industrial.

De acuerdo al Reglamento de Trabajos Finales de Graduación (RTFG) de la Universidad de Costa Rica, en el artículo 1 se establece que para obtener el grado de Licenciado el estudiante debe cumplir con todos los requisitos del Estatuto Orgánico, planes de estudio correspondientes y realizar un trabajo final de graduación².

Según el artículo 2 del RTFG, el objetivo del trabajo final de graduación es lograr que el alumno utilice los conocimientos adquiridos durante la carrera para el planteamiento de soluciones a problemas específicos, así como emplear distintas técnicas y métodos de investigación, en las cuales se pueda demostrar su capacidad creativa, científica e investigativa ².

En Costa Rica, el sector industrial farmacéutico está compuesto por empresas tanto nacionales como transnacionales las cuales ofrecen un abanico de posibilidades para el desarrollo de proyectos cortos de investigación. Estos proyectos brindan al estudiante la oportunidad de poner en práctica el conocimiento teórico adquirido durante la carrera, además de adquirir nuevas habilidades en las diferentes actividades realizadas, por otra parte, resulta beneficioso para las mismas compañías para solventar un problema o requerimiento de la organización.

En este documento se muestra la memoria de actividades de la Práctica Dirigida llevada a cabo en Laboratorios Lisan S.A. y el trabajo de investigación realizado en el Centro de práctica, el cual está dirigido a resolver un requerimiento de este laboratorio farmacéutico.

Memoria de actividades Realizadas Durante la Práctica Dirigida en el Laboratorio Lisan S.A

Cuadro I. Memoria de Actividades.

Mes	Semana	Actividad	Conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes desarrolladas
Enero	3	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inducción 2. Manejo general del Laboratorio. 3. Manejo y lavado de cristalería. 4. Lectura de información relacionada con procesos llevados a cabo en el laboratorio de Control de Calidad del Laboratorio lisan. 5. Reunión sobre documentación relacionada con el sistema de Gestión de calidad. 6. Realización de diagrama de flujo de los distintos procesos llevados a cabo en el departamento de control de Calidad 7. Realización de la ficha de los procesos realizados en el departamento de control de Calidad. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Conocer las políticas de calidad del Laboratorio Lisan, misión y visión y forma de organización de los departamentos. Refuerzo de conceptos en buenas prácticas de manufactura. 2. Conocer los procesos en el Laboratorio de Control de Calidad. 3. Cuidados y procedimientos para la correcta manipulación y lavado de cristalería. 4. Conocer por medio de revisión de documentación las actividades desarrolladas por el departamento de Control de Calidad. 5. Conocer sistema de gestión de la calidad del Laboratorio Lisan. 6. Conocer los pasos del proceso de análisis de materias primas. 7. Utilización de la herramienta SIPOC, otra manera para representar procesos.

Mes	Semana	Actividad	Conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes desarrolladas
Enero	4	<ol style="list-style-type: none"> 1. Visita a producción, se observó el proceso de fabricación de un producto, además de diferentes controles que se realizan en el proceso. 2. Revisión y actualización de matriz de riesgos del proceso de análisis de materias primas del laboratorio de control de calidad 	<ol style="list-style-type: none"> 1.Reforzar conceptos de procesos de producción de medicamentos. 2 Desarrollo de herramientas para el control de riesgos del proceso de análisis de MP.
	5	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ordenar las monografías de análisis de materias primas en físico y en digital. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Organización en el trabajo.
Febrero	1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Realizar cambios al formato de la monografía de análisis, certificado de análisis y especificaciones de materias primas, así como actualizar el contenido de cada uno de estos documentos y el de la monografía de pruebas generales. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Formato que debe tener una monografía de análisis, las especificaciones y los certificados de análisis de MP.
	2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Completar hoja de control de cambios realizados en los machotes. 2. Elaboración de presentación en power point sobre cambios realizados a los machotes de certificados de análisis, monografías de análisis y especificaciones. 3. Realizar actualización de la monografía de pruebas generales. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Importancia del control de los cambios realizados a los documentos. 2. Actualizar al personal del laboratorio de control de calidad sobre los cambios realizados en la documentación. 3. Adquisición de los conocimientos básicos en el manejo de libros oficiales. Refuerzo en desarrollo de análisis fisicoquímicos, volumétricos, organolépticos.

Mes	Semana	Actividad	Conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes desarrolladas
Febrero	3	1. Realizar actualización de la monografía de pruebas generales 2. Manejo de desechos de medicamentos 3. Realización de análisis a materias primas (identificación, pH, pruebas organolépticas, solubilidad) y pruebas específicas. Actualizar su Monografía de análisis, su especificación y su machote de CoA. Elaboración de etiquetas, almacenamiento de muestras retenidas.	1. Revisión más agilizada en farmacopeas oficiales vigentes. Refuerzo en desarrollo de análisis fisicoquímicos, volumétricos, organolépticos. 2. Conocer la forma en la que se almacenan y descartan los residuos de productos medicamentosos que resultan de los análisis. 3. Refuerzo de conocimientos para un desempeño adecuado en el análisis de materias primas. Aprender a usar los equipos del laboratorio de Control de Calidad. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.
	4	1. Actualización de monografías, especificación y machote de CoA.	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.
	5	1. Actualización de monografías, especificación y machote de CoA.	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.

Mes	Semana	Actividad	Conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes desarrolladas
Marzo	1	1. Actualización de monografías, especificación y machote de CoA.	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.
	2	1. Realización de análisis de materias primas usando diferentes equipos.	1. Reforzar conocimientos de análisis de medicamentos.
	3	1. Capacitación sobre uso de un nuevo disolutor. 2. Actualización de monografías, especificación y machote de CoA.	1. Reforzar conocimientos de análisis de medicamentos 2. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.
	4	1. Capacitación sobre Buenas prácticas documentales de laboratorio. 2. Actualización de monografías, especificación y machote de CoA.	1. Registrar de forma clara, completa y exacta todas las actividades. 2. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.
	5	1. Actualización de monografías de análisis, especificación y machote de CoA de materias primas.	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.
Abril	1	1. Actualización de monografías de análisis, especificación y machote de CoA de materias primas.	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.

Mes	Semana	Actividad	Conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes desarrolladas
Abril	2	1. Actualización de monografías de análisis, especificación y machote de CoA de materias primas.	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.
	3	Semana Santa	
	4	1. Actualización de monografías de análisis, especificación y machote de CoA de materias primas. 2. Capacitación sobre buenas prácticas de documentación por parte de aseguramiento de la calidad	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos. 2. Registrar de forma clara, completa y exacta todas las actividades.
	5	1. Actualización de monografías de análisis, especificación y machote de CoA de materias primas. 2. Capacitación sobre buenas prácticas de manufactura.	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos. 2. Elaboración de productos de manera uniforme y controlada.
Mayo	1	1. Actualización de monografías de análisis, especificación y machote de CoA de materias primas	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.

Mes	Semana	Actividad	Conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes desarrolladas
Mayo	2	1. Actualización de monografías de análisis, especificación y machote de CoA de materias primas	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.
	3	1. Actualización de monografías de análisis, especificación y machote de CoA de materias primas 2. Asistencia a Simposio Técnico Farmacéutico	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos. 2. Conocer sobre la aplicación de los lípidos funcionales, formulación de sistemas autoemulsificantes, Compendio USP y sus componentes, uso estándares USP.
	4	1. Actualización de monografías de análisis, especificación y machote de CoA de materias primas	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos.
	5	1. Actualización de monografías de análisis, especificación y machote de CoA de materias primas. 2. Instrucción por parte del departamento de Salud Ocupacional sobre Ejercicios físicos que ayuden a minimizar dolores.	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Refuerzo en desarrollo de análisis fisicoquímicos, volumétricos, organolépticos. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos. 2. Poner en práctica los ejercicios aprendidos.

Mes	Semana	Actividad	Conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes desarrolladas
Junio	1	1. Actualización de monografías de análisis, especificación y machote de CoA de materias primas.	1. Búsqueda más agilizada en farmacopeas oficiales. Refuerzo en desarrollo de análisis fisicoquímicos, volumétricos, organolépticos. Uso de herramientas estadísticas para el reporte de resultados analíticos
	2	1. Visita a producción: Visualización de la preparación de granulado, secado, tamizado y mezclado para la elaboración de tabletas. Pruebas físicas como dureza, fragilidad, desintegración. Visualización del armado y desarmado de la máquina de tableteo, así como el tableteo de diferentes productos. Recubrimiento de tabletas y diferentes controles en el proceso. Ajuste de la máquina de blisteo. Visualización del proceso de envasado de Champú y diferentes controles en el proceso. Visualización del proceso de envasado de una crema.	1. Reforzar conceptos de procesos de producción de medicamentos.
	3	1. Elaboración de instructivo para la actualización de documentación.	1. Diferentes partes y formato que debe tener la monografía de análisis, las especificaciones y la plantilla de certificado de análisis.
	4	1. Elaboración de instructivo para la actualización de documentación y cronograma respectivo.	1. Diferentes partes y formato que debe tener la monografía de análisis, las especificaciones y la plantilla de certificado de análisis.

Fuente: Elaboración propia

La práctica dirigida en mi experiencia personal da una idea de lo que es estar inmerso en un ambiente de trabajo, cumplir horarios, asignaciones, etc., además de descubrir el puesto laboral que le gustaría ocupar a partir de la rotación en los distintos departamentos. Permite valorar la importancia de la comunicación asertiva entre los compañeros para lograr los objetivos propuestos en la organización. Además al interactuar con personas que laboran en la misma área de interés se pueden intercambiar criterios para encontrar soluciones a alguna problemática de la Empresa así como de tener contactos para una futura inserción laboral.

Trabajo de Investigación de la Práctica Dirigida

Desarrollo de herramientas para control de riesgos del proceso de análisis de materias primas en el laboratorio de control de calidad de Laboratorio Lisan

Antecedentes

Laboratorio Lisan S.A., es un laboratorio farmacéutico fundado en 1980, siendo el primer laboratorio en Costa Rica con un departamento de Control de Calidad de productos farmacéuticos. Lisan es una empresa que se preocupa por el mejoramiento continuo de la salud y de las condiciones de vida de sus clientes, elabora productos farmacéuticos de calidad, con precios asequibles además se caracteriza por ser respetuoso con el medio ambiente³.

Su misión es investigar, desarrollar, producir y vender productos farmacéuticos, fitofármacos y cosméticos de uso humano y veterinario de calidad para la salud y la estética. Su visión es incursionar efectivamente en el mercado internacional, desde un modelo de permanente innovación de productos y procesos, y fortalecer la infraestructura económica de Lisan S.A., en un ambiente de excelencia, trabajo en equipo, compromiso, responsabilidad, ética y respeto. Sus valores estratégicos son el trabajar en equipo, excelencia, compromiso, responsabilidad y ética³.

Laboratorio Lisan S.A. cuenta con tres líneas de producto: humano, natural y veterinaria. Todos los productos de Lisanatura son fabricados en la planta de Laboratorios Lisan, la cual se construyó conforme a las normas de la F.D.A. (Food and Drug Administration) de Estados Unidos, lo que permite garantizar al consumidor que los productos producidos son de calidad, eficaces y seguros³.

Las especificaciones de los productos fabricados son establecidas conforme las especificaciones internacionales de la Farmacopea Norteamericana (USP) y la Farmacopea Británica (BP). Para la producción de medicamentos con base a principios activos naturales también aplican procedimientos establecidos por organizaciones internacionales. El Departamento de Control de calidad le da trazabilidad permanente a sus productos, desde la materia prima hasta el producto terminado³.

Su política de calidad es cumplir con los requisitos y mejorar continuamente la eficacia de los procesos, mediante un riguroso control para la innovación, la producción, comercialización y venta de productos farmacéuticos, fitofármacos y cosméticos³.

Laboratorios Lisan proporciona varios servicios como análisis y estudios de estabilidad por parte del departamento de Control de Calidad, también brinda el servicio de maquila total o parcial en la elaboración de productos farmacéuticos para consumo humano y veterinario: tabletas, cremas y ungüentos, jarabes, suspensiones y granulados. Ofrece también el servicio de blisteados para cápsulas y tabletas³.

Las principales distribuidoras de productos farmacéuticos a nivel nacional, trabajan con sus líneas de productos, estas proveen medicamentos a más de 500 farmacias en todo el país³.

Historia de Laboratorio Lisan S.A. ³:

1980: El Dr. Carlos Carboni Escalante funda Laboratorios Lisan siendo este el primer laboratorio en el país con un departamento de Control de Calidad de productos farmacéuticos.

1983: Como consecuencia de la política de sustitución de importaciones desarrollada por el Gobierno, todos los productos importados son sujetos a impuestos, excepto los medicamentos. Esta ley fomentará la calidad y el desarrollo del valor agregado de los productos nacionales, favoreciendo así el crecimiento de las empresas nacionales frente a los competidores internacionales.

1984: Laboratorios Lisan entra en el mercado nacional como productor de fármacos tales como: Tiamina, Vitamina C, Teofilina (jarabe). El gobierno solicita a las empresas farmacéuticas invertir parte de sus utilidades en la investigación y el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.

1985: Laboratorios Lisan dobla su área de fabricación.

1988: Laboratorios Lisan desarrolla el primer fármaco a partir de un producto natural: la crema de Aloe Vera con Pantenol.

1989: El Ministerio de Salud empieza a promover la idea de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP en inglés), normas americanas en la industria farmacéutica del país.

1990: Laboratorios Lisan crea la División Veterinaria, la cual ofrece productos veterinarios de alta calidad para pequeñas y grandes especies.

1991: Laboratorios Lisan realiza esfuerzos para enviar su personal a los Estados Unidos y países de Centro América para definir el diseño más apropiado de la nueva planta que proyecta construir en la zona industrial de Curridabat.

1992: La empresa dedica sus utilidades a la investigación y el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos. La empresa muestra un crecimiento constante.

1993: El Ministerio de Salud adopta el Reglamento de “Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Fabricación y la Inspección en la Industria Farmacéutica” (decreto No. 21085-S)

1995: Inicia la construcción de su nueva planta y se convierte en el primer laboratorio costarricense que diseña una planta según las normas BPM (Buenas Prácticas de Manufactura).

1997: Se traslada a su nueva planta farmacéutica ubicada en la zona industrial de Curridabat.

1998: Los productos naturales son una prioridad de Laboratorios Lisan. La empresa busca convenios con universidades estatales, empresas y organismos de investigación.

2000: El financiamiento de investigación y desarrollo para la línea Lisanatura está aprobado por el INBio (Instituto Nacional de Biodiversidad). Más que financiar el

proyecto, se desarrolló un verdadero convenio de colaboración entre las dos entidades.

2001: Lisanatura investiga 6 plantas de Costa Rica con la ayuda del INBio y comienza a desarrollar una línea de 4 productos naturales a partir de principios activos de Hombre Grande (Quassia Amara), Llantén (Plantago Major), Tilo (Justicia Pectoralis) y Sábila (Aloe Vera).

2004: Después de 4 años de investigación, Lisanatura lanza el producto Cuassia® primer fitofármaco en el mercado nacional.

2008: En diciembre 2008, Lisan certifica su Sistema de Gestión de la Calidad, conforme con los requisitos de la norma ISO 9001:2000.

2009: En agosto Lisan incursiona hacia Planes de Responsabilidad Social a lo interno y externo de la compañía. A nivel interno conforma un equipo de colaboradores dispuestos a realizar prácticas de responsabilidad social ad honorem y con un plan de reciclaje en pos de la conservación del medio ambiente. A nivel externo posee un proyecto enfocado a la integración hacia las comunidades en riesgo social, con un Programa denominado "Cruzadas Veterinarias" (atención y desparasitación gratuita de animales).

2009 En Noviembre 2009, la empresa es auditada de acuerdo con la Norma ISO 9001:2008, manteniendo así la certificación del Sistema de Calidad implementado.

2010: Adquiere nuevos equipos para optimizar la fabricación de productos naturales de última tecnología. Dentro de los equipos se encuentra un cromatógrafo de gases y un cromatógrafo líquido de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés). Estas máquinas automatizan la producción y análisis de nuevos productos, con el fin de llegar a producir medicamentos naturales en un mayor volumen.

2011: Nace el proyecto "Regresando a Casa". Además Lisan saca al mercado productos genéricos con marca, saliéndose del principio activo para comercializar bajo su nombre. Entre ellos: Analges, Ospasmol, Digesmas, Valviral y Vigoris.

2012: Empieza el desarrollo y comercialización de Quiettuspet; un nuevo producto de la línea veterinaria. Hecho a base de extracto de tilo, funciona como tranquilizante natural. Además, se expanden las instalaciones del laboratorio para adaptarse a una constante y creciente demanda del mercado.

2013: En conjunto con fabricantes GNC, investigadores y catedráticos universitarios, crea la Asociación Costarricense de Fitoterapia (ACOFIT), con el fin de fortalecer el conocimiento de fitofármacos en el territorio nacional.

2014: Desarrolla un innovador cicatrizante natural en emulgel, hecho a base de aceite de árbol de té. Se da también, una importante alianza con el Colegio de Farmacéuticos para ampliar el conocimiento a nivel nacional sobre el uso correcto de medicamentos naturales por medio de constantes capacitaciones. Los productos Lisan se introducen en la cadena Automercado. Ese mismo año, Lisan se adentra en el mundo del e-commerce y empieza a vender sus productos a escala internacional a través de Amazon. Allí se encuentran disponibles tres de sus productos: Cuamara (Quassia), Serenum (Estilo) y +Vivo PEP (Más Vivo, Energizante Natural).

2015: Incorpora a su laboratorio de Control de Calidad dos cromatógrafos más, lo que les permite ampliar la línea veterinaria.

2016: Laboratorios Lisan es parte de numerosos congresos, entre ellos, dos charlas recientemente en Antigua, Guatemala, donde el laboratorio destacó entre muchos otros por su innovación a nivel fitofármaco. Inicia la venta directa a macrobióticas y establecimientos pequeños. Lisan cuenta con tres divisiones: Genéricos, Fitofármacos y Veterinarios. Con más de 100 registros ante el Ministerio de Salud y certificación ISO 9001:2008, sus productos responden a las mejores exigencias de calidad, lo que le permite competir con las más grandes empresas farmacéuticas nacionales e internacionales en el mercado privado e institucional.

2017: Laboratorios Lisan obtiene la certificación Esencial Costa Rica.

2018: Lisan certifica su Sistema de Gestión de la Calidad, conforme con los requisitos de la norma ISO 9001:2015.

Esta es una pequeña parte de la historia del Laboratorio Lisan, empresa nacional, familiar, cuyos valores, esfuerzo, compromiso y políticas de calidad le han permitido posicionarse y poder competir en el mercado con otras empresas nacionales y transnacionales.

Justificación

La industria farmacéutica es una de las más reguladas a nivel internacional en cuanto al apego de estándares de calidad debido al riesgo que implica el control inadecuado de alguno de los procesos en la elaboración de un medicamento^{4,5}.

Cuando las organizaciones no toman las medidas adecuadas para prevenir los riesgos se afecta la calidad de los servicios que presta, además se pone en juego la seguridad del usuario, así como la reputación de la entidad.

La implementación del uso de herramientas de gestión de riesgos por parte de las industrias farmacéuticas permite poder identificar, analizar, evaluar, controlar, comunicar y revisar los riesgos que causan que los procesos se desvíen de los resultados esperados, pudiendo así garantizar una elevada calidad de los medicamentos fabricados⁴⁻⁷.

Una adecuada gestión del riesgo permite facilitar la toma de decisiones ante eventualidades, sabiendo que las decisiones que se están tomando son fundamentadas, obteniendo así una mayor confianza en los resultados obtenidos, previniendo y reduciendo efectos no deseados, aumentando los efectos deseables, y logrando con ello los objetivos del Laboratorio con eficacia y altos estándares de calidad⁸.

El pensamiento basado en riesgos permite a una organización determinar los factores que podrían causar que sus procesos y su sistema de gestión de la calidad se desvíen de los resultados planificados, para poner en marcha controles preventivos para minimizar los efectos negativos y maximizar el uso de las oportunidades a medida que surjan⁹.

Una ventaja de la gestión del riesgo es que no solo puede implementarse en toda la empresa, sino que puede aplicarse a cualquier área, momento, funciones, proyectos, procesos y actividades muy específicas⁴.

La presente investigación se enfoca en el desarrollo de herramientas para el control de riesgos del proceso de análisis de materias primas en el laboratorio de control de calidad de Laboratorio Lisan, ya que, como parte del Sistema de gestión de calidad del Laboratorio (certificado de acuerdo a la norma ISO 9001:2015) es imprescindible una adecuada gestión del riesgo, pues este Laboratorio, al igual que el resto de instituciones, se enfrenta de forma rutinaria a riesgos internos y externos que pueden impedir que los objetivos de la institución se puedan concretar.

El proceso de análisis de materias primas busca verificar que cada una de las especificaciones requeridas para cada materia prima estén conformes antes de ser usadas en el proceso de fabricación del medicamento. El proceso involucra personal, planeamiento en instalaciones, equipos, mantenimiento e insumos, son varios factores incluidos en dicho proceso, de manera que una adecuada gestión del riesgo permitirá optimizar los recursos, no solo se trata de ahorrar sino definir la mejor manera u opción para llevar a cabo el proceso, además aumentará la productividad al disminuir posibles eventualidades, así como evitar situaciones que produzcan pérdidas inesperadas.

El desarrollo de estas herramientas de análisis permitirá identificar, analizar y evaluar cada etapa del proceso de análisis de materias primas, es decir, identificar que podría salir mal durante el proceso, cuáles podrían ser las eventuales causas y los efectos esperados que impactaría negativamente en la calidad. Todo este análisis permitirá tomar decisiones priorizando de acuerdo a la importancia y criticidad del proceso, además tomar acciones que mitiguen la probabilidad y la gravedad del daño causado por esos errores.

Objetivos

Objetivo General

Desarrollar herramientas para control de riesgos del proceso de análisis de materias primas en el laboratorio de control de calidad de Laboratorio Lisan

Objetivos Específicos

1. Definir las etapas del proceso de análisis de materias primas para facilitar la identificación de riesgos en el proceso descrito y evitar la omisión de alguno de ellos.

Meta: Elaborar un flujograma del proceso de análisis de materias primas en el laboratorio de control de calidad de Laboratorio Lisan en el que se definan las etapas del proceso de análisis de materias primas.

Indicador: Flujograma del proceso de análisis de materias primas en el laboratorio de control de calidad de Laboratorio Lisan terminado. Aprobado por María Cubero, Jefa de Control de Calidad.

Meta: Revisar y actualizar la matriz de riesgos del proceso de análisis de materias primas en el laboratorio de control de calidad hasta la etapa de identificación de riesgos.

Indicador: Matriz de riesgos del proceso de análisis de materias primas en el laboratorio de control de calidad hasta la etapa de identificación de riesgos actualizada y terminada. Aprobada por María Cubero, Jefa de Control de Calidad.

2. Hacer un análisis de los riesgos encontrados en las etapas del proceso de análisis de materias primas con el fin del establecimiento del nivel criticidad de cada riesgo y los planes de acción.

Meta: Revisar y actualizar la matriz de riesgos del proceso de análisis de materias primas del Laboratorio de Control de calidad de Laboratorio Lisan hasta las etapas de valoración y tratamiento.

Indicador: Matriz de riesgos del proceso de análisis de materias primas en el laboratorio de control de calidad de Laboratorio Lisan hasta las etapas de valoración y tratamiento terminada. Aprobada por María Cubero, Jefa de Control de Calidad.

3. Implementar el plan de acción de los riesgos altos encontrados en concordancia con la documentación del proceso y la priorización.

Meta: Elaborar una matriz de priorización de actualización de documentación referente a materias primas.

Indicador: Matriz de priorización de actualización de documentación de referente a materias primas terminada. Aprobada por María Cubero, Jefa de Control de Calidad.

Meta: Actualizar la documentación de las 53 materias primas (monografía de análisis, especificaciones y machote de certificado de análisis de materia prima) en un promedio de 1.5 días.

Indicador: Tabla de materias primas con actualización de monografía de análisis, Especificaciones y plantilla de certificado de análisis terminada. Revisada por María Cubero, Jefa de Control de Calidad.

Marco teórico

Calidad en la industria farmacéutica

La calidad es un concepto fundamental en la industria farmacéutica. La Organización Mundial de la Salud la define como: "...un alto nivel de excelencia profesional, un uso eficiente de los recursos, un mínimo de riesgos para el paciente y un impacto final en la salud"¹⁰.

La calidad es un proceso en el cual todos los miembros de la organización se vuelven partícipes, esta comienza desde que los proveedores suministran los insumos y termina cuando la organización entrega a sus clientes los productos o servicios con los requerimientos que le permitan cumplir la función para la que fueron diseñados^{4,11}.

Buenas prácticas de manufactura

El Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica y su Guía de Verificación se basa en los lineamientos establecidos en el informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud y en él se establecen "los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos"¹².

Según lo establece la OMS en el Informe 32, las buenas prácticas de manufactura "son una parte de la función de garantía de calidad de una empresa dedicada a la elaboración de productos farmacéuticos, que asegura que dichos productos se fabriquen de manera uniforme y controlada, de acuerdo con las normas adecuadas al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización"¹³.

Buenas prácticas de documentación

En el RTCA 11.03.42:07 en los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura, establece que la documentación debe considerarse como parte esencial del Sistema de Garantía de Calidad. Según lo determinado por el reglamento, los documentos deben¹²:

- Redactarse en forma clara, ordenada y sin expresiones ambiguas, favoreciendo la comprensión.
- Verificarse fácilmente.
- Revisión periódica y mantenimiento de la actualización.
- Ser reproducidos en forma clara, legible e indeleble

El objetivo del sistema de documentación es el de establecer, controlar, monitorear y registrar de forma clara, completa y exacta todas las actividades que de manera directa o indirecta impacten los aspectos de la calidad de los medicamentos^{14, 15}.

Aseguramiento de la calidad

El aseguramiento de la Calidad corresponde todos los procedimientos llevados a cabo en la organización con el objetivo de asegurar a los clientes internos y externos que los productos o servicios elaborados cumplen con los requisitos de calidad especificados^{4, 12,16}, por lo tanto, se puede inferir que la garantía de la calidad vela por el adecuado cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura.

Control de calidad

Según la OMS el control de calidad se define como: “Todas las medidas tomadas, incluyendo el establecimiento de especificaciones, muestreo, análisis e informe de análisis, para asegurar que las materias primas, productos intermedios, materiales de envase y productos farmacéuticos terminados cumplan con las especificaciones establecidas para identidad, contenido, pureza y otras características”⁶.

El objetivo del control de calidad en la industria farmacéutica es el mantener y mejorar la calidad de los medicamentos elaborados sin olvidar el costo y beneficio para la satisfacción del consumidor¹¹.

Sistema de gestión de la calidad

De acuerdo a Gallardo un sistema de gestión de la calidad puede definirse como “aquel que documenta de manera formal la estructura, responsabilidades y procedimientos necesarios para lograr una gestión eficaz de la calidad. Representa una implementación específica de los conceptos, normas, métodos y herramientas de calidad siendo este único de cada organización”⁶.

El sistema de gestión de la calidad corresponde a un conjunto de herramientas y actividades desarrolladas para alcanzar y mantener la calidad, abarca medidas preventivas, mecanismos de control y todo lo referente a metodologías o técnicas para cumplir con los requisitos de calidad, por tanto, el sistema de calidad requiere que se lleve capacitaciones constantes en cuanto a la calidad¹¹.

La certificación de un sistema de gestión consiste en verificar que el sistema de calidad de la organización cumple con las especificaciones establecidas en las Normas ISO 9000 para la gestión de la calidad. Uno de los enfoques de norma ISO 9001:2015 es la gestión del riesgo¹⁷.

Gestión del Riesgo

La norma ISO 9000:2015 de fundamentos y vocabulario define el riesgo como: “el efecto de la incertidumbre en un resultado esperado”, entendiéndose un efecto como: “una desviación de los esperado, positiva o negativamente e incertidumbre como el “estado, aunque sea parcial de la deficiencia de información relacionada con la comprensión o el conocimiento de un evento, su consecuencia o su probabilidad”¹⁸.

Existen diferentes tipos de riesgos, se pueden clasificar según diferentes criterios, los cuales se muestran a continuación¹⁹:

Según el control que pueda tenerse sobre la probabilidad de que se presente el evento, los riesgos pueden clasificarse en:

- ✓ **Riesgo puro o sistemático:** es aquel que ocurre como resultado de circunstancias incontrolables por ejemplo un huracán.

- ✓ Riesgo especulativo o inducido: es la consecuencia de las acciones o decisiones tomadas de manera consciente, por tanto la probabilidad de que se presente reducirse o controlarse.

Según sea posible o no anticiparlos, los riesgos de un proyecto pueden dividirse en:

- ✓ Riesgos conocidos: corresponde a los riesgos que se han podido identificar y analizar, lo que facilita la planificación de medidas para esos riesgos.
- ✓ Riesgos desconocidos o imprevistos: no se pueden gestionar de manera proactiva.

Según el proceso de desarrollo del riesgo, estos pueden clasificarse como:

- ✓ Simples: son actividades o eventos únicos que ocurren en un tiempo definido pero su impacto no contribuye al desarrollo de otras situaciones que desencadenen un riesgo.
- ✓ En serie: se presenta cuando se tienen dos o más eventos de riesgo relacionados, por tanto, si sucede alguno de ellos, genera la ocurrencia del otro, de manera que el impacto generado es el resultado de la ocurrencia de todos los riesgos combinados.
- ✓ Concurrentes: sucede cuando se presentan dos o más riesgos simples y/o en serie, pero son independientes entre sí.

La gestión del riesgo es un proceso sistemático orientado a identificar, analizar, priorizar, controlar, comunicar y revisar todos los posibles riesgos que le impidan a la organización alcanzar sus objetivos. Su propósito es el de aumentar la probabilidad y el impacto de los eventos positivos y disminuir la probabilidad e impacto de los negativos. Es proactiva en lugar de reactiva^{4, 8,17, 19}.

Para gestionar los riesgos existen tres preguntas básicas que pueden ser empleadas^{4,8}:

¿Qué puede ir mal?

¿Cómo puedo evitarlo?

¿Qué hago si realmente pasa?

Normativa Internacional de la gestión de riesgos

La gestión de riesgos es implementada por entidades como la Organización Mundial de la Salud, esta organización, estableció a manera de recomendación, en su Informe Técnico No. 37, las directrices para aplicar la metodología de Análisis de Riesgos y Detección de Puntos Críticos de Control (haccp Hazard Analysis and Critical Control Points) en las etapas de diseño, desarrollo, producción y utilización de los productos farmacéuticos¹³.

A raíz de la experiencia de la implementación de dicha metodología, surgió una propuesta de manejo del riesgo en la calidad presentada por la ICH en la Guía Tripartita ICH Q9: Gestión del Riesgo en Calidad. En donde se define la gestión del riesgo en calidad como el medio para identificar y controlar de manera proactiva parámetros críticos para la calidad de los productos, teniendo como fin último la protección del paciente, en dicha guía se muestran distintas herramientas que pueden utilizarse en su implementación^{8,13}.

Entes como la Unión Europea y la FDA han incluido la norma ICH Q9 en las normas de buenas prácticas de manufactura (GMP), la Unión Europea en la Guía de Normas de Correcta Fabricación, en la parte III establece Documentos relacionados con las normas de correcta fabricación uno de ellos corresponde a la norma ICH Q9 y la FDA aplica la ICH Q9 y Q 10 en los procesos de manufactura^{14, 20}.

En el 2013 La OMS en el informe 47 Anexo 2 incluyó WHO Guidelines Quality Risk Management, en ella establece directrices para ayudar al desarrollo e implementación de una gestión de riesgo de calidad efectiva, que cubra actividades como la investigación y el desarrollo, el suministro de materiales, la fabricación, el envasado, las pruebas, el almacenamiento y la distribución²¹.

El “Reglamento Técnico Centroamericano RTCA RTCA 11.03.42:07· El RTCA no incluye una guía de manejo del riesgo sin embargo con el tiempo probablemente será incluida dentro de dicho reglamento.

La norma internacional ISO 9001:2015: Incluye el pensamiento basado en el riesgo, en el capítulo 6.1 establece Acciones para abordar los riesgos y las oportunidades,

sin embargo, no establece un método formal para gestionar el riesgo. La norma propone que la organización decida si aplicar otra orientación u otras normas⁹.

Metodología de Gestión de Riesgos según la norma ICH Q9

La norma ICH Q9 basa el proceso general de gestión del riesgo en tres etapas: la valoración, control y revisión del riesgo, a continuación, se explica cada una de ellas⁸:

a) Valoración del riesgo.

La valoración del riesgo es una de las etapas fundamentales de la gestión del riesgo dado que a través de esta se identifican, analizan y evalúan los riesgos asociados a la exposición a dichos peligros. En el momento en que se tiene definido el riesgo es más fácil la orientación en cuanto a la herramienta adecuada para llevar a cabo el análisis de riesgo ⁸.

✓ Identificación del Riesgo

En la identificación del riesgo se definen los problemas del proceso, en tal caso se hace referencia a las preguntas: “¿Qué podría ir mal?” ¿Qué puede suceder que afecte el logro de los objetivos del proceso o de la institución? y sus posibles consecuencias ⁸.

✓ Análisis del riesgo

El análisis del riesgo es un proceso cualitativo o cuantitativo que consiste en una estimación del riesgo, haciendo uso de la probabilidad de que suceda y las consecuencias o gravedad de los daños, en algunas herramientas de gestión de riesgos también hacen uso de la detectabilidad (la capacidad de detectar un daño). En esta etapa resulta útil hacer uso de herramientas como diagramas de flujo, diagramas de Ishikawa, árboles de fallos, etc. Estos deben seleccionarse dependiendo del tipo de problema que se ha identificado y de la información que se disponga⁸.

✓ Evaluación del Riesgo

Una vez que el riesgo se ha identificado y analizado se compara frente a los criterios de riesgo establecidos para conocer los riesgos de mayor relevancia ^{4,8}.

La evaluación de riesgos contempla tres elementos que son la severidad, ocurrencia y detectabilidad⁸.

- Severidad: hace referencia a la gravedad o impacto que implica que el modo de fallo llegue a presentarse, en esta parte ese puede hacer uso de las preguntas: qué, por qué, cómo y en cuánto tiempo se pretenden lograr las metas propuestas en el análisis, lo cual para ello es importante disponer de una escala que abarque el criterio de evaluación, el nivel de severidad, así como una ponderación cuantitativa asignada a cada uno de ellos ^{4,8}.
- Ocurrencia: estima que tan probable es que un evento de fallo llegue a concretarse. Para estimar de manera adecuada este parámetro, es recomendable responder a la pregunta: ¿Cuál es la probabilidad de que algo suceda? La ocurrencia requiere ser cuantificada a través de una escala que permita relacionar un criterio y la probabilidad de que dicha acción suceda, con ello se puede ponderar numéricamente el riesgo y así obtener un valor cuantificable ^{4,8}.
- Detectabilidad: es la capacidad que tiene la falla para determinar la existencia o ausencia de riesgo en algún punto del proceso. La capacidad de detección está relacionada con la obviedad de que el peligro tenga lugar e impacte directamente el objetivo del análisis, y resulta necesario contar con una tabla que establezca una unión clara entre un nivel de detectabilidad dado y su calificación ^{4,8}.

El número prioritario de riesgo (NPR) permite categorizar los riesgos. La siguiente ecuación muestra la forma adecuada de calcular el NPR ^{4,8}.

$$\text{NPR: } S \times D \times O$$

Donde;

S: Severidad

D: Detectabilidad

O: Ocurrencia

b) Controles actuales

Corresponde a las acciones que la empresa ha puesto en práctica previo a la detección de algún riesgo. Para determinar de manera adecuada los controles actuales que posee la empresa, es necesario responder a la pregunta: ¿Qué hago en la actualidad para controlar el riesgo? Debe existir una evidencia documentada sobre la realización de dichas acciones ⁸.

c) Control del riesgo.

El propósito del control del riesgo es reducir el riesgo hasta un nivel aceptable y/o aceptar riesgos⁸.

El control del riesgo puede basarse en las siguientes preguntas:

- ¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?
- ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?
- ¿Cuál es el balance adecuado entre beneficios, riesgos y recursos?
- ¿Se han presentado nuevos riesgos como resultado de los aquellos identificados y que están siendo controlados?

- Reducción del riesgo

Consiste en implantar medidas que mitiguen los riesgos detectados durante el análisis, así como acciones que minimicen la ocurrencia y la probabilidad de daño. El implementar medidas para reducir los riesgos, puede hacer que se presenten nuevos peligros o incrementar la importancia de otros existentes, por tanto, en esta etapa es importante revisar el proceso de valoración para descartar algún cambio por las acciones de reducción de riesgos realizada ^{4,8}.

- Aceptación del Riesgo

Consiste en aceptar el riesgo, ya que no siempre es posible eliminar por completo todos los riesgos, sin embargo, lo anterior implica que todas las actividades que lo rodean son detectadas y supervisadas para evitar que la probabilidad del daño aumente, dado que lo ideal es reducir los riesgos o al menos mantenerlos en un nivel aceptable^{4,8}.

- a) Comunicación del Riesgo: etapa del proceso que consiste en notificar de manera apropiada y documentada los resultados obtenidos referentes a los riesgos, en este punto se llevan a cabo acciones que impidan el aumento de los riesgos en las diferentes etapas de los procesos ^{4,8}.
- b) Revisión del riesgo: consiste en desarrollar un mecanismo que ayude a monitorear los diferentes eventos o factores involucrados en la gestión de riesgos ^{4,8}.

Métodos para gestionar un riesgo.

Un sistema de gestión de riesgos apropiado les permite a las organizaciones tomar decisiones fundamentadas, su implementación le permite tener métodos documentados y reproducibles para realizar las etapas del proceso, haciendo uso de criterios como la probabilidad, severidad y detección del riesgo ⁸.

Muchas empresas registran sus riesgos de manera informal, sin embargo, existen diversas herramientas que permiten gestionar el riesgo de una forma más consistente ^{4,8}.

A continuación, se muestra una lista de algunas de estas herramientas⁸:

- Métodos para la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de control...).
- Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE).
- Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC).
- Análisis por Árbol de Fallos (AAF).
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC).
- Análisis de Peligros de Operatividad (APO).

- Análisis Preliminar de Peligros (APP).
- Clasificación y filtración de los riesgos.

Además, se puede hacer uso de Herramientas estadísticas de apoyo por ejemplo evaluación de la probabilidad de un riesgo⁸.

A continuación, se explicará en qué consiste el Análisis modal de fallos y efectos, herramienta a usar en la metodología de la investigación:

Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE)

Es un método que permite identificar con anticipación modos de fallos que pueden suceder en un proceso y eliminarlos, reducirlos o controlarlos antes de que alcancen al usuario final^{7,8}.

El AMFE puede ser utilizado para el análisis de riesgos en equipos, instalaciones, así como en ciertos procedimientos de manufactura pues permite que cada una de las etapas sean descritas detalladamente lo que ayuda a valorar su efecto en el producto o proceso ⁸.

Mapeo de procesos

El mapeo de procesos es una herramienta básica utilizada para la gestión de Riesgos.

Un proceso se define como un conjunto de actividades repetitivas y sistemáticas que emplea recursos (humanos, materiales, energía, equipos ...), los cuales interrelacionados convierten las entradas requeridas en salida esperadas, agregando valor a los grupos de interés del proceso, clientes internos o externos, proveedores, empleados, accionistas, etc^{8,9,19,22}.

Los procesos se clasifican en ^{19, 23,24}:

- **Procesos estratégicos:** son los procesos que establecen las guías a los otros procesos de la organización, en ellas se incluye la misión, la visión, políticas y normas.

- Procesos operativos, claves o misionales: son los procesos de realización del bien o servicio. A partir de estos procesos el cliente percibe y valora la calidad de los resultados generados.
- Procesos de soporte o complementarios: dan apoyo a los procesos clave, en algunos casos los complementan. Corresponde a actividades como compras, mantenimiento de equipos, compras, gestión de recursos humanos. No inciden de manera directa en la calidad del producto o en la satisfacción del cliente.

Un mapa de procesos, red de procesos o supuestos operacionales es una herramienta que permite representar de manera integral los procesos de una organización o de un área determinada de la misma, ligada a un producto, un departamento, ayuda a visualizar la secuencia, la relación y la interacción entre los diferentes procesos, así como con las partes interesadas fuera de la organización^{22, 25,26}.

Para la elaboración de mapas de proceso no existe una clasificación estándar, sino que cada organización establece su mapa de procesos basándose en ejemplos y tratando de ajustarlos a su necesidad²⁷.

De acuerdo a Pardo Álvarez JM en su libro “Configuración y usos de un mapa de procesos”²⁷ establece la siguiente clasificación de trazado de mapas de procesos:

- Mapa de procesos convencional: para su diseño se utiliza la clasificación tradicional de procesos, en donde los procesos se clasifican en procesos estratégicos (se ubican en la parte superior del mapa), procesos operativos (se ubican en la parte media del mapa) y procesos auxiliares o de soporte (se ubican en la parte inferior del mapa). En la parte izquierda del mapa se ubican los requisitos de cliente y en la parte derecha la satisfacción del cliente²⁷.
- Mapa de procesos lineal: al igual que en el mapa de procesos convencional, se utiliza la clasificación clásica o tradicional de procesos, sin embargo, este tipo de mapa de procesos muestra los procesos operativos como si fueran un diagrama de

flujo. En este caso cada rectángulo o caja no representa una actividad, sino un proceso y los rombos de decisión no se incluyen²⁷.

Otras configuraciones: se puede utilizar otra configuración semejante a las analizadas anteriormente siempre y cuando esta sea autoexplicativa, contenga los procesos necesarios y no deja de lado procesos primordiales en relación con los objetivos establecidos para el alcance de los resultados²⁷.

Para la elaboración del mapa de procesos es indispensable no confundir proceso con actividad sino el mapa de procesos vendría siendo como el diagrama de los procesos clave de la organización, por lo tanto, para evitar esta confusión se debe tener claro que un proceso tiene entradas y salidas, además a cada proceso se le debe asignar un responsable o responsables del proceso²⁵.

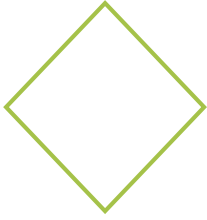
Existen diferentes tipos de diagramas para representar los procesos individualmente, a continuación, se explica algunos de ellos^{22, 25-27}.

1) Diagrama de flujo: es una representación gráfica de un proceso donde se muestra la secuencia de actividades que lo conforman, para elaborarlos se puede utilizar el formato matricial o lineal. En el formato matricial, los agentes intervinientes en el proceso se ubican en la parte superior y en la parte inferior a ellos se ubican las actividades desempeñadas por cada uno. El formato lineal las actividades se van secuenciando una tras otra y la información sobre los agentes se puede colocar al lado o dentro de cada símbolo^{22,25-27}.

Los principales símbolos utilizados para elaborar un diagrama de flujo se muestran a continuación ^{20,24}.



Un rectángulo indica **actividad**, dentro de este se debe colocar una breve descripción de la actividad.



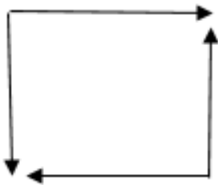
Un rombo indica **decisión**, señala que en ese punto del proceso se debe tomar una decisión, a partir ahí el proceso se ramifica en varias vías, en donde la vía que se tome depende de la respuesta a la pregunta que aparezca dentro del rombo.



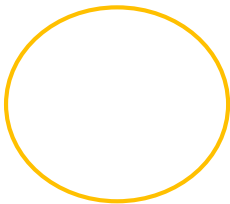
Este símbolo indica **terminal**, señala el inicio o el final de un proceso



Este símbolo indica **documento**, hace énfasis a un documento relativo al proceso.



Las flechas significan **líneas de flujo**, representan vías del proceso que unen los diferentes elementos del proceso, la punta de la flecha indica la dirección del proceso.



Un círculo significa **conector**, se utiliza para indicar la continuación del diagrama de flujo de proceso.

2) Diagrama SIPOC: es un documento que representa de manera esquemática los elementos principales de un proceso. SIPOC responde a las siglas en inglés ²²:

- ✓ Suppliers (proveedores).
- ✓ Inputs (entradas).
- ✓ Process (proceso).
- ✓ Outputs (salidas).
- ✓ Customers (clientes).

3) Ficha de proceso o ficha de determinación del proceso: es una herramienta que permite establecer aspectos básicos del proceso, además ayuda a identificar cuáles son los clientes del proceso y cuáles son sus necesidades^{22, 23,26}.

Podemos encontrar información como ^{22, 23,26}:

- Nombre del proceso: denominación formal del proceso.
- Finalidad u objetivo del proceso: describe la razón de ser del proceso.
- Responsable del proceso, referente del proceso u Sponsor: es el encargado de velar por el buen resultado del proceso.
- Límites del proceso: corresponde a la primera y última actividad del proceso, sin embargo, puede existir varios inicios y finales del proceso.
- Entradas: materia prima, información, documentos, etc., cuyo objetivo es el de ser usados o transformados.
- Salidas: resultados que surgen al finalizar una actividad o resultados que se entregan a los clientes.
- Clientes: son los que reciben el resultado del proceso. Los clientes pueden ser internos y/o externos.
- Proveedores: Corresponde a los agentes externos que suministran entradas (inputs) al proceso. A veces, los clientes externos actúan como proveedores del proceso.
- Agentes participantes: aquellos que desarrollan las distintas actividades del proceso.
- Documentación relacionada: documentos como procedimientos, legislación, manuales, etc.
- Otra información: se puede incluir pertinente como indicadores, criterios de aceptación y rechazo, posibles riesgos asociados, etc.

En caso de que se cuente con un diagrama de flujo es útil completar la ficha de proceso con la información en él contenida, para que la información sea concordante. La información de las actividades no es una información que se suele incluir en la ficha de proceso por lo que en muchas ocasiones la ficha de proceso se complementa con un diagrama de flujo²².

El sector farmacéutico se enfrenta de manera rutinaria a diferentes influencias internas y externas que pueden interferir con el logro de los resultados deseados. La implementación de la gestión de riesgos en el sistema de gestión de calidad es un tema que sin duda impacta la calidad los laboratorios farmacéuticos.

El desarrollar distintas herramientas para el control de riesgos en el proceso de análisis de materias primas como las descritas anteriormente en el marco teórico, permitirán identificar de manera proactiva los riesgos que puedan presentarse en cada una de las etapas del proceso, además de analizarlos, valorarlos y establecer planes de acción para controlarlos con el fin de aminorarlos y garantizar que para aprobar el uso de una materia prima se controlaron al máximo todos los posibles riesgos anteriores a su aprobación.

Metodología

En la industria farmacéutica resulta primordial determinar los riesgos de proceso antes de que el producto llegue a una etapa posterior o a las manos de los usuarios. La finalidad de este trabajo consiste en desarrollar algunas herramientas que permitan evidenciar y controlar los riesgos asociados al proceso de análisis de materias en el Laboratorio de Control de Calidad de Lisan S.A.

El desarrollo de este trabajo se puede dividir en dos partes importantes:

La primera parte consiste en Identificar el proceso completo de análisis de las materias primas que se lleva a cabo en el departamento de Control de Calidad: el cual abarca desde la elaboración de especificaciones para comprar materia prima a proveedores hasta que la materia prima es rechazada o aprobada para su uso en la elaboración de medicamentos. Para ello se elaborará un mapa de procesos de análisis de materias primas mediante un diagrama de flujo el cual será revisado por la jefatura del departamento.

El diagrama de flujo que se elaborará es un diagrama de flujo de tipo matricial en el que quedan identificados de manera esquemática todos los agentes intervinientes en el proceso de análisis de materias primas, así como las operaciones que forman parte del proceso de análisis de materias primas.

Una vez que se cuente con el flujograma se procederá a revisar en cada etapa del proceso de análisis de materias primas los riesgos asociados. Se hará una revisión y actualización de la matriz de riesgos que en ese momento cuenta el departamento. Se procederá a incluir aquellos riesgos que no hayan sido identificados y tomados en cuenta. Esta revisión deberá seguir los lineamientos del documento interno que cuenta el laboratorio, el 18-GR-01 Gestión del riesgo. La actualización de la matriz de riesgos será revisada por la jefatura del departamento de Control de Calidad.

El procedimiento 18-GR-01 Gestión del riesgo tiene como propósito y alcance: definir y gestionar un procedimiento que permita la determinación del contexto, identificación, análisis, evaluación, control y comunicación de los riesgos asociados a las operaciones de Laboratorios Lisan.

Este procedimiento está basado en la metodología Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) dicha metodología consta de tres etapas: identificación, valoración y análisis del riesgo.

En la identificación del riesgo se revisarán varios aspectos:

- Las etapas del proceso
- ¿Cuál es el fallo en cada etapa del proceso?
- Las causas potenciales
- ¿Cuál es el efecto a raíz de las causas potenciales?

En cuanto a la valoración se evaluará el impacto y la frecuencia

De acuerdo al procedimiento interno se define impacto en función parámetros como: la calidad del producto, grado de incumplimiento, afectación de atributo de calidad, afectación a la empresa (financiera e imagen) y daño a la salud y está valorado en una escala de 1 al 5, como se muestra a continuación:

Cuadro I. Escala de evaluación del Impacto del riesgo

Valoración	Nivel
1	Menor
2	Moderado
3	Alto
4	Crítico
5	Catastrófico

Fuente: Procedimiento 18-GR-01 Gestión del riesgo

La frecuencia se define en función de parámetros como: cuántas veces ha ocurrido el fallo en la empresa y en la industria; y está valorada en una escala de 1 a 5 como se muestra a continuación:

Cuadro II. Escala de evaluación de la frecuencia del riesgo

Valoración	Nivel
1	Nunca
2	Casi nunca
3	Ocasional
4	Frecuente
5	Muy Frecuente

Fuente: Procedimiento 18-GR-01 Gestión del riesgo

Una vez que se haya revisado la valoración del impacto y la frecuencia, se procederá a realizar la valoración del riesgo (NPR) de acuerdo con el procedimiento 18-GR-01 Gestión del riesgo, en el cual, se obtiene un valor numérico que permitirá categorizar el riesgo como se muestra a continuación:

Cuadro III. Escala de valoración del Número Prioritario del Riesgo (NPR)

NPR	Valoración del Riesgo
1-6	Bajos
9-10	Medios
12-25	Altos

Fuente: Procedimiento 18-GR-01 Gestión del riesgo

Con respecto a los riesgos bajos y medios de acuerdo al procedimiento 18-GR-01 Gestión del riesgo se consideran controlados y se deben hacer verificaciones si existe algún control.

En cuanto a los riesgos altos se generan planes de acción con el propósito de bajarlos y controlarlos.

La segunda parte del proyecto consiste en dar inicio a los planes de acción con respecto a los riesgos altos obtenidos anteriormente que estén asociados a la actualización de la documentación del proceso de análisis de materias primas, los cuales son: especificaciones, monografías de análisis y certificados de análisis.

Se elaborará una matriz de riesgos en donde se establecerá un NPR para determinar a cuáles materias primas se les dará prioridad en la actualización de documentación, dicha matriz de riesgos tomará en cuenta principios activos y excipientes. Los parámetros a considerar son la criticidad que la materia prima posee en la formulación, volumen de compra de las materias primas en el año, entradas anuales de cada materia prima, se toma en consideración si la materia prima es compartida en varios productos y la cantidad de proveedores para una materia prima. La matriz de riesgos de priorización será revisada por la jefatura del departamento de Control de Calidad.

En los casos en los que el NPR posea valores iguales se determinará una alternativa al NPR, en donde se verá cada una de las variables individualmente, dando prioridad a la criticidad, seguido del volumen y por último el número de entradas.

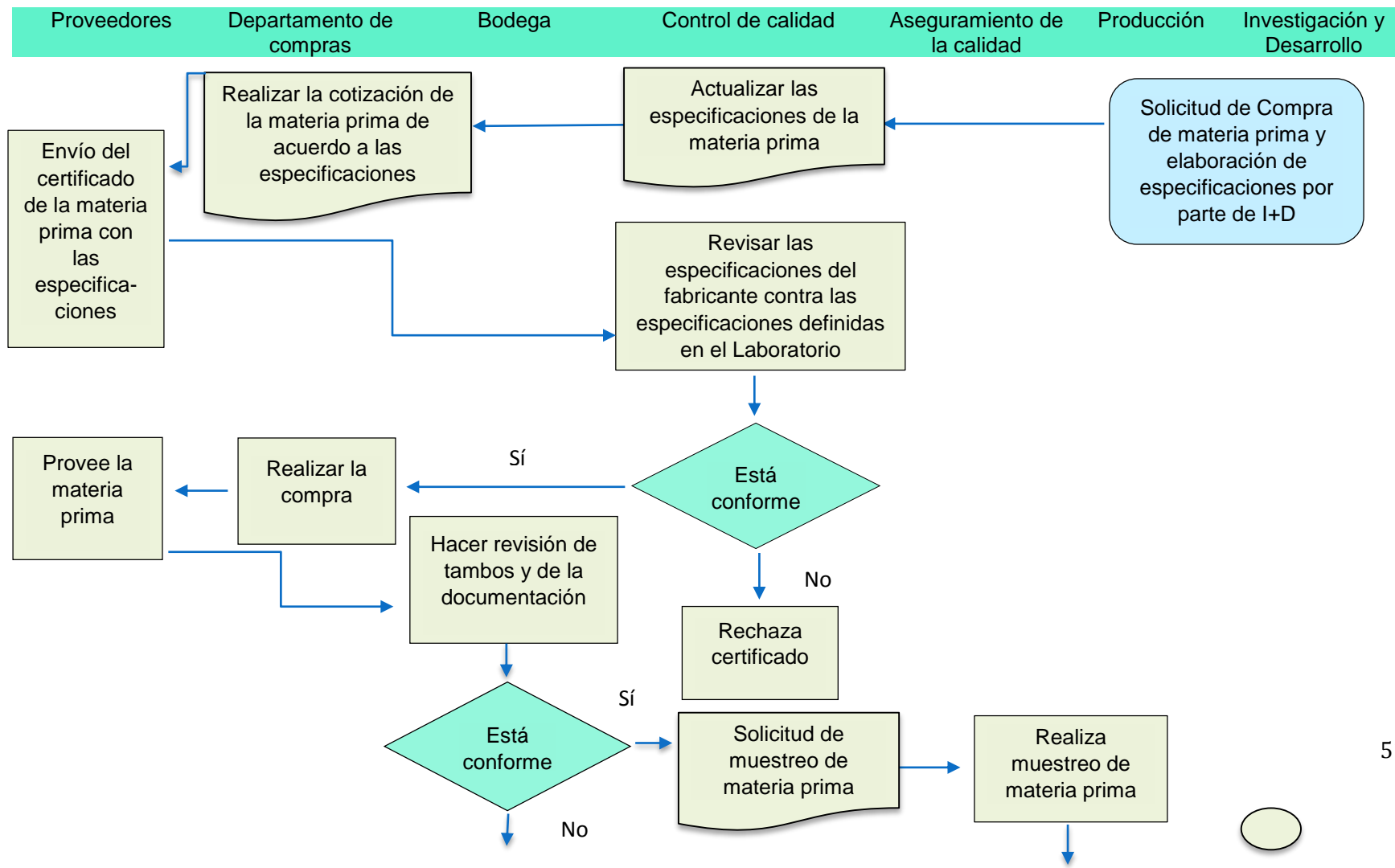
Se estableció que el tiempo requerido para realizar una monografía de análisis de materia prima, una plantilla de certificado de análisis de materia prima y una especificación de materia prima de será de un día y medio.

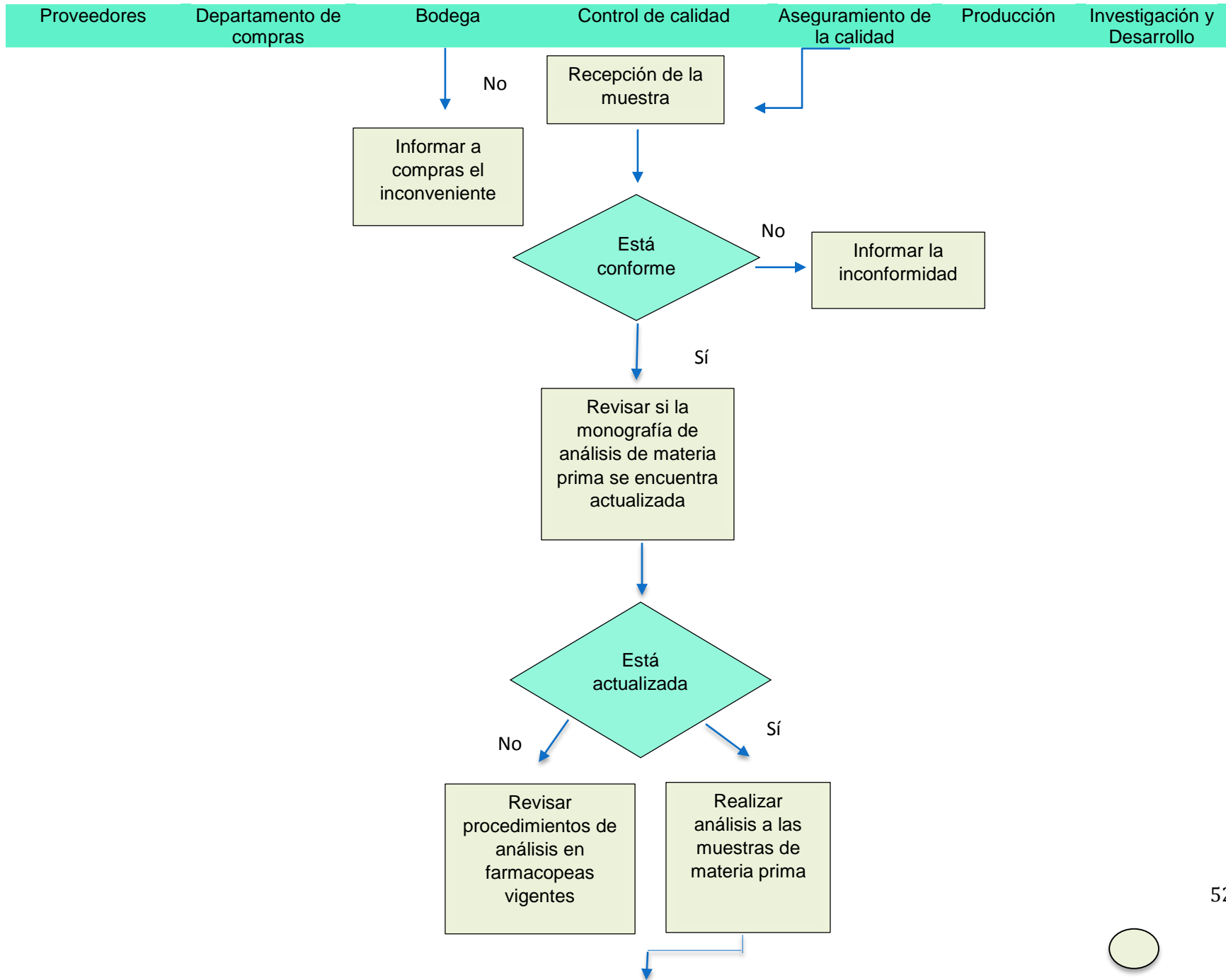
Para la elaboración de las monografías de análisis y las especificaciones de materias primas se hará uso de Literatura oficial como la Farmacopea de los Estados Unidos Vigente, la Farmacopea Británica Vigente, procedimientos de análisis basados en métodos Lisan y procedimientos de análisis de proveedores que cumplen con las especificaciones internas del laboratorio.

El cronograma de ejecución de las actividades del este proyecto se encuentran en el anexo 1.

Resultados y Discusión de resultados

La ejecución del proyecto comenzó con la elaboración del diagrama de flujo tipo matricial representado en la Figura 1, el cual muestra el proceso completo de análisis de las materias primas llevado a cabo por el departamento de Control de Calidad, dicho flujograma fue revisado y aprobado por la Jefatura del Departamento de Control de Calidad.





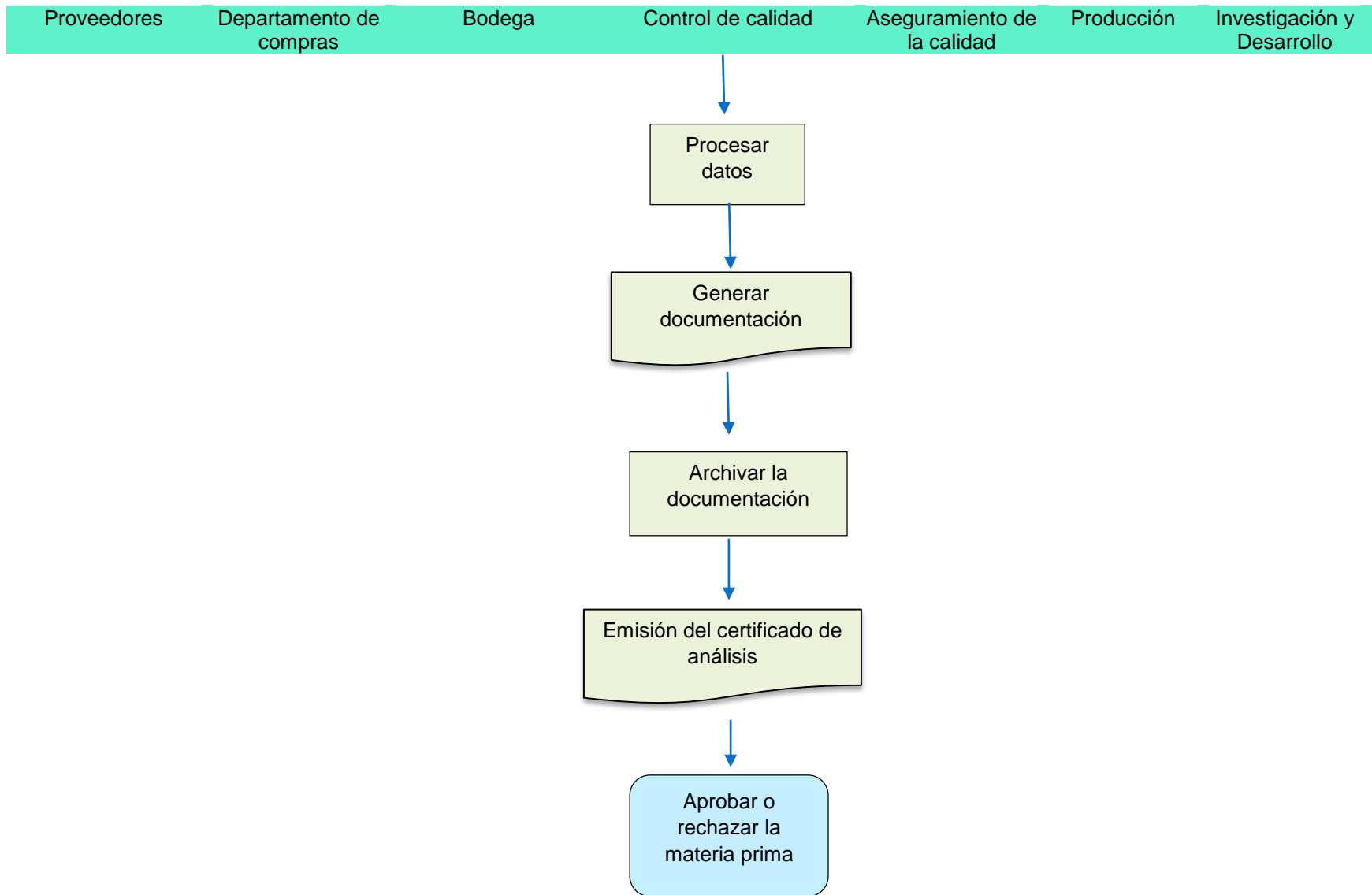


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de análisis de materias primas en el Laboratorio de Control de Calidad del Laboratorio Lisan.

Fuente: Elaboración propia

El diagrama de flujo desarrollado es una herramienta básica de gestión de riesgo que además de establecer contexto y definir las etapas del proceso de análisis de materias primas en el laboratorio de Control de calidad de Laboratorio Lisan S.A, puede funcionar como guía a las personas que laboran en esta área para poder percatarse de trabajos o tareas que puedan pasar desapercibidas y que puedan interferir con el logro de los resultados deseados.

Para la elaboración del diagrama de flujo resultó importante información como el manual de la calidad del departamento de control de calidad del Laboratorio Lisan así como la realización de análisis a ciertas materias primas para verificar si cumplían con las especificaciones establecidas, lo que permitió comprender aún más el proceso de análisis de materias primas y realizar el flujograma.

Posterior a la elaboración del diagrama de flujo se procedió a la actualización de la matriz de riesgos del proceso de análisis de materias primas del laboratorio de control calidad, la cual se muestra en la Tabla 1, dicha actualización de la matriz fue revisada y aprobada por la Jefatura del Departamento de Control de Calidad.

La matriz de riesgos desarrollada se encuentra basada en la metodología de Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE), el aplicar dicha metodología representa una ventaja pues permite recopilar información suficiente sobre lo que se debe hacer y porqué, de forma clara y concisa.

Para la actualización se llevó a cabo tres etapas que correspondieron a la identificación, valoración y tratamiento de los riesgos:

Para la identificación de los riesgos fue relevante las etapas del proceso (para ello fue indispensable el diagrama de flujo mostrado anteriormente), además se tomó en cuenta los posibles fallos en cada una de esas etapas, las posibles causas que los provocan así como el efecto del riesgo, Tabla 1.

Para la valoración se tomó en cuenta el impacto y la frecuencia de cada riesgo cuyas escalas están definidas en la metodología, a partir de estos dos parámetros se determinó el NPR para cada riesgo, luego se clasificó cada riesgo como bajo, medio

o alto, cuyos parámetros para clasificarlos también se encuentran en la metodología.

Para la etapa del tratamiento de los riesgos se tomó en cuenta los controles existentes con los que cuenta el laboratorio de control de calidad para prevenir la ocurrencia además se recomendaron acciones para reducir la ocurrencia, bajar la severidad o mejorar la detección.

Tabla 1. Matriz de riesgos del proceso de análisis de materias primas (MP) en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorio Lisan.

Actividad del proceso	Riesgo	Causas Potenciales	Efecto	Resultado del riesgo	Controles Actuales	Plan de acción
Actualización de especificaciones de MP	Especificación de MP desactualizada	Falta de tiempo para la actualización de las especificaciones. Farmacopeas vigentes no disponibles	Aprobar una MP fuera de especificación	Medio	Si existe	N/A
Recepción de la muestra de MP para análisis	Contaminación de la muestra	Incorrecta manipulación, exposición inadecuada de la muestra	Rechazo de la MP por error, y atrasos en la respuesta	Bajo	Si existe	N/A
Análisis de materias primas	Monografía de análisis desactualizada o no disponible	Falta de tiempo para actualización de las especificaciones, farmacopeas vigentes no disponibles	Realizar un análisis incorrecto, omisión de un análisis	Alto	Sí existe	Sí
Análisis de materias primas	Reactivos no disponibles	Por error de no solicitarlo a tiempo, atrasos en la entrega, desabastecimiento	Atrasos de tener la MP aprobada para producción	Bajo	Sí existe	N/A

Actividad del proceso	Riesgo	Causas Potenciales	Efecto	Resultado del riesgo	Controles Actuales	Plan de acción
Análisis de materias primas	Reactivos vencidos para realizar el análisis	Error humano, omisión de revisión del inventario de reactivos, uso poco frecuente del reactivo.	Resultado fuera de especificación del análisis	Medio	Sí existe	N/A
Análisis de materias primas	Ausencia o no disponibilidad de equipo para realizar el análisis de la MP	Falta de presupuesto para la inversión, análisis poco frecuentes de realizar	Aprobar una MP sin verificación de una de las pruebas	Alto	Sí existe	Sí
Análisis de materias primas	El equipo no se encuentra en las condiciones óptimas para trabajar (falta de verificación y/o calibración)	Falta de presupuesto para la inversión, omisión en la programación de la verificación con el ente externo.	Aprobar algún análisis de la materia prima con resultados no confiables	Alto	Sí existe	Sí
Análisis de materias primas	Uso de la cristalería sucia	Lavado inadecuado por parte de la persona encargada. Omisión de algunas de las etapas de lavado.	Resultados no conformes en los análisis realizados	Bajo	Si existe	N/A

Actividad del proceso	Riesgo	Causas Potenciales	Efecto	Resultado del riesgo	Controles Actuales	Plan de acción
Análisis de materias primas	Uso de estándares no trazados	Error humano de omisión	Resultados no conformes en los análisis realizados	Medio	Si existe	N/A
Análisis de materias primas	Uso de estándares vencidos	Error humano de omisión en revisión y actualización del stock de control de calidad.	Resultados no conformes en los análisis realizados	Alto	Si existe	Sí
Análisis de materias primas	Incorrecta preparación de la muestra por parte del analista	Error humano	Resultados no conformes en los análisis realizados	Bajo	Si existe	N/A
Análisis de materias primas	Seteo incorrecto de las condiciones de análisis en los equipos	Error humano	Resultados no conformes en los análisis realizados	Medio	Si existe	N/A
Análisis de materias primas	Error en el cálculo durante el procesamiento de los datos analíticos	Error humano	Reportes erróneos de resultados analíticos	Medio	Si existe	N/A

Actividad del proceso	Riesgo	Causas Potenciales	Efecto	Resultado del riesgo	Controles Actuales	Plan de acción
Análisis de materias primas	Omisión de datos durante el procesamiento de los datos	Error humano por omisión	Reportes erróneos de resultados analíticos	Medio	Si existe	N/A
Análisis de materias primas	Emisión certificado de análisis no actualizados	Falta de tiempo para actualización de las especificaciones, farmacopeas vigentes no disponibles. Error humano por omisión	Aprobación o rechazo de las materias primas con especificaciones incorrectas	Medio	Si existe	N/A
Análisis de materias primas	Extravío de la documentación generada del análisis	Archivar incorrectamente la documentación manipulación de la documentación por personas no autorizadas	No contar con los documentos en físico que respalden la aprobación de las materias primas	Bajo	Si existe	N/A

Fuente: Laboratorio Lisan, SA.

De acuerdo a la Tabla 1, en la etapa de elaboración y actualización de especificaciones de Materias primas se encontró un riesgo:

1) Especificación de Materia prima desactualizada: al hacer el análisis y valoración de dicho riesgo se encontró que este riesgo era medio, pues existen varios controles que corresponden a la revisión y actualización de la especificación de la MP antes de enviar a cotizar así como la revisión del certificado de análisis enviado por el proveedor de acuerdo a las especificaciones actualizadas, sin embargo a pesar de encontrarse controlado se consideró necesario realizar la actualización de las especificaciones dentro del mismo plan de actualización de las monografías de análisis de las MP dado que la información de ambos documentos se encuentra ligada.

Por otra parte en la etapa de recepción de la muestra de materia prima para análisis, se encontró un riesgo el cual consiste en:

1) Contaminación de la muestra: al realizar el análisis y valoración del riesgo se encontró que éste era bajo, por tanto el control que existe que consiste en solicitar el muestreo de las materias primas conforme va ingresando a control de calidad, este se considera suficiente sin embargo, lo que se deben hacer son verificaciones para corroborar que se está llevando a cabo.

En la etapa de análisis de materias primas se encontraron 14 riesgos:

1) Monografía de análisis desactualizada o no disponible: al realizar el análisis y valoración de dicho riesgo se encontró que este riesgo es alto, por tanto aparte del control existente que consiste en que el analista realiza la revisión de la farmacopea oficial vigente de cada materia prima con el fin de verificar si la monografía ha cambiado, se ha omitido o agregado algún análisis se estableció un plan de acción que consiste en actualizar el formato y el contenido de la monografía de análisis. Además de establecer el orden de prioridad para actualizar las monografías.

2) Reactivos no disponibles: Existe un control que consiste en mantener actualizada la lista de los reactivos y las cantidades en existencia disponibles dentro del laboratorio y en la bodega de reactivos, al analizar el riesgo este resultó ser bajo por lo tanto la

ejecución de un plan de acción no aplica en este caso lo que se debe realizar son verificaciones para garantizar si el control existente se está llevando a cabo.

3) Reactivos vencidos para realizar el análisis: Existe un control que consiste en mantener actualizada una lista de los reactivos con la fecha de expira, así como una revisión semestral de los reactivos en uso y en bodega. Al analizar el riesgo este resultó medio. En este caso el riesgo se consideraba controlado sin embargo para tratar de reducirlo aún más se estableció un plan que consiste en la implementación de un sistema de identificación visual con sticker de colores que indica el status de vencimiento del reactivo.

4) Ausencia/No disponibilidad de equipo para realizar el análisis de la materia prima: Al hacer el análisis y valoración de dicho riesgo se encontró que este riesgo era alto, el control que existe consiste en llevar un registro de cada una de las materias primas aprobadas a las cuales se desea realizar alguna prueba específica para la cual no se cuenta con equipo o instrumentación, por tanto para controlar este riesgo se estableció un plan de acción que consiste en realizar un estudio de la criticidad de aquellas pruebas que se desean realizar y hay falta de equipo, así como solicitar cotizaciones de los análisis a laboratorios que brinden el servicio para evaluar el costo que el laboratorio debe incurrir en el análisis y si puede ser más rentable llegar a adquirir el equipo.

5) El equipo no se encuentra en las condiciones óptimas para trabajar (falta de verificación y/o calibración): Existe un control que consiste en mantener registro de la documentación de mantenimiento y verificación de cada equipo. A cada equipo se le coloca etiqueta de próxima fecha de verificación y mantenimiento para que al momento de uso el analista verifique que se encuentra actualizado, sin embargo al realizar el análisis del riesgo este resultó alto, por tanto se estableció un plan de acción que consiste en elaborar una tabla con el listado de los equipos y las fechas próximas de verificación de cada uno.

6) Uso de la cristalería sucia: Al realizar el análisis y valoración de dicho riesgo se encontró que este riesgo era bajo, existe un control que consiste en mantener actualizado un procedimiento de lavado de cristalería en el laboratorio, además es

importante resaltar que el personal involucrado en lavado de cristalería se mantiene capacitado para realizar dicha función por tanto no es necesario el establecimiento de un plan de acción.

7) Uso de estándares no trazados: Se lleva un control actualizado de los estándares trazados en el laboratorio con su respectivo certificado de trazabilidad emitido por control de calidad así como de los estándares primarios y sustancias relacionadas. Al realizar el análisis del riesgo este resultó medio, aunque el riesgo se considera controlado se estableció un plan que consiste en no ingresar al inventario ningún estándar cuya trazabilidad no se tenga registro en físico o digital y realizar como parte del control visual el uso de sticker de color para identificar y diferenciar aquellos estándares trazados de los estándares primarios y sustancias relacionadas.

8) Uso de estándares vencidos: como control se tiene mantener actualizada una lista de los estándares trazados, primarios y sustancias relacionadas con la fecha de expira así como una revisión mensual del inventario para descartar vencidos. Al hacer el análisis de riesgo resultó alto por lo tanto se va a implementar un sistema de identificación visual con sticker de colores que indica el status de vencimiento del estándar o sustancia relacionada.

9) Incorrecta preparación de la muestra por parte del analista: al realizar el análisis y valoración de dicho riesgo se encontró que este riesgo era bajo. El control existente consiste en que cada analista debe preparar 4 veces la misma muestra para evaluar el resultado obtenido en cada una. Además cada réplica de la muestra debe leerse en el equipo por duplicado. A pesar de considerarse controlado se estableció un plan que consiste en que los analistas de ingreso nuevo reciben capacitación con respecto a los procedimientos del laboratorio. Dentro del plan de capacitación de control de calidad para todos los analistas se incorporan algunos refrescamientos de temas importantes y procedimientos de control de calidad.

10) Seteo incorrecto de las condiciones de análisis en los equipos: Cada analista antes de usar un determinado equipo debe recibir la capacitación adecuada para el manejo, manipulación y correcto uso del equipo. El analista capacitador debe acompañar al analista en entrenamiento al menos en tres ocasiones para evaluar lo aprendido. Al

hacer el análisis de riesgo resultó medio y a pesar de considerarse controlado se estableció que en el plan de capacitación de control de calidad se incluya el refrescamiento para el manejo correcto de los equipos cuando la necesidad lo requiera.

11) Error en el cálculo durante el procesamiento de los datos analíticos: al realizar el análisis y valoración de dicho riesgo se encontró que este riesgo era medio. El control que existe consiste en que cada analista debe imprimir los reportes emitidos en cada equipo, de los resultados obtenidos del análisis. Estos reportes deberán anexarse junto al certificado de análisis, donde el jefe de control de calidad deberá revisar los resultados reportados en el certificado como en el reporte. A pesar de considerarse controlado se estableció un plan que consiste en la capacitación inicial al analista para que pueda hacer uso de las herramientas que cuenta el departamento en el procesamiento de los datos, así como el refrescamiento de temas con respecto a la creación de reportes, almacenamiento de los mismos y el correcto uso de las herramientas estadísticas.

12) Omisión de datos durante el procesamiento de los datos: El control que existe consiste es el mismo que el del riesgo anterior. Al hacer el análisis de riesgo este riesgo resultó medio, a pesar de considerarse controlado de igual manera se estableció el plan del punto anterior.

13) Emisión certificado de análisis no actualizados: Existe un control que consiste en que el analista realiza la revisión de la farmacopea oficial vigente de cada materia prima con el fin de verificar algún cambio en la especificación. Al realizar el análisis de riesgos este resulta medio, sin embargo para minimizarlo aún más se estableció un plan que consiste en que una vez que se actualice la especificación y monografía de análisis de la materia prima, el certificado de análisis también deberá actualizarse. Debe incluirse dentro del plan de actualización descrito para la especificación y monografía.

14) Extravío de la documentación generada del análisis: al realizar el análisis y valoración de dicho riesgo se encontró que este riesgo era bajo, el control que existe consiste en que toda la documentación generada del análisis de la MP deberá

escanearse y archivar en la respectiva carpeta del servidor del Laboratorio para dejar registro de los documentos aprobados, dicho control se consideró suficiente y no fue necesario establecer un plan de emergencia, solo el realizar verificaciones al control existente.

El poner en práctica cada uno de los controles existentes así como los planes de acción ayudarán en gran medida a aminorar y reducir los riesgos y así garantizar que el proceso de análisis de materias primas se encuentra controlado desde el inicio hasta el final.

De acuerdo a la matriz de riesgos del proceso de análisis de materias primas se obtuvieron 5 riesgos bajos y 7 riesgos medios para los cuales se deben hacer verificaciones a los controles existentes con el propósito de mantenerlos controlados, además se obtuvieron 4 riesgos altos para los cuales fue preciso definir planes de acción con el propósito de reducirlos.

Posteriormente se dio inicio a la segunda parte del proyecto, la cual correspondió a la ejecución de los planes de acción con respecto a los riesgos altos que estaban asociados a la actualización de la documentación del proceso de análisis de materias primas, correspondientes a especificaciones, monografías de análisis y certificados de análisis.

Se elaboró una matriz de priorización de actualización de documentación para priorizar las 135 materias primas incluidos principios activos y excipientes, la cual se muestra en la Tabla 2. La ventaja de realizar dicha priorización de documentación corresponde a que la actualización de la documentación no se realizó al azar sino que su priorización se hizo de forma justificada, dado que en dicha matriz se estableció un NPR a partir de parámetros como la Criticidad, Volumen, número de entradas, cantidad de productos que usa la misma materia prima, número de proveedores.

Inicialmente antes de realizar dicha matriz se realizó un NPR separado de excipientes y principios activos, posteriormente se procedió a unir dichos NPR, a partir de ahí surgió la matriz mostrada en la Tabla 2, en los casos en los que el NPR tenía igual valor se dio prioridad a los de mayor criticidad, seguidos los de mayor volumen y

número de entrada, a lo que se le llamó priorización por CVE. En la matriz, para el caso del nombre de los excipientes se estableció la palabra EX y para los principios activos se estableció la palabra PA, en ambos casos va seguido el código que posee esa materia prima en el laboratorio

,

Tabla 2. Priorización de actualización de documentación referente a materias primas

Artículo	Número prioritario de Riesgo (NPR)	Priorización por CVE
EX-105080003	3125	555
EX-110000145	3125	555
EX-110000211	3125	555
PA-105000140	1875	555
EX-110000272	1875	555
EX-110000301	1875	553
EX-110000343	1875	553
EX-110000001	1875	355
EX-110000119	1875	355
PA-105000151	1125	553
PA-105000360	1125	553
EX-110000227	1125	535
EX-110000003	675	553
EX-110000370	675	553
EX-110000134	625	555
EX-110000267	625	555
EX-110000305	625	551
PA-105000120	405	533
PA-105000122	375	551
EX-110000229	375	551
EX-110000122	375	351
EX-110000270	375	351
PA-105001105	225	551
EX-110000360	225	533
PA-105000095	225	531
EX-110000263	225	531
EX-110000007	225	351
EX-110000117	225	351
EX-110000300	225	313
PA-105000060	135	551
PA-105000099	135	531
EX-110000016	135	531
PA-105000315	135	513
EX-110000274	135	333
EX-110000276	135	333
EX-110000011	135	331
EX-110000060	135	331

Artículo	Número prioritario de Riesgo (NPR)	Priorización por CVE
EX-110000072	135	331
EX-110000073	135	331
PA-105008015	125	551
PA-105008060	125	551
PA-105080002	125	551
EX-110000125	125	551
EX-110000210	125	551
EX-110000345	125	551
EX-110000228	125	511
PA-105000200	75	553
PA-105000136	75	551
PA-105008051	75	531
EX-110000346	75	531
PA-105000045	75	511
PA-105000098	75	511
PA-105000100	75	511
PA-105000251	75	511
EX-110000047	75	511
EX-110000009	75	351
EX-110000133	75	351
EX-110000350	75	351
PA-105000230	75	311
EX-110000212	75	311
EX-110000222	75	311
EX-110000223	75	311
EX-110000269	75	311
EX-110000298	75	311
PA-105008005	45	533
PA-105000085	45	531
PA-105000091	45	531
PA-105000150	45	531
PA-105000225	45	531
PA-105000356	45	531
PA-105000101	45	511
PA-105000135	45	511
PA-105000298	45	511
PA-105000355	45	511
PA-105080005	45	511
EX-110000355	45	351

Artículo	Número prioritario de Riesgo (NPR)	Priorización por CVE
EX-110000010	45	331
EX-110080005	45	331
EX-110000095	45	311
EX-110000320	45	311
EX-110000322	45	311
PA-105000210	25	551
PA-105000043	25	511
PA-105000050	25	511
PA-105000079	25	511
PA-105000301	25	511
PA-105000307	25	511
PA-105000346	25	511
PA-105800130	25	511
EX-110000025	25	511
EX-110000051	25	511
EX-110000307	25	511
EX-110000019	25	111
EX-110000021	25	111
EX-110000061	25	111
PA-105000032	15	511
PA-105000035	15	511
PA-105000065	15	511
PA-105000105	15	511
PA-105000106	15	511
PA-105000115	15	511
PA-105000124	15	511
PA-105000125	15	511
PA-105000155	15	511
PA-105000296	15	311
PA-105000300	15	311
EX-110000040	15	311
EX-110000113	15	311
EX-110000118	15	311
EX-110000127	15	311
EX-110000128	15	311
EX-110000130	15	311
EX-110000131	15	311
EX-110000132	15	311
EX-110000347	15	311

Artículo	Número prioritario de Riesgo (NPR)	Priorización por CVE
EX-110000348	15	311
EX-110000371	15	311
EX-110000029	15	111
PA-105000365	9	311
PA-105000370	9	311
PA-105001020	9	311
EX-110000126	9	311
EX-110000235	9	311
EX-120000010	9	311
PA-105000055	5	511
PA-105000075	5	511
PA-105000082	5	511
EX-110000024	5	111
EX-110000026	5	111
EX-110000114	3	111
PA-105000087	0	-
PA-105000129	0	-
PA-105000149	0	-
EX-110000209	0	-
EX-110000264	0	-

*PA: Principio Activo, EX:Excipiente

Fuente: Laboratorio Lisan, S.A.

Como una de las metas se propuso la actualización de la documentación de cada materia prima: monografía de análisis, especificaciones y plantilla de certificado de análisis (CoA) de cada materia prima en un promedio de 1.5 días lo que correspondería a 53 actualizaciones de cada uno de los documentos (39% de la documentación de las materias primas).

Al final de la práctica se realizaron 56 monografías de análisis de materias primas, 56 especificaciones de materias primas y 56 plantillas de certificados de análisis de materias primas (41% de la documentación de las materias primas). El proyecto permitió un porcentaje de cumplimiento con respecto a la meta de 105.7% lo que impacta directamente en la reducción del riesgo manteniendo la documentación actualizada. En la Tabla 3 se muestra todas las materias primas a las cuales se les

realizó actualización de especificaciones, plantillas de certificados de análisis y monografía de análisis. Para el caso del nombre de los excipientes se estableció la palabra EX y para los principios activos se estableció la palabra PA, en ambos casos va seguido el código que posee esa materia prima en el laboratorio.

Tabla 3. Materias primas con actualización de monografía de análisis, Especificaciones y plantilla de certificado de análisis

Mes	Materias primas con documentación actualizada
Febrero	EX-105080003, EX-110000145, EX-110000211, PA-105000140, EX-110000272, EX-110000301, EX-110000343, EX-110000001.
Marzo	EX-110000119, PA-105000151, PA-105000360, EX-110000227, EX-110000003, EX-110000370, EX-110000134, EX-110000267, EX-110000305, PA-105000120, PA-105000122, EX-110000229, EX-110000122, EX-110000270.
Abril	PA-105001105, EX-110000360, PA-105000095, EX-110000263, EX-110000007, EX-110000117, EX-110000300, PA-105000060, PA-105000099, EX-110000016, PA-105000315, PA-105000085.

Mes	Materias primas con documentación actualizada
Mayo	EX-110000274, EX-110000276, EX-110000011, EX-110000060, EX-110000072, EX-110000073, PA-105008015, PA-105008060, PA-105080002, EX-110000125, EX-110000210, EX-110000345, EX-110000228, PA-105000200, PA-105000136, PA-105008051, EX110000346, PA-105000045, PA-105000098
Junio	PA-105000124, PA-105000100, PA-105000251

Fuente: Elaboración propia

La actualización de documentación, es un parámetro indispensable para asegurar la calidad de un producto ya que si no se realiza la adecuada actualización, se podrían omitir pruebas y por tanto los resultados de los análisis efectuados podrían no ser confiables.

La metodología empleada en el proyecto presentó tanto fortalezas como debilidades.

Las debilidades encontradas en la metodología, tienen relación a la resistencia al cambio por parte de algunos trabajadores con respecto a la implementación de nuevos controles, sin embargo es una situación considerada normal en un ambiente laboral donde las personas están habituadas a realizar las tareas de cierta manera, sin

embargo luego ese nuevo control se convertirá en su nueva rutina y verá la importancia de las modificaciones o controles implementados.

Dentro de las fortalezas a mencionar está que el Laboratorio de control de calidad ya contaba con una matriz de riesgos para el análisis de materias primas por tanto lo que se hizo fue una actualización de los factores que no habían sido tomados en cuenta en esa ocasión a partir de una revisión minuciosa del proceso de análisis de materias primas esquematizado en el flujograma y siguiendo los lineamientos del documento interno con que cuenta el laboratorio, el 18-GR-01 Gestión del riesgo.

Otras de las fortalezas a destacar se encuentra que la información necesaria para la elaboración de las monografías de análisis, especificaciones y plantillas de certificados de análisis estaba ligada por tanto se podía realizar la actualización de la documentación de manera simultánea.

Además, el Sistema de Garantía de Calidad del Laboratorio Lisan S.A, ya contaba con un documento establecido para realizar las monografías de análisis, especificaciones y certificados de análisis, los cambios que se realizaron a las plantillas de cada uno de estos documentos fueron de formato, no se tuvo que empezar de cero para la actualización de la documentación.

Conclusiones

- La elaboración del flujograma del análisis de materias primas en el Laboratorio de control de calidad de Laboratorio Lisan S.A. permitió definir las etapas del proceso de análisis de materias primas lo que facilitó la identificación de riesgos en el proceso descrito y evitar la omisión de algunos de ellos.
- De acuerdo a la matriz de riesgos el proceso de análisis de materias primas cuenta con cinco riesgos bajos, siete riesgos medios y cuatro riesgos altos, para estos últimos se establecieron planes de acción con el propósito de bajarlos y controlarlos.
- Los riesgos bajos y medios se consideraron controlados y lo que se debe seguir haciendo son verificaciones con el propósito de evitar que estos se conviertan en riesgos altos.
- La matriz de priorización de actualización de documentación relacionada con materias primas incluidos principios activos y excipientes permitió organizar la actualización de documentación de manera objetiva.
- La ejecución del plan de trabajo con respecto a la actualización de la documentación del proceso de análisis de materias primas (especificaciones, monografías de análisis y plantillas de certificados de análisis) permitió un porcentaje de cumplimiento de 105.7% de acuerdo a la meta propuesta, lo que impactó directamente en la reducción del riesgo manteniendo la documentación actualizada lo que garantiza que los análisis llevados a cabo son actualizados y cumplen con los requerimientos establecidos en las farmacopeas oficiales vigentes, además de mantener actualizado el sistema de gestión de la calidad.

Recomendaciones

- La ejecución del plan de acción de actualización de documentación permitió actualizar 56 monografías de análisis, 56 especificaciones y 56 plantillas de certificados de análisis de materias primas (Incluidos principios activos y excipientes), lo anterior cumplió la meta propuesta la cual correspondía a la actualización de la documentación de 53 materias primas, un 39% del total de materias primas, dado que el total de materias primas (Incluidos principios activos y excipientes) corresponde a 135 materias primas, por tanto se recomienda que para que se continúe con la actualización de documentación se ponga en práctica lo establecido en el documento descrito en el anexo 2, el cual muestra los parámetros a seguir para la actualización de la documentación, además en el anexo 3 se encuentra un cronograma de actividades con las materias primas a las cuales se les debe realizar actualización con los tiempos previstos para llevarlo a cabo.
- Una vez implantados todos los planes de acción propuestos en la matriz de riesgos del proceso de análisis de materias primas se recomienda re evaluar nuevamente los NPR para verificar si los planes de acción son adecuados en la reducción y mitigación de riesgos.
- Con respecto a la actualización de documentación se recomienda la compra de las farmacopeas oficiales conforme surja una nueva versión en el mercado, con el propósito de hacer revisiones para verificar si existe algún cambio en alguna monografía de análisis de materias primas y así asegurar que no se omita alguna prueba ya sea en la revisión de las especificaciones del certificado del fabricante o en los análisis de las materias primas llevados a cabo en el laboratorio de Control de Calidad del Laboratorio Lisan.

Referencias:

1. Federación farmacéutica internacional. Declaración de principios de buenas prácticas de educación farmacéutica [Internet]. Viena; 2000 [citado 20 abril 2019]. Disponible en https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=191&table_id=
2. Reglamento de Trabajos Finales de Graduación. Compendio de Normas Universitarias Usuales. 2 ed. San José Costa Rica: Universidad de Costa Rica. Oficina Jurídica, 2010.
3. Laboratorios Lisan S.A. [Internet]. Costa Rica; 2019 [citado: 20 abril 2019]. Disponible en: <https://www.lisancr.com/ES/historia.html>
4. Domínguez Delgado MV. Análisis de Riesgo aplicado al proceso de fabricación de tabletas efervescentes de calcio. [Tesis en internet]. [México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2018 [citado: 20 de abril del 2019]. Obtenido en <http://132.248.9.195/ptd2019/enero/0784435/Index.html>
5. Velásquez Restrepo PA, Velásquez Restrepo SM, Velásquez Lopera M, Villa Galeano J. Implementation of Risk Management in the Mission Processes of the Dermatology Section of the Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia) Following the ISO 9001:2015 Guidelines. Revista Gerencia y Políticas de Salud. [Internet]. 2017; [citado: 20 de abril]; 16(33): 78-101. Disponible en <https://dx.doi.org/10.11144/javeriana.rgns16-33.igrp>
6. Gallardo Castorena D. Implementación de un sistema de gestión de calidad para una empresa farmacéutica basado en la norma iso 9001:2008. [Tesis en internet]. [México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2018 [citado: 20 abril 2019]. Disponible en: http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/9TQVV2SUQ4EFQ399RHSIKK12L96VB6JE44FUY6RS3Q93JQ74XJ-03234?func=full-set-set&set_number=007754&set_entry=000007&format=999
7. Villegas Cañas LA. Gestión de riesgos e implementación de acciones correctivas y preventivas (sistema CAPA) en la fabricación de semisólidos en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. [Tesis en internet]. [México]: Universidad

- Nacional Autónoma de México; 2018[citado: 20 abril 2019]. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2018/mayo/0774163/Index.html>
8. International Conference on harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use. Quality Risk Management Q9. [Internet]. [citado: 28 de abril del 2019]. Obtenido en https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf
 9. Instituto de normas técnicas de Costa Rica. INTE/ISO 9001:2015. Setiembre 2015.
 10. Moro Agud M. Análisis de la mejora continua de la calidad de un Servicio de Farmacia certificado por la Norma ISO 9001. Evolución de 8 años. [Tesis en internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid;2017[citado: 20 abril 2019]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/46479/1/T39597.pdf>
 11. Domínguez Cruz D. Optimización de los formatos de control en proceso para la disminución de errores documentales en expedientes de producto terminado fabricado por un laboratorio Farmacéutico. [Tesis en internet]. [México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2014 [citado: 20 abril 2019]. Disponible en: https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wpcontent/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_dominguez_cruz.pdf
 12. Sistema Costarricense de Información Jurídica. RTCA. Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica para Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano. [Internet]. 2014 [citado: 28 de abril del 2019]. Obtenido en http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=67935&nValor3=80710&strTipM=TC
 13. Mora Huertas CE. Nuevos enfoques de las Buenas Prácticas de Manufactura. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm [Internet].2009 [20 de abril del 2019]; 38 (1); 42-58. Disponible en <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v38n1/v38n1a04.pdf>

14. Agencia española de medicamentos. Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos y principios activos. [Internet].2015. [citado: 28 de abril del 2019].
Obtenido en https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/home.htm#guia_NCF
15. Farmacopea de los Estados Unidos de América 41 Formulario Nacional 36. 2018.
16. Álvarez Heredia F. Calidad y auditoría en Salud [Internet]. Bogotá: Ecoe Ediciones; 2015[citado: 20 de abril del 2019].Obtenido en <https://books.google.co.cr/books?id=saMwDgAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Calidad+y+auditor%C3%ADa+en+Salud&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwi3zeSmhoHiAhVFTd8KHf4CB0oQ6AEIJzAA#v=onepage&q=Calidad%20y%20auditor%C3%ADa%20en%20Salud&f=false>
17. González O, Arciniegas J. Sistemas de gestión de calidad: teoría y práctica bajo la norma ISO 2015[Internet]. Bogotá: Ecoe Ediciones; 2016 [citado: 20 de abril del 2019].Obtenido en <https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/lib/sibdilibrosp/detail.action?docID=4870575>.
18. Organización Internacional de Normalización. ISO 9000:2015. Sistemas de gestión de la calidad — Fundamentos y vocabulario. [Internet]. 2015[citado: 28 de abril del 2019].Obtenido en <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v1:es>
19. Urbina AM. Herramientas para la gestión de riesgos durante la etapa de construcción. [Tesis en internet]. [México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2019 [citado: 20 de abril del 2019]. Obtenido en <http://132.248.9.195/ptd2019/enero/0784407/Index.html>
20. Food and Drug Administration. Manual of policies and procedures center for drug evaluation and research. [Internet]. 2016. [citado: 20 de abril del 2019]. Obtenido en <https://www.fda.gov/media/79615/download>
21. World Health Organization. Annex 2 WHO guidelines on quality risk management. [Internet]. 2013, [citado: 20 de abril del 2019]. Disponible en https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex2T_RS-981.pdf

22. Pardo Álvarez JM. Gestión por procesos y riesgo operacional. Madrid: AENOR - Asociación Española de Normalización y Certificación [Internet]; 2017[citado: 20 de abril del 2019]. Disponible en <https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/lib/sibdilibrosp/detail.action?docID=5190227>.
23. Pulgar Vidal L, Ríos Ramos F. Metodologías para implantar la estrategia: diseño organizacional de la empresa (2a. ed.). Lima: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) [Internet]; 2015 [citado: 20 de abril del 2019]. Obtenido en <https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/lib/sibdilibrosp/detail.action?docID=4184895>.
24. López Lemos P. Cómo hacer el manual de calidad según la nueva ISO 9001:2008. FC Editorial; 2011.
25. Arenas A. Sistema de gestión de la calidad según ISO-9000. Córdoba: El Cid Editor | apuntes [Internet]; 2009[citado: 20 de abril del 2019]. Obtenido en <https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/lib/sibdilibrosp/detail.action?docID=3181394>.
26. Fontalvo Herrera TJ, Vergara Schmalbach JC. La gestión de la calidad en los servicios. ISO 9001: 2008 [Internet]. Madrid: B - EUMED; 2010 [citado: 20 de abril del 2019]. Disponible en <https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/lib/sibdilibrosp/detail.action?docID=3200506>.
27. Pardo Álvarez JM. Configuración y usos de un mapa de procesos. Madrid: AENOR - Asociación Española de Normalización y Certificación [Internet]; 2012 [citado: 20 de abril del 2019]. Obtenido en <https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/lib/sibdilibrosp/detail.action?docID=3214182>.

Anexo 1. Cronograma de Actividades del Proyecto de Investigación.

Actividad	Fecha
Presentación de propuesta sobre tema para el trabajo de investigación. Asignación de tutores del sitio de realización de la práctica. Elaboración del diagrama de flujo del proceso de análisis de MP. Actualización de matriz de riesgos.	Enero del 2019
Priorización de documentación de MP. Actualización de documentación relacionada con MP.	Febrero del 2019
Actualización de documentación relacionada con MP.	Marzo del 2019
Redacción, revisión y corrección del primer avance: <ul style="list-style-type: none"> a. Título del Trabajo de Investigación b. Antecedentes del laboratorio c. Justificación d. Objetivo general y específicos e. Marco teórico f. Metodología d. Referencias Bibliográficas Actualización de documentación relacionada con MP.	Abril del 2019
Actualización de documentación relacionada con MP.	Mayo del 2019
Actualización de documentación relacionada con MP. Análisis de resultados del proyecto de investigación. Redacción, revisión y corrección del segundo avance: <ul style="list-style-type: none"> a. Resultados b. Discusión c. Conclusiones d. Recomendaciones d. Anexos (Cronograma de actividades) 	Junio del 2019

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 2. Procedimiento a seguir para la actualización de documentación referente a materias primas (Monografías de análisis, especificaciones y plantillas de certificados de análisis)

PROPOSITO Y ALCANCE

Definir las disposiciones para la actualización de documentación referente a materias primas (Monografías de análisis, especificaciones y plantillas de certificados de análisis) en Laboratorio Lisan S.A.

REQUISITOS RELACIONADOS

BPM (M.S.), BPM (SENASA), BPAD (M.S.), ISO 9001:2015

DOCUMENTOS DE REFERENCIA

06-CO-01 Compras

06-CO-05 Solicitud de evaluación de materias primas

11-CQ-02 Solicitud de muestreo de materias primas

11-CQ-03 Monografía de pruebas generales para materia prima

11-CQ-04 Monografía de análisis para materia prima

11-CQ-05 Certificado de análisis de materias primas

11-CQ-09 Informe de recepción

12-NC-01 Control de producto no conforme

16-AC-02 Muestreo estadístico de materia prima, material de empaque y producto terminado

RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad de la persona encargada de la aplicación de este procedimiento, y junto con el Jefe de control de calidad velar por su cumplimiento.

DEFINICIONES

Aprobado: Condición que se establece cuando los resultados de las pruebas cumplen con las especificaciones establecidas, para los componentes de la formulación y del

empaque, producto en proceso, productos semielaborados, y productos terminados puedan ser usados y distribuidos.

Buenas prácticas de Laboratorio: Conjunto de normas, procedimientos operativos y prácticas, para garantizar que los resultados generados por el Laboratorio de Control de Calidad son íntegros, confiables, reproducibles y de calidad.

Calidad: Naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina.

Control de Calidad: Sistema planificado de actividades cuyo propósito es verificar la calidad del producto.

Materias primas: Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos.

Especificaciones: Descripción de los requisitos que debe satisfacer el material inicial, el material de empaque y los productos intermedios, a granel y terminados. Dichos requisitos incluyen propiedades físicas, químicas y microbiológicas.

Certificado de análisis: Resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, que incluya las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada.

Monografía de análisis: incluye el nombre de la materia prima o preparación farmacéutica y la especificación, la cual consiste en una serie de pruebas, procedimientos y criterios de aceptación. Estas pruebas y procedimientos requieren el uso de los Estándares de Referencia oficiales.

Prueba de identidad: Prueba diseñada para mostrar de manera inequívoca que las muestras examinadas contienen el principio activo o principios activos rotulados.

Re-análisis: Análisis requerido para verificar que la materia prima, material de acondicionamiento o producto terminado, cumple con las especificaciones con las que fue aprobado originalmente.

DESCRIPCION

Anexo 3. Cronograma de las materias primas a las cuales se les debe realizar actualización de documentación

Plazo previsto	Materia prima
Julio del 2019	EX-110000047, EX-110000009 EX-110000133, EX-110000350 PA-105000230, EX-110000212 EX-110000222, EX-110000223 EX-110000269, EX-110000298 PA-105008005, PA-105000091 PA-105000150, PA-105000225
Agosto del 2019	PA-105000356, PA-105000101 PA-105000135, PA-105000298 PA-105000355, PA-105080005 EX-110000355, EX-110000010 EX-110080005, EX-110000095 EX-110000320. EX-110000322 PA-105000210, PA-105000043
Setiembre del 2019	PA-105000050, PA-105000079 PA-105000301, PA-105000307 PA-105000346, PA-105800130 EX-110000025, EX-110000051 EX-110000307, EX-110000019 EX-110000021, EX-110000061 PA-105000032, PA-105000035
Octubre del 2019	PA-105000065, PA-105000105 PA-105000106, PA-105000115 PA-105000125, PA-105000155 PA-105000296, PA-105000300 EX-110000040, EX-110000113 EX-110000118, EX-110000127 EX-110000128, EX-110000130

Plazo previsto	Materia prima
Noviembre del 2019	EX-110000131, EX-110000132 EX-110000347, EX-110000348 EX-110000371, EX-110000029 PA-105000365, PA-105000370 PA-105001020, EX-110000126 EX-110000235, EX-120000010 PA-105000055, PA-105000075
Diciembre del 2019	PA-105000082, EX-110000024 EX-110000026, EX-110000114 PA-105000087, PA-105000129 PA-105000149, EX-110000209 EX-110000264

Fuente: Elaboración propia