



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

“IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL (HACCP) Y SU INTEGRACIÓN AL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DEL LABORATORIO NEOFÁRMACO DEL ECUADOR CIA. LTDA.”

Trabajo de Titulación

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar por el grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR/ES: ESTEBAN ANDRES ALMEIDA VIANA

GABRIELA MICHELLE ALTAMIRANO GAMBOA

DIRECTOR: BQF. DIEGO VINUEZA TAPIA M.Sc.

Riobamba – Ecuador

2021

© 2021, Esteban Andres Almeida Viana y Gabriela Michelle Altamirano Gamboa

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Nosotros, Esteban Andres Almeida Viana y Gabriela Michelle Altamirano Gamboa, declaramos que el presente trabajo de titulación es de nuestra autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autores asumimos la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación; El patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 31 de marzo de 2021.



Esteban Andres Almeida Viana

CI: 060503476-8



Gabriela Michelle Altamirano Gamboa

CI: 180212433-7

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del trabajo de titulación certifica que: El trabajo de titulación: Tipo: Proyecto de Investigación, “**IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL (HACCP) Y SU INTEGRACIÓN AL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DEL LABORATORIO NEOFÁRMACO DEL ECUADOR CIA. LTDA.**”, realizado por los señores: **ESTEBAN ANDRES ALMEIDA VIANA** y **GABRIELA MICHELLE ALTAMIRANO GAMBOA**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Dra. Susana del Pilar Abdo López PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	 Firmado electrónicamente por: SUSANA DEL PILAR ABDO LOPEZ	<u>31-03-2021</u>
BQF. Diego Renato Vinueza Tapia DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	 Firmado electrónicamente por: DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA	<u>31-03-2021</u>
BQF. Gisela Alexandra Pilco Bonilla MIEMBRO DEL TRIBUNAL	 Firmado electrónicamente por: GISELA ALEXANDRA PILCO BONILLA	<u>31-03-2021</u>

DEDICATORIA

Queremos dedicar este logro implícito de grandes sentimientos y esfuerzo a los autores de nuestras vidas "*Patricio Almeida y Patricia Viana*" "*Gabriel Altamirano y Jacqueline Gamboa*", quienes día a día labran nuestro camino, cimentando grandes valores y enseñándonos el significado de la vida, permitiéndonos crecer como seres humanos y profesionales. A los vínculos irrompibles de la vida, nuestros hermanos "*Gabriela Almeida*" "*Bryan Altamirano*" por ser nuestro apoyo y fuente de inspiración. A aquellos seres que físicamente ya no están con nosotros pero que, sin embargo, constituyen nuestros ángeles de la guarda, nuestros abuelitos. A "*Nicole Poveda*" "*Alexis Villarroel*" por acompañarnos en este arduo camino, siendo nuestros confidentes y brindarnos su tiempo y cariño. Finalmente, a Dios y a la vida por permitir que hoy estemos en donde estamos y podamos alcanzar todo aquello que un día soñamos.

AGRADECIMIENTO

Nos es grato agradecer a Dios por bendecir cada segundo de nuestras vidas y concedernos fuerza, fortaleza y sabiduría para enfrentar cada obstáculo y así forjar nuestro destino, sin impedir que dejáramos de soñar y alcanzar una de las metas que algún día nos propusimos.

A los seres más sublimes del planeta, nuestros padres "*Patricio Almeida y Patricia Viana*" "*Gabriel Altamirano y Jacqueline Gamboa*" quienes pusieron su plena confianza en nosotros y nos brindan su apoyo incondicional, nos enseñan a ser perseverantes y constituyen el pilar fundamental de nuestras vidas. Así también, a nuestros hermanos "*Gabriela Almeida*" "*Bryan Altamirano*" y como no a los hermanos que nos dio la vida, nuestros amigos.

Al Laboratorio Neofàrmaco del Ecuador Neofàrmaco Cia Ltda., institución con gran prestigio, por darnos apertura para desarrollar nuestro trabajo de titulación y habernos facilitado los medios y la información necesaria para que este se llevara a cabo.

Finalmente, queremos extender nuestro grato agradecimiento al BqF. Carlitos Pazmiño Msc, por ser nuestro mentor y brindarnos parte de sus conocimientos y apoyo en este extenso camino de aprendizaje.

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xiii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	xiv
RESUMEN.....	xv
SUMMARY.....	xvi
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....	5
1.1 Antecedentes.....	5
1.2 Neofármaco Cia Ltda.	6
1.2.1 <i>Misión</i>	6
1.2.2 <i>Visión</i>	6
1.3 Calidad.....	7
1.3.1 <i>Evolución Cronológica de la Calidad</i>	7
1.4 Gurús de la calidad.....	11
1.4.1 <i>William Edwards Deming:</i>	11
1.4.2 <i>Joseph Juran:</i>	11
1.4.3 <i>Philip B. Crosby:</i>	12
1.4.4 <i>Otros autores:</i>	12
1.5 Definición de calidad.....	13
1.6 Importancia de calidad.....	13
1.7 Calidad en la industria farmacéutica.....	14
1.8 Sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control.....	15
1.8.1 <i>Origen del sistema HACCP</i>	15
1.8.2 <i>Características del sistema HACCP</i>	16

1.8.3	<i>Pre-requisitos para implementar un sistema HACCP</i>	16
1.8.4	<i>Principios del sistema HACCP</i>	17
1.9	Base Legal	21

CAPÍTULO II

2.	MARCO METODOLÓGICO	22
2.1	Tipo de investigación	22
2.2	Diseño de la investigación	22
2.3	Localización del estudio	23
2.4	Población de estudio y tamaño de la muestra	23
2.5	Materiales, equipos y reactivos	26
2.5.1	<i>Materiales</i>	26
2.5.2	<i>Equipos</i>	27
2.6	Técnicas de recolección de datos	27
2.7	Metodología de implementación del sistema HACCP	28
2.7.1	<i>Paso 1: Formar el equipo HACCP</i>	28
2.7.2	<i>Paso 2 y 3: Describir el producto y proceso, e identificar el uso previsto</i>	28
2.7.3	<i>Paso 4: Elaborar diagramas de flujo</i>	28
2.7.4	<i>Paso 5: Confirmar in situ el diagrama de flujo</i>	29
2.7.5	<i>Paso 6: Analizar riesgos (Principio 1)</i>	29
2.7.6	<i>Paso 7: Determinar PCC (Principio 2)</i>	30
2.7.7	<i>Paso 8: Establecer límites críticos (Principio 3)</i>	31
2.7.8	<i>Paso 9: Establecer un sistema de control para monitorear los PCC (Principio 4)</i>	31
2.7.9	<i>Paso 10: Establecer acciones correctivas para PCC fuera de control (Principio 5)</i> ...	32
2.7.10	<i>Paso 11: Establecer procedimientos de verificación (Principio 6)</i>	32
2.7.11	<i>Paso 12: Documentar la implementación del sistema HACCP (Principio 7)</i>	33
2.7.12	<i>Integración del sistema HACCP al SGC</i>	34
2.7.13	<i>Nota aclaratoria:</i>	34

CAPÍTULO III

3.	MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	35
----	--	----

3.1	Paso 1: Formación del equipo HACCP	35
3.1	Paso 1: Formación del equipo HACCP	35
3.2	Pasos 2 y 3: Descripción del producto, proceso y su uso previsto	36
3.2.1	<i>Identificación del producto:</i>	36
3.2.2	<i>Descripción del producto</i>	36
3.2.3	<i>Descripción del proceso</i>	37
3.2.4	<i>Determinación del uso previsto</i>	42
3.3	Paso 4: Elaboración del diagrama de flujo	42
3.4	Paso 5: Confirmación in situ del diagrama de flujo	42
3.5	Paso 6: Análisis de peligros y riesgos (Principio 1)	42
3.6	Paso 7: Determinación de PCC (Principio 2)	43
3.7	Pasos 8 y 9: Límites críticos y monitoreo del sistema HACCP (Principios 3 y 4) ...	44
3.8	Paso 10 y 11: Determinación de acciones correctivas y verificación del sistema HACCP (Principios 5 y 6)	45
3.9	Paso 12: Documentación pertinente a la implementación del sistema HACCP (Principio 7)	46
	CONCLUSIONES	82
	RECOMENDACIONES	84
	GLOSARIO	
	BIBLIOGRAFÍA	
	ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-2:	Calificaciones por probabilidad de ocurrencia de peligro.....	29
Tabla 2-2:	Calificaciones por severidad de ocurrencia de peligro.....	30
Tabla 3-2:	Criterios para la determinación de un peligro significativo.....	30
Tabla 1-3:	Miembros del Equipo HACCP.....	35
Tabla 2-3:	Responsabilidades de los miembros del Equipo HACCP.....	36
Tabla 3-3:	Proceso de pesaje.....	37
Tabla 4-3:	Proceso de manufactura.....	38
Tabla 5-3:	Proceso de envasado/sellado.....	40
Tabla 6-3:	Proceso de empaque.....	41
Tabla 7-3:	Análisis de peligros identificados en el proceso de pesaje (MT-NAS-001-A)	52
Tabla 8-3:	Análisis de peligros identificados en el proceso de producción (MT-NAS-001-A)...	55
Tabla 9-3:	Análisis de peligros identificados en el proceso de envasado/sellado (MT-NAS-001-A)	62
Tabla 10-3:	Análisis de peligros identificados en el proceso de empaque (MT-NAS-001-A) ...	66
Tabla 11-3:	Identificación de puntos críticos de control (MT-NAS-001-B)	68
Tabla 12-3:	Determinación de límites críticos y monitoreo de PCC (MT-NAS-002-A)	71
Tabla 13-3:	Acciones correctivas y verificación de PCC (MT-NAS-001-B)	73
Tabla 14-3:	Implementación de PCC en el proceso de pesaje.....	76
Tabla 15-3:	Implementación de PCC en el proceso de manufactura.....	77
Tabla 16-3:	Implementación de PCC en el proceso de envasado/sellado.....	80
Tabla 17-3:	Implementación de PCC en el proceso de empaque.....	81

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1:	Evolución conceptual de la calidad.....	10
Figura 1-2:	Metodología empleada en la implementación del sistema HACCP en el LABORATORIO NEOFÁRMACO Cía. Ltda.....	25
Figura 2-2:	Mapa de ubicación del LABORATORIO NEOFÁRMACO Cía. Ltda.....	25
Figura 3-2:	Árbol de decisiones.....	31

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-3: Diagrama de flujo: Multivitamínico.....	51
---	----

ÍNDICE DE ANEXOS

- ANEXO A:** ANÁLISIS DE RIESGO.
- ANEXO B:** CHECK LIST DE VERIFICACIÓN.
- ANEXO C:** FIRMAS DE VERIFICACIÓN IN SITU DEL DIAGRAMA DE FLUJO DEL MULTIVITAMÍNICO.
- ANEXO D:** FORMATO DE VERIFICACIÓN Y MONITOREO DE PCC.
- ANEXO E:** RUTA DE FABRICACIÓN.
- ANEXO F:** FIRMAS DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO PRO-AS-HACCP-001.
- ANEXO G:** FIRMAS DE APROBACIÓN DEL POE “HACCP ANALISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL”.
- ANEXO H:** INFORME DE TERMODEGRADACIÓN DE VITAMINAS DEL MULTIVITAMÍNICO POR INCIDENCIA DEL TÚNEL DE CALOR EN EL PROCESO DE EMPAQUE.

ÍDICE DE ABREVIATURAS

HACCP Sistema de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control

SGC Sistema de Gestión de Calidad

PCC Punto Crítico de Control

MP Materia prima

BPM Buenas Prácticas de Manufactura

ARCSA Agencia Nacional de Regulación y Control Sanitario

OMS Organización Mundial de la Salud

TOC Carbono Orgánico Total

MO microorganismos

PPB Partes por Billón

UFC Unidades formadoras de colonias

POE Procedimiento Operativo Estándar

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo de investigación fue implementar el Sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP) e integrar al Sistema de Gestión de Calidad del Laboratorio Neofármaco del Ecuador CIA. Ltda. en el periodo Agosto 2020 – Enero 2021. Se realizó el POE-NAS-055, en el cual se detallaron los 7 principios establecidos en el anexo 7 del informe 37 de la Organización Mundial de la Salud. Se llevó a cabo la implementación a través del empleo de 12 pasos. Se conformó un equipo multidisciplinario HACCP, formado por gerencia general, jefaturas, representante técnico y tesisistas. Se describió el producto, proceso y uso previsto del producto, en base al protocolo de pesaje, manufactura, envasado/sellado, empaque e información de la ficha técnica y registro sanitario. Se elaboró el diagrama de flujo a través del empleo de Microsoft Visio y se verificó in situ el mismo. Se analizaron peligros físicos, químicos y biológicos en cada etapa de proceso, a través del empleo de la matriz de fallo y error (MT-NAS-001), y en base a esta información se identificaron puntos críticos de control (PCC), mediante el empleo del árbol de decisiones. Se establecieron límites críticos cualitativos y cuantitativos para cada PCC (MT-NAS-002). Se estableció un sistema de monitoreo de PCC, bajo el formato F-AS-031 y la MT-NAS-002. Finalmente, se establecieron acciones correctivas inmediatas y procedimientos de verificación para cada PCC identificado, en la MT-NAS-002. Toda la información recabada, se documentó en el PRO-AS-HACCP-001 y la integración del Sistema HACCP al Sistema de Gestión de Calidad de la empresa, se llevó a cabo a través de la implementación de PCC HACCP al proceso de fabricación del medicamento, así como el anexo de registros HACCP (F-AS-031 y R-AS-058) al historial del lote. En conclusión, se determinaron 65 peligros, de los cuales 9 fueron PCC HACCP.

Palabras clave: <SISTEMA DE ANÁLISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL (HACCP)>, <SIETE PRINCIPIOS>, <PELIGROS>, <PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL>, <LÍMITES CRÍTICOS>, <MONITOREO>, <ACCIÓN CORRECTIVA>

LUIS
ALBERTO
CAMINOS
VARGAS

Firmado digitalmente por LUIS
ALBERTO CAMINOS VARGAS
Nombre de reconocimiento
(DN): c=EC, l=RIOBAMBA,
serialNumber=0602766974,
cn=LUIS ALBERTO CAMINOS
VARGAS
Fecha: 2021.04.13 16:30:00
-05'00'



0995-DBRAI-UTP-2021

SUMMARY

The objective of this research work was to implement the Hazard Analysis and Critical Control Points System (HACCP) and integrate the Quality Management System of the laboratory Neofármaco del Ecuador Co. Ltd. In the period August 2020 - January 2021. POE-NAS-055 was carried out, in which the 7 principles established in Annex 7 of Report 37 of the World Health Organization were detailed. The implementation was carried out through the use of 12 steps. A multidisciplinary HACCP team was formed, composed of general management, heads, technical representative and thesis students. The product, process and intended use of the product was described, based on the protocol of weighing, manufacturing, packaging / sealing, packaging and information from the technical sheet and sanitary registration. The flowchart was developed using Microsoft Visio and verified on site. Physical, chemical and biological hazards were analyzed at each stage of the process, through the use of the failure and error matrix (MT-NAS-001), and based on this information, critical control points (CCP) were identified through the use of the decision tree. Qualitative and quantitative critical limits were established for each CCP (MT-NAS-002). A CCP monitoring system was established, under the format F-AS-031 and MT-NAS-002. Finally, immediate corrective actions and verification procedures were established for each identified CCP, in MT-NAS-002. All the information collected was documented in PRO-AS-HACCP-001 and the integration of the HACCP System to the company's Quality Management System was carried out through the implementation of CCP HACCP to the drug manufacturing process, as well as the annex of HACCP records (F-AS-031 and R-AS-058) to the batch history. In conclusion, 65 hazards were determined, of which 9 were CCP HACCP.

Keywords: <HAZARD ANALYSIS AND CRITICAL CONTROL POINT SYSTEM (HACCP)>, <SEVEN PRINCIPLES>, <HAZARDS>, <CRITICAL CONTROL POINTS>, <CRITICAL LIMITS>, <MONITORING>, <CORRECTIVE ACTION>

INTRODUCCIÓN

El Sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP), nace en la década de los 50, a partir de las teorías de gerencia de calidad, instauradas por W.E. Deming, y otros profesionales colaboradores. Pero, no es hasta 1960 que se desarrolla el concepto de HACCP, resultado del trabajo conjunto entre la compañía Pillsbury, el Ejército de los Estados Unidos y la Administración Nacional de Aeronáutica y del Espacio (NASA), con la finalidad de producir alimentos inocuos a través de un programa con «cero defectos». Es así, que los resultados obtenidos en la industria alimenticia han dado paso a la implementación de este sistema en otras industrias dedicadas a elaborar productos de consumo humano, como la industria farmacéutica, en la que la calidad de los fármacos no pueden ser evaluada directamente por los consumidores (Arispe y Tapia, 2007: p.110).

Este sistema con base científica y sistemática fue diseñado para controlar procesos de producción, basándose en siete principios y conceptos preventivos, a través de la identificación de nuevos puntos críticos de control (PCC), a más de los que ya han sido establecidos en las directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM); enfocándose en dos elementos primordiales: evitar la contaminación, así como errores y confusiones. Permitiendo adoptar medidas que garanticen un control eficiente y exhaustivo, a través del fortalecimiento de los sistemas de gestión de calidad (Valdeiglesias, 2014, p.1).

El Laboratorio Neofármaco comprometido con la comunidad, no solo se preocupa por la elaboración de medicamentos, sino también de contribuir con el desarrollo profesional de los estudiantes de educación superior; aportando con el crecimiento de la investigación, mediante el vínculo universidad-empresa. Lo cual viabiliza que este proyecto se lleve a cabo y cuente con los recursos técnicos, materiales y humanos necesarios para la implementación del sistema HACCP, con fin de aportar en la mejora continua de la empresa, en un mundo competitivo basado en calidad (Neofármaco, 2012, p.1).

La implementación se llevará a cabo por un equipo interdisciplinario HACCP, el cual se registrará en el informe externo: “Requisitos y procedimientos para la Obtención, Renovación, Ampliación, Inclusión de formas farmacéuticas o Modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos Nacionales” instaurado por la ARCSA, en

armonía con los siete principios establecidos en el anexo 7 del informe 37 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre “Aplicación del Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP) metodología para productos farmacéuticos” (ARCSA, 2019; OMS, 2003).

Se iniciará con la recopilación de la descripción completa del producto y del proceso, lo cual permitirá estructurar diagramas de flujo a través de la utilización de Microsoft Visio. Posteriormente, se identificarán peligros y se determinarán PCC mediante el empleo del árbol de decisiones y matrices de fallo y error, a fin de establecer límites críticos. Por último, se desarrollarán pruebas de desafío anuales, con el objetivo de verificar y monitorear la eficacia y eficiencia del sistema implementado; toda la información recabada será documentada (OMS, 2003; Manjeet et al., 2018).

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la globalización de la economía y el comercio internacional de las industrias farmacéuticas son cada vez más exigentes, por cuanto el ámbito de la calidad se ha elevado considerablemente, constituyendo la cadena de producción un factor determinante. Por lo cual, resulta imprescindible obtener productos que satisfagan las necesidades del consumidor, a través del empleo de los diferentes modelos de gestión, como el Sistema de Gestión de Calidad. (González y González, 2008: p.2). Por tal razón las industrias farmacéuticas, los organismos de control, las universidades y otras entidades buscan constantemente implementar nuevas herramientas, como el Sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP), que complementen y fortalezcan los sistemas de gestión de calidad, a través de la actualización de normativas vigentes tales como: Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), Normativas ISO 9001, entre otras. Por tal razón el sistema HACCP, nace a partir de las teorías de gerencia de calidad y como una extensión natural de las BPM (Dahiya et al., 2007: p.96).

En el 2018 la Agencia Nacional de Regulación y Control Sanitario (ARCSA), acopla a su normativa el informe 37 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre “Aplicación del Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP) metodología para productos farmacéuticos” determinada en el Anexo 7, el cual tiene como objetivo principal gestionar de forma eficiente los

riesgos inherentes a toda la producción farmacéutica (ARCSA, 2019: p.7). Con la finalidad de identificar peligros específicos en las distintas etapas de proceso, reducir los riesgos a un nivel aceptable o eliminarlos, diferenciar PCC y desarrollar acciones correctivas apropiadas que permitan controlar y garantizar, de ese modo, la seguridad y eficacia de los medicamentos (Harris, 2012: p.773).

El sistema HACCP tiene como finalidad beneficiar a industrias farmacéuticas y a consumidores, ya que se centra en la prevención antes que en la aplicación de acciones correctivas en el producto final (OMS, 2003; Bansal et al., 2013). Es así que, el presente trabajo de investigación permitirá implementar el sistema HACCP en el Laboratorio Neofármaco a través de la aplicación de principios establecidos por la OMS. Con el fin de robustecer los procesos de gestión de calidad, elevar el nivel de control y prevención en los procesos de manufactura.; facilitando la exportación de los productos hacia países que compartan una legislación similar que aseguren mejores precios y rendimientos (OMS, 2003; Haleem et al., 2015).

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general

Implementar el Sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP) e integrar al Sistema de Gestión de Calidad del Laboratorio Neofármaco del Ecuador CIA. Ltda. en el periodo Agosto 2020 – Enero 2021.

Objetivos específicos

- Analizar peligros físicos, químicos y biológicos presentes en cada etapa de producción.
- Identificar puntos críticos de control (PCC) a través del empleo del árbol de decisiones, en cada etapa del proceso de manufactura.
- Establecer acciones correctivas inmediatas para cada PCC fuera de especificación.
- Desarrollar Protocolos de Implementación del Sistema HACCP por producto.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1 Antecedentes

La información referente a la aplicación del sistema HACCP en industrias farmacéuticas a nivel internacional es limitada, pues forma parte de datos confidenciales de cada industria. Por tal razón, en países de primer mundo como Estados Unidos, Japón y miembros de la Unión Europea existe una gran cantidad de artículos que explican las pautas y etapas en general, pero que carecen de descripciones aplicativas de las mismas (Haleem et al., 2015: p.465). De este modo, en el artículo “Sistema HACCP de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control” establecieron pautas que facilitan la implementación del sistema HACCP, basado en siete principios (Ibrahim et al., 2016: pp.176-182).

Sin embargo, Orlenko y Yaconvenko (2020, p.24) en el artículo “Uso del método HACCP en la gestión de riesgos de calidad en la producción de gel oromucosal” centraron su estudio en la aplicación del sistema HACCP para evaluar y gestionar los riesgos de la elaboración de un nuevo medicamento “gel combinado para el tratamiento de enfermedades infecciosas de la membrana mucosa de la boca y las encías”, constituyendo el árbol de decisiones, la herramienta fundamental para la implementación del sistema HACCP, junto con la aplicación consecutiva de los siete principios.

A nivel de Latinoamérica se han desarrollado dos trabajos de titulación, los cuales siguen la metodología establecida por la OMS, basada en la aplicación secuencial de siete principios distribuidos en 12 etapas. Es así, que Romero (2013, pp.39-41) en su trabajo de titulación “Elaboración de una guía para la aplicación del análisis de peligros, puntos críticos de control y la administración de riesgos en la fabricación de tabletas de paracetamol a nivel de planta piloto” realizado en la ciudad de México, se basó en una metodología aplicativa a partir de los siete

principios de las HACCP. De igual manera Lemus (2004, pp.10-17), en su investigación “Diseño de un sistema HACCP para un fármaco específico, dirigido a laboratorios farmacéuticos salvadoreños”, utilizó la misma metodología. No obstante, a nivel nacional, no se encontraron tesis o artículos científicos referentes a la implementación del sistema HACCP en industrias farmacéuticas.

1.2 Neofármaco Cia Ltda.

Laboratorio Farmacéutico ambateño fundado en el año 1969 por el Dr. Rodrigo Armando Peña Pazmiño, Doctor Químico Farmacéutico junto con su esposa Señora Sylvia Ortega de Peña. Mismo que nace con la ideología de “*Proveer salud a la comunidad con productos farmacéuticos de la más alta calidad, excelente presentación y a precios razonables en el mercado*”. Cuenta con una excelente trayectoria de 50 años en el mercado farmacéutico del Ecuador (Neofármaco, 2012, p.1).

El laboratorio cuenta con tres áreas: área de sólidos, semisólidos y líquidos no estériles. Además, posee instalaciones con tecnología de punta que permiten elaborar una alta gama de formas farmacéuticas, cosméticos, productos naturales y suplementos alimenticios. Está certificado con Buenas Prácticas de Manufactura, reconocidas a nivel nacional e internacional, que garantizan la calidad, eficacia y seguridad de estas (Neofármaco, 2012, p.1).

1.2.1 Misión

“Elaborar y comercializar productos farmacéuticos, naturales y cosméticos que cumplan con las más estrictas normas de calidad, producidos con las mejores materias primas e insumos a nivel mundial, con excelentes presentaciones y a precios razonables en el mercado” (Neofármaco, 2012, p.1).

1.2.2 Visión

“Convertirnos en una empresa LÍDER a nivel nacional y PARTICIPANTE ACTIVA a nivel internacional con productos farmacéuticos, naturales y cosméticos, que se integren y se adapten a las exigencias de los mercados” (Neofármaco, 2012, p.1).

1.3 Calidad

1.3.1 Evolución Cronológica de la Calidad

A lo largo de la historia, se ha determinado que la calidad ha existido como un elemento inherente al ser humano, desde el inicio de las civilizaciones. En las cuales, el término calidad como tal no era conocido, sin embargo, existen indicios que corroboran su aplicación. Es así que, a través del largo proceso evolutivo el hombre aprendió a diferenciar los productos que consumía, distinguiendo lo bueno de lo perjudicial para su salud. Además, nació el interés por desarrollar herramientas que facilitaran la obtención de alimentos, construcción de viviendas y vestimenta en poco tiempo y con menor esfuerzo; mismas que con el pasar de los días eran sometidas a modificaciones en función de sus necesidades (Cubillos y Rozo, 2009: p.82).

1.3.1.1 Primeras civilizaciones

Existen pruebas documentadas de la aplicación de la calidad en las primeras civilizaciones; tal es el caso de la antigua Babilonia en el año 1752 a.C, época en la que la calidad de la construcción de casas estaba regida por lo establecido en la regla 229 del Código Hammurabi: “Si un albañil construye una casa para un hombre, y su trabajo no es fuerte y la casa se derrumba matando al dueño, el albañil será condenado a muerte”. Algo semejante ocurre con los fenicios, quienes usaban un sistema de acción correctiva a fin de eliminar la repetitividad de errores, basada en el corte de manos de aquellos que hacían productos defectuosos (Miranda et al., 2007: pp.1-2).

1.3.1.2 Época Medieval

Esta época se caracteriza por la fabricación de productos a baja escala, por artesanos en pequeños talleres, quienes se encargaban de diseñar y fabricar personalizados, y estaban en contacto directo

con los clientes. Lo cual permitía atender las sugerencias y reclamos en base a las diferentes necesidades, a fin de mejorar los procesos de fabricación y disminuir en lo posible los errores, obteniendo un producto de calidad. Por otro lado, durante el siglo XVII y XVIII se da paso a la producción a gran escala, razón por la cual nace en las grandes ciudades los gremios de artesanos, mismos que establecen especificaciones en cuanto a los materiales y a los procesos de manufactura (Miranda et al., 2007: pp.2-3).

1.3.1.3 Revolución industrial

A finales del siglo XIX se da paso al desarrollo e incorporación de maquinaria en los procesos de manufactura y con ello a la modificación y reestructuración de los talleres; no obstante, el productor seguía en contacto directo con el cliente. Con el pasar del tiempo, la demanda fue incrementando e imposibilitando la comunicación directa entre productor y consumidor (Cubillos y Rozo, 2009: p.83).

Es así que, a inicios del siglo XX nacen las grandes industrias y Frederick W. Taylor plantea la idea sobre “Organización Científica del Trabajo” e introduce la figura de inspector de calidad dentro de las industrias, a fin de identificar los errores más no las causas. Formando así, departamentos de calidad, mismos que se centran únicamente en el producto final; esta etapa constituye el inicio del desarrollo de la calidad, conocida como: Control de Calidad por inspección (Prieto, 2016: pp.15-16).

Además, dividió la planificación, ejecución y el control del proceso de manufactura, provocando un incremento significativo en la productividad y dando paso a la estandarización de condiciones y métodos de trabajo. Sin embargo, estas medidas desencadenaron en un efecto negativo sobre la calidad final del producto (Miranda et al., 2007, p.3).

1.3.1.4 Periodo entreguerras

En los años 20 surge la necesidad del desarrollo de nuevas metodologías para la inspección de la calidad de los productos. Es así que, un equipo de trabajo liderado por Walter A. Shewhart implementa el uso de la estadística como medida de control de calidad de variables del producto,

dando paso al desarrollo de la era del control estadístico de la calidad. Siendo su objetivo, aplicar la estadística de manera eficiente, para mejorar los procesos de manufactura de las distintas líneas, en términos de costo-beneficio, a fin de elevar la productividad y disminuir la ocurrencia de errores. Cabe destacar que Shewhart, a más de instaurar el control de calidad basado en la estadística, desarrolló el ciclo PHVA (planificar, hacer, verificar, actuar) direccionado al marco administrativo (Cubillos y Rozo, 2009: pp.83-87).

1.3.1.5 Década entre los 50 y 80

Tras la culminación de la segunda guerra mundial, Japón busca restablecer su economía y cambiar la ideología de vender productos más baratos, pero de mala calidad como lo hacían durante la guerra. Es por esto que, varios ingenieros japoneses, entre ellos Ishikawa, estudian detalladamente el control estadístico de la calidad produciendo una mejora notoria en la productividad de la economía japonesa. Posteriormente, la Unión de Científicos e Ingenieros Japoneses (JUSE) organizó una serie de conferencias donde el expositor principal fue el profesor Edwuar Deming el cual fortaleció el conocimiento de la calidad mediante el control estadístico (Cubillos y Rozo, 2009: pp.87).

Sin embargo, con el pasar de los años se encontraron distintos problemas en dicha metodología, principalmente en cuanto a la implementación de este por parte de los directivos. La intervención del Dr. Juran, revolucionó la visión de la calidad ante el mundo, pues a través de conferencias destacó la importancia del compromiso de la gerencia, para lograr la calidad, dando origen al concepto de control de calidad total (Cubillos y Rozo, 2009: pp.87).

Es así, que la idea de calidad basada en la inspección cambió a una ideología enfocada en la prevención, teniendo como finalidad identificar y controlar aquellos factores que daban paso a productos defectuosos. Pues, si bien es cierto el esfuerzo puesto por los obreros durante el proceso de manufactura es indispensable, no sería suficiente ante el empleo de materia prima o diseño de procesos de mala calidad, puesto que imposibilitarían la resolución de problemas de efectividad, seguridad o economía (Miranda et al., 2007; Prieto, 2016).

Por otro lado, durante los años 80 se produjo un gran cambio dentro de los mercados, dando paso a una notoria inestabilidad mercantil, lo cual llevó a las industrias a implementar estrategias que consistían en desarrollar productos innovadores, para alcanzar así las necesidades de los clientes. Años después, aparecen las normas ISO 9000 pero no es hasta el año de 1994 que la norma ISO 9001 incorpora la ideología de la prevención durante el proceso y no al producto final; la importancia de esta norma fue tan grande que llegó a tener una importante e indispensable repercusión internacional en el ámbito de la calidad (Cortés, 2017, p.5).

1.3.1.6 Calidad actual

Al finalizar la década de los noventa, factores como la globalización dan paso al origen de la cuarta etapa de calidad, conocida actualmente como mejora continua de la calidad total. En la cual el factor humano, desempeña un rol fundamental en cuanto a la reducción de costos de proceso, esto debido a que con el pasar del tiempo ha ido desarrollando habilidades y destrezas que le permiten trabajar en equipo y resolver problemas (Cubillos y Rozo, 2009: pp.87-88).

El mundo globalizado de la actualidad ha obligado a que las empresas no solo gestionen la calidad de sus productos, sino también la calidad referente a los impactos ambientales y la prevención de los riesgos laborales, aplicando un sistema de gestión integral. A fin de ser competitivas y con ello satisfacer los requerimientos legales, tanto nacionales como internacionales y las demandas cada vez más exigentes de la sociedad (Miranda et al., 2007: pp.6-7).

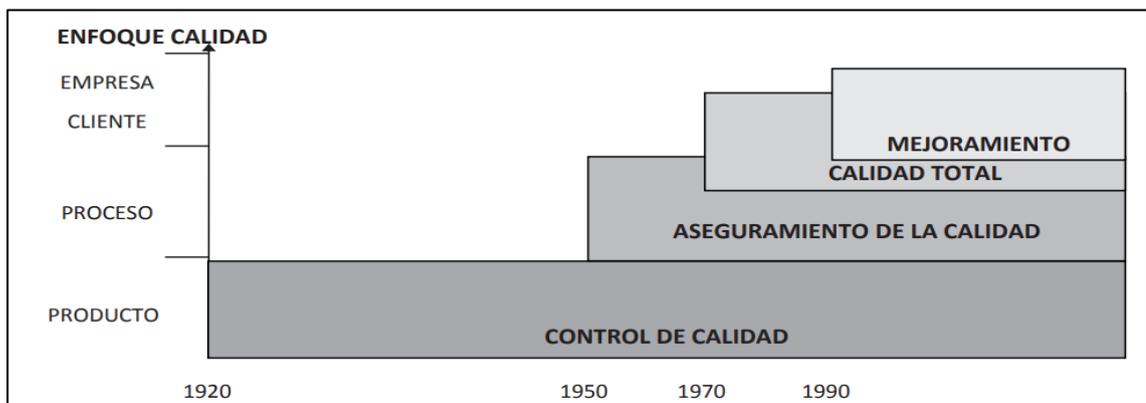


Figura 1-1: Evolución conceptual de la calidad

Fuente: (Miranda et al., 2007: p.48)

1.4 Gurús de la calidad

1.4.1 William Edwards Deming:

El estadounidense W. Edwards Deming, recibió un doctorado en física y tuvo una formación en estadística muy relevante; es un consultor, reconocido a nivel mundial por sus aportes en la mejora de calidad a través del control estadístico, basados en construir y consolidar un sistema que busca la calidad permanente. Revolucionó a gran escala la calidad y productividad de las empresas japonesas, en base a nuevos principios de gestión de calidad, a través de charlas sobre control estadístico de procesos; destacó también, la importancia del liderazgo de gerencia, mejora continua en el desarrollo de procesos y productos, y la relación entre clientes y proveedores (Evans y Lindsay, 2005; Pascal et al., 2010).

Deming, resume sus pensamientos sobre cuestiones de calidad en catorce puntos y considera que la mala calidad de un producto o servicio depende principalmente de la variación; no obstante, puede ser controlada a través del uso adecuado de técnicas estadísticas, para mejorar procesos y alcanzar la calidad. Es así que, redireccionó los pensamientos de la administración e impartió conocimientos sobre la aplicación de las herramientas estadísticas, ratificando su importancia en tareas de diagnóstico y diseño de procesos. Además, dentro de su filosofía sobre calidad, establece que parte de la mejora continua de una empresa, depende de la responsabilidad y compromiso de la alta gerencia (Ojeda y López, 2000; Evans y Lindsay, 2005; Deming, 1989).

1.4.2 Joseph Juran:

Juran fue un reconocido ingeniero electrónico originario de Rumania que residió en Estados Unidos desde temprana edad. Considerado como una de las figuras más icónicas en el ámbito de la calidad empresarial, con importantes aportaciones como la conceptualización del diagrama de Pareto o también conocido como la regla 80/20, la implementación de proyectos enfocados a las áreas críticas en el proceso de elaboración, el análisis en las deficiencias del producto y varios estudios enfocados principalmente en el consumidor, entre otros (Fernández y Ortega, 2008: pp.219-221).

Sin embargo, uno de los más importantes fue el compromiso por parte de la gerencia para mejorar el enfoque hacia las necesidades y exigencias de los clientes. Estableció una de las filosofías más

importantes conocida como “trilogía de la calidad” la cual consta de planificación, control y mejora, teniendo como único objetivo la disminución del costo de la mala calidad. Es así que, la trilogía de la calidad es una filosofía plenamente aplicable en la actualidad, ya que las industrias siguen trabajando para hacer sus productos de mejor manera, más baratos y más rápido, y aunque las estrategias, con el pasar del tiempo van cambiando, el enfoque y la dirección en base a la trilogía es la misma (Gutiérrez, 2010: pp.45-48).

1.4.3 Philip B. Crosby:

Crosby, al igual que otros autores, desempeña un papel importante en la revolución de la calidad, pues la publicación y gran acogida de su libro titulado “Quality is free” (La calidad no cuesta), permitió que directivos de corporaciones estadounidenses tomaran conciencia de la importancia que tiene la calidad, tanto a nivel industrial como empresarial y personal. La filosofía que maneja este gurú de la calidad se basa en dos parámetros: “Absolutos de la administración de la calidad” y los “Elementos fundamentales de la mejora” (Evans y Lindsay, 2005: pp.11-14).

Los absolutos de la administración de la calidad hacen referencia en primera instancia a que, se deben establecer requisitos o especificaciones de calidad, ya que la falta de conformidad (variación de resultados) en un producto, es señal de déficit de calidad. Determina también, que la calidad de un producto o servicio nace en cada una de las áreas que constituyen una empresa, más no en el departamento de calidad. Asimismo, precisa que la implementación de calidad, como tal no tiene costo, lo que tiene costo es no hacer bien las cosas desde el inicio, ya que los gastos derivan en no conformidades. Es así como nace la norma: “Cero defectos”, la cual hace referencia a que la concentración del personal operativo debe estar dirigida a hacer bien las cosas desde la primera vez para evitar defectos, y más no en cómo detectarlos y/o corregirlos (Evans y Lindsay, 2005: pp.11-14).

1.4.4 Otros autores:

Existen otros gurús relevantes de la calidad como Ishikawa mismo que implementó el diagrama de causa y efecto con la finalidad de analizar y establecer todas las causas probables ante un problema establecido. Además, en su libro titulado “¿Qué es el control total de la calidad?” sintetiza

parámetros principales sobre la gestión de la calidad. Por ejemplo, señala una nueva filosofía llamada Control Total de Calidad (CTC) en la que destaca la importancia de objetivos a largo plazo considerando la calidad como el parámetro más importante (Evans y Lindsay, 2005; Fernández y Ortega, 2008).

Por otro lado, Feigenbaum, implementó varios conceptos de calidad, y se le atribuye como el primero en conceptualizar el término “Control Total de Calidad”. Otra de sus grandes ideas fue la introducción del término costos de calidad con la finalidad de evidenciar lo que cuesta la no calidad y los caracteriza en cuatro: costos de prevención, costos de evaluación, costos de fallas internas y costos de fallas externas (Evans y Lindsay, 2005; Fernández y Ortega, 2008).

1.5 Definición de calidad

El término calidad, procede del latín *qualitas-atis*, que quiere decir “propiedad o conjunto de propiedades inherentes de un producto o servicio” (Miranda et al., 2007: pp.7-8). El concepto de calidad ha ido evolucionando con el pasar del tiempo y con el renacimiento de diferentes autores, es así que Edward Deming, considera que la calidad no es otra cosa que alcanzar la mejora continua y que su aplicación conduce a la competitividad y productividad. Mientras tanto, Kaoru Ishikawa define a la calidad, como el valor percibido por el cliente en cuanto a las características, costo y funcionalidad de un producto o servicio. Por otro lado, los pensamientos de Joseph Juran basados en la trilogía de la calidad (comportamiento del producto y ausencia de defectos), permiten conceptualizar a la calidad como la capacidad de un producto o servicio para responder a las necesidades de uso. Finalmente, con la filosofía de Philip Crosby, surgen las no conformidades y con ellas el enfoque de temas de prevención, puesto que relaciona la calidad, con el cumplimiento de requisitos (Escobar y Mosquera, 2013: p.210).

1.6 Importancia de calidad

La importancia de la calidad radica en la competitividad entre las empresas dentro un mundo globalizado, en el cual las exigencias de los clientes crecen con el tiempo, permitiendo ampliar la competitividad tanto a nivel nacional como internacional. Además, la calidad se determina como una condición que debe estar presente en cada servicio, con el objetivo de obtener un mayor

rendimiento productivo y una durabilidad estable en el mercado (Sanabria et al., 2014: p.183). Por otro lado, la calidad a través del tiempo se ha reforzado, evidenciando una importancia notoria dentro de los procesos de producción, un claro ejemplo es el paso de una inspección final en el producto a un control durante todo el proceso, esto ha logrado disminuir costos de producción y tiempo ya que se basa en una ideología preventiva antes que correctiva (Pola, 2009, p.32).

Es así como, las empresas al conocer los beneficios y la importancia de la calidad buscan evidenciar a través de la implementación de sistemas de gestión de calidad para asegurar que los productos cumplan con estándares de calidad, con esto la empresa adquiere distintos beneficios desde la identificación de requisitos y exigencias de los clientes hasta la mejora de competitividad en el mercado nacional e internacional. Posterior a esto, las empresas buscan la certificación del sistema de gestión de calidad con el fin de corroborar el nivel de calidad que dicha empresa ofrece. Estas certificaciones, a lo largo del tiempo, se han convertido en un requisito indispensable para la competitividad en el mercado. Por lo cual, el objetivo primordial de cada empresa es el implantar y certificar un sistema de gestión de calidad y así apoderarse de las ventajas que esté otorga, siendo la certificación ISO 9001 la más importante y popular dentro del mercado productivo (Valenzuela, 2000, pp.1-2).

1.7 Calidad en la industria farmacéutica

Desde décadas anteriores ha existido una fuerte interrelación entre la calidad y la industria farmacéutica, debido a que constituye como uno de los sectores más comprometidos con la sociedad, enfocado en contribuir con la salud y mejora de condiciones de vida. Por lo cual, a partir de los años cincuenta la regulación a nivel organizacional y gubernamental toma fuerza dentro de la industria, provocando un crecimiento en la productividad y competitividad, y convirtiéndola en una de las industrias con más exigencias regulatorias a nivel nacional e internacional (Cárdenas, 2019, pp.133-135).

Cabe destacar que el sistema de gestión de calidad (SGC) es la base fundamental en la industria farmacéutica, pues garantiza que los medicamentos cumplen con estándares de seguridad y eficacia a lo largo de la cadena de producción. Está sujeta a directrices establecidas por las normas ISO 9001, Buenas Prácticas de Manufactura, así como las pautas establecidas por La Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos

farmacéuticos para uso humano (ICH). El objetivo principal que persiguen es alcanzar la calidad y por ende la mejora continua, al cumplir con la reglamentación nacional e internacional (Pinilla, 2019; Abdellah et al., 2015).

Por otro lado, la industria busca constantemente fortalecer su sistema de gestión de calidad a través del empleo de diferentes herramientas. Siendo así que en los últimos años la gestión integral del riesgo enfocado en directrices de la ICH y soportados en los lineamientos establecidos por las BPM ha tomado gran importancia a través del empleo del sistema HACCP, el cual facilita la identificación, análisis y control de los PCC en todo el proceso de producción (Yu y Kopcha, 2017: pp.356-357).

1.8 Sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control

1.8.1 Origen del sistema HACCP

El sistema HACCP nace en primera instancia, a partir de las teorías de gerencia de calidad, instauradas por W.E. Deming, y otros profesionales colaboradores. Este sistema con base científica y sistemática fue diseñado para controlar procesos de producción, basándose en siete principios y conceptos preventivos, a través de la identificación de nuevos PCC, a más de los que ya han sido establecidos en las directrices de Buenas Prácticas de Manufactura. Permitiendo adoptar medidas que garanticen un control eficiente y exhaustivo, a través del fortalecimiento de los sistemas de gestión de calidad (Organización Panamericana de la Salud, 2013, p.10).

No obstante, en los años 60 la compañía Pillsbury, la NASA y el Ejército Estadounidense establecieron como tal el concepto HACCP, ante la necesidad de proporcionar alimentos inocuos al programa espacial americano. Pero no fue hasta 1971 que se presentó oficialmente en la primera Conferencia Nacional de Protección de Alimentos en Estados Unidos; empleada fundamentalmente en aquellos procesos en los que es primordial el control de PCC, como es la elaboración de enlatados. Posteriormente, en 1997 en la vigésima reunión llevada a cabo en Ginebra - Suiza, el Codex Alimentarius incorpora el sistema HACCP a su normativa; provocando una expansión de exigencia en las grandes industrias a nivel mundial (Carro y Gonzales, 2011: pp.2-3).

Es así que el sistema HACCP, desde los años 50 hasta la actualidad se ha visto sujeto a modificaciones hasta convertirse en una herramienta esencial e importante para garantizar la seguridad en la producción. Los orígenes del sistema están directamente relacionados con el sistema de análisis modal de fallos y efectos (AMFE), del cual se considera parte de la metodología y el enfoque para determinar los riesgos en ciertas partes del proceso de producción, mediante la utilización principal del diagrama de flujo o matrices de riesgos y error. Finalmente, en el 2003 la OMS, al observar el impacto positivo que tuvo el sistema HACCP en la industria alimenticia, decide acoplarlo al Informe 37 “Aplicación del Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP) metodología para productos farmacéuticos” determinada en el Anexo 7 (Couto, 2020; OMS, 2003).

1.8.2 Características del sistema HACCP

- Consta de procedimientos técnicos y científicos que en conjunto proporcionan y garantizan sanidad, seguridad, control y eficacia, no solo en productos farmacéuticos y alimenticios, sino también en los operarios encargados de la fabricación de los productos (García et al., 2015: pp.101-103).
- Es dirigido por un equipo multidisciplinario HACCP, mismo que identifica, evalúa y controla los puntos críticos de control de cada etapa del proceso de elaboración de un medicamento o alimento, que pueden significar un peligro para la salud (García et al., 2015: pp.103).
- Se basa en la aplicación de forma sucesiva de siete principios establecidos por la OMS (OMS, 2003, pp.116-119).

1.8.3 Pre-requisitos para implementar un sistema HACCP

Se distinguen dos tipos de prerrequisitos importantes: los relacionados con la infraestructura y el mantenimiento, y los operativos. La función principal de los prerrequisitos de infraestructura y mantenimiento es aportar con un ambiente adecuado de trabajo que influya directamente en las condiciones higiénico-sanitarias del entorno. Por otro lado, los prerrequisitos operativos están relacionados con el análisis de los peligros provenientes e identificados en las distintas fases del proceso de producción (Couto, 2020, p.224).

Sin embargo, el principal prerequisite para la implementación del sistema HACCP son los procedimientos y las BPM, mismas que constituyen un conjunto de parámetros y procedimientos aplicables a la elaboración de productos farmacéuticos, con la finalidad de que sean fabricados de manera consistente, mediante el cumplimiento de estándares de calidad previamente establecidos. La función principal de estas normas en la implementación del sistema HACCP, es proveer de la documentación necesaria para en base a esta aplicar lo establecido en los siete principios (García et al., 2015: pp.97-99).

1.8.4 Principios del sistema HACCP

El Sistema HACCP se basa en siete principios secuenciales; sin embargo, para su aplicación se recomiendan doce etapas, que se mencionan a continuación (OMS, 2003; Ibrahim *et al.*, 2016).

1.8.4.1 Formación del equipo HACCP (Paso 1):

Para la implementación eficaz de un sistema HACCP a nivel industrial, se requiere de la formación de un equipo multidisciplinario, ya que el rendimiento del trabajo en equipo supera al individual. Los miembros que forman parte del equipo HACCP, son seleccionados con base a sus capacidades operativas y de experiencia; además, deben representar a todas las disciplinas pertinentes, a fin de que aporten con conocimientos específicos y experiencias en cuanto a procesos y productos. No obstante, existen deficiencias por parte del equipo en la aplicación de los principios en los que se basa este sistema, sin embargo, las capacitaciones al personal han permitido superar estas debilidades. Es así que, la gestión que realiza esta cooperación interdisciplinaria de trabajo a más de desarrollar el plan HACCP, es garantizar que el autocontrol sea operativo y no quede solamente en documentos (Wallace *et al.*, 2012: p.238).

Funciones del equipo HACCP:

- Desarrollar o elaborar el sistema HACCP
- Implementar el sistema
- Vigilar y mantener que el sistema se aplique óptimamente

- Inspeccionar el sistema HACCP

(Couto, 2020, p.97)

1.8.4.2 Descripción del producto y proceso, e identificación del uso previsto (Paso 2 y 3):

Es pertinencia del equipo HACCP, realizar una descripción minuciosa de cada producto y proceso. En la descripción, es necesario incluir especificaciones referentes a calidad, de acuerdo a la normativa vigente, como: materia prima, ingredientes y composición, características fisicoquímicas (temperatura, pH) y del envase, forma de uso y sistema de distribución. Además, existen ciertos parámetros que posteriormente un auditor podría tomar en cuenta, como es la descripción correcta del producto, la identificación de posibles riesgos asociados al proceso de fabricación, y especialmente al análisis del grupo etario al cual está destinado el uso de un producto específico (Couto, 2020, pp.100-101).

1.8.4.3 Elaboración de un diagrama de flujo (Paso 4):

Esta fase, constituye un paso fundamental en el desarrollo del sistema HACCP, pues la construcción correcta de un diagrama de flujo se refleja en la exactitud e idoneidad de las etapas secuenciales de un proceso. Por el contrario, un diagrama de flujo con errores en cuanto a etapas incompletas o equívocas podría desencadenar en graves consecuencias, tales como peligros sin control, PCC fuera de los límites establecidos, siendo así que el plan HACCP implementado no tendría validez, debido a su ineffectividad. Además, el plan de monitoreo resultaría ser incompetente, al pasar por alto, errores como estos (Couto, 2020, pp.110-114).

1.8.4.4 Confirmación in situ del diagrama de flujo (Paso 5):

Esta etapa se centra en verificar si el flujograma descrito en el sistema HACCP concuerda con la secuencia de etapas que se siguen durante las diferentes líneas de producción (Couto, 2020, pp.115-116).

Fuentes empleadas para la comprobación:

- La observación directa del proceso.
- Entrevistas a los operarios o a los responsables de los procesos.
- Consulta de planos.
- Toma de medidas, tales como tiempo, temperatura, pH, otras.
- Registros de control de procesos

(Couto, 2020, p.115)

1.8.4.5 Principio 1: “Realizar un análisis de riesgos” (Paso 6):

Se lleva a cabo en dos etapas: la primera es la identificación de peligros, a través del empleo del diagrama de Ishikawa, y medidas preventivas en cada etapa de producción, para lo cual se recomienda enlistar los posibles peligros potenciales en cada etapa. La segunda etapa constituye en la evaluación de los peligros que formarán parte del sistema HACCP, en cuanto a la severidad del peligro potencial y a la probabilidad de su ocurrencia. Así pues, los posibles peligros constituyen un elemento clave en el desarrollo del sistema HACCP (García et al., 2015: pp.101-103)

1.8.4.6 Principio 2: “Determinar los puntos críticos de control (PCC)” (Paso 7):

Los PCC hacen referencia a puntos específicos en los cuales la falta de control podría conllevar a un peligro. Estos puntos, son identificados y analizados por el equipo HACCP, en función de su experiencia y conocimiento; y son valorados a través del empleo de un método factible como es el árbol de decisiones, el cual ayuda a limitar aquellos puntos que en realidad son críticos y deben ser considerados, en base a preguntas de sí o no. Este principio tiene como finalidad prevenir, eliminar o reducir los riesgos identificados en la etapa anterior a un nivel aceptable (Patil *et al.*, 2016; Bhattacharya J, 2015).

1.8.4.7 Principio 3: “Establecer límites críticos” (Paso 8):

Los límites críticos que se establecen usualmente corresponden a medidas de temperatura, presión, pH, humedad, tiempo, entre otros. Los valores de los límites críticos permiten al operario previamente instruido, realizar una monitorización práctica y efectiva de los PPC en cada etapa; e identificar PCC que estén fuera de control y tomar acciones rápidas. En el caso de que los límites críticos, no sean cuantitativos, es necesario elaborar instructivos o procedimientos (agregar fotos o esquemas), que permitan diferenciar la aceptabilidad de los mismos (Couto, 2020, pp.168-170).

1.8.4.8 Principio 4: “Establecer un sistema de control para monitorear los PCC” (Paso 9):

El objetivo que persigue el presente principio es el control riguroso y preciso de los PCC, tras la selección de los mismos y de los límites críticos a través del empleo de diferentes herramientas. Es responsabilidad del operario seguir procedimientos establecidos y en base a ellos realizar seguimientos efectivos de control, que permitan vigilar los PCC. Es así que, si los límites críticos fueron definidos de manera correcta, se podrán vigilar los PCC de manera íntegra, ya sea de forma continua, discontinua, en línea o fuera de línea (Couto, 2020, pp.176-177).

1.8.4.9 Principio 5: “Establecer la acción correctiva a tomar cuando el monitoreo indica que un PCC no está bajo control” (Paso 10):

Las acciones correctivas deben ser específicas para cada etapa y deben garantizar que un PCC se encuentre bajo vigilancia. En el caso de que un PCC estuviese fuera de los límites establecidos, la persona responsable (sea esta de calidad o producción) debe registrar la incidencia y la acción tomada. No obstante, el representante técnico de la industria es el personal responsable de investigar la causa de lo sucedido y tomar la acción más adecuada, a través de herramientas como: diagrama de causa y efecto, diagrama de Pareto, otros (Ibrahim et al., 2016; Couto, 2020).

1.8.4.10 Principio 6: “Establecer procedimientos de verificación para confirmar que el sistema HACCP está funcionando de manera eficaz” (Paso 11):

Este principio, se refiere a la aplicación diaria de métodos, procesos o pruebas que garanticen la funcionalidad eficaz y efectiva del sistema HACCP, a fin de alcanzar los resultados deseados. Las actividades que conlleva este principio son variables y complejas, y de entre ellas se encuentran:

- Validación del sistema HACCP
- Auditorías internas del sistema HACCP
- Calibración de equipos
- Toma de muestras y análisis
- Pruebas de desafío

(Patil *et al.*, 2016; Couto, 2020)

1.8.4.11 Principio 7: “Establecer documentación sobre todos los procedimientos y mantener registros adecuados a estos principios y su aplicación” (Paso 12):

La documentación pertinente al desarrollo del sistema HACCP, incluye todos los procedimientos y resultados derivados de la aplicación de los siete principios; así como a aquella información de apoyo, como los registros generados en el proceso de implementación. Toda la documentación recabada, es de gran validez ya que permite evidenciar el procedimiento llevado a cabo y corroborar que el sistema implementado en la industria ha sido elaborado en base a la metodología y a los principios establecidos por el ente regulador internacional y nacional. Además, provee de información objetiva, en cuanto a la funcionalidad efectiva del mismo (Couto, 2020, pp.222-227).

1.9 Base Legal

La realización del presente trabajo de investigación se rige a las normativas citadas a continuación:

- Informe 37 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre “Aplicación del Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP) metodología para productos farmacéuticos” determinada en el Anexo 7 (OMS, 2003, pp.109-122).
- Informe externo: “Requisitos y procedimientos para la Obtención, Renovación, Ampliación, Inclusión de formas farmacéuticas o Modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos Nacionales” (ARCSA, 2019, pp.53-57).
- Sistema de análisis de peligros y de puntos críticos de control (HACCP), directrices para su ejecución (INN, 2011, pp.1-27).

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

En la figura 1-2 se muestra el proceso de implementación del sistema HACCP, mediante el empleo de 12 pasos y 7 principios establecido en el Informe 37 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre “Aplicación del Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP) metodología para productos farmacéuticos” determinada en el Anexo 7. Mismo que permite identificar, analizar y controlar peligros y PCC en la ruta de fabricación de medicamentos en el LABORATORIO NEOFÁRMACO Cía. Ltda.

2.1 Tipo de investigación

- Por el método de investigación: Cualitativa
- Según el objetivo: Aplicada
- Según el nivel de profundización en el objeto de estudio: Descriptiva
- Según la manipulación de variables: No experimental
- Según el tipo de inferencia: Deductiva
- Según el periodo temporal: Longitudinal

2.2 Diseño de la investigación

El presente trabajo de investigación posee un enfoque no experimental, debido a que se basa en la observación de las etapas de fabricación de cada producto, las cuales permitirán identificar peligros y PCC a fin de eliminar, minimizar o controlar riesgos para fortalecer el sistema de calidad del Laboratorio Neofármaco del Ecuador Cía. Ltda.

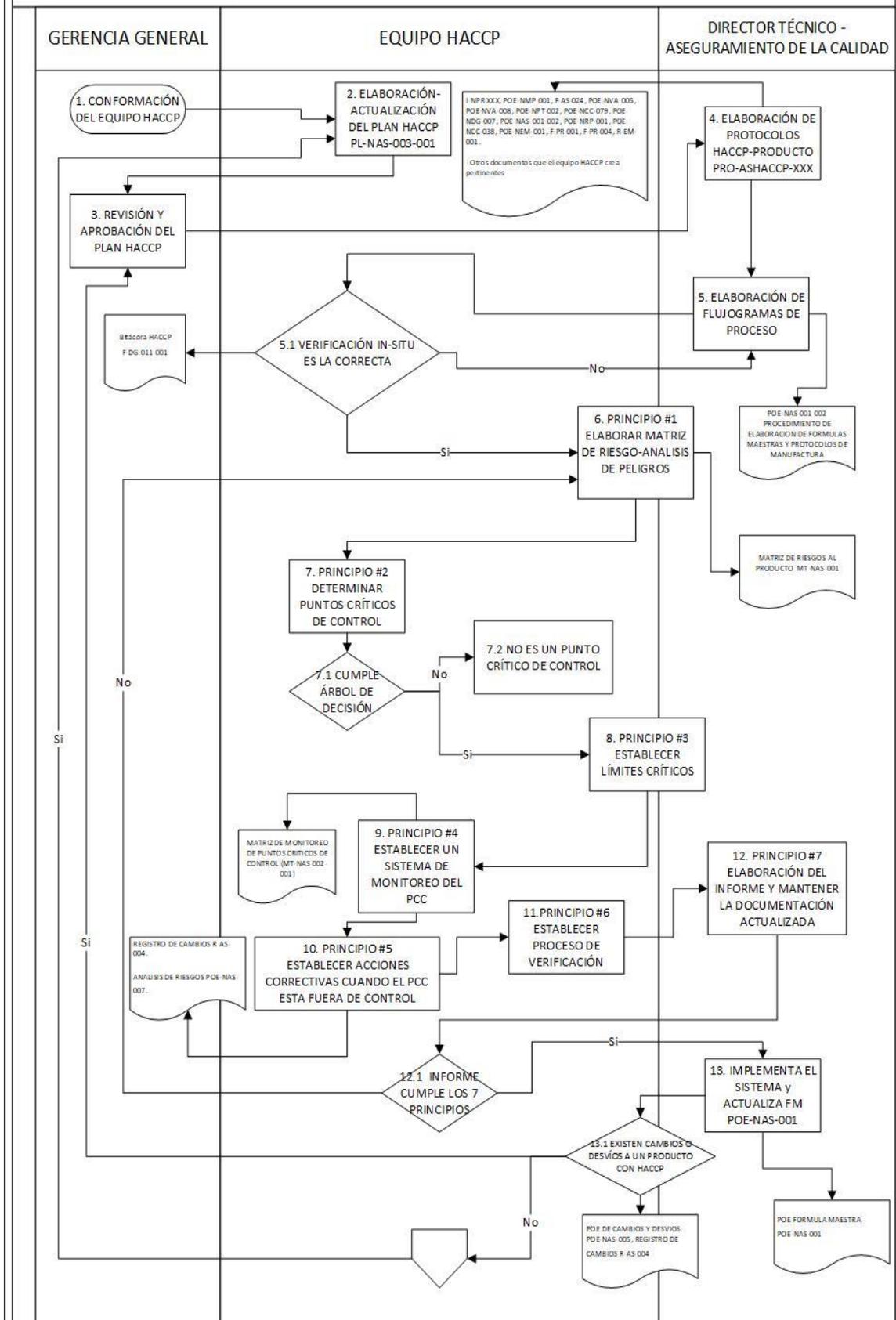
2.3 Localización del estudio

La investigación se llevará a cabo en las áreas de recepción, producción, control de calidad y almacenamiento del Laboratorio Neofármaco del Ecuador Cia. Ltda., que está ubicado en la Provincia de Tungurahua, en la ciudad de Ambato, parroquia Huachi Chico, en la calle Noboa y Caamaño; a una elevación de 2736 m, latitud de -1.27242655 y longitud de -78.62975389 (mapcoordinates.net, 2020) (ver figura 2-2).

2.4 Población de estudio y tamaño de la muestra

Considerando que la presente investigación se realiza en el Laboratorio Neofármaco del Ecuador Neofármaco Cía. Ltda. en sus tres áreas certificadas con BPM: sólidos, semisólidos y líquidos no estériles; la población corresponde a todos los productos farmacéuticos que este elabora y distribuye. De los cuales, 3 corresponden a la muestra, misma que fue determinada a través de un análisis de riesgo (ver anexo A), basado en la composición fisicoquímica, rotación comercial del medicamento, grupo etario y complejidad del proceso de manufactura de cada producto; así como en la determinación de un producto por cada tipo de forma farmacéutica.

PROCEDIMIENTO HACCP



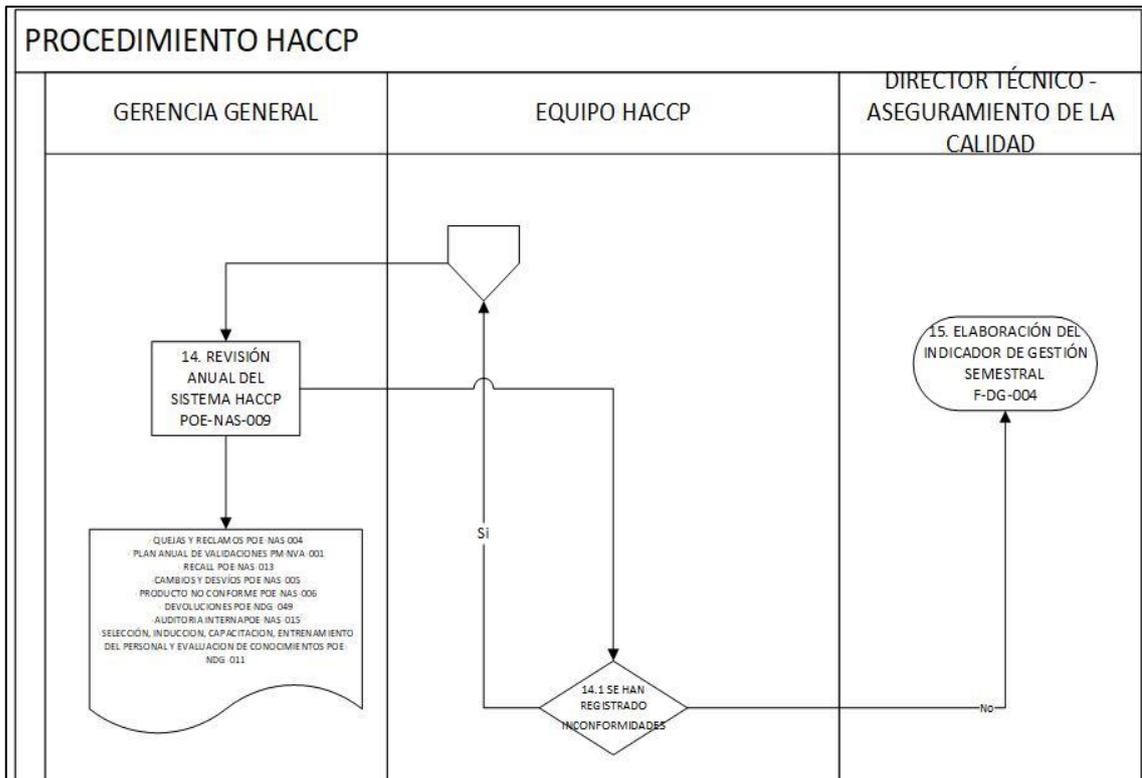


Figura 1-2: Metodología empleada en la implementación del sistema HACCP en el LABORATORIO NEOFÁRMACO Cía. Ltda.

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021



Figura 2-2: Mapa de ubicación del LABORATORIO NEOFÁRMACO Cía. Ltda.

Fuente: Google maps, 2021

2.5 Materiales, equipos y reactivos

2.5.1 Materiales

2.5.1.1 Batch record

- Proceso de pesaje
- Proceso de manufactura
- Proceso de envasado/sellado
- Proceso de empaque
- Liberación del área de fabricación
- Orden de producción, materia prima y empaque primario
- Registro de documentación

2.5.1.2 Materiales de oficina

- CDs
- Hojas de papel bond A4 y A3
- Archivadores de doble anillo
- Bitácora
- Esferos gráficos
- Grapadora
- Perforadora
- Ordenes de trabajo

2.5.1.3 Equipo de protección personal

- Guantes de nitrilo
- Toca
- Zapatones
- Orejeras
- Máscara de gases

- Máscara de polvos
- Visores
- Mandil
- Overol

2.5.2 Equipos

- Computadora HP Pavilion
Computadora DELL Inspirion
- Impresora HP Jet ProLaser
- Proyector SONY

2.6 Técnicas de recolección de datos

La recolección de datos fue llevada a cabo en un periodo de 5 meses consecutivos en un horario de 8:00 am a 17:00 pm, en los Departamentos de Aseguramiento de Calidad y Producción del Laboratorio Neofármaco del Ecuador Cía. Ltda.; para lo cual se utilizaron las siguientes herramientas de recolección de datos.

- Flujogramas, permitieron realizar una representación gráfica del proceso de cada producto establecido en los procesos de manufactura.
- Entrevistas a operarios, facilitó la identificación de peligros y riesgos en cada etapa del proceso de fabricación y la verificación in situ de los flujogramas.
- Matrices de fallo y error, permitieron analizar peligros, evaluar el riesgo (descripción, clasificación, código y efectos posibles), identificar los controles de peligros analizados (fuente, medio e individuo) y determinar la aceptabilidad del riesgo (probabilidad y severidad).
- Árbol de decisión, facilitó la identificación de PCC mediante preguntas de SI o NO, en base a los peligros identificados en la matriz de fallo y error.

2.7 Metodología de implementación del sistema HACCP

2.7.1 Paso 1: Formar el equipo HACCP

A fin de dar cumplimiento a lo establecido en el Informe externo: “Requisitos y procedimientos para la Obtención, Renovación, Ampliación, Inclusión de formas farmacéuticas o Modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos Nacionales”; se conformó un equipo multidisciplinario HACCP en base al conocimiento, competencia técnica, experiencia y compromiso del gerente general (o a su vez por el representante designado), director técnico, jefes departamentales y tesistas, a través del formato: Acta del Sistema HACCP (F-DG-040).

2.7.2 Paso 2 y 3: Describir el producto y proceso, e identificar el uso previsto

Para la descripción del producto y proceso se emplearon el proceso de pesaje, manufactura, envasado/sellado y empaque, en los cuales se detalla: la fórmula cuali/cuantitativa, misma que cumple con la fórmula de composición establecida en el registro sanitario; equipos utilizados; etapas de fabricación del medicamento y parámetros de trabajo (tiempo, temperatura, rpm y velocidad); así como información científica en fichas técnicas y artículos de gran impacto. Mientras que, para la identificación del uso previsto se empleó la información detallada en el registro sanitario y la ficha técnica.

2.7.3 Paso 4: Elaborar diagramas de flujo

A partir de la descripción del producto y proceso se elaboraron diagramas de flujo, en los cuales se reflejó la fidelidad y exactitud de las operaciones que constituyen el proceso productivo, desde la recepción de materia prima hasta la distribución del producto terminado. Con base al proceso de pesaje (F-MP-009), proceso de manufactura (F-PR-001), proceso de envasado/sellado (F-PR-004) y proceso de empaque (R-EM-001), a través de la herramienta informática Microsoft Visio.

2.7.4 Paso 5: Confirmar in situ el diagrama de flujo

Una vez realizado el flujograma, se verificó en el área de producción el cumplimiento de este, garantizando que el proceso establecido se ajustó secuencialmente a las operaciones que realmente se llevan a cabo en el área de producción. No obstante, existieron actividades que eran llevadas a cabo por el personal operativo, que no estaban detalladas en el flujograma, por lo cual fue necesario reestructurar el mismo, para continuar con el proceso de implementación.

2.7.5 Paso 6: Analizar riesgos (Principio 1)

Se elaboró una matriz de fallo y error en Microsoft Excel, que permitió analizar peligros y riesgos que atentan a la calidad y seguridad del producto, bajo la denominación Matriz de análisis de peligros e identificación de puntos críticos de control (MT-NAS-001), con el fin de identificar potenciales peligros y riesgos inherentes en cada etapa del proceso de manufactura; a partir de la revisión del flujograma de proceso, previamente verificado y aprobado.

Es así que, se evaluaron y describieron peligros clasificados como: físicos, químicos y biológicos en etapa cada del proceso de manufactura, otorgándoles códigos FIS, QUI y BIO respectivamente, a fin de determinar los efectos posibles que estos pudieran ocasionar. Posteriormente, se identificaron los controles existentes para cada peligro: en la fuente, en el medio y en el individuo. Por último, se cuantifico la probabilidad (Tabla 1-2) y severidad del peligro (Tabla 2-2), para determinar la aceptabilidad del riesgo en base a multiplicación de estas (Tabla 3-2).

Tabla 1-2: Calificaciones por probabilidad de ocurrencia de peligro

PROBABILIDAD	CUANTIFICACIÓN	SIGNIFICADO
Frecuente	8	Más de 2 veces al año
Probable	6	No más de 1 o 2 veces cada 2 o 3 años
Ocasional	4	No más de 1 o 2 veces cada 5 años
Remota	2	Muy poco probable, pero puede ocurrir alguna vez

Fuente: INN, 2011, p.17

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 2-2: Calificaciones por severidad de ocurrencia de peligro

SEVERIDAD	CUANTIFICACIÓN	SIGNIFICADO
Menor	2	Sin lesión o enfermedad
Moderado	4	Lesión o enfermedad leve
Serio	6	Lesión o enfermedad, sin incapacidad permanente
Muy serio	8	Incapacidad permanente o pérdida de vida o de una parte del cuerpo

Fuente: INN, 2011, p.17

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 3-2: Criterios para la determinación de un peligro significativo

¿Es peligro significativo?		PROBABILIDAD			
		Frecuente	Probable	Ocasional	Remota
SEVERIDAD	Muy serio	SI	SI	SI	SI
	Serio	SI	SI	NO	NO
	Moderado	SI	NO	NO	NO
	Menor	NO	NO	NO	NO
NOTA: Para los casos de respuestas "SI" se deben establecer medidas de control y posteriormente analizar en el árbol de decisiones.					

Fuente: INN, 2011, p.17

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

2.7.6 Paso 7: Determinar PCC (Principio 2)

Se identificaron y analizaron PCC a través del empleo de la Matriz de análisis de peligros e identificación de puntos críticos de control (MT-NAS-001), a fin de prevenir, eliminar o reducir los riesgos identificados en la etapa anterior a un nivel aceptable. Para lo cual se aplicó el árbol de decisiones en aquellos peligros que tras la evaluación del riesgo en la MT-NAS-001 fueron identificados como: no aceptables o aceptables con control y no aceptables; mientras que los riesgos aceptables no derivan a un análisis de este a través del árbol de decisiones.

- ¿Qué? (parámetro a monitorizar, cualitativo o cuantitativo)
- ¿Cómo? (instrumento o método empleado en la monitorización)
- ¿Cuándo? (momento en el cual se realiza la monitorización)
- ¿Quién? (personal responsable)

Los jefes departamentales, son los encargados de registrar las mediciones de los PCC por lote y por producto en el Formato de verificación y monitoreo de puntos críticos de control (F-AS-031), y a su vez llevar un registro digital en la Matriz de monitoreo y verificación de puntos críticos de control (MT-NAS-002), y a partir de estos datos elaborar una gráfica de control, a fin de asegurar que estos se encuentren dentro de los límites críticos establecidos, y así evitar la interrupción en el proceso de manufactura.

2.7.9 Paso 10: Establecer acciones correctivas para PCC fuera de control (Principio 5)

Se estableció un plan de acción correctivo específico para cada PCC en la Matriz de monitoreo y verificación de puntos críticos de control (MT-NAS-002), en la cual se detallaron las acciones correctivas inmediatas, así como acciones a tomar en el caso de que el producto continúe como no conforme y el documento en el cual se registran las acciones correctivas tomadas. Así pues, es responsabilidad del operario encargado de cada proceso, registrar la incidencia y la acción tomada en el Registro de cambios (R-AS-004). Sin embargo, el Director Técnico es el encargado de determinar la causa de lo sucedido y de ser necesario hacer uso de herramienta pertinentes que permitan tomar decisiones adecuadas.

2.7.10 Paso 11: Establecer procedimientos de verificación (Principio 6)

La verificación se llevó a cabo a través de la Matriz de monitoreo y verificación de puntos críticos de control (MT-NAS-002), en la cual se detallaron procedimientos y frecuencia de verificación correspondientes a cada PCC. Sin embargo, es responsabilidad de comité técnico verificar en la revisión anual del producto, el comportamiento de los PCC, y registrar en el Formato para la revisión anual del producto (F-AS-007). Además, al menos una vez al año se llevará a cabo una prueba de desafío al sistema HACCP-BPM, mediante la alteración intencional de uno o varios PCC, con base a la simulación de una fórmula industrial, con el fin de verificar la eficacia del sistema HACCP. Este proceso será debidamente documentado en el registro Prueba de desafío al sistema HACCP-BPM (R-AS-056).

2.7.11 Paso 12: Documentar la implementación del sistema HACCP (Principio 7)

Toda la información y actividades llevadas a cabo durante la implementación del sistema HACCP, fueron recopiladas en el Protocolo de implementación del sistema HACCP (PRO-AS-HACCP-XXX) por producto. Mismo que consta de la siguiente información:

- A. Firmas de aprobación
- B. Introducción
 - Nombre del producto
 - Descripción del producto
 - Determinación del uso previsto)
- C. Objetivo y alcance
- D. Personal y responsabilidades
- E. Requerimientos para efectuar la implementación
 - Documentos Relacionados
- F. Procedimiento
 - Ruta de fabricación
 - Flujograma de proceso
 - Verificación in situ del flujograma
 - Análisis de peligros (Principio 1)
 - Determinación de puntos críticos de control (PCC) (Principio 2)
 - Niveles objetivos y límites críticos (Principio 3)
 - Monitorización de PCC (Principio 4)
 - Plan de acción correctivo para cada PCC (Principio 5)
 - Verificación del funcionamiento del sistema HACCP (Principio 6)
 - Documentación (Principio 7)
- G. Criterios de aceptación
- H. Referencias
- I. Historia
- J. Anexos
 - Verificación in situ del flujograma (fotografías)

2.7.12 Integración del sistema HACCP al SGC

Tras la revisión y aprobación del Protocolo de implementación del sistema HACCP (PRO-AS-HACCP-XXX) por producto, en la reunión llevada a cabo por el Equipo HACCP, registrado en el Acta de reunión del sistema HACCP (F-DG-040), se dio paso a la actualización e integración del sistema HACCP (POE-NDG-055) al Sistema de Gestión de Calidad, previo al cumplimiento del plan HACCP. Mediante la actualización del proceso de manufactura, envasado/sellado, empaque y registro de documentación, así como, la implementación de documentos propios del sistema al batch record tales como: ruta de fabricación HACCP (R-AS-058), Formato de verificación y monitoreo de puntos críticos de control (F-AS-031).

2.7.13 Nota aclaratoria:

Es importante recalcar que las matrices correspondientes a: Matriz de análisis de peligros e identificación de puntos críticos de control (MT-NAS-001) y Matriz de monitoreo y verificación de puntos críticos de control (MT-NAS-002), mencionadas en los principios pertinentes; en el presente trabajo de investigación fueron fraccionadas, debido a la extensa información que se detalla en las mismas. Sin embargo, estas se encuentran anexas al Protocolo de implementación del sistema HACCP (PRO-AS-HACCP-001). Por tal motivo, se detallan los nombres y códigos de fraccionamiento de las matrices a continuación:

Matriz de análisis de peligros e identificación de puntos críticos de control (MT-NAS-001):

- **Tabla: 7-3:** Análisis de peligros identificados en el proceso de pesaje (MT-NAS-001-A).
- **Tabla: 8-3:** Análisis de peligros identificados en el proceso de manufactura (MT-NAS-001-A).
- **Tabla: 9-3:** Análisis de peligros identificados en el proceso de envasado/sellado (MT-NAS-001-A).
- **Tabla: 10-3:** Análisis de peligros identificados en el proceso de empaque (MT-NAS-001-A).
- **Tabla 11-3:** Identificación de puntos críticos de control (MT-NAS-001-B).

Matriz de monitoreo y verificación de puntos críticos de control (MT-NAS-002):

- **Tabla 12-3:** Determinación de límites críticos y monitoreo de PCC (MT-NAS-002-A)
- **Tabla 13-3:** Acciones correctivas y verificación de PCC (MT-NAS-002-B)

CAPITULO III

3. MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

3.1 Paso 1: Formación del equipo HACCP

En la reunión que se llevó a cabo en el Laboratorio Neofármaco del Ecuador CIA Ltda., se formó un equipo multidisciplinario HACCP, conformado por: gerencia general, dirección técnica, jefaturas departamentales y tesistas (ver tabla 1-3). Además, se establecieron las responsabilidades de cada uno de los miembros del equipo, como se indica en la tabla 2-3.

Tabla 1-3. Miembros del Equipo HACCP

MIEMBROS DEL EQUIPO HACCP		
JEFATURAS	NOMBRES	FUNCIÓN EN EL EQUIPO
Gerencia General y/o delegado	Ing. Walter Peña	Miembro del equipo
	Ing. Sylvia Peña	Miembro del equipo
Director Técnico	BqF. Carlitos Pazmiño	Líder del equipo
Jefe de Control de Calidad	Dra. Rocío Balladares	Miembro del equipo
Jefe de Aseguramiento de la Calidad	BqF. Bryan Hidalgo	Miembro del equipo
Jefe de Validaciones	BqF. Melissa Fiallos	Miembro del equipo
Jefe de producción	Ing. Marco Janeta	Miembro del equipo
Jefe de Mantenimiento	Ing. Geovanny Cruz	Miembro del equipo
Jefe de Compras	Ing. Alexandra Sarmiento	Miembro del equipo
Jefe de Bodega de Materia prima	Ing. Paúl Santana	Miembro del equipo
Jefe de Bodega de Producto terminado	Ing. Gabriel Pazmiño	Miembro del equipo
Tesistas	Gabriela Altamirano	Miembro del equipo
	Esteban Almeida	Miembro del equipo

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 2-3: Responsabilidades de los miembros del Equipo HACCP

MIEMBRO	RESPONSABILIDAD
Gerencia	Se compromete con la implementación, seguimiento, mejora del sistema HACCP y asignación de los recursos necesarios para la ejecución del proceso HACCP.
Director Técnico:	Revisar el protocolo. Establecer acciones correctivas para PCC fuera de especificaciones a lo largo del proceso de manufactura del multivitamínico, en el caso de que estas no estén contempladas en el protocolo.
Jefe de Producción/Jefe de Bodega de materia prima y producto terminado	Verificar el control de PCC, ejecutar las acciones correctivas establecidas en el presente protocolo y/o notificar a director técnico cuando los PCC estén fuera de especificaciones.
Tesistas:	Elaborar el protocolo de implementación del sistema HACCP para identificar peligros potenciales y prevenir posibles riesgos en el proceso de elaboración del multivitamínico
Jefe de Control de Calidad, jefe de Validaciones y jefe de Compras	Personal de apoyo
Jefe de Aseguramiento de Calidad:	Revisar y aprobar el protocolo de implementación del sistema HACCP. Además, auditar anualmente el sistema HACCP implementado.

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

3.2 Pasos 2 y 3: Descripción del producto, proceso y su uso previsto

3.2.1 Identificación del producto:

- **Nombre del Producto Terminado:** Multivitamínico
- **Forma farmacéutica:** Semisólido

3.2.2 Descripción del producto

Masa semisólida de color amarillo, olor dulce, sabor característico. Es una combinación de 8 vitaminas esenciales (Vitamina A Palmitato, Tiamina, Riboflavina, Nicotinamida, Piridoxina, Ácido ascórbico, Colecalciferol, Tocoferol acetato) para el crecimiento saludable del niño, indispensable para los procesos bioquímicos que ocurren en el organismo. Actúan en la regeneración de los tejidos y en el mantenimiento de las funciones metabólicas. Además, el cuerpo humano no puede producir sus propias vitaminas, por lo que es necesario suministrarlas mediante una buena alimentación o en forma de suplementos vitamínicos.

3.2.3 Descripción del proceso

La descripción del proceso de fabricación del Multivitamínico se encuentra dividido en cuatro subprocesos: proceso de pesaje, proceso de manufactura, proceso de envasado/sellado y proceso de empaque. En los cuales se detallan las etapas de cada proceso, parámetros de trabajo, fecha de realización y sumilla del personal operativo responsable de la realización y verificación; descrito en las siguientes tablas: 3-3, 4-3, 5-3 y 6-3.

Tabla 3-3: Proceso de pesaje

PROCESO DE PESAJE																														
Nombre del Producto Terminado:		Multivitamínico																												
Forma farmacéutica:		Semisólido																												
Vía de administración:		Oral																												
		FECHA	REALIZ.	VERIF.																										
A	LIMPIEZA INICIAL																													
1	Realizar una limpieza y desinfección de las balanzas a ser utilizadas; con una brocha retirar los posibles desechos que se encuentren en la plataforma de la balanza y desinfectar con un pañuelo libre de pelusas humedecido con etanol al 70 %.																													
B	ATENDER LA ORDEN DE PRODUCCIÓN																													
2	<p>Seleccionar las materias primas según la orden de producción. # Orden de producción: _____</p> <p>PUNTO CRÍTICO: Verificar que la materia seleccionada cumpla con lo establecido en la orden de producción, y se encuentren bajo condiciones de almacenamiento adecuadas.</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>Lote pertinente</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fecha de caducidad</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Condiciones de almacenamiento</td> <td></td> </tr> </table>	Lote pertinente		Fecha de caducidad		Condiciones de almacenamiento																								
Lote pertinente																														
Fecha de caducidad																														
Condiciones de almacenamiento																														
C	PESAJE DE MATERIAS PRIMAS																													
3	<p>Ordenar las materias primas, tomando en cuenta lo establecido en el paso 4.</p> <p>NOTA: todas las materias primas identificadas con la siguiente simbología ▲ deben ser colocadas en doble funda (la que en contacto con la materia prima será transparente y la esta segunda negra), debido a la fotosensibilidad de estas.</p>																													
4	<p>Introducir de manera individual las materias primas a la cabina de pesaje. Pesar las materias primas: de menor a mayor; primero excipientes y posteriormente activos. En el siguiente orden:</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="2">EXCIPIENTES</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>MP EDTDIS</td></tr> <tr><td>2</td><td>MP ESEENAR</td></tr> <tr><td>3</td><td>MP CLOSO1</td></tr> <tr><td>4</td><td>MP BENSOD</td></tr> <tr><td>5</td><td>MP TWEES</td></tr> <tr><td>6</td><td>MP SACARI</td></tr> <tr><td>7</td><td>MP ACDCTR</td></tr> <tr><td>8</td><td>MP AVICVEL</td></tr> <tr><td>9</td><td>MP AZUCAR</td></tr> <tr><td>10</td><td>MP AZUMICROG7</td></tr> <tr><td>11</td><td>MP CARMCL</td></tr> <tr><td>12</td><td>MP SORBIT</td></tr> </tbody> </table>	EXCIPIENTES		1	MP EDTDIS	2	MP ESEENAR	3	MP CLOSO1	4	MP BENSOD	5	MP TWEES	6	MP SACARI	7	MP ACDCTR	8	MP AVICVEL	9	MP AZUCAR	10	MP AZUMICROG7	11	MP CARMCL	12	MP SORBIT			
EXCIPIENTES																														
1	MP EDTDIS																													
2	MP ESEENAR																													
3	MP CLOSO1																													
4	MP BENSOD																													
5	MP TWEES																													
6	MP SACARI																													
7	MP ACDCTR																													
8	MP AVICVEL																													
9	MP AZUCAR																													
10	MP AZUMICROG7																													
11	MP CARMCL																													
12	MP SORBIT																													

ACTIVOS				
13	MP VID3C			
14	▲ MP VITAA			
15	▲ MP TIAMIN			
16	▲ MP VITB6			
17	▲ MP VITAME			
18	▲ MP NICUSP			
19	▲ MP ATVITC			
20	▲ MP RIBPHO			
PUNTO CRÍTICO: Verificar que se imprima la etiqueta de tara, peso neto y bruto de cada materia prima con la hora de pesaje, por parte del supervisor de producción.				

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 4-3: Proceso de manufactura

PROCESO DE MANUFACTURA				
Nombre del Producto Terminado:		Multivitamínico		
Forma farmacéutica:		Semisólido		
Vía de administración:		Oral		
		FECHA	REALIZ.	VERIF.
A	LIMPIEZA INICIAL			
1	Realizar una limpieza y desinfección del turbo emulsor con agua potable, etanol al 70 % y agua purificada, como enjuague final.			
2	Drenar toda el agua que haya quedado en el reactor.			
B	MEZCLA 1			
3	Agregar al reactor, la siguiente MP en el orden indicado: MP H2OPUR MP EDTDIS			
4	Disolver el MP EDTDIS con la paleta manual de acero inoxidable.			
5	Añadir al reactor: MP CLOSO1			
6	Disolver el MP CLOSO1 con la paleta manual de acero inoxidable. PUNTO CRITICO: Verificar la correcta disolución por parte del supervisor.			
7	Añadir al cuenco del turbo emulsor las siguientes materias primas: MP H2OPUR MP H2OPUR			
8	Cerrar el cuenco del turbo emulsor y mezclar. PARÁMETROS DE PROCESO: Tiempo: 5 minutos Tiempo real: Agitación: Paletas + turbo emulsor velocidad lenta			
9	Apagar la agitación en paletas y en Turbo emulsor, abrir el cuenco, y añadir lentamente la siguiente materia prima, precautelando que no se adhiera a las paredes del cuenco. MP AVICVEL			
10	Cerrar el cuenco del turbo emulsor y mezclar. PARÁMETROS DE PROCESO: Tiempo: 10 minutos Tiempo real: Agitación: Paletas + turbo emulsor velocidad lenta			
11	Abrir el cuenco del turbo emulsor y añadir lentamente y con agitación manual, con el aspa la siguiente materia prima: MP CMC			
12	En un recipiente, disolver en agua caliente 45-50 °C, las siguientes materias primas: MP H2OPUR MP BENSOD MP AZUCAR			

13	PUNTO CRITICO: Verificar la correcta disolución por parte del supervisor.			
14	Cerrar el cuenco del turbo emulsor y mezclar. PARÁMETROS DE PROCESO: Tiempo: 10 minutos Tiempo real: Agitación: Paletas + turbo emulsor velocidad alta PUNTO CRITICO Verificar la correcta dispersión de la goma por parte del supervisor.			
15	Mezclar con paletas, durante 30 minutos, setear en el timer del equipo. Hora inicial: Hora de finalización:			
C	MEZCLA DE VITAMINAS HIDROSOLUBLES			
16	En un recipiente de acero inoxidable, adicionar: MP H2OPUR			
17	Adicionar una a una las siguientes materias primas. No se añade la siguiente materia prima, si no se ha disuelto completamente la anterior. La disolución se hace con la ayuda de una paleta manual de acero inoxidable: MP TIAMIN MP RIBPHO MP NICUSP MP VITB6 MP ACDCTR MP SACARI MP ATVITC			
D	MEZCLA DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES			
18	En un recipiente de acero inoxidable, añadir: MP TWEES			
19	Adicionar una a una las siguientes materias primas. No se añade la siguiente materia prima, si no se ha disuelto completamente la anterior. La disolución se hace con la ayuda de una espátula pequeña, de acero inoxidable: MP VITD3CON MP VITAA MP VITAME			
E	MEZCLA DE EMULSIFICACIÓN VITAMINAS LIPOSOLUBLES			
20	En un tanque, añadir MP SORBIT y las vitaminas LIPOSOLUBLES, esto mientras se mantiene la agitación de la solución con la ayuda del agitador Lightnin. NOTA: Realizar el trasvase cuantitativo de componentes sobrantes de las vitaminas liposolubles. PARÁMETROS DE PROCESO: Tiempo: 5 -. 10 minutos Agitación: 40 - 60 Hz Tiempo real: Velocidad real:			
F	MEZCLA FINAL			
21	Abrir el cuenco del turbo emulsor y transferir las vitaminas hidrosolubles y la emulsión del PASO 21 al cuenco, cerrar la tapa mezclar. PARÁMETROS DE PROCESO: Tiempo: 30 - 40 minutos Tiempo real: Agitación: Paletas PUNTO CRITICO: verificar el proceso de transferencia de vitaminas liposolubles e hidrosolubles. Por parte del supervisor.			
22	Abrir el cuenco del turbo emulsor y añadir las siguientes materias primas: MP ESEXX MP SORBIT			

	Realizar los lavados respectivos de los recipientes con 3 Litros de agua y continuar con el mezclado. PARÁMETROS DE PROCESO: Tiempo: 180 - 300 minutos Tiempo real: Agitación: Paletas											
23	Terminada la mezcla final, verificar la correcta homogenización del producto.											
24	Desgasificar la mezcla final antes del envasado. PARÁMETROS DE PROCESO: Tiempo: 30 - 60 minutos Tiempo real: Psi teórico: 76 Psi Psi real:											
25	Enviar una muestra a control de calidad para evaluar los siguientes atributos de calidad.											
	ANÁLISIS DEL SEMIELABORADO CONTROL DE CALIDAD											
	<table border="1"> <tr> <td>Densidad</td> <td>1,05-1.16 g/ml</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>3.00-5.00</td> </tr> <tr> <td>Viscosidad</td> <td>10.000 - 21.000 CP</td> </tr> <tr> <td>Apariencia</td> <td>Conforme/No conforme</td> </tr> </table>	Densidad	1,05-1.16 g/ml	pH	3.00-5.00	Viscosidad	10.000 - 21.000 CP	Apariencia	Conforme/No conforme			
Densidad	1,05-1.16 g/ml											
pH	3.00-5.00											
Viscosidad	10.000 - 21.000 CP											
Apariencia	Conforme/No conforme											

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 5-3: Proceso de envasado/sellado

PROCESO DE ENVASADO/ SELLADO				
Nombre del Producto Terminado:		Multivitamínico		
Forma farmacéutica:		Semisólido		
Vía de administración:		Oral		
		FECHA	REALIZ.	VERIF.
A	RECEPCIÓN DE SEMIELABORADO Y MATERIAL DE ENVASE			
1	Se reciben las siguientes cantidades de: Producto semielaborado: _____ Material de empaque primario: _____ PUNTO CRÍTICO: Verificar por parte del supervisor la limpieza integridad del material de envase primario.			
B	CONEXIÓN DE MANGUERAS CON LOS EQUIPOS			
2	Realizar la conexión con la manguera sanitaria de 2 pulgadas. PUNTO CRÍTICO: Verificar que las mangueras de transferencia estén conectadas correctamente.			
C	PUESTA A PUNTO DE LA LLENADORA / SELLADORA			
3	Ajustar las alturas de todas las estaciones de la llenadora.			
4	Ensamblar en la selladora, los datos pertinentes del material de empaque primario (dígitos adecuados para el grabado de: lote y fecha de expiración).			
5	Revisión del correcto funcionamiento de la selladora, por parte del personal operativo de mantenimiento.			
6	Encender el turbo emulsor para impulsar el producto desde el reactor hasta la tolva de la llenadora.			
7	Ajustar el volumen de llenado, a fin de que cumpla con las especificaciones.			
8	Ajustar y verificar que el sellado de los tubos este muy firme.			
D	LLENADO DEL PRODUCTO EN EL MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO Y SELLADO			
9	Iniciar la operación de llenado y sellado, verificando que los pesos, el sellado y el gravado del lote y caducidad se mantenga de acuerdo con las especificaciones ya indicadas.			

	NOTA: el proceso de alimentación de tubos debe realizarse de manera aséptica. Asegurando la desinfección de los guantes cada vez que se tome un nuevo cartón.			
10	Completar el envasado hasta el consumo de todo el semielaborado.			
E	CÁLCULO DEL RENDIMIENTO			
F	CONCILIACIÓN DE MATERIALES			

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 6-3: Proceso de empaque

PROCESO DE EMPAQUE																							
Nombre del Producto Terminado:		Multivitamínico																					
Forma farmacéutica:		Semisólido																					
Vía de administración:		Oral																					
		FECHA	REALIZ.	VERIF.																			
A	RECEPCIÓN DE PRODUCTO SEMIELABORADO Y MATERIAL DE EMPAQUE																						
1	Se reciben las siguientes cantidades de producto semielaborado: _____																						
2	Generación de números de orden.																						
3	Impresión de etiquetas de cuarentena.																						
4	Se reciben las siguientes cantidades de material de empaque secundario: _____																						
B	ABASTECIMIENTO: LINEA DE EMPAQUE ()																						
5	Armar e identificar con etiqueta de cuarentena F-CC-XXX los cartones para el empaque de producto terminado.																						
6	Transferir el producto semielaborado a la línea de empaque correspondiente.																						
C	CALIBRACIÓN DE EQUIPOS																						
D	PROCESO DE EMPAQUE																						
7	Empacar el producto en las siguientes etapas: 1. Alimentación de cajas 2. Control de codificación de caja 3. Producto en la caja 4. Cuchara en la caja 5. Enfundado <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>APLICA</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NO APLICA</td> <td></td> </tr> </table> NOTA: en el caso de que no aplique, no se debe verificar el Punto Crítico PUNTO CRÍTICO: Verificar que el producto no permanezca por más de 9 segundos dentro del túnel de calor. Por el jefe de producto terminado. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>CUMPLE</td> <td>NO CUMPL</td> </tr> <tr> <td>Hora de revisión:</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	APLICA		NO APLICA			CUMPLE	NO CUMPL	Hora de revisión:														
APLICA																							
NO APLICA																							
	CUMPLE	NO CUMPL																					
Hora de revisión:																							
Hora de revisión:																							
Hora de revisión:																							
Hora de revisión:																							
8	Calibrar datos de impresión.																						
E	PROCESO DE EMPAQUE																						
9	Empacar el producto en las siguientes etapas: <ul style="list-style-type: none"> • Alimentación de cajas • Control de codificación de caja • Producto en la caja • Enfundado • Encartonado • Paletizado 																						
10	Realizar el control en proceso de manera frecuente cada hora.																						

11	Realizar la limpieza de toda el área.			
F	CONCILIACIÓN			
G	RENDIMIENTO			
H	ALMACENAMIENTO			

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

3.2.4 Determinación del uso previsto

Esta indicado en etapas biológicas de mayor actividad metabólica como el crecimiento en niños, en embarazo y lactancia. Así también, como tratamiento preventivo en caso de deficiencias de vitaminas, dieta restringida, convalecencia o pérdida de apetito.

3.3 Paso 4: Elaboración del diagrama de flujo

Se elaboró un diagrama de flujo, en el cual se detallaron todas las etapas del proceso de manufactura, desde el pesaje de la materia prima hasta el almacenamiento del producto terminado. Además, se incluyó la documentación y parámetros pertinentes a cada etapa de proceso (ver gráfico 1-3).

3.4 Paso 5: Confirmación in situ del diagrama de flujo

Tras la elaboración del diagrama de flujo del multivitamínico, los integrantes del equipo HACCP procedieron a realizar la verificación in situ; misma que se llevó a cabo de manera consecutiva, al proceso de fabricación del producto en la planta. La verificación inició en bodega de materia prima y material de empaque y terminó en bodega de producto terminado, evidenciándose a través de un registro de firmas (ver anexo C).

3.5 Paso 6: Análisis de peligros y riesgos (Principio 1)

Paulatinamente se analizaron peligros físicos, químicos y/o biológicos, inherentes a cada etapa del proceso de pesaje, manufactura, envasado/sellado y empaque, mediante el empleo de la Matriz de análisis de peligros. En la cual se describió el peligro, el posible efecto de este sobre la eficacia y seguridad del medicamento en el paciente y los controles en la fuente, medio e individuo. Además,

se utilizó la multiplicación de dos parámetros para determinar la aceptabilidad del riesgo: probabilidad y severidad de ocurrencia (ver tablas: 1-2, 2-2 y 3-2). En consecuencia, se identificaron 65 peligros, de los cuales 12 corresponden al proceso de pesaje, 29 al proceso de producción, 16 al proceso de envasado/sellado y 8 al proceso de empaque (ver tablas: 7-3, 8-3, 9-3 y 10-3).

3.6 Paso 7: Determinación de PCC (Principio 2)

Una vez que se analizaron los peligros, por cada etapa de proceso, se procedió al análisis de PCC. En esta etapa, se evaluaron únicamente aquellos peligros que, con base a la aceptabilidad del riesgo, dieron como resultado no aceptables o aceptables con control. Es así que, al emplear el árbol de decisiones, a través de 4 preguntas, bajo respuestas de si o no, se establecieron 9 PCC en total, de los cuales, 7 corresponden a PCC químicos y 2 a biológicos. Cabe destacar que, por recomendaciones de la norma chilena, no se sometió al análisis en el árbol de decisiones, aquellos peligros aceptables (ver tabla 11-3).

Es preciso destacar, que el peligro identificado en el proceso de empaque referente a: producto terminado permanece en túnel de calor por más de 9 segundos, no fue determinado como PCC, debido a que se realizó un análisis de termo degradación de vitaminas del Multivitamínico, por incidencia del túnel de calor en el proceso de empaque. Para lo cual, se realizaron pruebas experimentales, a fin de medir la temperatura a la cual está expuesto el producto al atravesar por el túnel de calor, mediante una simulación de empaque de 6 cajas que contenían en su interior el material de acondicionamiento primario y dentro de ellas dispositivos (Datalogger) de medición de temperatura por segundo. Posteriormente, se valoró el porcentaje de vitamina C del Multivitamínico por HPLC con muestras del producto, antes y después del paso por el túnel de calor, para con esos resultados realizar un análisis estadístico que permitiera determinar si existe o no degradación de la vitamina C y con ello comprobar si se trata PCC. No obstante, al ser el valor-P mayor a 0,05 se acepta la hipótesis nula; es decir que no existe una diferencia estadísticamente significativa del porcentaje de vitamina C del Multivitamínico antes y después del paso por el túnel de calor. Por lo cual se determinó que el peligro químico “Termo degradación de vitaminas por incidencia del túnel de calor en el proceso de empaque” no es considerado como punto crítico HACCP (ver anexo H).

3.7 Pasos 8 y 9: Límites críticos y monitoreo del sistema HACCP (Principios 3 y 4)

Una vez que se determinaron los PCC, mediante el empleo del árbol de decisiones, se establecieron límites críticos, cualitativos o cuantitativos para cada PCC, en base a características fisicoquímicas propias del multivitamínico. Es así que, los límites críticos cualitativos se basaron en parámetros de aceptabilidad, como conforme/no conforme y/o ausencia/presencia, según corresponda. En el caso de los límites críticos cuantitativos, los parámetros empleados fueron valores de temperatura, carbono orgánico total, conductividad, número de ufc/ml de microorganismos aerobios, tiempo, pH, densidad y viscosidad. Cabe mencionar, que los límites críticos cuantitativos, fueron establecidos según la USP y/o metodologías internas de la empresa, previo a la implementación del Sistema HACCP (ver tabla 12-3).

En consecuencia, el límite crítico establecido para el PCC-Q1 y PCC-Q3 (VID3C mantiene cadena de frío) se basa en el parámetro de temperatura de 2 a 8 °C, establecido en fichas técnicas, para el almacenamiento y transporte hacia la cadena de producción, ya que a esta temperatura esta vitamina se mantiene estable, evitando así su degradación y por ende la pérdida de la acción farmacológica. Por otro lado, los límites críticos del PCC-B1 (El agua purificada del punto 7 cumple con parámetros de calidad establecidos) hacen referencia a parámetros de calidad del agua purificada de grado farmacéutico establecidos en la USP, tales como: el TOC (0-500 ppb), conductividad (0-1,3uS/cm), microorganismos aerobios (<100ufc/ml) y patógenos (ausencia), mismos que a su vez son controlados por los principios establecidos en las BPM, fundamentados en los sistemas de validación de apoyo crítico, a fin de evitar la contaminación cruzada del producto y la proliferación de microorganismos que puedan afectar a la integridad y salud del paciente. Del mismo modo, en cuanto a parámetros de disolución respecto al PCC-Q2 (Disolución de las vitaminas hidrosolubles en agua), PCC-Q4 (Disolución de las vitaminas liposolubles en tween 80) y PCC-Q5 (Homogeneidad de la mezcla final), los límites críticos son de carácter cualitativo (conforme/ no conforme) ya que son determinados de manera visual en cada una de las etapas, la importancia de su control radica en la obtención de un multivitamínico con uniformidad de contenido. En cuanto al PCC-Q6 (Producto final permanece en el turbo emulsor por menos de 24 horas previo al envasado), el límite crítico hace referencia al parámetro de tiempo (< 24 horas), puesto que al permanecer el producto semielaborado por mayor tiempo al establecido, fuera del material de acondicionamiento primario, se podría dar paso a la degradación de las vitaminas, debido a su fotosensibilidad, así como a la oxidación por acción del ambiente, desencadenando en una pérdida de las propiedades farmacéuticas. Así pues, el PCC-Q7 (Producto semielaborado cumple con especificaciones físico -químicas) hace referencia a parámetros fisicoquímicos del producto

semielaborado: densidad (1,05-1,16 g/ml), pH (3,00 – 5,00), viscosidad (10.000-21.000 CP) y aspecto (conforme/ no conforme), siendo así que el control de la densidad y la viscosidad, permiten alcanzar las propiedades reológicas propias de una forma farmacéutica semisólida; mientras que la estabilidad de las vitaminas depende del pH, ya que a un pH básico estas tienden a sufrir degradación y el aspecto abarca a características organolépticas del medicamento (color, sabor y olor), que hacen al producto agradable para el grupo etario pediátrico para el cual está destinado. Por último, el límite crítico establecido para el PCC-B2 (Hermeticidad) es de carácter cualitativo (conforme/ no conforme) y se enfoca en el control del correcto sellado del material de empaque primario del medicamento a través de la prueba de hermeticidad con azul de metileno establecida en la USP, a fin de evitar que el producto entre en contacto con el medio ambiente y se de paso a la oxidación de vitaminas y proliferación de microorganismos.

Por otro lado, a fin de asegurar el control de los PCC durante la cadena de producción, se estableció un sistema de monitoreo y vigilancia, basado en cuatro preguntas: ¿Qué se va a monitorear? ¿Cómo se va a monitorear? ¿Cuándo se va a monitorear? y ¿Quién va a monitorear? (ver tabla 12-3). El monitoreo de los PCC es llevado a cabo por el jefe de producción, a través de un formato, cada vez que se lanza un lote (ver anexo D).

3.8 Paso 10 y 11: Determinación de acciones correctivas y verificación del sistema HACCP (Principios 5 y 6)

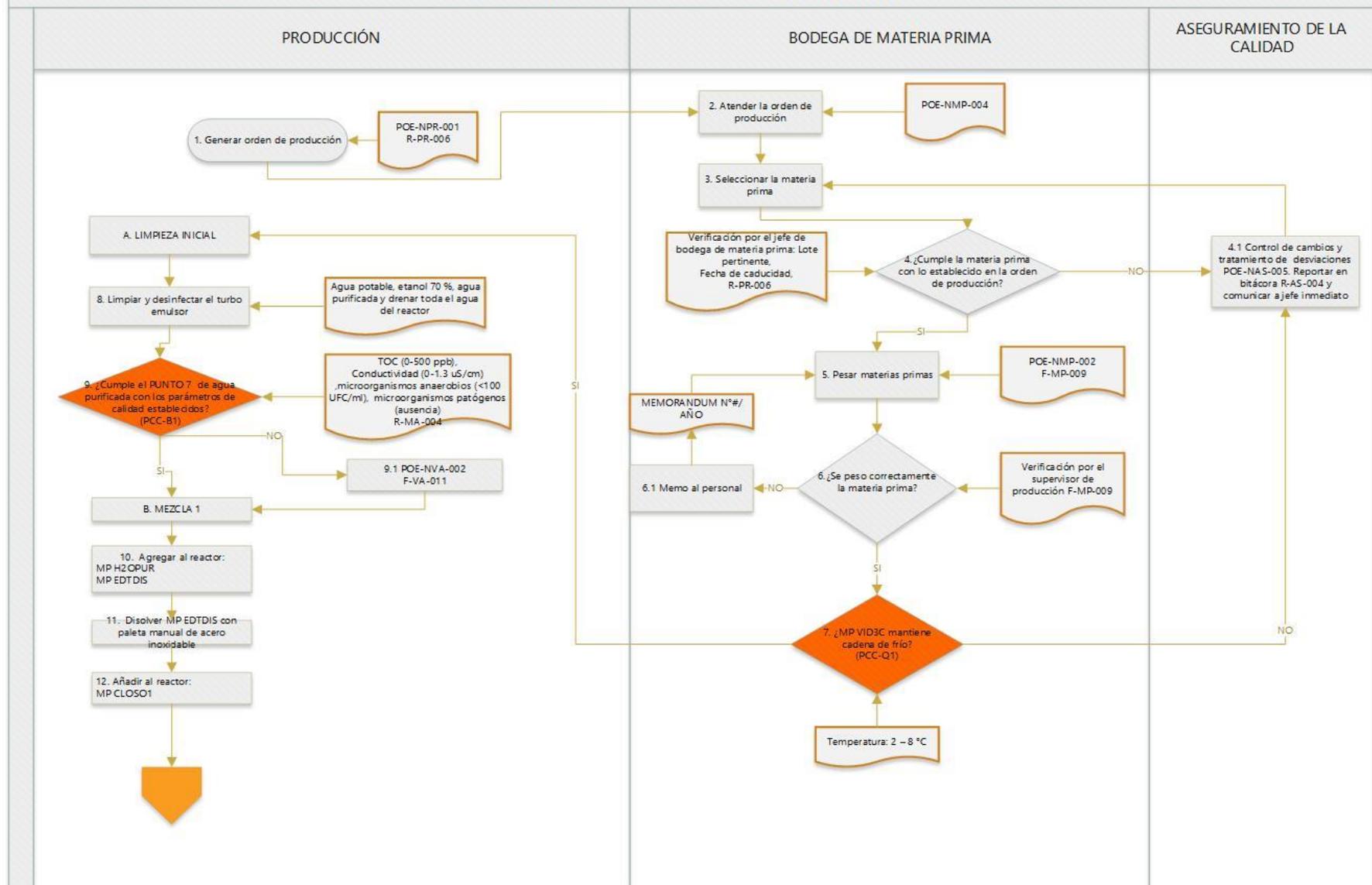
Tras definir el monitoreo de los PCC, se establecieron acciones correctivas, aplicadas en el caso de que los PCC se encuentren fuera de los límites críticos, a fin de tomar decisiones inmediatas y continuar con el proceso de fabricación, asegurando la calidad del producto (ver tabla 13-3).

En cuanto, a verificación se refiere, se implementó una matriz que evalúa la eficacia y eficiencia del Sistema HACCP, mediante el registro de datos cuantitativos y cualitativos, correspondientes a cada PCC, por lote. Sin embargo, la verificación como tal, no se llevó a cabo, puesto que se requiere de un lapso prolongado de tiempo, para la obtención de datos representativos que permitan realizar gráficas de control.

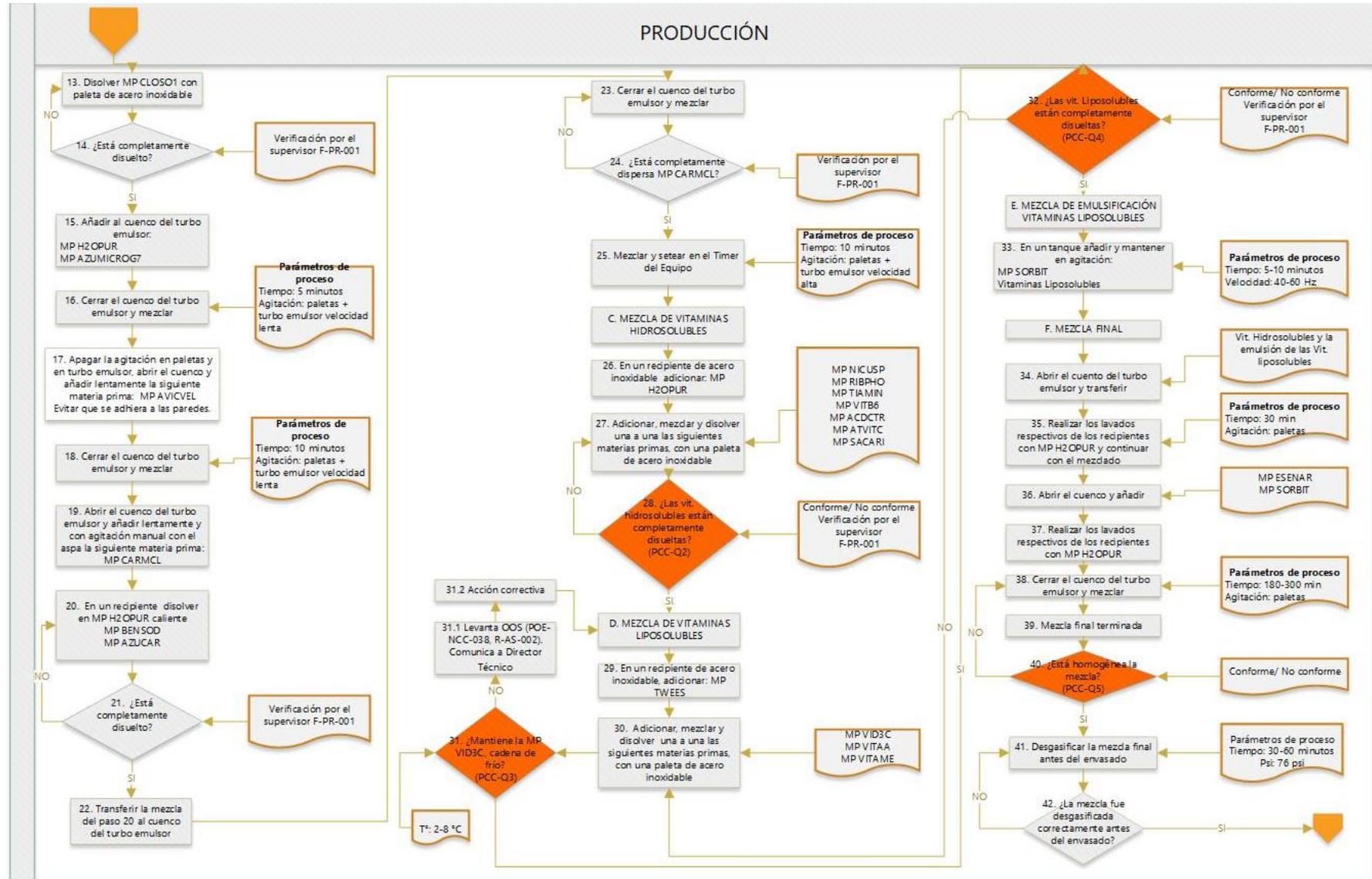
3.9 Paso 12: Documentación pertinente a la implementación del sistema HACCP (Principio 7)

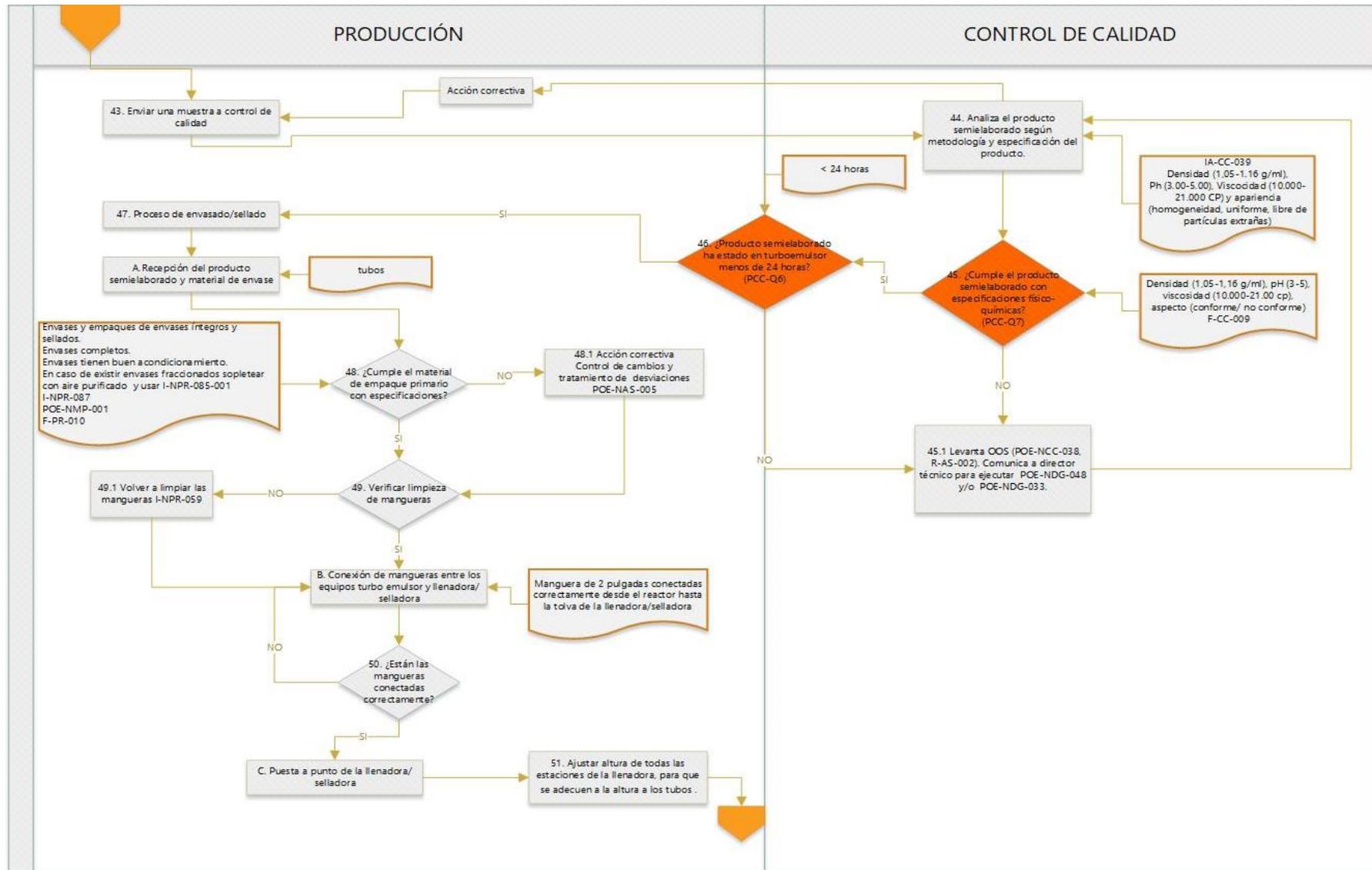
La documentación pertinente a la implementación del Sistema HACCP del Multivitamínico, se recopiló en un protocolo, tanto físico como digital, con la denominación “Protocolo de Implementación del Sistema HACCP Multivitamínico”, bajo el código PRO-AS-HACCP-001 (ver anexo F). En el cual se indica de manera cronológica el establecimiento de los 7 principios y su integración al SGC del Laboratorio Neofármaco CIA Ltda., a través de la integración de PCC, con el nombre PCC HACCP (F, Q o B, según corresponda), al proceso pesaje, manufactura, envasado/sellado y empaque (ver tablas: 14-3, 15-3, 16-3 y 17-3), así como a la implementación de registros al historial del lote (Batch record), que permitan monitorear y verificar dichos PCC (ver anexo D y E). Además, se anexaron evidencias documentales al protocolo, tales como: fichas técnicas de materia prima (activos y excipientes), artículos científicos, órdenes de trabajo (levantadas durante el análisis de PCC), informe de termo degradación de vitaminas del multivitamínico, por incidencia del túnel de calor (mismo que permitió descartar al peligro, como PCC) y fotografías.

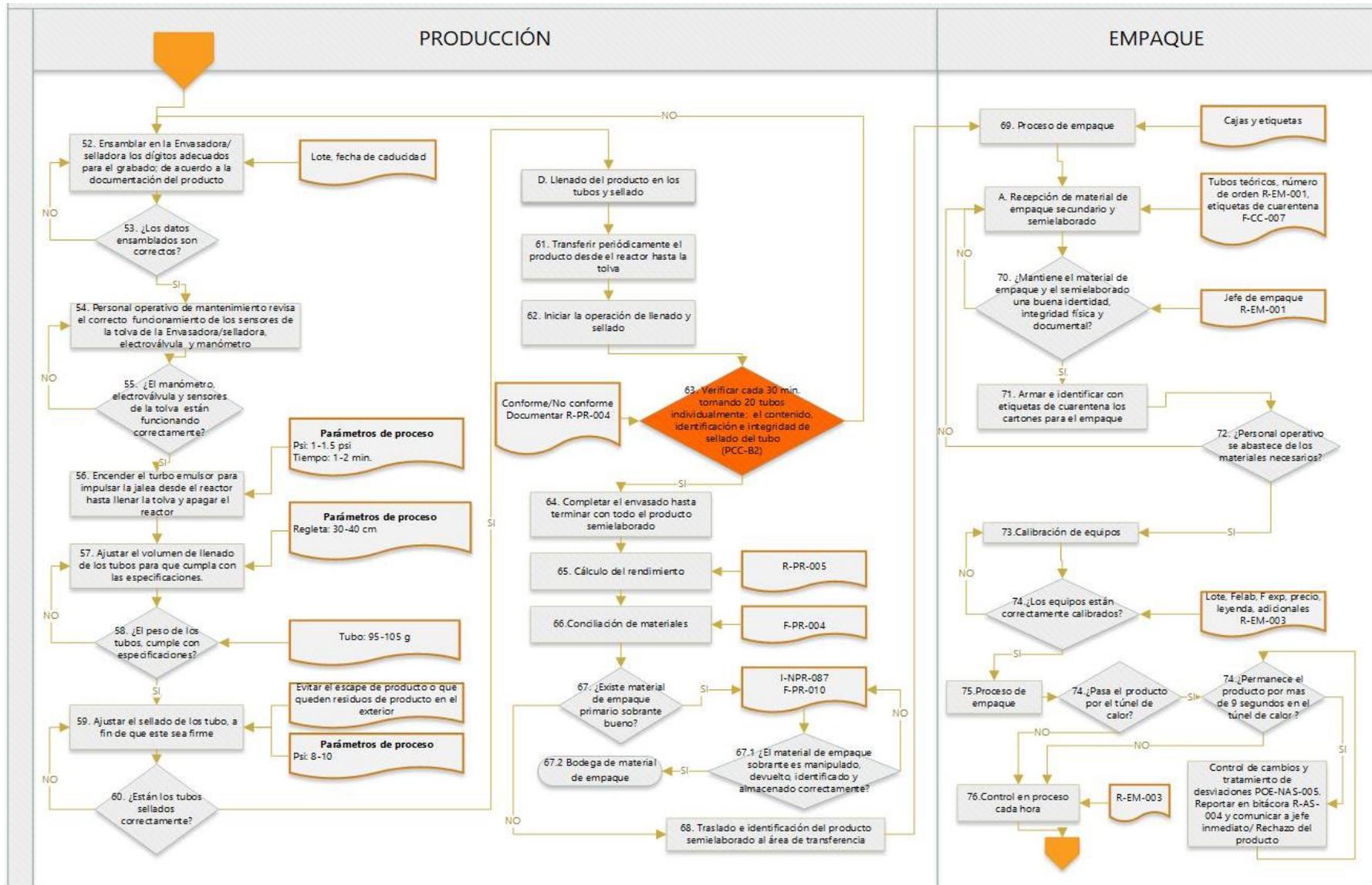
DIAGRAMA DE FLUJO MULTIVITAMÍNICO



PRODUCCIÓN







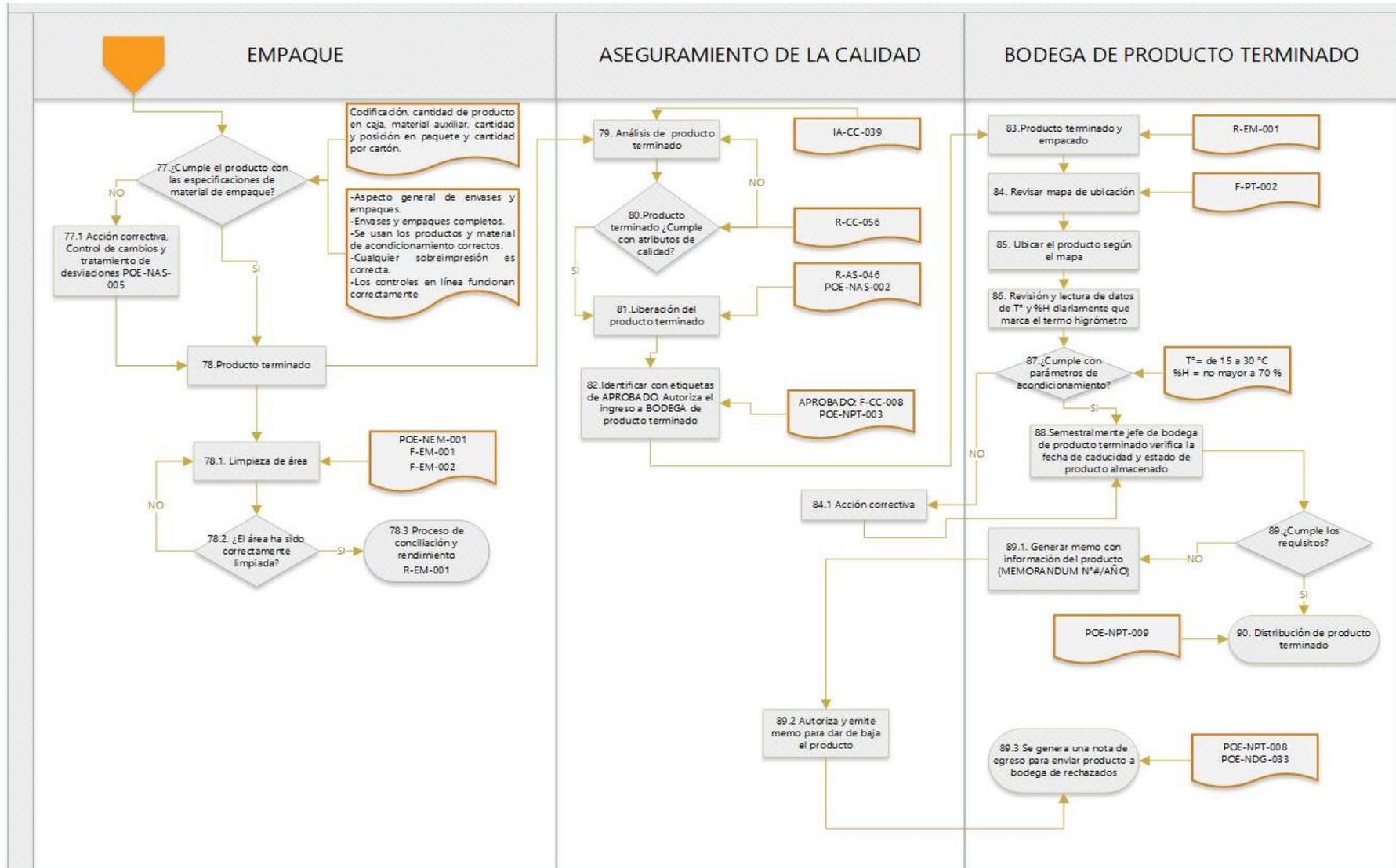


Gráfico 1-3: Diagrama de flujo: Multivitamínico

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 7-3: Análisis de peligros identificados en el proceso de pesaje (MT-NAS-001-A).

PROCESO DE PESAJE									
Descripción del peligro			Controles			Aceptabilidad del riesgo			
Descripción	Código	Efectos posibles	Fuente	Medio	Individuo	P	S	PxS	Aceptabilidad
Seleccione lotes de materia prima equivocadas a la orden	FIS	Perdida de trazabilidad	Etiqueta de identificación F-MP-003 + FEFO electrónico y físico	Mapa de ubicación F-MP-003, sistema ordenado de almacenamiento	Verificación del lote seleccionado antes de ser pesado, por parte del supervisor de producción y/o jefe de bodega	2	4	8	Aceptable
Existe una materia prima caducada	QUI	Pérdida de calidad del producto	Etiqueta de identificación F-MP-003+ FEFO electrónico y físico, Orden R-PR-006	Mapa de ubicación F-MP-003, sistema ordenado de almacenamiento, POE Control de inventarios de bodega de MP y empaque POE-NMP-003	Verificación del lote seleccionado antes de ser pesado, por parte del supervisor de producción y/o jefe de bodega	2	6	12	Aceptable
Falta de limpieza en la parte externa de	BIO	Contaminación microbiológica de las materias primas	Limpiar periódicamente los contenedores de bodega de materia	Proceso de limpieza de bodega de materia prima y área de	Verificación de limpieza por parte	2	6	12	Aceptable

los contenedores de materia prima			prima y desinfectar las superficies externas previo al pesaje	pesaje POE-NMP-005	del jefe de bodega de materia prima				
Personal operativo no toma en cuenta la tara del contenedor	FIS	Cantidades incorrectas de MP	Instructivo de balanzas de pesaje Etiquetado F-MP-003	Balanzas de MP tienen impresora y calculan taras	Verificación por parte del operador de producción de peso bruto, tara y peso neto	2	4	8	Aceptable
Falla de verificación de balanzas	FIS	Cantidades incorrectas de MP	Registro de verificación diaria	Registro de balanza usada en la etiqueta F-MP-003	Capacitación	1	2	2	Aceptable
Personal operativo no respeta el orden de pesaje excipientes y activos de menor a mayor	QUI	Presencia de partículas de polvo suspendidas y/o contaminación cruzada entre excipientes y activos.	Respetar el orden de pesaje F-MP-009	Hora de pesaje, en F-MP-003	Verificación por partes del supervisor de producción	3	2	6	Aceptable
Falla del sistema de flujo laminar	FIS	Presencia de partículas extrañas de polvo suspendidas y/o contaminación cruzada entre materias primas de diferentes lotes	Botón de funcionamiento, manómetro E-BMP-004	Pesaje de MP y surtido de material envase empaque POE-NMP-002	Verificación por parte de los departamentos de mantenimiento y validación	2	4	8	Aceptable

Iluminación inadecuada en el área de luz y espectro	FIS	Fallo en la lectura o escritura de las cantidades a ser pesadas. Foto degradación de activos sensibles	Existe focos sin emisión UV. Controla el nivel de lux, mínimo 500	Fichas de seguridad de la materia prima Fotosensibles	Exámenes visuales periódicos	2	4	8	Acceptable
Personal operativo no se cambia de uniformes al cambiar de lote	QUI	Contaminación cruzada entre excipientes y activos de diferentes lotes	Pesaje de materia prima y surtido de material envase empaque POE-NMP-002, Ingreso y salida del personal de bodega MP y área de pesaje y empaque I-NDG-004	Registro de Liberación del área de fabricación R-PR-003	Capacitación	6	4	24	Acceptable
Confusión en la identificación de la materia prima a ser pesada	FIS	Pérdida de calidad del producto	Orden de producción R-PR-006	Fichas de identificación F-MP-003	Verificación por parte del supervisor de producción	4	4	16	Acceptable
Fotosensibilidad de las vitaminas a la luz ultravioleta	QUI	Degradación de las vitaminas	Colocar en doble funda las materias primas fotosensibles, la primera en funda transparente y la segunda en funda negra	Proceso de pesaje F-MP-009	Verificación de limpieza por parte del jefe de bodega de materia prima	4	4	16	Acceptable

Perdida de la cadena de frio de la MP VID3C en bodega de materia prima	QUI	Degradación de MP VID3C. Pérdida de calidad del producto	Proceso de pesaje F-MP-009	Mantener las condiciones ambientales de la MP VID3C por medio del empleo de un cooler	Verificación por parte del jefe de bodega y supervisor de producción	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
--	-----	--	----------------------------	---	--	---	---	----	--------------------------------------

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 8-3: Análisis de peligros identificados en el proceso de producción (MT-NAS-001-A).

PROCESO DE PRODUCCIÓN									
Descripción del peligro			Controles			Aceptabilidad del riesgo			
Descripción	Código	Efectos posibles	Fuente	Medio	Individuo	P	S	PxS	Aceptabilidad
Personal operativo no realiza limpieza y desinfección inicial del turbo emulsor	BIO	Contaminación cruzada química y microbiológica del producto. Pérdida de calidad del producto	Personal operativo responsable de la limpieza inicial F.PR-001	Formato de área limpia F-VA-001	Verificación de la limpieza inicial por parte del supervisor	1	6	6	Aceptable
El agua purificada del punto 7 no cumple con parámetros de calidad establecidos	BIO	Contaminación cruzada química y microbiológica. Pérdida de calidad del producto	POE-NVA-002. Muestreo diario y registro de validación del agua purificada R-MA-004	Correcto funcionamiento de la bomba de agua purificada	Verificación por parte del jefe de validaciones y microbiología	6	6	36	No aceptable o aceptable con control

Falta de disolución de MP EDTDIS y MP CLOSO1 en el agua	QUI	Pérdida de calidad del producto	Visual	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	2	4	8	Acceptable
Personal operativo contamina el producto al realizar mezcla manual	BIO	Contaminación cruzada microbiológica Pérdida de calidad del producto	Uso de guantes por parte del personal operativo y desinfección continua de los mismos con alcohol al 70%	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Verificación por parte del jefe de producción	2	6	12	Acceptable
MP AZUMICROG7 no se disuelve en el agua	QUI	Pérdida de calidad del producto	Visual	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	2	4	8	Acceptable
Personal operativo olvida paleta manual y/o jarra dentro del turbo emulsor	FIS	Migración y desprendimiento de limallas y residuos de plástico. Deformación de paletas del turbo emulsor y pérdida del producto	Personal operativo observa que no exista utensilios dentro del turbo emulsor	Ninguno	Personal operativo	4	4	16	Acceptable
Déficit de limpieza en las aspas de teflón del turbo emulsor	BIO	Contaminación microbiológica. Pérdida de calidad del producto	Personal operativo desarma y limpia de una en una las aspas	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Verificación por parte del jefe de producción	4	4	16	Acceptable

			de teflón del turbo emulsor I-NPR-030						
Personal operativo no arman correctamente las aspas del turbo emulsor	FIS	Migración y desprendimiento de residuos de teflón. Pérdida del producto	Personal operativo ajusta y coloca en orden las aspas del turbo emulsor	Personal operativo desarma y limpia de una en una las aspas de teflón del turbo emulsor I-NPR-030	Verificación por parte del jefe de producción	4	4	16	Aceptable
Migración de residuos del aspa del turbo emulsor al producto	FIS	Contaminación del producto con partículas extrañas provenientes del desgaste del aspa	Mantenimiento preventivo del turbo emulsor I-NPR-099	Especificaciones del proveedor con respecto a la vida útil y material de las aspas	Ninguno	2	6	12	Aceptable
MP AVICVEL se adhiera al cuenco y a las paletas del turbo emulsor	FIS	Pérdida de calidad del producto	Visual	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	6	4	24	Aceptable
Falta de dispersión MP CARMCL	QUI	Pérdida de calidad del producto	Visual	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	2	4	8	Aceptable
Empleo de vapor de agua que no cumple con especificaciones farmacéuticas para calentar marmitas y desgaste en las	FIS	Vapor de agua de marmita migre hacia el producto a través de los poros. Contaminación química del producto.	Verificación in situ de las soldaduras de la marmita	Mantenimiento preventivo de marmitas. Verificación de la presión de vapor a	Verificación por parte del jefe de mantenimiento	6	4	24	Aceptable

soldaduras de diferentes puntos de estas (aparición de poros)		Perdida de la calidad del producto		través de manómetros					
La temperatura del agua no se encuentra dentro de los parámetros establecidos	QUI	Falta y dificultad de disolución del MP BENSOD y el MP AZUR en el agua	Proceso de Manufactura F-PR-001	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	2	2	4	Aceptable
Falta de disolución del MP BENSOD y el MP AZUR en agua	QUI	Pérdida de calidad del producto	Visual	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	2	2	4	Aceptable
Personal operativo no tamiza impurezas del MP AZUR	FIS	Presencia de partículas extrañas en el producto	Visual. Tamizado del MP AZUR con un filtro de tela esterilizado	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	2	2	4	Aceptable
Personal operativo labore en área deficientes de limpieza	BIO	Contaminación cruzada química y microbiológica del producto. Pérdida de calidad del producto	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Identificación de área limpia F-VA-002	Verificación por parte del supervisor de producción	2	2	4	Aceptable
Falta de dispersión de la goma	QUI	Pérdida de calidad del producto	Visual	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	4	2	8	Aceptable

Falta de disolución de las vitaminas hidrosolubles en el agua	QUI	Pérdida de efectividad del medicamento	Visual	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
Perdida de la cadena de frío de la MP VID3C en producción	QUI	Degradación de la MP VID3C y pérdida de calidad del producto	Mantener las condiciones ambientales de MP VID3C por medio del empleo de un cooler	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
Falta de disolución de las vitaminas liposolubles en MP TWEES	QUI	Pérdida de calidad del producto	Visual	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
Mala colocación del aspa en el equipo (agitador lightnin)	FIS	Derrame del producto	Verificar que el aspa esté ajustada correctamente al agitador	Mantenimiento preventivo del agitador I-NMA-013	Verificación por parte del personal operativo	4	2	8	Aceptable
Migración de residuos del aspa al producto (agitador lightnin)	FIS	Contaminación del producto con partículas extrañas provenientes del desgaste del aspa	Ninguno	Especificaciones del proveedor con respecto a la vida útil y material de las aspas	Ninguno	2	6	12	Aceptable
Falta de lavado del recipiente que contiene sobrante de	QUI	Pérdida de vitaminas liposolubles durante la transferencia	Verificar que no existan excedentes de la mezcla en los	Verificación del lavado en F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	6	2	12	Aceptable

vitaminas liposolubles			recipientes durante la transferencia						
Derrame de emulsión de vitaminas liposolubles y solución de vitaminas hidrosolubles durante la transferencia al cuenco del turbo emulsor	FIS	Perdida del producto	Visual	Realizar los trasvasados de las diferentes vitaminas con todas las medidas de precaución	Verificación por parte del supervisor de producción	2	6	12	Aceptable
Falta de homogeneidad de la mezcla final	QUI	Pérdida de calidad del producto y disminución de la efectividad del medicamento	Visual	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del jefe de producción	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
Personal operativo no desgasifica la mezcla final	FIS	Disminución porcentaje de rendimiento del producto final. Afección a la integridad del operario	Manómetro	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por parte del supervisor de producción	6	2	12	Aceptable

Producto final permanece en le turbo emulsor por más de 24 horas previo al envasado	QUI	Pérdida de calidad del producto por degradación de vitaminas	Mantenimiento preventivo de la envasadora GGM I-NMA-057	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por control de calidad y jefe de producción	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
Producto semielaborado no cumple con especificaciones físico-químicas (pH, viscosidad, densidad y apariencia)	QUI	Degradación de vitaminas por pH fuera de rango. Perdida de la calidad del producto	Muestra de producto en proceso F-CC-009	Proceso de Manufactura F-PR-001-001	Verificación por control de calidad y jefe de producción	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
Migración de residuos del aspa del turbo emulsor al producto	FIS	Contaminación del producto con partículas extrañas provenientes del desgaste del aspa	Mantenimiento preventivo del turbo emulsor I-NPR-099	Especificaciones del proveedor con respecto a la vida útil y material de las aspás	Ninguno	2	6	12	Aceptable

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 9-3: Análisis de peligros identificados en el proceso de envasado/sellado (MT-NAS-001-A).

PROCESO DE ENVASADO/SELLADO									
Descripción del peligro			Controles			Aceptabilidad del riesgo			
Descripción	Código	Efectos posibles	Fuente	Medio	Individuo	P	S	PxS	Aceptabilidad
Falta de integridad y limpieza del material de empaque primario. Material de empaque primario se encuentra almacenado en cajas abiertas y sin fundas de protección	BIO	Contaminación microbiológica. Pérdida de calidad del producto	Visual: material de empaque primario se encuentra en fundas y cajas bien selladas.	Proceso de envasado/sellado F-PR-004	Verificación por parte del supervisor de producción	2	6	8	Aceptable
Presencia de roturas o desgastes en los tubos	FIS	Migración de componentes metálicos del tubo al producto.	Visual	Proceso de envasado/sellado F-PR-005	Verificación por parte del supervisor de producción	2	6	8	Aceptable
Deficiencia en limpieza y desinfección de mangueras y dosificador	BIO	Pérdida de calidad del producto, contaminación microbiológica	Desinfectar las mangueras con alcohol al 70%	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Verificación por parte del supervisor de producción	2	6	8	Aceptable

Migración de residuos de los empaques al producto	FIS	Pérdida de calidad del producto	Empaque no se encuentran en contacto directo con el producto	Mantenimiento preventivo. Especificaciones de vida útil por parte del proveedor	Verificación por parte del jefe de mantenimiento	2	2	4	Aceptable
Personal operativo no revisa que las mangueras estén correctamente conectadas	FIS	Derrame y pérdida del producto	Proceso de envasado/sellado F-PR-004	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Verificación por parte del supervisor de producción	6	2	12	Aceptable
Mal funcionamiento de sensores de la tolva de la selladora/llenadora	FIS	Derrame y pérdida del producto	Proceso de envasado/sellado F-PR-005	Mantenimiento preventivo envasadora I-NMA-057	Verificación por parte del jefe de mantenimiento	4	2	8	Aceptable
Mal funcionamiento de la válvula de alivio	FIS	Derrame y pérdida del producto por sobre presión	Proceso de envasado/sellado F-PR-006	Mantenimiento preventivo del turbo emulsor I-NMA-099	Verificación por parte del jefe de mantenimiento	2	2	4	Aceptable
Válvula mecánica cerrada durante el envasado	FIS	Derrame y pérdida del producto por sobre presión	Visual	Proceso de envasado/sellado F-PR-006	Personal operativo	2	2	4	Aceptable
Vidrio que se encuentra protegiendo la tolva de la envasadora GGM, no posee	FIS	Ruptura del vidrio que protege la tolva de la envasadora. Contaminación del	Visual	Mantenimiento preventivo envasadora GGM I-NMA-057	Jefe de mantenimiento, Personal operativo	2	2	4	Aceptable

lámina de protección		producto, Pérdida de calidad del producto.							
Tubos mal sellados	BIO	Pérdida de calidad del producto, contaminación microbiológica y oxidación de vitaminas.	Prueba de hermeticidad IA-CC-039	Control de producto en proceso F-CC-009	Verificación por parte de Control de Calidad	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
Exceso de presión en las mordazas de sellado	FIS	Ruptura de tubos. Pérdida de calidad del producto	Visual, Prueba de hermeticidad IA-CC-039	Control de producto en proceso F-CC-009	Personal operativo	2	6	12	Aceptable
Personal operativo no ensambla correctamente los dígitos adecuados para el grabado de lote, fecha de vencimiento	FIS	Pérdida de la trazabilidad del producto	Verificar que lote y fecha de vencimiento correspondan al proceso de manufactura F-PR-001	Proceso de envasado/sellado F-PR-004	Verificación por parte del supervisor de producción	4	2	8	Aceptable
Personal operativo no verifica la cantidad de llenado de los tubos	FIS	Pérdida de calidad del producto	Proceso de envasado/sellado F-PR-004	Hoja de control de proceso de llenado R-PR-004, balanza	Verificación por parte del supervisor de producción	2	2	4	Aceptable
Jabas empleadas para el transporte del producto	BIO	Contaminación microbiológica	Desinfectar jabs con alcohol al 70%	Ninguno	Desinfección por parte de personal operativo	8	4	32	No aceptable o aceptable con control

semielaborado no son desinfectadas correctamente									
Material de empaque primario no cumple con las especificaciones	FIS	Perdida de la calidad del producto	Recepción y almacenamiento de materia prima y empaque POE-NMP-001	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Verificación por parte del supervisor de producción	4	2	8	Aceptable
Material de empaque primario sobrante no es manipulado, devuelto, identificado y almacenado correctamente en bodega de material de empaque	BIO	Perdida de la integridad del material de empaque, contaminación cruzada microbiológica y pérdida de la trazabilidad	Sopletear material de empaque sobrante de uno en uno con aire comprimido purificado	Almacenar material de empaque fraccionado en doble funda y en un cartón bien sellado correctamente etiquetado I-NPR-085	Verificación por parte del supervisor de producción y bodega de material de empaque	6	2	12	Aceptable

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 10-3: Análisis de peligros identificados en el proceso de empaque (MT-NAS-001-A).

PROCESO DE EMPAQUE									
Descripción del peligro			Controles			Aceptabilidad del riesgo			
Descripción	Código	Efectos posibles	Fuente	Medio	Individuo	P	S	PxS	Aceptabilidad
Falta de integridad e identidad física y documental de material de empaque	FIS	Pérdida de calidad del producto	Verificación visual de la integridad e identidad del material de empaque	Proceso de empaque R-EM-001	Verificación por parte del supervisor de empaque	2	2	4	Aceptable
Déficit de calibración en la maquinaria de empaque	FIS	Perdida de cantidad del producto	Verificación visual de la calibración de la maquinaria	Proceso de empaque R-EM-001	Verificación por parte del supervisor de empaque	4	2	8	Aceptable
Producto terminado permanece en túnel de calor por más de 9 segundos	QUI	Termo degradación de vitaminas. Perdida de la efectividad del medicamento	Evitar la acumulación de packs de Multivitamínico al salir del túnel de calor	Proceso de empaque R-EM-001	Verificación por parte de jefe de empaque y bodega de producto terminado	4	6	24	Aceptable
Producto no cumple con especificaciones: codificación, cantidad de producto en caja, material auxiliar (cuchara), cantidad y posición en	FIS	Perdida de cantidad del producto	Verificación visual por parte de aseguramiento de calidad	Proceso de empaque R-EM-001, R-AS-046	Proceso de empaque R-EM-001	4	2	8	Aceptable

empaques, cantidad por cartón									
Personal operativo no ubica producto terminado según el mapa	FIS	Error en la distribución de producto terminado	Almacenamiento de producto terminado POE- NPT-002	Mapa de ubicación F-PT-002	Verificación por parte del jefe de bodega de producto terminado	2	2	4	Aceptable
Personal operativo no respecta el sistema FEFO y FIFO	FIS	Distribución de producto terminado caducado. Pérdidas económicas de la empresa	Almacenamiento de producto terminado POE- NPT-002	Sistema FEFO y FIFO	Verificación por parte del jefe de bodega de producto terminado	4	2	8	Aceptable
Personal operativo no realiza con cuidado el proceso de limpieza y borra o mancha las descripciones y especificaciones del embalaje	FIS	Pérdida de trazabilidad	Almacenamiento de producto terminado POE- NPT-002	Visual	Verificación por parte del jefe de bodega de producto terminado	4	2	8	Aceptable
Personal operativo no lee ni registra diariamente la humedad relativa y la temperatura de la bodega de almacenamiento de producto terminado	QUI	Pérdida de calidad del producto	Almacenamiento de producto terminado POE- NPT-002	Registro de datos de control de temperatura y humedad de producto terminado R-VA-010	Verificación por parte del jefe de bodega de producto terminado	2	2	4	Aceptable

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 11-3: Identificación de puntos críticos de control (MT-NAS-001-B).

N °	DESCRIPCIÓN DEL PELIGRO	CÓDIGO	ÁRBOL DE DECISIONES						
			P1:	P1.1:	P2:	P3:	P4:	PCC	Justificación
			¿Existen medidas de control preventivas para el peligro identificado en esta etapa?	¿Es necesario el control en esta etapa para asegurar la inocuidad?	¿La etapa está pensada específicamente para eliminar la probable presencia de un peligro o reducirla a un nivel aceptable?	¿Se podría producir contaminación por peligros identificados por encima de los niveles aceptables, o podrían estos crecer hasta niveles inaceptables?	¿Una etapa subsiguiente eliminará los peligros identificados o reducirá su aparición probable a niveles aceptables?		
			NO: Continuar con P 1.1 SI: Continuar con P2	NO: no es PCC SI: Modificar etapa y responder P1	NO: Seguir con P3 SI: Si es PCC	NO: No es PCC SI: Seguir con P4	NO: Si es PCC SI: No es PCC		
PCC-Q1	Perdida de la cadena de frio de la MP VID3C en bodega de materia prima	QUI	SI	NA	SI	NA	NA	SI	La temperatura de almacenamiento de la vitamina es de 2 a 8°C por lo cual es fundamental que esta mantenga cadena de frio durante todo el proceso de pesaje y manufactura para evitar su degradación.
PCC-B1	El agua purificada del punto 7 no cumple con parámetros de calidad establecidos	BIO	SI	NA	SI	NA	NA	SI	Al ser el agua purificada un medio susceptible para el crecimiento y proliferación de microorganismos es trascendental que los parámetros de conductividad, TOC, microorganismos se

									encuentren dentro de especificaciones y sean medidas antes de empezar con el proceso de manufactura del multivitamínico
PCC-Q2	Falta de disolución de las vitaminas hidrosolubles en el agua	QUI	SI	NA	SI	NA	NA	SI	La falta de disolución de las vitaminas hidrosolubles en el agua disminuye la concentración de estas en el producto produciendo la pérdida de efectividad del medicamento en el paciente pediátrico.
PCC-Q3	Perdida de la cadena de frío de MP VID3C en producción	QUI	SI	NA	SI	NA	NA	SI	La temperatura de almacenamiento de la vitamina es de 2 a 8°C por lo cual es fundamental que esta mantenga cadena de frío durante todo el proceso de pesaje y manufactura para evitar su degradación y por ende la pérdida de efectividad del medicamento.
PCC-Q4	Falta de disolución de las vitaminas liposolubles en MP TWEES	QUI	SI	NA	SI	NA	NA	SI	La falta de disolución de las vitaminas liposolubles en el medio disminuye la concentración de estas en el producto produciendo la pérdida de efectividad del medicamento en el paciente pediátrico.
PCC-Q5	Falta de homogeneidad de la mezcla final	QUI	SI	NA	SI	NA	NA	SI	La falta de homogeneidad en el producto final conlleva a una disminución en la concentración de las vitaminas produciendo la pérdida de efectividad del

									medicamento en el paciente pediátrico.
PCC-Q6	Producto final permanece en el tubo emulsor por más de 24 horas previo al envasado	QUI	SI	NA	NO	SI	NO	SI	El producto semielaborado al no encontrarse en su acondicionamiento primario por más de 24 horas tiende a ser susceptible a la degradación de las vitaminas.
PCC-Q7	Producto semielaborado no cumple con especificaciones físico-químicas (pH, viscosidad, densidad y apariencia)	QUI	SI	NA	SI	NA	NA	SI	Multivitámico debe tener un pH entre 3-5, ya que al no encontrarse dentro de este parámetro las vitaminas tienden a degradarse, infiriendo en el nivel de efectividad del suplemento alimenticio en la población pediátrica.
PCC-B2	Tubos mal sellados	BIO	SI	NA	SI	NA	NA	SI	El material de empaque primario debidamente sellado evita que el medicamento entre en contacto con el ambiente. Por lo tanto, la presencia de aberturas en el tubo facilita la proliferación y crecimiento de microorganismos.

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 12-3: Determinación de límites críticos y monitoreo de PCC (MT-NAS-002-A).

Código	Punto Crítico de Control (PCC)	Peligro significativo	Límites críticos	Monitoreo			
				¿Qué?	¿Cómo?	¿Cuándo?	¿Quién?
PCC-Q1	Perdida de la cadena de frío de la MP VID3C en bodega de materia prima	Químico	2-8 °C	Condiciones de temperatura de la MP VID3C	Medición de temperatura a través del termómetro	Cada vez que se fraccione MP VID3C	Personal operativo y jefe de bodega
PCC-B1	El agua purificada del punto 7 no cumple con parámetros de calidad establecidos	Biológico	TOC (0-500 ppb); conductividad (0-1,3uS/cm); microorganismos aerobios (<100ufc/ml); patógenos (ausencia)	Análisis fisicoquímico y microbiológico del agua purificada del punto 7	Tomar una muestra de agua purificada del punto 7, transportar la muestra a control de calidad y realizar los análisis fisicoquímicos y microbiológicos.	Previo al inicio del proceso de manufactura del multivitamínico	Personal operativo de control de calidad
PCC-Q2	Falta de disolución de las vitaminas hidrosolubles en el agua	Químico	Conforme / No conforme	Completa disolución de vitaminas hidrosolubles en el agua	Visual: Solución homogénea	Cada vez que se disuelven vitaminas hidrosolubles en agua	Personal operativo y jefe de producción
PCC-Q3	Perdida de la cadena de frío de la MP VID3C en producción	Químico	2-8 °C	Condiciones de temperatura del MP VID3C	Medición de temperatura a través del termómetro	Cada vez que use MP VID3C	Personal operativo y jefe de producción
PCC-Q4	Falta de disolución de las vitaminas liposolubles en MP TWEES	Químico	Conforme / No conforme	Completa disolución de vitaminas liposolubles	Visual: Solución homogénea	Cada vez que se disuelven vitaminas liposolubles en MP TWEES	Personal operativo y jefe de producción

PCC-Q5	Falta de homogeneidad de la mezcla final	Químico	Conforme / No conforme	Homogeneidad del multivitamínico	Visual: Multivitamínico homogéneo	Cada vez que se llegue a la mezcla final del Multivitamínico	Personal operativo y jefe de producción
PCC-Q6	Producto final permanece en el turbo emulsor por más de 24 horas previo al envasado	Químico	<24 horas	Tiempo transcurrido entre el final del proceso de manufactura e inicio de envasado del Multivitamínico	Registrar la hora en la cual finaliza el proceso de manufactura, hora de inicio de proceso de envasado/sellado y cuantificar el tiempo transcurrido	Cada vez que se termine el proceso de manufactura y se inicie el proceso de envasado	Personal operativo y jefe de producción
PCC-Q7	Producto semielaborado no cumple con especificaciones físico-químicas (pH, viscosidad, densidad y apariencia)	Químico	Apariencia, pH (3.00-5.00), densidad (1.05-1.16g/ml), viscosidad (10000-21000 cp.), color, olor, sabor	Especificaciones fisicoquímicas	Metodología analítica Multivitamínico IA-CC-039	Cada vez que se lance un lote y se envíe una muestra a control de calidad	Analista de control de calidad
PCC-B2	Tubos mal sellados	Biológico	Conforme / No conforme	Tubos sellados correctamente (hermeticidad)	Prueba de hermeticidad	Cada vez que se envase/selle tubos de multivitamínico	Analista de control de calidad

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 13-3: Acciones correctivas y verificación de PCC (MT-NAS-002-B).

CÓDIGO	Punto Crítico de Control (PCC)	ACCIONES CORRECTIVAS			VERIFICACIÓN	
		Corrección de la causa de incumplimiento	Determinación de la disposición de la causa del producto no conforme	Registro	Procedimiento de verificación	Frecuencia de la verificación
PCC-Q1	Perdida de la cadena de frío de la MP VID3C en bodega de materia prima	Reanálisis por parte de control de calidad. Control de cambios y tratamiento de desviaciones POE-NDG-005	Levanta OOS POE-NCC-038, R-AS-002 Comunicar a director técnico Tratamiento y retiro de desechos POE-NDG-033 y Reproceso, recuperación y desecho de productos POE-NDG-048.	Control de cambios R-AS-004	Verificar la temperatura en el termómetro que se encuentra en el cooler que se va a transportar la MP VID3C a producción y registrar en el Proceso de pesaje F-MP-009.	Cada vez que se lance un lote
PCC-B1	El agua purificada del punto 7 no cumple con parámetros de calidad establecidos	Revalorar las características fisicoquímicas y microbiológicas del punto 7 y analizar otro punto de agua purificada para dar inicio al proceso de manufactura.	No iniciar el proceso de manufactura y comunicar a jefe de validaciones.	Registro de validación de agua R-MA-004, Control de cambios R-AS-004	Registro de datos para la calificación de desempeño del sistema de agua purificada (puntos de muestreo agua purificada) R-VA-043 orden de trabajo de validaciones F-VA-011.	Cada vez que se lance un lote
PCC-Q2	Falta de disolución de las vitaminas hidrosolubles en el agua	Prolongar el tiempo de mezcla	Levanta OOS POE-NCC-038, R-AS-002 Evaluar la trazabilidad de la materia prima. Comunicar a director técnico Tratamiento y retiro de desechos POE-NDG-033 y Reproceso, recuperación y desecho de productos POE-NDG-048.	Control de cambios R-AS-004	Proceso de Manufactura F-PR-001.	Cada vez que se lance un lote
PCC-Q3	Perdida de la cadena de frío de la MP VID3C en producción	Reanálisis por parte de control de calidad. Control de cambios y tratamiento de	Levanta OOS POE-NCC-038, R-AS-002 Comunicar a director técnico Tratamiento y	Control de cambios R-AS-004	Verificar la temperatura en el termómetro que se encuentra en el cooler de la MP VID3C y	Cada vez que se lance un lote

		desviaciones POE-NDG-005.	retiro de desechos POE-NDG-033 y Reproceso, recuperación y desecho de productos POE-NDG-048.		registrar en el Proceso de Manufactura F-PR-001.	
PCC-Q4	Falta de disolución de las vitaminas liposolubles en tween 80	Prolongar el tiempo de mezcla.	Levanta OOS POE-NCC-038, R-AS-002 Evaluar la trazabilidad de la materia prima. Comunicar a director técnico Tratamiento y retiro de desechos POE-NDG-033 y Reproceso, recuperación y desecho de productos POE-NDG-048.	Control de cambios R-AS-004	Proceso de Manufactura F-PR-001.	Cada vez que se lance un lote
PCC-Q5	Falta de homogeneidad de la mezcla final	Prolongar el tiempo de mezcla en el turbo emulsor	Levanta OOS POE-NCC-038, R-AS-002. Comunicar a director técnico Tratamiento y retiro de desechos POE-NDG-033 y Reproceso, recuperación y desecho de productos POE-NDG-048.	Control de cambios R-AS-005	Proceso de Manufactura F-PR-002	Cada vez que se lance un lote
PCC-Q6	Producto final permanece en el turbo emulsor por más de 24 horas previo al envasado	Tomar una muestra y enviar a control de calidad para realizar el análisis fisicoquímico correspondiente	Levanta OOS POE-NCC-038, R-AS-002 Comunicar a director técnico Tratamiento y retiro de desechos POE-NDG-033 y Reproceso, recuperación y desecho de productos POE-NDG-048.	Control de cambios R-AS-006	Proceso de Manufactura F-PR-003	Cada vez que no se envase el Multivitamínico, en un tiempo menor a 24 horas
PCC-Q7	Producto semielaborado no cumple con especificaciones físico - químicas (pH, viscosidad, densidad y apariencia)	Modificar el pH con citrato de sodio o ácido cítrico. Aumentar la viscosidad con CMC. Si la viscosidad es muy alta, verificar si es posible envasar	Levanta OOS POE-NCC-038, R-AS-002. Comunicar a director técnico Tratamiento y retiro de desechos POE-NDG-033 y Reproceso, recuperación y desecho de productos POE-NDG-048.	Muestra de producto en proceso F-CC-009, Control de cambios R-AS-004	Pruebas de dosificación y medición del pH	Cada vez que se envía una muestra a control de calidad

PCC-B2	Tubos mal sellados	Recalibrar la envasadora	Comunicar a jefe de mantenimiento y director técnico. Utilizar otra envasadora	Control de cambios R-AS-006	Proceso de Manufactura F-PR-003	Cada vez que se envase/selle tubos del Multivitamínico
--------	--------------------	--------------------------	--	--------------------------------	------------------------------------	--

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 14-3: Implementación de PCC en el proceso de pesaje

PROCESO DE PESAJE																																																
Nombre del Producto Terminado:		Multivitamínico																																														
Forma farmacéutica:		Semisólido																																														
Vía de administración:		Oral																																														
		FECHA	REALIZ.	VERIF.																																												
A	LIMPIEZA INICIAL																																															
1	Realizar una limpieza y desinfección de las balanzas a ser utilizadas; con una brocha retirar los posibles desechos que se encuentren en la plataforma de la balanza y desinfectar con un pañuelo libre de pelusas humedecido con etanol al 70 %.																																															
B	ATENDER LA ORDEN DE PRODUCCIÓN																																															
2	Seleccionar las materias primas según la orden de producción. # Orden de producción: _____ PUNTO CRÍTICO: Verificar que la materia seleccionada cumpla con lo establecido en la orden de producción, y se encuentren bajo condiciones de almacenamiento adecuadas.																																															
	<table border="1"> <tr> <td>Lote pertinente</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fecha de caducidad</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Condiciones de almacenamiento</td> <td></td> </tr> </table>			Lote pertinente		Fecha de caducidad		Condiciones de almacenamiento																																								
Lote pertinente																																																
Fecha de caducidad																																																
Condiciones de almacenamiento																																																
	PUNTO CRÍTICO HACCP (PCC-Q1): Verificar que la VID3C mantenga cadena de frío. PARÁMETROS DE ACONDICIONAMIENTO: T ° teórica: 2 – 8 °C T ° real:																																															
C	PESAJE DE MATERIAS PRIMAS																																															
3	Ordenar las materias primas, tomando en cuenta lo establecido en el paso 4. NOTA: todas las materias primas identificadas con la siguiente simbología deben ser colocadas en doble funda (la que en contacto con la materia prima será transparente y la esta segunda negra), debido a la fotosensibilidad de las mismas.																																															
4	Introducir de manera individual las materias primas a la cabina de pesaje. Pesar las materias primas: de menor a mayor; primero excipientes y posteriormente activos. En el siguiente orden:																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">EXCIPIENTES</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>MP EDTDIS</td></tr> <tr><td>2</td><td>MP ESEENAR</td></tr> <tr><td>3</td><td>MP CLOSO1</td></tr> <tr><td>4</td><td>MP BENSOD</td></tr> <tr><td>5</td><td>MP TWEES</td></tr> <tr><td>6</td><td>MP SACARI</td></tr> <tr><td>7</td><td>MP ACDCTR</td></tr> <tr><td>8</td><td>MP AVICVEL</td></tr> <tr><td>9</td><td>MP AZUCAR</td></tr> <tr><td>10</td><td>MP AZUMICROG7</td></tr> <tr><td>11</td><td>MP CARMCL</td></tr> <tr><td>12</td><td>MP SORBIT</td></tr> <tr> <th colspan="2">ACTIVOS</th> </tr> <tr><td>13</td><td>MP VID3C</td></tr> <tr><td>14</td><td>▲ MP VITAA</td></tr> <tr><td>15</td><td>▲ MP TIAMIN</td></tr> <tr><td>16</td><td>▲ MP VITB6</td></tr> <tr><td>17</td><td>▲ MP VITAME</td></tr> <tr><td>18</td><td>▲ MP NICUSP</td></tr> <tr><td>19</td><td>▲ MP ATVITC</td></tr> <tr><td>20</td><td>▲ MP RIBPHO</td></tr> </tbody> </table>			EXCIPIENTES		1	MP EDTDIS	2	MP ESEENAR	3	MP CLOSO1	4	MP BENSOD	5	MP TWEES	6	MP SACARI	7	MP ACDCTR	8	MP AVICVEL	9	MP AZUCAR	10	MP AZUMICROG7	11	MP CARMCL	12	MP SORBIT	ACTIVOS		13	MP VID3C	14	▲ MP VITAA	15	▲ MP TIAMIN	16	▲ MP VITB6	17	▲ MP VITAME	18	▲ MP NICUSP	19	▲ MP ATVITC	20	▲ MP RIBPHO	
EXCIPIENTES																																																
1	MP EDTDIS																																															
2	MP ESEENAR																																															
3	MP CLOSO1																																															
4	MP BENSOD																																															
5	MP TWEES																																															
6	MP SACARI																																															
7	MP ACDCTR																																															
8	MP AVICVEL																																															
9	MP AZUCAR																																															
10	MP AZUMICROG7																																															
11	MP CARMCL																																															
12	MP SORBIT																																															
ACTIVOS																																																
13	MP VID3C																																															
14	▲ MP VITAA																																															
15	▲ MP TIAMIN																																															
16	▲ MP VITB6																																															
17	▲ MP VITAME																																															
18	▲ MP NICUSP																																															
19	▲ MP ATVITC																																															
20	▲ MP RIBPHO																																															
	PUNTO CRÍTICO: Verificar que se imprima la etiqueta de tara, peso neto y bruto de cada materia prima con la hora de pesaje, por parte del supervisor de producción.																																															

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 15-3: Implementación de PCC en el proceso de manufactura

PROCESO DE MANUFACTURA																			
Nombre del Producto Terminado:		Multivitamínico																	
Forma farmacéutica:		Semisólido																	
Vía de administración:		Oral																	
		FECHA	REALIZ.	VERIF.															
A	LIMPIEZA INICIAL																		
1	Realizar una limpieza y desinfección del turbo emulsor con agua potable, etanol al 70 % y agua purificada, como enjuague final.																		
2	Drenar toda el agua que haya quedado en el reactor.																		
◆	PUNTO CRÍTICO HACCP (PCC-B1): Verificar por parte del supervisor parámetros de calidad del agua purificada, del PUNTO 7.																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>VALOR TEÓRICO</th> <th>VALOR REAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TOC</td> <td>0-500 ppb</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Conductividad</td> <td>0-1,3uS/cm</td> <td></td> </tr> <tr> <td>M.O aerobios</td> <td><100ufc/ml</td> <td></td> </tr> <tr> <td>M.O patógenos</td> <td>Ausencia</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		VALOR TEÓRICO	VALOR REAL	TOC	0-500 ppb		Conductividad	0-1,3uS/cm		M.O aerobios	<100ufc/ml		M.O patógenos	Ausencia				
	VALOR TEÓRICO	VALOR REAL																	
TOC	0-500 ppb																		
Conductividad	0-1,3uS/cm																		
M.O aerobios	<100ufc/ml																		
M.O patógenos	Ausencia																		
B	MEZCLA 1																		
3	Agregar al reactor, la siguiente MP en el orden indicado: MP H2OPUR MP EDTDIS																		
4	Disolver el MP EDTDIS con la paleta manual de acero inoxidable.																		
5	Añadir al reactor: MP CLOSO1																		
6	Disolver el MP CLOSO1 con la paleta manual de acero inoxidable. PUNTO CRITICO: Verificar la correcta disolución por parte del supervisor.																		
7	Añadir al cuenco del turbo emulsor las siguientes materias primas: MP H2OPUR MP H2OPUR																		
8	Cerrar el cuenco del turbo emulsor y mezclar. PARÁMETROS DE PROCESO: Tiempo: 5 minutos Tiempo real: Agitación: Paletas + turbo emulsor velocidad lenta																		
9	Apagar la agitación en paletas y en Turbo emulsor, abrir el cuenco, y añadir lentamente la siguiente materia prima, precautelando que no se adhiera a las paredes del cuenco. MP AVICVEL																		
10	Cerrar el cuenco del turbo emulsor y mezclar. PARÁMETROS DE PROCESO: Tiempo: 10 minutos Tiempo real: Agitación: Paletas + turbo emulsor velocidad lenta																		
11	Abrir el cuenco del turbo emulsor_y añadir lentamente y con agitación manual, con el aspa la siguiente materia prima: MP CMC																		
12	En un recipiente, disolver en agua caliente 45-50 °C, las siguientes materias primas: MP H2OPUR MP BENSOD MP AZUCAR																		
13	PUNTO CRITICO: Verificar la correcta disolución por parte del supervisor.																		
14	Transferir la mezcla del paso 12 al cuenco del Turbo emulsor																		
15	Cerrar el cuenco del turbo emulsor y mezclar. PARÁMETROS DE PROCESO:																		

Tabla 16-3: Implementación de PCC en el proceso de envasado/sellado

PROCESO DE ENVASADO/ SELLADO																								
Nombre del Producto Terminado:		Multivitamínico																						
Forma farmacéutica:		Semisólido																						
Vía de administración:		Oral																						
		FECHA	REALIZ.	VERIF.																				
A	RECEPCIÓN DE SEMIELABORADO Y MATERIAL DE ENVASE																							
1	Se reciben las siguientes cantidades de: Producto semielaborado: _____ Material de empaque primario: _____ PUNTO CRÍTICO: Verificar por parte del supervisor la limpieza e integridad del material de empaque primario.																							
B	CONEXIÓN DE MANGUERAS CON LOS EQUIPOS																							
2	Realizar la conexión con la manguera sanitaria de 2 pulgadas. PUNTO CRÍTICO: Verificar que las mangueras de transferencia estén conectadas correctamente.																							
C	PUESTA A PUNTO DE LA LLENADORA / SELLADORA																							
3	Ajustar las alturas de todas las estaciones de la llenadora.																							
4	Ensamblar en la selladora, los datos pertinentes del material de empaque primario (dígitos adecuados para el grabado de: lote y fecha de expiración).																							
5	Revisión del correcto funcionamiento de la selladora, por parte del personal operativo de mantenimiento.																							
6	Encender el turbo emulsor para impulsar el producto desde el reactor hasta la tolva de la llenadora.																							
7	Ajustar el volumen de llenado, a fin de que cumpla con las especificaciones.																							
8	Ajustar y verificar que el sellado de los tubos este muy firme.																							
D	LLENADO DEL PRODUCTO EN EL MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO Y SELLADO																							
9	Iniciar la operación de llenado y sellado, verificando que los pesos, el sellado y el gravado del lote y caducidad se mantenga de acuerdo con las especificaciones ya indicadas. NOTA: el proceso de alimentación de tubos debe realizarse de manera aséptica. Asegurando la desinfección de los guantes cada vez que se tome un nuevo cartón.																							
◆	PUNTO CRÍTICO HACCP (PCC-B2): Verificar el correcto sellado de los tubos. Por parte del jefe de producción. Registrar en el R-PR-004 (Control en proceso). Enviar una muestra de inicio, medio y final a Control de Calidad F-CC-009. <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Conforme</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td>No conforme</td> <td></td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;"></th> <th style="width: 15%;">FECHA</th> <th style="width: 15%;">CANTIDAD</th> <th style="width: 45%;">RESULTADO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INICIO</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MEDIO</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FINAL</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Conforme		No conforme			FECHA	CANTIDAD	RESULTADO	INICIO				MEDIO				FINAL						
Conforme																								
No conforme																								
	FECHA	CANTIDAD	RESULTADO																					
INICIO																								
MEDIO																								
FINAL																								
10	Completar el envasado hasta el consumo de todo el semielaborado.																							
E	CÁLCULO DEL RENDIMIENTO																							
F	CONCILIACIÓN DE MATERIALES																							

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

Tabla 17-3: Implementación de PCC en el proceso de empaque

PROCESO DE EMPAQUE																			
Nombre del Producto Terminado:		Multivitamínico																	
Forma farmacéutica:		Semisólido																	
Vía de administración:		Oral																	
		FECHA	REALIZ.	VERIF.															
A	RECEPCIÓN DE PRODUCTO SEMIELABORADO Y MATERIAL DE EMPAQUE																		
1	Se reciben las siguientes cantidades de producto semielaborado: _____																		
2	Generación de números de orden.																		
3	Impresión de etiquetas de cuarentena.																		
4	Se reciben las siguientes cantidades de material de empaque secundario: _____																		
B	ABASTECIMIENTO: LINEA DE EMPAQUE ()																		
5	Armar e identificar con etiqueta de cuarentena F-CC-XXX los cartones para el empaque de producto terminado.																		
6	Transferir el producto semielaborado a la línea de empaque correspondiente.																		
C	CALIBRACIÓN DE EQUIPOS																		
D	PROCESO DE EMPAQUE																		
7	Empacar el producto en las siguientes etapas: 7. Alimentación de cajas 8. Control de codificación de caja 9. Producto en la caja 10. Cuchara en la caja 11. Enfundado																		
	<table border="1"> <tr> <td>APLICA</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NO APLICA</td> <td></td> </tr> </table>	APLICA		NO APLICA															
	APLICA																		
	NO APLICA																		
	NOTA: en el caso de que no aplique, no se debe verificar el Punto Crítico																		
	PUNTO CRÍTICO: Verificar que el producto no permanezca por más de 9 segundos dentro del túnel de calor. Por el jefe de producto terminado.																		
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>CUMPLE</td> <td>NO CUMPLE</td> </tr> <tr> <td>Hora de revisión:</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		CUMPLE	NO CUMPLE	Hora de revisión:														
		CUMPLE	NO CUMPLE																
	Hora de revisión:																		
	Hora de revisión:																		
Hora de revisión:																			
Hora de revisión:																			
12. Paletizado																			
8	Calibrar datos de impresión.																		
E	PROCESO DE EMPAQUE																		
9	Empacar el producto en las siguientes etapas: • Alimentación de cajas • Control de codificación de caja • Producto en la caja • Enfundado • Encartonado • Paletizado																		
10	Realizar el control en proceso de manera frecuente cada hora.																		
11	Realizar la limpieza de toda el área.																		
F	CONCILIACIÓN																		
G	RENDIMIENTO																		
H	ALMACENAMIENTO																		

Realizado por: Almeida, Esteban; Altamirano, Gabriela, 2021

CONCLUSIONES

- En el periodo agosto 2020 – enero 2021 se implementó el Sistema HACCP en el Laboratorio Neofármaco CIA. Ltda., mediante la aplicación de los siete principios establecidos por la OMS en armonía con la ARCSA; a través del desarrollo del Procedimiento Operativo Estándar HACCP Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (POE-NDG-055). Además, se integró el sistema HACCP al Sistema de Gestión de Calidad de la empresa, mediante la introducción de PCC HACCP en el proceso de pesaje, manufactura, envasado/sellado, empaque y el anexo de registros (R-AS-058, F-AS-031) al historial de lote (batch record), que permitan controlar, monitorear y verificar los PCC.
- Mediante el empleo de la matriz de fallo y error se analizaron 65 peligros en el proceso de manufactura, de los cuales 12 corresponden al proceso de pesaje (6 físicos, 5 químicos, 1 biológico); 29 al proceso de producción (11 físicos, 13 químicos, 5 biológicos); 16 al proceso de envasado/sellado (11 físicos, ningún químico, 5 biológicos) y 8 al proceso de empaque (6 físicos, 2 químicos, ningún biológico).
- A través del uso del árbol de decisiones establecido por el INN (Sistema de análisis de peligros y de puntos críticos de control (HACCP), directrices para su ejecución), se identificaron 9 PCC: PCC-Q1:VID3C mantiene cadena de frío en bodega de materia prima, PCC-B1: El agua purificada del punto 7 cumple con parámetros de calidad establecidos, PCC-Q2: Disolución de las vitaminas hidrosolubles en el agua, PCC-Q3: VID3C mantiene cadena de frío en producción, PCC-Q4: Disolución de las vitaminas liposolubles en tween 80, PCC-Q5: Homogeneidad de la mezcla final, PCC-Q6: Producto final permanece en el turbo emulsor por menos de 24 horas previo al envasado, PCC-Q7: Producto semielaborado cumple con especificaciones fisicoquímicas, PCC-B2: Hermeticidad. De los cuales: 1 corresponde al proceso de pesaje, 7 al proceso de producción y 1 al proceso de envasado/sellado.
- Se establecieron acciones correctivas inmediatas para cada PCC fuera de especificación, en la Matriz de monitoreo y verificación de puntos críticos de control (MT-NAS-002), mismas que de manera general fueron encaminadas al cambio y/o recalibración de maquinaria, reanálisis y/o revaloración de la materia prima y/o producto semielaborado y modificación de parámetros de proceso (prolongación del tiempo de mezcla).

- Se desarrolló el Protocolo de Implementación del Sistema HACCP Multivitamínico, bajo la denominación PRO-AS-HACCP-001, entregado a Aseguramiento de la Calidad tanto en formato físico como en digital. Contó con la siguiente información: identificación del producto, descripción del producto, determinación del uso previsto del producto, objetivo, alcance, personal y responsabilidades, documentos relacionados, ruta de fabricación, flujograma de proceso, verificación in situ del flujograma, análisis de peligros (principio 1), determinación de puntos críticos de control (PCC) (principio 2), niveles objetivos y límites críticos (principio 3), monitorización de PCC (principio 4), plan de acción correctivo para cada PCC (principio 5), verificación del funcionamiento del sistema HACCP (principio 6), documentación (principio 7), criterios de aceptación, referencias y anexos.

RECOMENDACIONES

- Continuar con el Plan de implementación del Sistema HACCP (PL-NAS-003-001) para que la empresa pueda obtener la recertificación de BPM, en el tiempo establecido.
- Trabajar con análisis de capacidad de proceso que permita monitorear los PCC.
- Promover el compromiso del personal operativo, con respecto al control y monitoreo de PCC, a través de capacitaciones.

GLOSARIO

Árbol de decisión: es una herramienta que sirve para la toma de decisiones con un nivel táctico y estratégico y se establece mediante distintos nodos de decisión mismos que están conformados por diferentes alternativas con el fin de aceptar o descartar un parámetro establecido (Romero, 2018, p.1).

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): según la Organización Mundial de la Salud (OMS), son un conjunto de normas y procedimientos, diseñados para minimizar los errores inherentes en toda la producción farmacéutica, garantizan la calidad de los productos a través de controles y evaluaciones apropiadas a lo largo de la cadena de producción (OMS, 2003, p.49).

Flujograma: es una representación gráfica que detalla secuencialmente el proceso operacional que se realiza para encontrar solución a un problema. Representa distintas aportaciones y se clasifica de acuerdo con su naturaleza estableciendo una secuencia cronológica (Couto, 2020, pp.36-38).

Límite crítico: es el valor objetivo, medible y fácilmente observable, sea este mínimo o máximo, que permite a un operario aceptar o rechazar un parámetro físico, químico o biológico en la etapa específica de un proceso (Couto, 2020, p.168).

Peligro: es un agente, que se clasifican en físico, químico o biológico, el cual posee cierto potencial para causar daño al consumidor o al operario dentro de la producción. También se lo define como la fuente o acto que presenta cierto potencial para efectuar un daño, deterioro en la salud, cambios físicos o a su vez una combinación de todos los factores mencionados (Galván, 2017, p.20).

Procedimientos Operativos Estandarizados (POE): hace referencia a instrucciones y métodos escritos para operaciones específicas o generales, que deben seguirse a pie de la letra. Esta herramienta permite al personal conocer con, exactitud, el desarrollo de cada procedimiento (FAO, 1996, p.43).

Punto crítico de control: es una etapa que forma parte de la cadena de producción, en la cual es posible aplicar un control a fin de prevenir, eliminar o reducir a un nivel aceptable un peligro que interfiera en la calidad del producto final (Ibrahim *et al.*, 2016: p.174).

Riesgo: se define la probabilidad que ocurra un suceso en conjunto con su consecuencia, la industria farmacéutica lo conceptualiza como una circunstancia ocurrida en el sector de producción, control o distribución de un producto farmacéutico, maquinaria o proceso que tiene el potencial de causar un peligro sea para el operario o para la salud del paciente (Airmic, 2010, p.4).

Sistema de gestión de calidad (SGC): es una herramienta empleada por las empresas para satisfacer las necesidades de los clientes. Se basa en la mejora continua a fin de alcanzar la eficacia y eficiencia en productos y servicios (ISO, 2015, p.8).

BIBLIOGRAFÍA

ABDELLAH, A; et al. 2015. Importance and globalization status of good manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients. *Saudi Pharmaceutical Journal* [en línea], vol. 23, no. 1, pp. 9-13. ISSN 13190164. DOI 10.1016/j.jsps.2013.06.003. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.06.003>.

AIRMIC, 2010. A structured approach to Enterprise Risk Management (ERM) and the requirements of ISO 31000 Contents. *Risk Management* [en línea], vol. 7, no. 1, pp. 20. ISSN 09270248. DOI 10.1016/j.solmat.2010.12.013. Disponible en: http://www.theirm.org/documents/SARM_FINAL.pdf.

ARCSA, 2019. Requisitos y procedimiento para la Obtención, Renovación, Ampliación, Inclusión de formas farmacéuticas o Modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos Nacionales. Guayaquil:

ARISPE, I. y TAPIA, M.S., 2007. Inocuidad Y Calidad: Requisitos Indispensables. Agroalimentaria [en línea], vol. 13, no. 24, pp. 105-117. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199216580008>.

BANSAL, G., PARASHARI, B. y DHAMIJA, H., 2013. The application of haccp and risk management in the pharmaceutical process glory bansal*, bharat parashar1, hitesh dhamija. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* [en línea], vol. 6, no. 2, pp. 4-7. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/90ae/b0b8f185c2b35dfc137ff306a0d2033ac920.pdf>.

BHATTACHARYA, J., 2015. Quality Risk Management-Understanding and Control the Risk in Pharmaceutical Manufacturing Industry. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention ISSN* [en línea], vol. 4, no. 1, pp. 29-41. Disponible en: www.ijpsi.org.

BORRERO, A., 2012. *La calidad y su evolución en la industria farmacéutica* [en línea]. S.l.: PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/8916/tesis849.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

CÁRDENAS, L.A., 2019. Integración de la gestión de la calidad con las buenas prácticas de manufactura en tres empresas farmacéuticas de inyectables de Bogotá, D.C. *SIGNOS - Investigación en sistemas de gestión*, vol. 11, no. 2, pp. 131. ISSN 2145-1389. DOI 10.15332/24631140.5086.

CARRO, R. y GONZALES, D., 2011. NORMAS HACCP Sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control. *Administracion de las Operaciones* [en línea], pp. 10-11. Disponible en: http://nulan.mdp.edu.ar/1616/1/11_normas_haccp.pdf.

CORTÉS, J., 2017. *Sistemas de Gestión de Calidad (ISO 9001:2015)* [en línea]. 1. Málaga: ICB Editores. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/portafolio_educativo/Capitulo6.asp.

COUTO LORENZO, L., 2020. *Auditoría del Sistema APPCC* [en línea]. 2da. Madrid: Diaz de Santos. Disponible en: <https://elibro.net/es/ereader/utcotopaxi/39214?page=20>.

CUBILLOS, M.C. y ROZO, D., 2009. El concepto de calidad: Historia, evolución e importancia para la competitividad. *Revista Universidad de La Salle*, vol. 0, no. 48, pp. 80-99. ISSN 0120-6877.

DAHIYA, S., KHAR, K.R. y CHHIKARA, A., 2007. Opportunities, Challenges and Benefits of using HACCP. *Quality Assurance Journal* [en línea], no. January 2010, pp. 95-104. ISSN 10878378. DOI 10.1002/qaj. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/qaj.408/abstract>.

DEMING, E., 1989. Calidad, productividad y competitividad la calidad de la crisis [en línea]. 2. Madrid: Diaz de Santos, SA. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=d9WL4BMVHi8C&printsec=frontcover&hl=es&pli=1#v=onepage&q&f=false>.

ESCOBAR, M. y MOSQUERA, A., 2013. El marco conceptual relacionado con la calidad: una torre de Babel. Cuadernos de Administración [en línea], vol. 29, no. 50, pp. 207-216. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=225029797010>.

EVANS, J. y LINDSAY, 2005. Fundamentos De La Calidad. Filosofías Y Marcos De Referencia De La Calidad. Fundamentos De La Calidad [en línea], vol. 3, pp. 1-19. Disponible en: <https://jorriveraunah.files.wordpress.com/2011/06/capitulo-3-filosofias-y-marcos-de-referencia-de-la-calidad.pdf>.

FAO, 1996. La garantía de la calidad en el laboratorio químico de control de alimentos. Manuales para el Control de Calidad de Iso Alimentos [en línea]. Madrid: Diaz de Santos, pp. 73. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=sG4OMactik8C&pg=PA43&dq=procedimiento+operativo+estandar&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjTl_eVi6LuAhWLF1kFHeYrBLUQ6AEwAHoECAMQAg#v=onepage&q&f=false.

FDA, 2016. La FDA anuncia el retiro voluntario de todos los productos farmacológicos compuestos humanos y animales no vencidos producidos por Reliable Drug Pharmacy, San Francisco. *Seguridad y disponibilidad de medicamentos* [en línea]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-voluntary-recall-all-unexpired-human-and-animal-compounded-drug-products-produced>.

FERNANDEZ, N. y ORTEGA, E., 2008. Calidad de gestión en las unidades de información de la Universidad del Zulia: paradigma de innovación en la sociedad del conocimiento. Telos, vol. 10, no. 2, pp. 209-236. ISSN 1317-0570.

GALVÁN, J., 2017. Implementación de mejoras para el departamento de Calidad y Producción dentro de una empresa Farmacéutica [en línea]. S.l.: Universidad Autónoma del Estado de México. Disponible en: <https://docs.google.com/viewer?url=patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US20100183655.pdf>.

GARCÍA, C., COMPOVERDE, J. y JARAMILLO, C., 2015. *Control de Calidad de los Medicamentos*. Primera. Machala: Ediciones UTMACH. ISBN 9789978316634.

GONZÁLEZ, A. y GONZÁLEZ, R., 2008. Diseño de un sistema de gestión de la calidad con un enfoque de ingeniería de la calidad. *Ingeniería Industrial*, vol. XXIX, no. 3, pp. 1-6. ISSN 0258-5960.

GUTIÉRREZ, H., 2010. *Calidad Total y Productividad*. 3. México, D.F: McGraw-Hill Companies, Inc. ISBN 9786071503152.

HALEEM, R; et al. 2015. Quality in the pharmaceutical industry - A literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal* [en línea], vol. 23, no. 5, pp. 463-469. ISSN 13190164. DOI 10.1016/j.jsps.2013.11.004. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004>.

HARRIS, K.B., 2012. Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) System. *Handbook of Food Safety Engineering*, vol. 16, no. 3, pp. 772-785. DOI 10.1002/9781444355321.ch33.

IBRAHIM, A., YOUSIF, E., et al., 2016. Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) System. *Iraqi National Journal of Chemistry*, vol. 16, no. 3, pp. 772-785. DOI 10.1002/9781444355321.ch33.

INN, 2011. Sistema de análisis de peligros y de puntos críticos de control (HACCP), directrices

para su ejecución. *Sitio web* [en línea]. Santiago de Chile: Disponible en:
<http://www.fao.org/docrep/005/Y1579S/y1579s03.htm>.

ISO, 2015. Sistemas de gestión de la calidad. *Norma Internacional* [en línea], vol. Quinta Edi, pp.29.Disponible en:
<https://www.redalyc.org/pdf/2110/211026873005.pdf>[http://www.itvalledelguadiana.edu.mx/ftp/Normas ISO/ISO 9001-2015 Sistemas de Gestión de la Calidad.pdf](http://www.itvalledelguadiana.edu.mx/ftp/Normas%20ISO/ISO%209001-2015%20Sistemas%20de%20Gesti%20n%20de%20la%20Calidad.pdf).

LEMUS, S., 2004. *Diseño de un sistema haccp para un fármaco específico, dirigido a laboratorios farmacéuticos salvadoreños*. S.l.: Universidad de San Carlos de Guatemala.

MANJEET, K., SHAH, L. y KUMAR, S.R., 2018. The application of quality tools in effective implementation of HACCP: An empirical study of food and pharmaceutical industries. *International Journal of Quality & Reliability Management* [en línea], vol. 35, no. 9, pp. 1920-1940. ISSN 0265-671X. DOI 10.1108/IJQRM-11-2017-0236. Disponible en:
<https://doi.org/10.1108/IJQRM-11-2017-0236>.

MIRANDA, F., CHAMORRO, A. y RUBIO, S., 2007. Introducción a la gestión de la calidad [en línea]. 1. Madrid: Delta Publicaciones. Disponible en:
<https://elibro.net/es/ereader/utcotopaxi/39214?page=20>.

NEOFARMACO, 2012. Misión y Visión. [en línea]. Disponible en:
<http://www.neofarmaco.com/quienes-somos/>

OJEDA, M.M. y LÓPEZ, L., 2000. Deming: la revolución de la calidad y las herramientas de la estadística. La ciencia y el Hombre [en línea], vol. 13, no. 1. Disponible en:
https://www.uv.mx/personal/mojeda/files/2012/04/Deming_LaRevoluciondelacalidad.pdf.

OMS, 2003. Anexo 7: Aplicación del Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP) metodología para productos farmacéuticos. Ginebra:

OMS, 2003. Anexo 4: Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica productos: principios principales. Ginebra:

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2013. Análisis de peligros y puntos críticos de control - haccp. *Repositorios IRIS* [en línea], pp. 4. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/food-safety-hacpp-cha-analisis-peligros-puntos-criticos-control.pdf><http://www.proecuador.gob.ec/wp-content/uploads/2013/05/GuiaHACCP.pdf>.

PASCAL, O; et al. 2010. Introducción a la Ingeniería de la Calidad [en línea]. 1. Lomas de Zamora: Universidad Nacional de Lomas de Zamora. Disponible en: <https://institutoi4.net/wp-content/uploads/2017/07/LIBRO-CALIDAD-I.pdf>.

PATIL, R; et al. 2016. Planning of hazard analysis critical control point (HACCP) in pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, vol. 37, no. 1, pp. 149-154. ISSN 0976044X.

PINILLA, J., 2019. La químico-física al servicio de la calidad en la industria farmacéutica [en línea]. S.l.: Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/JORGE PINILLA SALAMANCA.pdf>.

POLA, A., 2009. Gestión de la Calidad. 1. Barcelona: Marcombo SA. Disponible en: <https://elibro.net/es/ereader/esepoch/45847?page=32>

PRIETO, J., 2016. Master en Sistemas integrados de Gestión de calidad, Medio Ambiente y prevención de riesgos Laborales. [en línea], pp. 116. Disponible en: <https://www2.uned.es/master-gestion-calidad/documentos/MASTER CALIDAD-TEXTOS DEL CURSO PARA EL ALUMNO.pdf>.

ROMERO, A., 2013. *Elaboración de una guía para la aplicación del análisis de peligros, puntos críticos de control y la administración de riesgos en la fabricación de tabletas de paracetamol a nivel planta piloto*. S.l.: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

ROMERO, A., 2018. Diseño de una herramienta de soporte al proceso de administración de medicamentos basada en árboles de decisión. *WORKING PAPER* [en línea], pp. 13. Disponible en: [http://repositorio.cuc.edu.co/bitstream/handle/11323/2444/Diseño de una herramienta de soporte al proceso de administración de medicamentos basada en árboles de decisión.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.cuc.edu.co/bitstream/handle/11323/2444/Diseño%20de%20una%20herramienta%20de%20soporte%20al%20proceso%20de%20administración%20de%20medicamentos%20basada%20en%20árboles%20de%20decisión.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

SANABRIA, P., ROMERO, V. y FLÓREZ, C., 2014. El concepto de calidad en las organizaciones: una aproximación desde la complejidad. *Universidad & Empresa*, vol. 16, no. 27, pp. 165-213. ISSN 01244639. DOI 10.12804/rev.univ.empresa.27.2014.06.

VALDEIGLESIAS, J., 2014. Aplicación del sistema haccp a la industria farmacéutica [en línea]. 2014. Juliaca: Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez. Disponible en: <https://pdfslide.net/documents/aplicacion-del-sistema-haccp-en-la-industria-farmaceutica-colegio-de-ingenierosdocx.html>.

VALENZUELA, I., 2000. La importancia de la implantación de un sistema de gestión de calida. [en línea], vol. 1, pp. 6-7. Disponible en: [http://www.hispacolex.com/wp-content/uploads/documents/pdf/ARTICULO IGNACIO GACETA 5.pdf](http://www.hispacolex.com/wp-content/uploads/documents/pdf/ARTICULO%20IGNACIO%20GACETA%205.pdf).

WALLACE, C; et al. 2012. Re-thinking the HACCP team: An investigation into HACCP team knowledge and decision-making for successful HACCP development. *Food Research International* [en línea], vol. 47, no. 2, pp. 236-245. ISSN 09639969. DOI 10.1016/j.foodres.2011.06.033. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2011.06.033>.

YU, L.X. y KOPCHA, M., 2017. The future of pharmaceutical quality and the path to get there. *International Journal of Pharmaceutics* [en línea], vol. 528, no. 1-2, pp. 354-359. ISSN 18733476. DOI 10.1016/j.ijpharm.2017.06.039. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.039>

ANEXOS

ANEXO A: ANÁLISIS DE RIESGO

NOMBRE DEL PRODUCTO	NOTIFICACIÓN SANITARIA OBLIGATORIA	FORMA FARMACÉUTICA	EVALUACIÓN				TIPO DE RIESGO	JUSTIFICACIÓN
			CUANTITATIVA					
			P	S	RPN			
APETITOL JALEA	364330213	Semisólido	8	8	64	CRÍTICO	Apetitol Jalea es un medicamento constituido por 8 vitaminas esenciales, de las cuales 5 son hidrosolubles y 3 liposolubles (Vitamina A Palmitato, Tiamina, Riboflavina, Nicotinamida, Piridoxina, Ácido ascórbico, Colecalciferol, Tocoferol acetato), mismas que poseen una alta susceptibilidad de degradación debido a sus características fisicoquímicas. Destinado para el crecimiento saludable del niño, indispensable para los procesos bioquímicos que ocurren en el organismo. Medicamento de constante rotación comercial.	
APETITOL JARABE PLUS	04507-MAN11-06	Líquido	8	8	64	CRÍTICO	Apetitol Jarabe Plus es un medicamento constituido por 8 vitaminas esenciales (Vitamina A Palmitato, Tiamina, Riboflavina, Nicotinamida, Pantotenato de Calcio, Piridoxina, Ácido ascórbico, Colecalciferol), 3 minerales (cloruro de magnesio, gluconato de calcio, gluconato de zinc) y 1 aminoácido (L-Lisina). mismas que poseen una alta susceptibilidad de degradación debido a sus características fisicoquímicas. Destinado para el crecimiento saludable del niño, indispensable para los procesos bioquímicos que ocurren en el organismo. Medicamento de constante rotación comercial	
GASTROGEL SUSPENSIÓN	04230-MAN-05-06	Líquido	4	2	8	MENOR	Constituido por activos inorgánicos.	
FEMEMDICAL POLVO ANTISÉPTICO	6124-MAN-06-11	Sólido	2	2	4	MENOR	Medicamento de uso tópico.	

DIAREX TABLETAS	5848-MAN-08-10	Sólido	4	2	8	MENOR	Medicamento no farmacopéico.
GYNECOTIN CREMA VAGINAL	30295-09-12	Semisólido	2	2	4	MENOR	Medicamento de uso tópico
MATICO TABLETAS DEL DR. PEÑA ®	075-MNN-12-03	Sólido	4	2	8	MENOR	Medicamento natural, no farmacopéico
ESCALDAN UNGÜENTO	403-MEN-0515	Semisólido	2	2	4	MENOR	Medicamento de uso tópico
TOPIC BUCAL ADULTOS	02631-MAC-05-03	Líquido	2	2	4	MENOR	Medicamento de uso tópico
APETITOL INFANTIL JARABE	02731-MAN-07-03	Líquido	8	8	64	CRÍTICO	Apetitol Infantil Jarabe es un medicamento constituido por 5 vitaminas esenciales (Tiamina, Riboflavina, Nicotinamida, Piridoxina, Ácido ascórbico) y 2 minerales (cloruro de magnesio y gluconato de calcio) mismas que poseen una alta susceptibilidad de degradación debido a sus características fisicoquímicas. Destinado para fomentar el crecimiento saludable en los niños.
ANALGIÓN FORTE TABLETAS	04314-MAN-07-06	Sólido	4	4	16	MAYOR	Medicamento farmacopéico, presenta impurezas de tipo C y J, sin embargo, en el proceso de granulación se emplea alcohol y el secado se da a una temperatura de 30 a 40 °C
ANALGIÓN SUSPENSIÓN	02391-MAC-01-03	Líquido	4	4	8	MAYOR	Medicamento farmacopéico, presenta impurezas de tipo C y J.
APETITOL GOTAS	363061112	Líquido	8	8	64	CRÍTICO	Apetitol Gotas, está indicado para niños, constituido por 9 vitaminas esenciales (Vitamina A Palmitato, Tiamina, Riboflavina, Nicotinamida, Pantotenato de Calcio, Piridoxina, Ácido ascórbico, Colecalciferol, Tocoferol acetato. Destinado a mejorar los procesos metabólicos y a fomentar el crecimiento saludable en los niños.
ASCAROL SUSPENSIÓN	04217-MAN-04-06	Líquido	4	2	8	MENOR	En la monografía oficial de la USP 42-NF37, no se establece la determinación de impurezas.
ASCAROL TABLETAS RECUBIERTAS 400 MG	5627-MAN-10-09	Sólido	4	2	8	MENOR	En la monografía oficial de la USP 42-NF37, no se establece la determinación de impurezas.

SINAMEB 1 G	5321-MAN-12-08	Sólido	4	2	8	MENOR	Medicamento no farmacopéico
BACTO-PRIM FORTE TABLETAS RECUBRIERTAS	6123-MAN-06-11	Sólido	4	2	8	MENOR	En la monografía oficial de la USP 42-NF37, se establece la determinación de 10 impurezas, no obstante, se determinó una baja toxicidad.
BACTO-PRIM SUSPENSIÓN FORTE	03326-MAN-11-04	Líquido	4	2	8	MENOR	En la monografía oficial de la USP 42-NF37, se establece la determinación de 10 impurezas, no obstante, se determinó una baja toxicidad.
BACTOPRIM SUSPENSIÓN PEDIÁTRICA	366160613	Líquido	4	4	16	MAYOR	Grupo etario pediátrico. En la monografía oficial de la USP 42-NF37, se establece la determinación de 10 impurezas, no obstante, se determinó una baja toxicidad.
BRONQUIL JARABE	5205-MAN-05-08	Líquido	4	2	8	MENOR	Medicamento no farmacopéico
CIGÜEÑA UNGÜENTO	758-MEN-0416	Semisólido	2	2	4	MENOR	Medicamento de uso tópico
DERMABRONQUIOL UNGÜENTO	04560-MAN-01-07	Semisólido	2	2	4	MENOR	Medicamento de uso tópico
DESINFLAMEX TABLETAS	369261113	Sólido	4	2	8	MENOR	En la monografía oficial de la USP 42-NF37, se establece la determinación de 2 impurezas, no obstante, se determinó una baja toxicidad. No completa la ruta de fabricación ya que se realiza una mezcla directa.
DESINFLAMEX GEL 3 %	413-MEN-0515	Semisólido	2	2	4	MENOR	Medicamento no farmacopéico
DESINFLAMEX GEL (DICLOFENACO SÓDICO 1 %)	5586-MAN-09-09	Semisólido	2	2	4	MENOR	Medicamento no farmacopéico
DESPERTOL TABLETAS	187-MEN-1214	Sólido	4	2	8	MENOR	Medicamento no farmacopéico
DIAREX DE NEOFÁRMACO SUSPENSIÓN	04473-MAN-11-06	Líquido	4	2	8	MENOR	Medicamento no farmacopéico

EUCALIBREA JARABE	04279-MAN-06-06	Líquido	4	2	8	MENOR	Medicamento no farmacopéico
FUNGINAIL SOLUCIÓN	369421113	Líquido	2	2	4	MENOR	Medicamento de uso tópico
GASTROGEL TABLETAS	24478-11-10	Sólido	4	2	8	MENOR	Constituido por activos inorgánicos
HONGOSAN CREMA 2 %	30319-03-13	Semisólido	2	2	4	MENOR	Medicamento de uso tópico
NEO-FLOX TABLETAS	04256-MAN-05-06	Sólido	4	2	8	MENOR	En la monografía oficial de la USP 42-NF37, se establece la determinación de 3 impurezas, no obstante, se determinó una baja toxicidad. Medicamento de rotación baja
NEO-MUCOL FORTE JARABE	02370-MAC-01-03	Líquido	4	2	8	MENOR	Medicamento no farmacopéico
NEU-MUCOL INFANTIL GOTAS	02643-MAC-05-03	Líquido	4	4	16	MAYOR	Grupo etario pediátrico, Medicamento no farmacopéico
NIDAZOL SUSPENSIÓN	6006-MAN-02-11	Líquido	4	2	8	MENOR	Medicamento no farmacopéico
PIPERAZINA JARABE	04837-MAN-05-07	Líquido	4	2	8	MENOR	En la monografía oficial de la USP 42-NF37, no se establece la determinación de impurezas.
SINAFTA PINCELADAS	4435-MAN-10-06	Líquido	4	4	8	MENOR	Medicamento no farmacopéico
SINALGIA FORTE TABLETAS	5478-MAN-05-09	Sólido	8	8	64	CRÍTICO	Sinalgia Forte Tabletas es un medicamento constituido por 500 mg de paracetamol (activo susceptible a sufrir una reacción de hidrólisis por acción de la temperatura y la humedad, desencadenando en la formación de 4 aminofenol. Sustancia clasificada como toxicidad aguda establecida en la Ficha de Seguridad de MERCK, capaz de producir carcinogenicidad, mutagenicidad y toxicidad para la reproducción) y 65mg de cafeína. Destinado para el alivio sintomático del dolor ocasional leve o moderado de cabeza, articulaciones, huesos, espalda y dolores dentales. Estados

							febriles. Está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años. Medicamento de constante rotación comercial
TOPIC BUCAL INFANTIL	03268-MAN-10-04	Líquido	2	2	4	MENOR	Medicamento de uso tópico

P=Probabilidad, S=Severidad, RPN=Número de priorización de riesgo

PROBABILIDAD	P (*)	DESCRIPCIÓN	SEVERIDAD	S (*)	DESCRIPCIÓN
Extremadamente bajo	2	Altamente improbable de que ocurra	Bajo	2	Sin lesión o enfermedad
Bajo	4	Improbable de que ocurra	Moderado	4	Lesión o enfermedad leve
Moderado	6	Probable de que ocurra	Alto	6	Lesión o enfermedad, sin incapacidad permanente
Alto	8	Altamente probable de que ocurra	Crítico	8	Incapacidad permanente o pérdida de vida o de una parte del cuerpo

(*) El puntaje debe ser asignado de manera objetiva y justificada, apoyada en una base científica, conocimiento del producto y la experiencia.

Categorización del riesgo

	CRÍTICA: Si el valor del RPN >32
	MAYOR: Si el valor del RPN >16 y <32
	MENOR: Si el valor del RPN <16

ANEXO B: CHECK LIST “REQUISITOS Y PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, AMPLIACIÓN, INCLUSIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS O MODIFICACIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS NACIONALES” SECCIÓN II PUNTO 18.

N °	ANÁLISIS DE RIESGO Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL (HACCP) REQUERIMIENTO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
1	¿Existe compromiso por parte de la gerencia para la implementación del sistema HACCP?	X			
2	¿Se revisa y supervisa la implementación de HACCP?	X			
3	¿Los formatos del plan HACCP son específicos de un producto, proceso u operación?	X			
ENTRENAMIENTO Y EDUCACIÓN					
4	¿Se desarrolla una capacitación específica para respaldar un plan HACCP?	X			
5	¿Se elaboran instrucciones y procedimientos de trabajo que definan las tareas del personal operativo que se colocará en cada punto crítico de control?	X			
6	¿Se proporciona capacitación específica en las tareas de los empleados que monitorean cada PCC?	X			
7	¿Se proporciona capacitación conjunta del personal industrial y las autoridades de control para alentar y mantener un diálogo continuo y crear un clima de entendimiento en la aplicación práctica del sistema de HACCP	X			
8	¿Los empleados comprenden qué es el sistema HACCP?	X			
9	¿Se proporciona los materiales y los equipos necesarios para controlar los PCC?	X			
EQUIPO HACCP					
10	¿Los miembros del equipo representan todas las disciplinas relevantes, tales como investigación y desarrollo, producción, control de calidad, garantía de calidad, microbiología, ingeniería y distribución u otras, según corresponda?	X			
11	¿Los miembros del equipo tienen conocimientos específicos y experiencia sobre el producto y el proceso?	X			
12	Los miembros del equipo son capaces de:				
12.1	a. realizar un análisis de peligros	X			
12.2	b. identificar peligros potenciales	X			
12.3	c. identificar los peligros que deberían controlarse	X			
12.4	d. recomendar controles y límites críticos	X			
12.5	e. diseñar procedimientos para el monitoreo y la verificación	X			

12.6	f. recomendar acciones correctivas apropiadas Cuando ocurren desviaciones	X			
12.7	g. verificar el plan HACCP	X			
13	¿El alcance del plan HACCP describe el segmento del proceso involucrado e identifica las clases de peligros a abordar?	X			
PRODUCTO Y PROCESO					
14	¿Se elabora (o) una descripción completa del producto y el proceso (incluye información de calidad relevante)?	X			
15	¿Se describe el método de distribución y transporte?, especialmente Cuando los productos son termolábiles			X	Este parámetro no aplica, debido a que ningún producto elaborado y distribuido por el Laboratorio Neofármaco, es termolábil.
DIAGRAMA DE FLUJO					
16	¿El diagrama de flujo es (fue) construido por el equipo HACCP?	X			
17	¿El diagrama de flujo cubre todas las operaciones y decisiones en un proceso?	X			
18	¿El equipo HACCP confirma la operación de procesamiento contra el diagrama de flujo durante todas las etapas y horas de operación?	X			
19	¿Las enmiendas al diagrama de flujo se realizan Cuando corresponda y se documentan?	X			
ANÁLISIS DE PELIGROS					
20	¿El equipo HACCP enumera todos los peligros que se pueden esperar razonablemente en cada paso desde la producción, prueba y distribución hasta el punto de uso	X			
21	El análisis de riesgos incluye:				
21.1	a. la probabilidad de aparición de peligros y la gravedad de sus efectos adversos para la salud	X			
21.2	b. la evaluación cualitativa y / o cuantitativa de la presencia de peligros	X			
21.3	c. la supervivencia o multiplicación de microorganismos de interés	X			
21.4	d. la producción o persistencia en drogas de toxinas, productos químicos o agentes físicos	X			
21.5	e. las condiciones que conducen a lo anterior	X			
22	¿El equipo HACCP realiza una evaluación de riesgos, donde estimen la gravedad de los peligros potenciales y la probabilidad de que ocurran?	X			
23	¿El equipo decide qué riesgos potenciales deben abordarse en el plan HACCP, y qué medidas de control existen, si las hay, se aplican para cada peligro?	X			

PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL (PCC)					
24	¿Se proporciona capacitación en el uso de árboles de decisión?	X			
25	En caso de ser necesario, ¿se han modificado los procesos o etapas para incluir medidas de control?	X			
26	¿Se especifican y se verifican los límites críticos?	X			
27	¿Los límites críticos se encuentran basados científicamente?	X			
28	¿Se registra el monitoreo de un PCC en relación con sus límites críticos?	X			
29	En base al monitoreo de los PCC, ¿se realizan los ajustes necesarios para evitar desviaciones?	X			
30	¿La información obtenida durante el monitoreo de los PCC es evaluada?	X			
31	En referencia a la pregunta anterior, ¿se realizan las acciones correctivas pertinentes?	X			
32	¿La cantidad o frecuencia de monitoreo debe ser suficiente para garantizar que el PCCP esté bajo control?	X			
33	¿El personal que realiza el monitoreo de PCC y las medidas de control, son capacitados en los procedimientos de monitoreo?	X			
34	¿Todos los registros y documentos asociados con el monitoreo de PCC son firmados y fechados por la(s) persona(s) que realizan el monitoreo y por un(os) auditor(es) responsable(s) de la compañía?	X			
ACCIONES CORRECTIVAS					
35	¿Cuentan con acciones correctivas específicas para cada PCC en el sistema HACCP a fin de tratar las desviaciones Cuando ocurran?	X			
36	Las acciones correctivas incluyen:				
36.1	a. determinación y corrección de la causa del incumplimiento	X			
36.2	b. determinación de la disposición del producto no conforme	X			
36.3	c. registro de las acciones correctivas que se han tomado	X			
37	¿Las acciones correctivas específicas están incluidas en el plan HACCP?	X			
38	¿Los procedimientos de desviación y disposición del producto están documentados en los registros HACCP?	X			
VERIFICACIÓN					
39	¿Se encuentran establecidos los procedimientos para la verificación?	X			
40	¿La frecuencia de la verificación confirma el correcto funcionamiento del sistema HACCP?	X			
41	La información revisada para verificar el plan HACCP incluye:				
41.1	a. asesoramiento de expertos y estudios científicos	X			

41.2	b. observaciones, mediciones y evaluaciones en la planta	X			
42	¿Las verificaciones posteriores son realizadas y documentadas por un equipo de HACCP o un experto independiente?	X			
43	¿Se realizan evaluaciones exhaustivas periódicas del sistema HACCP por un tercero imparcial e independiente?		X		No se cumple con este punto, debido a que este es el primer producto al que se implementa el Sistema HACCP. No obstante, la revisión por un ente externo se llevará a cabo cuando el sistema en su totalidad este implementado en el Laboratorio Neofármaco. Sin embargo, el director técnico realiza evaluaciones exhaustivas al sistema implementado en el multivitamínico, a fin de verificar la eficacia y cumplimiento del sistema y en el caso de ser necesario aplicar acciones correctivas.
44	¿La verificación exhaustiva se realiza para garantizar que el plan HACCP esté dando como resultado el control de los peligros?	X			
45	¿Las personas que realizan verificaciones tienen experiencia técnica apropiada para realizar esta función?	X			
DOCUMENTACIÓN Y MANTENIMIENTO DE REGISTROS					
46	¿Se mantiene la documentación relacionada con el sistema HACCP en orden y clasificada?	X			
47	¿Los registros son eficientes y precisos?	X			
48	¿La documentación es apropiada para la naturaleza y el tamaño de la operación?	X			

*NA (no aplica)

ANEXO C: FIRMAS DE VERIFICACIÓN IN SITU DEL FLUJOGRAMA

	LABORATORIO NEO FÁRMACO DEL ECUADOR NEOFÁRMACO CIA. LTDA ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	PRO-AS-HACCP-001-001
	PROTOCOLO DE IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA HACCP	Según POE-NDG-055
	MULTIVITAMÍNICO	Válido hasta: Noviembre 2025

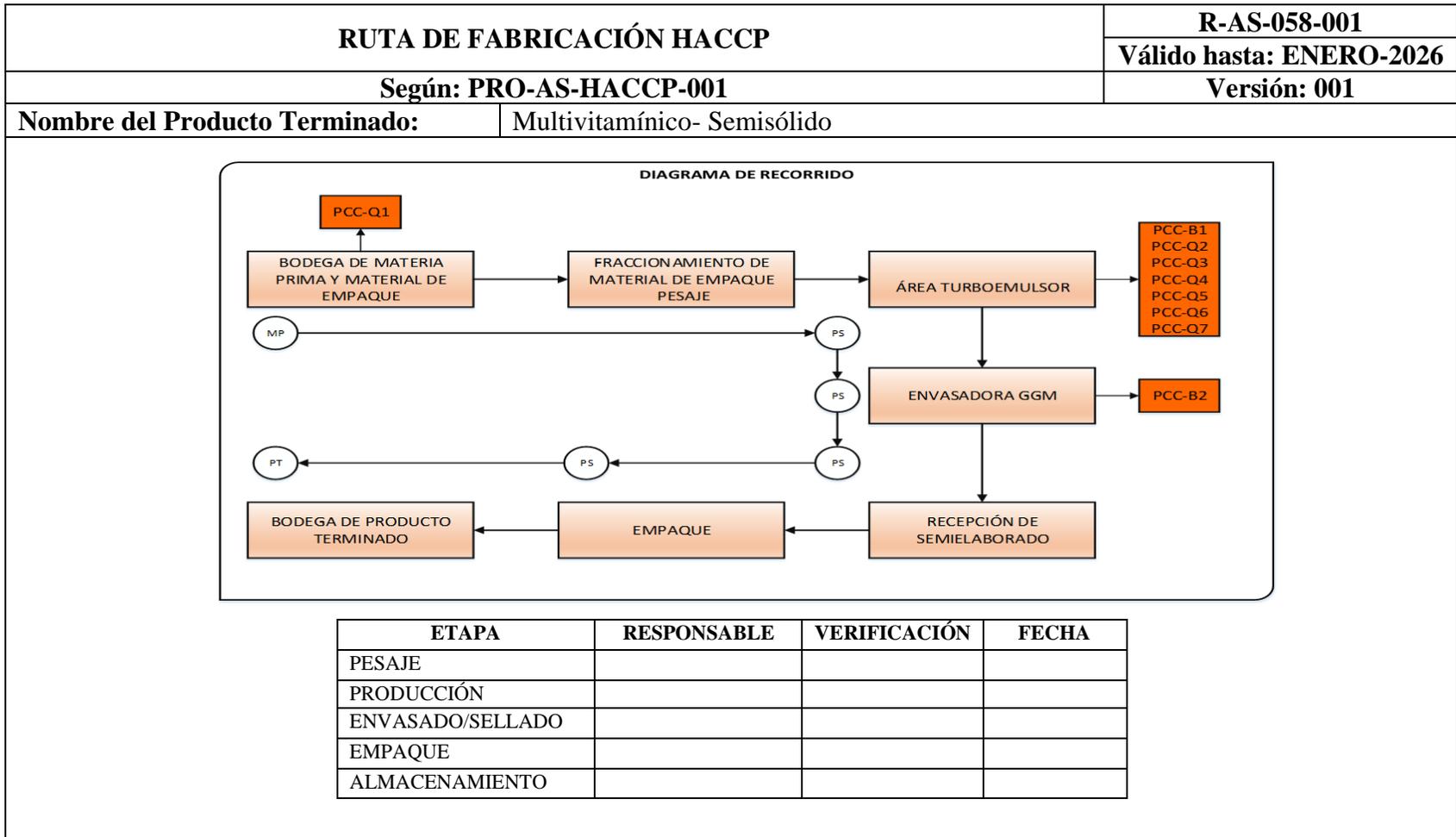
5.3 Verificación in situ del flujograma:

MIEMBROS DEL EQUIPO HACCP			
JEFATURAS	NOMBRES	FECHA	FIRMA
Gerencia General y/o delegado	Ing. Walter Peña	21-Nov-2020	
	Sra. Sylvia Peña		
Director Técnico	BqF. Carlitos Pazmiño	21-Nov-2020	
Jefe de Control de Calidad	Dra. Rocío Balladares	21-Nov-2020	
Jefe de Aseguramiento de la Calidad	BqF. Bryan Hidalgo	21-Nov-2020	
Jefe de Validaciones	BqF. Melissa Fiallos	21-Nov-2020	
Jefe de producción	Ing. Marco Janeta	21-Nov-2020	
Jefe de Mantenimiento	Ing. Geovanny Cruz	21-Nov-2020	
Jefe de Compras	Ing. Alexandra Sarmiento	21-Nov-2020	
Jefe de Bodega de Materia prima	Ing. Paúl Santana	21-Nov-2020	
Jefe de Bodega de Producto terminado	Ing. Gabriel Pazmiño	21-Nov-2020	
Tesistas	BqF. Gabriela Altamirano	21-Nov-2020	
	BqF. Esteban Almeida		

ANEXO D: FORMATO DE VERIFICACIÓN Y MONITOREO DE PCC

VERIFICACIÓN Y MONITOREO DE PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL				F-AS-031-001	
Según: PRO-AS-HACCP-001				Según: POE-NDG-055	
Nombre del Producto Terminado:		Multivitamínico- Semisólido		Válido hasta: noviembre 2025	
CÓDIGO PCC	PUNTO CRÍTICO	LÍMITES CRÍTICOS		RESULTADO	RESPONSABLE
PCC-Q1	VID3C mantiene cadena de frío en bodega de materia prima	2 - 8 °C			
PCC-B1	El agua purificada del punto 7 cumple con parámetros de calidad establecidos	TOC	0-500 ppb		
		conductividad	0-1,3uS/cm		
		m.o aerobios	<100ufc/ml		
		patógenos	ausencia		
PCC-Q2	Disolución de las vitaminas hidrosolubles en el agua	Conforme / No conforme			
PCC-Q3	ViD3C mantiene cadena de frío en producción	2 - 8 °C			
PCC-Q4	Disolución de las vitaminas liposolubles en tween 80	Conforme / No conforme			
PCC-Q5	Homogeneidad de la mezcla final	Conforme / No conforme			
PCC-Q6	Producto final permanece en el turboemulsor por menos de 24 horas previo al envasado	<24 horas			
PCC-Q7	Producto semielaborado cumple con especificaciones físico-químicas	Densidad	1,05-1.16 g/ml		
		pH	3.00-5.00		
		Viscosidad	10.000-21.000 CP		
		Aspecto	Conforme/No conforme		
PCC-B2	Hermeticidad	Conforme /No conforme			

ANEXO E: RUTA DE FABRICACIÓN



ANEXO F: FIRMAS DE APROBACIÓN DEL “PROTOCOLO DE IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA HACCP MULTIVITAMÍNICO” (PRO-AS-HACCP-001)

	LABORATORIO NEO FÁRMACO DEL ECUADOR NEOFÁRMACO CIA. LTDA ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	PRO-AS-HACCP-001-001
	PROTOCOLO DE IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA HACCP	Según POE-NDG-055
	MULTIVITAMÍNICO	Válido hasta: Noviembre 2025

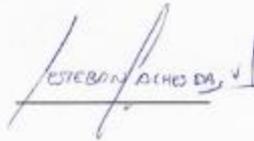
APROBACIONES

Elaborado por:

Firma:

Fecha:

**BQF. Esteban Almeida
Tesista**



20-Nov-2020

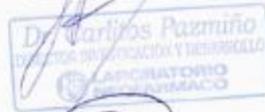
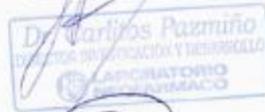
**BQF. Gabriela Altamirano
Tesista**



20-Nov-2020

Revisado por:

**BQF. Carlitos Pazmiño
Director Técnico**

20-Nov-2020

Aprobado por:

**BQF. Bryan Hidalgo
Jefe de Aseguramiento de Calidad**




20-Nov-2020

ANEXO G: FIRMAS DE APROBACIÓN DEL POE “HACCP ANALISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL” (POE-NDG-055)

	LABORATORIO NEO FÁRMACO DEL ECUADOR NEOFÁRMACO CÍA. LTDA. DOCUMENTOS GENERALES	POE-NDG-055-001
	PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR	Página 1 de 15
	HACCP ANALISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL	Vigente hasta: Septiembre 2025

1. PROPÓSITO

Establecer un sistema que permita de forma eficaz la identificación, análisis y control de Peligros y Puntos Críticos de Control en la ruta de fabricación de medicamentos en el LABORATORIO NEO FÁRMACO Cía. Ltda. Tales peligros se definen como agentes u operaciones biológicas, químicas o físicas que tienen una probabilidad razonable de afectar a la calidad y/o seguridad del producto y personal.

2. ALCANCE

A todos los procesos de manufactura desde la recepción de materia prima hasta su distribución de los medicamentos que se elaboran en el LABORATORIO NEO FÁRMACO Cía. Ltda.

3. RESPONSABILIDAD

- Es responsabilidad del Director Técnico cumplir y hacer cumplir este procedimiento y gestionar adecuadamente este procedimiento hasta obtener un estudio HACCP completo por cada producto.
- Es responsabilidad del jefe de Aseguramiento de la calidad y/o su delegado ejecutar las acciones pertinentes para mantener la documentación de respaldo de manera ordenada y actualizada. Para cada producto manufacturado
- Es responsabilidad de la Gerencia y/o su delegado proveer los recursos necesarios para el cumplimiento de este procedimiento.
- Del Equipo HACCP, es responsable de analizar, evaluar, actualizar y aprobar el plan de HACCP anual conforme a los nuevos requerimientos normativos de los productos de cartera, así como nuevos productos que se vayan a lanzar al mercado.
- El Equipo HACCP está conformado por las siguientes funciones:
 - Gerencia General y/o delegado
 - Director Técnico
 - Jefe de Control de Calidad
 - Jefe de Aseguramiento de la Calidad
 - Jefe de Validaciones
 - Jefe de producción/coordinador de producción
 - Jefe de Mantenimiento
 - Jefe de Compras
 - Director de I+D+i.
 - Jefe de Bodega de MP y PT
- Gerencia general se compromete a la implementación, seguimiento y mejora del sistema HACCP. Para ello asigna los recursos necesarios para la ejecución del proceso HACCP
- Jefe de Aseguramiento de la calidad audita anualmente al sistema HACCP implementado

**COPIA AUTORIZADA
ASEGURAMIENTO DE CALIDAD**



LABORATORIO NEO FÁRMACO DEL ECUADOR
NEOFÁRMACO CÍA. LTDA.
DOCUMENTOS GENERALES

POE-NDG-055-001

PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR

Página 2 de 15

HACCP ANALISIS DE PELIGROS Y PUNTOS
CRÍTICOS DE CONTROL

Vigente hasta:
Septiembre 2025

4. VERIFICACIÓN

El proceso HACCP iniciará el plan anual de HACCP y que además permitirá verificar la efectividad y cumplimiento del procedimiento.

DOCUMENTO

COMENTARIOS- CAMBIOS Y SUGERENCIAS

ORIGINAL	<input checked="" type="checkbox"/>
COPIA AUTORIZADA POR	<input type="checkbox"/>
BORRADOR	<input type="checkbox"/>

Versión	Causa del cambio
001	Edición preliminar conforme al informe 37 OMS e informe 46 OMS. ISO 9001:2015

Elaborado por:		Revisado por:	Aprobado por:
BQF. Gabriela Altamirano	BQF. Esteban Almeida	BQF. Carlitos Pazmiño Msc.	BQF. Bryan Hidalgo
Tesisistas		Director Técnico	Jefe de Aseguramiento de Calidad
Fecha: 14 de Septiembre, 2020		Fecha: 14 de Septiembre, 2020	Fecha: 14 de Septiembre, 2020



COPIA AUTORIZADA
ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

ANEXO H: INFORME DE TERMODEGRADACIÓN DE VITAMINAS DEL MULTIVITAMÍNICO POR INCIDENCIA DEL TÚNEL DE CALOR EN EL PROCESO DE EMPAQUE.



**LABORATORIO NEO FÁRMACO DEL ECUADOR
NEOFÁRMACO CIA. LTDA.**

INFORME DE TERMODEGRADACIÓN DE VITAMINAS DE APETITOL JALEA POR INCIDENCIA DEL TUNEL DE CALOR EN EL PROCESO DE EMPAQUE

Fecha de elaboración: 16/11/2020

Análisis de termo degradación de vitaminas de Apetitol Jalea por la incidencia del túnel de calor como punto crítico de control HACCP en el proceso de empaque de empaque

Datos del Producto

Producto: APETITOL JALEA
Lote: 201115

Metodología

Se realizaron pruebas experimentales para medir la temperatura a la cual está expuesto el producto cuando atraviesa el túnel de calor en el proceso de empaque. Primero se activaron y colocaron sensores de temperatura Datalogger dentro de los tubos metálicos de Apetitol Jalea. Después se realizó una simulación de empaque de 6 cajas del producto y se procedió a empaquetar con las siguientes condiciones de proceso:

Temperatura del túnel de calor: 145°C
Tiempo 1: 13 segundos

Posteriormente se valoró el porcentaje de vitamina C de Apetitol Jalea por HPLC con muestras del producto antes y después del paso por el túnel de calor.

Análisis de datos: Se realizó prueba de T student para observar si existe una diferencia estadística entre el porcentaje de vitamina C de Apetitol Jalea antes y después del paso por el túnel de calor.

Resultados

Resultados del análisis: La temperatura interna del tubo de Apetitol Jalea en el túnel de calor no excede los 27°C. (Ver Anexo 1 Datos Primarios).

Tras los resultados de la prueba T de student de porcentaje de vitamina C se obtuvo un valor-P= 0,1025 (ver anexo 2 Análisis estadístico de Vitamina C)

Conclusión

Al ser valor-P mayor a 0,05 se acepta la hipótesis nula. Es decir que no existe una diferencia estadísticamente significativa del porcentaje de vitamina C de Apetitol Jalea antes y después del paso por el túnel de calor. Por lo cual se determinó que el peligro químico "Termodegradación de vitaminas por incidencia del túnel de calor en proceso de empaque" no es considerado como punto crítico HACCP

Elaborado por:		Revisado por:	Aprobado por:
BqF. Esteban Almeida	BqF. Gabriela Altamirano	BqF. Carlos Pazmino	BqF. Bryan Hidalgo
Tesisistas		Director Técnico	Jefe de Aseguramiento de Calidad
27 de noviembre de 2020		27 de noviembre de 2020	27 de noviembre de 2020



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE
CHIMBORAZO



DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS
PARA EL APRENDIZAJE Y LA INVESTIGACIÓN

UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS
REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 21/04/2021

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)

Nombres – Apellidos: Esteban Andres Almeida Viana
Gabriela Michelle Altamirano Gamboa

INFORMACIÓN INSTITUCIONAL

Facultad: Ciencias

Carrera: Bioquímica y Farmacia

Título a optar: Bioquímico Farmacéutico

f. Analista de Biblioteca responsable: Ing. Rafael Inty Salto Hidalgo

0995-DBRAI-UTP-2021



Firmado electrónicamente por:
**RAFAEL INTY
SALTO**