

STABILAK®: EL DESEMPEÑO DE UNA PRODUCCIÓN GRACIAS A LAS BUENAS PRÁCTICAS

Esnayra Roque*, Alejandra Villoch*, Nivian Montes de Oca*, Nery de la Noval*, Evelyn Hastie*, Elaine Díaz**, Maricelsa Romero**, Mayté Lorenzo*, Daysi González***

Dirección de Calidad, **Dirección de Producción, *Dirección de Salud y Producción Animal. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), San José de las Lajas, Apartado 10, San José de las Lajas, La Habana. Cuba. Correo electrónico: esnayra@censa.edu.cu*

RESUMEN: El STABILAK® es un producto desarrollado en el CENSA, desde hace más de una década, bajo los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). El objetivo de este trabajo fue mostrar los resultados de la aplicación de las BPF en el período 2000-2009, y los beneficios obtenidos en rendimiento, consistencia del proceso y calidad del producto. Para ello se estudió el comportamiento de cinco indicadores: no conformidades detectadas en auditorías internas y externas, rendimientos productivos, dinámica de crecimiento de volúmenes de producción, indicadores de calidad del producto final y nivel Seis sigma. La revisión de los expedientes de lotes, los informes de auditorías internas y externas e informes de análisis de laboratorio de control químico físico demostraron que la fabricación y calidad del producto STABILAK® ha mejorado en el período consistentemente tras la aplicación y mejora sistemática de los principios de las BPF, llegando a cubrir 103 millones de litros de leche.

(Palabras clave: STABILAK®; BPF; Leche; BPF)

THE DEVELOPMENT OF A PRODUCTION DUE TO THE GOOD MANUFACTURING PRACTICES

ABSTRACT: The STABILAK® is a product developed at CENSA form more than a decade, under the principles of Good Manufacturing Practices (GMP). The aim of this study was to show the results of the implementation of GMP in the period 2000-2009, and the benefits in performance, consistency of process and product quality. The behavior of five indicators: were studied non-conformities identified on internal and external audits, production yields, growth dynamics of production volumes, indicators of product quality and Six Sigma level. The review of batch records, reports from internal and external audits and reports of laboratory analysis of physical chemical control demonstrated that the manufacture and feasibility of STABILAK® product has improved in the period after the application consistently and systematically improved principles of GMP, reaching to cover 103 million liters of milk.

(Key words: STABILAK; GMP; Milk; GMP)

INTRODUCCIÓN

Mantener la calidad de la leche después del ordeño es vital para asegurar su correcta transformación y la inocuidad de ella y/o sus derivados. La conservación de la leche en el trópico es una dificultad y más aún en países en desarrollo y para pequeños productores que

no tienen posibilidad de tener sistemas de refrigeración. Ante esta situación una alternativa, aprobada por El Codex alimentarius, es la activación de sistema lactoperoxidasa, sistema natural de protección de la leche, que se logra con la adición de mínimas cantidades de tiocianato y percarbonato de sodio (1). El Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA),

cuenta con el STABILAK® producto formado por estos dos componentes (STABILAK® 1 y STABILAK® 2) que se utiliza para mantener la calidad de la leche cruda a temperaturas entre 20 y 34 grados centígrados, en un tiempo que oscila entre 8-30 horas después del ordeño en dependencia de la calidad inicial (1).

La industria de medicamentos y alimentos está regida por una nutrida y compleja red de regulaciones establecidas para asegurar la seguridad y la inocuidad de sus productos. Dentro de estas reglamentaciones se destacan las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), que son de obligatorio cumplimiento (2).

El STABILAK® no es ni un medicamento, ni un alimento, pero con el fin de garantizar la consistencia de su producción y no alterar la inocuidad de la leche donde se usa, se hizo necesario adecuar los requisitos de las BPF a estas características.

MATERIALES Y MÉTODOS

Adecuación de los requisitos de BPF para la producción del STABILAK®: Teniendo en cuenta la evolución de las buenas prácticas se revisaron en cada etapa los siguientes documentos: NC 211:1992 (3), Regulación 16:2000 (4) y Regulación 16:2006 (2). Se compararon y listaron aquellos específicos para este tipo de producto, los que fueron la base para la implementación de las BPF.

Evaluación del desempeño de la producción de STABILAK® bajo BPF: se realizó una revisión de toda la documentación relacionada con la producción, aseguramiento y control de la calidad en el período del 2000 al 2009. Para este estudio se tuvo en cuenta el comportamiento de los siguientes indicadores:

1. *Quejas, reclamaciones y no conformidades:* Se revisaron las quejas, reclamaciones y los informes de auditorías internas y externas de la calidad. Se clasificaron en críticas o mayores según se describe en la Guía para la clasificación de las no conformidades detectadas en las inspecciones farmacéuticas estatales (5), presentándose la distribución a través de gráficos utilizando el programa Excel.
2. *Rendimiento productivo:* Se revisaron los expedientes de todos los lotes de productos fabricados en el periodo, específicamente los rendimientos obtenidos y se graficó la dinámica de crecimiento del mismo.
3. *Indicadores de control de calidad:* Se analizó el cumplimiento de los indicadores de masa promedio y concentración de principio activo a partir de la revisión de los informes de análisis emitidos por el la-

boratorio de Control de Calidad del CENSA. Además se determinaron los gráficos de control por variable de Shewhart a través del programa estadístico STADGRAF. Se platearon los valores de los indicadores de los últimos tres años de producción (2007-2009), con el objetivo de buscar tendencias en la producción y posibles acciones de mejora.

4. *Nivel sigma en el proceso productivo:* A partir de los rendimientos productivos se determinó el nivel sigma para cada año según metodología de la Métrica Seis Sigma establecida por Ballestero (2002) (6). Se graficó su dinámica de crecimiento según programa Excel.
5. *Volúmenes de producción:* A partir del estudio y revisión de los expedientes de lote de cada año se determinó el volumen de producción obtenido en el año en miles de litros de leches tratados y se graficó a través del programa Excel.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Adecuación de los requisitos de BPF para la producción del STABILAK®:

La producción de STABILAK® se inició en 1992, año en que se aprueba la Norma Cubana NC 26-211 de Buenas Prácticas de Producción Farmacéutica (3). Su alcance estaba limitado a la producción a mediana y gran escala de los medicamentos humanos. En ellas se recopilaban requisitos generales, sin especificar las particularidades de cada tipo de producto. Se identificaron y listaron los requisitos específicos para la fabricación del producto como se observa en la Tabla 1.

La mayoría de los requisitos estaban enfocados a la seguridad del producto y el personal. La primera presentación del producto estaba compuesta por una tableta y un polvo. En ambos casos la emisión incontrolada de polvos, productos en proceso y residuos de la maquinaria y de la ropa de los operarios era unos de los elementos de mayor importancia que conllevan a riesgos de contaminación cruzada y enfermedades alérgicas en el personal (7).

Se desarrolló al unísono de las BPF un Sistema de Gestión de la Calidad, lo que favoreció la implementación de estos requisitos durante el período 1992 al 2000, lográndose los siguientes resultados:

- Se adaptó una instalación con un flujo unidireccional, una adecuada segregación de las operaciones, mínimo riesgos de errores, limpieza efectiva, prevención de contaminación cruzada, y en general cualquier efecto no deseado sobre el producto.

TABLA 1. Requisitos específicos de BPF para la producción de STABILAK./ *Specific GMP requirements for the production of Stabilak*

Acápite	Requisitos
Personal	Personal saludable y no alérgico o sensible al Tiocianato y/o Percarbonato.
Instalaciones	Las áreas deben mantenerse cerradas y con extractores de polvo que eliminen la diseminación de éste.
	Las áreas de mezcla, granulación, secado y compresión están separadas físicamente.
	La temperatura debe mantenerse entre 18-22 °C y la Hr entre 40 y 60%
	Existencia de locales para el lavado de todo el material que participa en la producción.
	Se cumple con la existencia de extintores y medidas contra incendios.
Equipos	Existencia de duchas y lavamanos con abundante agua para eliminar cualquier presencia de productos.
	Los equipos o partes que estén en contacto con el producto son de acero inoxidable o de un material que no reaccione con el producto.
	Los punzones inferior y superior de las máquinas dosificadoras son de acero inoxidable y están recubiertos con Cromo.
	Los engranajes y partes móviles de los equipos están protegidos para evitar la contaminación cruzada del producto en proceso y por seguridad para el operario.
Producción	Se inspeccionan todas las operaciones donde hallan accesorios que puedan desprender partículas de metal u otro material.
	Todas las materias primas deben cumplir con las especificaciones de calidad y tener cierre hermético.
	No se permite la producción, eliminación o cualquier operación con ambos componentes a la vez.
	Todos los envases que contengan producto deben demostrar su hermeticidad.

- Se estableció la estructura, responsabilidades e interrelaciones del personal, y la capacitación para cada plaza vinculada a la evaluación del desempeño de cada trabajador.
- Se diseñó un sistema de documentación que recoge toda la información generada durante el proceso productivo de un lote, lo cual permite seguir la trazabilidad y otorgar la liberación de los productos y su seguimiento pos comercialización.
- Se caracterizó cada proceso y el ambiente desde el punto de vista físico y microbiológico, así como los residuales.
- Se establecieron las especificaciones y métodos de evaluación de todas las materias primas, productos intermedios y final que intervienen en la producción.
- Se identificaron los puntos de controles de procesos y con herramientas estadísticas los rangos o valores que permitieran normalizar la producción.
- Se estandarizaron los ensayos de evaluación y el muestreo para control de proceso y producto final.

En el año 2000 aparece el anexo 02 de la Regulación 16 del CECMED (7), específico para productos sólidos (Figura 1).

Estos nuevos requisitos mejoraron el enfoque preventivo y por tanto la disminución de rechazo de producto y mejoras en sus rendimientos.

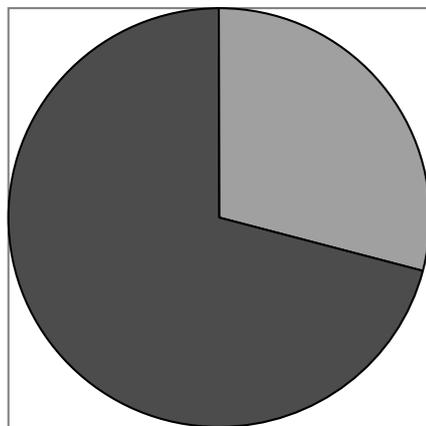
Evaluación del desempeño de la producción de STABILAK® bajo BPF.

Dentro de los indicadores que se miden para verificar el cumplimiento de los requisitos de BPF están las no conformidades, que son incumplimientos de los requisitos especificados en las regulaciones vigentes, estas pueden clasificarse en críticas, mayores o menores (5). En la Figura 2 se muestra el comportamiento de este indicador en la fabricación del STABILAK®.

Solo se grafican las no conformidades mayores, por no existir no conformidades críticas, es decir aquellos incumplimientos que representan un riesgo significativo e inmediato para la salud humana (5), lográndose de esta manera mantener la licencia de fabricación desde el año 1992 que otorga el Centro provincial de Higiene y Epidemiología (CPHE), del MINSAP.

Otro indicador del desempeño productivo es el rendimiento productivo. En el periodo analizando este indicador tuvo un comportamiento favorable, aumentando sustancialmente cada año, como se observa en la Figura 3.

Requisitos de buenas prácticas



■ década 90 ■ década 2000

Requisitos década del 90

1. Organización y personal
2. Locales
3. Equipos
4. Operaciones de Producción
5. Procedimientos de distribución, quejas, reclamaciones y manejo de medicamentos devueltos
6. Contrato
7. Auditoria de Calidad

Requisitos adicionados en la década del 2000

8. Materiales
9. Documentación
10. Limpieza e higiene
11. Control de la Calidad
12. Calificación y validación
13. Control de Cambio
14. Liberación de lotes
15. Control de productos No conformes
16. Acciones Correctivas y preventivas
17. Seguridad Integral

FIGURA 1. Evolución de los requisitos mínimos de las BPF./ Evolution of the minimal GMP requirements.

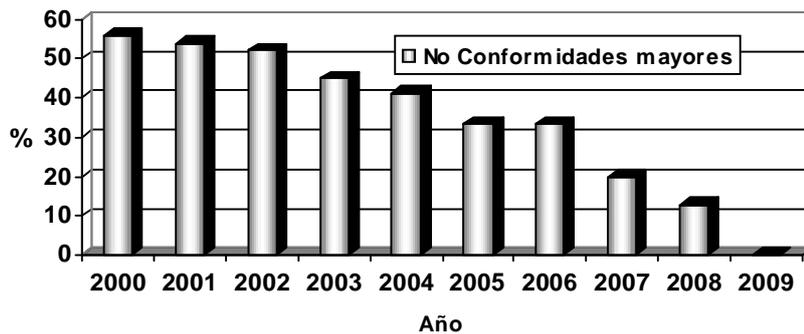


FIGURA 2. Comportamiento de las no conformidades mayores en el periodo con respecto al total de no conformidades./ Behavior of the higher non conformities in the period respecting the total non conformities.

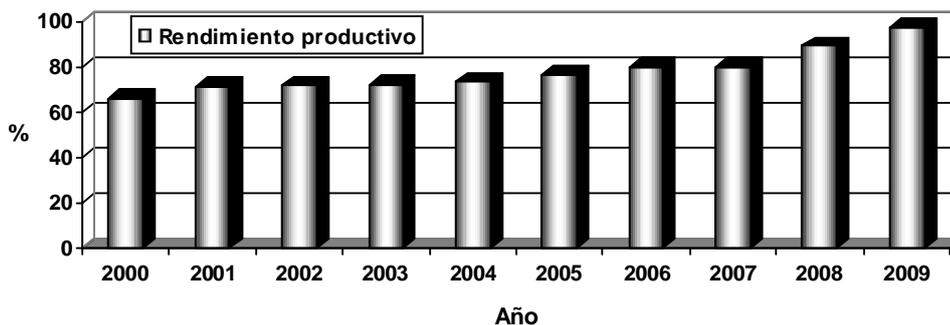


FIGURA 3. Comportamiento del rendimiento productivo de STABILAK® en el periodo 2000-2009./ Behavior of the productive yied of Stabilak during 2000-2009.

Otro resultado que permite demostrar la aplicación de BPF es el análisis del comportamiento de las especificaciones de calidad del producto final. En las Figuras 4, 5, 6 y 7 se aprecia que los indicadores de masa promedio y concentración de tiocianato del componente STABILAK® 1, y concentración de

percarbonato en el STABILAK® 2 se comportaron dentro de los límites de especificación y dentro de los límites de control, demostrando que el proceso está bajo control estadístico sin tendencia marcada al incremento y decremento de los indicadores antes mencionados.

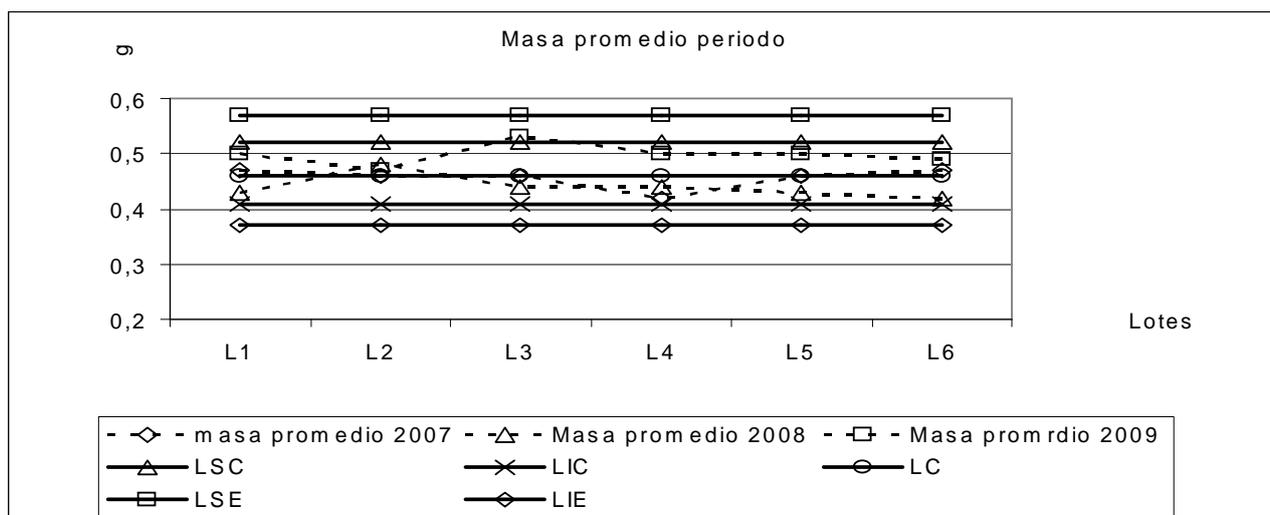


FIGURA 4. Gráfico de tendencia del indicador de masa promedio del STABILAK® 1 del 2007-2009./ *Trend graph of STABILAK® 1 average mass indicator, 2007-2009.*

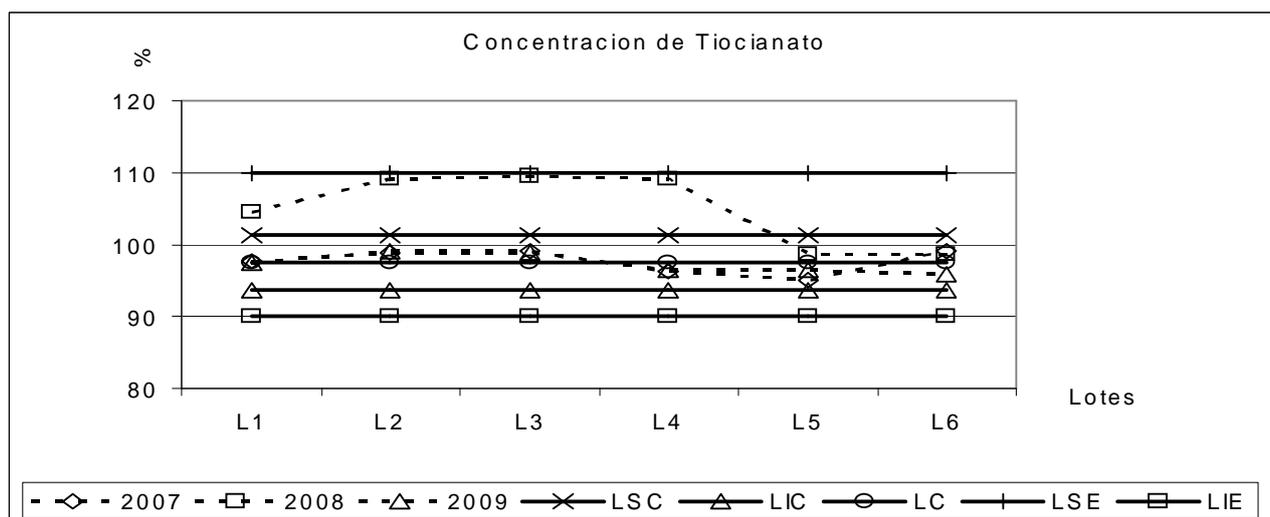


FIGURA 5. Gráfico de tendencia del indicador Concentración de Tiocianato del STABILAK® 1 del 2007-2009./ *Trend graph of STABILAK® 1 thiocyanate concentration indicator, 2007-2009.*

Según plantea la norma ISO 8258:1991 (9) ningún proceso se encuentra espontáneamente bajo control, es necesario un esfuerzo sistemático para eliminar las causas asignables que actúan sobre él, por lo que se evidencia las mejoras obtenidas en el proceso con la aplicación de las BPF.

El nivel de calidad o madurez de un proceso se demuestra a través del análisis del comportamiento del nivel Sigma. A inicios de los años 90, el término Seis Sigma comenzó a ser empleado como un método para implementar un modelo de mejora. Este método se basa en el uso de técnicas estadísticas para

reducir la variación de los procesos por lo que el efecto obtenido es minimizar los errores y defectos, virtualmente a cero, o hasta donde permita la capacidad natural del proceso (10).

Actualmente, un enfoque dirigido a establecer los niveles de calidad de acuerdo a la madurez del producto se ha estado reforzando. Algunos autores los relacionan de la siguiente manera: el Nivel 1 correspondería con un producto en fortalecimiento o de reciente creación; el Nivel 2 con un producto en proceso de consolidación, el Nivel 3 con un producto consolidado y el Nivel 4 con un producto de excelencia internacional (6).

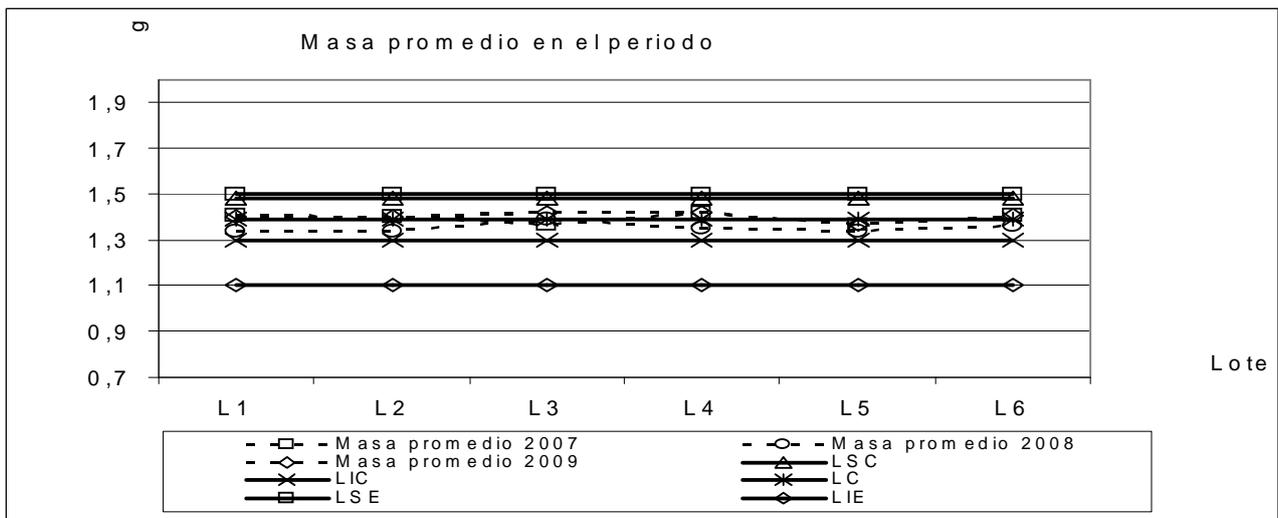


FIGURA 6. Gráfico de tendencia del indicador de masa promedio del STABILAK® 2 del 2007-2009./ *Trend graph of STABILAK® 2 average mass indicator, 2007-2009.*

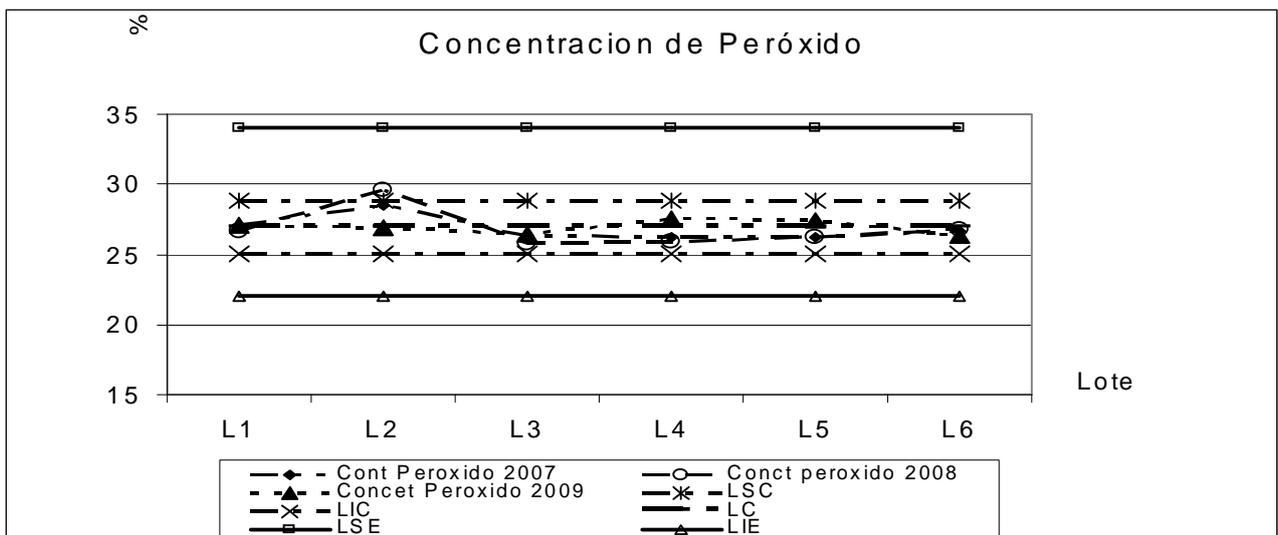


FIGURA 7. Gráfico de tendencia del indicador Concentración de Percarbonato del STABILAK® 2 del 2007-2009./ *Trend graph of STABILAK® 2 percarbonate concentration indicator, 2007-2009.*

En la Figura 8 se puede apreciar la dinámica de madurez del proceso de fabricación de STABILAK a partir del año 2000.

En el periodo del 2000 al 2004 el nivel sigma se comportó entre 1,88 y 2, considerado nivel de calidad y de madurez bajo. En el año 2009 alcanzó 3,5, considerándose un nivel de calidad y madurez medio, (10). Según plantea Jiménez y colaboradores (11) en este nivel operan la mayoría de las industrias en el mundo.

Este resultado no es más que la aplicación de la mejora continua a través de la implementación de re-

quisitos de BPF cada vez más exigentes, que demuestran que el STABILAK® es un producto consolidado en búsqueda de la excelencia internacional.

Por último en la Figura 9 se presenta el comportamiento de los niveles productivos expresados en millones de litros de leche cubiertos con STABILAK®.

Se evidencia que existe un incremento marcado en los niveles productivos en esta última década. El decrecimiento en el último año se debió a la parada de la planta para su remodelación, aunque los 77,8 millones de litros fueron cubiertos con la producción del primer

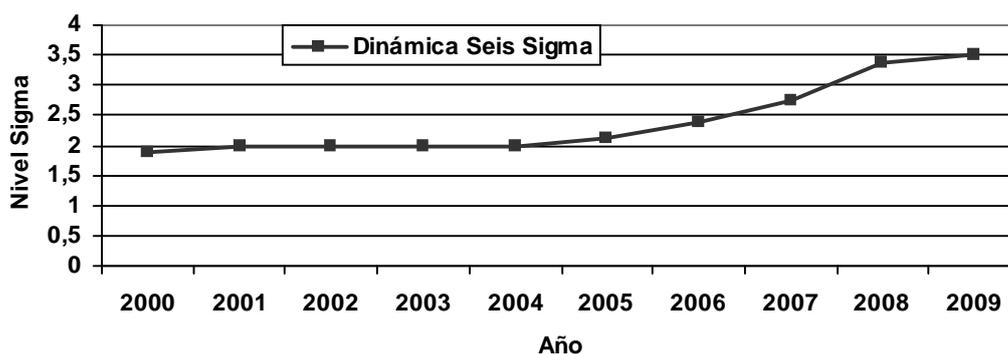


FIGURA 8. Dinámica de crecimiento del nivel 6 sigma en la fabricación de STABILAK®./ *Growth dynamic of level 6 Sigma of the STABILAK® manufacturing.*

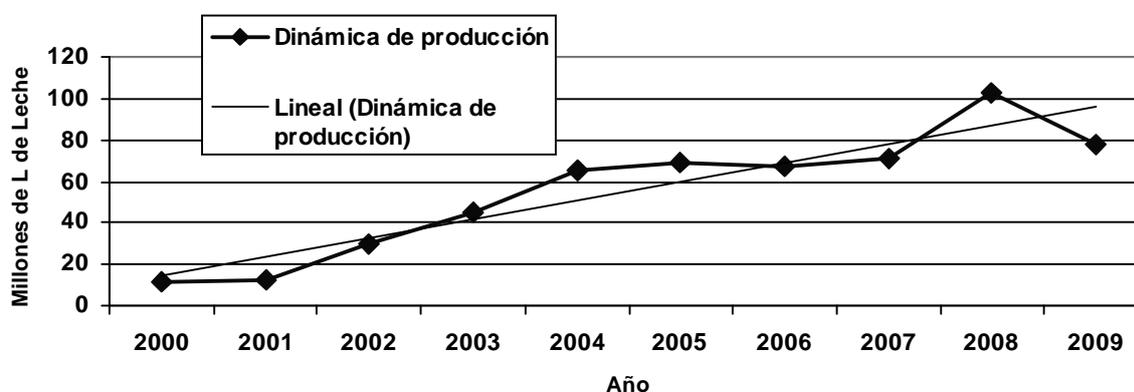


FIGURA 9. Dinámica de de la producción de STABILAK® del 2000-2009./ *Dinamic of STABILAK® production from 2000-2009.*

semestre. Este indicador es importante, no solo porque demuestra las mejoras en el proceso productivo, sino por el valor social que reporta la producción de STABILAK® en la conservación de la leche cruda si refrigeración para el país.

CONCLUSIONES

La producción de STABILAK® bajo BPF, dentro del Sistema de Gestión de la Calidad e implantado en el CENSA, permitió mejorar el desempeño del proceso productivo demostrado por disminución en las no conformidades mayores, aumento de los rendimientos y cumplimiento de los indicadores de calidad, lo que permite una alta disponibilidad del producto para la industria láctea cubana.

REFERENCIAS

1. Comisión del Codex Alimentarius. Comité del Codex sobre Leche y Productos Lácteos: Directrices para la conservación de la leche cruda mediante la

aplicación del sistema de la Lactoperoxidasa. CAC/GL 13-1991.

- Regulación 16: 2006. Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).
- NC 26-211: 1992 Buenas Prácticas de Producción. Comité Estatal de Normalización Ministerio de Salud Pública.
- Regulación 16: 2000. Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).
- Guía para la clasificación de las no conformidades detectadas en las inspecciones farmacéuticas, CECMED, 2003.
- Ballesteros J. Proyecto Seis Sigma No 1 Optimización del plan de muestreo de pastillas

- combustibles PWR. Asociación Española para la Calidad AEC. Jornada sobre Seis Sigma. Casos prácticos de Seis Sigma. Madrid 8 de Noviembre del 2002. Disponible en www.aec.es/congresos/congresos/Ponencias6Sigma/J6SCP201.pdf.
7. Anexo 02. Regulación 16: 2000. Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).
8. Bititci US, Turner T, Begemann C. Dynamics of Performance Measurement Systems. *International Journal of Operations & Production Management*, 2000; 20(6):692-704.
9. ISO 8258:1991. Shewhart control charts. International Organization for Standardization / 01-Dec-1991/29 pages.
10. Arranz C. ¿Qué es en realidad Seis Sigma? *Rev. Gestión de Negocios* 2003; 3 (5/6):1-10
11. Jiménez V, Bermejo I, Esparza A, Gil A, Gómara Y, Mazo S, et al. Aplicación de técnicas lean-seis sigma para mejorar la logística sanitaria. Primer Congreso de Logística y Gestión de la Cadena de Suministro Zaragoza, 12 y 13 de Septiembre de 2007. Disponible en www.cnc-logistica.org/congreso-cnc/documentos/38.pdf.

(Recibido 29-7-2010; Aceptado 20-9-2010)