



UNIVERSIDAD TECNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN
ALIMENTOS Y BIOTECNOLOGÍA
CARRERA DE BIOTECNOLOGÍA



Tema: Desarrollo e Implementación de un Sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP) en la elaboración de la tableta recubierta de nifuroxazida y atapulgita en el Laboratorio Neofármaco del Ecuador CIA.LTDA.

Trabajo de Titulación, Modalidad Sistematización de Experiencias Prácticas de Investigación y/o Intervención, previo a la obtención de título de Ingeniera Biotecnóloga, otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

AUTOR: Samantha Belén Manobanda Mainato

TUTOR: PhD. Irvin Ricardo Tubón Usca

Ambato – Ecuador

Septiembre - 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

PhD. Irvin Ricardo Tubón Usca

CERTIFICA:

Que el presente Trabajo de Titulación ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto, autorizo la presentación de este Trabajo de Titulación bajo la modalidad Sistematización de Experiencias Prácticas de Investigación y/o Intervención, el mismo que responde a las normas establecidas en el Reglamento de Titulación y Grados de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Ambato, 24 de Julio del 2023

PhD. Irvin Ricardo Tubón Usca

C.I: 175478486-4

TUTOR

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, Samantha Belén Manobanda Mainato, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente del Trabajo de Titulación, modalidad Sistematización de Experiencias Prácticas de Investigación y/o Intervención, previo a la obtención del título de Ingeniera Biotecnóloga, son absolutamente originales, auténticos y personales, a excepción de las citas bibliográficas.



Samantha Belén Manobanda Mainato,

C.I. 1750800888

AUTOR

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Trabajo de Trabajo de Titulación parte de él un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación, según las normas de la institución.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi Trabajo de Titulación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de este, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor



Samantha Belén Manobanda Mainato,

C.I. 1750800888

AUTOR

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los suscritos profesores calificadores, aprueban el presente Trabajo de Titulación, modalidad Sistematización de Experiencias Prácticas de Investigación y/o Intervención, el mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato.

Para constancia firman:

Presidente del tribunal

Ing. Dolores del Rocío Robalino Martínez, MSc
C.I. 1801769488

Ing. Daniel Alfonso Cabrera Valle, MSc.
C.I. 180256159-5

Ambato, 22 de Agosto del 2023

DEDICATORIA

Mi tesis va dedicada con todo mi amor y cariño a mis amados padres Elvia y Apolo por su sacrificio y esfuerzo, por darme una carrera para mi futuro y por creer siempre en mi capacidad, aunque hemos pasado momentos difíciles, siempre me han brindado su comprensión, cariño y amor. Además, por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día.

A mis hermanas Diana y Johanna quienes con sus palabras de aliento no me dejaron decaer y me motivaron a seguir adelante, siempre sea perseverante y cumpla con mis ideales.

A mis preciadas mascotas Sansón, Sasha y Dalila por ser un apoyo emocional y prestarme su cariño incondicional.

A mis amigos Edith, Belén, Jenifer y Jonathan por estar presentes y compartieron su conocimiento, alegrías y tristezas conmigo por estar a mi lado apoyándome para lograr que este sueño se haga realidad.

Gracias a todos

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero agradecer a Dios, por concederme alcanzar uno de mis sueños, y por ponerme a las personas apropiadas en mi camino. Además, por darme la sabiduría y fortaleza para culminar mi carrera universitaria. Agradezco a mis padres y hermanas por ser el pilar fundamental en mi vida y darme su confianza y paciencia a pesar de mis errores y defectos.

Una mención a Jairo por ser un apoyo incondicional en la realización de este trabajo de titulación.

Al Laboratorio Neofármaco, por prestarme la oportunidad de ser parte de su prestigiosa institución, a su director técnico BqF. Carlitos Pazmiño y todos sus miembros jefes y analistas de Control de Calidad y Validaciones por recibirme de la manera más calurosa, especialmente a BqF. Gabriela Altamirano y BqF. Esteban Almeida quienes desde un inicio me han guiado con mucha paciencia en el desarrollo de la tesis.

INDICE GENERAL DE CONTENIDO

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	iii
DERECHOS DE AUTOR.....	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	v
DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTO	vii
RESUMEN EJECUTIVO	xv
ABSTRACT.....	xvi
CAPITULO I	1
MARCO TEORICO.....	1
1.1. Antecedentes investigativos	1
1.1.1 NeoFármaco	1
1.1.2 Definición de calidad	1
1.1.3 Importancia de la calidad	2
1.1.4 Las industrias farmacéuticas y la calidad.....	2
1.1.5 Sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control	3
1.1.5.1 Origen del sistema HACCP	3
1.1.5.2 Características del sistema HACCP.....	4
1.1.5.3 Prerrequisitos para la instauración del sistema HACCP.....	4
1.1.5.4 Ventajas del sistema HACCP.....	5
1.1.6 Formas Farmacéuticas	5
1.1.7 Tableta.....	7
1.1.8 Tabletas recubiertas.....	7
1.1.9 Nifuroxazida	7
1.1.9.1 Características.....	7
1.1.9.2 Usos farmacéuticos.....	8

1.1.10	Atapulgita.....	8
1.1.10.1	Características.....	8
1.1.10.2	Usos farmacéuticos.....	9
1.2.	Objetivos	9
	Objetivo General.....	9
	Objetivos Específicos	9
CAPITULO II.....		10
METODOLOGIA		10
2.1	Materiales	10
2.1.1	Método.....	11
2.1.2	Formación de Equipo HACCP.....	11
2.1.3	Descripción del producto y procesos	11
2.1.4	Identificación del uso previsto	12
2.1.5	Elaboración de un diagrama de flujo	12
2.1.6	Confirmación in situ del diagrama de flujo	12
2.1.7	Realizar un análisis de riesgos	12
2.1.8	Determinar los puntos críticos de control (PCC).....	14
2.1.9	Establecer límites críticos	14
2.1.9.1	Ensayos Organolépticos.....	15
2.1.9.2	Ensayos Físicos.....	15
2.1.9.3	Ensayo de desintegración	16
2.1.9.4	Ensayos Químicos	16
2.1.9.5	Ensayo microbiológico	19
2.1.10	Establecer un sistema de control para monitorear los PCC	20
2.1.11	Establecer las acciones correctivas a realizarse cuando el monitoreo muestre que un PCC no se encuentre bajo control	20
2.1.12	Establecer procedimientos de verificación con la finalidad de confirmar que el sistema HACCP esté funcionando de forma eficaz	20

2.1.13	Establecer la documentación de los procedimientos y conservar registros apropiados sobre los principios identificados y su corrección.....	21
CAPITULO III.....		22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN		22
3.1	Análisis y discusión de los resultados	22
3.1.1	Formación de Equipo HACCP.....	22
3.1.2	Descripción del producto	23
3.1.2.1	Identificación del producto	23
3.1.2.2	Descripción del producto.....	23
3.1.2.3	Descripción del proceso.....	24
3.1.3	Descripción del uso previsto	24
3.1.4	Elaboración de un diagrama de flujo	24
3.1.5	Confirmación in situ del diagrama de flujo	24
3.1.6	Realizar un análisis de riesgos y peligros	25
3.1.7	Determinar los puntos críticos de control PCC.....	29
3.1.8	Establecer límites críticos	31
3.1.9	Establecer un sistema de control para monitorear los PCC	34
3.1.10	Establecer las acciones correctivas a realizarse cuando el monitoreo muestre que un PCC no se encuentre bajo control	36
3.1.11	Establecer procedimientos de verificación con la finalidad de confirmar que el sistema HACCP esté funcionando de forma eficaz	38
3.1.12	Establecer la documentación de los procedimientos y conservar registros apropiados sobre los principios identificados y su corrección.....	41
CAPITULO IV.....		42
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		42
4.1	Conclusiones	42
4.2	Recomendaciones.....	43
REFERENCIAS BIBLOGRAFICAS		44
ANEXOS		49

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de formas farmacéuticas	6
Tabla 2. Clasificación por recurrencia de los peligros	13
Tabla 3. Clasificación por gravedad de los peligros	13
Tabla 4. Criterios para la determinación de un peligro significativo	13
Tabla 5. Miembros del equipo HACCP del laboratorio Neofármaco del Ecuador	22
Tabla 6. Responsabilidades de los miembros que conforman el equipo HACCP	23
Tabla 7. Análisis de posibles peligros por proceso de la fabricación de la tableta	25
Tabla 8. Identificación de puntos críticos	30
Tabla 9. Límites críticos establecidos para los PCC	32
Tabla 10. Sistema de control y monitoreo para los PCC	34
Tabla 11. Acciones correctivas por aplicarse cuando un PCC se encuentre fuera de control	36
Tabla 12. Verificación del funcionamiento del sistema HACCP	38
Tabla 13. Criterios de aceptación de ensayos organolépticos	104
Tabla 14. Resultados de ensayos organolépticos	104
Tabla 15. Criterios de aceptación de ensayos geométricos para las tabletas	104
Tabla 16. Resultados de ensayos geométricos	104
Tabla 17. Criterios de aceptación de la dureza en el ensayo físicos para la tableta.	105
Tabla 18. Resultados de la dureza de la tableta porción 1	105
Tabla 19. Resultados de la dureza de la tableta porción 2	105
Tabla 20. Resultados de la dureza de la tableta porción 3	106
Tabla 21. Criterios de aceptación de friabilidad en el ensayo físicos para la tableta	106
Tabla 22. Resultados de porcentaje de friabilidad de la tableta porción 1	106
Tabla 23. Resultados de porcentaje friabilidad de la tableta porción 2.....	107
Tabla 24. Resultados de porcentaje friabilidad de la tableta porción 3.....	107
Tabla 25. Criterios de aceptación del porcentaje humedad del granulado.....	107
Tabla 26. Resultados de1 porcentaje humedad del granulado	107
Tabla 27. Criterios de aceptación peso promedio	108
Tabla 28. Resultados de1 peso promedio porción 1.....	108
Tabla 29. Resultados del peso promedio porción 2	108
Tabla 30. Resultados de1 peso promedio porción 3.....	109
Tabla 31. Criterios de aceptación ensayo de desintegración.....	110

Tabla 32. Resultados de1 ensayo de desintegración	110
Tabla 33. Criterios de aceptación en la valoración de nifuroxazida	111
Tabla 34. Resultados de valoración de la nifuroxazida.....	111
Tabla 35. Criterios de aceptación de valoración de atapulgita.....	111
Tabla 36. Resultados de valoración de la atapulgita	112
Tabla 37. Criterios de aceptación ensayo microbiológico	112
Tabla 38. Resultados del ensayo microbiológico.....	112

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de la nifuroxazida	8
Figura 2. Árbol de decisiones	14

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Proceso de pesaje	49
Anexo 2. Proceso de manufactura	52
Anexo 3. Procesos de envasado/sellado.....	57
Anexo 4. Proceso de empaque	60
Anexo 5. Diagrama de flujo de la tableta recubierta.....	62
Anexo 6. Confirmación in situ del diagrama de flujo.....	68
Anexo 7. Análisis de peligros determinados en el proceso de pesaje	69
Anexo 8. Análisis de peligros determinados en el proceso de manufactura	73
Anexo 9. Análisis de peligros determinados en el proceso de envasado/sellado.....	94
Anexo 10. Análisis de peligros determinados en el proceso de empaque.....	100
Anexo 11. Ensayos físicos, químicos, biológicos para la determinación de límites críticos.....	104
Anexo 12. Protocolo de implementación del sistema HACCP en la tableta recubierta de nifuroxazida y atapulgita.....	113

RESUMEN EJECUTIVO

En la actualidad el Sistema de Análisis y Puntos Críticos de Control (HACCP) en la industria farmacéutica es de suma importancia, esto se debe a que permite la identificación de erros o peligros que se pueden presentar en cada etapa del proceso, afectando la integridad o inocuidad del producto. Cabe destacar que en el año 2018 el ARCSA anexa las HACCP a su sistema mediante, Metodología de implementación de las HACCP en Laboratorios Farmacéuticos.

En el presente proyecto se tuvo como objetivo el desarrollar e implementar un Sistema HACCP en la línea de producción de una tableta recubierta de nifuroxazida y atapulgita en el laboratorio Neofármaco, para ello se utilizó la metodología propuesta por la OMS basa en 7 principios divididos en 12 pasos, mediante el uso de matrices de severidad, probabilidad y un árbol, se identificó peligros biológicos, químicos y físicos.

Se logró identificar cuatro puntos críticos de control (PCC): el conteo de microorganismos en el proceso de pesaje (PCC-B1), en el proceso de manufactura se encontró dos PCC, la formación del punto de escarcha (PCC-F1) y tiempo de reposo del granulado antes del secado no supere los ochos horas (PCC-B2), por último, en el proceso de envasado, el control de la hermeticidad del blíster (PCC-Q1). Conforme se establecieron los PCC, se definieron límites críticos de control para cada uno de ellos, asignándose valores cualitativos como cuantitativos. Finalmente, se implementó un protocolo PRO-AS-HACCP-026, en el que se adjuntó un registro de historial que facilita el monitoreo y verificación para los PCC.

Palabras clave: Sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP), Puntos Críticos de Control, Gestión de Calidad, Farmacéutica, Tableta.

ABSTRACT

Currently, the Analysis and Critical Control Points System (HACCP) in the pharmaceutical industry is of utmost importance, this is because it allows the identification of errors or hazards that may occur at each stage of the process, affecting the integrity or safety of the product. It should be noted that in 2018 ARCSA annexes HACCP to its system through the Methodology for the implementation of HACCP in Pharmaceutical Laboratories.

In the present project, the objective was to develop and implement a HACCP System in the production line of a coated tablet of nifuroxazide and attapulgite in the laboratory Neofármaco del Ecuador, for that, the methodology proposed by the WHO based on 7 principles divided into 12 steps was used, through the use of severity matrices, probability and a tree, biological, chemical and physical hazards were identified.

Four critical control points (CCPs) were identified: the count of microorganisms in the weighing process (CCP-B1), in the manufacturing process two CCPs were found, the formation of the frost point (CCP-F1) and the time for the granules to rest before drying not to exceed eight hours (CCP-B2), and finally, in the packaging process, the control of the tightness of the blister (CCP-Q1). As the CCPs were established, critical control limits were defined for each of them, assigning qualitative and quantitative values. Finally, a PRO-AS-HACCP-026 protocol was implemented, in which a history log was attached to facilitate monitoring and verification for the CCPs.

Key words: Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) system, Critical Control Points, Quality Management, Pharmaceutical, Tablet.

CAPITULO I

MARCO TEORICO

1.1. Antecedentes investigativos

1.1.1 NeoFármaco

Laboratorio NeoFármaco del Ecuador, fue fundada en 1969 y nace con los ideales de su fundador el Dr. Rodrigo Peña Pazmiño, “proveer salud a la comunidad con productos farmacéuticos de la más alta calidad, excelente presentación y a precios razonables en el mercado”. Estos ideales fueron los pilares en torno a los cuales se construyó el laboratorio NeoFármaco, hoy una de las empresas farmacéuticas más importantes del país. En la entidad se elaboran productos ampliamente aceptados por el cuerpo médico y sus pacientes mereciéndose así un especial reconocimiento por su calidad y éxito terapéutico **(Laboratorio Neofarmaco Cia. Ltda., 2022)**.

1.1.2 Definición de calidad

La calidad proviene del término en latín "qualitas-atis", que se refiere a las "propiedades o conjunto de características inherentes de un producto o servicio" **(Al-Saed et al., 2012)**. Con el transcurso del tiempo, el concepto de calidad ha evolucionado, y autores como Edward Deming consideraron que es una forma de lograr una mejora continua, buscando una mayor competitividad y productividad. Por otro lado, Kaoru Ishikawa contempla a la calidad como un valor que el consumidor percibe en función de las características, el coste y la beneficio que presentara el producto **(Tian, 2020)**.

Joseph Juran fomento sus pensamientos en base a una triada de la calidad, que se centra en la dirección del producto y las inexistencias de fallas como cimientos para fijar la calidad como la característica del producto, con la finalidad de cumplir con las necesidades de uso. Por parte, Philip Crosby introduce el concepto de no conformidades y pone un fuerte énfasis en la prevención de

problemas, estableciendo una conexión clara entre la calidad y el cumplimiento de requisitos (Green & Kane, 2014; Wallace, 2018).

1.1.3 Importancia de la calidad

La importancia de la calidad se basa en la competencia de las industrias en el mercado, estas industrias se comprometen en cumplir las necesidades del consumidor a medida que pasa el tiempo. Asimismo, la calidad se define como el estado que debe prestar el servicio, con la finalidad de proveer una alta eficiencia y sostenibilidad del producto en el mercado (**Kleeberg Hidalgo, 2020**).

Con respecto a la calidad en el transcurso del tiempo ha presentado una gran relevancia sobre procesos de manufactura, ya que, con una verificación del producto durante todo el proceso, ha mostrado una disminución en el coste de elaboración y tiempo, presentándose como una alternativa de prevención (**Wang et al., 2013**).

Las empresas al enterarse de este tipo de ventajas buscaron reforzar, mediante la aplicación de sistemas de gestión de calidad, con el fin de que productos cumplan con patrones de calidad establecidos. Cabe recalcar, que la empresa adopta requisitos y exigencias que los clientes necesitan con la finalidad de ser reconocidos en el mercado (**Arévalo Arévalo et al., 2022; Bleichner & Legrand-Hamon, 2019**).

1.1.4 Las industrias farmacéuticas y la calidad

La gestión de la calidad está estrechamente relacionada con la industria farmacéutica debido a su contribución para mejorar la calidad de vida en la sociedad. A partir de los años cincuenta, este ámbito se convirtió en un sector con exigencias regulatorias a nivel mundial. La gestión de calidad es esencial en la industria farmacéutica y en cualquier organización, ya que garantiza la satisfacción del cliente, la mejora continua, el cumplimiento normativo, la reducción de defectos y errores, y la toma de decisiones basada en datos. Esto

permite alcanzar altos estándares de calidad y obtener ventajas competitivas en el mercado. **(Arévalo Arévalo et al., 2022).**

La gestión integral del riesgo enfocado en directrices de la ICH (Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano) y basándose en las normas proporcionadas por las BPM fue de basta relevancia para la instauración del sistema HACCP, facilitando el establecimiento de, ensayos y monitoreos de los PCC en cada uno de los pasos del proceso de producción **(ARCSA, 2017; Mendoza et al., 2018).**

1.1.5 Sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control

1.1.5.1 Origen del sistema HACCP

El sistema HACCP permite identificar y evaluar peligros específicos con el fin de tomar medidas y así establecer un sistema de control y monitoreo que se centra en el control e inspección del producto **(Wallace, 2018)**. Este sistema tuvo su origen en el año 1959 por Pillsbury como una respuesta ante la exigencia de la NASA y el Ejército, con el fin de proveer alimentos inofensivos para la NASA **(Oyarzabal & Rowe, 2017)**.

Para 1971 se presentó oficialmente el sistema ante la primera Conferencia Nacional de Protección de Alimentos en Estados Unidos; utilizada primordialmente en procesos en los que se toman muy en cuenta el control de PCC, como es la elaboración de enlatados. Consecutivamente, en 1997 en la vigésima reunión realizada en Ginebra - Suiza, el Codex Alimentario implementa el sistema HACCP a su sistema; generando así una aplicación de este sistema a nivel mundial **(Vargas-Leguías et al., 2009)**.

En los últimos 50 años el sistema HACCP ha sido modificado hasta llegar a ser una herramienta primordial y trascendental para la calidad y seguridad en la elaboración del producto, vinculándose a un análisis modal de fallos y efectos (AMFE), donde se establece los riesgos en diversos procesos de

producción mediante el uso de diagramas de flujo o matrices de riesgos y errores (**Altamirano & Almeida, 2021**). Por otra parte, en el año 2018 la Agencia Nacional de Regulación y Control Sanitario (ARCSA) en Ecuador, anexa este sistema en su normativa mediante la “Metodología para productos farmacéuticos” descrita en el anexo 37 de la OMS (**Maciej Serda et al., 2013; Wang et al., 2013**).

1.1.5.2 Características del sistema HACCP

La gestión de la calidad comprende una serie de procedimientos técnicos y científicos que trabajan en conjunto para garantizar la sanidad, seguridad, control y eficacia, tanto en productos farmacéuticos y alimenticios, como en los trabajadores responsables de su fabricación.

Este proceso es liderado por un equipo multidisciplinario conocido como HACCP, el cual tiene la tarea de identificar, evaluar y controlar los puntos críticos de control en cada etapa del proceso de manufactura con el fin de entregar un producto apto para el consumo.

La metodología se centra en la aplicación secuencial de siete principios determinados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

(Altamirano & Almeida, 2021)

1.1.5.3 Prerrequisitos para la instauración del sistema HACCP

Se destacan los requisitos estructurales y de mantenimiento que aportan en gran medida a tener un ambiente apropiado de trabajo debido a que este influye de manera directa sobre las condiciones higiene y sanidad del entorno. En cambio, los prerrequisitos operativos se encuentran afines con el análisis de peligros procedentes e identificados en las diferentes fases del proceso de fabricación (**Oyarzabal & Rowe, 2017**).

No obstante, el primordial prerequisite para la aplicación del sistema HACCP son los procesos y las buenas prácticas de manufactura (BPM), estas constituyen un sin número de parámetros y metodologías (ARCSA, 2017).

1.1.5.4 Ventajas del sistema HACCP

El sistema HACCP es importante, ya que hace énfasis en los peligros potenciales que puedan presentarse a lo largo de la producción de alimentos. Al controlar los peligros físicos, químicos y microbiológicos la industria puede asegurar al consumidor que los productos que recibe son seguros (Arévalo Arévalo et al., 2022).

Las industrias de alimentos pueden obtener la racionalización de los procesos, lo cual se manifiesta en reducción de costos tales como: laboratorio de calidad, programas de saneamiento, disminución de quejas o reclamos, costos de reproceso y materias primas, entre otros (Oyarzabal & Rowe, 2017).

Permite a las autoridades sanitarias llevar un correcto sistema de control de las empresas de alimentos (Maciej Serda et al., 2013).

El Sistema de HAPCC, es fácilmente adaptable y se puede implementar en todas las industrias desde la más artesanal hasta la más sofisticada (Bleichner & Legrand-Hamon, 2019).

1.1.6 Formas Farmacéuticas

Las formas farmacéuticas son las diversas presentaciones que pueden tener los medicamentos y tienen como finalidad administrar los principios activos de manera segura, facilitando así su absorción y distribución hacia el organismo (Pabón & González, 2017).

Algunas de las formas farmacéuticas más comunes se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Tipos de formas farmacéuticas

Formas Farmacéuticas	Presentaciones
Formas Sólidas	<p>Comprimidos: formas sólidas y compactas que se obtienen mediante la compresión de polvos o gránulos y contienen principios activos mezclados con excipientes</p> <p>Capsulas: formas sólidas que contienen los principios activos encapsulados con envolturas duras o blandas que contienen principios activos en forma de polvo, gránulos o líquidos.</p> <p>Tabletas: formas sólidas comprimidas que pueden contener uno o varios principios activos junto con excipientes.</p> <p>Grageas: son comprimidos recubiertos con una capa de azúcar o polímeros.</p> <p>Soluciones Orales: son líquidos preparados a base de la disolución de principios activos en un solvente que sea adecuado.</p>
Formas Líquidas	<p>Jarabes: soluciones orales viscosas que contienen principios activos y azúcares o edulcorantes para una fácil administración.</p> <p>Suspensiones: es una mezcla de principios activos insolubles en líquidos, donde las partículas se mantienen dispersas en el líquido.</p>
Formas Parentales	<p>Inyectables: soluciones o suspensiones estériles de principios activos que se debe administrar por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea para una rápida absorción</p>
Formas Tópicas	<p>Cremas: preparaciones semisólidas de uso tópico y contienen principios activos, así como también sustancias oleosas y acuosas.</p>
Formas Inhalables	<p>Geles: sustancia semisólida en donde las partículas sólidas se dispersan en un líquido, se utilizan para a aplicación en la piel.</p> <p>Aerosoles: medicamentos en forma de gas o partículas finamente pulverizadas que pueden ser inhaladas.</p> <p>Inhaladores: dispositivos que liberan medicamento en forma de aerosol o polvo fino para el uso en inhalaciones.</p>

Fuente: (Pabón & González, 2017)

1.1.7 Tableta

Las tabletas son una forma farmacéutica sólida no estéril, donde se comprime con una prensa uno o más principios activos y excipientes, con el fin de darles forma y cohesión. Esta forma de dosificación es ampliamente utilizada por su facilidad de fabricación, estabilidad, administración, además de su capacidad para proporcionar una dosificación precisa (**Porter, 2020**).

1.1.8 Tabletas recubiertas

Es una clasificación que se encuentra dentro de las tabletas y se caracterizan por ser un sólido comprimido, que a través de un proceso de recubrimiento se esparce una solución o suspensión. En varios casos pueden ser una capa de polímero o azúcar, que protege a la tableta del deterioro, mejora la apariencia, facilita la deglución o enmascara un sabor desagradable (**Pabón & González, 2017**).

1.1.9 Nifuroxazida

1.1.9.1 Características

La nifuroxazida es un polvo de color amarillo claro brillante con un peso molecular de 275,5 g/mol. Se presenta en forma de gránulos o tabletas recubiertas. Es un antibiótico de amplio espectro perteneciente a la clase de los nitrofuranos. Su estructura incluye un grupo fenol y se utiliza principalmente para tratar afecciones gastrointestinales. Es un activo fotosensible por lo que se debe mantener en un ambiente libre de luz y en recipientes adecuados (**Zuma et al., 2019**).

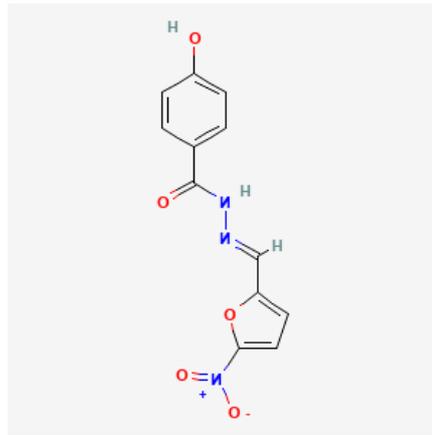


Figura 1. Estructura química de la nifuroxazida

Fuente: (PubChem, 2023)

1.1.9.2 Usos farmacéuticos

Es usado como un antibiótico oral para tratar afecciones gastrointestinales causadas por bacterias enteropatógenos como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la síntesis de ácidos nucleicos en las bacterias lo que conlleva a la muerte o inhibición del crecimiento (Zuma et al., 2019).

En los últimos años, se ha descubierto que este principio activo tiene la capacidad de inhibir la STAT3, que es un transductor de señal y activador de la transcripción. Además, cabe mencionar que su alta actividad enzimática lo convierte en un marcador de ALDH (aldehído deshidrogenasa), el cual es un indicador de células iniciadoras de varios tipos de cáncer. (Bailly, 2019).

1.1.10 Atapulgita

1.1.10.1 Características

Es un mineral arcilloso de origen volcánico que se compone principalmente por cristales de silicatos de aluminio y magnesio hidratado, su color puede ser de blanco hasta gris claro, tiene una apariencia pulverulenta o en polvo fino. Se debe manejar con cuidado dado que, por su gran capacidad de absorción,

tiende a sobre hidratarse y puede ser propenso a contaminarse por microorganismos.

1.1.10.2 Usos farmacéuticos

En la farmacéutica se usa como agente absorbente y antidiarreico para tratar dolencias como diarrea aguda y crónica al absorber el exceso de líquido en los intestinos. Además, se utiliza para trastornos gastrointestinales como intestino irritable y colitis por que actúa como un protector de la mucosa evitando la irritación e inflamación.

1.2. Objetivos

Objetivo General

Desarrollar e Implementar las normas HACCP en la línea de producción de la tableta recubierta de nifuroxazida y atapulgita para control de calidad del laboratorio Neofármaco del Ecuador CIA.LTDA.

Objetivos Específicos

- Identificar puntos críticos, ya sean físicos, químicos y biológicos, en la elaboración de la tableta.
- Establecer alternativas adecuadas que garanticen una solución a los puntos críticos de control previamente identificados en el proceso de producción.
- Implementar el Sistema de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control para la tableta.

CAPITULO II

METODOLOGIA

En el presente tema de investigación se usaron los siguientes materiales y equipos.

2.1 Materiales

Equipos de protección personal

Máscara de gases
Overol
Mandil
Guantes de nitrilo
Orejas
Gafas
Zapatones desechables

Equipos de Laboratorio

Friabilizador
Desintegrador
Incubadora
Pie de rey
Balanza analítica
Cámara de flujo laminar
Durómetro
Espectrofotómetro

Instrumentos de Laboratorio

Vasos de precipitación
Buretas
Pesa muestras
Espátulas

Balanza de humedad
Kitasato
Medidor de espesor
Celda de cuarzo
Pipetas
Balones de aforo

Medios de Cultivo

Caldo Soja Trypticaseína
(TSB)
Agar Agar Saboroud
Dextrosa (SAB)
Agar Chromocult

2.1.1 Método

Para el cumplimiento del desarrollo e implementación de Sistema de Análisis de Puntos Críticos y de Control, se llevó a cabo la metodología ya propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los cuales se mencionan en **Haleemet al., (2015)** y que considera siete principios divididos en doce pasos.

2.1.2 Formación de Equipo HACCP

Se requirió de un equipo multidisciplinario en donde, los miembros que formaron parte del equipo HACCP fueron trabajadores de las jefaturas que son responsables en la elaboración y verificación del producto u otras, según pertenezca. Los miembros del equipo tienen conocimientos y experiencia específicas sobre el producto y el proceso (**Haleemet al., 2015**).

2.1.3 Descripción del producto y procesos

Se realizó una descripción completa del producto y del proceso de fabricación, donde se detalló la información pertinente sobre la calidad del producto como: la

composición, la estructura, el pH, la temperatura, el método de limpieza, los tratamientos bactericidas, proceso de secado, proceso de envasado y las condiciones de almacenamiento. También se incluyó el método de distribución y transporte, especialmente cuando los productos son termolábiles (**Haleemet al., 2015**).

2.1.4 Identificación del uso previsto

Se realizó una breve descripción con base a la población a la que este producto se encuentra dirigido, así como el uso esperado por parte del usuario final, en este caso los pacientes (**Haleemet al.,2015**).

2.1.5 Elaboración de un diagrama de flujo

Se construyó un diagrama de flujo en donde se reflejó con exactitud cada una de las etapas del proceso, donde se tomó en cuenta etapas como la recepción de materia prima, almacenamiento de principios activos, así como cada uno de los pasos en la elaboración de la tableta con la finalidad de obtener un fármaco inocuo, que será entregado al paciente (**Haleemet al., 2015**).

2.1.6 Confirmación in situ del diagrama de flujo

El equipo HACCP formado confirmó la línea de producción del producto en base al diagrama de flujo realizado de todas las etapas y horas de operación (**Haleemet al., 2015**).

2.1.7 Realizar un análisis de riesgos

Se realizó en base a dos etapas: En la primera etapa se revisó los materiales, actividades, equipos, almacenamiento, distribución, así como el uso previsto del producto, con la finalidad de elaborar una lista de los potenciales peligros biológicos, químicos y físicos. Durante la segunda etapa se evaluó los peligros basándose en la estimación de la gravedad y la recurrencia de estos como se observa en las Tablas 2,3

y 4 para determinar los posibles peligros que multiplican los valores dados en las tablas anteriores, siendo aquí donde el equipo se encargará de decidir qué peligros son potenciales, con la finalidad de abordar el plan HACCP y proponer medidas de control para cada tipo de peligro (Haleemet al.,2015).

Tabla 2. Clasificación por recurrencia de los peligros

Recurrencia	Cuantificación	Significado
Frecuente	8	Mas de 2 veces al año
Probable	6	No más de 1 a 2 veces cada 2 o 3 años
Ocasional	4	No más de 1 a 2 veces cada 5 años
Remota	2	Muy poco probable que ocurra

Fuente: (Altamirano & Almeida, 2021).

Tabla 3. Clasificación por gravedad de los peligros

Gravedad	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: (Altamirano & Almeida, 2021)

Tabla 4. Criterios para la determinación de un peligro significativo

¿Es un peligro significativo?		RECURRENCIA			
		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: En el caso de tener respuestas “SI” se establecerá medidas de control y seguidamente será uso del árbol de decisiones.

Fuente: (Altamirano & Almeida, 2021)

2.1.8 Determinar los puntos críticos de control (PCC)

Se delimitó los PCC tomando en cuenta puntos críticos específicos que fueron evaluados conforme el procedimiento sugerido por el sistema de HACCP. De modo que, mediante un árbol de decisiones, se realizó una evaluación subjetiva para limitar los puntos críticos y considerados como PPC (Haleemet al., 2015).

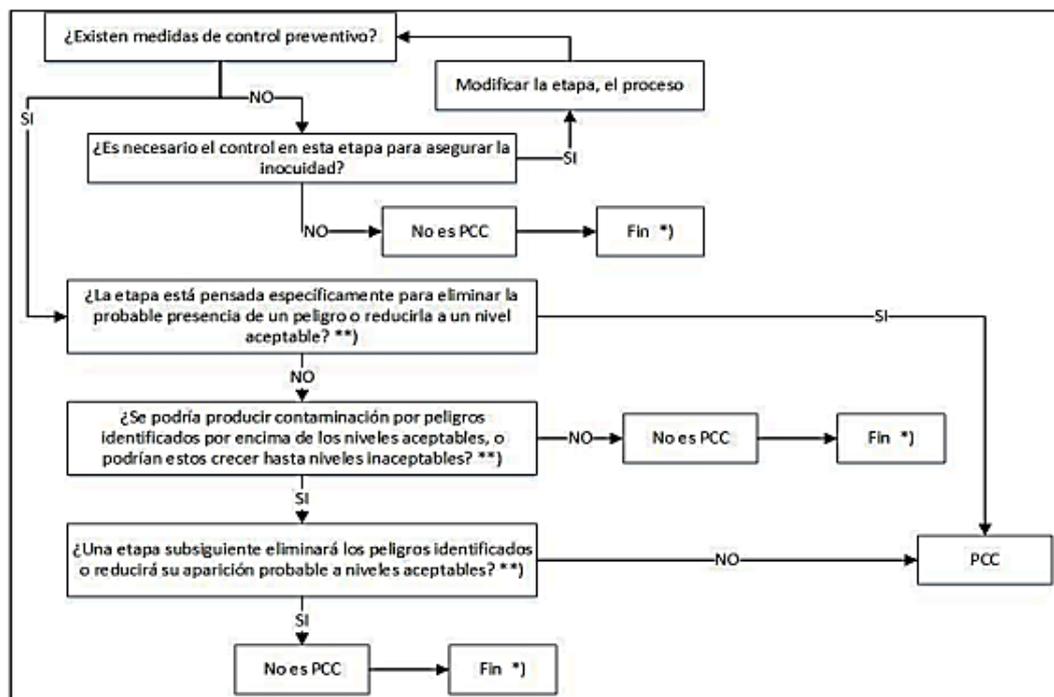


Figura 2. Árbol de decisiones

Fuente: (Torres et al., 2019).

2.1.9 Establecer límites críticos

Se estableció límites críticos que permitieron controlar los PCC en el lote de producción, con la finalidad de garantizar la seguridad y efectividad del medicamento, donde los criterios utilizados por lo general incluyen mediciones de temperatura, tiempo, nivel de humedad y pH. Estos límites críticos se sustentaron con bases científicas mediante revisiones bibliográficas específicas usando fuentes como la USP, fichas metodologías, estatutos, procedimientos internos y/o externos y artículos científicos (Haleemet al.,2015).

En la determinación de puntos críticos para la detección de riesgos, se procedió a la realización de ensayos con el fin de garantizar productos inocuos y totalmente funcionales. Para ello, se utilizó la metodología planteada en la Farmacopea de los Estados Unidos y metodología de la empresa descrita a continuación.

2.1.9.1 Ensayos Organolépticos

Aspecto: Uniformidad de color, ausencia de estrías y de polvo suelto

Color: amarillo característico del principio activo

Olor: Inodoro

Sabor: Insaboro o característico del principio activo

2.1.9.2 Ensayos Físicos

- Dimensiones de la tableta

Se verificó la forma de la tableta que esta sea oblonga y presente dimensiones tales como largo: 19,25 mm, ancho: 8,05 mm, espesor de aproximadamente 5,08 a 5,60 mm (**Neofarmaco, 2022**).

- Dureza

Se colocó diez tabletas de forma vertical y con utilización del equipo start se emitieron e imprimieron los resultados de la dureza. Así se verificó y aceptó, al presentar un rango de aceptación de 16 a 25 kgf (**Neofarmaco, 2022**).

- Friabilidad

Se pesaron 20 tabletas de forma individual y se imprimieron esas dimensiones. A continuación, se colocaron 10 tabletas en cada frasco de pesaje para estimar su masa y luego se imprimieron los resultados. Se llevaron al friabilizador a 100 vueltas.

Posteriormente, se retiraron del equipo, se cernieron y se pesaron nuevamente las 10 tabletas de cada frasco de manera individual. Una vez llevado a cabo el proceso anterior se realizaron los cálculos necesarios en donde el producto debe presentar un rango de aceptación de 0 a 0,8% (Neofarmaco, 2022).

- **Humedad del granulado**

Se colocó 1 g de la muestra del granulado en la balanza de humedad y se esperó el resultado, la cual debe tener un rango de 0,5 a 2,0% de humedad (Neofarmaco, 2022).

- **Peso promedio**

Se estimó el peso de 20 tabletas de manera individual, en donde se determinó el promedio de las dimensiones encontradas y RSD de las mismas (Neofarmaco, 2022).

2.1.9.3 Ensayo de desintegración

Se dispuso agua 37°C en un vaso de precipitación hasta cerca de llenarlo, a continuación, se colocó cada tableta en los espacios de la canastilla y esta se introdujo en el vaso. Inmediatamente, se encendió el desintegrador y se cronometró la duración hasta completar la desintegración de la tableta (Neofarmaco, 2022).

2.1.9.4 Ensayos Químicos

▪ **Valoración de nifuroxazida**

- **Preparación del estándar**

Se pesó en la balanza la cantidad de 100 mg \pm 0.1 mg del principio activo a partir del working estándar y se imprimió los pesos como registro de datos primarios. Se transfirió a un balón volumétrico de

25 ml y se aforó con NaOH 0.1N. A continuación, se tomó con una pipeta una alícuota de 0.5 ml y se aforo a 10 mL con NaOH 0.1N, luego se realizó nuevamente el paso anterior hasta llegar a una concentración 0,01 mg/mL. Así finalmente, se identificó con espectro UV a una longitud de onda de 385 nm (**Neofarmaco, 2022**).

- **Preparación de muestras**

Se pesaron 20 tabletas y se realizó un bulk, en donde se trituro y mezcló hasta obtener un polvo. Una vez se llevó a cabo el bulk, se pesó el equivalente a 100 mg de Nifuroxazida (450mg bulk polvo fino), que luego fue colocado en un balón de 25 ml y aforo con NaOH 0.1N.

Luego se tomó con una pipeta una alícuota de 0.5 ml y se aforo a 10 mL con NaOH 0.1N. A continuación, se realizó nuevamente el paso anterior hasta llegar a una concentración 0,01 mg/mL. Así finalmente, se identificó con espectro UV a una longitud de onda de 385 nm.

(**Neofarmaco, 2022**).

Cálculos

Cálculo de la concentración del estándar

$$(St) = \frac{PSt}{FD st}$$

$$(FDSt) = \frac{1er\ aforo * 2do\ aforo}{Alicuota}$$

Donde:

PSt: Peso del estándar

PMx: Peso de la muestra

FDst: Factor de dilución del estándar

Cálculo de la concentración de la muestra

$$(Mx) = \frac{AMx}{ASt} x(St)$$

Donde:

AMx: Absorbancia de la muestra

ASt: Absorbancia del estándar

St: Concentración de la muestra en mg/mL

Cálculo del porcentaje de principio activo

$$(\%PA) = \frac{[Mx] * \text{Peso teorico} * 100 * 0,96}{PM(g) * \text{Dosis}}$$

Donde:

[Mx]: Concentración de la muestra

%PA: Porcentaje de principio activo

Peso teórico: 0,90 g

Factor de corrección: 0,96

PM: peso de la muestra

▪ Valoración de atapulgita

Del polvo fino utilizado para valoración anterior, se pesó el equivalente a 1g muestra de Atapulgita (2.57 g polvo) para luego ser transferido a un balón aforado 250 ml, disolviéndose en una mezcla de 15 ml de ácido clorhídrico y 85 mL de agua. Seguidamente, se sonicó por 10 minutos a una temperatura aproximada de 50°C. Se dejó enfriar la muestra para terminar de aforar con agua. Se mezcló y filtró usando un Kitasato y embudo a través de papel filtro (Neofarmaco, 2022).

A continuación, se pipeteó 25 ml de la dilución y esta fue colocada en un vaso de precipitación de 400 mL, acto seguido se disolvió con 250 mL

de agua y se agregó 20 mL de amoniaco-cloruro de amonio (solución reactiva). Algunos mg de triturado de negro de eriocromo T y se valoraron con edetano disocico 0.1M (solución valorada). En donde se observó que al inicio un color conchevino morado y al titular se visualizó su punto final azul (Neofarmaco, 2022).

Cálculos

Cálculos del factor estequiométrico

Factor estequiométrico

$$\begin{aligned} &= \text{moles Mg} \times \frac{1 \text{ mol Atapulgita}}{2 \text{ moles Mg}} * \frac{484.13 \text{ g Atapulgita}}{1 \text{ mol Atapulgita}} \\ &= 242,065 \text{ g Atapulgita} \end{aligned}$$

Cálculo del factor de dilución

$$(FD) = \frac{250 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} = 10 \text{ mL}$$

Cálculo del porcentaje de principio activo

$$(\%PA) = \frac{VEDTA * MEDTA * FD * fEST * 100 * 100gF}{\text{Peso muestra Atapulgita (mg)} * (100 - \%H)}$$

Donde:

VEDTA: Volumen EDTA 0,1 M

MEDTA: Molaridad EDTA 0,1 M

fEST: 242,065

FD: Factor de dilución 10

%H: Porcentaje de humedad

2.1.9.5 Ensayo microbiológico

En un frasco estéril de 250 mL con 90 ml del diluyente se colocó con una jeringa estéril polisorbato 80 previamente esterilizado, a continuación, se agregó 10 gramos del producto a analizar en los 90 mL del diluyente preparado anteriormente y se homogenizó hasta formar parte de una

emulsión. Finalmente, se colocó en la incubadora a una temperatura de 20 °C a 25 °C de 2 a 5 horas para revivir a los microorganismos.

Transcurrido el tiempo, se tomó 1 ml de la solución inicial y se realizó una extensión en placa para la determinación de aerobios totales se usó agar TSA, mohos y levaduras agar Sabouraud dextrosa y para pseudomonas agar cetrimida y coliforme y e-coli agar chromocult, se incubaron a 35 °C por 5 días (**Farmacopea de los Estados Unidos - USP, 2022**).

2.1.10 Establecer un sistema de control para monitorear los PCC

Para ello se realizó una Matriz de monitoreo y verificación en donde se describen cada uno de los PCC establecidos, en donde cada uno fue identificado con el código PCC. En esta matriz, se identificó los riesgos por las letras PCC, continuamente se clasificaron los del peligro (F: físico; Q: químico; B: biológico) y seguido de un número que muestra la disposición cronológica de los PCC.

2.1.11 Establecer las acciones correctivas a realizarse cuando el monitoreo muestre que un PCC no se encuentre bajo control

Se estableció acciones correctivas inmediatas para cada PCC identificado. Estas se verificaron por la persona a cargo de cada una de las áreas. En caso de que se presente alguna anomalía en uno de los PCC (**Haleemet al., 2015**).

2.1.12 Establecer procedimientos de verificación con la finalidad de confirmar que el sistema HACCP esté funcionando de forma eficaz

La verificación se realizó por medio de la aplicación de una matriz de monitoreo y verificación de los PCC, donde se detalló los procedimientos y la frecuencia de verificación correspondientes a cada PCC previamente ya identificado.

2.1.13 Establecer la documentación de los procedimientos y conservar registros apropiados sobre los principios identificados y su corrección.

Según **Mechato et al., (2018)**, es necesario llevar un registro de la metodología empleada en HACCP, en donde, la documentación y el mantenimiento son esenciales para la puesta en marcha del sistema, y que además son verificados en base a normativas. En dicho sentido, se contempla:

- 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)

CAPITULO III
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Análisis y discusión de los resultados

3.1.1 Formación de Equipo HACCP

En la sesión llevada a cabo en el Laboratorio Neofármaco del Ecuador CIA Ltda se seleccionó al personal adecuado y se conformó un equipo interdisciplinario HACCP, constituido por: gerencia general (2 personas), dirección técnica (1 persona), jefaturas de departamento (8 personas) y tesista (1 persona) como se observa en la Tabla 5.

Tabla 5. Miembros del equipo HACCP del laboratorio Neofármaco del Ecuador

MIEMBROS DE EQUIPO HACCP		
Jefaturas	Nombre	Cargo en el equipo
Gerencia General y/ o delegado	Ing. Walter Peña	Miembro de Equipo
	Ing. Sylvia Peña	Miembro de Equipo
Director Técnico	BqF. Carlitos Pazmiño Msc	Líder de Equipo
Jefe de Control de Calidad	BqF. Esteban Almeida	Miembro de Equipo
Jefe de Aseguramiento de la Calidad	Ing. Leslie Barros	Miembro de Equipo
Jefe de Validaciones	BqF. Melissa Fiallos	Miembro de Equipo
Jefe de Producción	BqF. Cristian Dávila	Miembro de Equipo
Jefe de Mantenimiento	Ing. Geovanny Cruz	Miembro de Equipo
Jefe de Compras	Ing. Alexandra Sarmiento	Miembro de Equipo
Jefe de Bodega de Materia Prima	Ing. Gustavo Parreño	Miembro de Equipo
Jefe de Bodega de Producto Terminado	Ing. Daniel Salazar	Miembro de Equipo
Tesista	Samantha Manobanda	Miembro de Equipo

A continuación, se asignaron los compromisos de cada miembro del equipo, como se observa en la Tabla 6:

Tabla 6. Responsabilidades de los miembros que conforman el equipo HACCP

MIEMBRO	RESPONSABILIDADES
Gerencia	Se compromete con la realización, monitoreo, mejora del sistema HACCP y asignación de los recursos a su alcance para la realización del proceso HACCP
Director Técnico	Chequear que el protocolo. Establecer las medidas correctivas para los PCC fuera de especificaciones a lo largo del proceso de manufactura de la tableta siendo el caso que estas no se encuentren dentro del protocolo.
Jefe de Producción/ Jefe de Bodega de Materia Prima y Producto Terminado	r el control de PCC, llevar a cabo las medidas correctivas establecidas en el protocolo y/o informar al director técnico cuando los PCC se encuentren fuera de rango.
Tesista	Desarrollar el protocolo de implementación del sistema HACCP para identificar peligros potenciales y prevenir los posibles riesgos que se pueden presentar en el proceso de elaboración de la tableta
Jefe de Control de Calidad, Jefe de Validaciones y Jefe de Compras	Personal de apoyo
Jefe de Aseguramiento de la Calidad	Revisar y aprobar el protocolo de implementación del sistema HACCP. Además, auditar anualmente el sistema implementado.

3.1.2 Descripción del producto

3.1.2.1 Identificación del producto

Nombre del producto terminado: Diarex (Nifuroxazida y Atapulgita)

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

3.1.2.2 Descripción del producto

Tableta recubierta amarilla, de forma oblonga, biconvexas, inodoro e insaboro, que contiene en su composición una asociación de Nifuroxazida, la cual presenta una actividad antibacteriana y no es absorbida por el tracto gastrointestinal, a diferencia de otros antibacterianos la Nifuroxazida tiene la ventaja de no afectar la flora bacteriana normal.

Atapulgita a su vez, es un silicato de magnesio y aluminio con un alto poder adsorbente, este actúa adsorbiendo de las posibles toxinas exógenas o endógenas producidas por las bacterias patógenas en el tracto gastrointestinal, que son responsables de las diarreas y otros síntomas gastrointestinales.

3.1.2.3 Descripción del proceso

El proceso de elaboración de la tableta recubierta se divide en 4 procesos: que son: pesaje (Anexo 1), manufactura (Anexo 2) envasado/sellado (Anexo 3) y empaque (Anexo 4). En donde se describen los pasos a seguir, fechas de ejecución de cada uno de los procesos, parámetro de trabajo y así como la persona encargada de cada actividad y su respectiva verificación.

3.1.3 Descripción del uso previsto

Se usa en adultos y niños mayores de 13 años y se aplica como tratamiento de la diarrea aguda, crónica y del viajero, de origen bacteriano, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, disentería bacilar.

3.1.4 Elaboración de un diagrama de flujo

Se realizó un diagrama de flujo donde se detallaron cada una de las etapas del proceso de fabricación, iniciando con el pesaje de las materias primas hasta el almacenamiento el producto terminado. Además, cabe mencionar que en este diagrama contiene documentación y parámetros de cada etapa (Anexo 5).

3.1.5 Confirmación in situ del diagrama de flujo

Una vez realizado el diagrama de flujo de la tableta recubierta, cada uno de los miembros del equipo HACCP llevo a cabo una confirmación in situ. Esta se elaboró de manera contigua al proceso de producción del producto. La verificación se inició en la bodega denominada “Materia prima y material de empaque” finalizando en la bodega de producto terminado. En donde se respaldó mediante un registro de firmas (Anexo 6).

3.1.6 Realizar un análisis de riesgos y peligros

Se evaluaron peligros físicos, químicos y biológicos en cada una de las etapas de proceso de producción, mediante el uso de la matriz de análisis de peligros. En esta, se especifica el peligro y los efectos que se pueden presentar en el producto e integridad del medicamento sobre los pacientes. Además, se optó por añadir controles como fuente, medio e individuo. Estos peligros se analizaron mediante las tablas 2,3 y 4. En base a la matriz usada se identificaron 11 peligros en el proceso de pesaje (Anexo 7), 76 peligros en el proceso de manufactura (Anexo 8), 20 peligros en el proceso de envasado (Anexo 9) y 9 peligros en el proceso de empaque (Anexo 10). En la Tabla 7 se presentan algunos de los peligros más relevantes:

Tabla 7. Análisis de posibles peligros por proceso de la fabricación de la tableta

Proceso	Descripción	Código	Peligros
Proceso de pesaje	Lotes de materia prima equivocadas	FIS	Perdida de trazabilidad
	Materia prima caducada	QUI	Pérdida de calidad del producto
	Personal operativo no toma en cuenta la tara	QUI	Cantidades incorrectas de materia prima
	Desconcierto en la ubicación de la MP al ser pesada	FIS	Pérdida de calidad del producto
Proceso de manufactura	Déficit de limpieza del tamiz utilizado	QUI	Contaminación cruzada con residuos de otras materias primas o polvos
	Manipulación directa de los polvos por parte del personal operativo	BIO	Contaminación cruzada microbiológica
	Carente limpieza del tambor previo al proceso de mezclado	QUI	Contaminación cruzada con residuos de otras materias primas

Incompleta homogeneidad de los APIS en la mezcla seca	QUI	No presencia de uniformidad de contenido
Déficit en la limpieza del tanque	BIO	Contaminación microbiológica del producto
Déficit en la limpieza del aspa del agitador	QUI	Contaminación cruzada química
Personal operativo prepara el aglutinante un día antes	BIO	Crecimiento microbiológico (medio acuoso)
Personal operativo no respeta parámetros de proceso amasado	FIS	Dificultad para alcanzar el punto de escarcha
Exceso y/o insuficiencia de agua o alcohol	FIS	Verificación visual de la formación del punto de escarcha por parte del personal
Manipulación directa del granulado	BIO	Contaminación cruzada microbiológica
Déficit en la limpieza del cuenco del lecho fluido	QUI	Contaminación cruzada con residuos de otras materias primas o polvos
Equivocación por parte del personal operativo al momento de setear la receta	QUI	Perdida de la calidad del producto
No monitoreo y verificación de calidad del aire en el lecho fluido	QUI	Pérdida de calidad del producto por contaminación cruzada
Porcentaje de humedad del polvo fuera de especificación	QUI	Problemas en el proceso de compresión
Equivocación del operador al elegir el tamaño de tamiz y método de tamizado	FIS	No uniformidad en el tamaño del granulado y dificultad de compresión
Cantidad desproporcional entre gránulo y polvo	FIS	Dificultad de compresión y no fluidez del gránulo

	Personal operativo no añade los excipientes necesarios	FIS	Dificultad en la compresión, fluidez del granulado y desintegración de la tableta
	Carencia de homogeneidad de la mezcla final	QUI	Incompleta uniformidad de contenido
	No presencia de fluidez del polvo	FIS	Dificultad en la compresión, peso fuera de especificación subdosificación y dificultad de desintegración.
	Tiempo de desintegración mayor a 15 minutos	FIS	Disminución de la eficacia terapéutica
	Incompleta pasivación del bombo de recubrimiento	FIS	Ruptura de las tabletas
	Insuficiente secado del bombo pasivado	FIS	Adherencia de las tabletas al bombo
	Temperatura muy alta en el bombo	FIS	Ruptura de las tabletas y dificultad de recubrimiento
	Personal operativo no deja enfriar las tabletas	BIO	Tabletas alcanzan el punto de rocío y crecimiento microbiológico
Proceso de envasado/sellado	Folios de aluminio y PVC en malas condiciones de almacenamiento	BIO	Contaminación cruzada microbiológica de las tabletas
	Carente limpieza de los moldes de formado y sellado	QUI	Contaminación cruzada química con residuos de otro producto
	Carente limpieza del riel guía	QUI	Contaminación cruzada química con residuos de otro producto
	Troquel no corresponde a moldes instalados	FIS	Blísteres mal cortados
	Personal operativo no enciende las planchas de calentamiento	FIS	Incompleta formación de alveolos de PVC y mal sellado

	Personal operativo no enciende el equipo de refrigeración	FIS	Quemado de alveolos y del blíster	
	Personal operativo no toma en cuenta temperatura empleada en el sellado del blíster	FIS	Temperatura alta: Quemado de blíster Temperatura baja: Insuficiente sellado del blíster	
	Mala calibración del sellado	FIS	Alveolos aplastados y pérdida de calidad del producto	
	Mala ubicación del troquelado	FIS	Blísteres mal cortados	
	Incompleta formación de los alveolos	FIS	Pérdida de calidad del producto	
Proceso de empaque	Falta de calibración en la maquinas a usar	FIS	Perdida de cantidad del producto	
	Grabado incorrecto de fecha de elaboración y caducidad	QUI	Perdida de trazabilidad del producto	
	Producto no cumple con especificaciones: codificación, cantidad de producto	FIS	Perdida de trazabilidad del producto	
	Jefe de bodega de producto terminado no verifica semestralmente la fecha y estado del producto	FIS	Distribución de producto terminado caducado	
	Personal no toma en cuenta y no se registra periódicamente la humedad relativa y la temperatura del almacén	FIS	Perdida de cantidad del producto	

Nota: Bio (Biológico), Fis (Físico) y Qui (Químico).

En la Tabla 7 se observa algunos PCC más relevantes identificados por cada proceso. En el caso del proceso de pesaje se menciona la importancia de analizar los riesgos que las materias primas con la finalidad de evitar perdida de la acción

terapéutica, así como contaminación cruzada y microbiológica. Según **Rojas Padilla & Vásquez Villalobos, (2021)**, la evaluación de los peligros potenciales y riesgos asociados con la materia prima no se debe dejar de lado, ya que este garantiza como primer paso la inocuidad del producto que será entregado al consumidor.

En el proceso de manufactura y envasado/sellado que se presenta en la Tabla 7, se evaluaron los parámetros y condiciones que pueden generar un posible peligro tanto para el operador y el producto en fabricación, como menciona **Sánchez, (2018)**, que se debe tener en cuenta estos procesos dado que un mal funcionamiento de alguno parámetro puede generar riesgos químicos, físicos, biológicos durante el proceso de producción y el producto terminado.

En el proceso de empaque se toma en cuenta especificaciones del producto y parámetros para su respectivo empaque, almacenamiento y su respectiva distribución. En el estudio de **Paredes & Vargas, (2018)**, mencionan que las empresas como requisito deben verificar la codificación, parámetros ambientales del lugar de almacenamiento con el fin de evitar el deterioro del producto, además menciona que el almacén es considerado como un centro de producción en este se lleva a cabo procesos como recepción del producto, almacenamiento de materias como mercancía con el objetivo de resguardar, custodiar, controlar y abastecer a la empresa.

3.1.7 Determinar los puntos críticos de control PCC

Al analizar los peligros en cada etapa del proceso de elaboración de la tableta, se desarrolló el correspondiente análisis de los probables PCC. En esta instancia, se tomaron en cuenta aquellos peligros que arrojaron resultados como: no aceptables y aceptables con control (mayor a 36). En base a la aplicación del árbol de decisiones, se identificaron 4 PCC en total. En donde 2 de ellos son PCC biológicos, 1 PCC físico y 1 PCC químico.

Tabla 8. Identificación de puntos críticos de control

Descripción	Código	Posible efecto	Identificación de Proceso	Justificación
Crecimiento de microorganismos en la Atapulgita por absorción de humedad	PCC-B1	Contaminación microbiológica de la tableta	Pesaje	El principio activo atapulgita tiene un alto poder de absorción.
No alcanzar el punto de escarcha	PCC-F1	Dificultad en la compresión de las tabletas	Manufactura	La uniformidad de contenido de los principios activos no es la adecuada.
Tiempo transcurrido entre el amasado y el proceso de secado no sea mayor a 8 horas	PCC-B2	Contaminación microbiológica del producto.	Manufactura	Riesgo de contaminación microbiológica por parte de la atapulgita
Temperatura de sellado inadecuada	PCC-Q1	Perdida de hermeticidad en los alveolos	Envasado	Disminución de la acción terapéutica del fármaco

Nota: PCC es punto crítico de control, B (Biológico), F (Físico) y Q (Químico).

En la Tabla 8 se observa los puntos críticos identificados. Para el caso del PCC–F1, según **Candelas, (2013)** una de las operaciones críticas que se presenta en la producción de tabletas, es la granulación de la mezcla, debido que en este paso se obtiene el conocido punto de escarcha, el cual es detectable de manera visual ya que al ejercer presión en un punto central este de partirá de manera homogénea.

El no cumplir con este parámetro en la mezcla, el granulado al momento de llegar al proceso compresión presentará complicaciones, que afectarán

directamente a parámetros como la dureza, friabilidad, uniformidad de dosificación en el producto (**Chen et al., 2021**).

En el caso de los PCC-B1 y B2, según, **Zhang et al., (2005)** la atapulgita es un compuesto activo que se caracteriza por presentar un alto poder de absorción. Por ende, se debe tener sumo cuidado debido a esta característica, ya que puede ser propenso a la contaminación microbiológica. En el caso de las tabletas, al ser un producto no estéril, es importante monitorear la carga microbiana en la materia prima, en el ambiente y en el producto terminado (**ARCOSA, 2018**).

El PPC-Q1 **Espinoza, (2005)**, menciona que el producto debe encontrarse herméticamente sellado, ya que este al interactuar de manera física, química y biológica puede alterar la calidad, pureza y estabilidad del producto terminado. En el caso de productos farmacéuticos, el sistema de cierre del envase y sus propiedades es de suma importancia para mantener la calidad y eficiencia del producto.

3.1.8 Establecer límites críticos

Una vez identificados los PCC, se definieron los límites críticos cualitativos o cuantitativos para cada uno, para ello se tomaron en cuenta principalmente sus características físicas, químicas y microbiológicas de la tableta recubierta (Anexo 11). Cabe mencionar que para límites críticos cualitativos se establecieron medidas de aprobación como: conforme/no conforme y ausencia/presencia, requiriendo el caso.

En lo que se relaciona a los límites cuantitativos, se basaron en parámetros establecidos por la USP y metodologías internas de la empresa como: tiempo de reposo, cantidad de ufc/cm² de microorganismos patógenos, aerobios, mohos y levaduras los cuales son unos de los principales controles establecidos por las BPM como un sistema de apoyo.

Tabla 9. Límites críticos establecidos para los PCC

Descripción	Código	Posible efecto	Identificación de Proceso	Límite crítico
Crecimiento de microorganismos en la Atapulgita por absorción de humedad	PCC-B1	Contaminación microbiológica de la tableta	Pesaje	Mohos y levaduras (menor a 10 ufc/cm ²) Aerobios totales (menor a 10 ufc/cm ²) Patógenos Ausentes
No alcanzar el punto de escarcha	PCC-F1	Dificultad en la compresión de las tabletas	Manufactura	Conforme / No conforme
Tiempo transcurrido entre el amasado y el proceso de secado no sea mayor a 8 horas	PCC-B2	Contaminación microbiológica del producto.	Manufactura	Menor a 8 horas
Temperatura de sellado inadecuada	PCC-Q1	Pérdida de hermeticidad en los alveolos	Envasado	Conforme / No conforme

Nota: PCC es punto crítico de control, B (Biológico), F (Físico) y Q (Químico).

En la Tabla 9 se observa los límites establecidos para el PCC – B1, en donde los valores cuantitativos establecidos para mohos, levaduras y aerobios totales son de menor a 10 ufc/cm² y ausencia de organismos patógenos, del mismo modo para el PCC-B2 se estableció límites de control en rango de tiempo como: 0 a 8 horas de reposo con la finalidad de impedir contaminación cruzada y el crecimiento de microorganismo perjudiciales para salud del consumidor. Los valores dados fueron establecidos en base a la USP y normativas internas de la empresa.

Así pues, para los PCC-F1 se le asignaron valores cualitativos Conforme/No conforme y esto se debe a que puede ser detectado de manera visual. Como ya se

mencionó anteriormente en **Chen et al., (2021)**, la formación del punto de escarcha es de suma importancia debido a que este si este no llega a obtenerse afecta de manera significativa en el proceso de compresión de la tableta, así como también a sus características fisicoquímicas.

En referencia para el PCC-Q1 se le proporcionó valores cualitativos Conforme/No conforme. Al igual que el PCC anterior este puede ser identificado con facilidad mediante la visualización. **Espinoza, (2005)** menciona en su estudio que el producto debe encontrarse herméticamente sellado ya que su exposición puede alterar la calidad, pureza y estabilidad del producto terminado y afectando al consumidor.

3.1.9 Establecer un sistema de control para monitorear los PCC

Al establecer los límites críticos para cada PCC se prosiguió a la instalación de un sistema de control y monitoreo como se observa en la Tabla 10 para la toda la línea de producción del producto en base a responder cuatro preguntas que fueron: ¿Qué se debe monitorear?, ¿Cómo se debe monitorear?, ¿Cuándo se realizara el monitoreo? y ¿Quién va a monitorear?, Según **Fernández & Quiñónez, (2010)**, el sistema de monitoreo consiste en tomar observaciones con el objetivo de evaluar si un peligro dado se halla bajo control con el fin de obtener datos para uso en futuros monitoreo, además la aplicación de este tipo de herramientas permite que el PCC permanezca bajo control, cabe recalcar que puede usar monitoreo observaciones visuales, evaluaciones sensoriales, mediciones químicas, mediciones físicas y pruebas microbiológicas.

Tabla 10. Sistema de control y monitoreo para los PCC

Descripción	Código	Limite critico	Monitoreo			
			¿Qué?	¿Cómo?	¿Cuándo?	¿Quién?
Crecimiento de microorganismos en la Atapulgita por absorción de humedad	PCC-B1	Mohos y levaduras (menor a 10 ufc/cm ²) Aerobios totales (menor a 10 ufc/cm ²) Patógenos Ausentes	Crecimiento de microorganismos en la atapulgita	Verificar el Proceso de pesaje, certificado del producto terminado	Cada vez que se recepte la materia prima y se vaya a pesar la materia prima para elaborar la tableta	Jefe de Producción, junto con Analista de Microbiología o jefe de Control de Calidad

No alcanzar el punto de escarcha	PCC-F1	Conforme / No conforme	Formación del punto de escarcha	Verificación visual de la formación del punto de escarcha al tacto	Cada vez que se granule la tableta	
Tiempo transcurrido entre el amasado y el proceso de secado no sea mayor a 8 horas	PCC-B2	Menor a 8 horas	Tiempo transcurrido entre el amasado y principio de secado	Verificación del tiempo transcurrido entre el final del amasado e inicio del secado en el proceso de manufactura	Cada vez que se vaya a secar el granulado para las tabletas	Jefe de Producción
Temperatura de sellado inadecuada	PCC-Q1	Conforme / No conforme	Hermeticidad	Prueba de hermeticidad con azul de metileno	Inicio, medio y final del proceso de blisteado	

Nota: PCC es punto crítico de control, B (Biológico), F (Físico) y Q (Químico).

3.1.10 Establecer las acciones correctivas a realizarse cuando el monitoreo muestre que un PCC no se encuentre bajo control

Las acciones correctivas se establecen en el caso que los límites se encuentren fuera de rango, en la matriz empleada (ver Tabla 11) se establecieron dos tipos de acciones: inmediata y de identificación. Además, como otra medida se llevó un registro de cada uno de los fallos identificados, cabe destacar que la ocurrencia de estos fallos genera inseguridad al proceso y por lo que necesita ser corregida. **Díaz et al., (2021)**, en su estudio menciona que se debe aplicar acciones correctivas cuando se producen desviaciones de los límites críticos, además las acciones correctivas deben ser aplicadas en el momento y después de la identificación de las desviaciones y se debe especificar el procedimiento a seguir cuando la desviación ocurre y quién es el responsable de las acciones correctivas.

Tabla 11. Acciones correctivas por aplicarse cuando un PCC se encuentre fuera de control

Descripción	Código	Limite critico	Acciones correctivas		Registro
			Acción correctiva 1 (Inmediata)	Acción correctiva 2 (Después de la identificación)	
Crecimiento de microorganismos en la Atapulgita por absorción de humedad	PCC-B1	Mohos y levaduras (menor a 10 ufc/cm ²) Aerobios totales (menor a 10 ufc/cm ²) Patógenos Ausentes	Enviar una muestra de la ATAPULGITA a control de calidad y solicitar un análisis microbiológico		

No alcanzar el punto de escarcha	PCC-F1	Conforme / No conforme	En el caso de que no se forme el granulo por exceso de aglutinante compensar con otra parte de polvo del lote. En el caso de que este muy seco añadir más aglutinante.	Alzar un resultado fuera de especificación	Control de cambios R-AS-074
Tiempo transcurrido entre el amasado y el proceso de secado no sea mayor a 8 horas	PCC-B2	Menor a 8 horas	Enviar una muestra del granulado a control de calidad y solicitar análisis microbiológico	Tratamiento y retiro de desechos POE-NDG-033	Reproceso, recuperación y desecho de productos POE-NDG-048.
Temperatura de sellado inadecuada	PCC-Q1	Conforme / No conforme	Volver a calibrar la máquina		

Nota: PCC es punto crítico de control, B (Biológico), F (Físico) y Q (Químico).

3.1.11 Establecer procedimientos de verificación con la finalidad de confirmar que el sistema HACCP esté funcionando de forma eficaz

La verificación se empleó con el fin de evaluar la eficiencia y eficacia del sistema HACCP. En este sentido, se ejecutó por medio del registro de los datos cualitativos como cuantitativos por cada PCC en donde se tomó en cuenta el procedimiento de la verificación, frecuencia de la verificación y quien llevara a cabo la verificación como se observa en la Tabla 12. Según **Salgado et al., (2020)**, este procedimiento se lleva a cabo con el objetivo de verificar si el sistema está funcionando correctamente. En punto se analiza si los límites críticos de los PCC son los ideales para el control de los peligros y se evalúa procesos tales como: validación del plan, para asegurar que el sistema está en ejecución; revalidación, en el que se asegure la eficacia del sistema además de asegurar una revalidación periódica, siempre que los datos se encuentren documentados.

Tabla 12. Verificación del funcionamiento del sistema HACCP

Descripción	Código	Limite critico	Verificación		
			Procedimiento de verificación	Frecuencia de verificación	Quien lleva la verificación
Crecimiento de microorganismos en la Atapulgita por absorción de humedad	PCC-B1	Mohos y levaduras (menor a 10 ufc/cm ²) Aerobios totales (menor a 10 ufc/cm ²)	Verificar la calidad microbiológica de la ATAPULGITA en el certificado de análisis		

		Patógenos Ausentes	de la materia prima		
No alcanzar el punto de escarcha	PCC-F1	Conforme / No conforme	Verificar el porcentaje de valoración y uniformidad de contenido de NIFUROXAZIDA Y ATAPULGITA en el certificado de análisis del producto final	Cada vez que se lance un lote y en la revisión anual del producto F-AS-007	Director técnico y/o delegado analista de Control de calidad
Tiempo transcurrido entre el amasado y el proceso de secado no sea mayor a 8 horas	PCC-B2	Menor a 8 horas	Verificar la ausencia de microorganismo en el certificado de análisis del producto terminado		

Temperatura de sellado inadecuada	PCC-Q1	Conforme / No conforme	Verificar el porcentaje de valoración de NIFUROXAZIDA Y ATAPUGITA en el certificado de análisis del producto final
--------------------------------------	--------	------------------------	---

Nota: PCC es punto crítico de control, B (Biológico), F (Físico) y Q (Químico).

3.1.12 Establecer la documentación de los procedimientos y conservar registros apropiados sobre los principios identificados y su corrección.

La documentación establecida a la implementación del sistema HACCP para la tableta recubierta, se adjuntó en protocolo de manera física y digital. Este protocolo se le asignó el nombre “Implementación de un protocolo del sistema HACCP de tabletas recubiertas y con código PRO-AS-HACCP-026”. En este documento se encuentran detalla de manera secuencial el uso de los 7 principios y como estos fueron integrados al sistema de gestión de calidad de la empresa en base a la implementación de los puntos críticos de control (PCC - HACCP), encontrados en cada uno de los procesos de elaboración del producto (anexo 12).

Además, cabe mencionar que en este protocolo se adjuntó un registro de historial (Bach record) este facilita el monitoreo y verificación para los PCC mediante una matriz de control y monitoreo. Se adjuntaron a su vez fichas técnicas de materias primas, artículos científicos e informes que permitieron el establecimiento de los límites críticos.

En base a **Candelas, (2013) & Salgado et al., (2020)**, todos los documentos utilizados y generados durante el sistema HACCP deben estar disponibles para posibles verificaciones. Asimismo, estos deben conservarse con fecha y firmas con la finalidad de tener un registro implementación del sistema.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Conclusiones

- Se desarrolló e implementó el sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control en la producción de la tableta recubierta, utilizando la metodología planteada por la OMS. Además, se hizo uso de matrices, diagrama de flujo, documentación, etc.
- Se identificaron puntos críticos de control en el proceso de fabricación de la tableta, donde se aplicó un análisis para cada paso en el proceso de elaboración, en donde se pudo identificar varios puntos críticos que gracias a un árbol de decisiones se llegó a obtener 4 puntos críticos HACCP, 2 puntos críticos biológico (1 proceso de pesaje y 1 proceso de manufactura), 1 punto crítico físico (proceso de manufactura) y 1 punto crítico químico (proceso de envasado / sellado).
- Se establecieron alternativas como fue instituir límites, monitoreo, verificaciones y alternativas para cada uno de los puntos críticos, esto se llevó a cabo mediante la aplicación de ensayos químicos, físicos y microbiológicos, así como también revisión bibliográfica, instructivos internos de la empresa, con el fin de garantizar un producto de alta calidad, seguro e inocuo para el consumo
- Se implementó el Sistema de análisis de peligros y puntos críticos de control mediante un manual PROA-AS-HACCP-026 en donde se explica paso por paso la metodología de implementación, además de los documentos, criterios, artículos e instrumentos usados para ello.

4.2 Recomendaciones

- Implementar el análisis HACCP en sus demás productos que la empresa que fabrica la empresa.
- En el caso de los ensayos para la tableta añadir un ensayo de disolución para fármacos de liberación inmediata.
- Capacitar a los otros departamentos de la empresa en HACCP con el fin de que estos puedan aportar su conocimiento de una manera eficiente.

REFERENCIAS BIBLOGRAFICAS

- Al-Saed, A. K., Al-Groum, R. M., & Al-Dabbas, M. M. (2012). Implementation of hazard analysis critical control point in jameed production. *Food Science and Technology International*, 18(3), 229–239. <https://doi.org/10.1177/1082013211427783>
- Altamirano, G., & Almeida, E. (2021). *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.* Escuela Politécnica de Chimborazo.
- ARCSA. (2017). *Instructivo externo requisitos para la obtención o renovación del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para laboratorios farmacéuticos.*
- ARCSA. (2018). *Normativa de Buenas Prácticas para Laboratorios Farmacéuticos.*
- Arévalo Arévalo, H. A., Menjura Rojas, E. M., Barragán Fonseca, K. B., & Vásquez Mejía, S. M. (2022a). Implementation of the HACCP system for production of *Tenebrio molitor* larvae meal. In *Food Control* (Vol. 138). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109030>
- Arévalo Arévalo, H. A., Menjura Rojas, E. M., Barragán Fonseca, K. B., & Vásquez Mejía, S. M. (2022b). Implementation of the HACCP system for production of *Tenebrio molitor* larvae meal. In *Food Control* (Vol. 138). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109030>
- Bailly, C. (2019). Toward a repositioning of the antibacterial drug nifuroxazide for cancer treatment. In *Drug Discovery Today* (Vol. 24, Issue 9, pp. 1930–1936). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.06.017>

- Bleichner, O., & Legrand-Hamon, C. (2019). Adaptation of the HACCP method to the prevention of risks in radiotherapy. *Cancer/Radiotherapie*, 23(6–7), 520–522. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.07.154>
- Candelas, I. (2013). *Implementación de un sistema de análisis y control de riesgos en la industria farmacéutica*. Universidad Autónomas del estado de México.
- Chen, H., Liou, B. K., Hsu, K. C., Chen, C. S., & Chuang, P. T. (2021). Implementation of food safety management systems that meets ISO 22000:2018 and HACCP: A case study of capsule biotechnology products of chaga mushroom. *Journal of Food Science*, 86(1), 40–54. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15553>
- Dias, S. C., Sassi, K. K. B., Moreira, R. T., De Paiva, J. do E., & Coutinho, E. P. (2021). Implantação do plano appcc em indústria processadora de polpa de frutas / Implementation of the haccp plan in fruit pulp processing industry. *Brazilian Journal of Development*, 7(8), 80894–80903. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-347>
- Espinoza, N. (2005). *Estudio comparativo de la influencia del material de empaque primario sobre las tabletas recubiertas de lamivudina 150 mg*. Universidad Mayor de San Marcos .
- Farmacopea de los Estados Unidos - USP. (2022). *Capítulo 61: Examen microbiológico de productos no estériles: Pruebas de Recuento Microbiano*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M98800_01_02
- Fernández, J. A., & Jaime De J Quiñónez, ; (2010). Diseño del sistema HACCP para el proceso de producción de carne bovina para consumo. In *Rev Col Cienc Pec* (Vol. 16, Issue 1).
- Green, R. M., & Kane, K. (2014). The effective enforcement of HACCP based food safety management systems in the UK. *Food Control*, 37(1), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.09.016>

- Kleeberg Hidalgo, F. (2020). El HACCP y la ISO 22000: Herramienta esencial para la inocuidad y calidad de los alimentos. *Redalyc.Org*, 25(5), 69–86.
- Laboratorio Neofarmaco Cia. Ltda. (2022). *Quiénes somos*. <http://neofarmaco.com/quienes-somos/>
- Maciej Serda, Becker, F. G., Cleary, M., Team, R. M., Holtermann, H., The, D., Agenda, N., Science, P., Sk, S. K., Hinnebusch, R., Hinnebusch A, R., Rabinovich, I., Olmert, Y., Uld, D. Q. G. L. Q., Ri, W. K. H. U., Lq, V., Frxqwu, W. K. H., Zklfk, E., Edvhg, L. V, ... ح, فاطمی. (2013). Synteza i aktywność biologiczna nowych analogów tiosemikarbazonowych chelatorów żelaza. *Uniwersytet Śląski*, 7(1), 343–354. <https://doi.org/10.2/JQUERY.MIN.JS>
- Mechato, A., Taica, M., & Vela, N. (2018). Analysis of hazards and critical control points in a dry pulses plant. *Agroindustrial Science*, 8(2), 159–165. <https://doi.org/10.17268/agroind.sci.2018.02.12>
- Mendoza, L. G., Alejandro Sáenz, J. M., Camacho, L., & Mendoza García, G. (2018). Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) in a Company Balanced Food for Animals. *Scopus*, 12(2).
- Neofarmaco. (2022). *Metodología Analítica de Diarex tabletas*.
- Oyarzabal, O. A., & Rowe, E. (2017). Evaluation of an active learning module to teach hazard and risk in Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) classes. *Heliyon*, 3(4). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00297>
- Pabón, Y., & González, K. (2017). *Formas farmacéuticas* (Vol. 4). Universidad Cooperativa de Colombia. <https://doi.org/10.16925/greylit.2110>
- Paredes, F., & Vargas, R. (2018). *Propuesta de Mejora del Proceso de Almacenamiento y Distribución de Producto Terminado en una Empresa Cementera del Sur del País*. Universidad Católica San Pablo.

- Porter, S. C. (2020). Coating of pharmaceutical dosage forms. In *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (pp. 551–564). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820007-0.00027-1>
- PubChem. (2023). *Nifuroxazide*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nifuroxazide>
- Rojas Padilla, C. R., & Vásquez Villalobos, V. (2021). Análisis de peligros y puntos críticos de control en la elaboración de manjar blanco en una planta de derivados lácteos del municipio de Popayán. *Biotecnología En El Sector Agropecuario y Agroindustrial*, 19(2), 18–26. <https://doi.org/10.18684/bsaa.v19.n2.2021.1363>
- Salgado, T., Alcântara, L., Carvalho, M., & Da Hora, M. (2020). APPCC: Uma Ferramenta da Gestão da Segurança de Alimentos. *Alimentos: Ciência, Tecnologia e Meio Ambiente*, 1(7), 12–18.
- Sánchez, V. (2018). Las buenas prácticas de manufactura. *Ciencia y Investigación*, 2(2588–1000), 22–26.
- Tian, F. (2020). *A Supply Chain Traceability System for Food Safety Based on HACCP, Blockchain & Internet of Things*.
- Torres, G., Matos, R., Fernandez, O., Sanchez, M., El, O., Guzmán Torres, E., Alfredo Rodríguez Matos, M., Mario Otero Fernández, D., & Moreno Sánchez, O. (2019). Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP) como instrumento para la reducción de los peligros biológicos. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 6(9), 1–14. <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n090905.html><http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n090905.html>
- Vargas-Leguás, H., Rodríguez Garrido, V., Lorite Cuenca, R., Pérez-Portabella, C., Redecillas Ferreiro, S., & Campins Martí, M. (2009). Powdered infant formulae preparation guide for hospitals based on Hazard Analysis and

Critical Control Points (HACCP) principles. *Anales de Pediatria*, 70(6), 586–593. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.01.006>

Wallace, C. A. (2018). Food Safety Assurance Systems: Hazard Analysis and Critical Control Point System (HACCP): Principles and Practice. In *Encyclopedia of Food Safety* (Vol. 4, pp. 226–239). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378612-8.00358-9>

Wang, L., Ting, J. S. L., & Ip, W. H. (2013). Design of Supply-chain Pedigree Interactive Dynamic Explore (SPIDER) for food safety and implementation of Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCPs). *Computers and Electronics in Agriculture*, 90, 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.compag.2012.10.004>

Zhang, J., Chen, H., & Wang, A. (2005). Study on superabsorbent composite. III. Swelling behaviors of polyacrylamide/attapulgate composite based on acidified attapulgate and organo-attapulgate. *European Polymer Journal*, 41(10), 2434–2442. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2005.03.022>

Zuma, N. H., Aucamp, J., & N'Da, D. D. (2019). An update on derivatisation and repurposing of clinical nitrofurans drugs. In *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 140). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105092>

ANEXOS

Anexo 1. Proceso de pesaje

PROCESO DE PESAJE										
Nombre de producto terminado		Tabletas								
Forma farmacéutica		Tabletas recubiertas								
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 y retirar los posibles desechos que se encuentran en la plataforma de la balanza y desinfectar con un pañuelo libre de pelusas humedecido con etanol al 70%. PUNTO CRITICO: Verificar que las superficies externas de los contenedores de materia prima estén limpios y desinfectados. Por parte del jefe de bodega									
B	ATENDER LA ORDEN DE PRODUCCIÓN									
2	Seleccionar las materias primas según la orden de producción. # Orden de producción: _____ PUNTO CRITICO: Verificar que la materia prima seleccionada cumpla lo establecido en la orden de producción, y se encuentra bajo condiciones de almacenamiento adecuadas. <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 70%;">Lote perteneciente</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fecha de caducidad</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Condiciones de almacenamiento</td> <td></td> </tr> </table>	Lote perteneciente		Fecha de caducidad		Condiciones de almacenamiento				
Lote perteneciente										
Fecha de caducidad										
Condiciones de almacenamiento										
C	PESAJE DE MATERIA PRIMA									

3	<p>Ordenar las materias primas, tomando en cuenta lo establecido en el paso 4.</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 los activos. En el siguiente orden:</p> <p>NOTA: todas las materias primas identificadas con el siguiente símbolo ▲ deben ser colocadas en doble funda (la que está en contacto con la metería prima será transparente y la segunda será negra), debido a la fotosensibilidad de estas.</p> <p>NOTA: registrar el Lote de cada de las materias primas utilizadas.</p> <table border="1" data-bbox="485 1010 821 1539"> <thead> <tr> <th colspan="2">EXCIPIENTES</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>MP-SUCRALOSA</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>MPESTMAG</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>MP-POLIVI</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>MPPHMPCK4M</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>MPLUVISK</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>MPCROSCANA</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>MPPOLIVI</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>MP STARCH</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>MPAVICPH</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="485 1591 821 1696"> <thead> <tr> <th colspan="2">COLORANTES</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>MPOPDYELLOW</td> </tr> </tbody> </table>	EXCIPIENTES		1	MP-SUCRALOSA	2	MPESTMAG	3	MP-POLIVI	4	MPPHMPCK4M	5	MPLUVISK	6	MPCROSCANA	7	MPPOLIVI	8	MP STARCH	9	MPAVICPH	COLORANTES		10	MPOPDYELLOW			
EXCIPIENTES																												
1	MP-SUCRALOSA																											
2	MPESTMAG																											
3	MP-POLIVI																											
4	MPPHMPCK4M																											
5	MPLUVISK																											
6	MPCROSCANA																											
7	MPPOLIVI																											
8	MP STARCH																											
9	MPAVICPH																											
COLORANTES																												
10	MPOPDYELLOW																											

<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">LIQUIDOS</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">MP-ALCPOT</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">MP H2OPR</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">MP H2OPR</td> </tr> </table> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">ACTIVOS</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">▲ MANICURO</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">▲ MPATAPUL</td> </tr> </table> <p>PUNTO CRITICO El jefe de producción debe verificar, que en el caso de saldeo se ingrese el lote correspondiente en cada materia prima.</p> <p>PUNTO CRITICO: Verificar que se imprima la etiqueta de tara, peso neto y bruto de cada materia prima con la hora de pesaje, por parte del jefe de producción</p> <p>PUNTO CRITICO: Verificar que se coloque en funda negra las materias primas establecidas como fotosensible por parte del jefe de producción</p>	LIQUIDOS		1	MP-ALCPOT	2	MP H2OPR		MP H2OPR	ACTIVOS		11	▲ MANICURO	12	▲ MPATAPUL			
	LIQUIDOS																
	1	MP-ALCPOT															
	2	MP H2OPR															
		MP H2OPR															
	ACTIVOS																
	11	▲ MANICURO															
	12	▲ MPATAPUL															

Nota: Tabla proporcionada por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador

Anexo 2. Proceso de manufactura

PROCESO DE MANUFACTURA										
Nombre de producto terminado		Tabletas								
Forma farmacéutica		Tabletas recubiertas								
Vía de administración		Oral								
		FECHA	REALIZ	VERIF						
A	MEZCLA SECA									
1	En el tambor de la mezcladora añadir, previamente tamizada por Malla									
	PUNTO CRITICO:									
	Verificar la integridad y limpieza del tamiz usado por parte del supervisor de Producción.									
	MANICURO									
	MPATAPUL									
	MP STACRH									
	MPLUVISK									
2	Colocar el tambor en la mezcladora y hacerla funcionar									
	Tiempo: 15 min									
	RPM: 20 rpm									
3	Pesar la mezcla de polvos:									
	<table border="1"> <tr> <td>Peso bruto</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peso tara</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peso Neto</td> <td></td> </tr> </table>	Peso bruto		Peso tara		Peso Neto				
Peso bruto										
Peso tara										
Peso Neto										
4	Dividir el contenido en 5 porciones del mismo tamaño									
	<table border="1"> <tr> <td>Peso 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peso 2</td> <td></td> </tr> </table>	Peso 1		Peso 2						
	Peso 1									
Peso 2										

		Peso 3					
		Peso 4					
		Peso 5					
B	PREPARACION DEL AGLUTINANTE						
5	En un recipiente de acero inoxidable añadir: MP H2OPR Calentar de 80 a 90°C						
6	Adicionar al recipiente MPPOLIVI						
7	Mezclar con el agitador Parámetros: Velocidad: 50 – 60 Hz Tiempo: 20 – 25 minutos						
8	Dividir la solución de aglutinante en 5 porciones PUNTO CRITICO: Verificar los pesos de cada porción por parte del supervisor						
C	AMASADO						
9	Colocar cada porción de la mezcla en el cuenco del amasado. Y añadir a un flujo constante la solución aglutinante PARAMETROS DE PROCESO Tiempo de aglutinación: 3 – 5 Minutos Velocidad de Impeler: 170 – 275 rpm Tiempo de Amasado: 1 – 2 Minutos PUNTO CRITICO: Verificar el punto de escarcha						
10	Descargar el granulado en el recipiente de acero inoxidable de 80 L.						

11	Repetir todas las operaciones de los puntos del 9 a 11 con todas las porciones de la Mezcla seca A.			
D	SECADO			
12	<p>Cargar el producto previamente tamizado por malla en el cuenco del lecho fluido.</p> <p>PUNTO CRITICO: Verificar la integridad y limpieza del tamiz y las mangas usadas, por parte del supervisor de producción.</p> <p>Temperatura: 65 a 85</p>			
13	<p>Tiempo: 100 – 130 min</p> <p>Enviar una muestra a control de calidad</p> <p>PUNTO CRITICO: Verificar % de humedad del granulado por parte del supervisor</p>			
E	TAMIZADO			
14	Con el aprobado de Control de Calidad pasar el granulado seco por malla #15			
15	<p>El granulado tamizado se debe pasar al tambor de la mezcladora</p> <p>Tiempo: 20 minutos</p> <p>Velocidad: 20 rpm</p>			
F	MEZCLA FINAL			
16	<p>Añadir al tambor de la mezcladora, el GRANULADO TAMIZADO.</p> <p>MPHPMCK4M</p> <p>MPCROSCANA</p> <p>Parámetros:</p> <p>Tiempo: 20 minutos</p>			

	Velocidad: 20 rpm			
17	Añadir al mezclador la siguiente materia prima MPESTMAG			
	Mezclar:			
	Tiempo: 3 minutos			
	Velocidad: 20 rpm			
G	COMPRESIÓN			
	NOTA: Debe tenerse especial cuidado al armar la maquina con los punzones de forma oblonga. La colocación y fijación deben ser precisas y seguras para evitar rozamiento el punzón con las paredes de la matriz.			
18	Verificar los Kg de granulado antes de la compresión			
19	Desempolvar las tabletas en el despolvado, de acuerdo vayan saliendo del a tableteadora.			
	PUNTO CRITICO:			
	Armar y verificar el funcionamiento del detector de metales por parte del supervisor.			
	Verificar la uniformidad del proceso de compresión por parte del supervisor.			
20	Recoger las tabletas en tachos limpios, secos y tarados con funda de polietileno. Identificar con nombre del producto, fecha, peso bruto, tara, peso neto			
21	Enviar muestras para control de calidad			
22	Rendimiento de núcleos			
H	RECUBRIMIENTO			
23	Pasivar el bombo de recubrimiento con PVP K30			
	MP-POLIVI			
	MP-ALCPOT			
24				

	Preparar la suspensión de recubrimiento en el agua añadiendo			
25	Mezclar con el agitador			
26	Cargar los núcleos en el bombo y calibrar la pistola de atomización controlando el tamaño de gota y el abanico, recubrir controlado			
	Temperatura: 35 – 40 °C			
	Velocidad de atomización: 15 – 30 rpm			
	Angulo de atomización: 80 – 100°			
	Velocidad de laqueado: 6 – 7 mL/min			
	Presión de la pistola: 38 psi – 40 psi			
	PUNTO CRITICO:			
	Verificar la uniformidad de las tabletas recubiertas por parte del supervisor, evitar tabletas desgastadas, picadas y gemelas			
ANALISIS DEL SEMIELABORADO CONTROL DE CALIDAD				
Peso promedio	0,855 a 0,945 mg			
Espesor	4,05 a 6,5 mm			
Dureza	15 Kgf – 25 Kgf			
Desintegración	<15 min			
Friabilidad	<0,8%			

Nota: Tabla proporcionada por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador

Anexo 3. Procesos de envasado/sellado

PROCESO DE ENVASADO/SELLADO				
Nombre de producto terminado		Tabletas		
Forma farmacéutica		Tabletas recubiertas		
Vía de administración		Oral		
		FECHA	REALIZ	VERIF
A	RECPCIÓN DE SEMIELABORADO Y MATERIAL DE ENVASE			
1	Se reciben las siguientes cantidades de: Producto semielaborado: Material de empaque primario: PUNTO CRITICO: Sopletear el fraccionado con aire comprimido, establecido en el I-NPR-0XX			
B	DEFINICIÓN DEL NUMERO DE BLISTER PARA VENTA			
2	Del total teórico de blíster, definir la cantidad de blíster que irán para venta/MM			
C	ARMADO DE LA BLISTER			
3	Verificar los datos que se van a colocar en el blíster Lote: _____ Vence: _____			
4	Verificar que el riel guía sea adecuada para este producto, de lo contrario, cambiar el riel			
5	Verificar que el troquel corresponde a los moldes instalados			
6				

	Colocar los folios de PVC y aluminio en la maquina y hacer pasar por el termostato, termo formadora, riel guía, termosellado, troqueladora y salir			
7	Verificar que los datos a codificar sean correctos			
D	PUESTA A PUNTO DE LA BLISTER			
8	Encender el equipo con el interruptor principal.			
9	Encender la calefacción para el formado de PVC y sellado.			
10	Encender el equipo de refrigeración.			
11	Setear las temperaturas de formado en 140 – 150°C			
	Temperatura de sellado en 140 -170 °C			
12	Verificar las temperaturas han llegado a lo establecido.			
13	Centrar los folios de PVC y aluminio, centrar en base al PVC.			
14	El centrado se hace moviendo la guía de entrada del PVC que está en la cabeza.			
15	Verificar que la formación de los alveolos sea la adecuada, es decir que la cavidad este completamente formada.			
16	Calibrar el sellado, asegurándose que al momento de sellar no se aplaste los alveolos.			
17	Ajustar la presión del sellado, de tal forma que no haya filtración de humedad desde afuera hacia dentro del blíster ni tampoco ente alveolo y alveolo.			
18	Verificar que el troquelado este ubicado en el punto ideal para que produzca blísteres adecuadamente cortados.			
19	Una vez que los parámetros indicados en los puntos anteriores estén bajo control, correr algunos blísteres sin			

	producto y luego enviar una muestra de 2 unidades a Control de Calidad para revisión de hermeticidad.			
D	SELLADO BLISTER DE LAS TABLETAS			
20	Una vez aprobado la hermeticidad por control de calidad, llenar el dispositivo para las tabletas e iniciar el blisteado.			
21	En el llenado de alveolos formados en el PVC es manual, por lo que hay que tener mucha verificar que todos los alveolos contengan una tableta.			
22	Colocar la información del lote y caducidad en la placa de sellado con los tipos correspondientes.			
23	Luego del sellado, verificar la banda de los blísteres cumplan con la impresión de lote y caducidad este en el lugar indicado.			
24	Cada 30 minutos verificar el sellado de blísteres y documentar en la hoja de control en procesos.			
25	Enviar una muestra a control de calidad de inicio, medio y final para verificar la hermeticidad y los datos.			
E	CALCULO DE RENDIMIENTO			
H	CONCILIACION DE MATERIALES			

Nota: Tabla proporcionada por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador

Anexo 4. Proceso de empaque

PROCESO DE EMPAQUE			
Nombre de producto terminado		Tabletas	
Forma farmacéutica		Tabletas recubiertas	
Vía de administración		Oral	
		FECHA	REALIZ
			VERIF
A	RECEPCION DEL MATERAIL DE EMPAQUE SECUNDARIO Y SEMIELABORADO		
1	Se reciben la cantidad de producto semielaborado:		
2	Generación de números de orden.		
3	Impresión de etiquetas de cuarentena.		
4	Se reciben la cantidad de material de empaque secundario.		
PUNTO CRITICO:			
Verificar por parte del supervisor la integridad e identidad física y documental del material de empaque las etiquetas de cuarentena y el producto semielaborado.			
5	Verificar por parte del supervisor la integridad e identidad física y documental del material de empaque las etiquetas de cuarentena y el producto semielaborado.		
6	Mantener el producto a condiciones no mayor a 30°C.		
B	ABASTECIMIENTO: LINEA DE EMPAQUE		
7	Armar e identificar con etiquetade cuarentena F-CC-000 los cartones para el empaque del producto terminado y transferir el producto semielaborado a la línea de empaque		
8	Verificar el correcto abastecimiento de los materiales necesarios para empezar el proceso de empaque.		
C	CALIBRACION DE EQUIPOS		
PUNTO CRITICO			

13	Verificar la correcta calibración e identificación de las maquinarias y registro de datos en las bitácoras de los equipos a ser utilizados en el proceso.			
E	PROCESO DE EMPAQUE			
14	Calibración de datos de impresión en CAJA.			
	PUNTO CRITICO			
15	Verificar por parte del supervisor la correcta impresión de datos.			
16	Adjuntar etiqueta y caja (por cada número de lote de materias de empaque).			
F	PROCESO DE EMPAQUE II			
17	Empacar el producto en las siguientes etapas.			
18	Realizar el control en proceso de manera frecuente cada hora y llenarlo en el R-EM-000.			
19	Proceso de limpieza.			
	PUNTO CRITICO			
20	Verificar por parte del supervisor la correcta limpieza del área y equipos (material auxiliar, etiquetas, cartones, etc.) en el F-EM-000 y F-EM-000 respectivamente.			
F	PROCESO DE CONCILIACION DE EMPAQUE			
21	Producto entregado a bodega de producto terminado			
G	RENDIMIENTO			
H	ALMACENAMIENTO			
	PUNTO CRITICO			
22	Una vez liberado el producto. Conservece a temperatura no mayor a 30°C			
23	ANEXOS ETIQUETAS			
24	ANEXOS CAJAS			

Nota: Tablas proporcionadas por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador

Anexo 5. Diagrama de flujo de la tableta recubierta



DIAGRAMA DE FLUJO DE LA TABLETA RECUBIERTA

PRODUCCIÓN

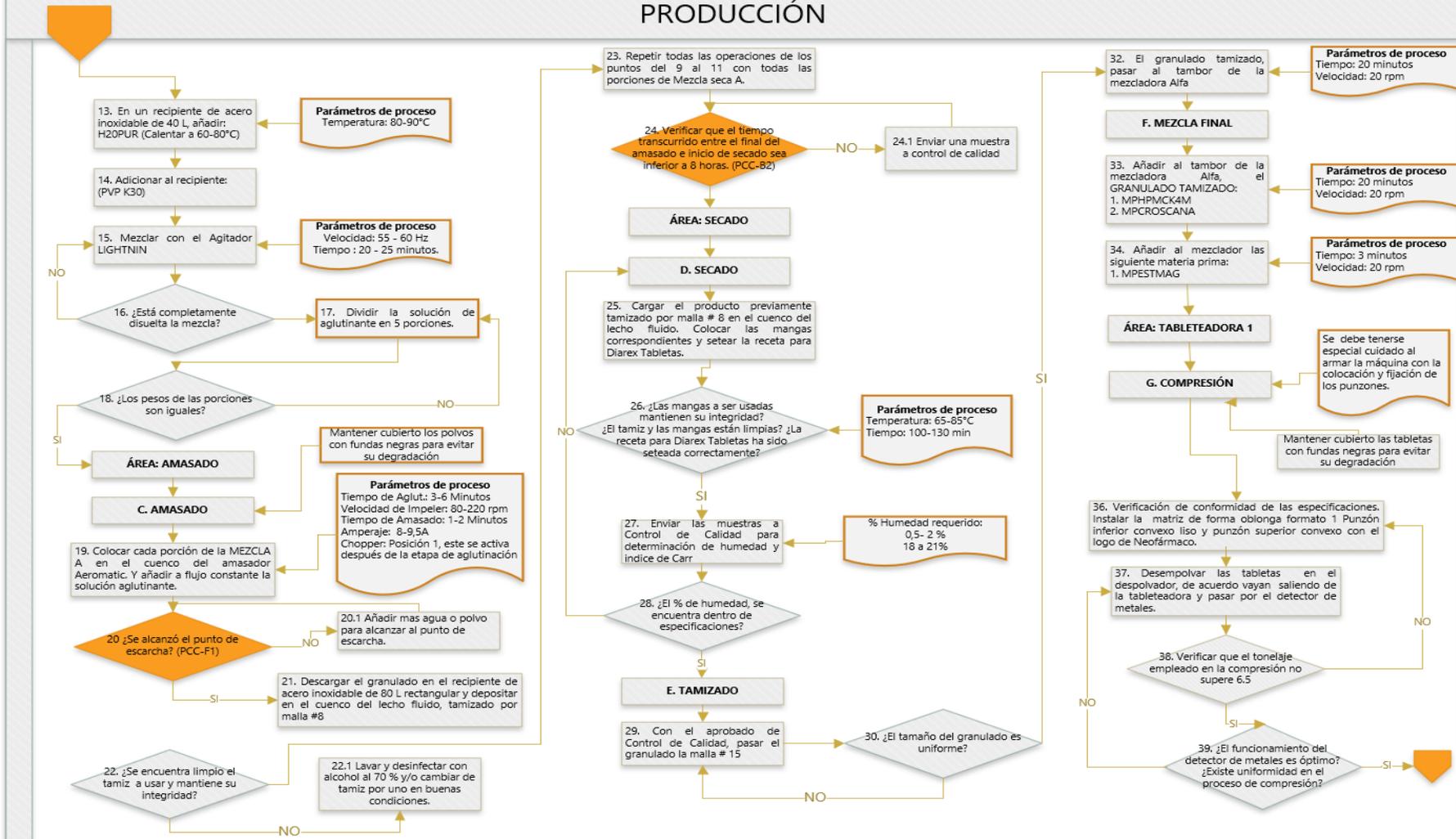


DIAGRAMA DE FLUJO DE LA TABLETA RECUBIERTA

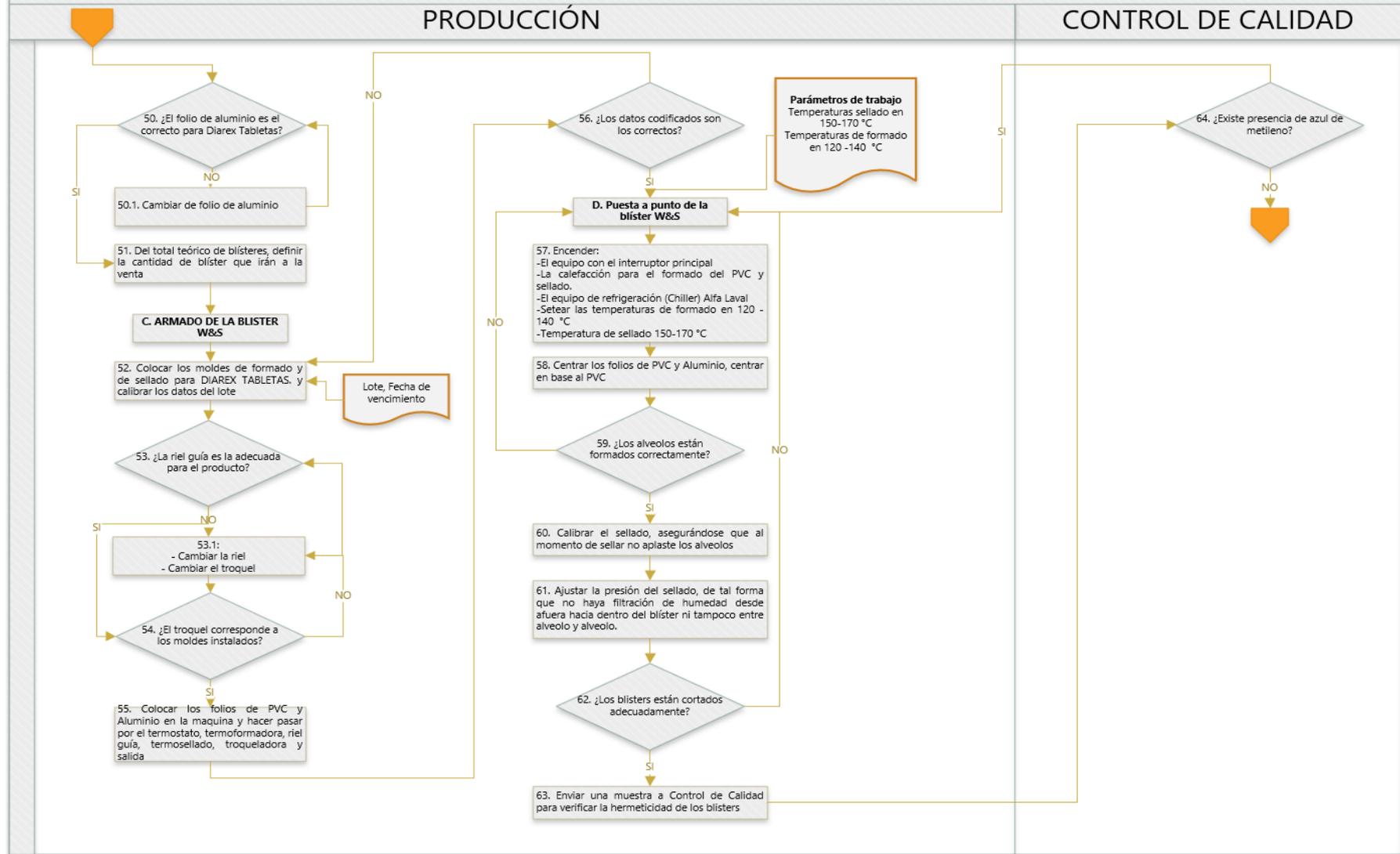


DIAGRAMA DE FLUJO DE LA TABLETA RECUBIERTA

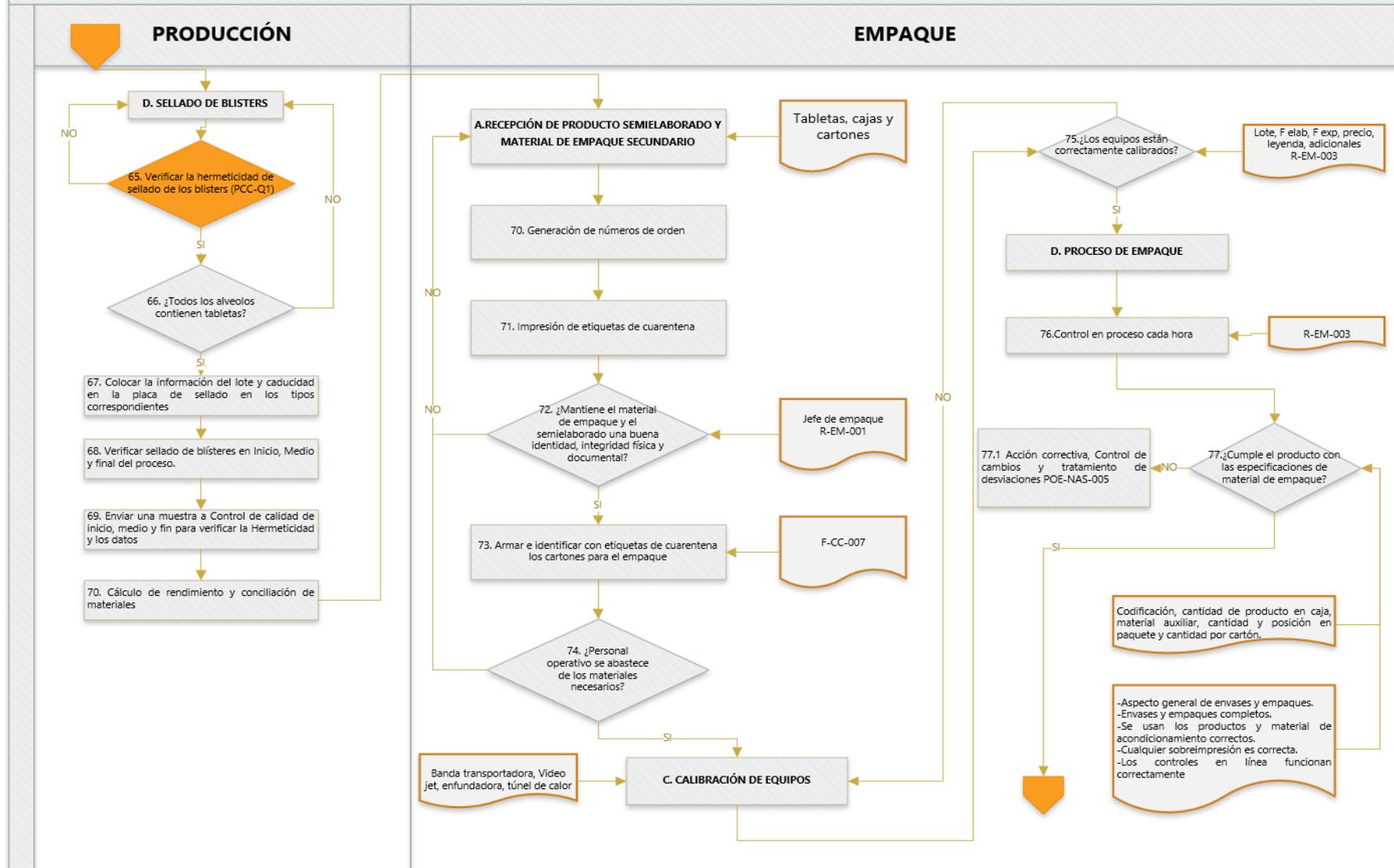
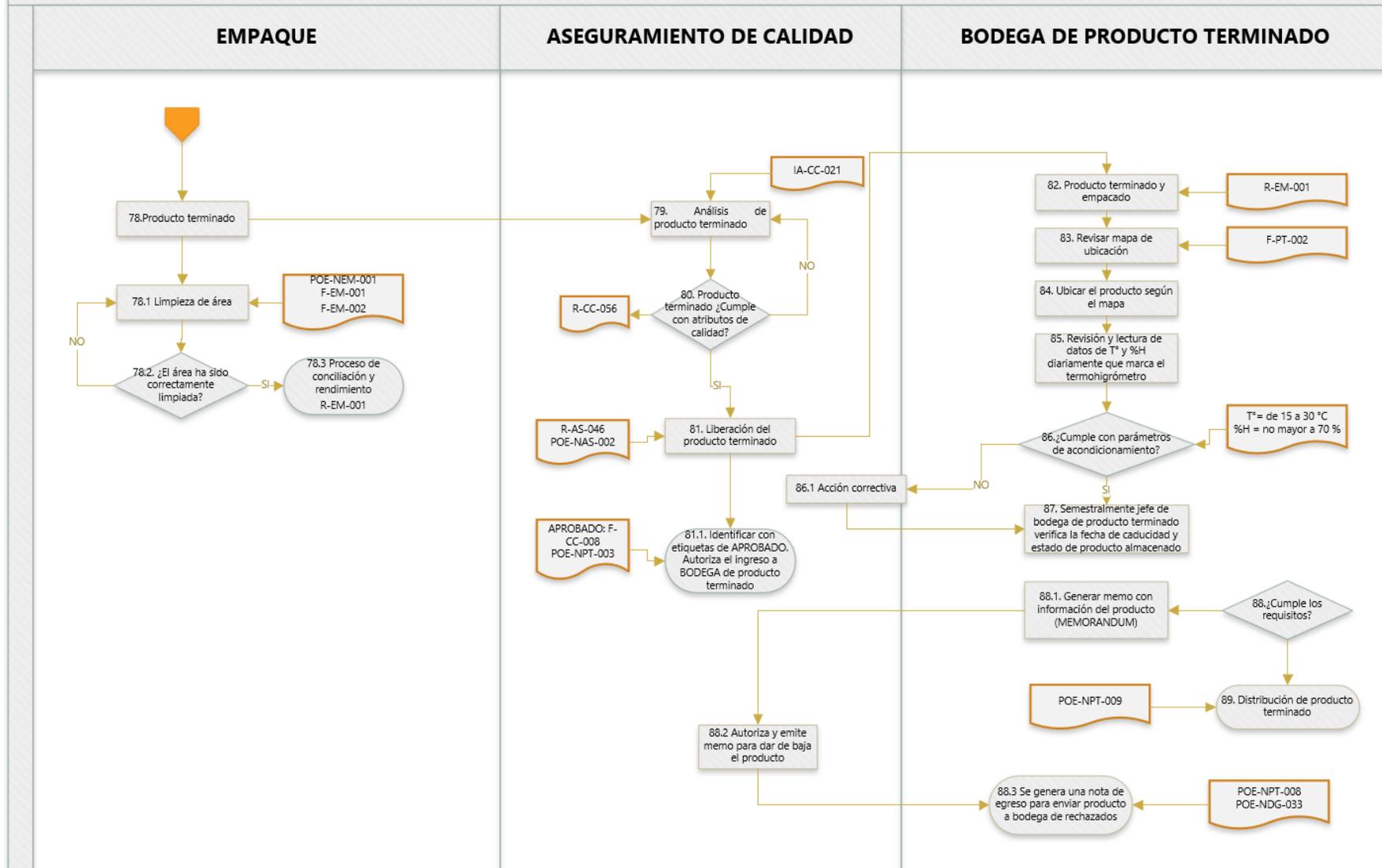


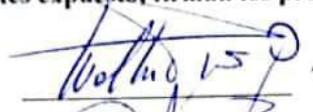
DIAGRAMA DE FLUJO DE LA TABLETA RECUBIERTA



Anexo 6. Confirmación in situ del diagrama de flujo

Para constancia de ellos antes expuesto, firman los presentes:

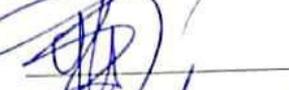
Ing. Walter Peña



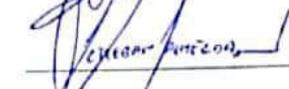
Ing. Alexandra Sarmiento



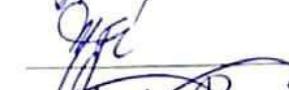
BqF. Carlitos Pazmiño



BqF. Esteban Almeida



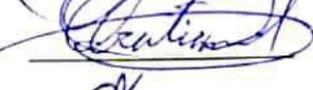
BqF. Melissa Fiallos



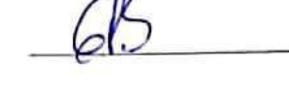
Ing Leslie Barros



BqF. Christian Dávila



Ing. Gustavo Parreño



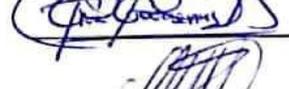
Ing. Esteban Tinajero



Sr. Daniel Salazar



Ing. Geovanny Cruz



Ing Álvaro Mayorga



BqF. Gabriela Altamirano



Anexo 7. Análisis de peligros determinados en el proceso de pesaje

PROCESO DE PESAJE									
Descripción	Código	Efectos posibles	Fuente	Medio	Individuo	Probabilidad	Severidad	Severidad* Probabilidad	Aceptabilidad del riesgo
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 jefe de producción y/o jefe de bodega frente a la orden F-PR-006	2	2	4	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	Verificación del lote seleccionado antes de ser pesado, por parte del jefe de producción y/o jefe de bodega	2	6	12	Aceptable

Carente limpieza en la parte externa de los contenedores de materia prima	BIO	Contaminación microbiológica cruzada de las materias primas	Limpiar periódicamente los contenedores de bodega de materia prima y desinfectar las superficies externas previo al pesaje	Proceso de limpieza de bodega de materia prima POE-NMP-005	Verificación de limpieza por parte del jefe de bodega de materia prima	2	6	12	Aceptable
Crecimiento de microorganismos en la Atapulgita por absorción de humedad	BIO	Contaminación microbiológica de la tableta	Análisis microbiológico de la ATAPULGUITA, cada vez que se recepte la materia prima F-MP-009 (Proceso de pesaje)	IA-CC-021 metodología analítica Diarex recomendación: colocar nota en IA-CC-182	Verificación de calidad microbiológica por parte de Control de Calidad	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
Personal operativo no toma en cuenta la tara del contenedor	FIS	Cantidades incorrectas de materia prima	Instructivo de balanzas de pesaje Etiquetado F-MP-003 Orden R-PR-006	Balanzas de materia prima tienen impresora y calculan taras Balanzas calibradas	Verificación por parte del jefe de producción de peso bruto, tara y peso neto	1	2	2	Aceptable

Personal operativo no respeta el orden de pesaje entre excipientes y activos (de menor a mayor)	QUI	Contaminación cruzada entre excipientes y activos	Pesaje de materia prima y surtido de material envase/ empaque POE-NPR-006, Orden de producción de materia prima y empaque primario R-PR-006	Hora de pesaje en F-MP-003	Capacitación	3	2	6	Aceptable
Falla de verificación de balanzas	FIS	Cantidades incorrectas de materia prima	Registro de verificación de equipos R-VA-065	Registro de balanza usada en la etiqueta F-MP-003 F-PR-013 Verificación de uso de balanzas	Capacitación	2	2	4	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 materia prima y surtido de material envase/ empaque POE-NPR-006	Verificación por parte de los departamentos de mantenimiento y validación	4	2	8	Aceptable
Iluminación inadecuada en el	FIS	Fallo en la lectura o escritura de las	Existe focos sin emisión UV. Controla el nivel	Fichas de seguridad de las	Exámenes visuales periódicos	2	2	4	Aceptable

área de luz y espectro		cantidades a ser pesadas. Fotodegradación de activos sensibles	de lux, mínimo 500	materias primas fotosensibles					
Personal operativo no se cambia de uniformes al cambiar de lote	QUI	Contaminación cruzada entre excipientes y activos	Pesaje de materia prima y surtido de material envase/ empaque POE-NPR-006, I-NDG-002 Ingreso y salida del personal al área farmacéutica	Registro de Liberación del área de fabricación R-PR-003	Capacitación	4	2	8	Aceptable
Confusión en la identificación de la materia prima a ser pesada	FIS	Pérdida de calidad del producto	Orden de producción R-PR-006	Etiqueta de identificación F-MP-003	Verificación por parte del jefe de producción	2	6	12	Aceptable

Nota: Datos proporcionados por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador

Anexo 8. Análisis de peligros determinados en el proceso de manufactura

PROCESO DE MANUFACTURA									
Descripción	Código	Efectos posibles	Fuente	Medio	Individuo	Probabilidad	Severidad	Severidad* Probabilidad	Aceptabilidad del riesgo
El sistema de ventilación del área no funciona correctamente	BIO	Contaminación microbiológica del producto	Control microbiológico en la bitácora de microbiología de aire y ventilación	PRO-VEC-001 Protocolo y reporte de verificación anual de la calificación del sistema de ventilación	Control microbiológico del producto por parte de analista de microbiología en base al cronograma anual de muestreo de sistema de aire y ventilación	2	6	12	Aceptable
Déficit de limpieza del tamiz utilizado	QUI	Contaminación cruzada con residuos de otras materias primas o polvos	Verificación visual Instructivo de trabajo y limpieza de utensilios y material auxiliar de producción	Liberación del área de fabricación R-PR-003 Proceso de manufactura F-PR-001	Verificación por parte del jefe de producción	2	2	4	Aceptable

Migración de limallas provenientes de la malla durante el tamizado	FIS	Presencia de impurezas y pérdida de calidad del producto	Verificación visual de la integridad del tamiz	Mantenimiento preventivo del detector de metales	Detector de metales en etapas posteriores del proceso de manufactura F-PR-001	2	6	12	Aceptable
Manipulación directa de los polvos por parte del personal operativo durante el tamizado	BIO	Contaminación cruzada microbiológica	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	Aceptable
Carente limpieza del tambor previo al proceso de mezclado	QUI	Contaminación cruzada con residuos de otras materias primas	Etiqueta de equipo limpio F-VA-001	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Verificación por parte del jefe de producción	2	2	4	Aceptable
Tapa del mezclador mal cerrado.	FIS	Perdida del producto	Verificar que la tapa del mezclador alfa esté cerrada correctamente F-PR-001	Mantenimiento preventivo del mezclador	Instructivo de limpieza y trabajo del Mezclador	4	2	8	Aceptable

Manipulación directa de los polvos por parte del personal operativo durante el pesaje/ porción de la mezcla	BIO	Contaminación cruzada microbiológica	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	Aceptable
Insuficiente homogeneidad de los APIS en la mezcla seca	QUI	Incompleta uniformidad de contenido	Parámetros de proceso F-PR-001	Mantenimiento preventivo del mezclador	Instructivo de limpieza y trabajo del Mezclador	2	4	8	Aceptable
Personal operativo no divide proporcionalmente la mezcla seca	FIS	Dificultad en el proceso de granulación	Dividir el peso neto de la mezcla seca en 5 porciones iguales, de acuerdo con lo establecido en el F-PR-001	Mantenimiento y calibración de la balanza	Instructivo de trabajo y limpieza de balanza Verificación del supervisor	2	2	4	Aceptable
Déficit en la limpieza del tanque empleado	BIO	Contaminación microbiológica del producto	Etiqueta de equipo limpio	Liberación del área de fabricación	Instructivo de limpieza de tanques Verificación por parte del jefe de producción	2	2	4	Aceptable
Agua purificada no alcanza la temperatura establecida	QUI	Dificultad de la disolución del PVP K30	Verificación de temperatura a través de la	Verificar la temperatura y registrar en F-PR-001	Verificación por parte del jefe de producción	2	2	4	Aceptable

			utilización de termómetros						
Déficit en la limpieza del aspa del agitador	QUI	Contaminación cruzada química	Etiqueta de equipo limpio F-VA-001	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Instructivo de armado y limpieza del agitador	2	2	4	Aceptable
Mala colocación del aspa en el equipo (agitador)	FIS	Derrame del producto	Verificar que el aspa esté ajustada correctamente al agitador	Mantenimiento preventivo del agitador	Verificación por parte del personal operativo	2	4	8	Aceptable
Migración de residuos del aspa al producto (agitador)	FIS	Contaminación del producto con partículas extrañas provenientes del desgaste del aspa	Ninguno	Mantenimiento preventivo del agitador. Especificaciones del proveedor con respecto a la vida útil del equipo	Instructivo de armado y limpieza del agitador	2	6	12	Aceptable
Derrame del aglutinante durante la agitación	FIS	Perdida del aglutinante	Verificación de la velocidad de agitación Uso de contenedor correcto	Proceso de manufactura F-PR-001	Verificación por parte del personal operativo	4	2	8	Aceptable

Insuficiente disolución de la PVP K30 en agua	QUI	Dificultad en el proceso de granulación	Verificación de la disolución de la PVP K30 en agua. Registro en el F-PR-001	Verificar que el agitador esté funcionando correctamente, personal operativo respete parámetros de velocidad y tiempo establecidos. Registro en el F-PR-001	Verificación por parte del jefe de producción	2	2	4	Aceptable
Personal operativo prepara el aglutinante un día antes de la incorporación de este a la mezcla	BIO	Crecimiento microbiológico (medio acuoso)	Verificación visual por parte del supervisor	Proceso de manufactura F-PR-001	Verificación por parte del jefe de producción F-PR-001	2	6	12	Aceptable
Personal operativo no divide proporcionalmente el aglutinante	FIS	Dificultad en el proceso de granulación	Dividir el peso neto del aglutinante, de acuerdo con lo establecido en el F-PR-001	Mantenimiento y calibración de la balanza	Instructivo de trabajo y limpieza de balanza Verificación por parte del jefe de producción	2	2	4	Aceptable
Personal operativo no respeta	FIS	Dificultad para alcanzar el	Jefe de producción verifica que	Bitácora de granulador.	Instructivo de trabajo y limpieza de granulador	4	4	16	Aceptable

parámetros de proceso durante el amasado		punto de escarcha	personal operativo cumpla con parámetros de proceso (tiempo de aglutinación, velocidad de impeler, tiempo de amasado y tiempo de chopper y amperaje) durante el amasado	Proceso de manufactura F-PR-001					
Personal operativo no respeta parámetros de proceso durante el amasado	FIS	Dificultad para alcanzar el punto de escarcha	Jefe de producción verifica que personal operativo cumpla con parámetros de proceso durante el amasado	Bitácora Amasador R-PR-011 Proceso de manufactura F-PR-001	Instructivo de trabajo y limpieza de amasador	4	4	16	Aceptable

No alcanzar el punto de escarcha	FIS	Dificultad en la compresión de las tabletas	Verificación visual de la formación del punto de escarcha por parte del personal operativo	Mantenimiento preventivo del granulador o Amasador. Bitácora del granulador (Proceso de manufactura F-PR-001)	Verificación por parte del jefe de producción F-PR-001 Instructivo de trabajo y limpieza del granulador o Amasador	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
Exceso y/o insuficiencia de agua o alcohol	FIS	Dificultad para alcanzar el punto de escarcha	Verificación visual de la formación del punto de escarcha por parte del personal operativo	Registro de la cantidad agua añadida en F-PR-001	Verificación por parte de jefe de producción en F-PR-001	6	4	24	Aceptable
Contaminación del producto por parte del personal operativo durante la descarga del granulado	BIO	Contaminación cruzada microbiológica	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	Aceptable

Déficit en la limpieza del tanque empleado	BIO	Contaminación microbiológica del producto	Etiqueta de equipo limpio F-VA-001	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Instructivo de limpieza de tanques. Verificación por parte del jefe de producción	2	2	4	Aceptable
Déficit de limpieza del tamiz utilizado	QUI	Contaminación cruzada con residuos de otras materias primas o polvos	Verificación visual Instructivo de trabajo y limpieza de utensilios y material auxiliar de producción.	Liberación del área de fabricación R-PR-003 Proseo de manufactura F-PR-001	Instructivo de limpieza. Verificación por parte del jefe de producción F-PR-001	2	2	4	Aceptable
Migración de limallas provenientes de la malla durante el tamizado	FIS	Presencia de impurezas y pérdida de calidad del producto	Verificación visual de la integridad del tamiz F-PR-001	Mantenimiento preventivo del detector de metales	Detector de metales en etapas posteriores F-PR-001	2	6	12	Aceptable
Manipulación directa del granulado al pasar por el tamiz	BIO	Contaminación cruzada microbiológica	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	Aceptable

Tiempo transcurrido entre el amasado y el proceso de secado no sea mayor a 8 horas	BIO	Contaminación microbiológica del producto	Mantenimiento preventivo del secador de lecho fluido.	Proceso de Manufactura F-PR-001	Verificación por control de calidad y jefe de producción	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
Déficit en la limpieza del cuenco del lecho fluido	QUI	Contaminación cruzada con residuos de otras materias primas o polvos	Etiqueta de equipo limpio F-VA-001	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Instructivo de trabajo y limpieza. Verificación por parte del jefe de producción	2	6	12	Aceptable
Confusión por parte del personal operativo, en la selección específica de mangas de secado	QUI	Contaminación cruzada con residuos de otras materias primas o polvos	Uso de mangas de secado específicas de Diarex tabletas	Identificación de mangas y verificación del uso de mangas en el F-PR-001	Verificación por parte del supervisor en F-PR-001	4	6	24	Aceptable
Déficit de limpieza de las mangas de lecho fluido	QUI	Contaminación cruzada con impurezas de un lote anterior	Etiqueta de equipo limpio F-VA-001	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Instructivo de trabajo y limpieza. Verificación por parte del jefe de producción	2	6	12	Aceptable

Ruptura de las mangas del lecho fluido	FIS	Perdida del granulado	Verificación visual de la integridad de las mangas del lecho fluido en verificación previa al arranque F-PR-012 Verificar que el rendimiento sea el adecuado	Detector de polvos. Instructivo de mantenimiento preventivo del lecho fluido	Verificación por parte del jefe de producción y mantenimiento	4	4	16	Aceptable
Equivocación por parte del personal operativo al momento de <u>setear</u> la receta para las tabletas en el panel de control del lecho fluido	QUI	Perdida de la calidad del producto	Verificación por parte del jefe de producción durante el seteo de la receta F-PR-001	Instructivo de mantenimiento preventivo del lecho fluido y bitácora del equipo R-PR-01	Instructivo de trabajo y limpieza	2	4	8	Aceptable
Insuficiente integridad del filtro que se encuentra en contacto con el aire que ingresa al lecho fluido	FIS	Pérdida de calidad de filtración del aire, conlleva a contaminación cruzada del producto con partículas	Verificación visual de la integridad del filtro en verificación previa al arranque F-PR-012	Instructivo de mantenimiento preventivo del lecho fluido	Verificación por parte de personal operativo de mantenimiento	2	4	8	Aceptable

		extrañas provenientes de la mala filtración							
Insuficiente monitoreo y verificación de calidad del aire (físicoquímico y microbiológico) empleado en el secado	QUI	Pérdida de calidad del producto por contaminación cruzada	Verificación físicoquímica y microbiológica del aire al menos 4 veces al año (PRO-VEC-001)	Plan de mantenimiento preventivo de las unidades manejadoras de aire (PRO-VEC-001)	Verificación por parte del jefe de validaciones y analista de microbiología	4	4	16	Aceptable
Mala colocación de los empaques y malla del cuenco del lecho fluido por parte del personal operativo	FIS	Contaminación cruzada del producto por migración de partículas provenientes de los empaques y/o residuos de la malla	Verificación visual de la colocación correcta de los empaques y/o malla del cuenco del lecho fluido en verificación previa al arranque F-PR-013	Instructivo de mantenimiento preventivo del lecho fluido	Verificación por parte de personal operativo de mantenimiento	2	4	8	Aceptable
Porcentaje de humedad del polvo fuera de especificación (0,5-2%)	QUI	Problemas en el proceso de compresión	Análisis de humedad del granulado por control de calidad	Calibración del analizador de humedad	Instructivo del Analizador de humedad. Analista de Control de Calidad	2	4	8	Aceptable

Déficit de limpieza del tamiz utilizado	QUI	Contaminación cruzada con residuos de otras materias primas o polvos	Verificación visual Instructivo de trabajo y limpieza de utensilios y material auxiliar de producción	Liberación del área de fabricación R-PR-003 Proceso de manufactura F-PR-001	Instructivo de limpieza Verificación por parte del jefe de producción	2	2	4	Aceptable
Migración de limallas provenientes de la malla durante el tamizado	FIS	Presencia de impurezas y pérdida de calidad del producto	Verificación visual de la integridad del tamiz F-PR-001	Mantenimiento preventivo del detector de metales	Detector de metales en etapas posteriores F-PR-001	2	6	12	Aceptable
Manipulación directa del granulado al pasar por el tamiz	BIO	Contaminación cruzada microbiológica	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	Aceptable
Equivocación del operador al elegir el tamaño de tamiz y método de tamizado	FIS	Incompleta uniformidad en el tamaño del granulado y dificultad de compresión	Verificación del tamaño del granulado por parte del supervisor F-PR-001	Tamizar el granulado por malla	Seguir lo establecido en el F-PR-001	4	2	8	Aceptable

Cantidad desproporcional entre gránulo y polvo	FIS	Dificultad de compresión No fluidez del gránulo en la tableteadora	Verificación visual de la existencia proporcional de gránulo y polvo	Ninguno	Verificación por parte del personal operativo	6	4	24	Aceptable
Carente limpieza del tambor antes de comenzar el proceso de mezclado	QUI	Contaminación cruzada con residuos de otras materias primas	Etiqueta de equipo limpio F-VA-001	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Verificación por parte del jefe de producción	2	2	4	Aceptable
Tapa del mezclador alfa mal cerrado.	FIS	Perdida del producto	Verificar que la tapa del mezclador alfa esté cerrada correctamente F-PR-001	Mantenimiento preventivo del mezclador	Instructivo de limpieza y trabajo del Mezclador	4	2	8	Aceptable
Personal operativo no añade los excipientes necesarios en la mezcla final	FIS	Dificultad en la compresión, fluidez del granulado y desintegración de la tableta	Verificar que no existan materias primas sobrantes, al culminar la mezcla final	Proceso de manufactura F-PR-001	Verificación por parte del jefe de producción	2	6	12	Aceptable
Sobre lubricación del polvo	QUI	Impermeabilización de las partículas falla del desempeño de las tabletas	Tiempo de mezcla en el proceso de manufactura F-PR-001	Mantenimiento preventivo del mezclador	Instructivo de limpieza y trabajo del Mezclador	4	6	24	Aceptable

		dificultad de disolución de las tabletas							
Tapa del mezclador mal cerrado.	FIS	Perdida del producto	Verificar que la tapa del mezclador esté cerrada correctamente F-PR-001	Mantenimiento preventivo del mezclador	Instructivo de limpieza y trabajo del Mezclador	4	2	8	Aceptable
Incompleta homogeneidad de la mezcla final en el mezclador	QUI	Incompleta uniformidad de contenido	Parámetros de proceso F-PR-001	Mantenimiento preventivo del mezclador	Instructivo de limpieza y trabajo del mezclador	2	4	8	Aceptable
Personal operativo arma al revés los punzones	FIS	Dificultad en la compresión	Verificación visual del correcto armado de punzones F-PR-011	Instructivo de trabajo y limpieza de tableteadora Verificación de integridad de punzones F-PR-011	Verificación por parte del jefe de producción y mantenimiento	2	2	4	Aceptable
Personal operativo no arma el equipo con matriz y punzones	FIS	Peso fuera de especificación Subdosificación o sobredosificación	Verificación visual del correcto armado de punzones F-PR-011	Instructivo de trabajo y limpieza de tableteadora Verificación	Verificación por parte del jefe de producción y mantenimiento	2	2	4	Aceptable

pertinentes para las tabletas				de integridad de punzones F-PR-011					
No fluidez del polvo	FIS	Dificultad en la compresión Peso fuera de especificación subdosificación y dificultad de desintegración del comprimido	Verificación constante de la fluidez del polvo en la tolva de la tableteadora	Armado correcto de la tolva de acuerdo con el instructivo de trabajo y limpieza de tableteadora	Verificación por parte del jefe de producción	4	4	16	Aceptable
Tonelaje empleado en la compresión fuera de rango	FIS	Segregación por traqueteo de la maquina y incompleta uniformidad de dosis	Verificación visual del tonelaje empleado en la compresión F-PR-001	Bitácora del equipo de la tableteadora R-PR-011	Verificación por parte del jefe de producción	6	4	24	Aceptable
Tiempo de desintegración mayor a 15 minutos (tabletas 200 - 350 mg)	QUI	Disminución de la eficacia terapéutica debido a un bajo porcentaje de disolución	Verificación del tiempo de desintegración	Protocolo de Manufactura F-PR-001	Verificación por analista de Control de calidad	4	4	16	Aceptable

Velocidad a la cual se lleva a cabo la compresión (alta o baja)	FIS	Variabilidad en la dureza y en el tiempo de desintegración.	Verificación de la velocidad de compresión Bitácora de Tableteadora R-PR-011	Mantenimiento preventivo de tableteadora I-NMA-022	Instructivo de trabajo y limpieza de tableteadora I-NPR-065	2	4	8	Aceptable
Adherencia del granulado a la matriz o a los punzones	FIS	Incompleta uniformidad en el peso del comprimido laminación y decapado de los comprimidos	Verificación visual de la integridad de las tabletas. Pesar 10 tabletas aleatoriamente en una balanza cada 30 minutos y registrar en (REGISTRO).	Ninguno	Verificación por parte del personal operativo	2	6	12	Aceptable
Tabletas sin desempolvar	FIS	Pérdida de calidad del producto Dificultad en el proceso de recubrimiento de las tabletas	Uso del desempolvador	Mantenimiento preventivo de la tableteadora desempolvador I-NMA-022	Instructivo de trabajo y limpieza del desempolvado I-NPR-061	2	2	4	Aceptable
No funcionamiento del detector de metales	FIS	Contaminación de la tableta con residuos de metales. Pérdida de	Uso del detector de metales	Mantenimiento preventivo del detector de metales I-NPR-039	Instructivo de trabajo y limpieza del detector de metales I-NPR-039	2	6	12	Aceptable

		calidad del producto							
Funda de propileno en malas condiciones	BIO	Contaminación microbiológica	Verificación visual de la integridad y limpieza de las fundas de polipropileno	Utilización de fundas de polipropileno nuevas	Verificación por parte del personal operativo	2	6	12	Aceptable
Carente limpieza del bombo de recubrimiento	QUI	Contaminación química con residuos de otro producto	Desinfección con un paño humedecido en alcohol al 70%.	Etiqueta de equipo limpio F-VA-001 Registro de Liberación del área de fabricación R-PR-003	Instructivo de trabajo y limpieza del bombo de recubrimiento I-NPR-003	2	4	8	Aceptable
Incompleta disolución de PVP K30 en alcohol	QUI	Incompleta uniformidad de la capa de pasivación en el bombo	análisis de la materia prima (PVP K30)	Verificación visual de la correcta pasivación del bombo	Verificación por parte del personal operativo	2	2	4	Aceptable
Déficit en la limpieza del aspa del agitador	QUI	Contaminación cruzada química	Etiqueta de equipo limpio F-VA-001	Liberación del área de fabricación R-PR-003	Instructivo de armado y limpieza del agitador	2	2	4	Aceptable

Mala colocación del aspa en el equipo (agitador)	FIS	Derrame del producto	Verificar que el aspa esté ajustada correctamente al agitador	Mantenimiento preventivo del agitador	Verificación por parte del personal operativo	2	4	8	Aceptable
Migración de residuos del aspa al producto (agitador)	FIS	Contaminación del producto con partículas extrañas provenientes del desgaste del aspa	Ninguno	Mantenimiento preventivo del agitador Especificaciones del proveedor con respecto a la vida útil y material de las aspas	Instructivo de armado y limpieza del agitador	2	6	12	Aceptable
Insuficiente pasivación del bombo de recubrimiento	FIS	Ruptura de las tabletas	Pasivar el bombo previo al recubrimiento de los comprimidos	Bitácora del bombo de recubrimiento R-PR-011 Proceso de manufactura F-PR-001	Instructivo de trabajo y limpieza del bombo de recubrimiento I-NPR-003	4	2	8	Aceptable
Insuficiente secado del bombo pasivado	FIS	Adherencia de las tabletas al bombo Pérdida de calidad visual de las tabletas	Verificación al tacto del secado de la pasivación del bombo	Registrar el tiempo de secado de pasivación en proceso de	Instructivo de trabajo y limpieza del bombo de recubrimiento I-NPR-003	4	2	8	Aceptable

				manufactura F-PR-001					
Personal operativo prepara la solución de recubrimiento un día antes del proceso de recubrimiento	BIO	Contaminación cruzada microbiológica.	Verificación visual por parte del supervisor	Proceso de manufactura F-PR-001	Verificación por parte del jefe de producción F-PR-001	2	6	12	Aceptable
Preparación de la suspensión para recubrimiento en un tanque pequeño	FIS	Derrame de la suspensión para recubrimiento	Usar un contenedor que sobrepasa el doble de volumen de preparación	Proceso de manufactura F-PR-001	Verificación por parte del personal operativo	2	2	4	Aceptable
Insuficiente dispersión del opadry y sucralosa en el agua purificada	QUI	Insuficiente homogeneidad de la capa de recubrimiento en las tabletas	Verificación visual de la completa disolución del opadry y sucralosa en el agua purificada	Mantenimiento preventivo del agitador I-NMA-013	Instructivo de armado y limpieza del agitador I-NPR-015	2	2	4	Aceptable
Ángulo incorrecto de inclinación del bombo	FIS	Ruptura de las tabletas y dificultad de recubrimiento	Verificación visual de la caída de tabletas en cascada dentro del bombo	Verificación visual del ángulo de bombo en el costado	Verificación por parte del personal operativo	4	2	8	Aceptable

				derecho del bombo					
Mala conexión de las mangueras a la pistola	FIS	Tabletas sin recubrir	Verificación visual de la correcta conexión de mangueras	Verificar la aspersión del opadry en una placa de fondo negro	Verificación por parte del personal operativo	4	2	8	Aceptable
Insuficiente control en el tamaño de la gota y el abanico	FIS	Insuficiente homogeneidad en el recubrimiento	Verificar la aspersión del opadry en una placa de fondo negro	Mantenimiento preventivo del bombo	Instructivo de trabajo y limpieza I-NPR-003 Recubrimiento de tabletas	2	4	8	Aceptable
Temperatura muy alta en el bombo	FIS	Ruptura de las tabletas	Verificar en el panel de control la temperatura de la fuente de calor	Bitácora del bombo R-PR-011 Proceso de manufactura F-PR-001	Verificación por parte del personal operativo	4	4	16	Aceptable
Velocidad del bombo fuera de especificaciones	FIS	Ruptura de las tabletas	Verificar la velocidad en el panel de control	Bitácora del bombo R-PR-011 Proceso de manufactura F-PR-001	Instructivo de trabajo y limpieza del bombo de recubrimiento I-NPR-003	4	4	16	Aceptable
Personal operativo apaga el bombo, pero no la fuente de temperatura	FIS	Adherencia de las tabletas	Verificación el apagado de la fuente de calor una vez que el bombo deje de	Verificación el apagado de la fuente de calor una vez que el bombo deje de	Verificación por parte del jefe de producción	4	2	8	Aceptable

			estar en movimiento	estar en movimiento					
Presión de entrada es diferente a la de salida en la pistola	FIS	Tabletas sin recubrimiento y/o tabletas humedecidas y aglomeradas	Verificación visual de la presión de entrada y salida del aire comprimido	Manómetro calibrado	Verificación por parte del personal operativo	2	2	4	Aceptable
Personal operativo no deja enfriar las tabletas después del proceso de recubrimiento	BIO	Tabletas alcanzan el punto de rocío y crecimiento microbiológico	Medición de la temperatura de las tabletas previo al proceso de blisteado	Proceso de manufactura F-PR-001	Verificación por parte del jefe de producción	4	4	16	Aceptable

Nota: Datos proporcionados por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador

Anexo 9. Análisis de peligros determinados en el proceso de envasado/sellado

PROCESO DE ENVASADO/SELLADO									
Descripción	Código	Efectos posibles	Fuente	Medio	Individuo	Probabilidad	Severidad	Severidad* Probabilidad	Aceptabilidad del riesgo
Folios de aluminio y PVC en malas condiciones de almacenamiento	BIO	Contaminación cruzada microbiológica de las tabletas	Durante la recepción de los folios de aluminio y PVC verificar que estos se encuentren acondicionados correctamente	Recepción y almacenamiento de materia prima y empaque POE-NMP-001	Verificación por parte del jefe de producción	4	4	16	Aceptable
Confusión de la lámina de aluminio	FIS	Pérdida de calidad y trazabilidad del producto	Verificación visual de lámina de aluminio pertinente para las tabletas F-PR-004	Orden de producción materia prima y empaque R-PR-006	Verificación por parte del jefe de bodega de materia prima y jefe de producción	2	4	8	Aceptable
Incompleta limpieza de los moldes de formado y sellado	QUI	Contaminación cruzada química con residuos de otro producto	Desinfección con alcohol al 70% previo al uso	Etiqueta de equipo limpio F-VA-001	Instructivo de trabajo y limpieza da de la maquina Blíster I-NPR-009	2	4	8	Aceptable

Equivocación por parte de personal operativo en la colocación de molde de formado y de sellado para las tabletas	FIS	Pérdida de calidad del producto	Verificación visual de los moldes de formado y sellado colocados F-PR-004	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009	Verificación por parte del jefe de producción y personal operativo	2	2	4	Acceptable
Equivocación en la calibración de datos del lote y fecha de vencimiento	FIS	Pérdida de calidad y trazabilidad del producto	Verificación visual del correcto calibrado de lote y vence en blíster F-PR-004	Muestra de producto en proceso F-CC-009	Verificación visual por parte de jefe de producción	2	4	8	Acceptable
Carente limpieza del riel guía	QUI	Contaminación cruzada química con residuos de otro producto	Desinfección con alcohol al 70% previo al uso	Etiqueta de equipo limpio F-VA-001	Instructivo de trabajo y limpieza da de la maquina Blíster I-NPR-009	2	4	8	Acceptable
Equivocación en la selección del riel guía	FIS	Dificultad en el proceso de blisteado	Verificación visual del riel guía colocada F-PR-004	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009	Verificación por parte del jefe de producción y personal operativo	2	2	4	Acceptable

Troquel no corresponde a moldes instalados	FIS	Blísteres mal cortados	Verificación del corte de los blísteres durante la puesta a punto F-PR-004	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009	Verificación por parte del jefe de producción y personal operativo	2	2	4	Acceptable
Mala colocación de folios de PVC y aluminio en la máquina	FIS	Perdida de la integridad en la formación de alveolos	Verificación el correcto paso de aluminio y PVC por el termostato, termo formadora, riel guía, termosellado, troqueladora y salida F-PR-004	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009	Verificación por parte del jefe de producción y personal operativo	2	2	4	Acceptable
Personal operativo no enciende las planchas de calentamiento	FIS	Carente formación de alveolos de PVC y mal sellado	Verificar la adecuada formación de alveolos y sellado de blíster F-PR-004	Mantenimiento preventivo del blíster I-NMA-064	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009	2	2	4	Acceptable
Personal operativo no enciende el equipo de refrigeración (Chiller)	FIS	Quemado de alveolos y del blíster	Verificar la adecuada formación de alveolos y sellado de blíster F-PR-004	Mantenimiento preventivo del blíster I-NMA-064	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009 Verificación por el jefe de producción	2	2	4	Acceptable

Personal operativo no toma en cuenta temperatura empleada en la formación de alveolos	FIS	Quemado de PVC por altas temperaturas Carente formación de los alveolos	Verificar que la temperatura de formado se encuentre entre 130-150°C	Mantenimiento preventivo del blíster I-NMA-064	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009 Verificación por el jefe de producción	2	2	4	Acceptable
Personal operativo no toma en cuenta temperatura empleada en el sellado del blíster	FIS	Temperatura alta: Quemado de blíster Temperatura baja: Insuficiente sellado del blíster	Verificar que la temperatura de sellado se encuentre entre 140-170°C	Mantenimiento preventivo del blíster I-NMA-064	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009 Verificación por el jefe de producción	2	2	4	Acceptable
Insuficiente centrado entre el folio de PVC y aluminio	FIS	Insuficiente hermeticidad del blíster	Verificación visual de la correcta formación y sellado del blíster	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009	Verificación por parte del jefe de producción y personal operativo	2	2	4	Acceptable
Mala calibración del sellado	FIS	Alveolos aplastados Pérdida de calidad del producto	Verificación visual del correcto sellado del blíster F-PR-004	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009	Verificación por parte del jefe de producción y personal operativo	2	2	4	Acceptable

Mala ubicación del troquelado	FIS	Blísteres mal cortados	Verificación del corte del blíster durante la puesta a punto F-PR-004	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009	Verificación por parte del jefe de producción y personal operativo	2	2	4	Acceptable
Personal operativo no llena todos los alveolos del blíster	FIS	Blísteres incompletos, Devolución del producto por el cliente y pérdida de calidad del producto	Verificación constante del completo llenado de los blísteres por parte del personal operativo a lo largo del proceso de manufactura	Verificación de blíster completos por parte de personal de empaque durante el acondicionamiento secundario.	Verificación por parte del personal operativo	2	2	4	Acceptable
Insuficiente formación de los alveolos	FIS	Pérdida de calidad del producto	Verificación de la correcta formación de alveolos durante la puesta a punto	Instructivo de trabajo y limpieza del blíster I-NPR-009	Verificación por parte del jefe de producción y personal operativo	2	2	4	Acceptable
Personal operativo no desinfecta los guantes constantemente con alcohol al 70%	BIO	Contaminación cruzada microbiológica de las tabletas por parte del personal operativo	Desinfección de los guantes con alcohol al 70% por parte de personal operativo F-PR-004	Verificar que el atomizador de alcohol se encuentre en el área y contenga producto	Verificación por parte del jefe de producción y entre personal operativo	4	4	16	Acceptable

Temperatura de sellado inadecuada	QUI	Perdida de hermeticidad del blíster por temperatura de sellado fuera de especificaciones	Prueba de hermeticidad IA-CC-011	Control de producto en proceso F-CC-009	Verificación por parte de Control de Calidad	6	6	36	No aceptable o aceptable con control
-----------------------------------	-----	--	----------------------------------	---	--	---	---	----	--------------------------------------

Nota: Datos proporcionados por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador

Anexo 10. Análisis de peligros determinados en el proceso de empaque

PROCESO DE EMPAQUE									
Descripción	Código	Efectos posibles	Fuente	Medio	Individuo	Probabilidad	Severidad	Severidad* Probabilidad	Aceptabilidad del riesgo
Insuficiente integridad e identidad física y documental de material de empaque	FIS	Perdida de cantidad del producto	Proceso de empaque R-EM-001	Proceso de empaque R-EM-001	Verificación por parte del jefe de empaque	2	2	4	Aceptable
Déficit de calibración en la maquinaria de empaque	FIS	Perdida de cantidad del producto	Proceso de empaque R-EM-001	Proceso de empaque R-EM-001	Verificación por parte del jefe de empaque	2	2	4	Aceptable

Grabado incorrecto del lote, fecha de elaboración y caducidad	QUI	Perdida de trazabilidad del producto	Verificación visual	Proceso de empaque R-EM-001, R-AS-046	Proceso de empaque R-EM-001	4	2	8	Aceptable
Producto no cumple con especificaciones: codificación, cantidad de producto en la caja, cantidad y posición en empaque, cantidad por cartón	FIS	Perdida de trazabilidad del producto	Proceso de empaque R-EM-001	Proceso de empaque R-EM-001	Proceso de empaque R-EM-001	2	2	4	Aceptable
Personal operativo no ubica producto terminado según el mapa de ubicación	FIS	Error en la distribución de PT	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
Jefe de bodega de producto terminado no verifica	FIS	Distribución de producto terminado caducado	Almacenamiento de producto terminado POE-NPT-002	Listado de existencia F-PT-006	Verificación por parte del jefe de bodega	2	2	4	Aceptable

semestralmente la fecha de caducidad de producto terminado y estado de producto almacenado					de producto terminado				
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 MarketSoft: FEFO y FIFO	Verificación por parte del jefe de bodega de producto terminado	2	2	4	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	2	2	4	Aceptable

Personal operativo no lee ni registra diariamente la humedad relativa y la temperatura de la bodega de almacenamiento de producto terminado	FIS	Perdida de cantidad 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
---	-----	----------------------------------	--	--	---	---	---	---	-----------

Nota: Datos proporcionados por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador

Anexo 11. Ensayos físicos, químicos, biológicos para la determinación de límites críticos

- **Ensayos organolépticos**

Tabla 13. Criterios de aceptación de ensayos organolépticos

Parámetros	Criterios de aceptación
Aspecto	Uniformidad de color, ausencia de estrías y polvo suelto
Color	Amarillo
Olor	Inodoro
Sabor	Insaboro o característico del principio activo

Tabla 14. Resultados de ensayos organolépticos

Parámetros	Porción 1	Porción 2	Porción 3
Aspecto	Uniformidad de color, ausencia de estrías y polvo suelto	Uniformidad de color, ausencia de estrías y polvo suelto	Uniformidad de color, ausencia de estrías y polvo suelto
Color	Amarilla	Amarillo	Amarillo
Olor	Inodoro	Inodoro	Inodoro
Sabor	Insaboro o característico del principio activo	Insaboro o característico del principio activo	Insaboro o característico del principio activo
Criterio	Conforme		

- **Ensayos geométricos**

Tabla 15. Criterios de aceptación de ensayos geométricos para las tabletas

Dimensiones	Criterios de aceptación
Largo	19,25 mm
Ancho	8,05 mm
Espesor	5,08 – 5,60 mm

Tabla 16. Resultados de ensayos geométricos

Porción	N# tableta	Largo (mm)	Ancho (mm)	Espesor (mm)	Cumple/ No Cumple
1	1	19,25	8,05	5,28	Cumple
	2	19,25	8,05	5,28	
	3	19,25	8,05	5,28	
	4	19,25	8,05	5,28	
	5	19,25	8,05	5,28	
2	1	19,25	8,05	5,263	Cumple

	2	19,25	8,05	5,271	
	3	19,25	8,05	5,293	
	4	19,25	8,05	5,264	
	5	19,25	8,05	5,303	
	1	19,25	8,05	5,248	
	2	19,25	8,05	5,230	
3	3	19,25	8,05	5,232	Cumple
	4	19,25	8,05	5,251	
	5	19,25	8,05	5,191	

▪ **Ensayos Físicos**

Tabla 17. Criterios de aceptación de la dureza en el ensayo físicos para la tableta

Parámetro	Criterios de aceptación
Dureza	16 – 25 Kgf

Tabla 18. Resultados de la dureza de la tableta porción 1

Parámetro	Inicio	Medio	Final
	17,3	20	18,5
	19,3	19,6	20,9
	19,5	17,2	17,7
	22	19,4	19,2
Dureza	16,2	17,7	18,5
(Kgf)	21	21,7	17,8
	18,3	17,2	17,8
	22,9	20,1	19,8
	17,3	19,4	18,2
	18,6	19,8	19,2
Promedio	19,24	19,21	18,76
		Cumple	

Tabla 19. Resultados de la dureza de la tableta porción 2

Parámetro	Inicio	Medio	Final
	16,1	21,5	18,9
	18,8	18,6	18,6
	16	18,2	19,3
	18,4	22,4	17,7
Dureza	18	20	19,8
(Kgf)	17,3	16,6	19,5
	17,5	23,3	23,3
	19,1	18,7	18,5
	18,3	19,6	18,1
	18,1	18,4	19,4

Promedio	17,76	19,73	19,31
		Cumple	

Tabla 20. Resultados de la dureza de la tableta porción 3

Parámetro	Inicio	Medio	Final
	18,9	19,1	20,8
	20,5	18,9	20,9
	20,9	24	17,1
	21,1	17,3	20,2
Dureza (Kgf)	25	19,6	16,7
	17,4	18,5	21,6
	21,5	23,2	20
	18,8	17,6	22,6
	21,8	19,2	17,8
	21	18,3	18,8
Promedio	20,69	19,57	19,65
		Cumple	

- **Friabilidad**

Tabla 21. Criterios de aceptación de friabilidad en el ensayo físicos para la tableta

Parámetro	Criterios de aceptación
Friabilidad	< 0,8%

Tabla 22. Resultados de porcentaje de friabilidad de la tableta porción 1

Parámetro	Inicio	Medio	Final
	18,9	19,1	20,8
	20,5	18,9	20,9
	20,9	24	17,1
	21,1	17,3	20,2
% Friabilidad	25	19,6	16,7
	17,4	18,5	21,6
	21,5	23,2	20
	18,8	17,6	22,6
	21,8	19,2	17,8
	21	18,3	18,8
Promedio	20,69	19,57	19,65
		Cumple	

Tabla 23. Resultados de porcentaje friabilidad de la tableta porción 2

Parámetro	Inicio	Medio	Final
	18,9	19,1	20,8
	20,5	18,9	20,9
	20,9	24	17,1
	21,1	17,3	20,2
%	25	19,6	16,7
Friabilidad	17,4	18,5	21,6
	21,5	23,2	20
	18,8	17,6	22,6
	21,8	19,2	17,8
	21	18,3	18,8
Promedio	20,69	19,57	19,65
	Cumple		

Tabla 24. Resultados de porcentaje friabilidad de la tableta porción 3

Parámetro	Inicio	Medio	Final
	18,9	19,1	20,8
	20,5	18,9	20,9
	20,9	24	17,1
	21,1	17,3	20,2
%	25	19,6	16,7
Friabilidad	17,4	18,5	21,6
	21,5	23,2	20
	18,8	17,6	22,6
	21,8	19,2	17,8
	21	18,3	18,8
Promedio	20,69	19,57	19,65
	Cumple		

- **Humedad del granulado**

Tabla 25. Criterios de aceptación del porcentaje de humedad del granulado

Parámetro	Criterios de aceptación
% humedad	0,5 a 2%

Tabla 26. Resultados del porcentaje de humedad del granulado

%	Porción 1	Porción 2	Porción 3	Criterio
humedad	1,73	1,30	1,52	Cumple

- **Peso promedio**

Tabla 27. Criterios de aceptación peso promedio

Parámetro	Criterios de aceptación
Peso	855 – 945 mg

Tabla 28. Resultados del peso promedio porción 1

Parámetro	Inicio	Medio	Final
Peso (mg)	902,2	936,5	902,1
	931,7	928,6	905,1
	909,1	939,7	886,4
	915,7	944,1	944,3
	907,2	934,4	906,9
	915	943,3	912,6
	925,5	932,8	931,5
	925,7	934,4	905,4
	908,8	936	917,3
	907,2	917,9	895,6
	905,1	930,6	903,9
	906,2	953,9	895,8
	911,6	931,3	954
	905,3	933,3	914,6
	913,3	956	892,9
	907,4	938,8	906,7
	921,1	927,7	909,3
913,7	962,8	927,4	
906,8	929,7	899,7	
Promedio	912,905	937,84	911,025
	Cumple		

Tabla 29. Resultados del peso promedio porción 2

Parámetro	Inicio	Medio	Final
peso mg	920,8	902,1	913,6
	898,3	905,1	900,2
	903,3	886,4	911,4
	910,4	944,3	912,7
	928,7	906,9	926,6
	924,2	912,6	913,9
	912,3	931,5	905,5

	913,8	905,4	907,4
	916,4	917,8	906,9
	911,2	895,6	899,4
	911,5	903,9	899,4
	916,9	895,8	945
	915,4	954	939,4
	920,6	914,6	941
	906,3	892,9	908
	908	906,7	909,8
	915,1	909,3	910,4
	909,3	927,4	906,9
	904,8	899,7	903,1
	912,1	909	941,1
Promedio	912,97	911,05	915,085
	Cumple		

Tabla 30. Resultados del peso promedio porción 3

Parámetro	Inicio	Medio	Final
	882,9	899,6	892,7
	896,6	896,2	891,5
	895,1	915,3	898,1
	881,2	890,4	905,3
	884,3	899,3	898,4
	885,2	903,3	912
	901,7	899,4	902,8
	893,2	891,9	891,8
	886,9	893,9	906,2
	895,4	904,8	908,8
peso mg	901,7	899,2	899,3
	894,1	893,5	901
	881,1	894	892,6
	879,5	887,4	903,9
	887,3	887,4	895,9
	888,4	895,2	911,7
	886,6	898,3	897,4
	903,8	897,9	896,7
	892,4	886,6	901,7
	882	888,4	904,6
Promedio	889,97	896,1	900,62
	Cumple		

- **Ensayo de desintegración**

Tabla 31. Criterios de aceptación ensayo de desintegración

Parámetro	Criterios de aceptación
Tiempo	< 15 minutos

Tabla 32. Resultados de1 ensayo de desintegración

Parámetro	Porción	Inicio	Medio	Final	Cumple/ No cumple
Tiempo (min)	1	4'51"	6'30"	6'25"	Cumple
	2	7'10"	5'05"	10'00"	
	3	4'40"	4'00"	4'13"	

- **Ensayos químicos**

- **Valoración de nifuroxazida**

Cálculos

Cálculo de la concentración del estándar

$$(St) = \frac{PSt}{FD st}$$

$$(FDSt) = \frac{100 \text{ mg}}{10000 \text{ mL}} = 0,01 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

$$(FDSt) = \frac{1er \text{ aforo} * 2do \text{ aforo}}{Alicuota}$$

$$(FDSt) = \frac{25 * 10 * 10}{0,5 * 0,5} = 10000$$

Cálculo de la concentración de la muestra

$$(Mx) = \frac{AMx}{ASt} x(St)$$

$$(Mx) = \frac{0,387}{0,350} \times \left(0,01 \frac{mg}{mL}\right) = 0,011076 \frac{mg}{mL}$$

Cálculo de la concentración de la muestra

$$(\%PA) = \frac{[Mx] * \text{Peso teorico} * 100 * 0,96}{PM(g) * \text{Dosis}}$$

$$(\%PA) = \frac{\left[0,011076 \frac{mg}{mL}\right] * 0,9 g * 0,96 * 100}{0,450 g * 200 mg} = 106,331\%$$

Tabla 33. Criterios de aceptación en la valoración de nifuroxazida

Parámetro	Criterios de aceptación
% Principio Activo	90 – 110%

Tabla 34. Resultados de valoración de la nifuroxazida

		Porción 1	Porción 2	Porción 3
% Principio activo	Muestra 1	106,331	95,628	100,003
	Muestra 2	110,080	100,097	99,586
	Muestra 3	106,423	100,283	99,753
	Criterio	Cumple		

- Valoración de atapulgita

Cálculos

Cálculo del porcentaje del principio activo

$$(\%PA) = \frac{VEDTA * MEDTA * FD * fEST * 100 * 100gF}{\text{Peso muestra Atapulgita (mg)} * (100 - \%H)}$$

$$(\%PA) = \frac{4,1mL * 0,1 \frac{moles}{L} * 10mL * 242,065 g * 100 * 100g}{1000 mg * (100 - 0,20)} = 99,624 \%$$

Tabla 35. Criterios de aceptación de valoración de atapulgita

Parámetro	Criterios de aceptación
% principio activo	90 – 110 %

Tabla 36. Resultados de valoración de la atapulgita

	Porción 1	Porción 2	Porción 3
Muestra 1	99,624	100,567	102,265
Muestra 2	98,564	98,996	104,256
Muestra 3	98,489	99,021	103,659
Criterio	Cumple		

▪ **Ensayo microbiológico**

Tabla 37. Criterios de aceptación ensayo microbiológico

Parámetro	Criterios de aceptación
Mohos y levaduras	<10 ufc
Aerobios Totales	<10 ufc
Patógenos	Ausente

Tabla 38. Resultados del ensayo microbiológico

	Porción 1	Porción 2	Porción 3
Mohos y levaduras	<10 ufc	<10 ufc	<10 ufc
Aerobios totales	<10 ufc	<10 ufc	<10 ufc
Patógenos	Ausente	Ausente	Ausente
Criterio	Cumple		

Anexo 12. Protocolo de implementación del sistema HACCP en la tableta recubierta de nifuroxazida y atapulgita

	LABORATORIO NEO FÁRMACO DEL ECUADOR NEOFÁRMACO CIA. LTDA A SEGURAMIENTO DE CALIDAD	PRO-AS-HACCP-026-001
	PROTOCOLO DE IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA HACCP	Según POE-NDG-055
	TABLETAS RECUBIERTAS	Válido hasta: Julio 2028

1. INTRODUCCIÓN:

1.1 Identificación del Producto:

Nombre del Producto Terminado:	TABLETAS RECUBIERTAS
---------------------------------------	----------------------

1.2 Descripción del Producto:

DIAREX TABLETAS: Tableta recubierta de color amarillento, inodora e insabora. Se cataloga como un fármaco ya que está compuesto por dos principios activos Atapulgita y Nifuroxazida. Sus características fisicoquímicas son: peso entre 855- 945 mg, dureza entre 15 a 25 KgF, espesor entre 4,8 a 5,6 mm, friabilidad menor a 8%, valoración de activos entre 90 a 110% y uniformidad de contenido <15AV.

Su envase interno es un lamina de cloruro de polivinilo (pvc) transparente, con una lámina de aluminio, con la inscripción del producto en la cara superior de color verde. Su envase externo es una caja de cartón dúplex con protección UV.

Todo el proceso de manufactura se realiza a temperatura ambiente y sin exceder los 30°C. El producto se lo almacena a una temperatura no mayor a 30°C y humedad menor a 70%. Y se distribuye en camiones certificados en BPADT sean internos o mediante un servicio externo; a temperatura y humedad controladas no mayor a 30°C y menor a 70%. Una vez abierto el producto debe permanecer a temperatura ambiente y consumirlo de acuerdo con el tratamiento.

1.3 Determinación del uso previsto del Producto:

Nifuroxazida y Atapulgita está indicado en adultos y niños para las siguientes indicaciones:

- ✓ Tratamiento de la diarrea aguda, crónica y del viajero, de origen bacteriano,
- ✓ Colitis
- ✓ Enterocolitis
- ✓ Gastroenteritis
- ✓ Disentería bacilar.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de los agentes antibacterianos.

2. OBJETIVO Y ALCANCE:

2.1. Objetivo: Identificar peligros potenciales y disminuir los riesgos físicos, químicos y/o microbiológicos presentes en cada etapa del proceso de elaboración de DIAREX TABLETAS.

2.2. Alcance: El presente protocolo de implementación del sistema HACCP aplica para el proceso de producción del producto DIAREX TABLETAS tanto para presentación venta como para la presentación muestra médica, desde la recepción de materia prima hasta su distribución.

➤ **Proceso de pesaje con los puntos críticos de control identificado**

PROCESO DE PESAJE									
Nombre de producto terminado		Tabletas							
Forma farmacéutica		Tabletas recubiertas							
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 y retirar los posibles desechos que se encuentran en la plataforma de la balanza y desinfectar con un pañuelo libre de pelusas humedecido con etanol al 70%. PUNTO CRITICO: Verificar que las superficies externas de los contenedores de materia prima estén limpios y desinfectados. Por parte del jefe de bodega								
B	ATENDER LA ORDEN DE PRODUCCIÓN								
2	Seleccionar las materias primas según la orden de producción. # Orden de producción: _____ PUNTO CRITICO: Verificar que la materia prima seleccionada cumpla lo establecido en la orden de producción, y se encuentra bajo condiciones de almacenamiento adecuadas.								
	<table border="1"> <tr> <td>Lote perteneciente</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fecha de caducidad</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Condiciones de almacenamiento</td> <td></td> </tr> </table>	Lote perteneciente		Fecha de caducidad		Condiciones de almacenamiento			
Lote perteneciente									
Fecha de caducidad									
Condiciones de almacenamiento									
C	PESAJE DE MATERIA PRIMA								
3	Ordenar las materias primas, tomando en cuenta lo establecido en el paso 4.								
4	Introducir de manera individual las materias primas a la cabina de pesaje. Pesar las materias primas: de menor a mayor;								

	11	▲	MANICURO			
	12	▲	MPATAPUL			
◆ PUNTO CRÍTICO HACCP (PCC-B1): Verificar que los parámetros microbiológicos de la atapulgita estén dentro de rango, por parte del jefe de producción.						
Datos		Nº porción				
Lote:						
Análisis:						
Parámetro			Nº porción			
Mohos y levaduras		<10 UFC				
Aerobios Totales		<10 UFC				
Patógenos		Ausente				
PUNTO CRITICO						
El jefe de producción debe verificar, que en el caso de saldeo se ingrese el lote correspondiente en cada materia prima.						
PUNTO CRITICO:						
Verificar que se imprima la etiqueta de tara, peso neto y bruto de cada materia prima con la hora de pesaje, por parte del jefe de producción						
PUNTO CRITICO:						
Verificar que se coloque en funda negra las materias primas establecidas como fotosensible por parte del jefe de producción						

Nota: Tablas proporcionadas por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador

➤ Proceso de manufactura con los puntos críticos de control identificados

PROCESO DE MANUFACTURA					
Nombre de producto terminado			Tabletas		
Forma farmacéutica			Tabletas recubiertas		
Vía de administración			Oral		
			FECHA	REALIZ	VERIF
A	MEZCLA SECA				
1	En el tambor de la mezcladora añadir, previamente tamizada por Malla				
	PUNTO CRITICO:				
	Verificar la integridad y limpieza del tamiz usado por parte del supervisor de Producción.				
	MANICURO				
	MPATAPUL				
	MP STACRH				
	MPAVICPH				
MPLUVISK					
2	Colocar el tambor en la mezcladora y hacerla funcionar				
	Tiempo: 15 min				
	RPM: 20 rpm				
3	Pesar la mezcla de polvos:				
		Peso bruto			
		Peso tara			
		Peso Neto			
4	Dividir el contenido en 5 porciones del mismo tamaño				
		Peso 1			
		Peso 2			
		Peso 3			
		Peso 4			

		Peso 5					
B	PREPARACION DEL AGLUTINANTE						
5	En un recipiente de acero inoxidable añadir: MP H2OPR Calentar de 80 a 90°C						
6	Adicionar al recipiente MPPOLIVI						
7	Mezclar con el agitador Parámetros: Velocidad: 50 – 60 Hz Tiempo: 20 – 25 minutos						
8	Dividir la solución de aglutinante en 5 porciones PUNTO CRITICO: Verificar los pesos de cada porción por parte del supervisor						
C	AMASADO						
9	Colocar cada porción de la mezcla en el cuenco del amasado. Y añadir a un flujo constante la solución aglutinante PARAMETROS DE PROCESO Tiempo de aglutinación: 3 – 5 Minutos Velocidad de Impeler: 170 – 275 rpm Tiempo de Amasado: 1 – 2 Minutos PUNTO CRITICO: Verificar el punto de escarcha						
 PUNTO CRITICO HACCP (PCC-F1): Verificar que el granulado alcance el punto de escarcha, en base al amperaje por parte del jefe de producción.							
		Nº Porción					
Parámetros		Punto de escarcha					

Conforme				
No conforme				
10	Descargar el granulado en el recipiente de acero inoxidable de 80 L.			
11	Repetir todas las operaciones de los puntos del 9 a 11 con todas las porciones de la Mezcla seca A.			
 PUNTO CRITICO HACCP (PCC-B2): Una vez iniciado el proceso de amasado, verificar que el tiempo transcurrido entre el amasado y el inicio de secado no sea superior a 8 horas.				
		N° Porción		
Hora de inicio				
Hora final				
Cuantificación de tiempo				
D	SECADO			
12	Cargar el producto previamente tamizado por malla en el cuenco del lecho fluido. PUNTO CRITICO: Verificar la integridad y limpieza del tamiz y las mangas usadas, por parte del supervisor de producción. Temperatura: 65 a 85			
13	Tiempo: 100 – 130 min Enviar una muestra a control de calidad PUNTO CRITICO: Verificar % de humedad del granulado por parte del supervisor			
E	TAMIZADO			
14	Con el aprobado de Control de Calidad pasar el granulado seco por malla #15			

15	El granulado tamizado se debe pasar al tambor de la mezcladora			
	Tiempo: 20 minutos			
	Velocidad: 20 rpm			
F	MEZCLA FINAL			
16	Añadir al tambor de la mezcladora, el GRANULADO TAMIZADO.			
	MPHPMCK4M			
	MPCROSCANA			
	Parámetros:			
	Tiempo: 20 minutos			
	Velocidad: 20 rpm			
17	Añadir al mezclador la siguiente materia prima MPESTMAG			
	Mezclar:			
	Tiempo: 3 minutos			
	Velocidad: 20 rpm			
G	COMPRESIÓN			
	NOTA: Debe tenerse especial cuidado al armar la maquina con los punzones de forma oblonga. La colocación y fijación deben ser precisas y seguras para evitar rozamiento el punzón con las paredes de la matriz.			
18	Verificar los Kg de granulado antes de la compresión			
19	Desempolvar las tabletas en el despolvado, de acuerdo vayan saliendo del a tableteadora.			
	PUNTO CRITICO:			
	Armar y verificar el funcionamiento del detector de metales por parte del supervisor.			
	Verificar la uniformidad del proceso de compresión por parte del supervisor.			
20				

	Recoger las tabletas en tachos limpios, secos y tarados con funda de polietileno. Identificar con nombre del producto, fecha, peso bruto, tara, peso neto			
21	Enviar muestras para control de calidad			
22	Rendimiento de núcleos			
H	RECUBRIMIENTO			
23	Pasivar el bombo de recubrimiento con PVP K30 MP-POLIVI MP-ALCPOT			
24	Preparar la suspensión de recubrimiento en el agua añadiendo			
25	Mezclar con el agitador			
26	Cargar los núcleos en el bombo y calibrar la pistola de atomización controlando el tamaño de gota y el abanico, recubrir controlado Temperatura: 35 – 40 °C Velocidad de atomización: 15 – 30 rpm Angulo de atomización: 80 – 100° Velocidad de laqueado: 6 – 7 mL/min Presión de la pistola: 38 psi – 40 psi PUNTO CRITICO: Verificar la uniformidad de las tabletas recubiertas por parte del supervisor, evitar tabletas desgastadas, picadas y gemelas			
ANALISIS DEL SEMIELABORADO CONTROL DE CALIDAD				
	Peso promedio	0,855 a 0,945 mg		
	Espesor	4,05 a 6,5 mm		
	Dureza	15 Kgf – 25 Kgf		
	Desintegración	<15 min		
	Friabilidad	<0,8%		

Nota: Tablas proporcionadas por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador

➤ Proceso de envasa/sellado con los puntos críticos de control identificados

PROCESO DE ENVASADO/SELLADO			
Nombre de producto terminado		Tabletas	
Forma farmacéutica		Tabletas recubiertas	
Vía de administración		Oral	
		FECHA	REALIZ
		VERIF	
A	RECPECIÓN DE SEMIELABORADO Y MATERIAL DE ENVASE		
1	Se reciben las siguientes cantidades de: Producto semielaborado: Material de empaque primario: PUNTO CRITICO: Sopletear el fraccionado con aire comprimido, establecido en el I-NPR-0XX		
B	DEFINICIÓN DEL NUMERO DE BLISTER PARA VENTA		
2	Del total teórico de blíster, definir la cantidad de blíster que irán para venta/MM		
C	ARMADO DE LA BLISTER		
3	Verificar los datos que se van a colocar en el blíster Lote: _____ Vence: _____		
4	Verificar que el riel guía sea adecuada para este producto, de lo contrario, cambiar el riel		
5	Verificar que el troquel corresponde a los moldes instalados		
6	Colocar los folios de PVC y aluminio en la maquina y hacer pasar por el termostato, termo formadora, riel guía, termosellado, troqueladora y salir		
7	Verificar que los datos a codificar sean correctos		
D	PUESTA A PUNTO DE LA BLISTER		

8	Encender el equipo con el interruptor principal.			
9	Encender la calefacción para el formado de PVC y sellado.			
10	Encender el equipo de refrigeración.			
11	Setear las temperaturas de formado en 140 – 150°C			
	Temperatura de sellado en 140 -170 °C			
12	Verificar las temperaturas han llegado a lo establecido.			
13	Centrar los folios de PVC y aluminio, centrar en base al PVC.			
14	El centrado se hace moviendo la guía de entrada del PVC que está en la cabeza.			
15	Verificar que la formación de los alveolos sea la adecuada, es decir que la cavidad este completamente formada.			
16	Calibrar el sellado, asegurándose que al momento de sellar no se aplaste los alveolos.			
17	Ajustar la presión del sellado, de tal forma que no haya filtración de humedad desde afuera hacia dentro del blíster ni tampoco ente alveolo y alveolo.			
18	Verificar que el troquelado este ubicado en el punto ideal para que produzca blísteres adecuadamente cortados.			
19	Una vez que los parámetros indicados en los puntos anteriores estén bajo control, correr algunos blísteres sin producto y luego enviar una muestra de 2 unidades a Control de Calidad para revisión de hermeticidad.			
D	SELLADO BLISTER DE LAS TABLETAS			
20	Una vez aprobado la hermeticidad por control de calidad, llenar el dispositivo para las tabletas e iniciar el blisteado.			
21	En el llenado de alveolos formados en el PVC es manual, por lo que hay que tener mucha verificar que todos los alveolos contengan una tableta.			

8	Encender el equipo con el interruptor principal.			
9	Encender la calefacción para el formado de PVC y sellado.			
10	Encender el equipo de refrigeración.			
11	Setear las temperaturas de formado en 140 – 150°C			
	Temperatura de sellado en 140 -170 °C			
12	Verificar las temperaturas han llegado a lo establecido.			
13	Centrar los folios de PVC y aluminio, centrar en base al PVC.			
14	El centrado se hace moviendo la guía de entrada del PVC que está en la cabeza.			
15	Verificar que la formación de los alveolos sea la adecuada, es decir que la cavidad este completamente formada.			
16	Calibrar el sellado, asegurándose que al momento de sellar no se aplaste los alveolos.			
17	Ajustar la presión del sellado, de tal forma que no haya filtración de humedad desde afuera hacia dentro del blíster ni tampoco ente alveolo y alveolo.			
18	Verificar que el troquelado este ubicado en el punto ideal para que produzca blísteres adecuadamente cortados.			
19	Una vez que los parámetros indicados en los puntos anteriores estén bajo control, correr algunos blísteres sin producto y luego enviar una muestra de 2 unidades a Control de Calidad para revisión de hermeticidad.			
D	SELLADO BLISTER DE LAS TABLETAS			
20	Una vez aprobado la hermeticidad por control de calidad, llenar el dispositivo para las tabletas e iniciar el blisteado.			
21	En el llenado de alveolos formados en el PVC es manual, por lo que hay que tener mucha verificar que todos los alveolos contengan una tableta.			

➤ Matriz de monitoreo y verificación para PCC

 NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR		LABORATORIO NEO FARMACO DEL ECUADOR NEOFÁRMACO CIA. LTDA.			F-AS-031-004		
		ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD			Según: POE-NDG-055		
		FORMATO			Válido hasta: Enero 2028		
		VERIFICACIÓN Y MONITOREO DE PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL			Versión: 001		
		Según: PRO-AS-HACCP-026					
CÓDIGO PCC	ETAPA PCC	PUNTO CRÍTICO	LÍMITES CRÍTICOS		RESULTADO	RESPONSABLE DEL MONITOREO	RESPONSABLE DE LA VERIFICACIÓN
PCC-B1	Pesaje	Parámetros microbiológicos de la ATAPULGUITA dentro de rango	Aerobios Totales	<10 ufc			
			Mohos y Levaduras	<10 ufc			
			Patogenos	Ausente			
PCC-F1	Amasado	Punto de escarcha	Conforme	No conforme			
PCC-B2	Amasado y Secado	El tiempo transcurrido entre el amasado e inicio del secado es inferior a 8 horas	0 horas	8 horas			
PCC-Q1 (VENTA)	Envasado y sellado de blister	Hermeticidad	Conforme	No conforme			
OBSERVACIONES:							
.....							
.....							