

Modelo operacional
para *dispensación*
de materias primas
y *centralización* en la
industria farmacéutica
bajo un entorno
justo a tiempo



AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Primero Dios

“Coepit facere et docere” St. JE

Por la huella indeleble de libertad, gracias a su amor

A Sun, Tere, Sebas, Carital, Lucky, Konga y Jack, por el tiempo y amor, que con generosidad me brindaron para culminar con éxito este trabajo

A Isabel, por su inquebrantable apoyo y disciplina, por convertir mis ideas en verdaderas obras de arte

A la Dra. Bibiana, por su confianza y valiosísimo aporte técnico a este proyecto

Al Dr. Ignacio, por su dedicación y compromiso, por enriquecer esta obra con su experiencia y admirables conocimientos

A Fernando Londoño, a quien debo la inspiración al riesgo

AUTOR

NICANOR ALEXIS CONTRERAS ALBADAN

DIRECCIÓN:

Dr. IGNACIO PEREZ

CO-DIRECCIÓN:

Dra. BIBIANA VALLEJO

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

ESCUELA INTERNACIONAL DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y ADMINISTRATIVAS

BOGOTÁ

2017

Diseño y Diagramación

Maripinta Design

ESTE DOCUMENTO CONTIENE INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

THIS DOCUMENT CONTAINS CONFIDENTIAL INFORMATION

Equipo investigador



Nicanor Contreras

Profesional en Finanzas y Comercio Exterior, Planeador de Materiales y Demanda para Pharma Operations, operador de Laboratorios BIOGEN®, donde actualmente desempeña labores de abastecimiento de materiales y programación de producción de las plantas de manufactura en Bogotá y Medellín.



Ignacio Pérez

Docteur de 3ème Cycle, Université De Lyon I. France. D.E.A. Recherche Operationnelle, Institut de Mathematiques Appliquees. France. Matemático e Ingeniero Industrial, Universidad de los Andes. Profesor de Catedra, EICEA Universidad de La Sabana.



Bibiana Vallejo

Química Farmacéutica, Especialista en Gerencia de Tecnología, Magister en Ingeniería de Materiales y Procesos. Doctora en Ingeniería Química.

Contenido

| | |
|----|--|
| 11 | ABSTRACT |
| 13 | 1. INTRODUCCIÓN |
| 15 | 2. OBJETIVOS |
| 15 | 2.1. Objetivo General |
| 15 | 2.2. Objetivos Específicos |
| 17 | 3. MARCO TEÓRICO |
| 17 | 3.1. Gerencia de Operaciones |
| 19 | 3.1.1. Modelos de Negocio en la industria farmacéutica Big Pharma y Specialty Pharma |
| 21 | 3.1.2. Just in time y el proceso de planeación |
| 23 | 3.2. Operaciones farmacéuticas |
| 23 | 3.2.1. Manufactura y proceso de producción |
| 23 | 3.2.1.1. <i>Proceso de producción en la industria farmacéutica</i> |
| 24 | 3.2.1.2. <i>Dispensación y Alistamiento</i> |
| 26 | 3.2.1.3. <i>Áreas de Pesado</i> |
| 27 | 3.2.1.4. <i>Desechos en operaciones de dispensación</i> |
| 27 | 3.2.1.5. <i>Equipos y Herramientas</i> |
| 27 | 3.2.1.6. <i>Cantidad mínima de peso (MWQ - minimum weighable quantity)</i> |
| 28 | 3.2.1.7. <i>Materiales para re-empaque en dispensación y hold-time</i> |
| 29 | 3.2.1.8. <i>B-BOM (Batch-Bill of Materials)</i> |
| 30 | 3.2.2. Cadena de Valor Farmacéutica |
| 32 | 3.3. Aspectos Técnicos |
| 32 | 3.3.1. Normatividad asociada al modelo |
| 32 | 3.3.1.1. <i>U.S. Food and Drug Administration - FDA</i> |
| 34 | 3.3.1.2. <i>European Medicines Agency - EMA</i> |
| 34 | 3.3.1.3. <i>European Commission</i> |

| | |
|----|---|
| 34 | 3.3.1.4. <i>World Health Organization - WHO</i> |
| 34 | 3.3.1.5. <i>Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT</i> |
| 35 | 3.3.1.6. <i>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA</i> |
| 36 | 3.3.2. Control y Garantía de Calidad |
| 36 | 3.3.3. Atributos críticos de fabricación; Procesos y Materiales de Partida |
| 39 | 3.3.4. Validación de transporte |
| 41 | 4. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS |
| 41 | 4.1. Análisis de Demanda y Selección de Material |
| 41 | 4.1.1. Análisis de Demanda |
| 42 | 4.1.2. Selección del Material |
| 44 | 4.1.3. Volúmenes de Importación, Fuentes de Abastecimiento y Gravámenes Arancelarios |
| 46 | 4.1.4. Gravámenes arancelarios |
| 46 | 4.2. Pharmaterials |
| 48 | 4.2.1. Desafíos del modelo JIT asociados a Pharmaterials |
| 49 | 4.3. Layout - área de dispensación |
| 52 | 4.4. Gestión del Riesgo: Análisis de riesgos asociados a Pharmaterials |
| 68 | 4.4.1. Revisión específica de Riesgos identificados en Pharmaterials |
| 69 | 4.5. Simulación de condiciones actuales de mercado |
| 75 | 4.6. Simulación de abastecimiento aplicando EOQ en JIT |
| 85 | 5. CONCLUSIONES |
| 87 | 6. RECOMENDACIONES |
| 88 | 7. GLOSARIO |
| 91 | 8. BIBLIOGRAFÍA |

Figuras

- 18 Figura 1 - Diagrama de flujo del proceso, gestión de operaciones y reingeniería
- 20 Figura 2 - Modelo de negocio Big Pharma

- 20** Figura 3 - Modelo de negocio Specialty Pharma
- 21** Figura 4 - Modelo *Just in Time*
- 22** Figura 5 - Matriz de planeación - Cadena de suministro
- 23** Figura 6 - Proceso de Manufactura en la Industria Farmacéutica
- 23** Figura 7 - Proceso de fabricación en la Industria Farmacéutica
- 24** Figura 8 - Proceso de Producción del Producto Farmacéutico
- 25** Figura 9 - Riesgos en Producción Farmacéutica
- 25** Figura 10 - Área de Dispensación
- 26** Figura 11 - Categorías de Materiales
- 29** Figura 12 - Requerimientos Hold-Time
- 29** Figura 13 - Fraccionamiento de embalajes originales
- 30** Figura 14 - Bill of Materials
- 30** Figura 15 - Cadena de Valor Industria Farmacéutica – General
- 31** Figura 16 - Cadena de Valor Industria Farmacéutica – Específica
- 32** Figura 17 - Trazabilidad
- 32** Figura 18 - Sistema de Calidad
- 33** Figura 19 - Re-empaque, re-etiquetado y almacenamiento de IFAs y productos intermedios
- 33** Figura 20 - Estabilidad
- 33** Figura 21 - Transferencia de la información
- 33** Figura 22 - Manejo de quejas y reclamos
- 33** Figura 23 - Manejo de devoluciones
- 37** Figura 24 - Evaluación de parámetros críticos
- 39** Figura 25 - Proceso de gestión del Riesgo
- 42** Figura 26 - Costo de Material Vs Consumo
- 46** Figura 27 - Cadena de Valor Pharmaterials
- 47** Figura 28 - Pharmaterials
- 50** Figura 29 - Propuesta de un Plano de Área de Dispensación
- 52** Figura 30 - Hexágono de proceso: Pasos críticos asociados a la calidad

- 53** Figura 31 - Elementos para clasificación del riesgo

Tablas

- 21** Tabla 1 - Comparación entre modelos de negocio Big Pharma y Specialty Pharma
- 38** Tabla 2 - Impacto de propiedades de un material en un proceso productivo de una forma farmacéutica sólida
- 41** Tabla 3 - Ventas 2016 Sector Farmacéutico Colombiano
- 42** Tabla 4 - Importaciones Cadena Farmacéutica
- 43** Tabla 5 - Excipientes Farmacéuticos objeto de estudio
- 44** Tabla 6 - Importaciones de celulosas USD – CIF / Principales actores industria farmacéutica
- 45** Tabla 7 - Importaciones de celulosas Kilogramos / Principales actores industria farmacéutica
- 45** Tabla 8 - Principales Fuentes de Abastecimiento Celulosa
- 46** Tabla 9 - Gravámenes partida arancelaria 3912.90.00.00
- 53** Tabla 10 - Calificaciones para elementos de clasificación del riesgo
- 53** Tabla 11 - Clasificación para valoración del riesgo
- 53** Tabla 12 - Clasificación II para valoración del riesgo
- 54** Tabla 13 - Análisis de riesgo del modelo
- 75** Tabla 14 - Cantidad Económica de Pedido (EOQ)

Ecuaciones

- 28** Ecuación 1 - Minimum Weighable Quantity
- 37** Ecuación 2 - CQA (Relación entre CMA y CPP)
- 38** Ecuación 3 - Varianza total del producto
- 53** Ecuación 4 - Método de cálculo para Valoración



Resumen

La implementación de procesos Justo a Tiempo (Just in Time), ha demostrado beneficios operacionales para las organizaciones. Entre estos, resaltan importantes mejoras en tiempos de entrega, reducción en costos de inventario, precios de compra, entre otros. El siguiente trabajo se presenta como una contribución al sector farmacéutico en Colombia, en aras de implementar procesos de abastecimiento de materiales, previamente dispensados y aprobados, de manera oportuna, sin dejar de lado las Buenas Prácticas de Manufactura y la integridad misma de los insumos de producción.

El presente estudio se aborda desde dos perspectivas; en primer lugar, se da una descripción general de la cadena de valor en la industria farmacéutica y se hace una revisión de los riesgos asociados desde el abastecimiento hasta la dispensación y distribución de materiales.

*En segundo lugar, el proyecto bajo el nombre de **Pharmaterials**, presenta un modelo operacional para la centralización de los procesos de almacenamiento, basado en reducciones considerables de tiempo y costos, por cuanto las decisiones de suministro serán más ágiles y las mejoras planteadas más eficientes, reduciendo eslabones en la cadena de valor del sector farmacéutico.*

Palabras clave: Centralización de operaciones, gestión de procesos, estrategia de negocio, Justo a Tiempo.

Abstract

The implementation of processes Just in Time, has demonstrated operational benefits for organizations. These include important improvements in delivery times, reduction in inventory costs, purchase prices, among others. The following work is presented as a contribution to the pharmaceutical sector in Colombia, in order to implement supply processes of materials, previously dispensed and approved, in a timely manner, without neglecting Good Manufacturing Practices and the integrity of the same inputs production.

The present study is approached from two perspectives; In first place, a general description of the value chain in pharmaceutical industries and a review of the associated risks from supply to dispensing and distribution of materials.

In second place, the project under the name **Pharmaterials** presents an operational model for storage processes centralization, based on considerable reductions in time and costs, as the delivery decisions will be more agile and the improvements made more efficient, reducing links in the value chain of the pharmaceutical sector.

Keywords: Centralization of operations, process management, business strategy, Just in Time.

INTRODUCCIÓN

Con expectativas de crecimiento positivas, el mercado farmacéutico Colombiano llegará a \$11,3 billones en ventas para 2019¹, este sector comprende los laboratorios fabricantes y comercializadores de productos biológicos, vitaminas, productos medicinales, entre otros, que buscan tratar, diagnosticar o prevenir las enfermedades a las que están expuestas las personas.

En el país, sobresalen veinticinco (25) laboratorios farmacéuticos con la participación más importante dentro del mercado², están compuestos por industrias nacionales y multinacionales. Dentro del sector, también resaltan participantes muy importantes que no cuentan con una planta de manufactura a nivel local, pero que sí tienen una fuerte intervención en el mercado, abastecidos por importación directa de productos terminados.

El enfoque principal de esta investigación, recae puntualmente en la transición del modelo de negocio **Big Pharma** (que representa las grandes corporaciones farmacéuticas con estructuras de operación vertical) a **Specialty Pharma** (que subcontrata parte importante de sus operaciones) en uno de los eslabones de la cadena de suministro, el abastecimiento de materiales, a través de los **CMO (Contract Manufacturing Organizations)**.

Con una identificación de los principales actores de la cadena productiva, se busca tener un acercamiento a la adaptación del modelo en el sector, sin limitarlo a extrapolar este nuevo patrón de suministro a otras especialidades en la industria manufacturera.

En este sentido, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) serán aplicables en todos los procesos de manipulación de materias primas y son la herramienta fundamental para la preservación de las cualidades intrínsecas de cada material de partida.

El flujo de materiales para este propósito se resume en una adaptación del modelo **Just-in-time (JIT)**, enfocado en reducir inventarios de materias primas en laboratorios farmacéuticos, a través de **B-BOM (Batch - Bill Of Materials)** "lote de materiales" que reúnen los materiales necesarios para el procesamiento de una fracción definida de producción.

Estos materiales, subdivididos en paquetes de lote, serán enviados a los laboratorios desde una central de abastecimiento, en la que previamente serán analizados, fraccionados y dispensados, quedando totalmente listos para su utilización en la línea de producción. Esta investigación hace un acercamiento a los aspectos técnicos que se deben considerar para este fin, tratándose de un sector tan sensible, que incluye tópicos como la salud pública y el bienestar social.

Dentro del amplio campo de las operaciones en la cadena de suministro ¿Es la centralización un modelo que ayude a las mejoras operacionales dentro de la industria farmacéutica? Desde un punto de vista técnico farmacéutico, ¿es posible modelar un esquema de centralización, dispensación y suministro de materias primas dentro del cual esté presente las buenas prácticas de manufactura?

1. Euromoney Institutional Investor – EMIS report

<http://merco.info/temp/Merco-Salud-Colombia-2016-Publicaci%C3%B3n-Revista-Dinero.pdf>

2. Dinero (Los mejores laboratorios farmacéuticos en 2016)

<http://www.dinero.com/edicion-impresa/informe-especial/articulo/los-mejores-laboratorios-farmaceuticos-en-2016/238783>



OBJETIVOS

Objetivo General

Diseñar un modelo operacional para la centralización, almacenamiento, dispensación y manejo de materias primas en la industria farmacéutica, bajo un entorno justo a tiempo.

Objetivos Específicos

- Diseñar el modelo de operación de la cadena de suministro desde el abastecimiento de materias primas hasta la dispensación de los materiales de producción
- Caracterizar las principales fuentes de abastecimiento de materias primas para la industria farmacéutica colombiana (proveedores, distribuidores, consumidores, etc.)
- Seleccionar los 2 principales materiales, sobre los que se realizará un caso de estudio para el entorno farmacéutico
- Establecer las principales implicaciones técnicas y legales, a favor y en contra del modelo de operación propuesto



MARCO TEÓRICO

Las operaciones en la cadena de suministro dentro de la industria farmacéutica reconocen importante atención en el abastecimiento y distribución de medicamentos, sin embargo, para llegar a esto es necesario atender elementos precedentes que son imprescindibles a la hora de fabricar productos con acción farmacológica.

La industria farmacéutica es un elemento importante en los sistemas de asistencia sanitaria en todo el mundo, está compuesta por diversas organizaciones tanto públicas como privadas. Entre estas encontramos, por ejemplo, organizaciones dedicadas al desarrollo e investigación, producción de materias primas y hasta producción de materiales de empaque ajustados a las características inherentes de cada producto.

De la misma manera que los desarrolladores de productos farmacéuticos intentan proteger principios activos en la composición del medicamento, así mismo es necesario proteger los elementos externos que lo acompañan, como los excipientes. En este sentido, los materiales y medicamentos para uso humano o animal requieren controles especiales como temperatura, humedad, aire, calidad de agua, entre otros. El control de estos aspectos debe considerarse desde la compra y abastecimiento de materias primas, pasando por la producción y finalmente, en la distribución de estos productos terminados al cliente final.

La presente investigación aborda, desde un sentido práctico, la centralización y almacenamiento de materias primas, acompañado de una serie de características especiales que mejorarán, no solo impactos financieros dentro de la cadena de suministro, sino que también, ayudarán significativamente a la calidad y preservación de estas materias primas. El modelo planteado como un centro de distribución, en adelante **Pharmaterials**, será, no sólo un gran núcleo en el que se recibirán materias primas en cantidades ajustadas a las necesidades del mercado, sino que además, será un lugar en el cual se garantizará la calidad de las mismas y se enviarán bajo condiciones especiales, propias de cada elemento, a los laboratorios farmacéuticos para su transformación.

Pharmaterials contempla los requerimientos técnicos relacionados al manejo de materiales en un centro de distribución, que cumple además con las **buenas prácticas de manufactura** en la industria farmacéutica, referenciado, entre otros, en el **Anexo 1 de la Resolución 1160 de 2016**. Este modelo operacional, está diseñado no sólo para garantizar una mejor disponibilidad de materias primas, sino que además, mejorará consistentemente la preservación de la calidad y la seguridad hasta la entrega al cliente final.

Las operaciones en la cadena de suministro, especialmente dentro de la industria farmacéutica, deben reconocer especial atención en todos los procesos productivos directos o indirectos, desde la fabricación de materiales (principios activos, excipientes, materiales de envase y empaque, entre otras) hasta el alistamiento, distribución y almacenamiento. Si bien estas operaciones generan una constante adaptación y necesitan reacciones inmediatas ante cualquier imprevisto, es evidente que el riesgo está presente en cada uno de estos procesos y es deber de cada uno de los actores, eliminarlos o controlarlos, según el caso.

3.1. Gerencia de Operaciones

Diariamente, casi en cualquier tipo de industria, se pueden evidenciar necesidades operacionales tan complejas y a su vez tan demandantes que con una planeación previa o quizá no, deban optimizar todos y cada uno de los movimientos en la cadena para hacer más eficientes los recursos disponibles.

En el campo de la investigación, especialmente en investigación operacional, *[que es definida como implementación de métodos científicos en mejora de la efectividad en las operaciones, decisiones y gestión, o como una ciencia de aplicar los recursos disponibles para conseguir el resultado óptimo de un objetivo definido (Ramos, Sanchez, Ferrer, Barquín, & Linares, 2010)]*, los retos por alcanzar mejores resultados haciendo eficiente el uso de los recursos disponibles son permanentes.



De esta forma, el principal objetivo operacional es construir un modelo que permita entender realidades representadas a través de un esquema teórico, permitiendo simular, crear escenarios, modificar datos y tomar decisiones “en borrador” para encontrar una respuesta al problema de la vida real que se está afrontando.

No se aleja de la realidad, afirmar que cualquier tipo de operación está limitada por un número de recursos que a su vez deben asignarse de la mejor manera para hacer eficiente su utilización. No obstante, y siendo conscientes del día a día, estas operaciones tienen una brecha inmensa para efectuar los procesos totalmente óptimos y casi siempre, se incurre en desproporcionados inventarios, excesos de personal, capacidad de transporte, entre otras, que para los administradores se convierte en la “salida” para cumplir con las exigencias del cliente y tener un mejor nivel de servicio.

Si bien existen limitantes en la ciencia, como la relación entre la complejidad P y NP^3 , que requieren de una cantidad significativa de recursos computacionales, en realidad, no se puede culpar la dificultad de estos problemas a faltas de desarrollo o intelecto, sino que, por la misma naturaleza de los problemas, se van adicionando variables (proveedores, fábricas, centros de distribución, clientes, etc) y el tiempo de resolución va creciendo exponencialmente.

Con ese preámbulo y tal como lo expone (LOCH, 1998), la Gerencia de Operaciones y Reingeniería inicia con la preparación de los procesos, diseños y demás inherentes al alistamiento de la manufactura para el lanzamiento de las innovaciones o adaptaciones de productos o servicios al mercado.

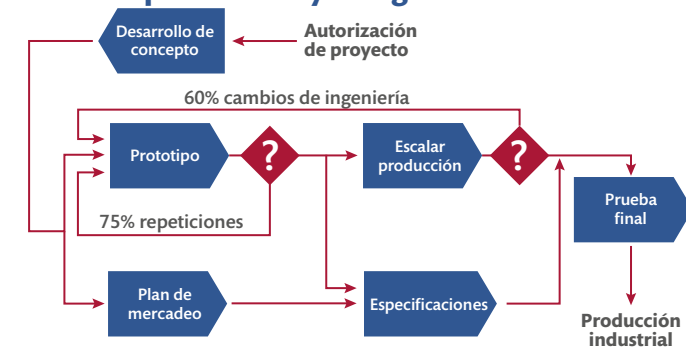
Es así entonces, en el ámbito empresarial, como el proceso de creación inicia con el nacimiento de la idea y la aprobación por parte de las directivas para la construcción y desarrollo del concepto. Posteriormente, el prototipo que bien puede estar dado; por modelos a escala del producto final o de tamaño real construido en lotes de prueba, se expone en consideración de los verdaderos responsables del éxito del negocio, el departamento comercial. Ver **Figura 1 Diagrama de flujo del proceso, gestión de operaciones y reingeniería.**

En ese sentido, el trabajo de los desarrolladores incluye también, la puesta en marcha de lotes piloto para determinar, el

comportamiento del proceso de elaboración y posterior ejecución, de lotes de tamaño industrial para **estandarizar** la producción y finalmente **validar** los procesos de manufactura o bien, para este caso, servicios que contribuyen a la misma.

A su vez, los especialistas en mercado proponen planes de ventas e introducción del producto en el público, basado en las necesidades de los accionistas y los requerimientos del sector.

Figura 1 - Diagrama de flujo del proceso, gestión de operaciones y reingeniería



Fuente: elaboración a partir de LOCH, (1998)

En paralelo, y es aquí donde nacen los retos para la Dirección de Operaciones, se inicia con todo un plan operacional para garantizar el abastecimiento de todos y cada uno de los materiales necesarios para cubrir la producción demandada por el departamento comercial, y no solo esto, sino también pensar en los tiempos y movimientos asociados a la distribución hasta el cliente final.

En ese orden de ideas, es estrictamente necesario evaluar en detalle las especificaciones y los recursos necesarios para cubrir estos requerimientos de manufactura. Para ello, el diseño de procesos y operaciones debe conocerse al detalle, donde se muestran las necesidades para cada uno de los trabajos asociados al conjunto de producción.

Como lo menciona (LOCH, 1998), estos trabajos deben contemplar tiempos individuales para procesamiento efectivo y también considerar aquellos montajes de máquina, reprocesos, mantenimientos, etc., para medir finalmente la capacidad necesaria para la manufactura.

Dentro de esto, se encuentra la utilización, que sencillamente se calcula basada en el recurso consumido, como un porcentaje del total de la capacidad disponible por máquina. Así pues, aquellos recursos en los que la utilización sea alta (superior a 95%) se consideran cuellos de botella.

Otro factor importante dentro del análisis operacional, es la variabilidad, pues este factor puede cambiar dramáticamente el comportamiento de los trabajos antes mencionados. Lo anterior, considerando que los retrasos dados en un centro de trabajo pueden ocasionar **colas** dentro del sistema productivo, especialmente en aquellas que se consideran cuellos de botella.

Estos retrasos presentados en la línea de producción, que a su vez generan **colas**, se traducen en tiempos más altos de salida de productos del sistema, lo que ocasiona, menor cantidad de unidades por hora (**throughput**), representado en un bajo nivel de servicio con el cliente o respuesta lenta a cambios en el mercado y nuevas necesidades.

Al final, la gerencia y el estudio de las operaciones tienden a minimizar la variabilidad y aumentar el retorno de la utilización de los recursos. En este sentido, si bien los procesos de dispensación **per se** cuentan con capacidad y no presentan mayores traumatismos en el **throughput** del sistema, se convierten en una oportunidad para ofrecer servicio al cliente dentro de la cadena de valor, adicionando pasos precedentes a este proceso, como la búsqueda de materias primas de calidad, el análisis de las mismas y una alternativa para el almacenamiento de estos materiales.

Tal como lo menciona (Blackstone, 2013), según APICS se define la gerencia de operaciones como:

“a field of study that focuses on the effective planning, scheduling, use, and control of a manufacturing or service organization through the study of concepts from design engineering, industrial engineering, management information systems, quality management, production management, inventory management, accounting, and other functions as they affect the operation”

Así pues, considerando este amplio espectro de factores que afectan la operación, este estudio está orientado a la creación de un esquema operacional para la centralización, almacenamiento y dispensación de materias primas de tal forma que sean

dispuestas para el proceso de transformación en una planta de producción farmacéutica.

El esquema operacional estará desarrollado dentro de un entorno justo a tiempo (**JIT – Just in Time**) por sus siglas en inglés, mismo que está basado en flujo continuo de materiales, cortos tiempos de **set up**, mejora continua, niveles altos de control y **confianza puesta en el proveedor**, entre otros.

JIT, también permite reducir el tiempo de salida/procesamiento o **throughput**, lo que ayuda a mejorar y eliminar los procesos innecesarios dentro del sistema. Según explica (Greb, 2009), un **throughput** bajo, permite reaccionar rápidamente a cambios en la demanda, especialmente cuando se dan lanzamientos de productos, etc. De otro lado, un **throughput** alto, obliga a la organización a conservar inventarios elevados para cubrir las dificultades del proceso y esto, a su vez, puede generar excesos de inventario, precisamente por la misma lentitud de transformación de materias primas.

La investigación estará basada en un acercamiento que permita identificar los actores y procesos desde el abastecimiento de materiales, almacenamiento, análisis, dispensación y despacho hasta la planta de manufactura. Así como los costos asociados a las importaciones de una de las materias primas más importantes en las formulaciones sólidas farmacéuticas.

3.1.1. Modelos de Negocio en la industria farmacéutica Big Pharma y Specialty Pharma

En ese orden de ideas, los cambios en la industria farmacéutica han sacado a la luz dos grandes modelos de negocio durante los últimos años. A este respecto, vale la pena mencionar de primera mano el modelo más antiguo, **Big Pharma**, nombre introducido en el ámbito de estudio desde los años 80's, haciendo referencia a (Ismael Rafols, 2012).

Por lo general, Big Pharma sigue un modelo de negocio amplio e integrado. Esto significa que las grandes farmacéuticas abarcan sus operaciones de principio a fin en escala global. Esto incluye, entre otros, investigación y desarrollo, investigación preclínica, desarrollo clínico, asuntos regulatorios, fabricación y distribución, ventas y comercialización.

3 Teoría de la complejidad computacional.



Big Pharma, contempla los grandes actores de la industria farmacéutica en el mundo, por lo que sus operaciones están estructuradas verticalmente como se muestra en la **Figura 2 - Modelo de negocio Big Pharma**, y van desde la investigación y desarrollo hasta la distribución y ventas al cliente final.

Figura 2 - Modelo de negocio Big Pharma



Datos: *Recent trends in Specialty Pharma Business Model* (Ku, 2015). Elaboración a partir de: (Ku, 2015)

En contraste, **Specialty Pharma**, adquiere medicamentos y nuevas formulaciones de instituciones académicas o instituciones de investigación y se enfoca en comercializarlos en nuevos mercados. De igual forma, subcontrata ciertas actividades al tiempo que trabaja con una red de organizaciones para alcanzar sus objetivos comerciales. **Specialty Pharma** concentra la mayor parte de sus esfuerzos en una o dos áreas terapéuticas y trabaja con grupos de médicos especificados.

Así pues, se necesita una constante adaptación al cambio, tal como lo menciona (Ku, 2015), hoy por hoy, la industria farmacéutica ha entrado en un proceso de transformación y nuevo enfoque, desde Big Pharma a Specialty Pharma, la tendencia sugiere nuevos retos dentro del desarrollo de las operaciones para toda la cadena productiva.

Algunos de los rasgos más importantes en esta transformación, muestran una tercerización bastante incluyente en el desarrollo de nuevos productos, fruto de las alianzas realizadas

entre los centros especializados de investigación y desarrollo (R&D), por sus siglas en inglés **Research and Development**, con universidades prestigiosas o simplemente con centros dedicados a la innovación.

De igual forma, hacen parte de estas tercerizaciones, encontrar alianzas que ofrezcan contratos de manufactura (CMO) y contratos de investigación (CRO), por sus siglas en inglés **Contract Manufacturing Organizations** y **Contract Research Organizations**, respectivamente. Con lo cual, se buscará mejorar los flujos de inversión en capital de trabajo y algo aún más importante, mitigar el riesgo dentro de las operaciones.

Bajo este escenario nace **Specialty Pharma**, que basado en un modelo de negocio más retador, le apuesta a la transformación de su estructura operacional, encontrando así una forma de trabajo innovadora y más diversificada, como se muestra en la **Figura 3 - Modelo de negocio Specialty**.

Figura 3 - Modelo de negocio Specialty Pharma



Fuente: elaboración a partir de *Recent trends in Specialty Pharma Business Model* (Ku, 2015).

Como se puede observar, este modelo de negocio es mucho más diversificado que el tradicional Big Pharma, por cuanto el riesgo disminuye en todas las áreas de la operación, desde las adquisiciones de materias primas hasta la comercialización de los productos. Ver **Tabla 1 - Comparación entre modelo Big Pharma y Specialty Pharma**. El modelo sugiere mejores resultados en la

Tabla 1 - Comparación entre modelos de negocio Big Pharma y Specialty Pharma

| Categoría | Farma tradicional (Big Pharma) | Farma Especializado (Specialty Pharma) |
|----------------------------|---|---|
| Estrategia | Medicamentos exitosos principalmente productos sólidos orales | Medicamentos especializados en su mayoría productos de cadena de frío inyectables |
| Organización | Verticalmente integrada | Conectada en red |
| Investigación y desarrollo | De gran tamaño in-house dividida por terapias y especialidades | De tamaño pequeño ayudada por contratos de investigación y asociaciones |
| Fabricación | Muchos sitios en todo el mundo | Fabricación por contrato |
| Mercadeo | Red de médicos clínicos | Directa a los pacientes |
| Distribución de ventas | Detallando intensiva | Grupos de apoyo al paciente |
| Fijación de precios | Sobre la base de la diferenciación de los medicamentos que compiten | Alto precio basado en la conservación o mejora en calidad de vida |

Elaboración a partir de: (Ku, 2015)

utilización de los recursos invertidos. Algunos directores ejecutivos aseguran y creen que los riesgos asociados a las operaciones, como la manufactura y la investigación, pueden "expatriarse" del lugar donde está ubicada la casa matriz (John V. Graya, 2011), encontrando eficiencias en costos productivos ubicando estas redes de transformación en distintas latitudes geográficas.

Evidentemente, los esfuerzos en las mejoras de costo, diseño y operaciones más diversas, vienen acompañadas de una serie de retos y cambios estructurales dentro de la organización. Es entonces, cuando el papel de los empleados calificados toma mayor relevancia. Entendiéndose lo anterior como los procesos asociados a la transferencia de tecnología y conocimientos para el desarrollo de las nuevas adaptaciones en el esquema operacional.

Los controles asociados a factores externos como temperaturas distintas, modificaciones en materiales, materias primas y demás, planeados o no, deben ser identificados y administrados dentro de un programa de **flexibilidad operacional**, con la que está dispuesta a responder toda la cadena de abastecimiento.

Desde un punto de vista general, las operaciones se resumen en términos de flujo. Flujo de materiales, componentes, productos, información, entre otros (Benton & Shin, 1998). Así pues, se han creado diversas herramientas y metodologías para la administración y el manejo de estos procedimientos. Una de

ellas es la metodología Justo a Tiempo o JIT, por sus siglas en inglés (**Just in Time**).

3.1.2. Just in time y el proceso de planeación

El modelo JIT fue desarrollado en Japón después de la segunda guerra mundial por la compañía Toyota, y para los años 70's, había logrado una superioridad competitiva en el mercado global (White & Prybutokb, 2000). El objetivo principal del modelo sugiere una continua mejora en la organización, desde las áreas productivas y de calidad, con un enfoque claro en la flexibilidad operacional de los procesos y, que reduce, además, los sobrecostos por gestión y pérdidas por excesos.

Figura 4 - Modelo Just in Time



Fuente: elaboración a partir de *Manufacturing planning and control: The evolution of MRP and JIT integration* (Benton & Shin, 1998).



En este sentido, la adaptación del modelo JIT a cualquier modelo de negocio, requiere un fuerte proceso de planeación, bien sea porque el enfoque esté orientado a la fabricación MTO (Make to order), MTS (Make to Stock) o una combinación de ambas.

La planeación es entonces, un conjunto de decisiones alineadas a las necesidades del negocio y comprende entre otras, abastecimiento, producción, distribución y ventas. Cómo se observa en la **Figura 4 - Modelo Just in Time**, de la página 21 el flujo de materiales planteado debe responder a Cantidad, Oportunidad y Tipo de insumo.

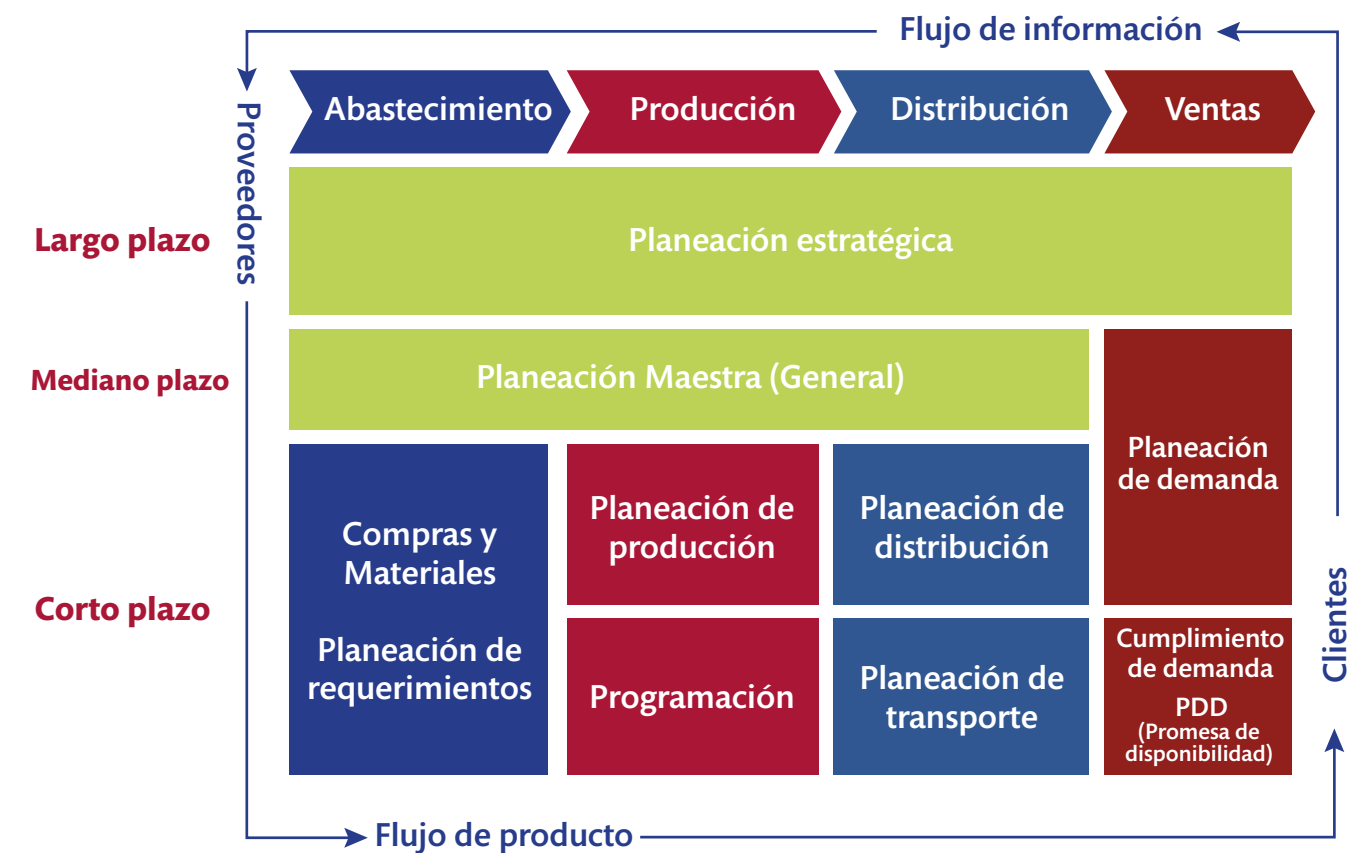
Estas decisiones tienen horizontes distintos en el tiempo y diferentes niveles de incertidumbre (Gansterer, 2015). En ese orden de ideas, la planeación en el corto plazo incluye el abaste-

cimiento de materiales y los requerimientos de planeación para atender las necesidades de los clientes.

Como se muestra en la **Figura 5 Matriz de planeación - Cadena de suministro**, la planificación maestra, así como la planificación de la producción a corto plazo y la programación detallada, proporcionan directrices para calcular las cantidades de adquisición que se planificarán dentro de las necesidades de materiales y compras del plan de fabricación.

Después de la desagregación de los tipos de productos o familias, en elementos de una lista de materiales (BOM) por sus siglas en inglés **Bill of Materials**, la "explosión" se aplica para derivar las cantidades requeridas de los artículos a consumir (Stadtler, 2004).

Figura 5 - Matriz de planeación - Cadena de suministro



Fuente: elaboración a partir de **Stadtler**, (2004).

3.2. Operaciones farmacéuticas

3.2.1. Manufactura y proceso de producción

La **manufactura**, derivada del proceso de planificación, [como se expuso en el capítulo anterior en *Just in time* y el *proceso de planeación*] comprende todas las operaciones de compra de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de un producto farmacéutico y sus respectivos controles (INVIMA, 2016).

En ese sentido, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), están presentes de inicio a fin en toda la cadena de transformación de medicamentos como se muestra en la **t 6 Proceso de Manufactura en la Industria Farmacéutica**.

Figura 6 - Proceso de Manufactura en la Industria Farmacéutica



Fuente: elaboración a partir de **INVIMA**, (2016).

El modelo operacional **Pharmaterials**, estará presente en esta cadena específicamente en el proceso de producción, tal como se expone en la **Figura 8 Proceso de Producción del Producto Farmacéutico**, de la página 24.

3.2.1.1. Proceso de producción en la industria farmacéutica

Los procesos de fabricación farmacéutica se diferencian entre la producción de principios activos y la manufactura de formas galénicas [formas farmacéuticas]. De acuerdo a la in-

vestigación de (Tait, 2001), se aplican tres tipos de procesos; fermentación, síntesis y extracción. Estas operaciones pueden ser discontinuas, continuas o una combinación de ambas. Tal como se observa en la **Figura 7 Proceso de fabricación en la Industria Farmacéutica**.

Figura 7 - Proceso de fabricación en la Industria Farmacéutica



Fuente: Elaboración a partir de **Tait** (2001).



La preparación de medicamentos incluye eslabones importantes que deben ser considerados con especial cuidado durante toda la cadena productiva. A este respecto, el **Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)** contempla dentro del proceso de producción elementos tan esenciales que van desde la recepción de materiales hasta procesos de re-acondicionamiento en empaques secundarios. Ver *Figura 8 - Proceso de Producción del Producto Farmacéutico*.

Previo al procesamiento de los materiales, es necesario alistar los insumos de la fórmula maestra para la producción de la forma galénica. En este sentido, **Pharmaterials** estará presente en este eslabón de la cadena de producción, su papel está representado básicamente como el suministrador de materiales listos para ser procesados en el laboratorio farmacéutico.

Figura 8 - Proceso de Producción del Producto Farmacéutico



Fuente: elaboración a partir de INVIMA, (2016).

3.2.1.2. Dispensación y Alistamiento

Para entrar en materia, en la industria farmacéutica, el proceso de dispensación generalmente se refiere a la determinación de un peso definido de material, que se utilizará en la composición de

una formulación o la fabricación de una forma de dosificación (Felton, 2012). Estas actividades son muy comunes en toda la industria farmacéutica, en general, el personal dispensa los materiales sólidos a mano y los líquidos por bombeo.

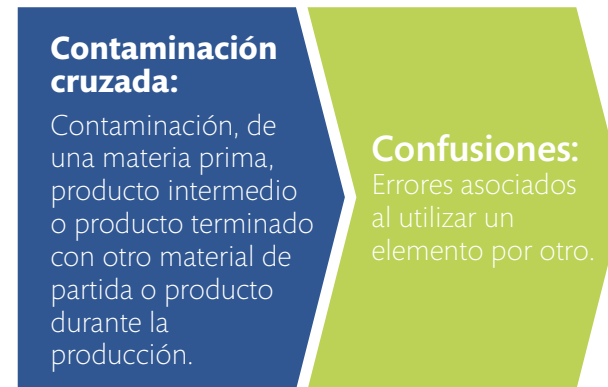
La pesada y dispensación de materiales altamente tóxicos puede requerir medidas de control adicional como campanas de flujo laminar o dispositivos de aislamiento (e.g. cajas o bolsas de manipulación con guantes) (Naumann y cols. 1996).

La dispensación debe realizarse en áreas de trabajo separadas físicamente, las superficies donde se pesan y dispensan los materiales deben ser lisas y herméticas (*de forma que permitan una limpieza adecuada*), la ventilación por aspiración local (VAL) con campanas de extracción [*lateral o posterior*] que previenen

la liberación de contaminantes atmosféricos cuando se pesan y dispensan sólidos polvorientos o líquidos volátiles (Tait, 2001).

A la luz de la norma⁴, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) “se orientan a la disminución de riesgos inherentes a la producción farmacéutica”. Y estos riesgos son clasificados de dos tipos: contaminación cruzada y mezclas (confusión). Ver más en la *Figura 9 Riesgos en Producción Farmacéutica*

Figura 9 - Riesgos en Producción Farmacéutica



Fuente: elaboración a partir de INVIMA, (2016).

En este sentido, el proceso de dispensación hace parte de la producción y como tal, está regido por las BPM que a su vez exigen para esta operación, el suministro de todos los recursos, por ejemplo:

- I. Personal calificado y debidamente entrenado
- II. Espacios e instalaciones adecuadas
- III. Equipos y servicios adecuados
- IV. Materiales, envases y etiquetas apropiados
- V. Instrucciones y procedimientos aprobados
- VI. Adecuado almacenamiento y transporte
- VII. Personal, laboratorios y equipos adecuados para los controles durante el proceso

Los procesos de dispensación y alistamiento de materiales hacen parte intrínseca de la producción de medicamentos, y es en este proceso, donde los materiales, utensilios y equipos son

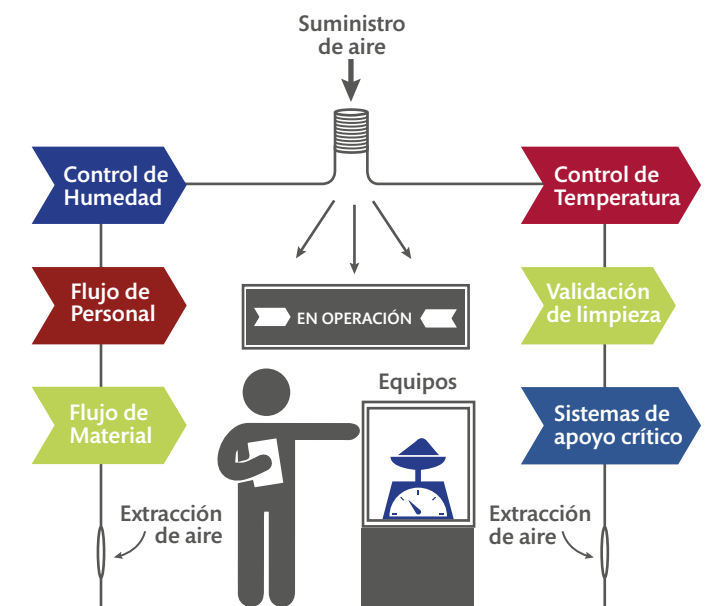
4. Resolución 1160 de 2016, INVIMA.

expuestos al ambiente. Por tanto, los espacios en los cuales se manipulan estos elementos son clasificados como “áreas limpias”. (World Health Organization, WHO, 2007)

El objetivo principal de un área limpia es reducir la introducción, generación y retención de contaminantes dentro de este espacio (INVIMA, 2016). Sólo por mencionar algunos, los siguientes son criterios básicos que se deben considerar en un área limpia y se representan *grosso modo* en la *Figura 10 Área de Dispensación*:

- Suministro de aire
- Salida de aire
- Cámara de presión
- Temperatura
- Humedad
- Flujo de material
- Movimientos de equipo
- Tipo de material
- Identificación

Figura 10 - Área de Dispensación



Fuente: elaboración autor.

Los materiales y productos deben estar protegidos de la contaminación y contaminación cruzada durante todas las etapas



de la manufactura. Los contaminantes pueden resultar de un inapropiado manejo de materiales, procedimientos de limpieza deficientes o manejos inapropiados del personal, entre otros. (World Health Organization, WHO, 2007)

La dispensación es entonces, la segregación de un material de su envase original, según (INVIMA, 2016), durante este proceso, los materiales son pesados, medidos, colocados en envases limpios y etiquetados. Este proceso se realiza considerando que, en la mayoría de los casos, las cantidades necesarias para la transformación de un lote no son múltiplos o son inferiores a la unidad de empaque proveniente del fabricante.

De acuerdo a lo anterior, los laboratorios farmacéuticos están obligados a comprar cantidades mínimas de pedido (MOQ), por sus siglas en inglés *Minimum Order Quantity*, bien sea a distribuidores de Nivel I o Nivel II. Como se muestra a detalle en el capítulo 3.2.2 *Cadena de Valor Farmacéutica*.

El proceso de alistamiento y la dispensación de materiales están dados por la condición intrínseca del mismo, así pues, es posible segmentar los tipos de materiales empleados en la manufactura de medicamentos en 2 categorías generales como se muestra en la *Figura 11 Categorías de Materiales*.

Figura 11 - Categorías de Materiales



Fuente: elaboración autor.

3.2.1.3. Áreas de Pesado

Usualmente, las áreas de dispensación están ubicadas cerca de las bodegas de materias primas, para garantizar la devolución rápida al inventario de los materiales sobrantes después de la segregación. Los sitios de pesaje, son el punto de transición para los materiales procedentes del almacén y la entrada directa a las áreas de producción. (Phillips, 2007). No obstante, hoy en día los criterios específicos de cada planta de manufactura determinan la mejor ubicación de estos espacios.

Los sitios de pesaje, son el punto de transición para los materiales procedentes del almacén y la entrada directa a las áreas de producción. (Phillips, 2007).

Todas las plantas de fabricación farmacéutica, cuentan con un área en la cual las materias primas se pesan y se transfieren a contenedores limpios, según (Phillips, 2007), son tres los principios básicos para el diseño de cualquier área de dispensación:

- Flujo unidireccional de materiales y personal
- Segregación entre materiales peligrosos y no peligrosos
- Separación de artículos y espacios de almacenamiento y fabricación.

La dispensación requiere procedimientos estandarizados para estas operaciones. Estos determinan la secuencia en que deben pesarse los materiales; basados en criterios según la cantidad, potencia, riesgo de contaminación, diligenciamiento de registros, etc. Estos procedimientos buscan asegurar la identidad del contenido en cada recipiente de materia prima, la exactitud de medición y la idoneidad en los recipientes utilizados para el fraccionamiento.

El proceso de dispensación sugiere una limpieza de los recipientes antes de ingresarlos a las áreas limpias. Materias

primas como celulosas, lactosas, talcos, entre otras de presentación en polvo, son entregadas al sitio de dispensación que cuenta con una cabina de flujo de aire laminar o (LAF) por sus siglas en inglés **Laminar Air Flow**, por un operador desde el área de almacenamiento.

Los bombos o tambores de material, son pesados en báscula de piso y se trasladan mediante extracción manual a recipientes apropiados a las cantidades y tamaños requeridos. Seguidamente, se etiquetan y se colocan en una estiba limpia.

Las estibas con materiales re-empacados se colocarán dentro del espacio definido, hasta completar el B-BOM (lote de materiales) y así transferir los elementos necesarios para el procesamiento de un lote de producto farmacéutico.

Cuando haya finalizado la dispensación, la cabina de LAF será sometida a los protocolos definidos para limpieza, después de cada cambio de material, y será dispuesta para el siguiente B-BOM.

3.2.1.4. Desechos en operaciones de dispensación

Los residuos sólidos no peligrosos como cartón, papel y plástico, entre otros, y que son resultado del proceso mismo de dispensación se recogen en recipientes de plástico y se transfieren a través de un contenedor de basura a un compactador de desechos. (Phillips, 2007). Todos los desechos sólidos contaminados deben eliminarse de acuerdo con las regulaciones de materiales peligrosos para cada país.

3.2.1.5. Equipos y Herramientas

El tamaño del B-BOM, es clave para la selección de envases y empaques al momento de transportar materiales y escoger los mecanismos de pesaje.

En la mayoría de los casos, el paso preliminar a la producción de medicamentos es el pesaje y dispensación. La correcta ejecución de muchas de las operaciones en el proceso de fabricación, dependen en gran medida de un conocimiento profundo en los principios de medición y la precisión de los equipos utilizados para este fin.

Seleccionar los equipos y herramientas adecuadas para la dispensación de materiales considera varios criterios, entre otros, el tamaño de lote.

Uno de los aspectos más importantes es entender y delimitar el grado de tolerancia o **error permitido** en el peso o la medición de cualquier material en particular. Para esto, se utilizan criterios que establezcan la cantidad mínima de peso (MWQ) por sus siglas en inglés *minimum weighable quantity*.

3.2.1.6. Cantidad mínima de peso (MWQ - minimum weighable quantity)

Todas las balanzas deben utilizarse dentro de un grado de error que puede tolerarse en la composición de la prescripción y en la fabricación farmacéutica. (Felton, 2012). La USP permite un error máximo del 5% en una sola operación de pesaje.

En este sentido, dado que la sensibilidad de una balanza representa el error absoluto en el uso de esa balanza, el porcentaje de error dependerá de la cantidad del material pesado y aumentará a medida que disminuya la cantidad de este material.

La cantidad mínima de peso (MWQ) que no supere el 5% de error, se puede calcular para cualquier balanza si se conoce el error absoluto o **requisito de sensibilidad**, (SR) por sus siglas en inglés *sensitivity requirement*.



Ecuación 1 - Minimum Weighable Quantity

$$MWQ = SR \frac{100\%}{5\%}$$

Fuente: elaboración a partir de Felton, (2012)

Ejemplo:

Para calcular el *minimum weighable quantity* MWQ con un error de no más 5% para una balanza con *sensitivity requirement* SR de 10mg, se realiza así:

Ejemplo 1 - Cálculo de MWQ

$$MWQ = 10mg \frac{100\%}{5\%} = 200mg$$

Fuente: Tomado de Remington Essentials of Pharmaceutics Felton, (2012)

En este sentido, en una instalación aséptica típica, están involucradas pequeñas cantidades de ingredientes activos, lo suficientemente pequeñas como para ser transferidas a las áreas de producción en bolsas de plástico o pequeños recipientes. (Phillips, 2007)

Algunos excipientes también se manejan en volúmenes pequeños, especialmente cuando se trata de productos de alto costo. Para estos, se espera una báscula de 1 kg y una báscula de 20 a 50 kg.

Para la manipulación de materiales líquidos y semisólidos, se requiere la capacidad de pesar grandes volúmenes de material. El área de dispensación puede estar equipada con básculas de mesa y piso y en algunos casos, con básculas de plataforma con capacidad de 500 a 1.000 kg.

La dosificación sólida y los parenterales de gran volumen o (LVP) por sus siglas en inglés **Large-Volume Parenterals**, son típicos en operaciones que involucran manejar grandes cantidades de materiales.

Para la fabricación de comprimidos/sólidos o una operación de llenado de cápsulas, la mayor parte de los insumos consiste en excipientes. En el caso de productos sólidos (*especialmente cuando se utilizan principios activos muy potentes*), los excipientes como almidón de maíz y lactosa pueden representar el 99% del peso total del comprimido.

3.2.1.7. Materiales para re-empaque en dispensación y hold-time

En algunos laboratorios de la industria farmacéutica, se utilizan bolsas plásticas para los procesos de dispensación, fraccionando el empaque original proveniente de proveedor a unidades más pequeñas para enviar a las áreas productivas, todo esto de acuerdo a la lista de materiales de cada lote de producción.

Alineado a las BPM, es necesario que se tomen medidas para asegurar que las materias primas y los materiales de envasado dispensados, los productos intermedios (semielaborados), los productos a granel y los productos terminados se almacenen en condiciones adecuadas.

Las etapas de almacenamiento no deben afectar el proceso, estabilidad, seguridad, eficacia o la calidad de los materiales, los productos intermedios (semielaborados) y los productos a granel antes del envasado final. (World Health Organization, 2015)

Por ende, es necesario establecer períodos de espera máximos aceptables (**Maximum acceptable holding periods**) para garantizar que los productos intermedios y los productos a granel puedan mantener sus propiedades, mientras llega la siguiente etapa de elaboración, sin producir resultados fuera de especificación de la calidad del material.

Tal como lo exige (World Health Organization, 2015), el período máximo de espera (**Maximum Holding Time**) debería estar respaldado por los estudios pertinentes. Los fabricantes deben reunir datos científicos y justificables para demostrar que las materias primas dispensadas, productos intermedios y a granel, permanecen con calidad apropiada antes de ser procesados en la siguiente etapa, cumplen los criterios de aceptación y el producto terminado cumple con las especificaciones de liberación.

Figura 12 - Requerimientos Hold-Time



Fuente: Elaboración a partir de World Health Organization, (2015).

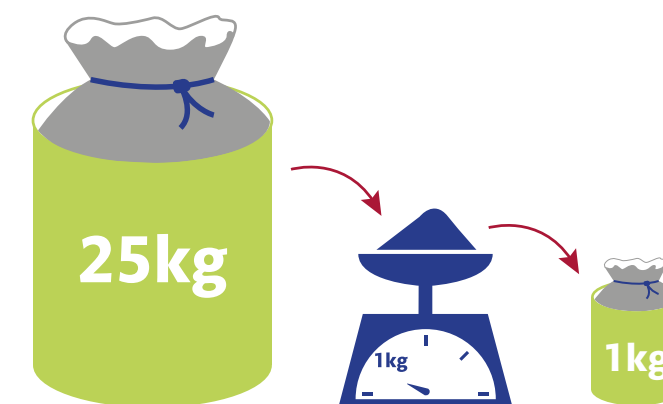
La evaluación del riesgo en los procesos, de equipo, las condiciones de almacenamiento, los materiales de partida o de envasado debe incluir una consideración especial para garantizar las propiedades intrínsecas de los materiales a través de la producción. Para esta investigación puntual, se utilizará como punto de referencia, las recomendaciones e información pertinente a la manipulación de materias primas que haya realizado el fabricante.

En este sentido, según **FMC Corp.** en la ficha de especificaciones para **Avicel® PH-102** indica:

Fecha de caducidad del producto / Fecha de re-análisis: *Almacenar en condiciones ambientales. Mantenga los contenedores sellados, el material es muy higroscópico. Cuatro (4) años a partir de la fecha de fabricación, si se observan las condiciones de almacenamiento indicadas anteriormente. FMC recomienda que después de la fecha de re-análisis anterior, el cliente realice la pérdida por secado. (FMC Corporation)*

De acuerdo a lo anterior y para todos los efectos al planteamiento de este estudio, el re-empaque en cantidades menores a la unidad de medida original, intentará reproducir los embalajes iniciales suministrados por el fabricante. Por ejemplo, si una materia prima ha sido enviada desde el productor en doble bolsa plástica y un tambor de cartón, se espera reproducir este mismo empaque en tamaños más pequeños para *"darle continuación"* a las condiciones de almacenamiento definidas por el industrial.

Figura 13 - Fraccionamiento de embalajes originales



Fuente: elaboración autor.

3.2.1.8. B-BOM (Batch-Bill of Materials)

La lista de materiales o BOM por sus siglas en inglés **Bill of Materials**, describe de manera general o particular, el contenido de materiales de un producto. La composición de un producto puede estar subdividida por niveles de inventario, desde materiales independientes hasta productos semi-procesados, derivados de procesos intermedios en la producción.

Esta relación de materiales (BOM), incluye, por ejemplo; principio activo, excipientes, frascos, materiales de blisteado (e.g. papel aluminio y PVC), tubos, entre otros necesarios para procesar un lote de producto.

Para los principios activos, es necesario recalculer la cantidad de adición a la fórmula (de acuerdo a la concentración), es decir, debe realizarse recalcular por potencia para los casos en que su grado de pureza esté por debajo de 100%. En el presente estudio de caso, no se tendrá en cuenta el recalcular por potencia, considerando que el material escogido para análisis es un excipiente que no requiere esta operación.



Figura 14 - Bill of Materials



Fuente: elaboración autor.

3.2.2. Cadena de Valor Farmacéutica

Para abordar este estudio, se han identificado tres etapas generales en las cuales se hace presente el abastecimiento, transformación y comercialización de medicamentos. La cadena de valor de la industria farmacéutica está compuesta, en la **Etapa I**, por Fabricantes de Materias Primas, en la **Etapa II** por Distribuidores locales y en la **Etapa III**, por Laboratorios Farmacéuticos. Ver *Figura 15 Cadena de Valor Industria Farmacéutica – General*

A lo largo de toda la cadena productiva, se presentan diferentes regulaciones que dan dirección a la forma en que se opera y los controles especiales que deben considerarse derivados de los procesos de manufactura.

Figura 15 - Cadena de Valor Industria Farmacéutica – General

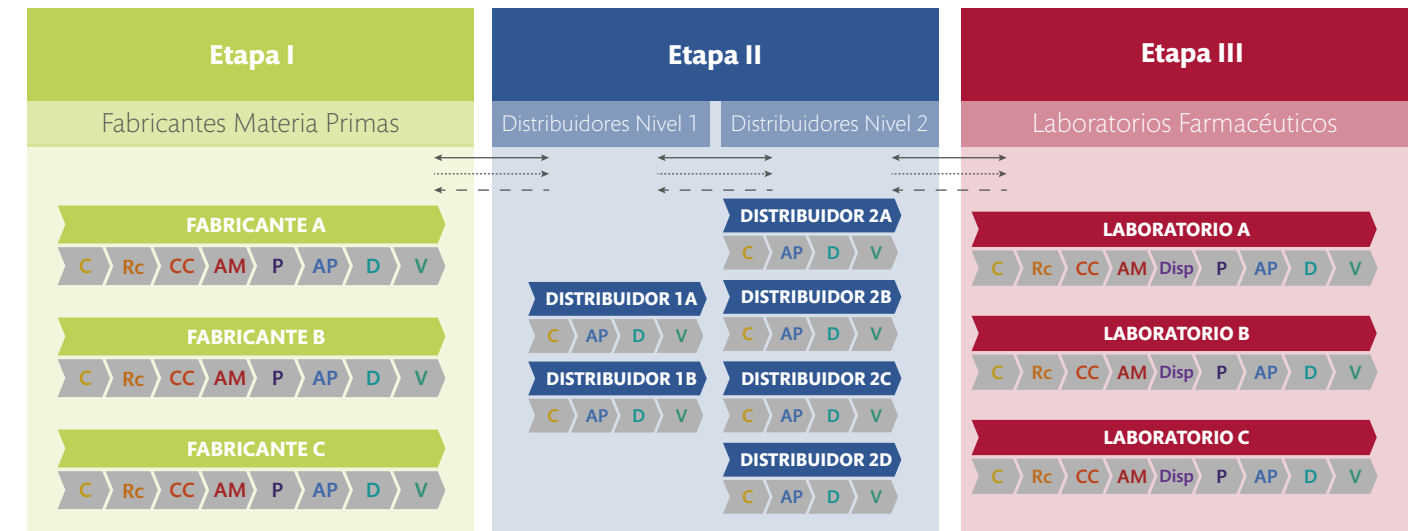


Fuente: elaboración autor.

Dentro de la cadena de valor de la industria farmacéutica, se encuentran una serie de elementos que hacen posible la colocación de medicamentos en el público. Tal como se muestra a continuación en la *Figura 16 Cadena de Valor Industria Farmacéutica – Específica*, los eslabones en la cadena tienen asociados una serie de procesos que conectan hacia adelante en el flujo de la operación.

BOM proporciona información sobre la estructura del producto, es decir, partes y unidades de materia prima necesarias para fabricar una unidad del producto de interés (Moustakis, 2000).

Figura 16 - Cadena de Valor Industria Farmacéutica – Específica



- C** **Gestión de compra** (investigación, negociación, etc) lead time material (tránsito multimodal)
- Rc** **Recepción de Materiales** (recibo de materiales, espacio físico, instrumentos de medición, documentación, ingreso a sistema de inventarios)
- CC** **Control de Calidad** (análisis de control de calidad, físico-químico, microbiológico, partículas, etc) inversión en insumos [columnas para cromatografía, estándares, reactivos, etc] - tiempo considerando que todos los materiales requeridos para este proceso se encuentran disponibles o que hay disponibilidad de un prestador de servicios externo para esta valoración
- AM** **Almacenamiento de Material** (espacio físico, condiciones y controles de ambiente [humedad, temperatura, etc.], recepción, manipulación, muestreo, etc)
- Disp** **Dispensación de material** (recepción de necesidad B-BOM, identificación en bodega, traslado a cabinas de dispensación, preparación para pesaje, dispensación [pesaje, segregación, reempaque, rotulación, etc], alistamiento de la totalidad B-BOM)

- P** **Producción** (procesos de elaboración y las operaciones involucradas en la transformación de materiales [procesado, envase, empaque y etiquetado] hasta obtención de producto final y su respectivo Control de Calidad)
- AP** **Almacenamiento de Producto** (espacio físico, condiciones y controles de ambiente [humedad, temperatura, etc.], recepción, manipulación, etc)
- D** **Distribución** (envío físico de productos terminados/ materias primas a centros de distribución, droguerías, hospitales y laboratorios)
- V** **Ventas** (Comercialización de materiales y/o medicamentos a entidades públicas y privadas)

- Información
-→ Materiales
- ← - - - Dinero

Fuente: elaboración autor.



3.3. Aspectos Técnicos

3.3.1. Normatividad asociada al modelo

Diversos factores componen la industria farmacéutica, desde el ámbito académico/científico, hasta el socio/económico. Y estos tópicos son permanentemente cambiantes en el sector, bien sea por el desarrollo de moléculas más potentes -*farmacológicamente hablando*-, o por nuevas investigaciones que cambian el curso de la manufactura y a su vez las regulaciones y estrictas normas que cada país tiene a bien aplicar.

De cualquier forma, las operaciones están sometidas a controles especiales por parte de entes reguladores, que, a través de leyes, decretos, reglamentos técnicos o políticas, velan por el bienestar y cuidado de la salud pública. De igual manera los reglamentos y las políticas de asistencia sanitaria, son sensibles intereses públicos, de grupos de defensa y privados.

Alineado a lo anterior **Pharmaterials** llevará a cabo una serie de procesos que tienen influencia directa en la producción del medicamento, por cuanto deben estar regulados de acuerdo a las políticas y regulaciones vigentes, donde serán objeto de comercialización a usuarios de diferentes regiones bajo premisas de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o como también se conocen como Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF).

De esta forma, se realiza una revisión de la normatividad local que se encuentra controlada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Se tomaron además como referentes algunas entidades sanitarias de la región, como la brasilera; Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA, por sus siglas en portugués de "Agência Nacional de Vigilância Sanitária"), la argentina; que corresponde a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la agencia mexicana; que corresponde a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

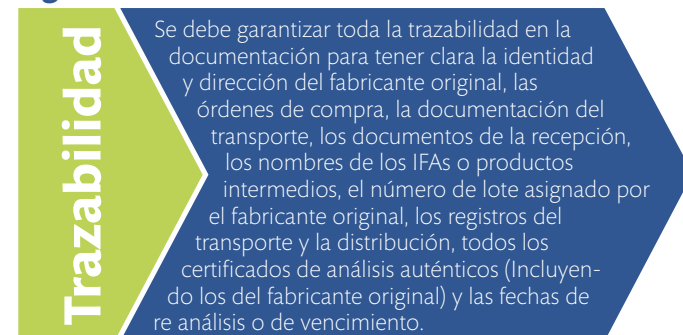
Del mismo modo, se revisó la documentación de la agencias de referencia internacional como la entidad en los Estados Unidos de América que corresponde a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés "Food and Drug Administration") y la entidad europea que corresponde a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés

"European Medicine Agency"), estas últimas identificadas como agencias de referencia para Colombia.

3.3.1.1. U.S. Food and Drug Administration - FDA

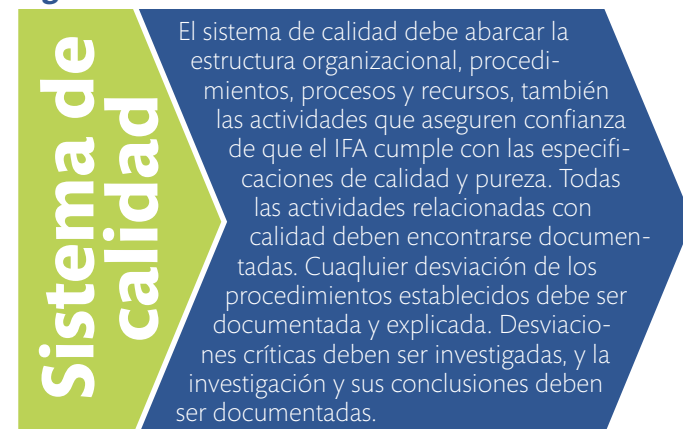
En septiembre del 2016 la FDA realizó la primera revisión de la guía para la industria Q7 que corresponde a la "Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs)". Que en su capítulo XVII, el cual está dedicado a los agentes, "brokers", comerciantes, distribuidores, el re-empaque y el re-etiquetado, está especificado que se debe cumplir con las BPMs para su aplicación en el ámbito de fraccionar materiales, del siguiente modo (U.S. Food and Drug Administration; FDA, 2016):

Figura 17 - Trazabilidad



Fuente: elaboración a partir de U.S. Food and Drug Administration; FDA, (2016).

Figura 18 - Sistema de Calidad



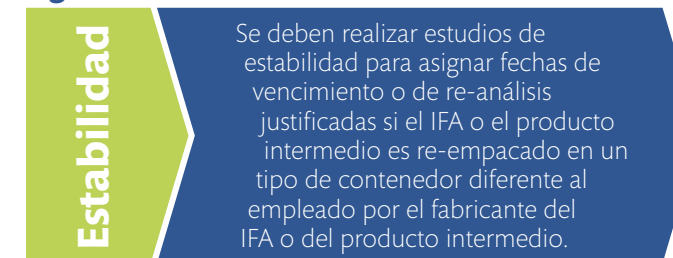
Fuente: elaboración a partir de U.S. Food and Drug Administration; FDA, (2016).

Figura 19 - Re-empaque, re-etiquetado y almacenamiento de IFAs y productos intermedios



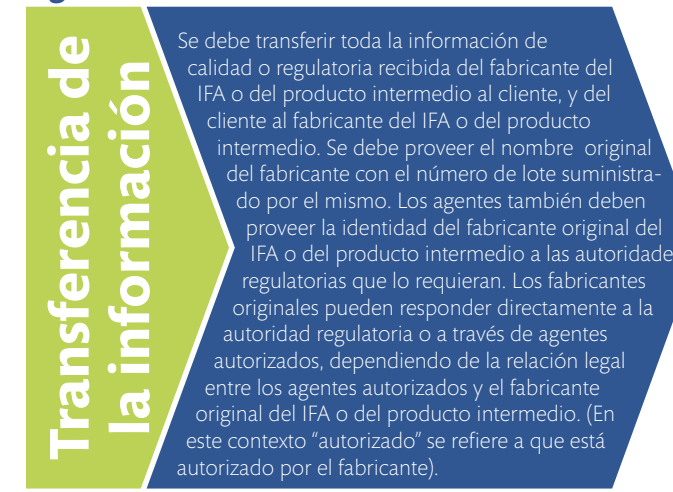
Fuente: elaboración a partir de U.S. Food and Drug Administration; FDA, (2016).

Figura 20 - Estabilidad



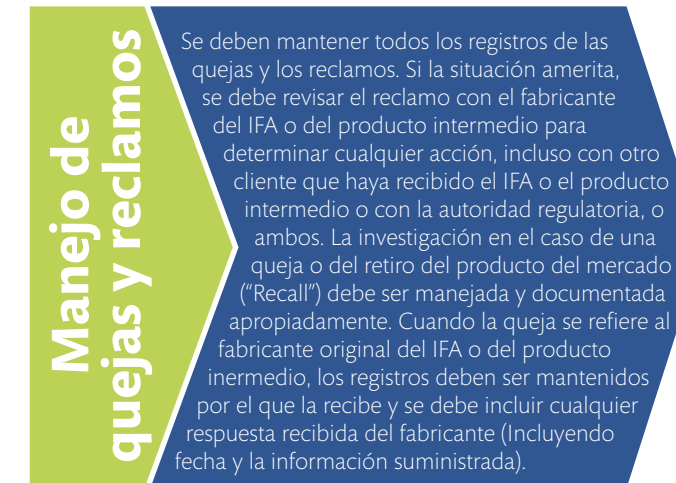
Fuente: elaboración a partir de U.S. Food and Drug Administration; FDA, (2016).

Figura 21 - Transferencia de la información



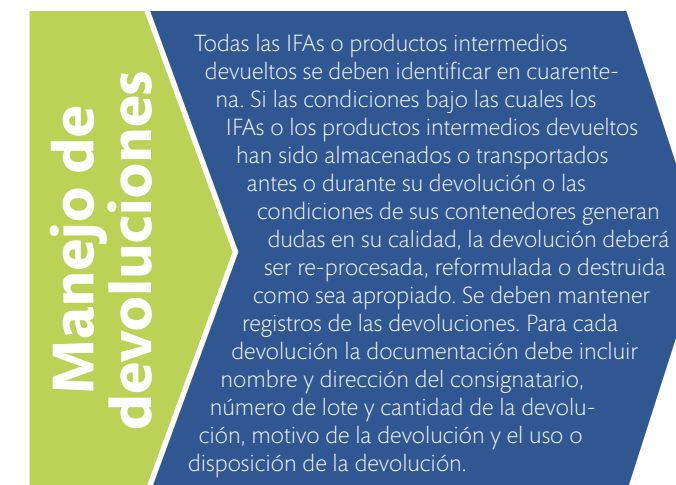
Fuente: elaboración a partir de U.S. Food and Drug Administration; FDA, (2016).

Figura 22 - Manejo de quejas y reclamos



Fuente: elaboración a partir de U.S. Food and Drug Administration; FDA, (2016).

Figura 23 - Manejo de devoluciones



Fuente: elaboración a partir de U.S. Food and Drug Administration; FDA, (2016).



3.3.1.2. European Medicines Agency – EMA

La EMA a través del Reglamento Delegado de la Unión Europea No. 1252/2014 de la comisión del 28 de Mayo de 2014, tiene una serie de disposiciones para garantizar las BPM para los fabricantes de IFAs. Esta normatividad se acoge a las normas armonizadas a nivel mundial, de los principios y las directrices de BPM de IFAs que se establecen en la Conferencia internacional sobre armonización (*ICH, por sus siglas en Inglés de "International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use"*) de los requisitos técnicos para el registro de los productos farmacéuticos de uso humano. Se tienen unos capítulos que discuten todo lo relacionado a BPM tal y como lo establece la guía emitida por la FDA. Sin embargo, en el artículo 18 se discute explícitamente el re-empaque, donde se dispone que: "Si un fabricante re-empaca el IFA en un recipiente distinto del original en volumen, material o grado de opacidad, estudiará la estabilidad de la sustancia activa y le asignará una fecha de caducidad o fechas para su nueva evaluación en función de esos estudios.". (European Medicines Agency; EMA, 2014)

3.3.1.3. European Commission

La Comisión Europea en Agosto del 2014 realizó la revisión de los requerimientos BPM para los fabricantes de IFAs utilizados como materiales de partida, donde en su capítulo 17 se discute lo mencionado por FDA para agentes, "brokers", comerciantes, distribuidores, el re-empaque y el re-etiquetado de IFAs. (European Commission, 2014)

Se puede observar como dos agencias internacionales que son de referencia para las demás entidades regulatorias del mundo, armonizan la importancia que la estabilidad desempeña para garantizar que estas prácticas de fraccionamiento y re-empaque garantizan la calidad, pureza e identidad de los materiales para la producción del medicamento. En la Farmacopea de los Estados Unidos de América (*USP, por sus siglas en inglés "United States Pharmacopoeia"*), en su capítulo general <1191> discute sobre las consideraciones de estabilidad en las prácticas de dispensación. Se da un concepto bastante amplio relacionado con el producto terminado, que es resultado de la transformación de los materiales de partida

que serán manipulados en **Pharmaterials**. La estabilidad se entiende como el grado en que un producto mantiene, dentro de unos límites especificados, y a través del período de almacenamiento y uso (Vida útil), las mismas propiedades y características que tenía en el momento de su manufactura. Se reconocen cinco tipos de estabilidad la química, física, microbiológica, terapéutica y toxicológica. (The United States Pharmacopoeial Convention; USP, 2012)

3.3.1.4. World Health Organization – WHO

La WHO, dentro del informe 49, menciona algunas consideraciones sobre el tiempo de almacenamiento corto "Holding time" para las materias primas dispensadas. Las BPM requieren de lineamientos que deben asegurar que los materiales dispensados y materiales de empaque son almacenados bajo condiciones apropiadas. El almacenamiento no debe tener efectos de deterioro en los siguientes pasos del proceso de manufactura, estabilidad, seguridad, eficacia o calidad de los materiales de partida. Se deben establecer tiempos de almacenamiento máximos para asegurar que los siguientes pasos en el proceso de manufactura no van a presentar inconvenientes con resultados por fuera de las especificaciones de calidad de los materiales. Los fabricantes deben reunir los datos científicos que demuestren que las materias primas dispensadas conservan una calidad apropiada antes de las etapas posteriores de la manufactura y debe cumplir con los criterios de aceptación. (World Health Organization; WHO, 2015)

3.3.1.5. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica – ANMAT (Argentina)

Dentro de la normatividad de la región para las agencias de referencia se tiene lo siguiente:

ANMAT dentro de su decreto No. 150 de 1992, para la producción, elaboración y fraccionamiento de IFAs que van a ser utilizados en la preparación de medicamentos establece: (Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT, 1992)

- Funcionar bajo la dirección técnica de profesionales universitarios farmacéuticos o químicos u otros profesionales con títulos habilitantes, según la naturaleza de los productos
- Disponer de locales e instalaciones adecuados a la naturaleza de los productos a fabricar o fraccionar
- Disponer de equipos y elementos de prueba normalizados para el ensayo, control y conservación de los productos
- Asegurar condiciones higiénico-sanitarias de acuerdo con las necesidades y requisitos de los procesos de elaboración o fraccionamiento
- Respecto a los IFAs que determine la reglamentación, deberán llevar los libros de fabricación, control y egreso y protocolos por partida, conservando la documentación, y suministrar al Ministerio de Salud y Acción Social información sobre existencias y egresos
- Entregar únicamente IFAs o medicamentos a personas físicas ideales habilitadas para su utilización, tenencia, o expendio al público, tomando en todos los casos los recaudos necesarios que justifiquen su destino asegurado

Del mismo modo la (Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT, 1992) establece que el director técnico de estos establecimientos deberá:

- Practicar los ensayos y comprobaciones para determinar la pureza de los productos y continentes que se utilicen en los procesos de elaboración o fraccionamiento, siendo responsables de su calidad y adecuación, debiendo proveer a la eliminación de los que reúnan las cualidades exigibles
- Ensayar los productos elaborados, siendo responsable de que los mismos se ajusten a las especificaciones de los productos autorizados
- Proveer a la adecuada conservación de los IFAs y de los productos elaborados o fraccionados

Por otro lado, dentro de la Disposición ANMAT No. 2819 del 2004 en su anexo VI adoptó los lineamientos armonizados por las agencias internacionales que fueron discutidos anteriormente. (Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT, 2009)

3.3.1.6. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA (Colombia)

En Colombia, el ente regulador INVIMA, expone en la Resolución 1160 de 2016, una serie de lineamientos respecto al manejo de materias primas que van desde la adquisición por parte de personal que posea conocimientos profundos de los productos y sus proveedores hasta el proceso de dispensación de los mismos.

En este sentido las exigencias del ente local abarcan los siguientes tópicos:

1. Adquisición de materias primas por personal que posea conocimientos profundos de los productos y sus proveedores.
2. Las materias primas deben adquirirse sólo de los fabricantes aprobados y, cuando sea posible, directamente del productor.
3. Los contenedores deben ser revisados para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados.
4. Todos los materiales recibidos deben ser revisados para verificar que el envío corresponda con el pedido, los contenedores deben limpiarse cuando sea necesario y etiquetados
5. Cuando se agreguen a los contenedores etiquetas adicionales, la información original no debe perderse.
6. Si una entrega de material se compone de diferentes lotes, cada lote debe ser considerado como independiente para el muestreo, análisis y liberación.
7. Las materias primas del área de almacenamiento deben estar debidamente etiquetadas.
 - a. Nombre con que ha sido designado el producto
 - b. Número del lote asignado por el proveedor
 - c. Condición de los contenidos (cuarentena, bajo análisis, liberado, rechazado, devuelto, o retirado)



d. Fecha de caducidad o la fecha después de la cual se hace necesaria un re análisis.

8. Se deben utilizar exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control de la calidad, y que estén dentro de su tiempo de vida útil.

9. Las materias primas deben ser dispensadas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean exactamente pesados y medidos, y colocados en envases limpios y adecuadamente etiquetados.

10. El peso y volumen de cada material dispensado deben ser independientemente revisados y esta operación debe registrarse.

11. Los materiales dispensados para cada lote del producto terminados deben mantenerse juntos y deben ser visiblemente etiquetados como tales

En resumen, según las regulaciones locales está permitido dispensar materiales para procesamiento de lotes, no obstante, las características esenciales de cada material como identificación, información de trazabilidad entre otras, debe conservarse para el respectivo seguimiento.

Por otro lado, también es importante mencionar nuevamente lo expuesto por la (European Commission, 2014):

“Si un fabricante re-ensava el IFA en un recipiente distinto del original en volumen, material o grado de opacidad, estudiará la estabilidad de la sustancia activa y le asignará una fecha de caducidad o fechas para su nueva evaluación en función de esos estudios”

Si bien estas consideraciones no son de obligatorio cumplimiento en nuestro país, sirven de referente para preparar mejores prácticas de dispensación en aras de mejorar la integridad del material fraccionado.

A continuación, se presenta un análisis de las consideraciones en Control de Calidad y aprobación de materiales para transformación, según el ente regulador local, INVIMA.

3.3.2. Control y Garantía de Calidad

Previa liberación para la venta, los medicamentos deben cumplir con sus especificaciones aprobadas, y deben contener las materias primas que cumplen con la composición cualitativa y cuantitativa del producto objeto de la autorización de comercialización; según las Buenas Prácticas en Control de Calidad (INVIMA, 2016), las materias primas deben ser de la pureza requerida, en su envase adecuado y etiquetados correctamente.

Adicionalmente, para todos los materiales y productos, se deben conservar muestras suficientes para permitir el análisis futuro, si fuera necesario. El producto retenido se debe mantener en su envase final a menos que el paquete sea excepcionalmente grande.

La idoneidad del producto, puede demostrarse realizando un conjunto completo de ensayos sobre la sustancia activa y / o el producto terminado, de acuerdo con las especificaciones aprobadas (European Medicines Agency, EMA, 2012). Bajo ciertas condiciones, es posible una estrategia para la aprobación sistemática del producto final.

El concepto de aprobación sistemática se ha aplicado principalmente a las pruebas de esterilidad de productos terminados y está asociado con aplicaciones de liberación paramétrica. Así pues, los modelos adoptados en el contexto de la ICH (International Council for Harmonisation) (Q8, Q9 y Q10) han permitido aplicar un proceso para liberación con pruebas distintas de la esterilidad. Este enfoque se ha denominado Real Time Release Testing (RTRT).

El concepto de aprobación sistemática, no puede dejar de lado que los atributos de cualquier materia prima pueden afectar tanto las operaciones de producción hasta condiciones de control de calidad y estabilidad. En el siguiente capítulo se exponen las características físicas de las materias primas, que impactan directamente la variabilidad en producto terminado.

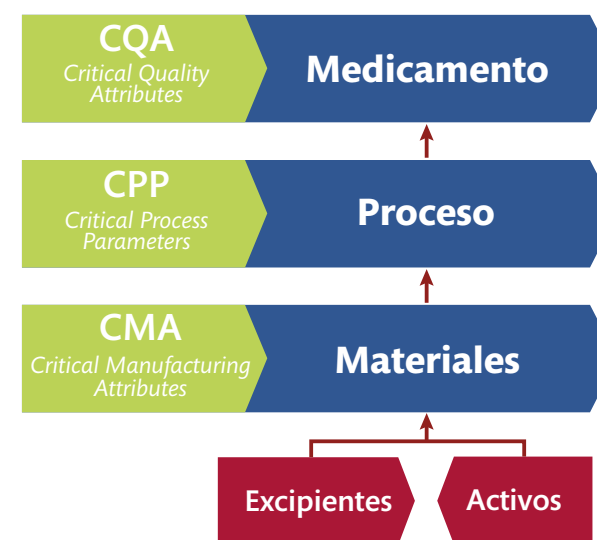
3.3.3. Atributos críticos de fabricación; Procesos y Materiales de Partida

En todo proceso de manufactura el resultado del producto final estará ligado constantemente, con atributos intrínsecos de los materiales de partida (materias primas) y con las condiciones

del proceso. Así pues, el “arte” de producir bienes está siempre condicionado por la variabilidad misma de cada elemento.

En el ámbito farmacéutico, la producción de un medicamento está afectada principalmente por materiales (principios activos y excipientes) y los atributos del proceso de transformación.

Figura 24 - Evaluación de parámetros críticos



Fuente: elaboración a partir de Bastogne, (2017)

Los atributos críticos de calidad o (CQA) por sus siglas en inglés, **Critical Quality Attributes**, son puntos de referencia que incluyen propiedades, que pueden ser medidas y cuantificadas de forma consistente. Cada CQA también incorpora un límite, rango o distribución estadística aceptable contra el cual se juzgan los resultados reales de las mediciones (Hussein, 2014).

Así pues, los CQA están conformados por atributos críticos de producción (CMA) por sus siglas en inglés, **Critical Manufacturing Attributes** y por parámetros críticos de proceso (CPP) por sus siglas en inglés, **Critical Process Parameters**. Estos, son factores capaces de causar variabilidad de CQA y deben ser controlados a lo largo de todo el proceso de manufactura.

Ecuación 2 - CQA (Relación entre CMA y CPP)

$$CQA=f(CMA;CPP) + E$$

Elaborado a partir de (Bastogne, 2017)

El concepto de atributo crítico de calidad, puede describirse como una relación señalada (f), de los atributos críticos del material y parámetros del proceso que se han demostrado para proporcionar seguridad. Donde (f) es una función de correlación y f es una variable aleatoria que caracteriza el error de modelado entre el atributo de calidad medido y la respuesta predicha. En la práctica, (E) se supone que se distribuye según una ley gaussiana. (Bastogne, 2017)

Los resultados exitosos del proceso productivo de un medicamento dependen en gran medida de las propiedades físicas de los componentes activos y excipientes. Estas características están ligadas a las especificaciones finales del producto terminado tales como; pureza, uniformidad, disolución, estabilidad, apariencia y durabilidad mecánica.

Las implicaciones que puede tener un material sobre un producto determinado dependen en gran medida de la cantidad y función dentro de la formulación. En general, el impacto de un material se reduce cuando está presente en una concentración relativamente baja. (Hlinak, Kuriyan, Morris, Reklaitis, & Basu, 2006)

Las propiedades críticas de un material afectan directamente los atributos del producto terminado y, así mismo, el comportamiento durante el proceso de producción. Ver **Tabla 2 Impacto de propiedades de un material en un proceso productivo de una forma farmacéutica sólida.**

Las propiedades con niveles de impacto mayor son críticos, tanto a nivel productivo como en el ámbito de control de calidad y deberán analizarse basados en las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia. Estas son; Estados Unidos de Norteamérica (USP), británica (BP), Codex Francés, Alemana (DAB), Europea e Internacional (OMS) o la que en su momento rija para la Unión Europea. En todos los casos se aplicarán las técnicas establecidas en la edición vigente de la farmacopea respectiva (Ministerio de Salud y Protección Social, 1995).



Tabla 2 - Impacto de propiedades de un material en un proceso productivo de una forma farmacéutica sólida

| Propiedad | Impacto en Proceso Productivo | | | | | Impacto en Control de Calidad y Biodisponibilidad | | Impacto Total |
|--|-------------------------------|--------|--------------------------|--------|----------|---|-------------|---------------|
| | Flujo | Mezcla | Humectante (Granulación) | Secado | Mecánico | Disolución | Estabilidad | |
| Distribución de tamaño de partícula | x | x | x | x | x | x | x | 7 |
| Área de superficie | x | x | x | x | x | x | x | 7 |
| Densidad aparente | x | | x | | x | | | 3 |
| Distribución de tamaño de poro | | | x | x | | x | | 3 |
| Energía superficial | x | x | x | | | | | 3 |
| Higroscopicidad | x | | | x | | | x | 3 |
| Densidad real | | | | x | x | | | 2 |
| Cohesión | x | x | | | | | | 2 |
| Fricción interna | x | | | | x | | | 2 |
| Fricción externa | x | | | | x | | | 2 |
| Contenido amorfo | | | x | | | | x | 2 |
| Carga estática | x | x | | | | | | 2 |
| Distribución de la forma de partículas | x | | | | | | | 1 |
| Flujo | x | | | | | | | 1 |
| Módulos elásticos | | | | | x | | | 1 |
| Compactibilidad | | | | | x | | | 1 |
| Fragilidad | | | | | x | | | 1 |

Elaboración a partir de (Hlinak, Kuriyan, Morris, Reklaitis, & Basu, 2006)

A continuación, se representa la variabilidad intrínseca de cada material, procesos e interacciones y su repercusión en el producto terminado.

Ecuación 3 - Varianza total del producto

$$\sigma^2 \text{ Producto} = \sigma^2 \text{ API} + \sigma^2 \text{ Excipiente} + \sigma^2 \text{ Proceso} + \sigma^2 \text{ Interacciones}$$

Elaboración (Moreton, 2010)

En ese orden de ideas, como lo expone (Moreton, 2010), las condiciones intrínsecas de cada material hacen que presente variabilidad en todas las etapas del proceso, en ese sentido, los expedientes, los principios activos y el mismo proceso de producción, afectan al final el resultado del producto terminado.

Para mitigar la variabilidad, deben implementarse controles que permitan identificar cuáles son los parámetros o las propiedades más críticas dentro de todas las operaciones. Así, es posible implementar estrategias que permitan controlar la variabilidad partiendo de la base de que no se pueden elimi-

nar y es necesario convivir con ello, por el contrario, pueden conformarse estrategias para mitigarlas. El modelo plantea estrategias para controlar este tipo de variabilidades inherentes a cada uno de los materiales que se van a enviar desde el centro de distribución, para lo cual es importante considerar el concepto de **validación de transporte**, que ayudará a controlar los efectos que afecten el material, especialmente después de estar dispensado.

3.3.4. Validación de transporte

La conservación de la integridad de los materiales es sumamente importante para cualquier operación, como lo establecen las buenas prácticas de manufactura, es necesario conservar las condiciones y características intrínsecas de cada material a lo largo de todo el proceso productivo. En ese sentido, el material de inicio debe ser preservado dentro de todo el proceso de manufactura, incluido el transporte.

Es importante conservar y preservar las condiciones de los materiales en las operaciones de transporte, de acuerdo al planteamiento del modelo, se espera que los materiales lleguen al centro de distribución directamente de los fabricantes de principios activos o excipientes. Para efectos del modelo, se abordará la validación de transporte y las implicaciones técnicas de distribución desde el centro de distribución, hasta los laboratorios asociados.

Tal como se indica en las buenas prácticas de distribución, propuestas por la (Comisión Europea, 2013), es importante tener claramente establecidas responsabilidades, procesos y principios de gestión del riesgo para las actividades que se realicen.

Este texto de **buenas prácticas de distribución**, abarca principalmente productos terminados, sin embargo, este documento se ha tomado como base para evaluar aspectos técnicos

en relación al manejo que se debe dar a los materiales de partida (materias primas).

Para empezar, según la guía de manejo de riesgo propuesta por (International Council for Harmonisation, ICH, 2005), es necesario identificar los pasos generales para abordar este tema, iniciando con la **evaluación**, posterior **control** y finalmente **revisión**.

Esta guía proporciona algunas metodologías para gestionar el riesgo, entre éstas se encuentran; *Failure Mode Effects Analysis (FMEA)*, *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)*, *Fault Tree Analysis (FTA)* y *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)*, entre otras.

Figura 25 - Proceso de gestión del Riesgo



Fuente: elaboración a partir de *International Council for Harmonisation, ICH, (2005)*

En ese sentido según la metodología propuesta, el documento abordará la herramienta **FMEA**, mismo que se pueden evidenciar en el numeral 4.4 Gestión del Riesgo: Análisis de riesgos asociados a **Pharmaterials** y que permite además considerar riesgos en el proceso de distribución de materiales dispensados.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Análisis de Demanda y Selección de Material

4.1.1. Análisis de Demanda

En el ámbito farmacéutico colombiano, no todos los medicamentos presentes en el mercado son manufacturados en el país, muchos de estos provienen de importaciones directas de las casas matrices de laboratorios con presencia local.

Los productos manufacturados en Colombia son producidos a través de formulación y mezcla, según (Departamento Nacional de Planeación & Dirección de Estudios Económicos, 2003) no se llevan a cabo procesos de síntesis de las moléculas activas ni siquiera por los laboratorios multinacionales quienes importan estos componentes para su procesamiento local.

De forma global, se muestra a continuación en la **Tabla 3 Ventas 2016 Sector Farmacéutico Colombiano**, la participación en el mercado de los principales laboratorios. Como se mencionó anteriormente, estos rubros constituyen una mezcla de producción nacional e importación de productos terminados.

Para el 2016, el 53% de las ventas en el país estuvo concentrado en nueve compañías, entre estas, las más representativas fueron BAYER S.A. (11%) y TECNOQUIMICAS S.A. (9%)

Tabla 3 - Ventas 2016 Sector Farmacéutico Colombiano

| Compañía | Posición | 2016 | % |
|--|----------|--------------|------|
| Bayer S.A. | 1° | \$1.521.550 | 11% |
| Tecnoquimicas S.A. | 2° | \$1.284.396 | 9% |
| Laboratorio Franco Colombiano Lafrancoi S.A.S. | 3° | \$728.342 | 5% |
| Productos Roche S.A. | 4° | \$721.380 | 5% |
| Pfizer S.A.S. | 5° | \$665.004 | 5% |
| Procaps S.A. | 6° | \$660.230 | 5% |
| Abbott Laboratories De Colombia S.A. | 7° | \$655.098 | 5% |
| Laboratorios Baxter S.A. (Sucursal De Sociedad Extranjera) | 8° | \$534.647 | 4% |
| Sanofi - Aventis Pharma S.A. | 9° | \$520.797 | 4% |
| Novartis De Colombia S.A. | 10° | \$519.340 | 4% |
| Genfar S.A. | 11° | \$383.506 | 3% |
| Janssen Cilag S.A. | 12° | \$344.274 | 2% |
| Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. | 13° | \$341.736 | 2% |
| Merck S.A. | 14° | \$338.976 | 2% |
| Eli Lilly Interamerica Inc | 15° | \$310.156 | 2% |
| Glaxosmithkline Colombia S.A. | 16° | \$300.210 | 2% |
| Boehringer Ingelheim S.A. | 17° | \$233.065 | 2% |
| C.I. Farmacapsulas S.A. | 18° | \$192.152 | 1% |
| JGB S.A. | 19° | \$189.294 | 1% |
| Laboratorios La Sante S.A. | 20° | \$177.832 | 1% |
| Scandinavia Pharma Ltda | 21° | \$157.975 | 1% |
| Bristol Myers Squibb De Colombia S.A. | 22° | \$144.448 | 1% |
| Vallecilla B Vallecilla M & Cia S.C.A. Carval De Colombia | 23° | \$137.887 | 1% |
| Coaspharma S.A.S. | 24° | \$134.205 | 1% |
| Dsm Nutritional Products Colombia S.A. | 25° | \$129.900 | 1% |
| Los Demás | 26°+ | \$2.833.848 | 20% |
| Total | | \$14.160.248 | 100% |

Elaboración a partir de EMIS Benchmark - Millions (COP)



Tabla 4 - Importaciones Cadena Farmacéutica

| Principales variables cadena Industria Farmacéutica (2012-2016) | | | | | |
|---|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Nombre eslabón | Importaciones (dólares CIF) | | | | |
| | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
| Antibióticos | USD 54.303.283 | USD 57.822.845 | USD 64.904.414 | USD 64.061.120 | USD 65.992.790 |
| Excipientes | USD 11.146.474 | USD 9.464.495 | USD 10.339.013 | USD 9.850.372 | USD 9.158.663 |
| Medicamentos veterinarios | USD 44.314.942 | USD 59.389.123 | USD 48.306.839 | USD 56.322.079 | USD 56.481.690 |
| Plantas medicinales | USD 2.698.392 | USD 2.342.784 | USD 2.803.161 | USD 2.920.544 | USD 2.842.895 |
| Principios activos excepto antibióticos y vitaminas | USD 78.824.602 | USD 84.351.525 | USD 79.232.712 | USD 99.650.805 | USD 93.869.665 |
| Productos biológicos excepto vacunas | USD 357.537.968 | USD 417.475.152 | USD 413.111.813 | USD 406.366.761 | USD 334.022.810 |
| Productos medicinales y farmacéuticos | USD 1.198.716.720 | USD 1.308.243.682 | USD 1.363.680.546 | USD 1.346.600.469 | USD 1.249.794.138 |
| Vitaminas y provitaminas | USD 42.368.113 | USD 39.356.393 | USD 42.128.035 | USD 46.411.167 | USD 46.315.061 |
| Total Cadena | USD 1.789.910.494 | USD 1.978.445.998 | USD 2.024.506.532 | USD 2.032.183.316 | USD 1.858.477.713 |

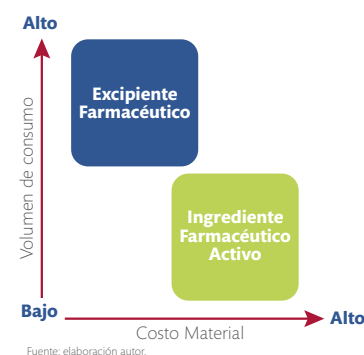
Elaboración a partir de cálculos (Departamento Nacional de Planeación, DNP; Dirección de Estudios Económicos, DEE, 2017)
Última Actualización: junio 27 de 2017

De igual forma, se muestran en la *Tabla 4 Importaciones Cadena Farmacéutica*, los volúmenes de materiales que ingresan al país para la industria, estas son representadas por el (Departamento Nacional de Planeación, DNP; Dirección de Estudios Económicos, DEE, 2017) como variables de la cadena, en las que muestran las Importaciones en dólares CIF.

Son dos los componentes que se requieren para el procesamiento de un producto. A continuación, en la *Figura 26 Costo de Material Vs Consumo*, se propone una categorización de acuerdo a los volúmenes de consumo y el costo mismo del material.

Para el diseño de **Pharmaterials**, se ha seleccionado el material Excipiente Farmacéutico, lo anterior, considerando los altos volúmenes de consumo y las oportunidades comerciales con este insumo.

Figura 26 - Costo de Material Vs Consumo



Fuente: elaboración autor.

4.1.2. Selección del Material

Son dos excipientes ampliamente utilizados en la fabricación de medicamentos, se abastecen a través de importaciones directas de fabricantes y reportan alto porcentaje en la composición de formas sólidas.

Tabla 5 - Excipientes Farmacéuticos objeto de estudio

| Material | Categoría funcional | Aplicaciones en formulación farmacéutica | Densidad | Condiciones de almacenamiento y estabilidad | Método de fabricación | Seguridad | Precauciones de Manipulación |
|---------------------------|---|--|---------------------------|--|--|---|--|
| Celulosa, microcristalina | Adsorbente; agente de suspensión; diluyente para tabletas y cápsulas; desintegrante de tabletas | Ampliamente utilizado en productos farmacéuticos, principalmente como aglutinante / diluyente en formulaciones de comprimidos y cápsulas orales donde se utiliza en procesos tanto por vía húmeda como de granulación y compresión directa. Además de su uso como aglutinante / diluyente, también tiene algunas propiedades lubricantes y disgregantes útiles en la formación de comprimidos. | 1,512 g / cm ³ | Es un material higroscópico, aunque estable. El material a granel se debe almacenar en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco. | Es fabricado por hidrólisis controlada con soluciones de ácido mineral diluidas de celulosa, obtenida como una pulpa a partir de materiales vegetales fibrosos. Después de la hidrólisis, la hidrocelulosa se purifica por filtración y la suspensión acuosa forma partículas secas, porosas de una distribución de tamaño amplia. | Es ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas orales y productos alimenticios y se considera generalmente como un material relativamente no tóxico y no irritante. | Precauciones normales apropiadas a las circunstancias y cantidad de material manipulado. La celulosa microcristalina puede ser irritante para los ojos. Se recomienda usar guantes, protección ocular, y una máscara de polvo. |
| Lactosa monohidrato | "Agente de unión; diluyente para inhaladores de polvo seco; aglutinante del comprimido; diluyente para comprimidos y cápsulas." | Se utiliza ampliamente como un material de carga o diluyente en tabletas y cápsulas, y en un grado más limitado en productos liofilizados y fórmulas infantiles. También se utiliza como un diluyente en la inhalación de polvo seco. | 1,545 g / cm ³ | El crecimiento de moho puede ocurrir bajo condiciones de humedad (80% de humedad relativa y superiores). Puede desarrollar una coloración marrón en el almacenamiento, la reacción se acelera por condiciones cálidas y húmedas. La lactosa se debe almacenar en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco. | Se prepara por cristalización a partir de soluciones sobresaturadas por debajo de 93,5°C. Se crean en diversas formas cristalinas; prisma, piramidal y tomahawk; éstas dependen del método de precipitación y cristalización. | Es ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas como un material de carga y relleno-aglutinante en formulaciones de cápsulas y tabletas orales. También se puede utilizar en inyecciones intravenosas. Las reacciones adversas a la lactosa se atribuyen en gran medida a la intolerancia a la lactosa, que se produce en individuos con una deficiencia de la enzima lactasa intestinal. | Precauciones normales apropiadas a las circunstancias y la cantidad de material manipulado. La generación excesiva de polvo o la inhalación de polvo, deben ser evitadas. |

Elaboración a partir de (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006)



De acuerdo al reporte “establecimientos nacionales fabricantes de medicamentos certificados con buenas prácticas de manufactura” emitido por (INVIMA, 2017), se identificó que, en Bogotá y Cundinamarca, existen 63 establecimientos dedicados a la producción de medicamentos y, que en línea con el reporte de establecimientos productores certificados por INVIMA (101 en Colombia) estos representan poco más del 60% de la producción total del país.

Se identificó que la manufactura de productos sólidos no estériles es la más común, por cuanto para la selección de los materiales objeto de estudio, se identificaron dos Excipientes Farmacéuticos que, por sus propiedades de agente diluyente en la fabricación de comprimidos, son comunes en las formulaciones sólidas y tienen un volumen importante en la utilización local.

Las características de los materiales son similares, ambos funcionan, entre otros, como diluyentes en formulaciones sólidas y su densidad oscila entre 1.5 g/cm³ y 1.6 g/cm³, por cuanto el espacio de almacenamiento tiene semejanzas. De igual forma, respecto a las condiciones de almacenamiento, se deben conservar en un lugar fresco y seco, por cuanto los aspectos inherentes al acopio no tienen diferencias entre un material y otro.

4.1.3. Volúmenes de Importación, Fuentes de Abastecimiento y Gravámenes Arancelarios

Dentro del estudio, se identificó que la mayor proporción de importaciones al país de estos dos materiales para uso en la industria farmacéutica es la **Celulosa Microcristalina**. En este sentido, como se puede apreciar en la *Tabla 6 Importaciones de celulosas - Principales actores industria farmacéutica*. Es preponderante enfocar **Pharmaterials** a la utilización de este excipiente para todos sus análisis, tanto técnicos como financieros.

Desde el año 2012, las importaciones de Celulosa bajo la partida arancelaria 3912.90.00 reportan un total de aproximadamente 8.200 toneladas, los cuales son utilizados en diversas industrias como la alimenticia, construcción, pinturas, entre otras. No obstante, después de una revisión de los importadores, se identificaron los 6 actores principales que movilizan una cantidad importante de los volúmenes importados a la fabricación de medicamentos en la industria farmacéutica.

Como se muestra en la *Tabla 7 Importaciones de celulosas Kilogramos / Principales actores industria farmacéutica*, desde 2012, aproximadamente 2.000 toneladas son utilizadas para la manufactura en la industria farmacéutica, alrededor de 550 toneladas anuales durante los últimos 3 años.

Tabla 6 - Importaciones de celulosas - Principales actores industria farmacéutica

| Importaciones (dólares CIF) Partida arancelaria 3912900000 Las demás celulosas y sus derivados químicos, no expresados ni comprendidos en otras partidas, en formas primarias | | | | | | |
|---|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| Nombre Importador | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| MATHIESEN | USD 84.838 | USD 693.192 | USD 783.482 | USD 942.623 | USD 705.926 | USD 242.318 |
| UNIRED | USD 94.185 | USD 415.179 | USD 757.160 | USD 372.163 | USD 459.168 | USD 67.757 |
| HANDLER | | | USD 329.543 | USD 638.104 | USD 541.126 | USD 49.491 |
| TRANSMERQUIM | USD 169.796 | USD 53.379 | USD 476.321 | USD 223.660 | USD 39.439 | |
| LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL | USD 44.717 | USD 218.557 | USD 45.398 | USD 307.059 | USD 81.539 | |
| ROPSOHN | | USD 27.808 | USD 81.115 | USD 110.780 | USD 82.332 | |
| Total general | USD 393.535 | USD 1.408.114 | USD 2.473.019 | USD 2.594.388 | USD 1.909.531 | USD 359.566 |

Elaboración a partir de Legiscomex. Datos a Marzo 2017

Tabla 7 - Importaciones de celulosas Kilogramos / Principales actores industria farmacéutica

| Importaciones (kilogramos) Partida arancelaria 3912900000 Las demás celulosas y sus derivados químicos, no expresados ni comprendidos en otras partidas, en formas primarias | | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|--------|
| Importador | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| MATHIESEN | 9.000 | 69.300 | 75.600 | 88.260 | 67.200 | 21.600 |
| UNIRED | 32.625 | 127.850 | 232.600 | 111.000 | 149.500 | 17.700 |
| HANDLER | | | 92.300 | 203.792 | 144.209 | 19.350 |
| TRANSMERQUIM | 59.875 | 19.958 | 179.626 | 99.792 | 19.958 | |
| LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL | 11.000 | 40.680 | 5.000 | 75.075 | 26.050 | |
| ROPSOHN | | 6.480 | 18.940 | 25.560 | 19.440 | |
| Total general | 112.500 | 264.268 | 604.066 | 603.479 | 426.358 | 58.650 |

Elaboración a partir de Legiscomex. Datos a Marzo 2017

Tabla 8 - Principales Fuentes de Abastecimiento Celulosa

| Importaciones (dólares CIF) 2012 - 2017 (marzo) Partida arancelaria 3912900000 Las demás celulosas y sus derivados químicos, no expresados ni comprendidos en otras partidas, en formas primarias | | | |
|---|---------------------------------------|----------------|----------------|
| Importador | Proveedor | País de origen | Total |
| HANDLER | JRS PHARMA GMBH & CO. KG | ALEMANIA | \$1.558.263,60 |
| | | FINLANDIA | |
| | | MÉXICO | |
| LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL | JRS PHARMA LP | ESTADOS UNIDOS | \$697.270,16 |
| | | ESTADOS UNIDOS | |
| | | OTROS PAISES | |
| | | TAIWÁN | |
| MATHIESEN | RETANA TRANSAMERICA S.A. | JAPÓN | \$452.379,01 |
| | | CHILE | |
| ROPSOHN | FMC BIOPOLYMER | ESTADOS UNIDOS | \$302.035,11 |
| | | ESTADOS UNIDOS | |
| TRANSMERQUIM | FMC CORPORATION, HEALTH AND NUTRITION | CHINA | \$962.594,88 |
| | | INDIA | |
| UNIRED | DMV FONTERRA EXCIPIENTS GMBH & CO KG | OTROS PAISES | \$2.165.611,46 |
| | | TAIWÁN | |
| Total general | MINGTAI CHEMICAL CO., LTD | | \$9.138.154,22 |

Elaboración a partir de Legiscomex. Datos a Marzo 2017



4.1.4. Gravámenes arancelarios

Según investigación primaria realizada por el autor y ratificado por el **Decreto número 1625 de 2015** (MINCIT M. d., 2015), en Colombia no existen productores de **Celulosa Microcristalina**, por tanto es necesario importar esta materia prima del exterior.

Decreto 1625 de 2015; "ART 1º. Establecer un gravamen arancelario de cero por ciento (0%) para la importación de los productos clasificados en las subpartidas arancelarias relacionadas a continuación - incluye la partida 3912.90.00.00 - El Ministerio de Comercio, Industria y Turismo deberá informar trimestralmente al CONFIS si se presenta registro de producción nacional de alguna de las subpartidas señaladas en el presente artículo, caso en el cual se procederá a su exclusión y se restablecerá el arancel contemplado en el Decreto 4927 de 2011". (MINCIT M. d., 2015)

39.12 - Celulosa y sus derivados químicos, no expresados ni comprendidos en otra parte, en formas primarias

-Acetatos de celulosa:

3912.11 - Sin plastificar

3912.12 - Plastificados

3912.20 - Nitratos de celulosa (incluidos los colodiones)

-Éteres de celulosa:

3912.31 - Carboximetilcelulosa y sus sales

3912.39 - Los demás

3912.90 - Los demás

Tabla 9 - Gravámenes partida arancelaria 3912.90.00.00

| Estado | Norma | Fecha inicial | Fecha final | % tributos |
|-----------------|---|---------------|-------------|------------|
| Vigente | Decreto número 1625 de 2015, Ministerio de Comercio, Industria y Turismo | 16/08/2015 | 16/08/2017 | 0% |
| Vigencia Futura | Decreto número 2153 de 2016, Ministerio de Comercio, Industria y Turismo artículo 1º, capítulo 39 | 17/08/2017 | | 5% |

Elaboración a partir de Legiscomex

4.2. Pharmaterials

Después de una revisión detallada de los principales importadores y sus respectivos proveedores, se identificó que los volúmenes que ingresan anualmente al país de Celulosas, ascienden a casi 550 toneladas y tienen un valor estimado de 2MM de USD para la industria farmacéutica.

En este sentido las oportunidades de conseguir reducciones en espacio, dinero y disponibilidad de materiales se hacen visibles con la propuesta del centro de dispensación que permita la utilización del material requerido (Celulosa Microcristalina) en periodos de tiempo cortos.

El planteamiento del modelo está plasmado en un entorno JIT que, de acuerdo a la *Supply Chain Matrix Planning*, se prevén rangos de planeación cortos, de dos a tres semanas para iniciar, que permitirán tener disponibilidad inmediata del material y los niveles de inventario bajarán considerablemente hasta llegar a niveles óptimos, reduciendo espacios en almacenamiento físico, tiempos de espera de materiales en cuarentena y liberación de capital de trabajo.

Así pues, después de tener definido el plan de producción, se asocian 6 procesos al abastecimiento de materiales para la manufactura de medicamentos como se muestra en la *Figura 27 Cadena de Valor Pharmaterials*

Figura 27 - Cadena de Valor Pharmaterials



Fuente: elaboración autor.

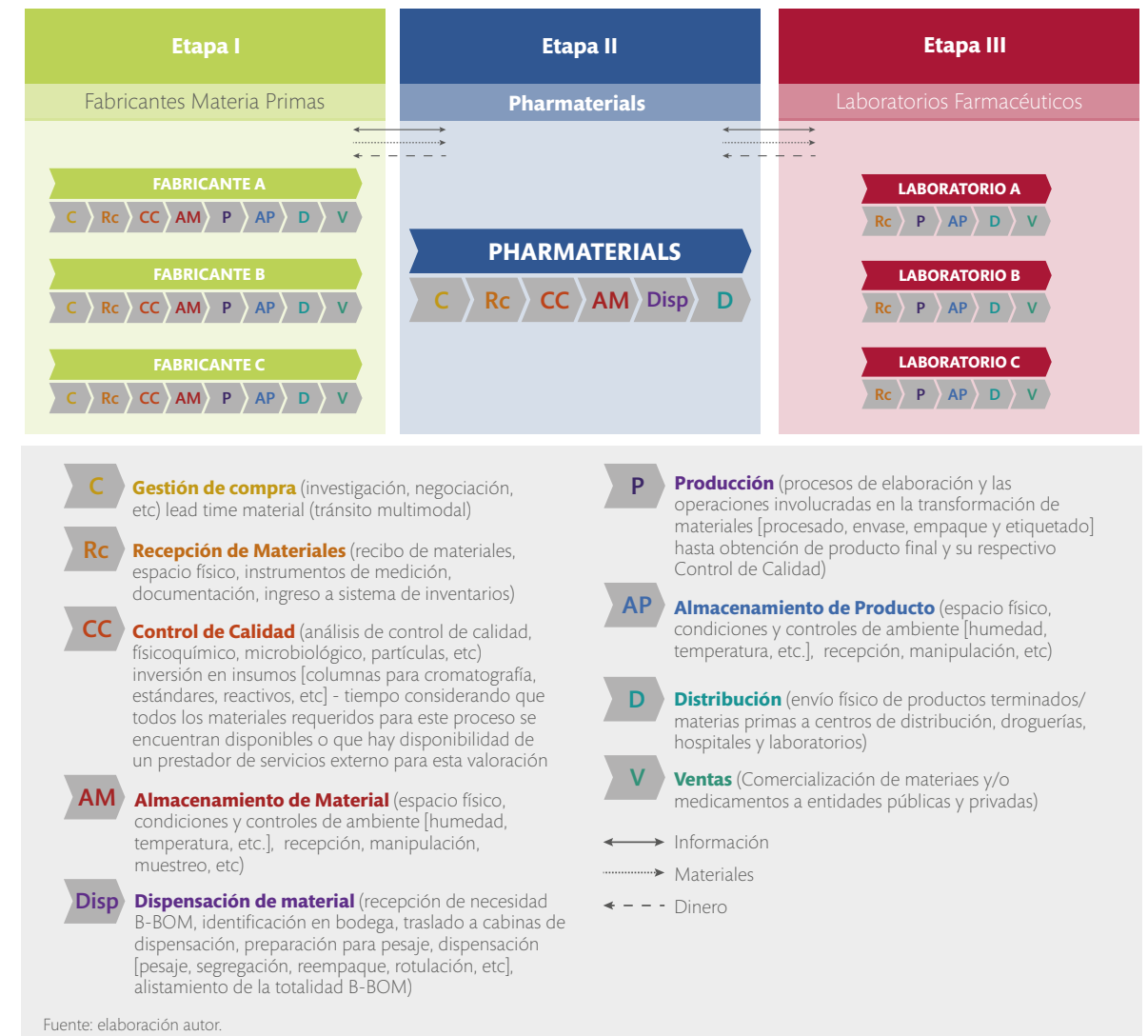
Derivado de lo anterior, la dispensación de materias primas en cualquier unidad productiva implica una serie de procedimientos que van desde la ubicación del material en los almacenes hasta el alistamiento de las fracciones para llevar a la línea de producción. En

estos procesos, las operaciones correctas para garantizar una dispensación segura, implican la preparación de áreas con condiciones ambientales controladas, equipos calibrados de extracción y suministro, recursos especializados de medición, consumibles y gestión del personal para evitar al máximo cualquier inconveniente o error.

En respuesta a lo anterior y evidenciando previamente que los procesos de dispensación de materias primas en

un laboratorio farmacéutico se consideran **operación crítica**, pero no a tal magnitud de ser un cuello de botella, **Pharmaterials** busca contribuir con la mejora operacional de procesos en la cadena de transformación, a través de la construcción de un centro de almacenamiento, como se observa en la *Figura 28 Pharmaterials*, que permita abastecer a los laboratorios productores con materias primas dispensadas y listas para su procesamiento.

Figura 28 - Pharmaterials



Fuente: elaboración autor.



Este planteamiento sugiere una mejora considerable en los costos asociados a la administración del inventario de materias primas, entendiéndose como tal, por ejemplo; seguros, arrendamientos de bodegas exclusivas, análisis de control de calidad, mantenimiento de infraestructura (sistemas de apoyo crítico), inversión en inventarios, desperdicios, excesos y faltantes de inventario, entre otros.

No obstante, de forma tradicional, las operaciones muestran que los procesos de manufactura en el campo farmacéutico, en general, están bajo un esquema de fabricación **Push**, o producción para **stock**. Sin embargo, alineado a la estrategia JIT, que está basada en esquemas de producción **Pull**, donde las compañías fabrican productos únicamente cuando se necesitan y sólo en las cantidades que el mercado demandante requiere, se sabe que empresas como Novartis y Roche han creado programas para implementar este modelo de operación (Greb, 2009).

En el 2nd International Symposium On Continuous Manufacturing Of Pharmaceuticals, realizado en septiembre de 2016 en Cambridge, se expuso el modelo de producción continua adoptado por Merck para proceso de fabricación.

Dentro de este modelo de operación, resaltan notables beneficios como procesos flexibles para satisfacer demanda cambiante, costos más bajos y por último, no menos importante, esta técnica muestra alta garantía de calidad del producto terminado.

Colocando a **Pharmaterials** como un eslabón dentro del proceso de producción continua, (Conway, et al., 2016) sugieren aprovechar una amplia experiencia con un producto existente, considerando que se tienen datos relevantes sobre su comportamiento y el proceso de producción es controlado. Del mismo modo, recomiendan utilizar la flexibilidad del tamaño del lote para adaptarse a la demanda cambiante del mercado, atendiendo rápidamente las nuevas necesidades comerciales sin dejar de lado las eficiencias operacionales en el proceso de producción. En otro apartado se refieren a los métodos de RTRT, por cuanto desde la perspectiva de análisis de calidad, los tiempos serán mucho más cortos y el flujo más constante.

Alineado a estas recomendaciones, es importante mantener constante monitoreo de materias primas apoyado por seguimientos estadísticos, validación de procesos y calificación de proveedores que garanticen transferir esta seguridad al cliente final.

4.2.1. Desafíos del modelo JIT asociados a Pharmaterials

Si bien el modelo JIT, es una excelente metodología para hacer eficiente las operaciones productivas en una organización, también debe considerar desafíos importantes para llevar a cabo con éxito estas mejoras.

En este sentido, es importante considerar aspectos claves como la ubicación, transporte, calidad de proveedor, procesos de planeación y abastecimiento de materiales.

Los métodos convencionales de planeación, sostienen que el inventario de materiales proporciona seguridad que garantiza el funcionamiento de las operaciones, evitando inconvenientes de abastecimiento o permitiendo reaccionar a demanda no anticipada del mercado. No obstante, un sistema de planeación riguroso de la metodología JIT puede eliminar desperdicios y ayudar a la mejora continua en las áreas productivas.

Este proceso requiere una coordinación constante con las demás compañías, compartir datos de demanda, espacios en planta, plan de producción, entre otros, es clave para garantizar el éxito de esta iniciativa. Es necesario de igual manera, comunicar al personal operativo estas decisiones, en aras de entregar productos de alta calidad, reduciendo tiempo y costos.



Desafío JIT

I. Nuevo enfoque de trabajo

La estructura de abastecimiento cambia totalmente y el flujo de operaciones a lo largo de la organización

II. Ubicación y Lead time

La ubicación geográfica del centro de abastecimiento pone en riesgo la atención y nivel de servicio de todos los clientes

III. Desabastecimiento

Entregar la operación de abastecimiento a un sólo proveedor aumenta el riesgo de faltante y los índices de agotados

IV. Calidad

Recibir los materiales directos para ser procesados aumenta el riesgo de desabastecimiento por materiales fuera de especificación

Pharmaterials

I. Planeación

Este método de trabajo estará soportado por la confianza que respalda la operación, permitiendo una planeación más precisa

II. Centralización objetiva y transporte

El centro de distribución estará ubicado en un punto intermedio entre los clientes más recurrentes y las vías de acceso más apropiadas para garantizar un lead time apropiado

III. Demanda colaborativa y stock de seguridad

La operación estará respaldada por datos de consumo reales de los clientes y contará, además, con un stock de seguridad para atender cualquier variación razonable en el consumo

IV. Validación de Fabricantes

Un sistema de Control de Calidad robusto, respaldará la idoneidad de los materiales y la validación de los fabricantes dará seguridad en el proceso productivo

4.3. Layout - área de dispensación

El pesaje de materias primas debe realizarse en áreas independientes a las de manufactura, que tengan como mínimo, el equivalente a las condiciones de un área de proceso de fabricación.

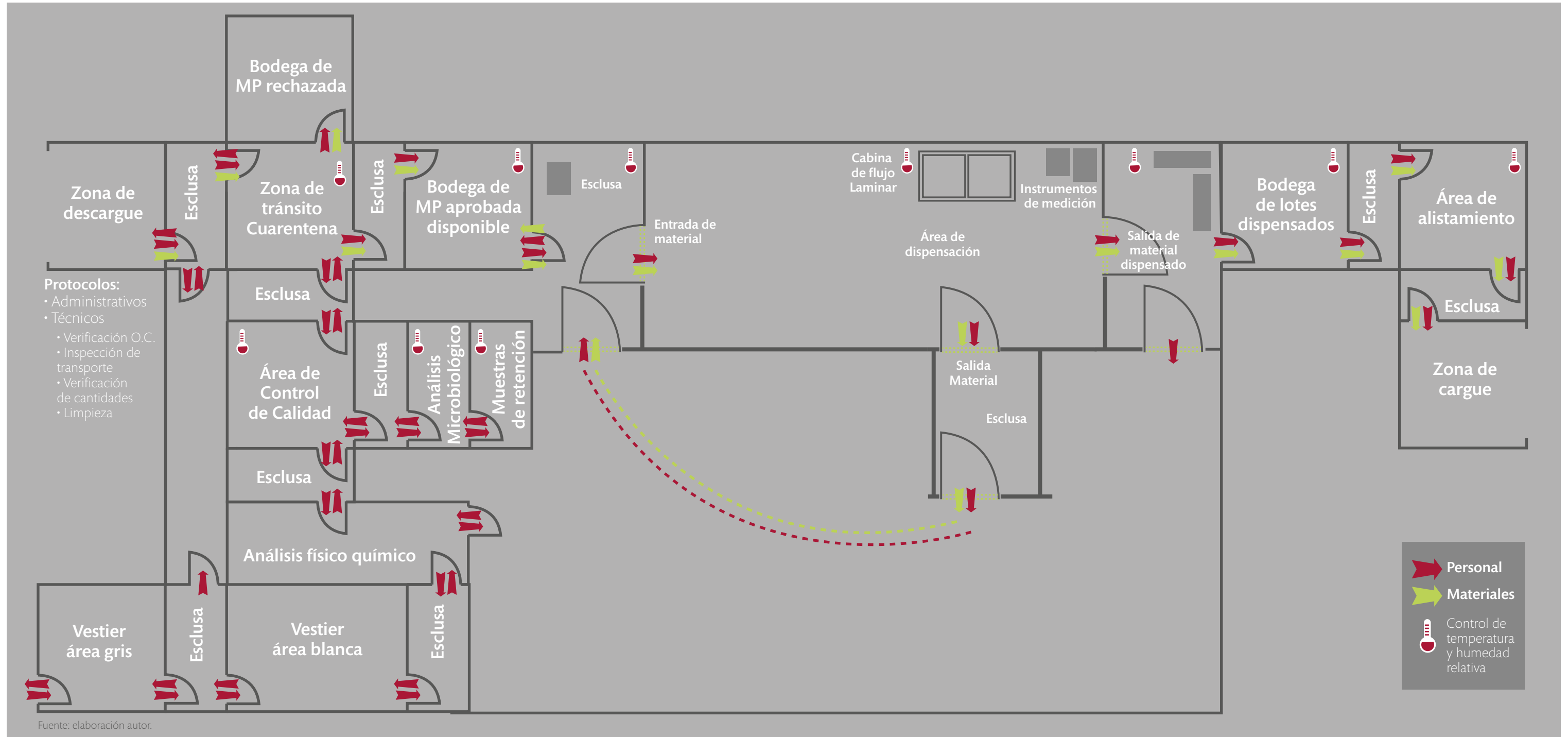
Algunos laboratorios transportan los materiales dispensados en estibas, recibidos en la llegada de almacén. A pesar de que estas estibas son los adecuados para el transporte de los mismos, no deben entrar en el espacio de fabricación. En un diseño apropiado, las estibas serán devueltas a un área de lavado cercano a la sala de pesaje.

En un laboratorio farmacéutico, los movimientos se dan usualmente por medio de esclusas, con el propósito de proteger los espacios de; contaminación cruzada, cambios de tipo de aire (grado de limpieza en el aire) y contaminación de otros compuestos. Algunos tipos de esclusas son; de material y de personal.

Como se muestra en la *Figura 29 Propuesta de un Plano de Área de Dispensación*, el esquema planteado muestra la importancia del flujo de los materiales y del personal dentro de un laboratorio farmacéutico, así como la secuencia que se da entre cada de área, los controles pertinentes como temperatura y humedad relativa, entre otros.



Figura 29 - Propuesta de un Plano de Área de Dispensación





En ese orden de ideas, en el capítulo siguiente, se presenta una revisión de los posibles riesgos asociados al nuevo modelo de abastecimiento. Con esto se busca evidenciar los posibles factores que pondrían en riesgo la operación, no sólo desde el ámbito operacional – logístico, sino también desde lo técnico y la conservación de la integridad de los materiales.

4.4. Gestión del Riesgo: Análisis de riesgos asociados a Pharmaterials

Se identificó en la cadena de procesos de **Pharmaterials**, los pasos incluidos en la **Figura 30 Hexágono de proceso: Pasos críticos asociados a la calidad**.

Figura 30 - Hexágono de proceso: Pasos críticos asociados a la calidad



Fuente: elaboración autor.

Se abordarán de manera general algunos de estos pasos críticos desde las perspectivas de las diferentes agencias y se revisará el contraste con el ente regulador local INVIMA.

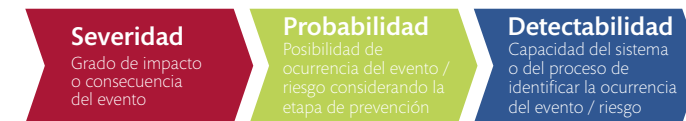
La ICH, en su Guía Tripartita Q9 Gestión del Riesgo en Calidad (**QRM, por sus siglas en Inglés "Quality Risk Management"**), define las metodologías de análisis de riesgos como un medio proactivo para identificar y controlar ítems críticos para la calidad de los productos teniendo como objetivo principal la protección del paciente. Esta guía se describe como una visión gerencial que brinda mayor alcance, proyección y efectividad al trabajo realizado. (Mora, 2009).

Dentro de las herramientas sugeridas se tiene la metodología de Modo de Falla y Análisis de Efectos (**FMEA, por sus siglas en Inglés "Failure Mode and Effect Analysis"**), que consiste en una evaluación de los modos de fallas potenciales de los procesos y sus efectos en los resultados o desempeño del producto terminado. Una vez los posibles riesgos son establecidos, la propuesta de reducción de los riesgos puede ser utilizada para eliminar, contener, reducir o controlar las fallas potenciales. Los pasos críticos de estudio corresponden a las diferentes actividades descritas en el hexágono de proceso del modelo planteado en la Figura 30 Hexágono de proceso: Pasos críticos asociados a la calidad. (International Council for Harmonisation, ICH, 2005)

Dentro del análisis realizado, se tomó el modelo ejecutado por (Hernandez, 2010) para la **Propuesta de un manual para la evaluación de proveedores de materias primas para la industria farmacéutica**, donde se combina la metodología anteriormente descrita por ICH con la Norma Técnica Colombiana 5254 (**Referenciada en la Norma Técnica Australiana AS/NZ 4360:2004**). A través de esta metodología se califican el riesgo teniendo en cuenta la severidad, probabilidad y detectabilidad.

La gestión del riesgo en Pharmaterials se aborda desde dos perspectivas complementarias: Técnica y Operacional

Figura 31 - Elementos para clasificación del riesgo



Fuente: elaboración a partir de Hernandez, (2010).

Tabla 10 - Calificaciones para elementos de clasificación del riesgo

| Puntuación | Gravedad | Probabilidad | Detectabilidad |
|------------|---|------------------------|--|
| 10 | 80-100% de probabilidad de que afecta a múltiples lotes | Más de una vez por día | Los controles no pueden o podrán detectar el fallo |
| 8 | 60 - 80% de probabilidad de que afecte a un lote | Una vez por semana | Controles probablemente no detectan un fallo |
| 6 | 40-60% de probabilidad de que afecta a múltiples lotes | Una vez cada mes | Será detectado antes de que afecte al cliente |
| 4 | 20-40% de probabilidad de que afecta a múltiples lotes | Una vez cada 6 meses | Será detectable después de la liberación, pero antes de afectar al cliente |
| 2 | 0-20% de probabilidad de que afecta a múltiples lotes | Una vez cada año | Controles casi siempre detectan el fallo |

Elaboración autor

Posteriormente, se plantea una escala de calificación para cada variable, donde se tiene un puntaje para valorar el riesgo asociado a cada paso.

Tabla 11 - Clasificación para valoración del riesgo

| | Severidad | Probabilidad | Detectabilidad |
|----------------|-----------|--------------|----------------|
| Calificación | Puntaje | Calificación | Puntaje |
| Insignificante | 2 | Improbable | 2 |
| Menor | 4 | Raro | 4 |
| Moderada | 6 | Posible | 6 |
| Mayor | 8 | Probable | 8 |
| Crítico | 10 | Muy probable | 10 |

Elaboración a partir de (Hernandez, 2010)

A partir de esta calificación se realiza el cálculo para determinar la valoración (V) del riesgo asociado a partir del producto entre la Severidad (S), Probabilidad (P) y Detectabilidad (D), tal y como viene descrito a continuación:

Ecuación 4 - Método de cálculo para Valoración

$$\text{Valoración (V)} = \text{Severidad (S)} \times \text{Probabilidad (P)} \times \text{Detectabilidad (D)}$$

Elaboración a partir de (Hernandez, 2010)

De esta valoración se tiene una calificación cualitativa del riesgo presente en cada etapa como se ve en la **Tabla 12 Clasificación II para valoración del riesgo**.

Tabla 12 - Clasificación II para valoración del riesgo

| Intervalos del Valor V | Valoración cualitativa |
|------------------------|------------------------|
| 8 - 250 | Leve |
| 250 - 500 | Moderado |
| 500 - 750 | Alto |
| 750 - 1000 | Extremo |

Elaboración a partir de (Hernandez, 2010)

A partir de esta metodología se tiene la evaluación general de los riesgos más probables representados en la **Figura 30 Hexágono de proceso: Pasos críticos asociados a la calidad**, con su respectiva técnica para eliminar o mitigar el riesgo asociado con posibles acciones preventivas para evitarlo. Ver **Tabla 13 Análisis de riesgo del modelo**.

Posteriormente, se presentan algunos riesgos detallados que resultan del análisis general, en los que se busca asegurar los pasos críticos inherentes a la responsabilidad intrínseca de la manipulación de estos materiales y el contacto directo con materias primas para consumo humano.



Tabla 13 - Análisis de riesgo del modelo

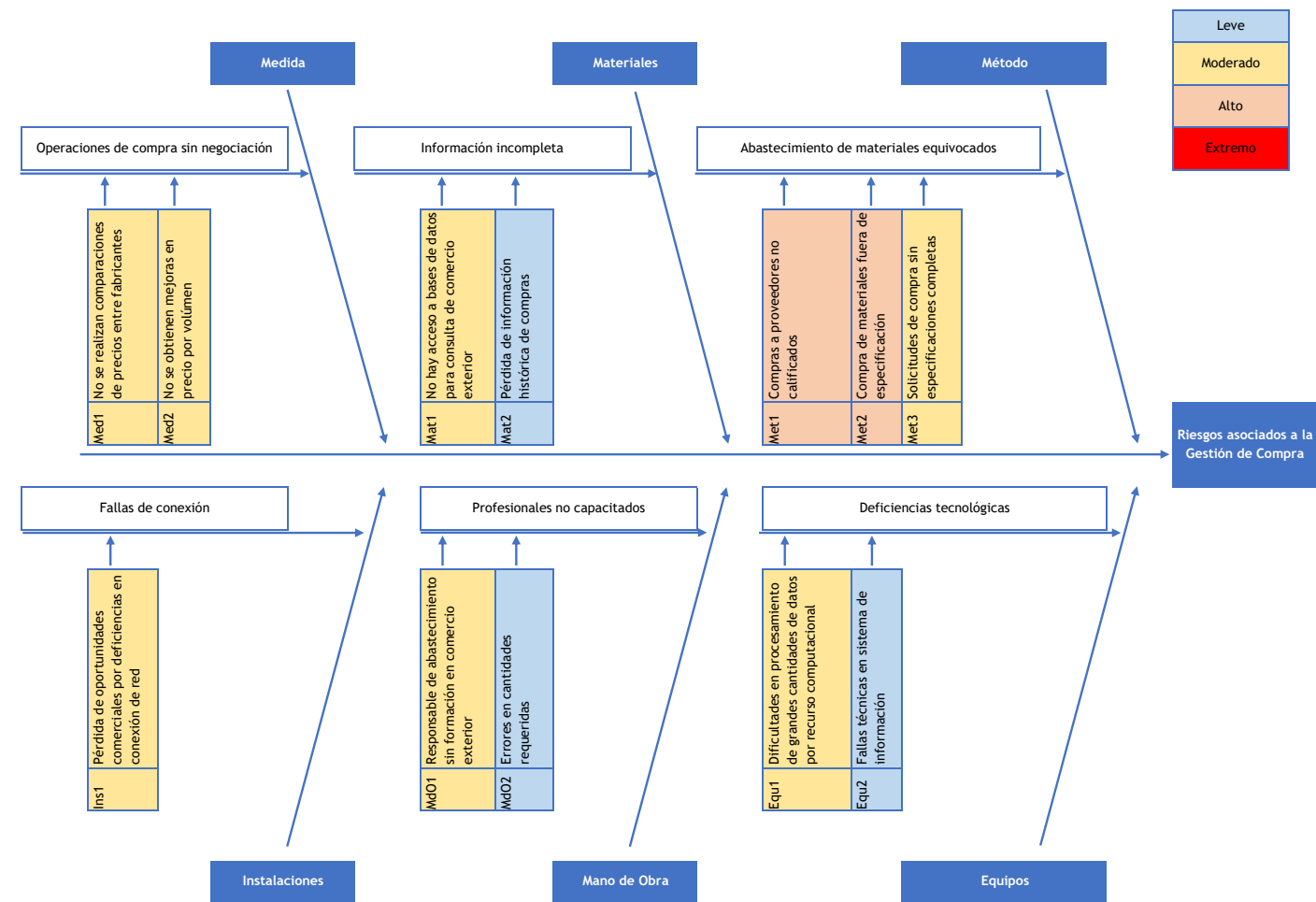
| No | Riesgo | S | P | D | V | Calificación | Eliminar/ Mitigar | Acciones Preventivas |
|----|--|----|---|---|-----|--------------|----------------------|---|
| 1 | Selección inadecuada de fabricantes de materias primas | 8 | 6 | 2 | 96 | LEVE | Eliminar | a) Dentro del paquete técnico para cada uno de los clientes, se tendrá establecido el fabricante de Celulosa Microcristalina, para la respectiva compra de las materias primas b) Verificación del paquete técnico en bodega de lo solicitado con el cliente, frente a lo que tiene establecido dentro del contrato de calidad |
| 2 | Transporte que no mantiene condiciones ambientales y de integridad para los materiales importados | 10 | 8 | 6 | 480 | MODERADO | Mitigar | c) Contrato con agentes transportadores que tiene experiencia en el manejo de materiales para la industria farmacéutica, cosmética y de alimentos d) Control del transporte y almacenamiento tal y como está establecido en las guías de referencia (World Health Organization; WHO, 2011) |
| 3 | Malas prácticas en la recepción de materiales, identificación y en la segregación dentro de los almacenes. | 8 | 4 | 2 | 64 | LEVE | Eliminar | e) Dado que los errores humanos pueden ocurrir en este paso de la cadena, se requiere de un entrenamiento continuo del personal encargado de la recepción de los materiales f) Únicamente el personal de calidad es el autorizado para establecer el estado calidad de cada uno de los materiales recibidos asignando el rótulo respectivo g) Se hace necesario un sistema de inspección a una frecuencia determinada, para evitar que se presente esta situación |
| 4 | Muestreo y análisis de calidad de materias primas que llevan a resultados no confiables | 10 | 4 | 4 | 160 | LEVE | Eliminar | h) Personal calificado en los análisis que se deben realizar i) Equipos calibrados y calificados j) Metodologías analíticas verificadas |
| 5 | Malas prácticas en el fraccionamiento, y re empaque de los materiales. | 10 | 6 | 4 | 240 | LEVE | Eliminar | k) Procedimientos operativos estandarizados para la ejecución de las diferentes actividades involucradas l) Personal entrenado y calificado m) Áreas que cumplan el estándar para ejecutar estas actividades para evitar la contaminación cruzada |
| 6 | Despacho equivocado al cliente | 8 | 4 | 4 | 128 | LEVE | Eliminar | n) Inspección y verificación contra orden de producción para el respectivo cliente |

Elaboración autor





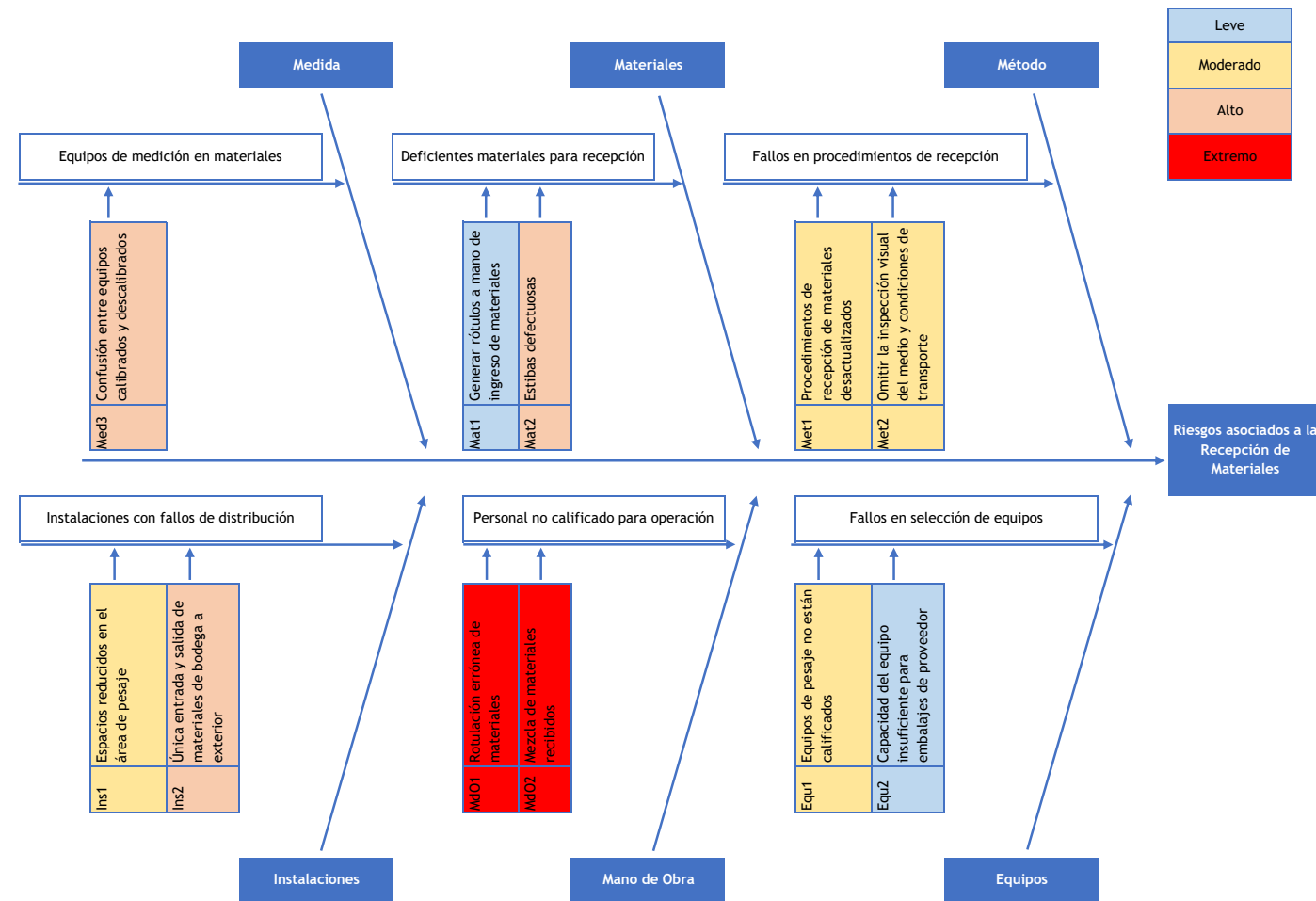
Resultado Riesgo 1 - Riesgos asociados a la Gestión de Compra



| Tipo Causa / Sub-causa | Causas | S | P | D | V | Calificación | Riesgo (Eliminar/Mitigar) | Acción |
|------------------------|--|----|----|---|-----|--------------|---------------------------|---|
| Medida | Operaciones de compra sin negociación | | | | | | | |
| Med1 | No se realizan comparaciones de precios entre fabricantes | 8 | 6 | 6 | 288 | Moderado | Eliminar | Autorizar compras con al menos 3 cotizaciones diferentes |
| Med2 | No se obtienen mejoras en precio por volumen | 8 | 8 | 6 | 384 | Moderado | Mitigar | Solicitar cotizaciones a fabricantes por escalas |
| Materiales | Información incompleta | | | | | | | |
| Mat1 | No hay acceso a bases de datos para consulta de comercio exterior | 10 | 8 | 4 | 320 | Moderado | Eliminar | Contratar paquetes de búsqueda de proveedores, cotizaciones en bolsa de commodities y análisis de mercado |
| Mat2 | Pérdida de información histórica de compras | 8 | 4 | 4 | 128 | Leve | Mitigar | Almacenar copia de seguridad de información histórica con tercero |
| Método | Abastecimiento de materiales equivocados | | | | | | | |
| Met1 | Compras a proveedores no calificados | 10 | 10 | 6 | 600 | Alto | Eliminar | Restringir la compra de materiales en el sistema de información a proveedores calificados |
| Met2 | Compra de materiales fuera de especificación | 10 | 8 | 8 | 640 | Alto | Eliminar | Solicitar aprobación de compra de nuevos materiales al departamento de control de calidad |
| Met3 | Solicitudes de compra sin especificaciones completas | 10 | 8 | 6 | 480 | Moderado | Mitigar | Establecer compras basados en fichas técnicas aprobadas por control de calidad |
| Instalaciones | Fallas de conexión | | | | | | | |
| Ins1 | Pérdida de oportunidades comerciales por deficiencias en conexión de red | 6 | 6 | 8 | 288 | Moderado | Mitigar | Contratar paquete robusto de acceso a internet y mantener suministro alterno de electricidad |
| Mano de Obra | Profesionales no capacitados | | | | | | | |
| MdO1 | Responsable de abastecimiento sin formación en comercio exterior | 8 | 6 | 8 | 384 | Moderado | Mitigar | Contratación y actualización de personal en normas y tratados de comercio internacional |
| MdO2 | Errores en cantidades requeridas | 8 | 4 | 4 | 128 | Leve | Eliminar | Autorizar compra de materiales desde el departamento de planeación |
| Equipos | Deficiencias tecnológicas | | | | | | | |
| Equ1 | Dificultades en procesamiento de grandes cantidades de datos por recurso computacional | 8 | 6 | 6 | 288 | Moderado | Mitigar | Adquirir equipos de cómputo con altas capacidades de procesamiento |
| Equ2 | Fallas técnicas en sistema de información | 8 | 6 | 4 | 192 | Leve | Mitigar | Establecer planes de mantenimiento al sistema de información |



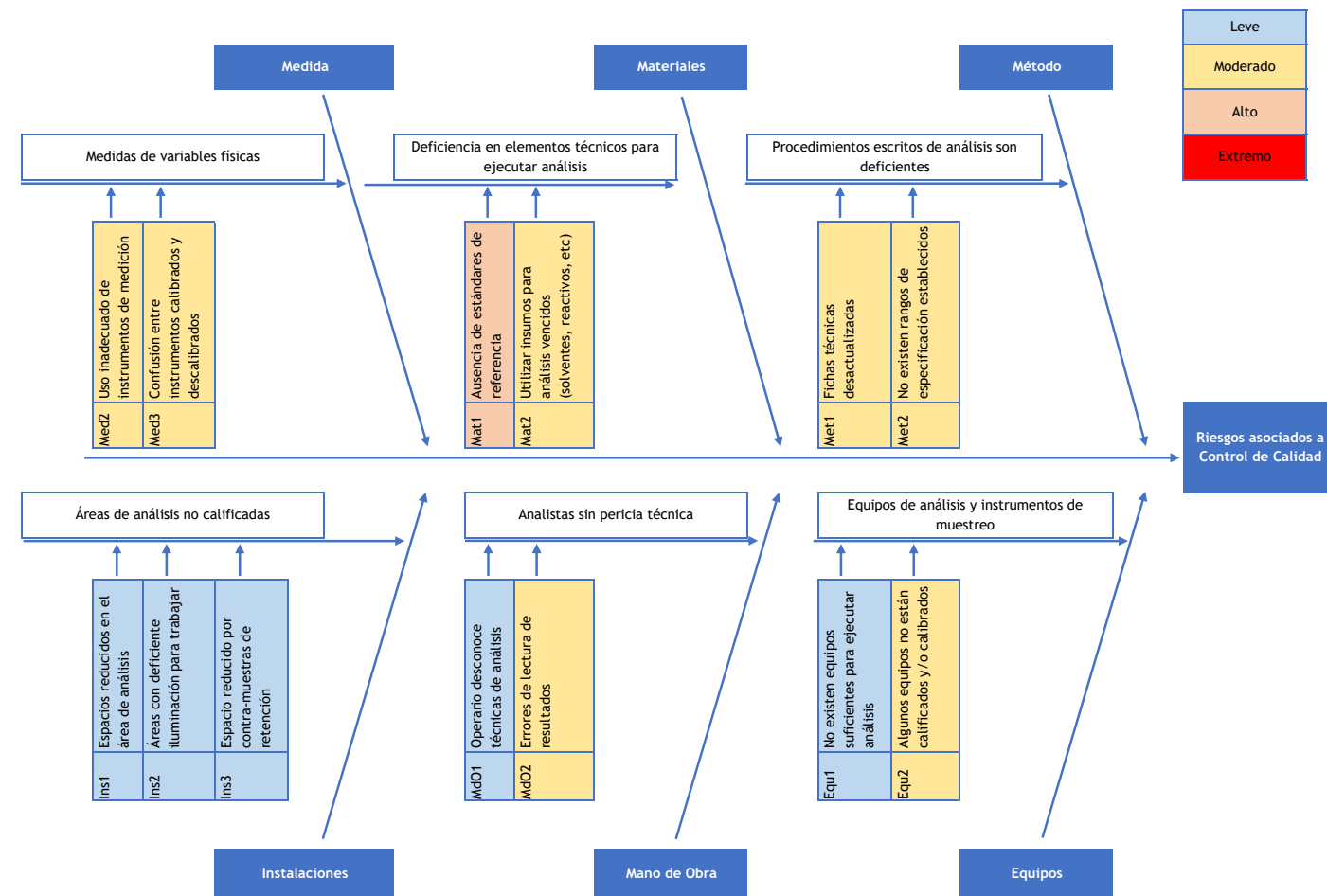
Resultado Riesgo 2 - Riesgos asociados a la Recepción de Materiales



| Tipo Causa / Sub-causa | Causas | S | P | D | V | Calificación | Riesgo (Eliminar/Mitigar) | Acción |
|------------------------|---|----|----|----|------|--------------|---------------------------|--|
| Medida | Equipos de medición en materiales | | | | | | | |
| Med3 | Confusión entre equipos calibrados y descalibrados | 10 | 8 | 8 | 640 | Alto | Eliminar | Colocar rótulo de "fuera de uso" a equipos descalibrados |
| Materiales | Deficientes materiales para recepción | | | | | | | |
| Mat1 | Generar rótulos a mano de ingreso de materiales | 8 | 6 | 4 | 192 | Leve | Eliminar | Impresión desde el sistema de rótulos para ingreso de material |
| Mat2 | Estibas defectuosas | 8 | 10 | 8 | 640 | Alto | Mitigar | Programa de revisión y reemplazo de estibas |
| Método | Fallos en procedimientos de recepción | | | | | | | |
| Met1 | Procedimientos de recepción de materiales desactualizados | 8 | 6 | 6 | 288 | Moderado | Mitigar | Revisión periódica de actualización de procedimientos |
| Met2 | Omitir la inspección visual del medio y condiciones de transporte | 6 | 8 | 8 | 384 | Moderado | Mitigar | Descargar el material del medio de transporte con personal propio de Pharmaterials |
| Instalaciones | Instalaciones con fallos de distribución | | | | | | | |
| Ins1 | Espacios reducidos en el área de pesaje | 8 | 10 | 4 | 320 | Moderado | Mitigar | Construir área de pesaje en recepción adecuada para manejo de cantidades de gran volumen |
| Ins2 | Única entrada y salida de materiales de bodega a exterior | 10 | 8 | 8 | 640 | Alto | Eliminar | Definir lugares separados para entrada y salida de materiales |
| Mano de Obra | Personal no calificado para operación | | | | | | | |
| Md01 | Rotulación errónea de materiales | 10 | 10 | 10 | 1000 | Extremo | Eliminar | Constante programa de entrenamiento en procedimientos BPM de recepción de materiales |
| Md02 | Mezcla de materiales recibidos | 10 | 10 | 8 | 800 | Extremo | Eliminar | Recepción de materiales por tipo y lote, acompañado de doble verificación |
| Equipos | Fallos en selección de equipos | | | | | | | |
| Equ1 | Equipos de pesaje no están calificados | 8 | 6 | 6 | 288 | Moderado | Mitigar | Crear programa de calificación de equipos con proveedores certificados |
| Equ2 | Capacidad del equipo insuficiente para embalajes de proveedor | 8 | 4 | 6 | 192 | Leve | Eliminar | Adquirir equipos con capacidades superiores a embalajes provenientes de proveedor |



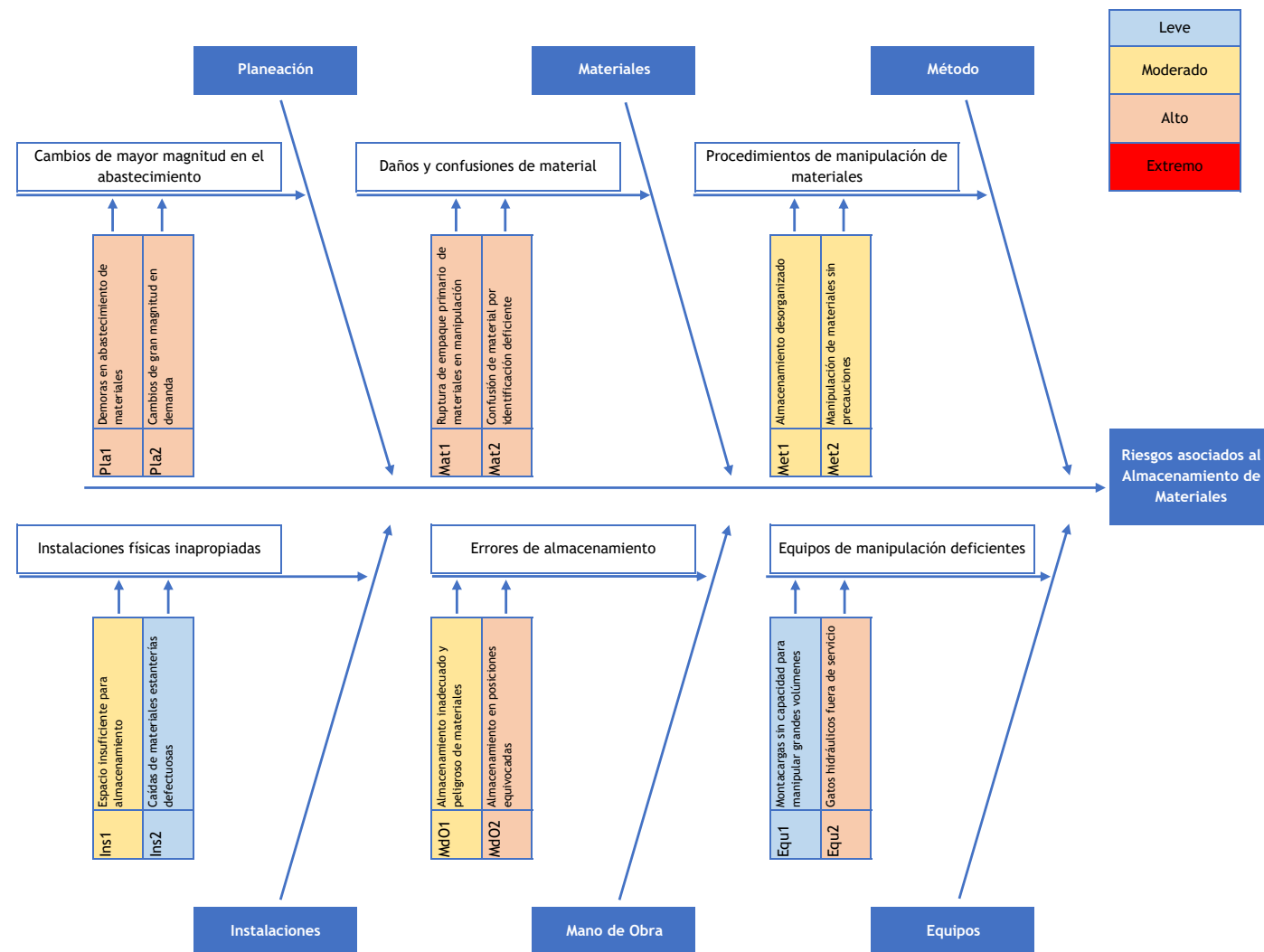
Resultado Riesgo 3 - Riesgos asociados a Control de Calidad



| Tipo Causa / Sub-causa | Causas | S | P | D | V | Calificación | Riesgo (Eliminar/Mitigar) | Acción |
|------------------------|---|----|----|---|-----|--------------|---------------------------|--|
| Medida | Medidas de variables físicas | | | | | | | |
| Med2 | Uso inadecuado de instrumentos de medición | 10 | 6 | 8 | 480 | Moderado | Mitigar | Procedimientos estandarizados de utilización de instrumentos |
| Med3 | Confusión entre instrumentos calibrados y descalibrados | 8 | 6 | 6 | 288 | Moderado | Eliminar | Colocar rótulo de "fuera de uso" a instrumentos descalibrados e incluir en protocolo |
| Materiales | Deficiencia en elementos técnicos para ejecutar análisis | | | | | | | |
| Mat1 | Ausencia de estándares de referencia | 10 | 8 | 8 | 640 | Alto | Eliminar | Revisión periódica para insumos de análisis de acuerdo al plan de abastecimiento |
| Mat2 | Utilizar insumos para análisis vencidos (solventes, reactivos, etc) | 8 | 10 | 6 | 480 | Moderado | Mitigar | Rotular y eliminar desechos de acuerdo a procedimientos |
| Método | Procedimientos escritos de análisis son deficientes | | | | | | | |
| Met1 | Fichas técnicas desactualizadas | 8 | 6 | 6 | 288 | Moderado | Mitigar | Control periódico y asignación de fichas de insumo según farmacopea vigente |
| Met2 | No existen rangos de especificación establecidos | 10 | 8 | 4 | 320 | Moderado | Mitigar | Establecer rangos de especificación dentro de la ficha técnica según farmacopea vigente |
| Instalaciones | Áreas de análisis no calificadas | | | | | | | |
| Ins1 | Espacios reducidos en el área de análisis | 6 | 4 | 4 | 96 | Leve | Mitigar | Controlar asignación de equipos y analistas por áreas |
| Ins2 | Áreas con deficiente iluminación para trabajar | 6 | 4 | 4 | 96 | Leve | Eliminar | Diseñar medios de iluminación adecuados para trabajo de analistas |
| Ins3 | Espacio reducido por contra-muestras de retención | 10 | 6 | 4 | 240 | Leve | Eliminar | Dedicar espacio físico para muestras de retención con condiciones controladas |
| Mano de Obra | Analistas sin pericia técnica | | | | | | | |
| Md01 | Operario desconoce técnicas de análisis | 8 | 4 | 4 | 128 | Leve | Eliminar | Establecer programa de entrenamiento continuo para analistas en procedimientos de análisis y fichas técnicas |
| Md02 | Errores de lectura de resultados | 10 | 6 | 8 | 480 | Moderado | Eliminar | Asegurar validación de software y hojas de cálculo para reproducibilidad de resultados |
| Equipos | Equipos de análisis y instrumentos de muestreo | | | | | | | |
| Equ1 | No existen equipos suficientes para ejecutar análisis | 8 | 4 | 4 | 128 | Leve | Mitigar | Buscar proveedores alternos de análisis certificados |
| Equ2 | Algunos equipos no están calificados y/o calibrados | 10 | 8 | 4 | 320 | Moderado | Mitigar | Crear programa de calificación de equipos con proveedores certificados |



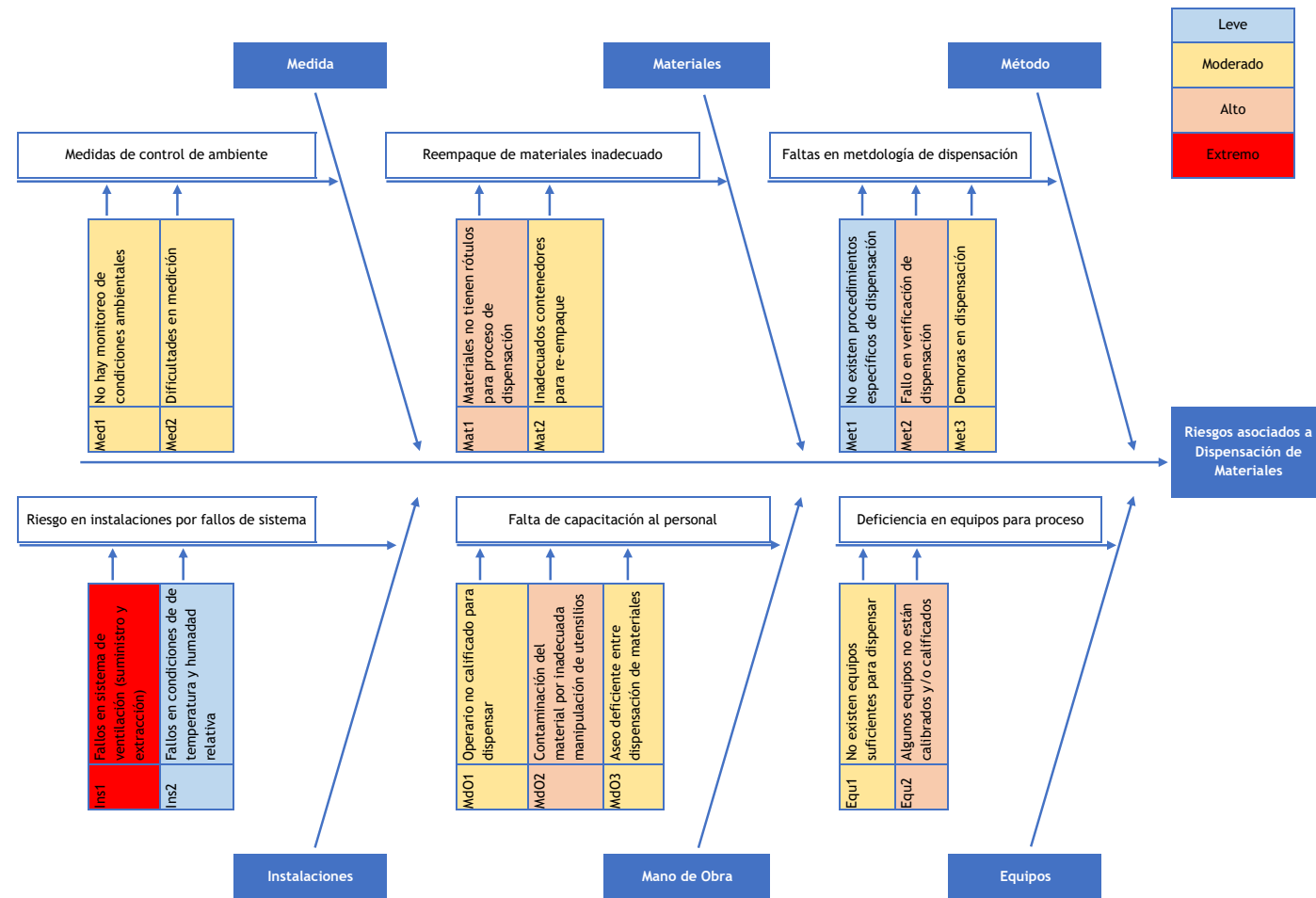
Resultado Riesgo 4 - Riesgos asociados al Almacenamiento de Material



| Tipo Causa / Sub-causa | Causas | S | P | D | V | Calificación | Riesgo (Eliminar/Mitigar) | Acción |
|------------------------|--|----|----|----|-----|--------------|---------------------------|--|
| Planeación | Cambios de mayor magnitud en el abastecimiento | | | | | | | |
| Pla1 | Demoras en abastecimiento de materiales | 8 | 8 | 8 | 512 | Alto | Mitigar | Seguimiento a pedidos en curso |
| Pla2 | Cambios de gran magnitud en demanda | 10 | 6 | 10 | 600 | Alto | Mitigar | Revisión constante de comportamientos de demanda |
| Materiales | Daños y confusiones de material | | | | | | | |
| Mat1 | Ruptura de empaque primario de materiales en manipulación | 10 | 8 | 7 | 560 | Alto | Eliminar | Procedimientos para manipulación de materiales y prevención de accidentes |
| Mat2 | Confusión de material por identificación deficiente | 10 | 8 | 8 | 640 | Alto | Eliminar | Designación específica por material en estanterías |
| Método | Procedimientos de manipulación de materiales | | | | | | | |
| Met1 | Almacenamiento desorganizado | 8 | 6 | 8 | 384 | Moderado | Mitigar | Definición de metodología de almacenamiento y consumo |
| Met2 | Manipulación de materiales sin precauciones | 8 | 6 | 8 | 384 | Moderado | Mitigar | Capacitación en protocolos de manipulación y manejo de materiales |
| Instalaciones | Instalaciones físicas inapropiadas | | | | | | | |
| Ins1 | Espacio insuficiente para almacenamiento | 10 | 6 | 6 | 360 | Moderado | Eliminar | Controles de niveles de inventario y sobre stock |
| Ins2 | Caídas de materiales estanterías defectuosas | 10 | 4 | 4 | 160 | Leve | Eliminar | Revisión periódica de estanterías y control de apilamiento |
| Mano de Obra | Errores de almacenamiento | | | | | | | |
| MdO1 | Almacenamiento inadecuado y peligroso de materiales | 10 | 6 | 8 | 480 | Moderado | Mitigar | Entrenamiento en Buenas Prácticas de Almacenamiento y seguridad industrial |
| MdO2 | Almacenamiento en posiciones equivocadas | 8 | 10 | 8 | 640 | Alto | Mitigar | Identificación QR con lectura de material en estantería |
| Equipos | Equipos de manipulación deficientes | | | | | | | |
| Equ1 | Montacargas sin capacidad para manipular grandes volúmenes | 8 | 6 | 4 | 192 | Leve | Mitigar | Adquisición de montacargas con capacidad industrial |
| Equ2 | Gatos hidráulicos fuera de servicio | 8 | 10 | 8 | 640 | Alto | Mitigar | Programa de mantenimientos preventivos y correctivos |



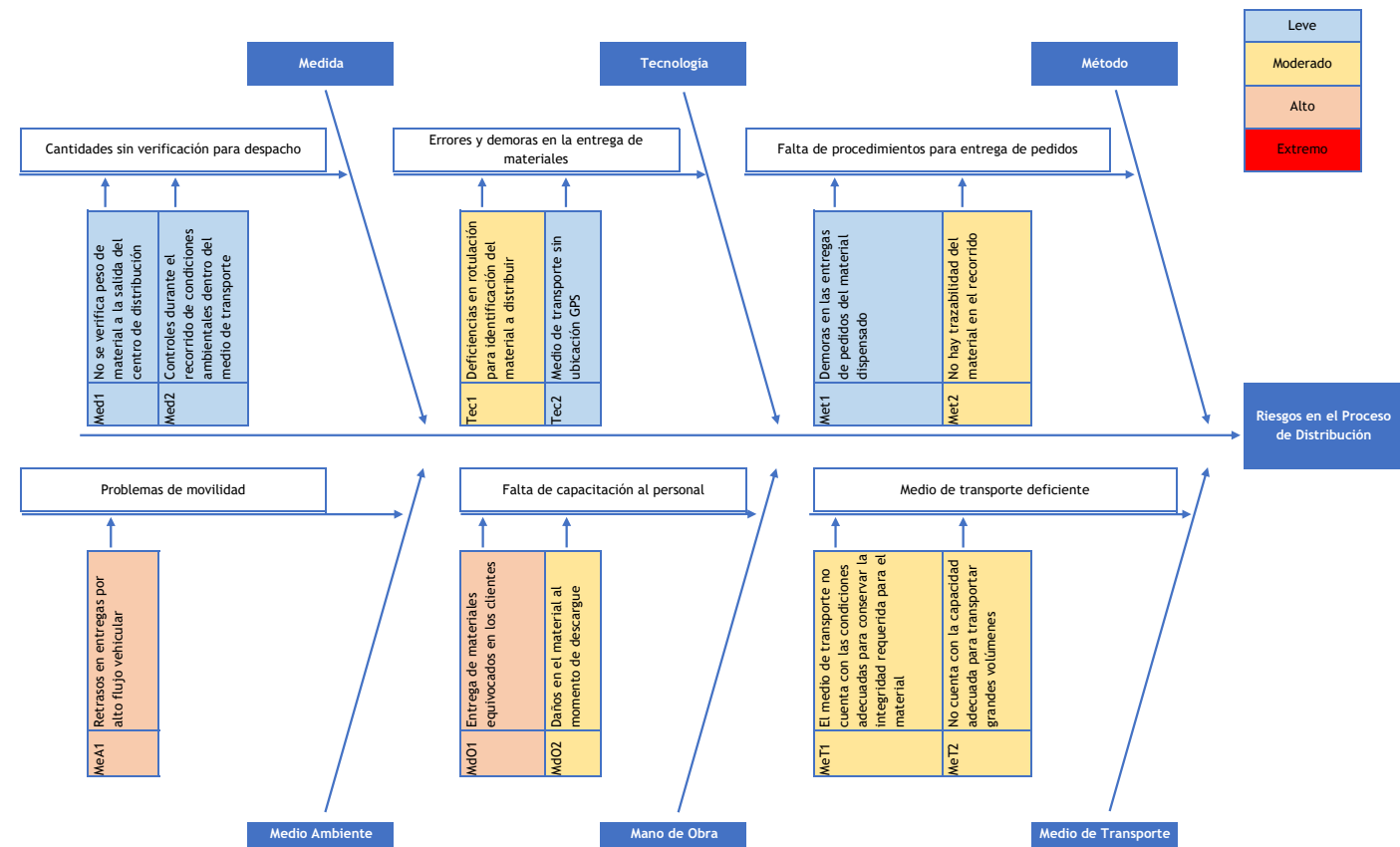
Resultado Riesgo 5 - Riesgos asociados a la Dispensación de material



| Tipo Causa / Sub-causa | Causas | S | P | D | V | Calificación | Riesgo (Eliminar/Mitigar) | Acción |
|------------------------|--|----|----|----|-----|--------------|---------------------------|--|
| Medida | Medidas de control de ambiente | | | | | | | |
| Med1 | No hay monitoreo de condiciones ambientales | 8 | 6 | 6 | 288 | Moderado | Eliminar | Procedimiento de control y reporte de condiciones ambientales |
| Med2 | Dificultades en medición | 8 | 4 | 8 | 256 | Moderado | Eliminar | Áreas con dispositivos de medición visibles y de fácil lectura |
| Materiales | Reempaque de materiales inadecuado | | | | | | | |
| Mat1 | Materiales no tienen rótulos para proceso de dispensación | 10 | 8 | 8 | 640 | Alto | Eliminar | Solo dispensar materiales con rótulo visible de aprobación |
| Mat2 | Inadecuados contenedores para re-empaque | 8 | 6 | 8 | 384 | Moderado | Mitigar | Suministro de contenedores de diferentes medidas para re-empaque |
| Método | Faltas en metodología de dispensación | | | | | | | |
| Met1 | No existen procedimientos específicos de dispensación | 8 | 8 | 2 | 128 | Leve | Mitigar | Crear protocolos de dispensación para re-empaque y fraccionamiento |
| Met2 | Fallo en verificación de dispensación | 10 | 8 | 8 | 640 | Alto | Eliminar | Verificación por inspector de cantidades dispensadas |
| Met3 | Demoras en dispensación | 8 | 6 | 6 | 288 | Moderado | Mitigar | Crear protocolos de tiempos y movimientos que agilicen el proceso |
| Instalaciones | Riesgo en instalaciones por fallos de sistema | | | | | | | |
| Ins1 | Fallos en sistema de ventilación (suministro y extracción) | 10 | 8 | 10 | 800 | Extremo | Mitigar | Controles constantes de sistemas de apoyo crítico |
| Ins2 | Fallos en condiciones de temperatura y humedad relativa | 6 | 4 | 4 | 96 | Leve | Eliminar | Diseñar monitoreo por procedimiento para verificación de condiciones ambientales dentro del área |
| Mano de Obra | Falta de capacitación al personal | | | | | | | |
| Md01 | Operario no calificado para dispensar | 8 | 6 | 6 | 288 | Moderado | Mitigar | Establecer programa de entrenamiento continuo para operarios involucrados en el proceso |
| Md02 | Contaminación del material por inadecuada manipulación de utensilios | 8 | 10 | 8 | 640 | Alto | Eliminar | Protocolos de utilización y manejo de utensilios para dispensación |
| Md03 | Aseo deficiente entre dispensación de materiales | 10 | 8 | 4 | 320 | Moderado | Eliminar | Cronogramas de limpieza y aseo en áreas |
| Equipos | Deficiencia en equipos para proceso | | | | | | | |
| Equ1 | No existen equipos suficientes para dispensar | 8 | 6 | 8 | 384 | Moderado | Mitigar | Establecer distribución de recursos con plan de dispensación o en su defecto adquirir nuevos equipos |
| Equ2 | Algunos equipos no están calibrados y/o calificados | 10 | 10 | 6 | 600 | Alto | Eliminar | Crear programa de calificación de equipos con proveedores certificados |



Resultado Riesgo 6 - Riesgos asociados a la Distribución



| Tipo Causa / Sub-causa | Causas | S | P | D | V | Calificación | Riesgo (Eliminar/Mitigar) | Acción |
|----------------------------|--|----|---|---|-----|--------------|---------------------------|--|
| Medida | Cantidades sin verificación para despacho | | | | | | | |
| Med1 | No se verifica peso de material a la salida del centro de distribución | 8 | 4 | 4 | 128 | Leve | Mitigar | Lectura y registro del peso del material en estibadores antes de la salida |
| Med2 | Controles durante el recorrido de condiciones ambientales dentro del medio de transporte | 8 | 6 | 4 | 192 | Leve | Mitigar | Procedimientos estandarizados y periódicos de revisión de condiciones ambientales en el medio de transporte |
| Tecnología | Errores y demoras en la entrega de materiales | | | | | | | |
| Tec1 | Deficiencias en rotulación para identificación del material a distribuir | 8 | 6 | 6 | 288 | Moderado | Eliminar | Rotulos impresos adheridos al material con pegante de seguridad |
| Tec2 | Medio de transporte sin ubicación GPS | 4 | 6 | 2 | 48 | Leve | Mitigar | Incluir sistemas de GPS en los medios de transporte |
| Método | Falta de procedimientos para entrega de pedidos | | | | | | | |
| Met1 | Demoras en las entregas de pedidos del material dispensado | 6 | 8 | 4 | 192 | Leve | Mitigar | Direccionar desde la central de abastecimiento la ruta del medio de transporte diariamente |
| Met2 | No hay trazabilidad del material en el recorrido | 8 | 8 | 6 | 384 | Moderado | Eliminar | Equipar sistemas de transporte con lectores de código QR que permitan enviar a la central en tiempo real los datos de ubicación y transporte |
| Medio Ambiente | Problemas de movilidad | | | | | | | |
| MeA1 | Retrasos en entregas por alto flujo vehicular | 8 | 8 | 8 | 512 | Alto | Mitigar | Programar entregas de material en horas valle dentro del perímetro urbano |
| Mano de Obra | Falta de capacitación al personal | | | | | | | |
| MdO1 | Entrega de materiales equivocados en los clientes | 10 | 8 | 8 | 640 | Alto | Eliminar | Programa continuo de entrenamiento y doble verificación para despacho |
| MdO2 | Daños en el material al momento de descargue | 10 | 6 | 8 | 480 | Moderado | Eliminar | Establecer procedimientos de descargue y seguridad industrial para proceso |
| Medio de Transporte | Medio de transporte deficiente | | | | | | | |
| MeT1 | El medio de transporte no cuenta con las condiciones adecuadas para conservar la integridad requerida para el material | 10 | 6 | 6 | 360 | Moderado | Eliminar | Equipar los medios de transporte con controladores de ambiente (humedad, temperatura, etc) |
| MeT2 | No cuenta con la capacidad adecuada para transportar grandes volúmenes | 8 | 8 | 4 | 256 | Moderado | Eliminar | Preparar despachos de medio de transporte de acuerdo al volumen de entrega y capacidad. Subcontratar prestador de servicio calificado |

4.4.1. Revisión específica de Riesgos identificados en Pharmaterials

De acuerdo al análisis de variables realizado anteriormente, se pueden identificar con claridad, algunas etapas dentro de la operación que podrían estar en riesgo. Este ejercicio fue realizado bajo la metodología FMEA, apoyado por acciones para mitigar o eliminar estos factores. Con un diagrama de causa-efecto se representaron gráficamente los principales fallos que pueden darse en cada uno de los eslabones en la Cadena de suministro.

Para empezar, se dio inicio con la gestión de compra; dentro de la cual se evidenció que los riesgos más críticos dentro del proceso son las compras a proveedores no calificados y el abastecimiento de materiales fuera de especificaciones. De este modo se plantean una serie de alternativas en las cuales, para empezar, se sugiere restringir la compra de materiales a proveedores exclusivamente calificados por el departamento de control de calidad. Adicionalmente, también se incluye una verificación adicional para nuevas referencias de materiales por el departamento de control de calidad.

Seguido, en la recepción de materiales, se identificaron riesgos aún más comprometedores para la calidad y la conservación de las propiedades de los materiales. En términos generales, se encontraron dos riesgos con calificación extrema, los cuales están catalogados en la sección de mano de obra.

Específicamente, la rotulación de los materiales puede presentar error humano al registrar valores equivocados o confusiones en asignación de etiquetas. Para esto, se sugieren programas constantes de entrenamiento en procedimientos de buenas prácticas de manufactura.

Para el proceso de control de calidad, se evidencian también, criterios en los cuales la integridad del material puede verse comprometida. En resumen, se identificó un riesgo alto con la mayor calificación, mismo que hace referencia a la ausencia de estándares de referencia para ejecutar los análisis correspondientes. Para tal efecto, se sugiere una revisión periódica de los insumos para análisis, de acuerdo a los planes de abastecimiento planeados en aras de conse-

guir los estándares, reactivos y consumibles necesarios para ejecutar este proceso.

A continuación, en el almacenamiento de materiales se encontró que los riesgos más importantes se derivan de la planeación y de la mano de obra. En ese orden de ideas desde la planeación, se evidencian riesgos en los cuales el almacenamiento puede verse afectado por cambios de gran magnitud en la demanda, lo que implicaría un consumo importante de recursos bien sea para recepción y almacenamiento o para despacho y distribución de materiales.

También, en mano de obra, se identificaron riesgos como el almacenamiento en posiciones equivocadas, los cuales se sugiere mitigar con códigos de barras y lectura de material en las estanterías. Dentro de este aspecto, también resalta el almacenamiento inadecuado y peligroso de los materiales se mitiga con entrenamiento continuo en buenas prácticas de almacenamiento y seguridad industrial.

Por otro lado, para el proceso de dispensación, se encontró mayor influencia en los riesgos asociados a las instalaciones. Lo anterior, debido a que los procesos de fraccionamiento exigen controles estrictos de ventilación [*suministro y extracción de aire*] y son extremadamente críticos a la hora de efectuar cualquier operación de desagregación de materiales, especialmente con productos polvorientos. El control de partículas en el ambiente es crítico para la contaminación cruzada.

También se encontró, fallas en métodos que aumentan los riesgos en el proceso de dispensación, por ejemplo; errores en verificación de dispensación, los cuales se sugiere eliminar con verificaciones por parte de inspectores de calidad a las cantidades dispensadas.

La rotulación de materiales con información errada es crítica, a lo cual se sugiere que el proceso de dispensación se realice con una verificación adicional de rótulos visibles de aprobación.

Para terminar, en el proceso de distribución de materiales, se encontró que los riesgos son altos principalmente por la falta de capacitación del personal asignado. La entrega de materiales equivocados a los clientes a los cuales se mitigarían



con programas continuos de entrenamiento y de verificación de despacho.

También se consideraron condiciones actuales en las que se desarrollará **Pharmaterials**, para lo cual se prevén posibles riesgos en retrasos de entregas de pedidos a clientes por alto flujo vehicular. Esto se puede mitigar con programas de entregas en horas "valle" dentro del perímetro urbano en la ciudad de Bogotá.

Podemos identificar con esta metodología los riesgos más importantes asociados a la calidad de los materiales, no obstante, lo realmente importante es mantener las condiciones intrínsecas de cada material respecto a su procedencia del fabricante.

4.5. Simulación de condiciones actuales de mercado

En el proceso de simulación se ejecutaron escenarios de 1, 10, 30, 50 y 100 réplicas, en principio se analizaron las variaciones de acuerdo a la demanda de importaciones de los últimos 5 años. En ese orden de ideas, las importaciones anuales de Celulosa Microcristalina ascienden en promedio a casi 550 toneladas y tienen un valor estimado de 2MM de USD.

Según los análisis, se identificaron seis principales importadores de esta materia prima, para lo cual, se generó un modelo de simulación con demanda anual en función de la frecuencia acumulada para las importaciones dadas entre 2012 y 2017, para este ejercicio se definieron las necesidades entre 280 y 340 toneladas y, de acuerdo a esta frecuencia, las compras se realizan cada 3 o 4 meses, lo que equivale al menos a 3 compras en el año.

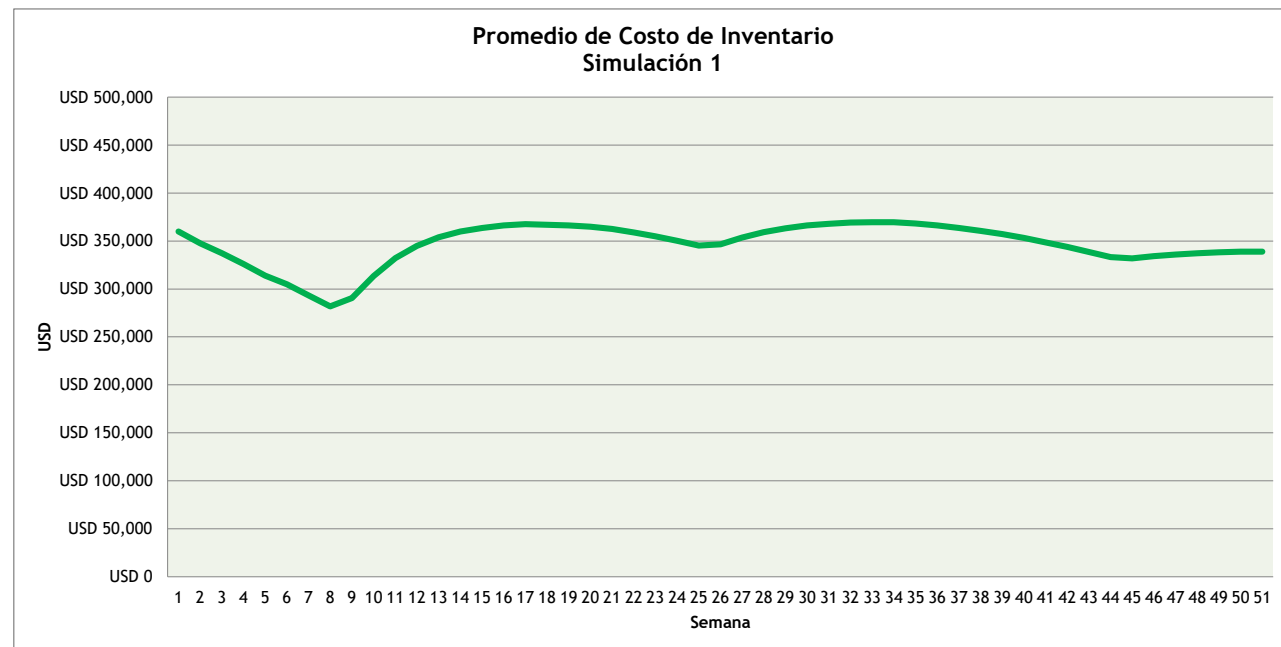
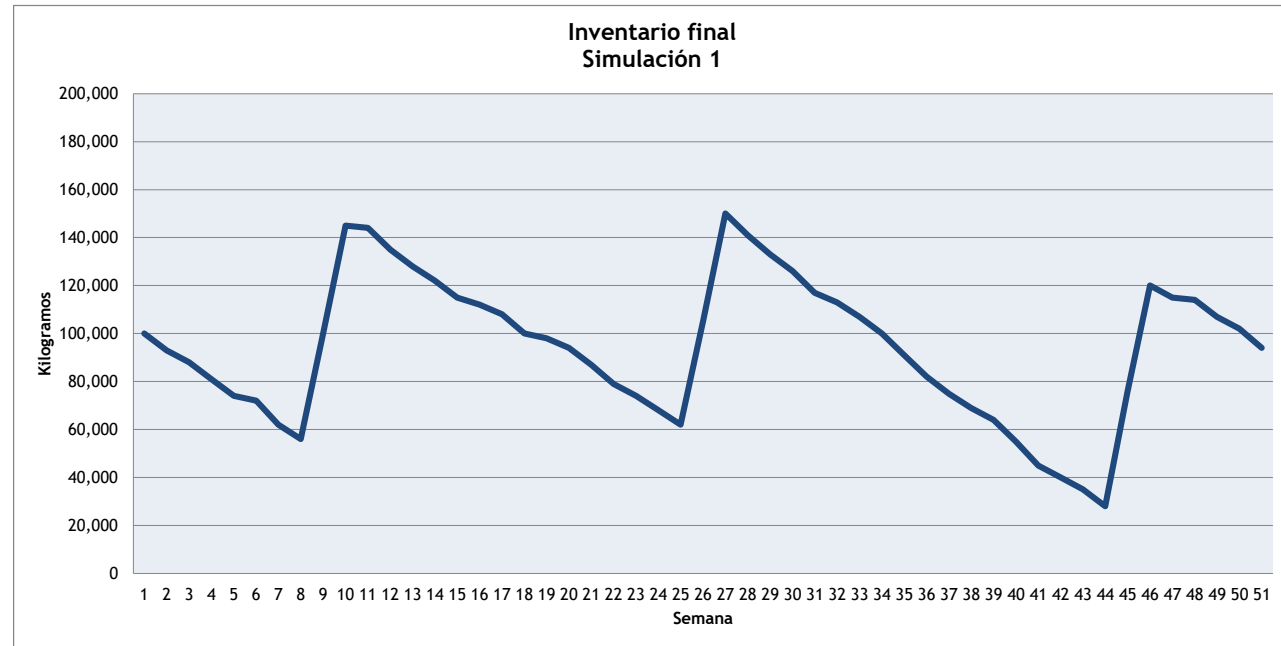
Se estima que el inventario en bodegas para inicio de año sea de 100 toneladas, lo que permite compras alrededor de 50 toneladas para cada pedido.

Bajo este escenario inicial, los costos promedio de inventario oscilan entre USD250.000 y USD350.000 alcanzando niveles entre 60 toneladas y 150 toneladas.

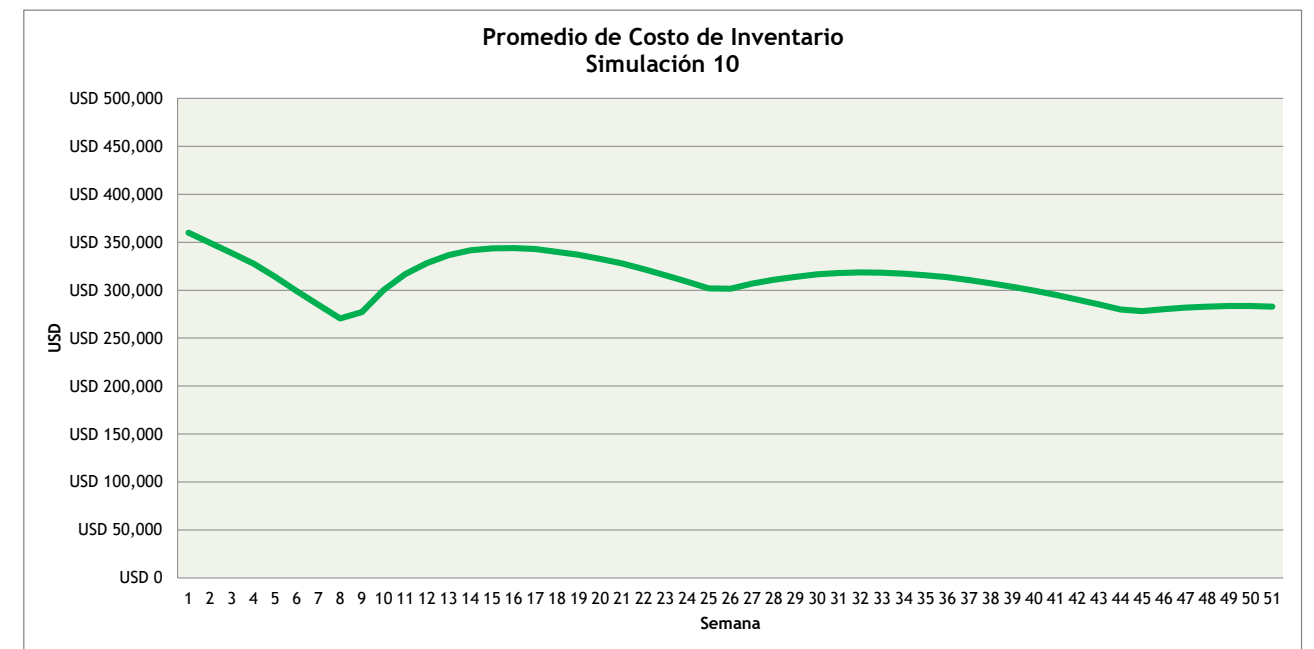
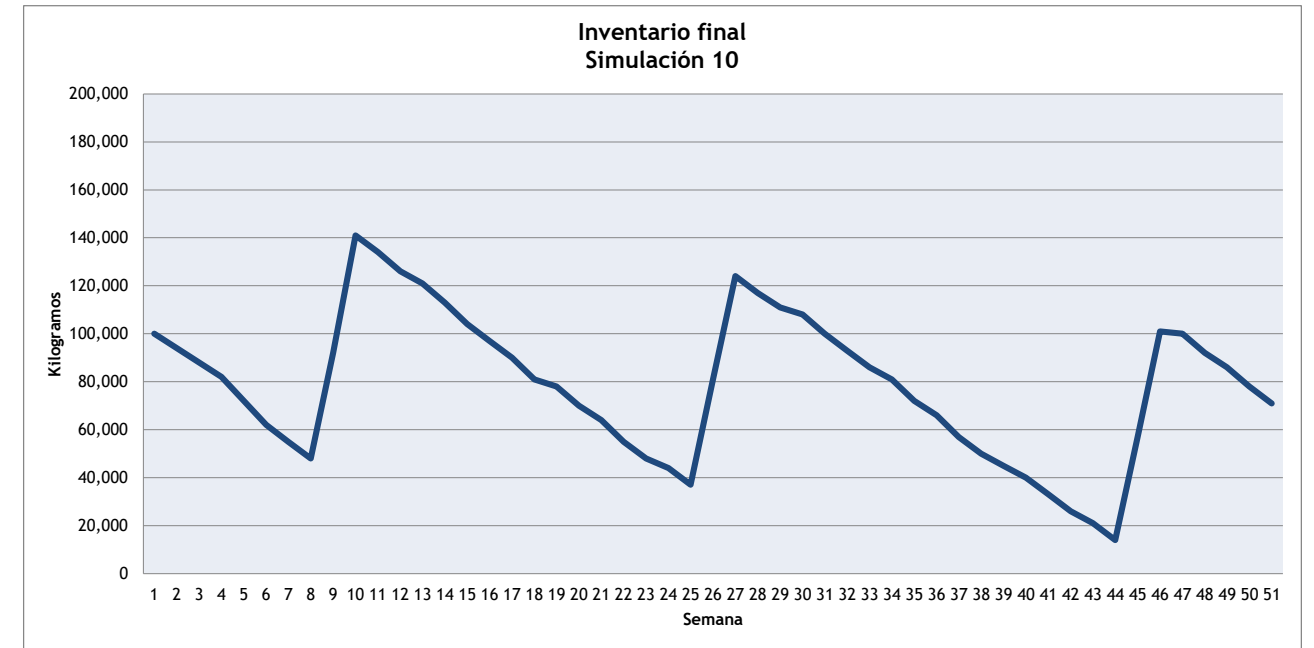




Modelo JIT Pharmaterials Simulación 1



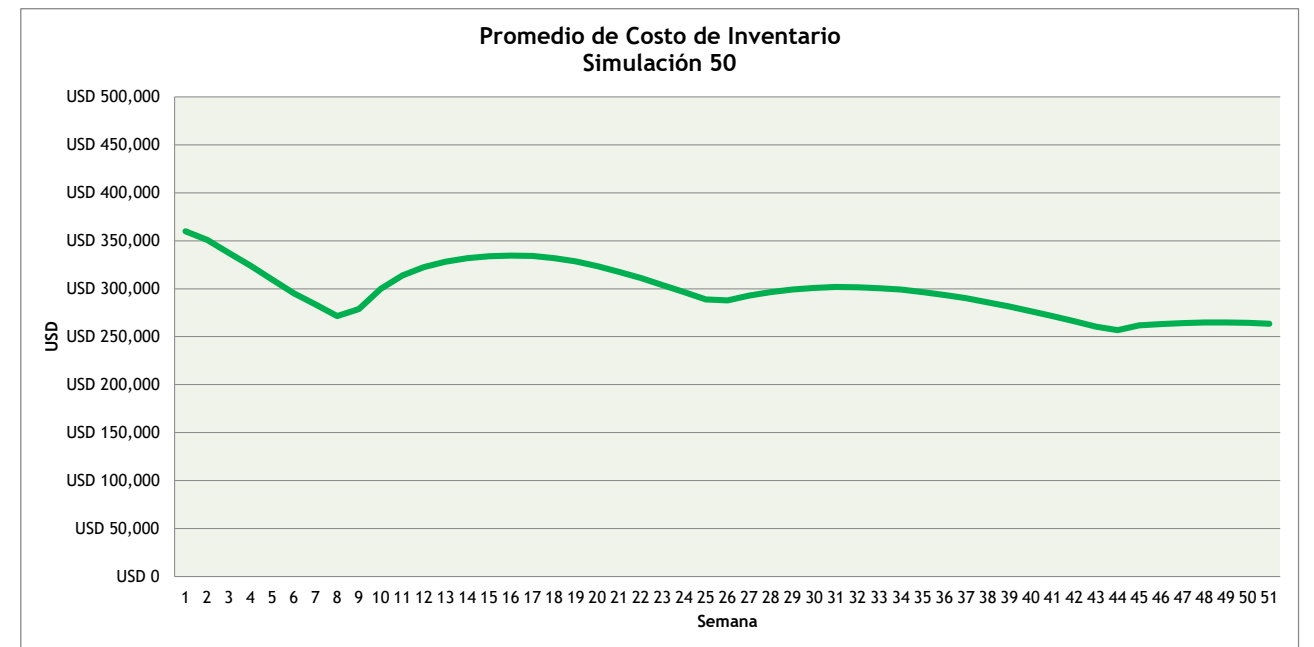
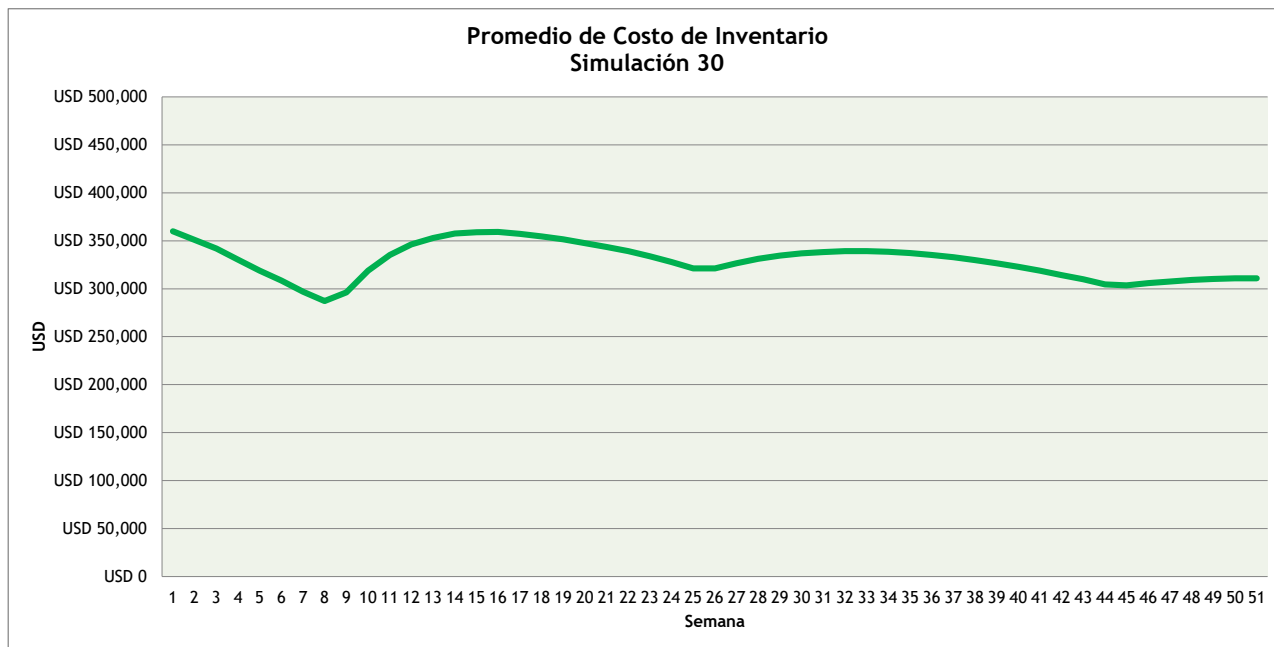
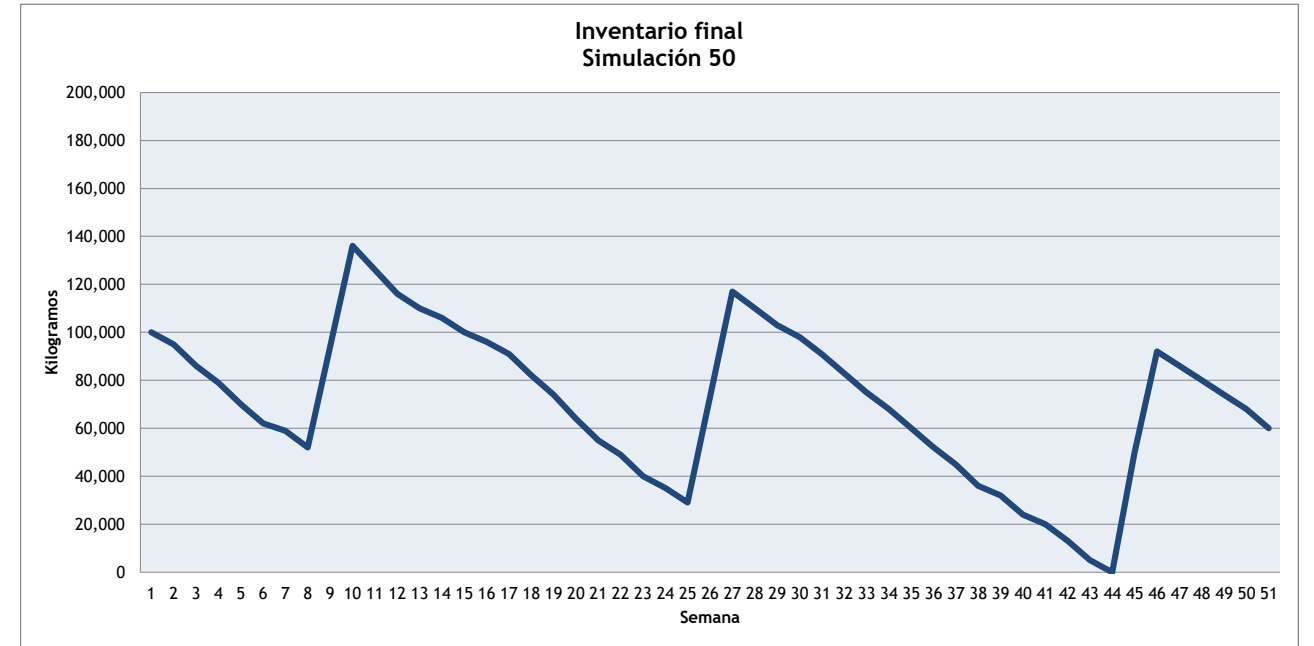
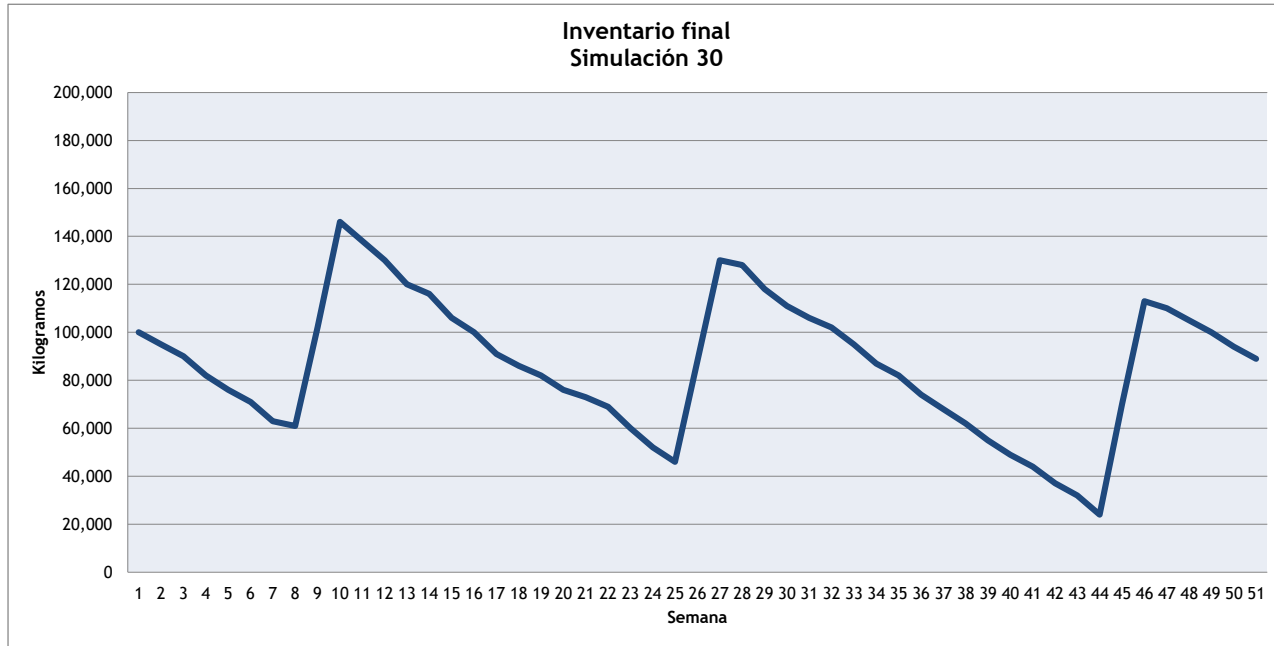
Modelo JIT Pharmaterials Simulación 10





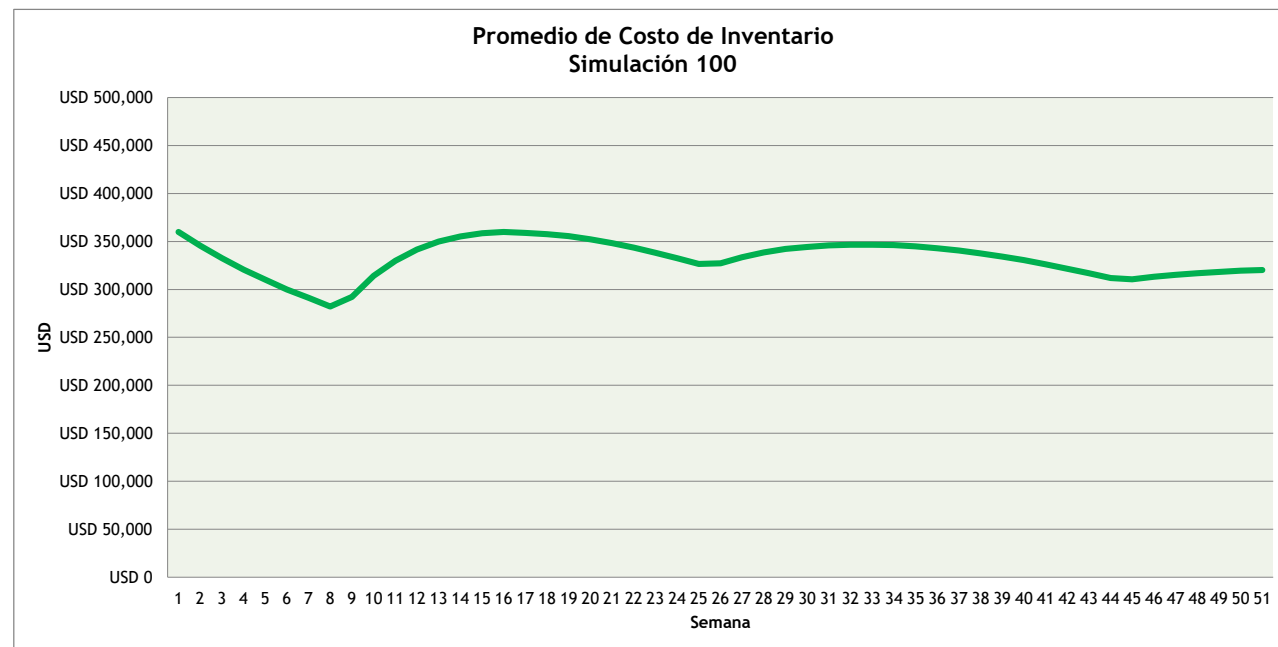
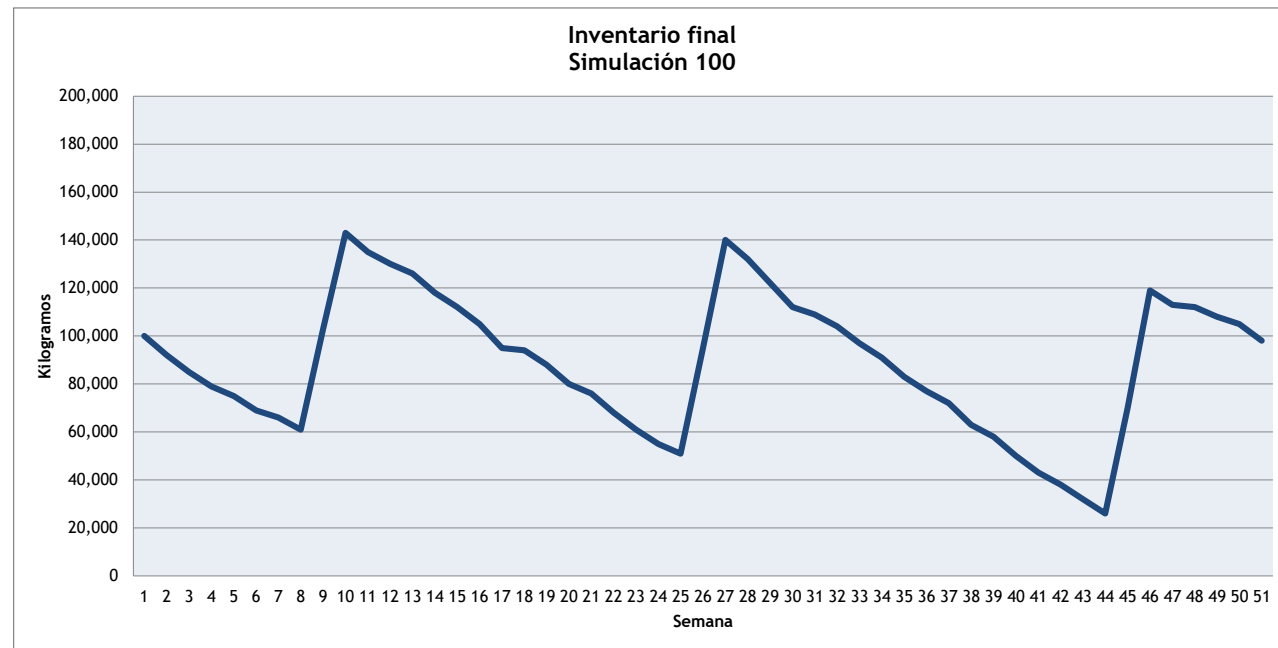
Modelo JIT Pharmaterials Simulación 30

Modelo JIT Pharmaterials Simulación 50





Modelo JIT Pharmaterials Simulación 100



4.6. Simulación de abastecimiento aplicando EOQ en JIT

Con ayuda del modelo de cálculo EOQ, se obtuvieron los tamaños óptimos de orden, arrojando valores alrededor de 12 toneladas por despacho.

La frecuencia de pedido está planteada bajo un lead time de 10 días, con colocación de órdenes cada 2 semanas. Con estas mejoras en tamaño de órdenes de pedido, se espera que los valores de inventario bajen a niveles entre USD50.000 y USD100.000 después de 20 semanas de operación y respecto a los kilogramos esperados de almacenamiento, se obtendrían valores entre 10 toneladas y 30 toneladas.

Estas reducciones en inventario liberarían capital de aproximadamente USD300.000 mensuales y unos USD100.000 adi-

cionales que corresponden a reducciones en costos de seguro, almacenamiento y controles de instalaciones para mantener adecuado bodegaje de estos materiales.

Como se mencionó, el modelo EOQ arrojó datos óptimos de 12 toneladas, sin embargo, se realizaron 2 simulaciones adicionales con 30 réplicas cada una, con tamaños de pedido de 10 toneladas y 14 toneladas.

Para el ejercicio de simulación con 10 toneladas, se evidenció que el inventario se ve afectado en repetidas ocasiones a lo largo del periodo, quedando desabastecido el mercado de este material

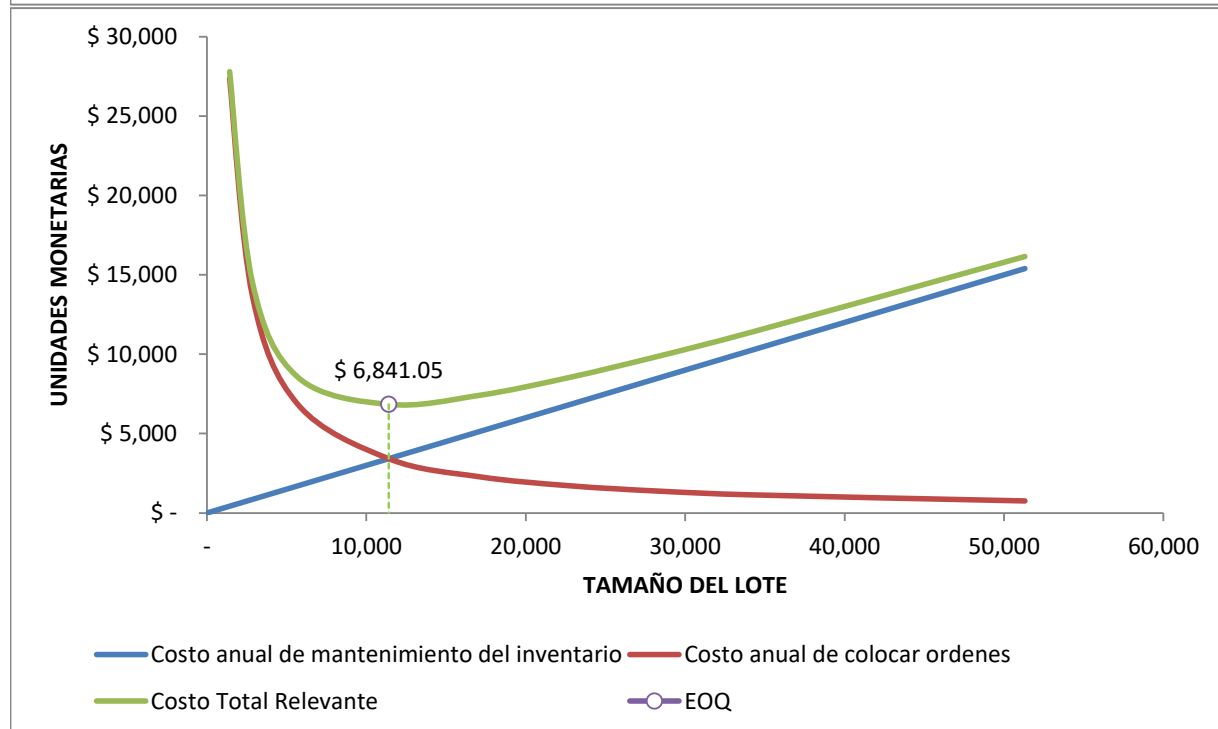
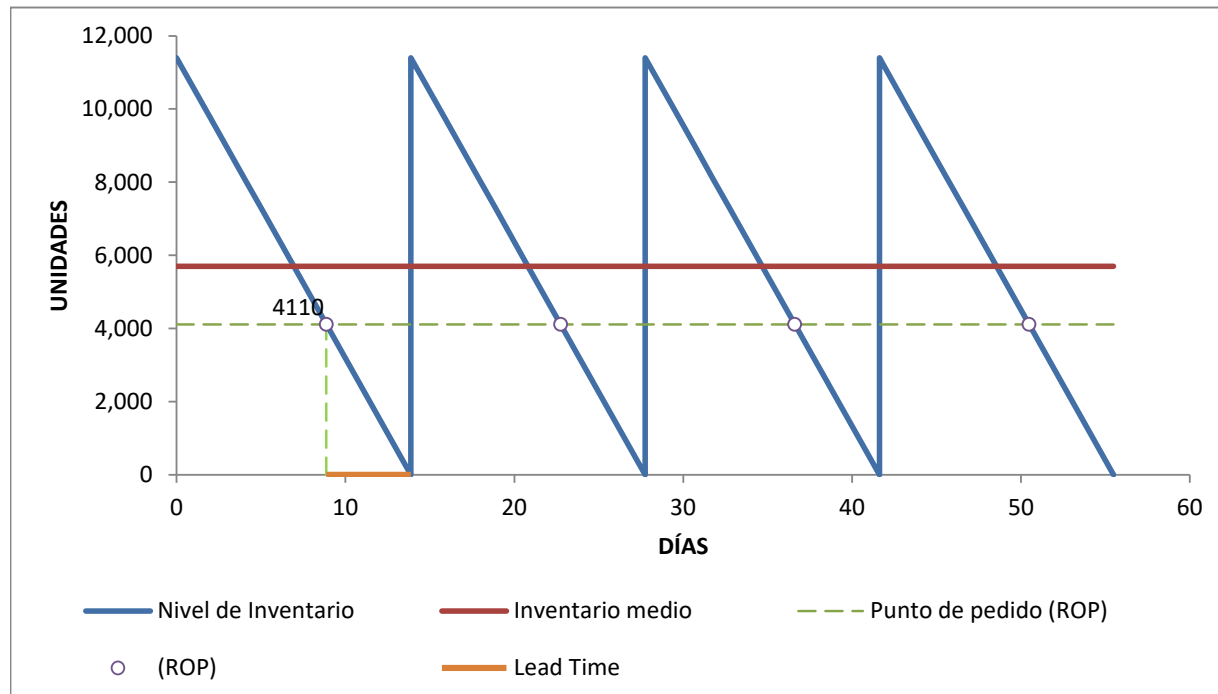
Por otra parte, para el ejercicio de simulación con 14 toneladas, se muestran crecimientos exponenciales a lo largo del tiempo y acumulación de excesos de material.

Tabla 14 - CANTIDAD ECONÓMICA DE PEDIDO (EOQ)

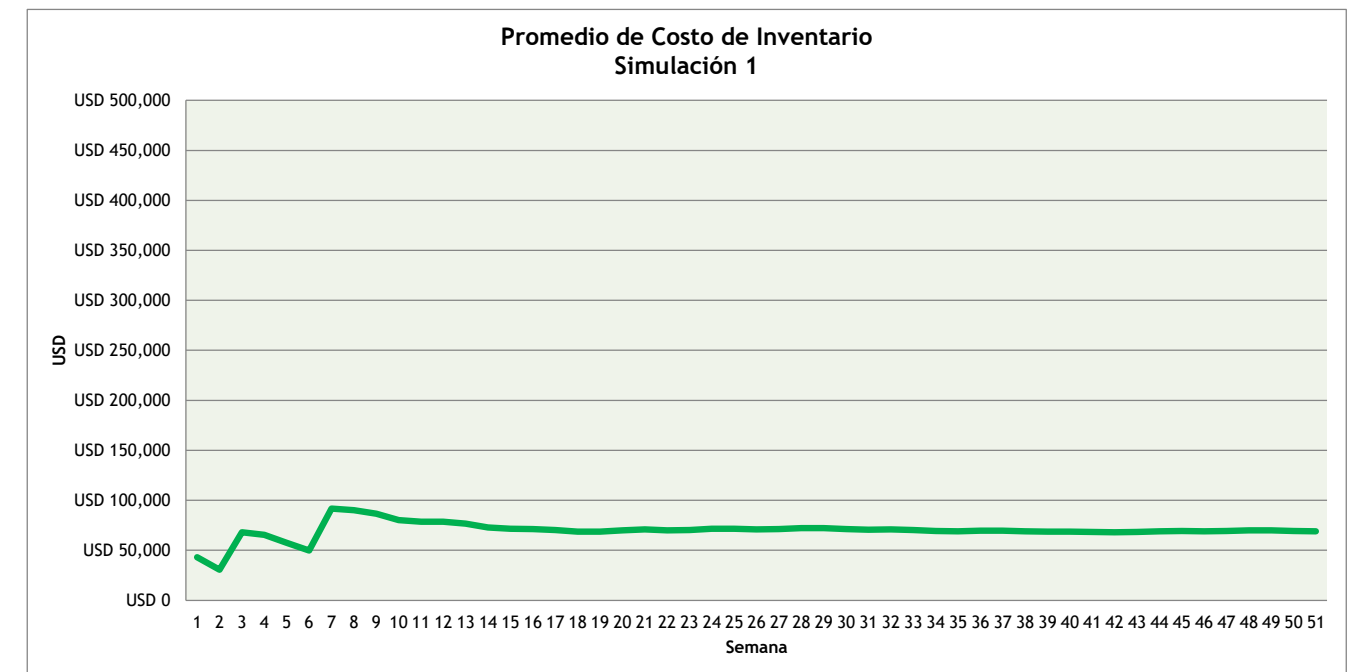
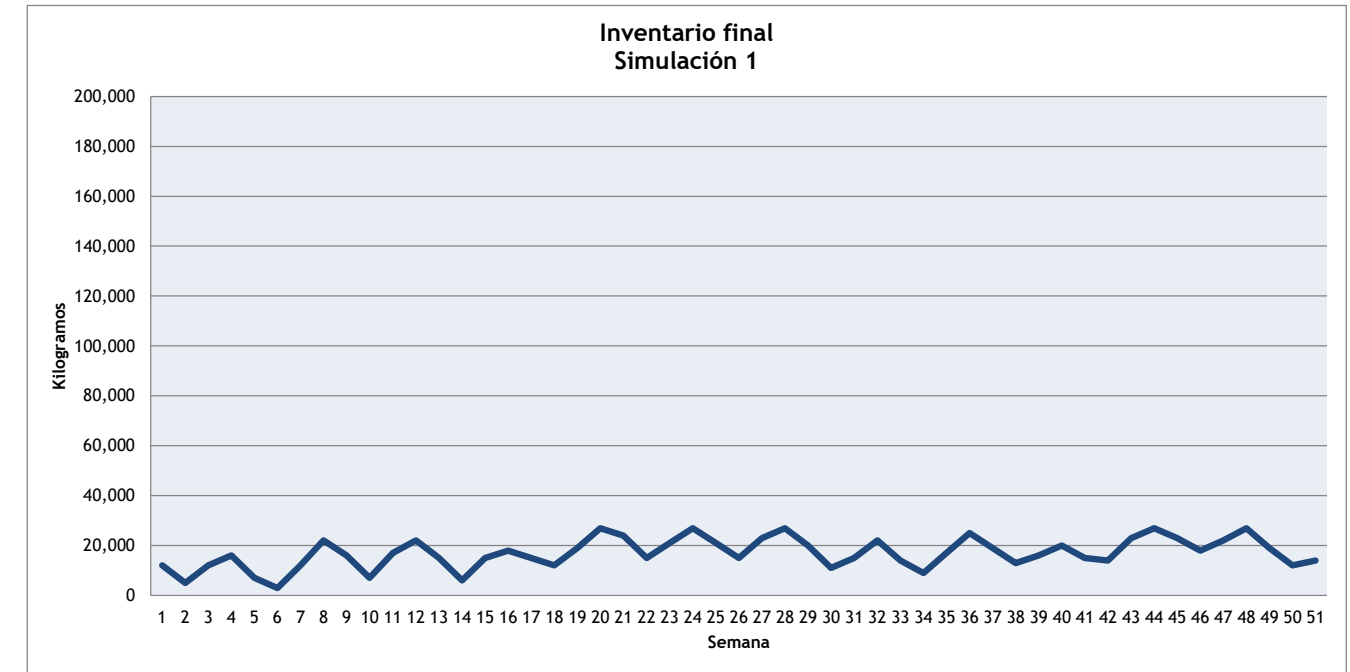
| | | | |
|-------|---|-----------|------------------------------|
| (D) | Tasa de demanda | 300,000 | Unidades/año (kg) |
| (S) | Costo de colocación de una orden | USD 130.0 | unidades monetarias / unidad |
| (C) | Costo total unitario | USD 3.0 | unidades monetarias / unidad |
| (i) | Tasa de mantenimiento | 20.00% | Porcentaje anual |
| (H) | Costo anual de mantenimiento | USD 0.6 | unidades monetarias/unidad |
| | Días laborales por año | 365 | Días/año |
| (L) | Lead time del proveedor | 5 | Días |
| EOQ | Cantidad Económica de Pedido | 11,402 | unidades / pedido |
| | Costo anual de colocar ordenes | USD 3,421 | unidades monetarias/año |
| | Costo anual de mantenimiento del inventario | USD 3,421 | unidades monetarias/año |
| (TRC) | Costo Total Relevante | USD 6,841 | unidades monetarias/año |
| (N) | Número de ordenes colocadas al año | 27 | Ordenes/año |
| (T) | Tiempo entre cada orden | 14 | Días |
| (R) | Punto de reorden | 4110 | unidades |
| | Periodo de consumo del EOQ | 14 | Días |



Gráfica Cantidad Económica de Pedido (EOQ)



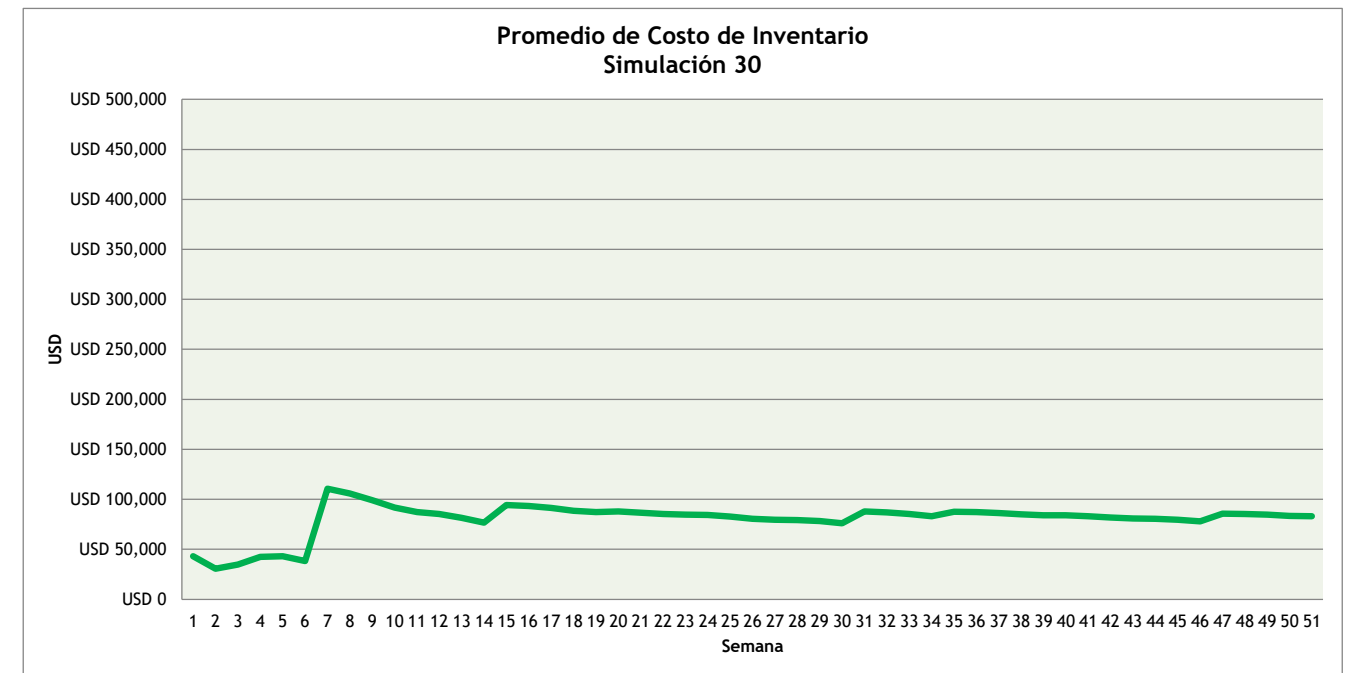
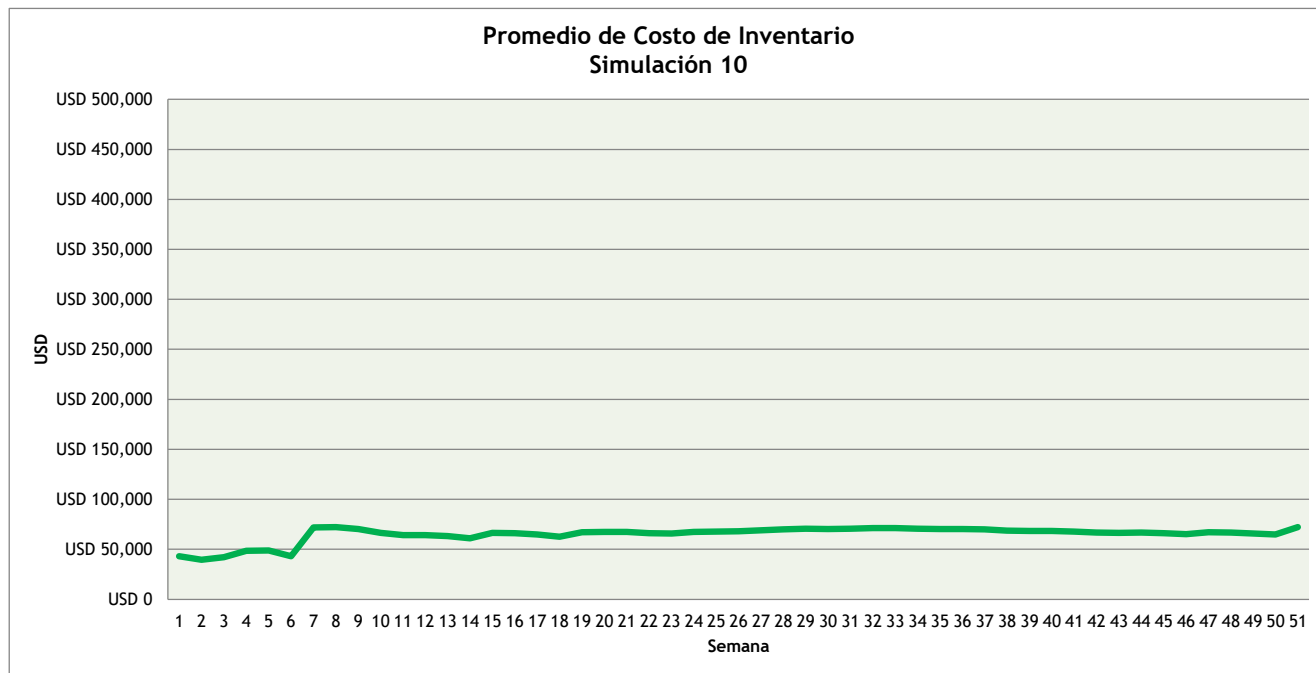
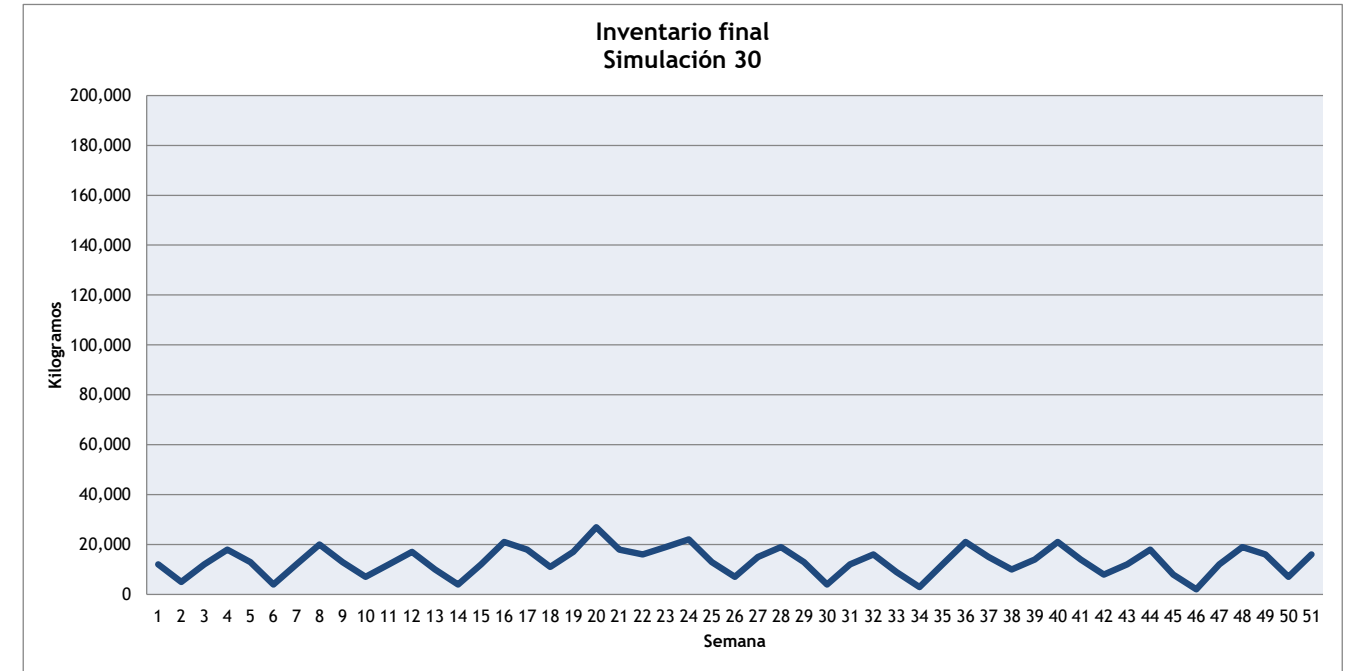
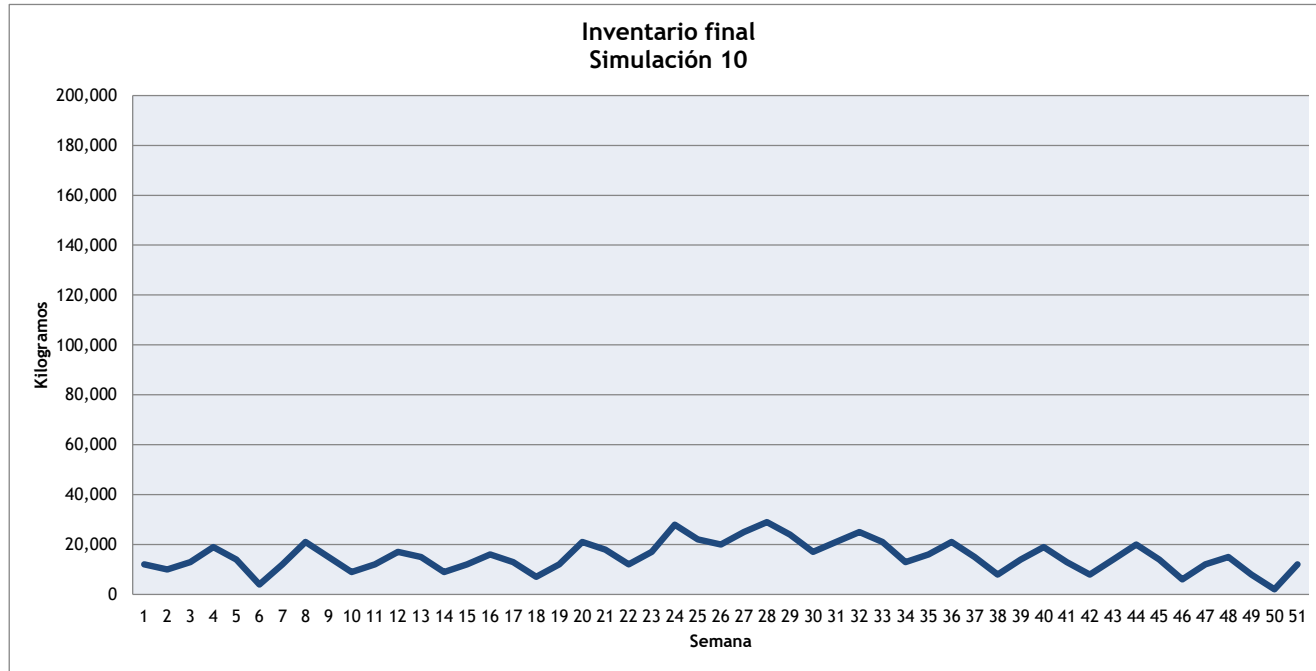
Modelo JIT Pharmaterials Simulación 1 - Ajustada





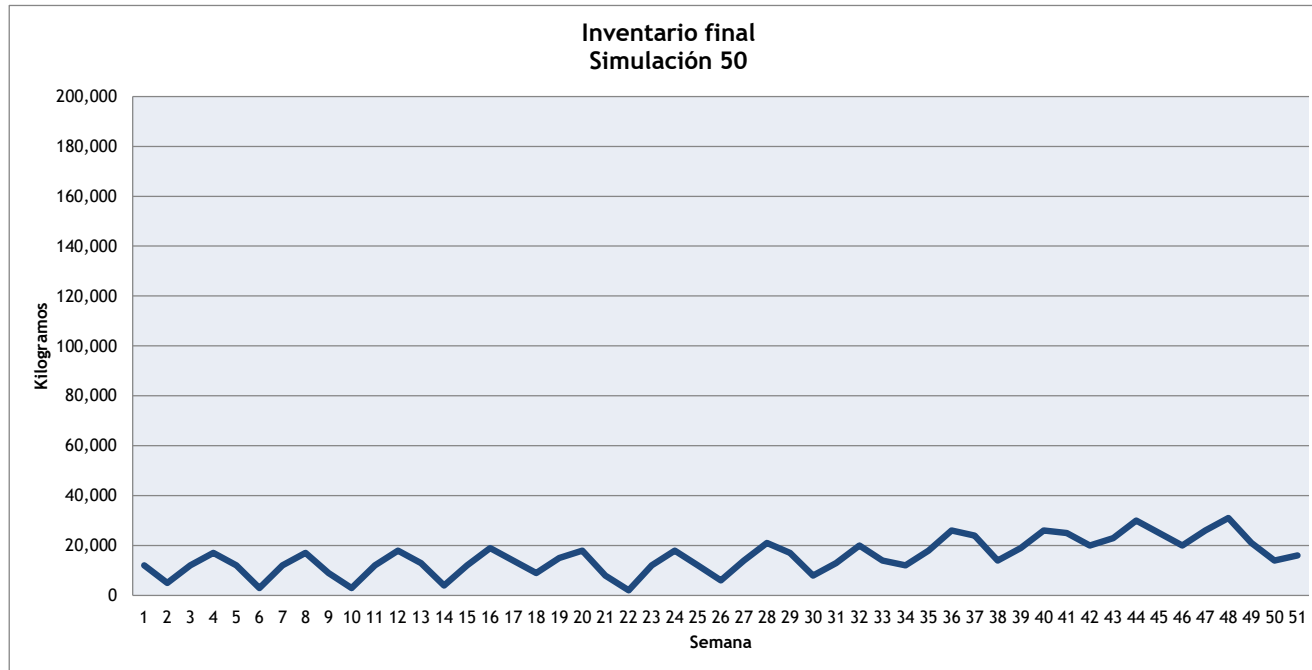
Modelo JIT Pharmaterials Simulación 10 - Ajustada

Modelo JIT Pharmaterials Simulación 30 - Ajustada

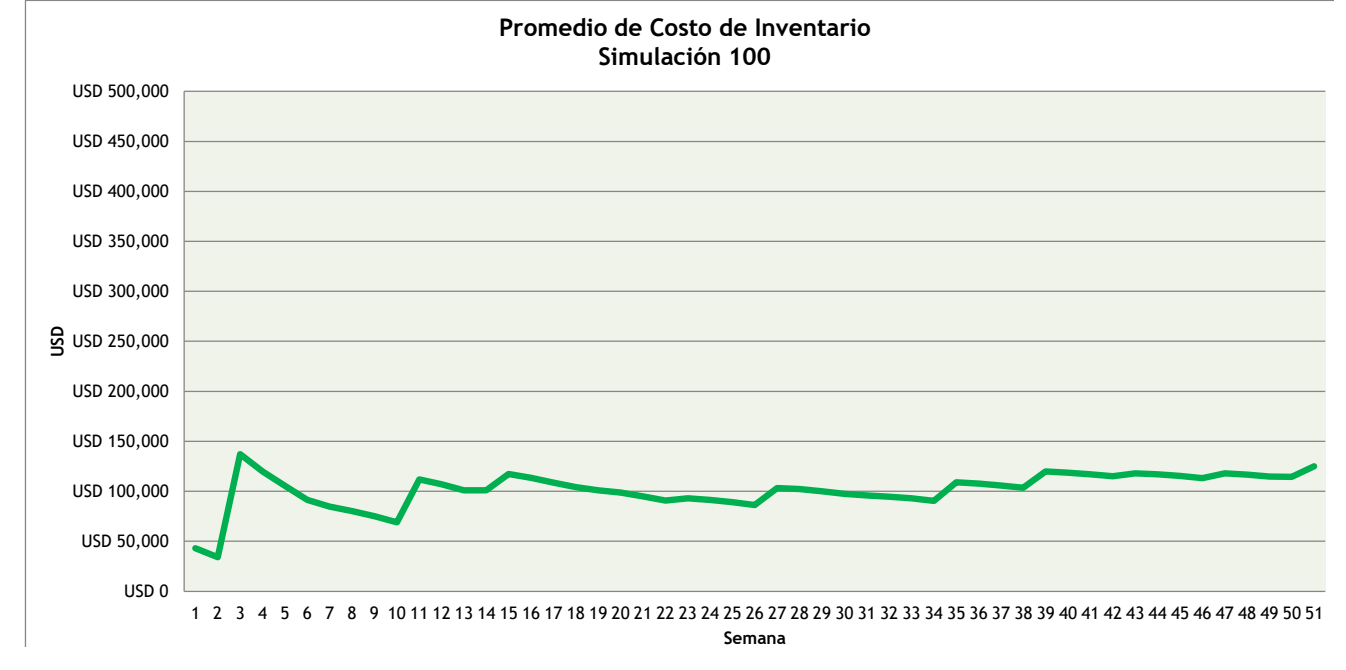
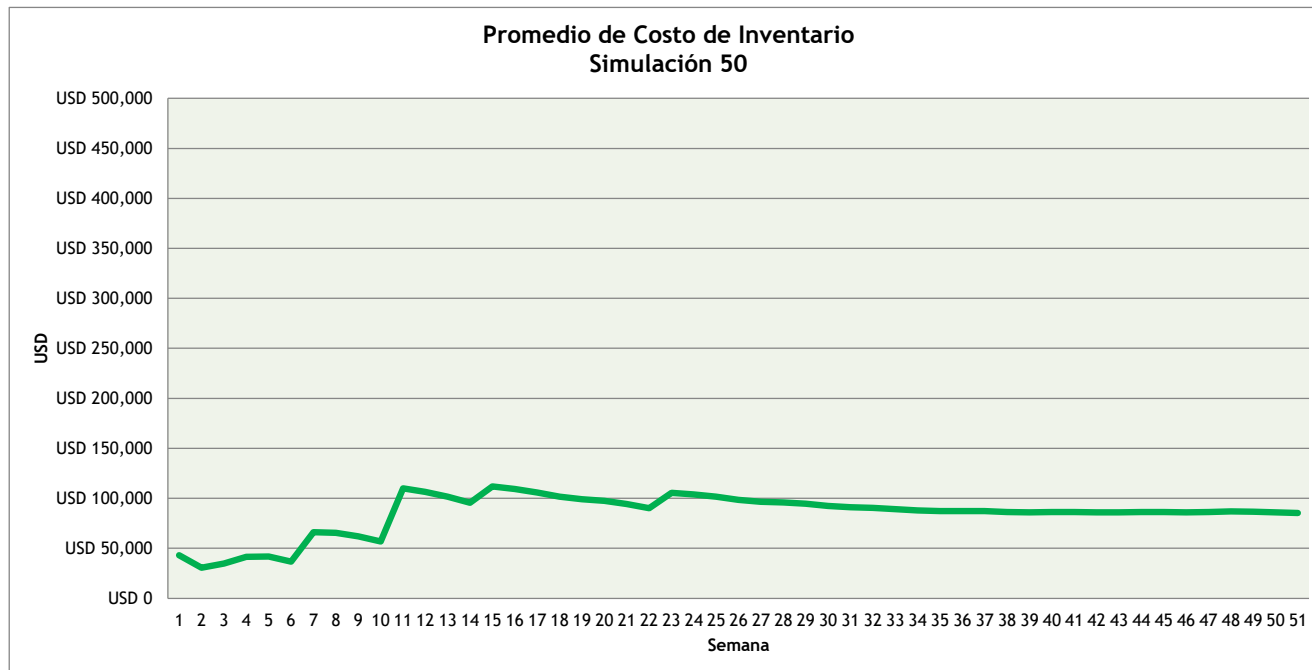
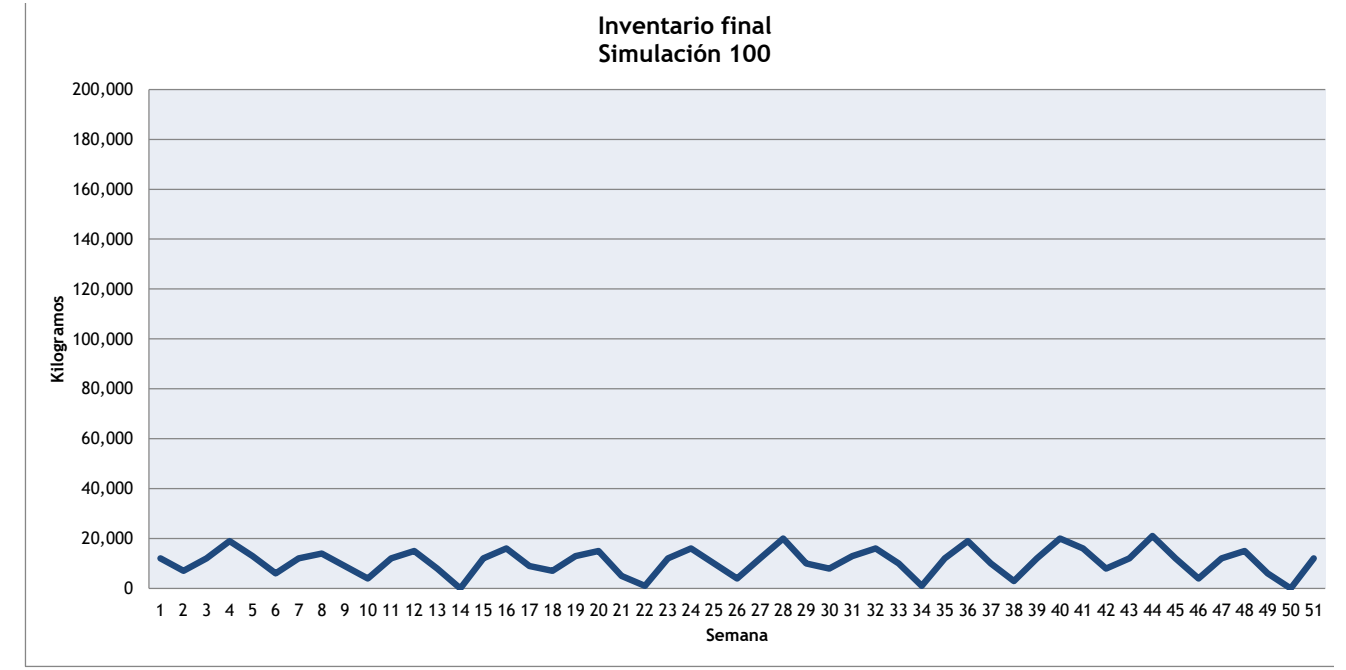




Modelo JIT Pharmaterials Simulación 50 - Ajustada

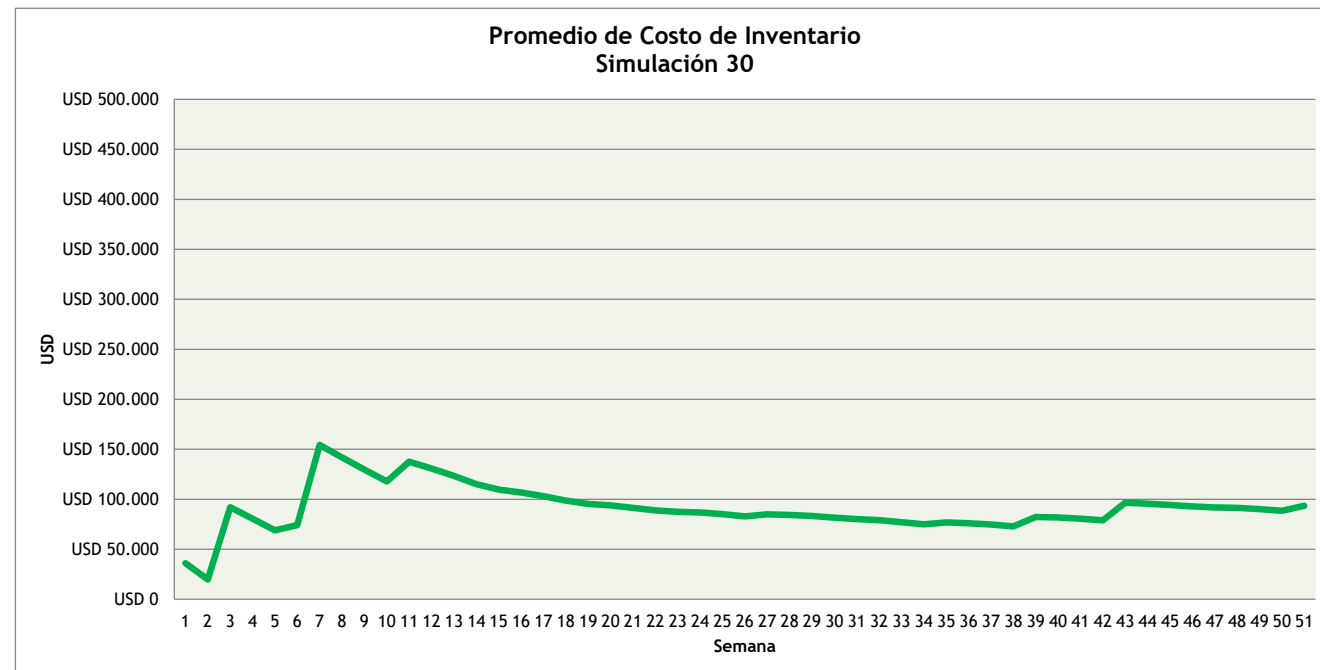
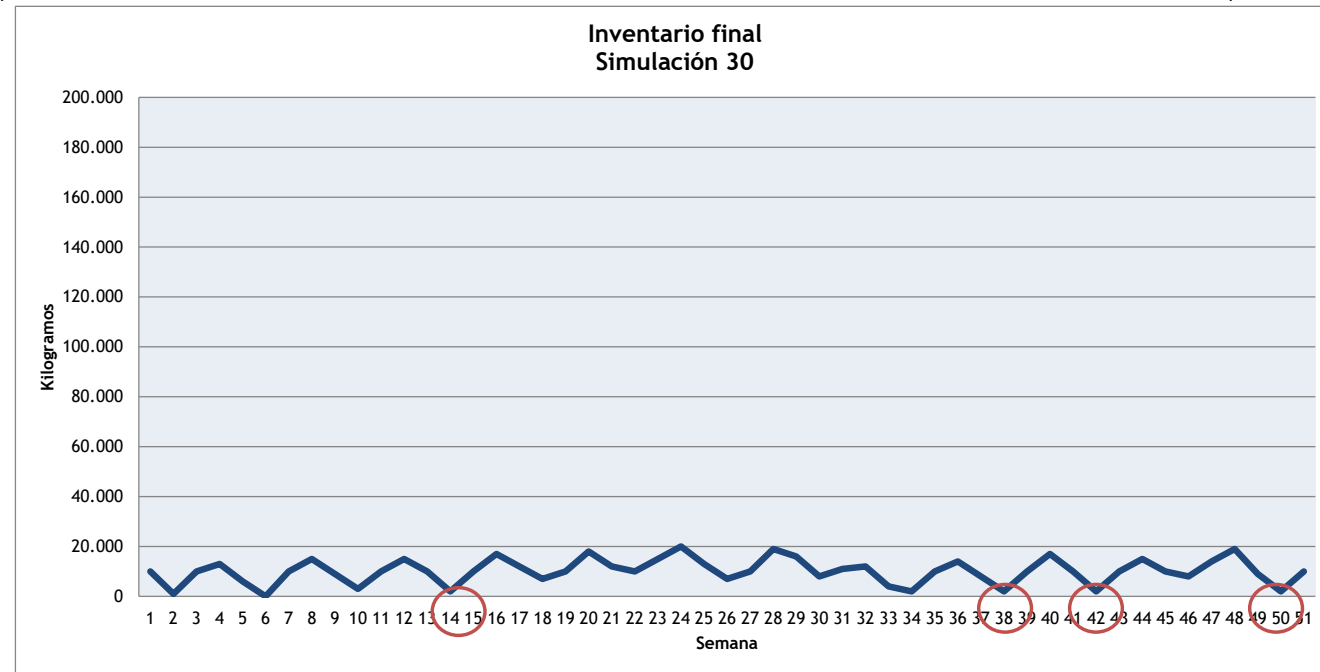


Modelo JIT Pharmaterials Simulación 100 - Ajustada

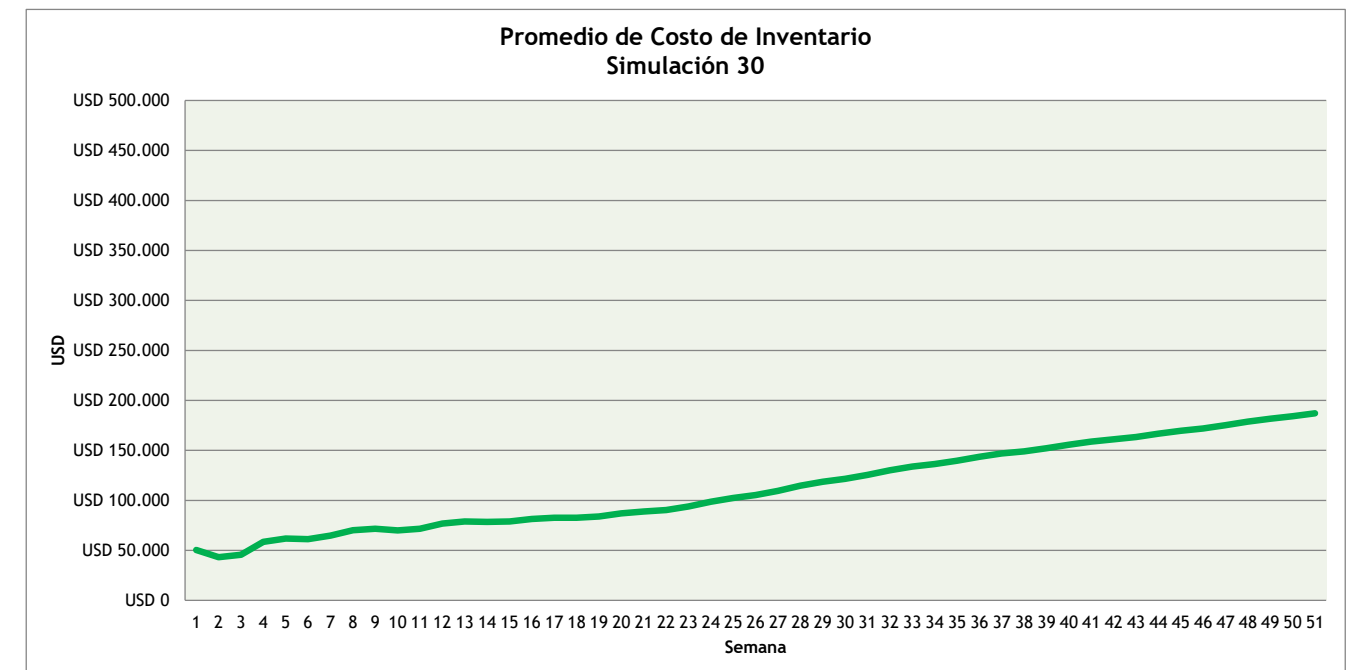
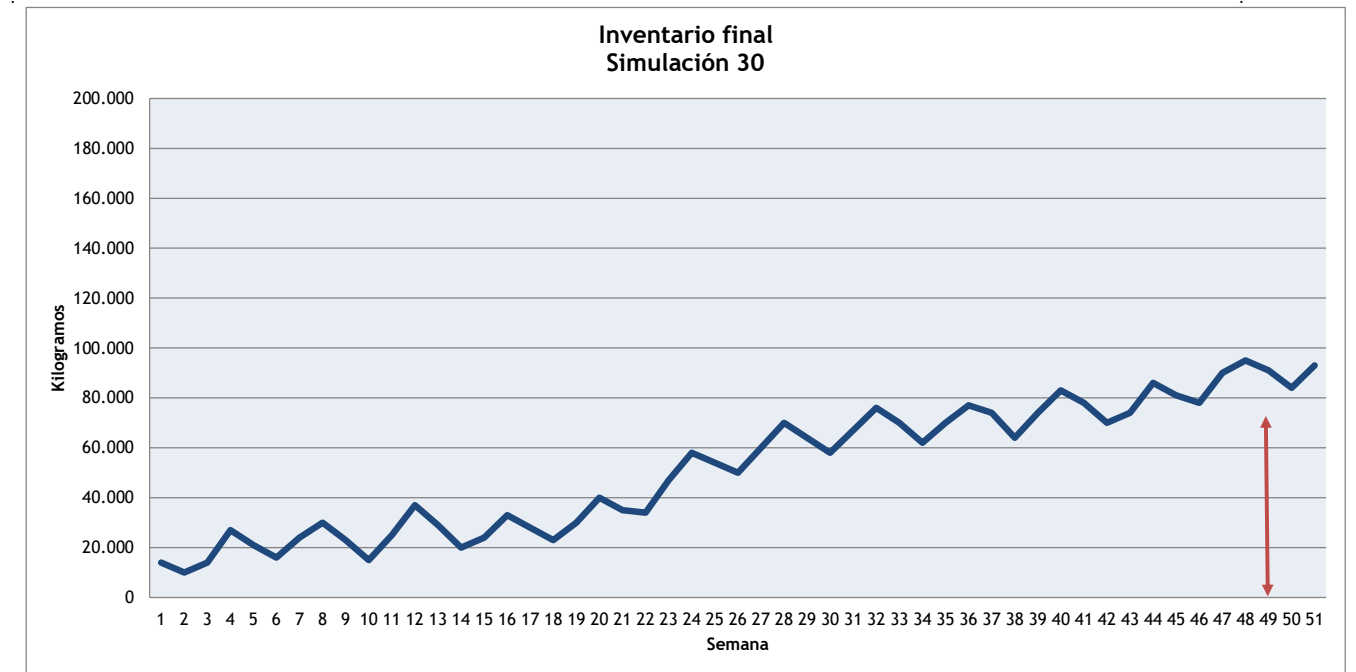




Modelo JIT Pharmaterials Simulación 30 - Ajustada EOQ 10.000 unds



Modelo JIT Pharmaterials Simulación 30 - Ajustada EOQ 14.000 unds





CONCLUSIONES

El diseño de Pharmaterials como nuevo modelo de operación, permite evidenciar que la estructura actual de la cadena de abastecimiento en la industria farmacéutica, tiene oportunidades importantes en sus etapas intermedias, puntualmente, entre el fabricante de materias primas y los laboratorios farmacéuticos. Lo anterior, entendiéndose como el manejo que realizan los distribuidores y representantes a nivel local, que comercializan los insumos en unidades mínimas de venta.

En este sentido, el nuevo modelo de operación, resalta las eficiencias logísticas dadas por operaciones centralizadas de abastecimiento, permitiendo, entre otras; reducir considerablemente volúmenes de inventarios para cada laboratorio, eliminación de análisis de materias primas, reducción de riesgos de desabastecimiento y largos tiempos de importación derivados de compras individuales.

Se identificó de igual manera, que las principales fuentes de abastecimiento para la materia prima objeto de estudio (Celulosa Microcristalina), están representadas en el país por seis importadores principales, entre estos, sólo dos son laboratorios farmacéuticos que compran directamente a los fabricantes, los demás, son distribuidores de primer y segundo nivel que atienden más del 80% del consumo local de estas materias primas.

Lo anterior, muestra claramente que la principal fuente de abastecimiento de este material en el país se hace a través de intermediarios, mismos que distribuyen a los laboratorios de acuerdo a las unidades mínimas de venta que nacen desde el fabricante generando entre otros, desperdicios inherentes a los tamaños de lote en la producción, considerando que las unidades de empaque no son iguales a las cantidades requeridas en la formulación.

Desde el punto de vista técnico, es necesario implementar procesos que respalden la dispensación de materias primas, en este orden de ideas, el proyecto Pharmaterials requiere para su

operación, certificación en buenas prácticas de manufactura. Esto permitirá, que los procesos de fraccionamiento de materiales tendrán el mismo tratamiento riguroso que una planta de producción farmacéutica y preservará las propiedades intrínsecas del material a lo largo de la manipulación.

La capacidad del modelo permite, principalmente, cuatro beneficios evidentes; en primer lugar, suministrar materiales en las cantidades específicas para el procesamiento de un lote [lo que reduce desperdicios por unidad mínima de empaque]; segundo, reduce considerablemente los niveles de inventario [liberando capital de trabajo y espacio en bodegas]; tercero, elimina análisis de materias primas en el laboratorio farmacéutico [teniendo en cuenta que se despachan materias primas aprobadas y listas para producción] y por último, en cuarto lugar, mejora la disponibilidad y tiempos de entrega de materiales para producción [manteniendo inventarios de materias primas compartidos para los laboratorios farmacéuticos].

Esta oportunidad de mejora no se aplica únicamente a la industria farmacéutica, sino que también, podría replicarse en otras industrias productivas, entendiendo que los desperdicios derivados de las unidades mínimas de venta de los fabricantes, podrían reducirse considerablemente ya que se utilizará únicamente lo necesario para la producción de un lote.

Esta investigación reconfirma, que los resultados en industrias de manufactura con la aplicación del modelo JIT, han evidenciado ahorros de inversión, costos de inventario y espacios físicos innecesarios. Lo que se traduce en liberación de capital de trabajo.

Para terminar, la utilización del modelo EOQ muestra datos precisos en cuanto a los niveles óptimos para el tamaño de pedidos, demostrando que pequeños cambios en la cantidad solicitada, pueden afectar los niveles de inventario dramáticamente, bien sea por faltantes traducidos en pérdidas de venta o por excesos que representan inversiones innecesarias.



RECOMENDACIONES

El proyecto sugiere implementar, en primer lugar, un análisis de consumo en el que se permita conocer con mayor precisión, la demanda de varios laboratorios farmacéuticos para administrar y suplir los materiales desde una central de abastecimiento.

En segundo lugar, identificar geográficamente el lugar propicio para la instalación del centro de distribución y considerar medios de transporte eficientes para las cantidades a despachar y el tipo de materiales a utilizar.

Adicionalmente, es importante tener presente que la operación del centro de distribución, debe considerar estrictos controles y condiciones adecuadas para el fraccionamiento de materias primas, por lo que se recomienda implementar un robusto plan de control de calidad en el que se sustenten las buenas prácticas de manufactura, almacenamiento y distribución.

Para terminar, es necesario considerar dentro del proyecto, estudios hold-time que sustenten la idoneidad de las materias primas durante toda la cadena de suministro, especialmente en las etapas de almacenamiento, dispensación y distribución.

GLOSARIO

Área limpia: Un área que cuente con un control ambiental definido de partículas y contaminación microbiana, construido y usado de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro de esta área. (INVIMA, 2016)

Buenas Prácticas de Manufactura: Son el conjunto de normas, procesos y procedimientos técnicos, cuya aplicación debe garantizar la fabricación uniforme y controlada de cada lote de producción, de conformidad con las normas de calidad y los requisitos exigidos para su comercialización. (INVIMA, 2016)

Calibración: Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre valores indicados por un instrumento o sistemas de medida (usualmente peso), registro y control, o los valores representados por un material de medida y los correspondientes valores conocidos como patrones de referencia. Deben establecerse los límites de aceptabilidad para los resultados de las mediciones. La calibración debe cubrir al menos las condiciones de trabajo a ser utilizadas. (INVIMA, 2016)

Calificación: Acción de comprobación que cualquier instalación, sistemas y equipos trabajan correctamente y en realidad conducen a resultados esperados. El significado del término "validación" es ocasionalmente extendido para incorporar el concepto de calificación. (INVIMA, 2016)

Centro de distribución o CEDI: Espacio físico en el cual se almacenan materiales y productos para su distribución a comercios o industrias de diversos tamaños. Por lo general, son 7 las operaciones que se realizan en un CEDI; 1) recibo y descargue, 2) movimiento y almacenamiento, 3) recogida (order pickung), 4) empaque y cargue, 5) Mantenimiento, seguridad y sanidad, 6) control de vehículos (recibo y despacho) y 7) manejo de devoluciones. Cuenta con sistemas especiales de control ambiental, en ocasiones refrigeración o aire acondicionado. Adaptado de (Posada, 2011)

Contaminación: La introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o biológica, o de material externo, dentro o sobre la materia prima, o producto intermedio durante la producción, muestreo empaque o reempaque, almacenamiento o transporte. (INVIMA, 2016)

Contaminación cruzada: Contaminación, de una materia prima, producto intermedio o producto terminado con

otro material de partida o producto durante la producción. (INVIMA, 2016)

Cuarentena: Estado en el cual, materias primas o empaques, productos intermedios, gráneles, o productos terminados son aislados físicamente o por algún otro medio efectivo mientras se toma decisión de su liberación, rechazo o reproceso. (INVIMA, 2016)

Envase y Empaque: Todas las operaciones, incluyendo el llenado y etiquetado, por los que un lote de producto a granel debe pasar para convertirse en producto terminado. El llenado de un producto estéril bajo condiciones asépticas o un producto destinado a ser esterilizado finalmente, no deberá normalmente ser considerado parte del empaque. (INVIMA, 2016)

Esclusa: Un espacio cerrado, con dos o más puertas, las cuales están interpuestas entre dos o más cuartos, por ejemplo con diferentes grados de limpieza, con el propósito de controlar el flujo de aire entre estos cuartos cuando es necesario acceder a estos. Una esclusa está diseñada para ser usada ya sea por personal, elementos o equipos. (INVIMA, 2016)

Especificaciones: Una lista detallada de requerimientos con los cuales deben estar conformes los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Sirven como base para la evaluación de la calidad. (INVIMA, 2016)

Excipiente Farmacéutico: Sustancias, aparte del principio activo, que se encuentran en una forma de dosificación, las cuales se han evaluado de manera apropiada en su seguridad y que se incluyen en un sistema de suministro de fármacos para ayudar en su procesamiento o manufactura, para proteger, apoyar y mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad o la aceptabilidad por el paciente, para apoyar en la identificación del producto, para mejorar cualesquier otros atributos de seguridad y efectividad de la forma de dosificación, durante su almacenamiento y durante su uso. (Villafuerte Robles, 2011)

Fabricante: Compañía que lleva a cabo operaciones tales como producción, empaque, re-empaque, etiquetado, re-etiquetado de medicamentos. (INVIMA, 2016)

Farmacia Galénica: La farmacia galénica es una de las ciencias farmacéuticas que se encarga de la transformación de drogas

y principios activos en medicamentos con una forma farmacéutica determinada, la cual permite su fácil administración y asegura que proporcionen una adecuada respuesta terapéutica. (Chávez, 2014)

Higroscópico: Que tiene higroscopicidad. (RAE, 2017)

Higroscopicidad: Propiedad de algunas sustancias de absorber y exhalar la humedad según el medio que se encuentran. (RAE, 2017)

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) - Principio Activo ó API (active pharmaceutical ingredient): Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica, y que cuando se utiliza así, se transforma en un ingrediente activo de esa forma de dosificación. Dichas sustancias son destinadas a inducir actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad o para afectar la estructura y funcionamiento del cuerpo. (INVIMA, 2016)

Lote: Una definida cantidad de materia prima, material de envasado, o producto procesado en un proceso simple o en una serie de procesos de tal manera que se espera que sea homogéneo. En algunas ocasiones será necesario dividir el lote en sub lotes, los cuales luego serán integrados para formar un lote final homogéneo. En el caso de una esterilización terminal, el tamaño del lote será determinado por la capacidad de la autoclave. En manufactura continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por su establecida homogeneidad. El tamaño del lote puede ser definido ya sea como una cantidad fija o como la cantidad de producida en un intervalo de tiempo. (INVIMA, 2016)

Manufactura: Todas las operaciones de compra de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de un producto farmacéutico y sus respectivos controles. (INVIMA, 2016)

Materia Prima: Cualquier sustancia de una calidad definida usada en la producción de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envase y empaque.

Validación: Acción de comprobar, en concordancia con los principios de las BPM, que cualquier procedimiento, proceso,

equipo, material, actividad o sistemas realmente conduce a los resultados esperados. (INVIMA, 2016)

Material de envase y empaque: Cualquier material, incluido material impreso, empleado en el envase y empaque de un producto farmacéutico, pero excluyendo cualquier embalaje exterior utilizado para transporte o envío. Los materiales de envase y empaque se conocen como primarios o secundarios de acuerdo así estos estarán destinados a estar o no, en contacto directo con el producto. (INVIMA, 2016)

Operación Crítica: Toda operación que durante el proceso que pueda causar variación en la calidad del producto farmacéutico. (INVIMA, 2016)

Optimización: Selección del mejor elemento bajo un criterio definido de un grupo de alternativas disponibles. Adaptado de (Le Roux, 2009)

Potencia: Nivel de concentración de la sustancia, especialmente aquellas con acción farmacológica, está directamente relacionado con la pureza del material. Se realizan este análisis para proporcionar un resultado exacto que permita una declaración precisa sobre el contenido en una muestra. Adaptado de (ICH, 2005)

Producción: Todas las operaciones involucradas en la preparación de medicamentos, desde la recepción de materiales, como el procesado, envase, empaque y re empaque, etiquetado y re etiquetado, hasta la obtención del producto final. (INVIMA, 2016)

Producto farmacéutico: Cualquier material o producto destinado para uso humano o veterinario, presentado en su forma de dosificación final, o como material de partida para su uso en dicha forma de dosificación final, que está sujeto a controles por parte de la legislación farmacéutica en el estado importador o estado exportador. (INVIMA, 2016)

Re-cálculo por potencia: Ajuste que se realiza por adición de material para alcanzar el nivel requerido en una formulación farmacéutica. Adaptado de (ICH, 2005)

Tasa de Flujo o producción (flow rate) / Throughput: Número de unidades que fluyen a través de un proceso por unidad de tiempo. (Alvarez, 2011)

BIBLIOGRAFÍA

- The United States Pharmacopeial Convention; USP. (2012). *U.S. Pharmacopeia 35th Revision*; pp. 840. Rockville.
- Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT. (1992). *Decreto No. 150 de 1992. Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos*. Argentina: Ámbito de aplicación. Disposiciones generales. Capítulo III. Producción, elaboración y fraccionamiento de drogas y medicamentos.
- Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT. (2009). *Disposición No. 2819/2009 - Lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos*. Argentina: Anexo VI. Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos. Numeral 16 Agentes, Corredores, Comerciantes, Distribuidores, Y Reacondicionadores.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . (2001). *Anexo 17: Liberación paramétrica* . Madrid: Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario.
- Bastogne, T. (2017). *Quality-by-Design of Nano-Pharmaceuticals - A State of the Art*. Nancy, France: Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine.
- Benton, W., & Shin , H. (1998). Manufacturing planning and control: The evolution of MRP and JIT integration. *European Journal of Operational Research* 110 (1998) 411~140 .
- Blackstone, J. H. (2013). APICS Dictionary: The Essential Supply Chain.
- Comisión Europea. (2013). *Prácticas correctas de distribución de medicamentos para uso humano*. Diario Oficial de la Unión Europea - Comunicaciones procedentes de las instituciones, órganos y organismos de la unión europea.
- Craig, A. (2006). *FMEA: A Risk-Based Approach to Sterility Assurance*. Monsanto Co.
- Departamento Nacional de Planeación, D., & Dirección de Estudios Económicos, D. (2003). *Análisis de la cadena productiva de farmacéutico y productos*. Bogotá.
- Departamento Nacional de Planeación, DNP; Dirección de Estudios Económicos, DEE. (2017). *Principales variables cadena Industria Farmacéutica (2012-2016)*. Bogotá: <https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Desarrollo%20Empresarial/Farmacautica.zip>.
- European Comission. (2014). *The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practices. Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. Ares(2014)267428*. Brussels: Health and Consumers Directorate-General; Eudralex.
- European Medicines Agency, EMA. (2012). *Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)* . London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) .
- European Medicines Agency; EMA. (2014). *Reglamento Delegado (UE) No. 1252/2014 de la Comisión Europea*. Bruselas: Diario Oficial de la Unión Europea.
- Felton, L. A. (2012). *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Albuquerque, NM, USA : Pharmaceutical Press - Edited.
- Gansterer, M. (2015). Aggregate planning and forecasting in make-to-order production systems. *Int. J. Production Economics*, 521 - 523.
- Greb, E. (02 de Marzo de 2009). *Is JIT Manufacturing the Right Prescription?* Obtenido de Pharmtech: <http://www.pharmtech.com/jit-manufacturing-right-prescription?id=&sk=&date=&pageID=1>

- Hernandez, S. (2010). *Propuesta de un manual para la evaluación de proveedores de materias primas para la industria farmacéutica*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia.
- Hlinak, A. J., Kuriyan, K., Morris, K. R., Reklaitis, G. V., & Basu, P. K. (2006). *Understanding critical material properties for solid dosage form design*. Chicago: Journal of Pharmaceutical Innovation.
- Hussein, Z. (15 de Julio de 2014). *Defining Critical Quality Attributes in the Pharmaceutical Manufacturing Process*. Obtenido de <http://www.gxp-cc.com>: <http://www.gxp-cc.com/news/fda-european-regulations-for-life-sciences/2014/07/15/defining-critical-quality-attributes-in-the-pharmaceutical-manufacturing-process/>
- International Council for Harmonisation, ICH. (2005). *Quality risk management Q9*. Ginebra: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
- INVIMA. (2016). *Resolución 1160*. Bogotá: MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
- Ismael Rafols, M. M.-R. (2012). Big Pharma, little science? A bibliometric perspective on Big Pharma's R&D decline. *Technological Forecasting & Social Change*.
- John V. Gray, A. V. (2011). Quality risk in offshore manufacturing: Evidence from the pharmaceutical. *Journal of Operations Management*.
- Kaplinsky, R. &. (2001). A handbook for value chain research. *Ottawa, Canada: International Development Research Centre*.
- Ku, M. S. (2015). Recent trends in specialty pharma business model. *Savior Lifetech Corporation, No. 29, Ke-jhong Road, Chunan, Miaoli 35053, Taiwan*.
- LOCH, C. (1998). Operations Management and Reengineering. *European Management Journal Vol. 16, No. 3*, pp. 306-317.
- MINCIT, M. d. (2011). *Decreto número 4927*. Bogotá, Colombia.
- MINCIT, M. d. (2015). *Decreto número 1625 de comercio exterior*. Bogotá.
- Ministerio de Salud y Protección Social, M. (1995). *DECRETO NÚMERO 677*. Bogotá: Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos y Preparaciones Farmacéuticas.
- Mohan, S. (2015). Institutional Change in Value Chains: Evidence from Tea in Nepal. *Elsevier Ltd., World Development Vol. 78*, pp. 52-65, 2016.
- Mora, C. E. (2009). "Nuevos enfoques" de las Buenas Prácticas de Manufactura. Bogotá: Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. Vol. 38 (1), pp. 50-51.
- Moreton, C. (2010). *Functionality and Performance of Excipients in a Quality-by-Design World*. American Pharmaceutical Review.
- Moustakis, D. V. (2000). *Materilas Requirements Planning - MRP*. Report produced for the EC funded project: Technical University of Crete.
- Ö. Öztürkog̃lu, K. G. (2013). *A constructive aisle design model for unit-load warehouses with multiple pickup and deposit points*.
- Ph. Eur 6th Ed, 5.1.1. (s.f.). *European Pharmacopoeia*. European Directorate for the Quality of Medicines; EDQM.
- Phillips, N. (2007). Weighing and Dispensing: Do it Right. *Pharmaceutical Manufacturing*, CH2M Hill Lockwood Greene - nick.phillips@ch2m.com.
- Ramos, A., Sanchez, P., Ferrer, J. M., Barquín, J., & Linares, P. (2010). MODELOS MATEMÁTICOS DE OPTIMIZACIÓN. *Escuela Tecnica Superior de Ingeniería - Departamento de Organización Industrial*.
- Ranjitha, V. K. (2015). Business Models and Competitive Advantage. *FIFTH INTERNATIONAL CONFERENCE ON MARKETING AND RETAILING*. Manipal-576 104, India: School of Management, Manipal University.
- Rowe, R., Sheskey, P., & Owen, S. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients FIFTH EDITION*. Publications division of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain: Pharmaceutical Press.
- Stadtler, H. (2004). Supply chain management and advanced planning--basics, overview and challenges. *European Journal of Operational Research*, 579.
- Tait, K. (2001). INDUSTRIA FARMACEUTICA. En G. d. España, *ENCICLOPEDIA DE SALUD Y SEGURIDAD EN EL TRABAJO - Volúmen III* (págs. Parte XII - Cap. 79.13). España: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- U.S. Food and Drug Administration; FDA. (2010). *Submission of Documentation in Applications for Parametric Release of Human and Veterinary Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat Processes*. Guidance for Industry.
- U.S. Food and Drug Administration; FDA. (2016). *Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients 5, 37 - 41*. U.S. Department of Health and Human Services; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).
- Vallejo, B., & Hernández, S. C. (2010). *PROPUESTA DE UN MANUAL PARA LA EVALUACIÓN DE PROVEEDORES DE MATERIAS PRIMAS PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia.
- Vallejo, B., Torres, N., Rivera, J., Carvajal, M., & Bolívar, D. (2007). *Estudio descriptivo de los subsectores productores y comercializadores de medicamentos y fitoterapéuticos en Bogotá*. Bogotá: Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. Vol. 36 (2), 175-191, 2007.
- White, R. E., & Prybutokb, V. (2000). The relationship between JIT practices and type of production system. *Omega, The international Journal of Management Science*.
- World Health Organization. (2015). *General guidance on hold-time studies*. Technical Report Series No. 992.
- World Health Organization, WHO. (1992). *Informe 32 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N. 823, Anexo 1) 18, 50-52*. Ginebra: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas.
- World Health Organization, WHO. (1999). *Technical report series - Annex 5 - supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients*. Good Manufacturing Practices.
- World Health Organization, WHO. (2007). *Quality assurance of pharmaceuticals*. Switzerland: Good Manufacturing practices and inspection.
- World Health Organization; WHO. (2011). *WHO technical report series 961 - Forty-fifth report- Annex 9*. Ginebra: Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - WHO Press - pp. 324-372.
- World Health Organization; WHO. (2015). *WHO technical report series 992. Forty-ninth report- Annex 9*. Ginebra: Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, WHO Press, pp. 88 - 89.

