

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA**

**DISEÑO DE UN SISTEMA HACCP PARA UN FÁRMACO
ESPECÍFICO, DIRIGIDO A LABORATORIOS FARMACÉUTICOS
SALVADOREÑOS**

SILVIA CAROLINA LEMUS CASTRO

Asesorada por: Ing. Romel Alaric García Prado

Guatemala, octubre de 2004

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE INGENIERÍA

**DISEÑO DE UN SISTEMA HACCP PARA UN FÁRMACO
ESPECÍFICO, DIRIGIDO A LABORATORIOS FARMACÉUTICOS
SALVADOREÑOS**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A JUNTA DIRECTIVA DE LA

FACULTAD DE INGENIERÍA

POR

SILVIA CAROLINA LEMUS CASTRO

ASESORADA POR ING. ROMEL ALARIC GARCÍA PRADO

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, OCTUBRE DE 2004

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE INGENIERÍA

NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Sydney Alexander Samuels Milson
VOCAL I	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
VOCAL II	Lic. Amahán Sánchez Álvarez
VOCAL III	Ing. Julio David Galicia Celada
VOCAL IV	Br. Kenneth Issur Estrada Ruiz
VOCAL V	Br. Elisa Yazminda Videz Leiva
SECRETARIO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Sydney Alexander Samuels Milson
EXAMINADOR	Inga. Hilda Piedad Palma de Martini
EXAMINADOR	Ing. Manuel Galván Estrada
EXAMINADOR	Ing. Estuardo Monroy Benítez
SECRETARIO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Cumpliendo con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

DISEÑO DE UN SISTEMA HACCP PARA UN FÁRMACO ESPECÍFICO, DIRIGIDO A LABORATORIOS FARMACÉUTICOS SALVADOREÑOS

Tema que fuera asignado por la Dirección de Escuela de Ingeniería Química, con fecha 9 agosto de 2004.

Silvia Carolina Lemus Castro

DEDICATORIA

A Dios	Ser infinito e indescriptible que me colma de amor y bendiciones.
A mi patria	Por la dicha de haber nacido en su suelo.
A la USAC	Que ha contribuido en mi formación, académica, moral e ideológica.
A mis padres	María Cristina Castro de Lemus y David Orlando Lemus Veliz.
A mis hermanas(os)	Blanca Luz, Olga Yolanda, Vilma Leticia, Sandra Isabel, David Orlando y Byron Ivan.
A mi(s) sobrina(os)	Suzanne Michelle, Ovidio Oswaldo, Nestor Fabrizio, Roger André, Edgar Gerardo y David Alfonso.
A mis amigas(os)	Ingrid Paredes, Mónica Palma, Ana Azurdia, Roxana Mauricio, Brenda Alvarado, Tania de León, Omar Arias, Mauricio Marroquín, Lester Tzúnun y Herminio Rodríguez.

A mis compañeras(os) Chiqui de León, Aleida Portillo, Carol Palma, Carol Meléndez, Vania Solares, Leyla Vásquez, Judith Cifuentes, Olga Lidia, Carolina Monterroso, Flory Turnil, José A. González, Carlos Garrido, Gomer Castillo, Victor H. Lossi, Gildo Riera, Carlos Burrión, Mario José, Douglas Roman, Albita y Marcelino Rojas.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	VI
GLOSARIO	XVI
RESUMEN	XIX
OBJETIVOS	XXI
INTRODUCCIÓN	XXIII
1. ANTECEDENTES DE LOS SISTEMAS DE CALIDAD	1
1.1 Origen de los sistemas de calidad	1
1.1.2 Evolución y desarrollo de los sistemas de calidad	3
1.1.2.1. Primera etapa: El control de calidad mediante la inspección	3
1.1.2.2. Segunda etapa: El control estadístico de calidad	4
1.1.2.3. Tercera etapa: El aseguramiento de calidad	5
1.1.2.4. Cuarta etapa: Calidad como estrategia competitiva	6

1.1.2.5. Quinta etapa: La reingeniería de procesos	7
1.1.2.6. Sexta etapa: Rearquitectura de la empresa	7
1.2. Calidad en la industria farmacéutica	8
2. ANÁLISIS DE PELIGROS Y CONTROL DE PUNTOS CRITICOS HACCP	9
2.1. Antecedentes del sistema HACCP	9
2.2. Generalidades del sistema	10
2.3. Principios del Sistema HACCP	11
2.3.1. Principio 1: Identificación de peligros en cada etapa y establecimiento de medidas para prevenirlos	12
2.3.2. Principio 2: Determinación de Puntos Críticos de Control (PCC)	13
2.3.3. Principio 3: Definición de límites críticos para cada PCC	14
2.3.4. Principio 4: Establecimiento de procedimientos de monitoreo y/o vigilancia en los PCC	15
2.3.5. Principio 5: Definición de acciones correctivas	15
2.3.6. Principio 6: Establecimiento del sistema de registro y documentación	16
2.3.7. Principio 7: Establecimiento de procedimientos de verificación	17
2.4. Etapas del Sistema HACCP	18
2.4.1. Selección del equipo HACCP	18
2.4.2. Definir los términos de referencia	19
2.4.3. Descripción del producto y el uso esperado	19

2.4.4. Elaboración de un diagrama del proceso y chequeo <i>in situ</i>	19
2.5. Prerrequisitos del sistema HACCP	20
2.6. Ventajas del sistema	22
2.7. Dificultades para la Implantación del sistema HACCP	23
3. ASPECTOS GENERALES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	23
3.1. Antecedentes históricos	25
3.1.1. Evolución y desarrollo de la industria farmacéutica	25
3.2. La industria farmacéutica salvadoreña	27
3.2.1. Origen de la industria farmacéutica en El Salvador	27
3.2.2. Evolución y desarrollo de la industria farmacéutica salvadoreña	28
3.2.3. Importancia de la industria farmacéutica salvadoreña	30
3.3. Clasificación de la industria farmacéutica	32
3.4. Aspectos legales de la industria farmacéutica	33
4. INVESTIGACION EXPLORATORIA	37
4.1. Metodología de investigación	38
4.2. Tipo de estudio	38
4.3. Determinación del universo y establecimiento de la muestra	38
4.3.1. Determinación del universo	38
4.3.2. Determinación de la muestra	38
4.4. Recopilación de Información	39
4.4.1. Fuentes de información primaria	39
4.4.2. Fuentes de información secundaria	40

4.5. Conclusión general de la investigación exploratoria	41
4.6. Análisis de la información	41
4.6.1. Análisis FODA	42
4.6.2. Diagrama causa – efecto	45
5. CONDICIONES ACTUALES DEL LABORATORIO ESTUDIADO	47
5.1. Descripción del laboratorio farmacéutico	47
5.2. Nomina y dimensiones de las áreas ubicadas en el edificio	48
5.3. Recurso humano	49
5.4. Equipo y maquinaria utilizada en la producción de Tabletillas de Enalapril Maleato	49
5.4.1. Área de pesado	49
5.4.2. Área de producción	50
5.4.3. Área de empaque	50
5.4.4. Área de control de calidad	50
6. DESARROLLO DEL SISTEMA HACCP DIRIGIDO AL FÁRMACO DETERMINADO	51
6.1. Selección del equipo de trabajo	51
6.2. Definición de términos de referencia	52
6.3. Descripción del producto y uso esperado	53
6.4. Elaboración de un diagrama del proceso y chequeo <i>in situ</i>	55
6.5. Identificación de peligros en cada etapa y establecimiento de medidas para prevenirlos	56
6.5.1. Identificación de peligros	57
6.5.2. Evaluación de los peligros identificados por fases del proceso	67
6.6. Determinación los Puntos Críticos de Control (PCC)	79

6.7. Definición de límites críticos para cada PCC	97
6.8. Establecimiento de procedimientos de monitoreo en los PCC	98
6.9. Definición de acciones correctivas	100
6.10. Establecimiento del sistema de registro y documentación	101
6.11. Establecimiento de procedimientos verificación	103
CONCLUSIONES	107
RECOMENDACIONES	109
BIBLIOGRAFÍA	111
APÉNDICES	113
ANEXOS	133

1. ANTECEDENTES DE LOS SISTEMAS DE CALIDAD

1.1. Origen de los sistemas de calidad y producción

La especie humana se distingue por utilizar herramientas que facilitan las tareas en la transformación de materias primas a productos terminados, destinados a satisfacer diversas necesidades; tales como vestido, vivienda, alimentación, comunicación, salud y muchas otras.

A lo largo de la historia el grado de avance cultural de los pueblos que han habitado la Tierra, puede medirse a partir de los vestigios dejados. Lo que se determina al evaluar la calidad de los objetos encontrados; esto en cuanto se refiere a los acabados, materiales empleados, belleza, uso y técnica de elaboración.

Por lo tanto puede decirse que la calidad es algo que va de la mano con el desarrollo humano.

Todo lo que el ser humano ha creado, obedece a satisfacer una necesidad, sin importar el tipo creación, nuestra naturaleza nos indica la mejora constante en lo que hacemos. A tal punto que el ser humano es capaz de dominar la técnica de un proceso hasta especializarse. Es así como surgen los

artesanos, personas especializadas en ciertos oficios, entre ellos herreros, zapateros, panaderos, etc. Surgiendo entre ello la costumbre de poner marca a sus productos con el objeto de mantener la buena reputación.

La producción artesanal desde el punto de vista de la calidad era muy beneficiosa ya que el artesano era quien supervisaba la compra de los materiales, la inspección directa durante la elaboración, la atención personal al cliente y se comprometía directamente con este. En contraparte las desventajas de este sistema de producción son, productos con un costo elevado y producción limitada.

El crecimiento de la población mundial se ha dado simultáneamente con el proceso de industrialización, que surgió en Europa a finales del siglo XIX. Los europeos transformaron y aprovecharon recursos, lo cual aunado al comercio establecido con tierras lejanas, importaron y asimilaron los productos provenientes de estas. De tal suerte, hicieron que sus necesidades se multiplicaran así como los medios para satisfacerlas.

Los artesanos pasaron a ser empleados en las fabricas en el nuevo sistema de producción. Al no ser suficientes estos, para cubrir los empleos disponibles se contrato mano de obra no calificada, lo que se tradujo en disminución de la calidad. Dentro de las ventajas se obtuvo una mayor producción y disminución de los precios.

La revolución industrial dio origen al control de la calidad mediante la inspección. Con lo que se conseguía separar los productos que no llenaban las características establecidas.

1.1.1. Evolución y desarrollo de los sistemas de calidad

Un sistema de calidad es un conjunto de elementos mutuamente interrelacionados, tienen como objeto garantizar que un producto, bien o servicio cumple con los requisitos y/o características inherentes al mismo, que permiten satisfacer las expectativas de quien lo utiliza.

La evolución de los sistemas de calidad a partir de la revolución industrial puede resumirse en seis etapas, que son:

- Control de calidad mediante inspección, principios del siglo XX
- Control estadístico de calidad, década de los 30's
- Aseguramiento de calidad, década de los 50's
- Calidad como estratégica competitiva, década de los 80's
- Reingeniería de procesos, década de los 90's
- Rearquitectura de la empresa y rompimiento de las estructuras del mercado, a finales del siglo XX e inicios del siglo XXI

1.1.1.1. Primera etapa: el control de calidad mediante la inspección

Como se menciona anteriormente, esta fue desarrollada en forma paralela con la revolución industrial. Con la finalidad de revisar si los productos son aptos para el fin que fueron creados, se realizan inspecciones al final de las

líneas de producción. Llevadas a cabo por departamentos especializados en esta actividad que llegaron a formar parte importante de las industrias manufactureras denominándoseles departamentos de control de calidad.

La inspección es la actividad de examinar físicamente un producto o trabajo, de manera crítica y detallada, que permita detectar errores y por lo tanto, la calidad. Una vez detectados los errores estos se solucionan, por personas asignadas para esta tarea.

En esta época Frederick Taylor y Henry Fayol, indican que es a la administración a quien corresponde definir las tareas de los operarios, la manera de realizarlas y la relación de tiempos y movimientos dentro de la producción. Mientras que el control de calidad es la tarea específica de los supervisores.

1.1.1.2. Segunda etapa: el control estadístico de calidad

En la década de los treinta la compañía *Bell Telephone Laboratories* realiza investigaciones que dan origen a lo que hoy se conoce como Control Estadístico de la Calidad.

Investigaciones en las que trabajaron: Walter Shewhart, Harold Dodge, Harry Roming, Edwards Deming y Joseph Juran; quienes se convirtieron en figuras destacadas del movimiento hacia la calidad.

Shewhart reconoció la variación implícita de los procesos dentro de la producción industrial, debido a factores como materia prima, mano de obra y equipo. Indico que la variación debe estudiarse con principios de probabilidad y

estadísticas según su libro *Economic Control of Quality of Manufactured Product*, publicado en 1931. El Control Estadístico de Calidad teoría creada por Sir Ronald Fisher, fue desarrollada por Shewhart en la fabricación de teléfonos con cero defectos.

Harold Dodge y Harry Roming, enfocaron su labor en la manera de realizar el muestreo, que constituye el segundo elemento importante del control estadístico del proceso. Mientras que Deming, impulsó las ideas de Shewart, cuyo enfoque era aplicar los principios y técnicas estadísticas en cada una de las etapas de producción con el objeto de optimizar los recursos.

La técnica de muestreo son herramientas para inspeccionar la calidad debido a lo imposible de realizar la inspección de cada uno de los productos. Consisten en tomar cierto número de artículos de un mismo lote para determinar si este cumple con los requerimientos esperados en el producto. El número de los artículos y el criterio de rechazo o aceptación se determina mediante técnicas estadísticas.

A finales de los años 40's, el control de calidad formaba parte de la enseñanza académica. Considerando únicamente el punto de vista estadístico y su aplicación limitada a los departamentos de manufactura y producción.

1.1.1.3. Tercera etapa: el aseguramiento de calidad

Luego de la Segunda Guerra Mundial, Japón se encontraba derrotado militar y económicamente, sus técnicas de producción y calidad alcanzaban bajos niveles.

Deming quien trabajó con Shewhart, desarrolló su versión propia de Control Estadístico de Calidad introduciéndola en Japón. Los discípulos

japoneses, resultaron ser miembros de la alta gerencia en las nacientes empresas de este país. Al adoptarla los conceptos y aplicarlos, resulto en el surgimiento de Japón como potencia económica.

Por su parte Juran impulsa el concepto de Aseguramiento de la Calidad el cual se basa en tres aspectos: planificación, control y mejora de la calidad.

Dentro del nuevo enfoque era necesario desarrollar profesionales dedicados al problema del Aseguramiento de Calidad, e involucrar todos los miembros de la organización en el logro de un mismo fin, lo que requiere compromiso por parte de la administración e implica asignar recursos económicos. Lo que solo se puede lograr al hacer conciencia que los productos defectuosos repercuten en el costo de producción, y al eliminarlos la inversión se justifica.

1.1.1.4. Cuarta etapa: calidad como estrategia competitiva

Dado el impacto que los productos japoneses han tenido en el mercado mundial, se ha dado un cambio en la alta gerencia con respecto a la calidad. Esto en cuanto a la concepción del papel desempeñado por la calidad y su importancia para hacer negocios.

La calidad se presenta como la estrategia fundamental para alcanzar competitividad y como el valor más importante en el que debe enfocarse la alta gerencia.

La calidad pasa a ser estrategia de competitividad cuando la alta gerencia la toma como punto de partida para planear de forma estratégica los requerimientos del consumidor, ya que de nada servirá al no existir mercado para ellos.

1.1.1.5. Quinta etapa: la reingeniería de proceso

El término de reingeniería se hizo popular, al ser utilizado para mejorar de manera rápida y radical procesos en muchas empresas dedicadas a tanto a la producción como a la comercialización. Al no hacerlo de esta manera la pérdida de competitividad era inminente, debido a los avances tecnológicos, de telecomunicaciones y la globalización de mercados.

La reingeniería puede definirse como la revisión fundamental y el rediseño radical de procesos para alcanzar mejoras espectaculares en medidas críticas y competentes de rendimiento; como lo son calidad, costos, servicio y rapidez de entrega, una definición simple es empezar de nuevo. Es un cambio en la manera de pensar y actuar de una organización.

1.1.1.6. Sexta etapa: rearquitectura de la empresa y rompimiento de las estructuras

Aquí la calidad esta orientada al desarrollo del capital intelectual de la empresa, es decir cambiar la mentalidad de los administradores y romper las estructuras preestablecidas del mercado y buscar formas nuevas de llegar al cliente.

Utilizando información, tecnología, mano de obra, trabajo, gestión administrativa y el liderazgo. La información completa, confiable y oportuna se convierte en poder, por ser una herramienta para conocer el mercado. La demanda y las posibilidades de negocio pueden generar ventajas competitivas al saber aprovecharlas.

1.2. Calidad en la industria farmacéutica

La calidad de los fármacos no puede ser evaluada en forma directa por los consumidores, lo que se debe a su compleja naturaleza. En cualquier producto se da cuando éste cumple con los requisitos y/o características inherentes al mismo, que permiten satisfacer las expectativas de quien lo utiliza. Sin embargo, para los fármacos es además necesario que proporcione seguridad, efectividad y aceptabilidad.

En un fármaco la calidad es evaluada tomando en cuenta dos tipos de factores: intrínsecos y extrínsecos. Los factores intrínsecos son todos aquellos aspectos esenciales de un producto farmacéutico, que le permiten ser efectivo para el uso al cual se destina, como lo son: seguro, sin adulterar, entre otros.

Los factores extrínsecos están referidos a las características externas del fármaco, que no son esenciales a la naturaleza del mismo, entre estos están: color, sabor, olor, precio, disponibilidad, factores culturales y atractivo.

Dentro de las características que debe cumplir fármaco para asegurar su calidad esta:

- Eficacia
- Estabilidad
- Identidad
- Potencia
- Pureza
- Seguridad

2. ANÁLISIS DE PELIGROS Y CONTROL DE PUNTOS CRÍTICOS (HACCP)

HACCP son siglas provenientes del inglés *Hazard analysis critical control point*, una de varias traducciones al español es la de sistema de Análisis de riesgo y puntos críticos de control (ARPCC), pero el uso de las siglas en inglés suele ser más común. Es este un conjunto de principios lógicos y secuenciales que tienen como objeto garantizar la seguridad de los alimentos. Hace énfasis en tomar medidas preventivas a lo largo de la cadena productiva, desde las materias primas conformantes, hasta su distribución.

2.1. Antecedentes del sistema HACCP

El sistema HACCP fue desarrollado en 1960 en los Estados Unidos de Norteamérica, por la compañía de alimentos Pillsbury y el laboratorio Natick, a petición de la NASA (*National Aeronautic and Space Administration*), siendo esta última quien proporciona el apoyo necesario.

La finalidad era producir alimentos con características de inocuidad, aptos para alimentar a los astronautas del programa espacial. Basado en el sistema de Análisis de Fallas, Modos y Efectos (AFME), trataba de analizar e identificar problemas o fallas ocurridos en el proceso, los modos o formas en los que ocurría y las consecuencias que estos originaban.

La idea no era nueva, puesto que anteriormente había sido planteada por algunos autores europeos, entre ellos el profesor Mossel con su propuesta denominada LISA (*longitudinally integrated safety assurance*). Pero estas carecían de un formato estructurado adecuadamente.

A finales de los años 60 y comienzos de los 70, se inició la aplicación del sistema. Se presentó oficialmente durante la primera Conferencia Nacional de Protección de Alimentos en Estados Unidos de Norteamérica en 1971. Inicialmente se introdujo en la industria de alimentos enlatados con acidez moderada, debido a que para asegurar la inocuidad de estos alimentos existen dos puntos críticos que son; el tratamiento térmico correcto y conservación en la integridad de los envases. Cosa distinta en otro tipo de alimentos con procesos de mayor complejidad.

Posteriormente, el sistema HACCP fue recomendado como método de elección para asegurar la inocuidad de alimentos, demostrando su utilidad. En los años 90 se comienza a generalizar su conocimiento en Europa, algunas compañías grandes inician su implementación y dada la exigencia de los mercados cada vez más se pone en práctica su aplicación nivel mundial.

2.2. Generalidades del sistema

La contaminación se da cuando un producto contiene presencia de agentes extraños, los que pueden ser de tipo físicos, biológicos y/o químicos.

Son varias las formas en las que puede contaminarse un producto de consumo humano, como por ejemplo, al entrar en contacto con otro que este contaminado, lo que se denomina contaminación cruzada. También puede darse por una mala manipulación de las materias primas, en distintas de etapas llevadas a cabo durante su producción.

El sistema HACCP es una secuencia de principios lógicos, prácticos, científicos y técnicos que permiten garantizar seguridad en el proceso de manufactura. Tiene un enfoque especial hacia el riesgo o peligros, de forma tal que los minimiza y controla a niveles aceptables o bien los elimina. Esto a lo largo de la cadena productiva, desde las materias primas hasta la distribución.

Con este sistema es posible corregir durante el proceso, a través de la inspección en los denominados puntos críticos de control (PCC), cada uno de ellos puede ser un procedimiento, etapa o fase del proceso que puede controlarse, para minimizar, reducir o bien eliminar el peligro o riesgo, mediante el establecimiento de parámetros.

HACCP no es un sistema de control de calidad, su carácter es preventivo asegurando la manufactura de productos de consumo humano inocuos. Es importante destacar que es específico para cada producto y para cada empresa. Y debe ser realizado por un equipo multidisciplinario.

2.3. Principios del sistema HACCP

El sistema HACCP esta constituido por siete procedimientos secuenciales, los que a continuacion se detallan.

2.3.1. Principio 1: identificación de peligros en cada etapa y establecimiento de medidas para prevenirlos

Se identifican y enlistan los riesgos o peligros evaluando la gravedad de los mismos y su probabilidad de ocurrencia, en cada una de las etapas o fases de la cadena productiva. Identificándose además las medidas preventivas para corregirlos.

Los peligros pueden ser físicos (insectos, cabello, metales), biológicos (agentes patógenos) y químicos (sustancias químicas ajenas al producto), los que pueden presentarse a lo largo de proceso y causar daños en la salud del consumidor en forma inmediata o posterior, por ingestión única o reiterada.

Puede ser necesario aplicar más de una medida para controlar un peligro específico, así mismo es posible que con una medida se pueda controlar más de un peligro.

De ser posible se incluyen evaluaciones experimentales, provenientes de investigaciones sobre procesos relacionados que proporcionen información importante. De ser posible se pueden adicionar datos como por ejemplo:

- Evaluación cualitativa y/o cuantitativa de los peligros.
- Presencia potencial de peligros en materias primas o en productos finales, y la gravedad de sus efectos en la salud.
- Supervivencia o proliferación de microorganismos patógenos involucrados.

- Producción o persistencia de toxinas, productos químicos o agentes físicos.

2.3.2. Principio 2: determinación de Puntos Críticos de Control (PCC)

Los puntos críticos pueden ser procedimientos, etapas o fases del proceso que puede controlarse, para minimizar, reducir o bien eliminar el peligro o riesgo. Estos pueden ser de dos tipos:

- PCC1: en los que es posible asegurar el control del riesgo o peligro.
- PCC2: aquellos que puede reducirse el riesgo o peligro a un nivel considerado mínimo, aunque no es posible asegurar eliminarlo.

En este principio se determinan los puntos críticos sobre los cuales se puede ejercer control sobre los riesgos o peligros identificados y reducir o eliminar la probabilidad de que se presenten.

Cuando se tiene una fase, etapa o procedimiento, existen riesgos o peligros para los que no existe medida preventiva que permita controlarlo, se debe realizar una modificación en el proceso o bien en el producto de tal forma que incluya la medida preventiva correspondiente. Además hay que considerar que es posible controlar más de un peligro en un mismo PCC.

La determinación de los PCC, es una fase importante del HACCP. En esta tarea se utiliza un árbol de decisiones, que permite establecer con facilidad los puntos realmente críticos en el proceso, mediante una serie de preguntas y respuesta. Dicho árbol se aplica sólo a las etapas que representan un peligro significativo de acuerdo con el principio 1.

Para que exista un PCC se requiere simultáneamente la posibilidad de:

- Definir y establecer límites críticos (Principio 3)
- Vigilar efectiva y oportunamente los parámetros de operación en el punto crítico (Principio 4) y
- Aplicar medidas correctivas (Principio 5)

2.3.3. Principio 3: definición de límites críticos para cada PCC

Luego de la determinación de los PCC, se especifican los límite crítico correspondientes a cada uno de ellos; estos son valores indicativos del parámetro vigilado o monitoreado, dentro del cual se encuentran controlados riesgos o peligros potenciales.

Los valores óptimos se obtienen mediante la investigación de riesgos, operaciones, proceso, bibliografía científica y tecnológica especializada, normas, leyes, guías de regulación y experiencia previa de la empresa.

Los límites críticos pueden ser:

- Físicos (color, volumen, peso, apariencia)
- Químicos (pH, humedad relativa)
- Microbiológicos (agentes patógenos, hongos, levaduras)

Dentro de características más importantes que debe cumplir un límite crítico están:

- Fácilmente observables y mensurables.
- Que permita valorar con facilidad y rapidez el nivel de aceptación del elemento objeto de análisis.

2.3.4. Principio 4: establecimiento de procedimientos de monitoreo y/o vigilancia en los PCC

El monitoreo y/o vigilancia es una serie de observaciones y mediciones, que tiene la finalidad de determinar mediante la inspección de los límites críticos, si los PCC se mantienen bajo control.

El diseño de los procedimientos de monitoreo debe hacerse de forma que permita una pronta respuesta, indagar en los datos comportamientos de peligro, tener políticas claras en cuanto qué hacer y quien realizara la ejecución y supervisión.

Se puede utilizar en el control de puntos críticos el análisis estadístico, ya que permite evaluar el proceso y si se cumple con lo esperado, esto a partir de los datos obtenidos en el monitoreo.

2.3.5. Principio 5: definición de acciones correctivas

Una acción correctiva es un procedimiento específico a seguir, para corregir un comportamiento y devolverlo a la normalidad, es decir, cuando un punto crítico se sale de los límites.

El sistema HACCP debe especificar el procedimiento a seguir cuando esto sucede y designar al responsable de aplicar las medidas correctivas. Las se registran, puesto que al ser muy frecuentes, indicaran modificaciones en el proceso o etapa.

2.3.6. Principio 6: establecimiento del sistema de registro y documentación

Como complemento de los principios anteriores resulta necesario tener registro, de las acciones correctivas tomadas, los monitoreos y la frecuencia de los mismos, mantenimiento de equipo. Los registros sirven para mantener un historial de la forma en la que se conduce el sistema HACCP. Estos registros son importantes para la empresa y también para los organismos encargados de la inspección. Lo cual evidencia si se han cumplido los procedimientos correctos, y no solamente el día de inspección.

Los registros utilizados en el Sistema HACCP por lo general son:

- Equipo HACCP: organización, integrantes y sus responsabilidades.
- Descripción del producto y posibles usos.
- Diagrama de flujo del proceso.
- Peligros para cada PCC, en función de las medidas preventivas.
- Registro de monitoreo de los PCC.
- Acciones correctivas en caso de desvíos de límites críticos.
- Registros para verificación del sistema.
- Listas de revisión de auditorías internas, externas y sus modificaciones.

2.3.7. Principio 7: establecimiento de procedimientos de verificación

Se requiere establecer los procedimientos que permitan confirmar, que el sistema HACCP funciona como tal. Lo que se logra analizando objetivamente la información recabada sobre la forma en la que esta funcionando el sistema y si cumple con la garantía en cuanto a la inocuidad de los productos.

El procedimiento de verificación ayuda a retroalimentar e indica si es necesario reajustar el sistema en algún aspecto.

Los procedimientos de verificación deben considerar las siguientes actividades:

- a) Procedimientos técnicos o de investigación científica, para verificar que los límites críticos de los PCC son satisfactorios. Consiste en una revisión de los límites críticos en las operaciones o etapas del proceso, para verificar si estos son adecuados y si controlan los peligros.
- b) Procedimiento de validación del plan, asegura que el sistema HACCP esta funcionando efectivamente. Exámenes de laboratorio pueden ser necesarios para demostrar que el nivel de calidad pretendido, fue alcanzado. Se puede realizar con auditorias internas programadas, auditorias externas contratadas por la empresa o verificaciones gubernamentales que en ocasiones consideran algunos puntos de evaluaciones del sistema.

c) La verificación debe incluir información sobre:

- El sistema HACCP
- Información sobre el procesos
- Identificación del responsables de la administración e implantación
- Registros de monitoreo de los PCC

- Registros de acciones correctivas
- Modificaciones del plan
- Entrenamiento de responsables de monitorear los PCC
- Buenas prácticas de higiene

La verificación puede ser:

- Regular o aleatoria, para asegurar que los PCC están bajo control.
- Para validar las modificaciones al plan original.

2.4. Etapas del sistema HACCP

2.4.1. Selección del equipo HACCP

En esta etapa se conforma el equipo o grupo de personas que va a llevar a cabo el estudio. Es necesario que este sea multidisciplinario, con experiencia y conocimiento sobre el sistema y el proceso.

Las actividades se distribuyen de acuerdo a la especialidad de cada uno de los miembros. Una de las primeras tareas es recolectar información relacionada con el proceso, los riesgos, y otras que el equipo considere adecuadas.

2.4.2. Definir los términos de referencia

En esta etapa se delimita el alcance de aplicación del sistema HACCP; si se trataran los peligros microbiológicos o también incluye químicos y físicos; si es sobre el control de la producción o se extiende a hasta distribución y consumo.

2.4.3. Descripción del producto y el uso esperado

Debe definirse claramente cuál es el producto a estudiar, realizar una descripción completa, sus características, ingredientes, aditivos, información adicional referida a su seguridad y estabilidad. El producto debe definirse incluyendo, al menos, los siguientes parámetros: composición, proceso de fabricación, presentación y formato, tipo de envasado, condiciones de almacenamiento y distribución e instrucciones de uso. Es necesario asegurar una descripción precisa del producto y conocer detalles sobre su composición, proceso y potenciales consumidores.

2.4.4. Elaboración de un diagrama del proceso y chequeo *in situ*

Es necesario examinar minuciosamente el proceso a fin de diseñar un diagrama de flujo que contemple todas las etapas, desde la selección y recepción de materias primas, transformación, envasado, hasta la distribución, venta o degustación por el consumidor final. Cada diagrama de flujos será exclusivo de la industria en cuestión, para cada uno de los procesos o productos que elabore, incluyendo todo tipo de información que resulte necesaria. Han de incluirse parámetros como el tiempo que se emplea en una etapa, la temperatura del medio, el grado de humedad ambiental y las materias primas básicas.

Existe el peligro de realizar diagramas de flujo irreales o no ajustados debidamente a situación de la empresa; para evitarlo debe revisarse contrastar

a pie la planta, todo aquello que previamente se ha diseñado. Comprobando las operaciones de procesado y cada una de sus fases con el fin de determinar cualquier desviación existente con respecto a lo que se ha escrito y corregir los errores que existan.

Las etapas siguientes son los siete principios de HACCP, definidos con anterioridad.

2.5. Prerrequisitos el sistema HACCP

El sistema de control(HACCP) puede realizarse si previamente se han cumplido una serie de requisitos preestablecidos. Uno de los aspectos más importante es la capacitación continua del personal.

Los pre-requisitos son un conjunto de propuestas que no se consideran dentro del sistema de autocontrol HACCP, pero que las empresas deberían ofrecer para la protección sanitaria de los productos.

Los pre-requisitos que exige el sistema son:

- Buenas Prácticas de Manufactura (*GMP*, siglas en Inglés).
- Procedimientos Operacionales de Limpieza y Desinfección (*SSOP'S*, siglas en Inglés)

Las GMP son procesos y procedimientos que controlan las condiciones operacionales dentro de un establecimiento, facilitan la manufactura de

productos inocuos; desarrollan una importante contribución a éste respecto, por lo que un adecuado programa de GMP abre paso a una correcta ejecución de un plan HACCP.

Los SSOP's, si bien son parte integrante de las GMP, requieren ser objeto por separado, de un muy bien documentado programa que contenga elementos claves como:

- Procedimientos de limpieza y desinfección a seguir antes, durante y después de las operaciones.
- Frecuencia para la ejecución de cada procedimiento e identificación del responsable de dirigirlo.
- Vigilancia diaria de la ejecución de los procedimientos.
- Evaluación de la efectividad de los SSOP's y sus procedimientos en la prevención de la contaminación.
- Toma de acciones correctivas cuando se determina que los procedimientos no logran prevenir la contaminación.

2.6. Ventajas del sistema

La implementación del sistema, ofrece ventajas para las empresas, por ejemplo:

- Ofrece un alto nivel de calidad sanitaria de los productos
- Contribuye a consolidar la imagen y credibilidad de la empresa frente a los consumidores y aumenta la competitividad tanto en el mercado interno como en el externo.
- Contribuye a la reducción de costos y a disminuir sustancialmente el reproceso de productos, desperdicio de materia prima, lo que resulta en un aumento de la productividad.
- El personal se involucra en el trabajo y se siente parte de una organización, que tiene una meta común, las personas involucradas pasan a un estado de conciencia, ganando auto confianza y satisfacción en la manufactura de los productos
- Se mejora cumplimiento con los aspectos de regulación que hacen las instituciones gubernamentales, ya que la organización ha resuelto premisas tales como: cumplimiento de buenas prácticas sanitarias y el énfasis en el control del proceso, garantizando la calidad sanitaria, que es el punto de encuentro entre la responsabilidad del gobierno y la industria para proteger a la población del país.

2.7. Dificultades para la implantación del sistema HACCP

- Las creencias y valores arraigados en algunas empresas y personas, constituyen una de las barreras que dificultan el reconocimiento de la importancia de este sistema manteniendo inercias operativas o en algunos casos y políticas corporativas que restan importancia a la garantía de calidad.
- No considerar el costo de implementación del sistema y el tiempo en el que se empiezan a percibir los resultados.
- Las dificultades de identificar correctos puntos críticos de control, pueden aumentar los costos de control y llevar a una falsa seguridad del producto por parte de la empresa y por eso es fundamental que los elaboradores del plan HACCP cuenten con los conocimientos adecuados para realizar un trabajo de calidad.
- La falta de personal capacitado para diseñarlo e implementarlo adecuadamente.

3. ASPECTOS GENERALES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

3.1. Antecedentes históricos

Desde tiempos remotos el hombre fue identificando alimentos, sustancias vegetales, animales y minerales, que al ser ingeridas oralmente o aplicadas al cuerpo en forma de emplastos le ayudaban a curar enfermedades; fué así como surgió la aplicación de la medicina, dando origen a la farmacia.

3.1.1. Evolución y desarrollo de la industria farmacéutica

El desarrollo de la Industria farmacéutica puede dividirse en tres diferentes etapas:

Edad Antigua (4000 a.C. - 476 d.C.): en esta época, los sacerdotes estaban encargados de curar las enfermedades; utilizando conocimientos sobre los recursos naturales que poseían, comprendiendo empíricamente las propiedades de ciertas sustancias.

En el segundo milenio Antes de Cristo (a. de C.), las civilizaciones de Babilonia y Egipto, producen pequeñas tabletas de arcilla. Largos rollos de pergamino son los más antiguos registros farmacéuticos que se conoce y demuestran que estos pueblos ya conocían aunque en forma rudimentaria diversas preparaciones como pócmias, cataplasmas, píldoras, pomadas, colirios e inhalaciones.

Edad Media (476 – 1453): durante el milenio medieval religioso, se utilizó el poder curativo de la fe y la intervención divina. Al correr del tiempo,

aparecieron algunos griegos y romanos cuyos nombres adquirieron fama en el ámbito de la medicina; es justo mencionar a Plinio, Patricio Romano, éste último, autor de un trabajo enciclopédico sobre medicina y farmacia. Galeno, un griego que originó diversas preparaciones de drogas vegetales, mezclando y disolviendo sus ingredientes individuales, a los que llamo “Fórmulas o Preparados Galénicos”.

En el periodo comprendido entre los siglos XV y XVII, el alto costo de las materias primas, la cantidad de operaciones difíciles y laboriosas que era necesario ejecutar para la elaboración de medicamentos, hicieron del farmacéutico un técnico de gran destreza; dándole a la farmacia, reconocimiento como profesión distinta de la medicina. A finales de la edad media, la farmacia se consolidó en forma legal y como profesión independiente.

Edad Moderna (1453 – hasta la actualidad): en 1513 aparecieron libros llamados farmacopeas o recetarios, los cuales surgieron en Alemania; la farmacopea Augustana fue el primer libro oficial de normas que mencionó productos químicos para el uso interno.

A partir del siglo XIX la farmacia sufre nuevas transformaciones que la convierten en un hacer científico; en éste siglo fue muy abundante la publicación de obras, monografías, artículos sobre farmacia, fundándose asociaciones farmacéuticas.

Un importante paso en el desarrollo de la investigación farmacéutica fue dado en Alemania, con el aislamiento de la fenacetina; siguieron a este

descubrimiento, las síntesis del ácido acetil salicílico, conocido mundialmente como Aspirina, posteriormente inicia la era de los antibióticos con el desarrollo de las sulfas en 1923 y el descubrimiento en 1928 de la penicilina por Alexander Fleming, sustancia que fue aislada en la siguiente década por Howard Florey y Ernest Chain, descubrimiento que en 1945 les hizo acreedores al Premio Nobel.

El avance extraordinario de los estudios teóricos de la química y el uso reciente de productos de constitución definida, a medida que se aislaban y descubrían nuevos principios activos de las drogas naturales, alentó a muchos a encarar la fabricación Industrial de los productos químicos, naciendo con ello la industria química farmacéutica, la cual figura actualmente como una de las industrias más importantes a nivel social y económico.

3.2. La industria farmacéutica salvadoreña

3.2.1. Origen de la industria farmacéutica en El Salvador

La historia de la industria farmacéutica salvadoreña, se remonta a épocas muy antiguas, en las que no se puede establecer una fecha que sirva de base para determinar el nacimiento de los conocimientos farmacéuticos indígenas, cuya eficacia se conoce a partir de la llegada de los españoles.

Durante la colonización se dieron muchos acontecimientos, que obligaron a buscar otras fuentes de riquezas además del oro, lo que trajo como

consecuencia que se generará mayor interés en otros productos que se pudieran comercializar en Europa.

En el caso de El Salvador, adquiere especial importancia el enorme valor medicinal que se atribuyó al bálsamo, que se exportaba para el continente europeo.

3.2.2. Evolución y desarrollo de la industria farmacéutica salvadoreña

En 1870 el Dr. Ambrosio Méndez, guatemalteco, radicado en San Salvador, por iniciativa propia fabrica algunos productos farmacéuticos, para el servicio del público; posteriormente algunas farmacias elaboraban y vendían productos comerciales específicos para ciertos síntomas y enfermedades.

Hasta principios del siglo XX, los médicos formulaban sus recetas variándolas de acuerdo a los distintos factores: tipo de enfermedad, evolución, síntomas, edad, entre otras. Las farmacias elaboraban éstos remedios de acuerdo a las fórmulas prescritas por los médicos, dicho procedimiento tenía el mayor porcentaje del trabajo farmacéutico. A partir de ese siglo, comenzaron a surgir medicamentos ya preparados, para las diferentes dolencias; las personas compraban en las farmacias sin prescripción médica y lograban la cura de sus enfermedades y/o dolencias; ocasionando el nacimiento de laboratorios en forma artesanal.

En 1900 se creó la Institución Sanitaria Nacional, bajo el nombre de Consejo Superior de Salubridad, que posteriormente se le llamó Consejo

Superior de Salud Publica (CSSP), conforme a las disposiciones contenidas en el primer código de sanidad del país, decretado por la asamblea legislativa.

En 1902, el danés Andrés Bang y su socio Fielding, fundaron la droguería y farmacia COSMOS, y crearon los primeros establecimientos que rompieron con los esquemas de las boticas de antaño.

En 1927, durante la administración del presidente de la Republica, el Dr. Pió Romero Bosque, se estableció la institución denominada Junta de Química y Farmacia (JQF).

En la década de los cuarenta se inició la preparación y comercialización de ciertas formulaciones simples de recetario médico. Época en la cual surge la necesidad de laboratorios más espaciosos y equipados con tecnología moderna.

Fue durante la década de los 60's cuando el Consejo Superior de Salud Publica, inscribe oficialmente a Laboratorios Bayer de Centroamérica, para ejecutar operaciones en el territorio salvadoreño. Posteriormente a este acontecimiento aparecieron laboratorios Life y Glaxo. Después de ese gran impulso que se le dio a la industria farmacéutica se crearon muchos laboratorios como: Morazán, Lamyl, Falmar, Quifar y Carosa.

Durante la década de los ochenta varios laboratorios iniciaron operaciones, a pesar de las dificultades políticas que vivió El Salvador. En ese

período, se realizaron fuertes inversiones en algunas empresas químico-farmacéuticas ya existentes, con el fin de aumentar su capacidad productiva y calidad de fármacos, lo que favoreció, por la escasez de divisas; la fabricación nacional se expandió compitiendo con industrias internacionales avanzadas.

A pesar que la industrialización farmacéutica es reciente, la investigación científica progresa notablemente empleando los conocimientos mecánicos en forma sistematizada, lo que ha dado como resultado un avanzado desarrollo. En los últimos años, ha experimentado un notable avance, al generar un fuerte impacto en la producción nacional y en el consumo interno de productos. Y a pesar de la fuerte competencia internacional de medicamentos manufacturados por compañías extranjeras; las empresas nacionales a través de los años han experimentado un desarrollo constante.

En la actualidad, la Asociación de Industriales Químico Farmacéutico de El Salvador (INQUIFAR), vela por los intereses de la industria farmacéutica nacional, además de ser una institución que está conformada por el gremio de empresas de mayor representatividad.

3.2.3. Importancia de la industria farmacéutica salvadoreña

La industria farmacéutica de El Salvador es un sector muy dinámico que desempeña un papel esencial en el desarrollo del país; más aún, si se toma en consideración la importancia estratégica de los medicamentos en la preservación de la salud de la población. Más que cualquier otra industria es de vital importancia, ya que está íntimamente relacionada con la vida, salud y bienestar de personas.

Debido al auge de la industria farmacéutica en El Salvador, se han obtenido beneficios de carácter socioeconómicos significativos, como son:

a) **La salud:** es a través de los múltiples medicamentos elaborados por el sector industrial farmacéutico, que las necesidades de salud de la población salvadoreña son satisfechas; es por ello que la responsabilidad del suministro de medicinas a la población recae sobre éstos.

Otro aspecto muy importante es que debido a que los medicamentos son productos que contribuyen al mantenimiento de la salud de la población, su oferta debe ir en función de las necesidades reales y del poder adquisitivo de los consumidores; el costo de productos farmacéuticos importados, en la mayoría de los casos es más alto en comparación con fármacos manufacturados nacionalmente.

b) **Economía:** la trascendencia de la industria farmacéutica en El Salvador puede medirse a partir de:

b.1) Contribución al Producto Interno Bruto (PIB)¹ : El sector farmacéutico ha experimentado incrementos en los niveles de producción, con un crecimiento desde \$103.7 millones en 1994, hasta \$213 millones para el año 2002; año en que representó aproximadamente el 2% del Producto Interno Bruto (Ver Anexos I).

¹ Cámara de Comercio e Industria de El Salvador, 2002. "Estudio de la Oferta y la Demanda de la Industria Farmacéutica"

b.2) **Generación de empleo:** las empresas de este sector industrial dan oportunidad de empleo a miles de salvadoreños; según datos

registrados en INQUIFAR, dicho sector genera más de 10,000 empleos directos y cerca de 35,000 indirectos (Ver Anexo II).

b.3) **Sustitución de importaciones:** En este aspecto el sector farmacéutico cobra importancia debido a las oportunidades que actualmente están experimentando. La mayoría de fármacos que se consumen localmente son manufacturados por laboratorios farmacéuticos salvadoreños, lo que contribuye a minimizar la dependencia de fármacos importados. Con respecto a las materias primas utilizadas, el 90% es de origen extranjero; en la actualidad existen perspectivas muy positivas para la fabricación nacional de algunas de estas materias primas, lo que permitirá adquirirlas con mayor facilidad.

3.3. Clasificación de la industria farmacéutica

Existen diversos puntos de vista que permiten definir la clasificación general de empresas, uno de ellos es por su dimensión o tamaño. La industria farmacéutica, de acuerdo a este criterio, esta conformada por empresas grandes, medianas y pequeñas.

De acuerdo a la Clasificación Industrial Internacional Uniforme (CIIU) de las Naciones Unidas, el sector farmacéutico, pertenece a la industria

manufacturera de productos químicos; en términos específicos la clasificación a la que pertenece es la siguiente:

Gran división: 3, División: 35, Rama: 352, Grupo: 3522 y Actividad: Fabricación de productos farmacéuticos y medicamentos.

3.4. Aspectos legales de la industria farmacéutica

Según la constitución, la salud de los habitantes de la república constituye un bien público; para velar por su conservación y reestablecimiento se han creado organismos encargados de vigilar la salud humana.

En cumplimiento a este mandato, se han creado los siguientes organismos:

- Consejo Superior de la Salud Pública.
- Junta de vigilancia de la profesión Médica.
- Junta de vigilancia de la profesión Químico-Farmacéutica.
- Junta de vigilancia de la profesión Médico-Veterinario.

En El Salvador existen organismos de salud y leyes específicas que regulan la fabricación y comercialización de productos farmacéuticos en todo el territorio nacional. Los organismos con facultades para ejercer las regulaciones legales existentes son:

- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS)
- Consejo Superior de Salud Pública (CSSP)
- Junta de Vigilancia de la Profesión Química-Farmacéutica (JVPQF)

Las atribuciones de estos organismos les permiten autorizar, vigilar y controlar el funcionamiento de los laboratorios farmacéuticos, droguerías, farmacias y demás establecimientos dedicados al servicio y atención de la salud pública.

La inscripción y registro de productos farmacéuticos nacionales e importados, la propaganda que se realiza hacia el público por cualquier forma o medio de publicidad y la venta de medicamentos esta regulada por el CSSP.

Las principales responsabilidades de la JVPQF son:

- Vigilar el ejercicio de la profesión Químico-Farmacéutico y sus respectivas actividades auxiliares.
- Vigilar y controlar el funcionamiento de droguerías, farmacias, laboratorios farmacéuticos, biológicos, clínicos y demás establecimientos dedicados al servicio y atención de la salud pública.

De acuerdo al Código de la JVPQF, un laboratorio farmacéutico para operar legalmente deberá como mínimo cumplir con los siguientes requisitos:

- Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)
- Contar con área de Control de Calidad
- Contar con una farmacopea reconocida oficialmente que sirva de base para el desarrollo de todas las metodologías operacionales.

Con relación a este último requisito; las farmacopeas son libros oficiales propios de cada país, en donde se fijan estándares de calidad de drogas y

medicamentos. Estas proporcionan el detalle para las formulaciones de los mismos; es decir, aporta la metodología operacional para la manufactura de fármacos.

Es necesario mencionar que en El Salvador, no se cuenta con una farmacopea nacional, los laboratorios farmacéuticos locales trabajan con base a reconocidas farmacopeas internacionales, como lo son:

- USD (farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica)
- BP (farmacopea británica)
- EPh (farmacopea europea)

4. INVESTIGACIÓN EXPLORATORIA

Mediante la investigación llevada a cabo, para estudiar el medio en el que se desenvuelven los laboratorios farmacéuticos salvadoreños, se recopiló información sobre aspectos como calidad, producción, demanda, conocimiento del sistema HACCP, importancia del sector, problemática, capacitación del personal, entre otros.

Uno de los objetivos más importantes del estudio fue determinar la línea de producción en la que se tiene la mayoría de problemas y sus posibles causas. Para dirigir el diseño del sistema a un fármaco específico. De la misma manera se conoció la disposición de implementar el sistema, de existir un modelo que se adecue a las necesidades de los laboratorios

Con la información recavada se realizó el análisis de la misma, permitiendo determinar las fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas del sector. Además las causas que originan la producción de fármacos defectuosos.

Se determinó que la línea de tabletas, es donde los laboratorios presentan mayor problema, por lo que se escogió uno de los fármacos elaborados por el laboratorio estudiado. Específicamente el Enalapril Maleato 20 mg., que es un fármaco indicado en padecimiento de hipertensión e insuficiencia cardiaca.

4.1. Metodología de investigación

La investigación se dirigió a laboratorios farmacéuticos, ubicados en el área metropolitana de San Salvador, a fin de conocer la situación actual de los mismos y determinar la necesidad de implementar un sistema HACCP.

4.2. Tipo de estudio

La investigación realizada es de carácter descriptivo, ya que con los datos recopilados es posible observar las condiciones actuales del sector evaluándose una serie de parámetros puntuales con relación a calidad.

4.3. Determinación del universo y establecimiento de la muestra

4.3.1. Determinación del universo

El universo esta constituido por la totalidad de laboratorios farmacéuticos que operan en el área metropolitana de San Salvador, registrados oficialmente en el Consejo Superior de Salud Publica, siendo estos 64 en su totalidad (Ver apéndice A).

4.3.2. Determinación de la muestra

El tipo de técnica estadística a utilizado para determinar la muestra, es el muestreo dirigido o intencional que consiste en seleccionar las unidades elementales de la población, según criterio de quien investiga, las unidades seleccionadas gozan de representatividad y la probabilidad que una unidad elemental sea seleccionada es desconocida; este muestreo es aplicable a estudios pilotos y de sondeo.

Los criterios establecidos para seleccionar a los 28 laboratorios que conformaron la muestra fueron (Ver apéndice B):

- Ubicados en el área metropolitana de San Salvador.
- Dedicados a la Manufactura de fármacos para el consumo humano.
- Disponibilidad y acceso para proporcionar la información solicitada.

4.4. Recopilación de información

La información recopilada proviene de diferentes fuentes y es posible clasificarlas en dos categorías que a continuación se presentan.

4.4.1. Fuentes de información primaria

La información extraída del entorno en el cual se efectuó el estudio, conforma los datos primarios; para la recopilación se utilizó los siguientes métodos:

Entrevista: Se efectuaron entrevistas a profesionales relacionados con la temática, dentro de ellos directivos de laboratorios, de INQUIFARM, de la JVPQF, gerentes de producción y de control de calidad.

Encuesta: Con la que se obtuvo información sobre la situación actual de los laboratorios y la necesidad de diseñar un sistema de prevención de riesgos. Esta se dirigió a los niveles gerenciales de control de calidad y producción en los laboratorios farmacéuticos que conformaron la muestra (Ver apéndice C).

4.4.2. Fuentes de información secundaria

Constituido por el material escrito como los son: documentos y estudios realizados por INQUIFAR, JVQF, CSSP, Cámara de Comercio e Industria de El Salvador, el Banco Central de Reserva y el laboratorio objeto de estudio.

4.5. Conclusión general de la investigación exploratoria

Tomando como referencia la información recopilada mediante la investigación exploratoria se determinó, que la industria farmacéutica ésta conformada por laboratorios de clasificación grande, mediana y pequeña, más del 50% corresponden a la clasificación mediana; el sistema de producción utilizado es por lotes, con base en la planificación de demanda.

La mayor parte de laboratorios manufacturan tres tipos de presentación de fármacos: sólidos, líquidos y semisólidos. Solamente se observó un caso, en el que se dedican exclusivamente a producir líquidos específicamente soluciones inyectables.

La presentación sólida en tabletas posee mayor demanda, siendo a su vez la línea de producción que muestra mayor problema en la manufactura; las causas más comunes por las que se presentan dichos problemas se deben a la carencia ó inadecuado uso de estándares operativos.

La totalidad de laboratorios encuestados disponen de áreas o unidades de Control de Calidad; las normas que utilizan de referencia son farmacopeas internacionales; en su mayoría la utilizan conjuntamente con Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), y aquellos que aun no utilizan estas últimas, se encuentran en un proceso de implementación.

Con relación al sistema HACCP, gran parte de los laboratorios lo conocen, y están en disposición de implementarla; una pequeña cantidad dice

desconocerlo pero tiene nociones del mismo y de existir un modelo de implementación estarían en disposición de adoptarlo.

La mayoría de laboratorios cuentan con programas de capacitación para el personal, en períodos semanal, quincenal, mensual, trimestral, semestral ó anual; el periodo comúnmente utilizado es mensual. Operan en un rango entre 60-80% de su capacidad instalada, debido a que con esto cubren las necesidades demandadas en el mercado. La mayor parte de la producción nacional de fármacos es consumida localmente, un pequeño porcentaje es comercializado en países de Centro y Sur América.

La principal estrategia que utilizan los laboratorios para afrontar la globalización de los mercados es; ofrecer fármacos de calidad a precios bajos. Las expectativas de éstos frente a los Tratados de Libre Comercio son de carácter económico (incremento de ventas, reducción de producto defectuoso), de personal (mano de obra calificada) y de materia prima (rápido acceso).

4.6. Análisis de la información

La investigación de campo, permite conocer las condiciones actuales de los laboratorios farmacéuticos desde diversos puntos de vista. Sin embargo, resulta importante hacer uso de técnicas de Ingeniería, que permitan describir de una manera gráfica, concreta y sencilla, el entorno de operación.

Utilizando la información recopilada es posible encontrar aquellos factores externos e internos que afectan la operación de la industria y describir

las principales causas que contribuyen a que los productos se encuentren fuera de límites especificados. Para este fin se utilizaron dos herramientas o técnicas de Ingeniería, éstas son:

- Análisis FODA
- Diagrama de Ishikawa también llamado Diagrama de causa-efecto

4.6.1. Análisis FODA

Los factores internos que son las fortalezas y debilidades; y los factores externos las oportunidades y amenazas de la industria farmacéutica se muestra a continuación:

a) Fortalezas:

- Amplia gama de productos manufacturados por los laboratorios, para atender el mercado.
- El sector es consciente de la importancia de aplicar programas de capacitación continuamente, lo que hace de manera efectiva en cada uno de los laboratorios.
- Apertura al cambio, con relación a la implementación de mejoras en los sistemas de calidad.
- Las empresas farmacéuticas están asociadas en una gremial, bajo el nombre de INQUIFAR, organismo que vela por los intereses y derechos de los mismos.

b) Debilidades:

- El equipo y maquinaria de los laboratorios se encuentra en la mayoría de los casos son obsoletos con relación a los avances tecnológicos de países desarrollados o en vías de desarrollo.
- Capacidad competitiva insuficiente para afrontar Tratados de Libre Comercio, debido a limitantes económicas, que impiden cumplir requisitos expuestos por reglamentos de territorios extranjeros para ingresar a sus mercados.
- La capacidad instalada de las plantas productoras no es utilizada al máximo, como consecuencia de una demanda insuficiente de fármacos por parte del mercado consumidor.
- Dependencia de los mercados extranjeros en la adquisición de insumos necesarios para manufacturar la cartera de fármacos a escala nacional.

c) Oportunidades:

- Apertura y/o expansión de fármacos manufacturados a escala nacional hacia mercados como Centro América, Sur América y el Caribe.
- Desarrollar empresas dedicadas a elaborar y abastecer insumos utilizados por la industria farmacéutica en los procesos de manufactura.

- Atraer nuevos inversionistas tanto nacionales como internacionales que contribuyan al crecimiento y mejoramiento en las condiciones actuales del sector.

Amenazas:

- Debido a la creciente globalización de las economías, el ingreso de productos farmacéuticos al mercado nacional cada vez es mayor.
- Las empresas locales se encuentran amenazadas en perder clientes, debido a precios más atractivos ofrecidos por distribuidores de productos extranjeros; que pagan bajos impuestos arancelarios.
- Preferencia de fármacos importados por parte del mercado nacional, como consecuencia de una idea preconcebida por parte de los consumidores, de que los productos nacionales son de menor calidad en comparación con los extranjeros.
- La falta de protección por parte del gobierno hacia el sector farmacéutico en los TLC's, coloca a éstos en una posición de desventaja frente a competidores del exterior.

4.6.2. Diagrama causa – efecto

Este se realizó tomando como referencia la información proveniente de la investigación de campo, en el análisis de la producción de fármacos defectuosos y los factores que los originan (Ver apéndice D), los cuales son:

a) **Personal:** las diferentes características o actitudes que presenta el personal involucrado en las diferentes fases del proceso productivo, entre las cuales se pueden mencionar:

- Falta de capacitación
- Actitudes y/o aptitudes
- Estado psicológico

b) **Procedimientos:** Dentro de las actividades relacionadas con los procedimientos operativos, que afectan la calidad del producto terminado se encuentran:

- Falta de procedimientos operativos
- Interpretación inadecuada de procedimientos operativos
- Ajuste inadecuado al entorno

c) **Ambiente:** las condiciones ambientales de la planta de fabricación de fármacos son:

- Control inadecuado de temperatura, presión, humedad relativa.
- Almacenamiento incorrecto.
- Infraestructura.

Monitoreo o inspección: las características en que se efectúa el monitoreo que puede afectar la calidad de los productos son:

- Frecuencia.
- Profundidad del análisis.
- Procesos inadecuados de Inspección.

Maquinaria: dentro de las características del equipo que pueden afectar la calidad de los fármacos, se tienen:

- Obsolescencia.
- Deterioro.
- Ausencia o deficiencia en los programas de calibración.
- Mantenimiento inadecuado.

Materia prima: las propiedades y/o características de los insumos utilizados a lo largo de la cadena productiva de fármacos y que influyen negativamente dando origen a productos defectuosos son:

- Baja calidad.
- Fuera de especificaciones.
- Con fechas de recepción cercanas a su vencimiento.

5. CONDICIONES ACTUALES DEL LABORATORIO ESTUDIADO

5.1. Descripción del laboratorio farmacéutico

El laboratorio estudiado, formula productos farmacéuticos para consumo humano, en las presentaciones de gotas, jarabes, tabletas, cremas y polvos para suspensión, que hacen un total de 57 productos. Utiliza el 80% de su capacidad instalada. Tiene una cobertura de mercado en cuatro zonas: central, metropolitana, oriental y occidental. No cubre mercado fuera del país.

Inicio operaciones en 1991, está registrado ante el Consejo Superior de Salud. Ubicado en el área metropolitana del departamento de San Salvador, El Salvador. Funciona en un edificio de tres plantas posee áreas completamente cerradas e independientes que permiten trabajar simultáneamente, estas han sido adecuadas para la producción de fármacos, siguiendo las especificaciones de Buenas Prácticas de Manufactura. Las que cumple aproximadamente en un 75% según la última inspección realizada; como lo son paredes lisas pintadas con pintura acrílica con ausencia de plomo, control de temperatura a 20 grados celcius y de humedad relativa a 60%, cuenta con aire acondicionado e iluminación adecuada. Cada una de las plantas posee su propio control de energía eléctrica.

5.2. Nómina y dimensiones de las áreas ubicadas en el edificio

El laboratorio funciona en un edificio de tres plantas con un área total de 342 metros cuadrados, dividido en áreas completamente cerradas e independientes y su distribución muestran en la tabla 1.

Tabla I. Nomina y dimensiones de las áreas del laboratorio

Nombre del área	m ²
• <u>Primera planta</u>	
Mantenimiento	12.70
Desmineralizado de agua	10.20
Encelofanadora No. 1	5.58
Encelofanadora No. 2	5.29
Mezclador en V	8.03
Llenado de polvos	4.32
Líquidos	8.10
Fabricación y envasado de líquidos	4.83
Granulados	20.64
Tabletera	3.97
Grageas	8.39
Balanza	3.91
• <u>Segunda planta</u>	
Oficinas	22.10
Balanza	18.05
Investigación	16.40
Microbiología	9.13
Control de Calidad	23.25
Bodega de materias primas	39.50
Bodega de material de empaque	54.25
Bodega de producto a granel	24.62
• <u>Tercera planta</u>	
Área de empaques y enfermería	26.74
Enfermería	<u>12.00</u>
<i>Total</i>	342.00

5.3. Recurso humano

El laboratorio inicio operaciones con 8 empleado, actualmente son 27 de los cuales son 18 mujeres y 9 hombres. Es decir que en su mayoría contrata personal femenino, lo que resulta beneficioso para el país dada la alta tasa de madres solteras.

El personal tiene estabilidad laboral, ya que una de las políticas de la empresa es evitar al máximo el despido de su mano de obra calificada. La empresa paga las prestaciones de ley y tienen además una cooperativa de ahorro y préstamo.

A las instalaciones de producción solamente se permite el acceso del personal con el equipo debido tal como: bata de laboratorio, gorro, mascarilla y zapatos que solamente utilizan dentro del área de producción. Dentro de las instalaciones se cuenta con áreas para que le personal pueda bañarse, vestirse y enfermería.

Se capacita mensualmente al personal sobre calidad, seguridad, higiene, limpieza y temas relacionados con la producción de fármacos.

5.4. Equipo y maquinaria utilizada en la producción de tabletas de Enalapril Maleato

5.4.1. Área de pesado

- Báscula marca Toledo capacidad 500± 0.05 Kg.
- Balanza analítica
- Termómetro
- Higrómetro

5.4.2. Área de producción

Todos equipos utilizados en esta área son de marca Angel Company, fabricados en 1991.

- Horno secador de bandejas, modelo CY-HO-2, serie 80051107
- Mezcladora de un eje, modelo CY- PC-6, serie 80051106
- Molino granulador de húmedos, modelo CY- MG-8, serie 80051103
- Tamiz oscilante, modelo CY- 0C-1, serie 80051108
- Mezcladora en V, modelo CY- V-6, serie 800511007
- Tableteadora

5.4.3. Área de empaque

- Encelofanadora, modelo CY-G-3, serie 80051105

5.4.4. Área de control de calidad

- Potenciómetro
- Balanza analítica
- Espectrofotómetro ultravioleta

6. DESARROLLO DEL SISTEMA HACCP DIRIGIDO AL FÁRMACO DETERMINADO

6.1. Selección del equipo de trabajo

El equipo multidisciplinario a cargo del desarrollo el sistema plan se conformó por seis personas que poseen conocimientos en diferentes aspectos relacionados con la industria farmacéutica, HACCP y sistemas de Control de Calidad. Y las funciones de cada cual se definieron con relación a estos conocimientos (Ver apéndice E). La conformación del equipo se muestra la siguiente tabla.

Tabla II. Equipo de trabajo HACCP

Miembro del equipo puesto o función
Gte. Técnico
Gte. De Control de Calidad
Operario
Coordinadora 1 del diseño
Coordinadora 2 del diseño
Coordinadora 3 del diseño

Desarrollado por: Coordinadoras del plan.

Fecha: agosto/2004.

6.2. Definición de términos de referencia

El diseño del plan HACCP se enfocó al producto tabletas de Enalapril Maleato 20 mg. que es un medicamento indicado en el tratamiento de todos los grados de hipertensión esencial y de hipertensión renovascular. Además se utiliza en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

Se aplicaron los principios del sistema HACCP, en las distintas etapas que conforman el proceso de fabricación y en el se realizó el estudio de los peligros biológicos, químicos y físicos. El proceso comprende desde la recepción de materia prima hasta encajado y ordenado del producto terminado.

6.3. Descripción del producto y uso esperado

El producto farmacéutico para el cual se diseña el plan HACCP se describe en la siguiente tabla.

Tabla III. Descripción del producto

<i>Aspecto</i>	Descripción
Nombre común	Tabletas de Enalapril Maleato 20 mg
Uso del producto	Consumo vía oral, bajo prescripción medica
Tipo de empaque	Primario: sobres de aluminio de 10 unidades Secundario: caja de cartón conteniendo 2 sobres
Periodo de vida útil	2 años a partir de la fecha de fabricación.
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura ambiente en un lugar seco y proteger de luz solar
Puntos de distribución	Farmacias, hospitales y clínicas médicas.
Posibles usuarios o consumidores	Adultos con padecimiento de hipertensión e insuficiencia cardiaca.
Contraindicaciones	Evitar administración durante el embarazo y lactancia materna.
Instrucciones de etiquetado	Consérvese en lugar fresco y seco. Manténgase fuera del alcance de los niños.

**Desarrollado por: Coordinadoras del plan
agosto/2004**

Fecha:

A continuación se presentan las materias primas, materiales de empaque y maquinaria utilizada en la fabricación de tabletas Enalapril Maleato 20 mg. (Ver apéndice F).

Tabla IV. Materias primas, material de empaque y maquinaria

Fabricación de Tabletado de Enalapril Maleato 20mg	
<u>Materias primas</u>	<u>Maquinaria y utensilios</u>
Enalapril Maleato (principio activo)	Área de mezclado
Lactosa monohidratada	Granulador de húmedos
Fécula de maíz	Horno
PVPK 30	Bandejas
Alcohol etílico 90%	Tamices
Estearato de magnesio(lubricante)	Molino oscilante
Talco farmacéutico (lubricante)	Mezclador en V
Explotab (lubricante)	Amasadora
Colorantes: Amarillo #6, rojo #40, azul #2	<u>Área de tableteado</u>
Agua	Tableteadora
<u>Material de empaque</u>	Balanza
Papel de aluminio	Colador
Caja plegadiza	Cuchara Medidora
<u>Área de empaque</u>	
Encelofanadora	
Contenedor	

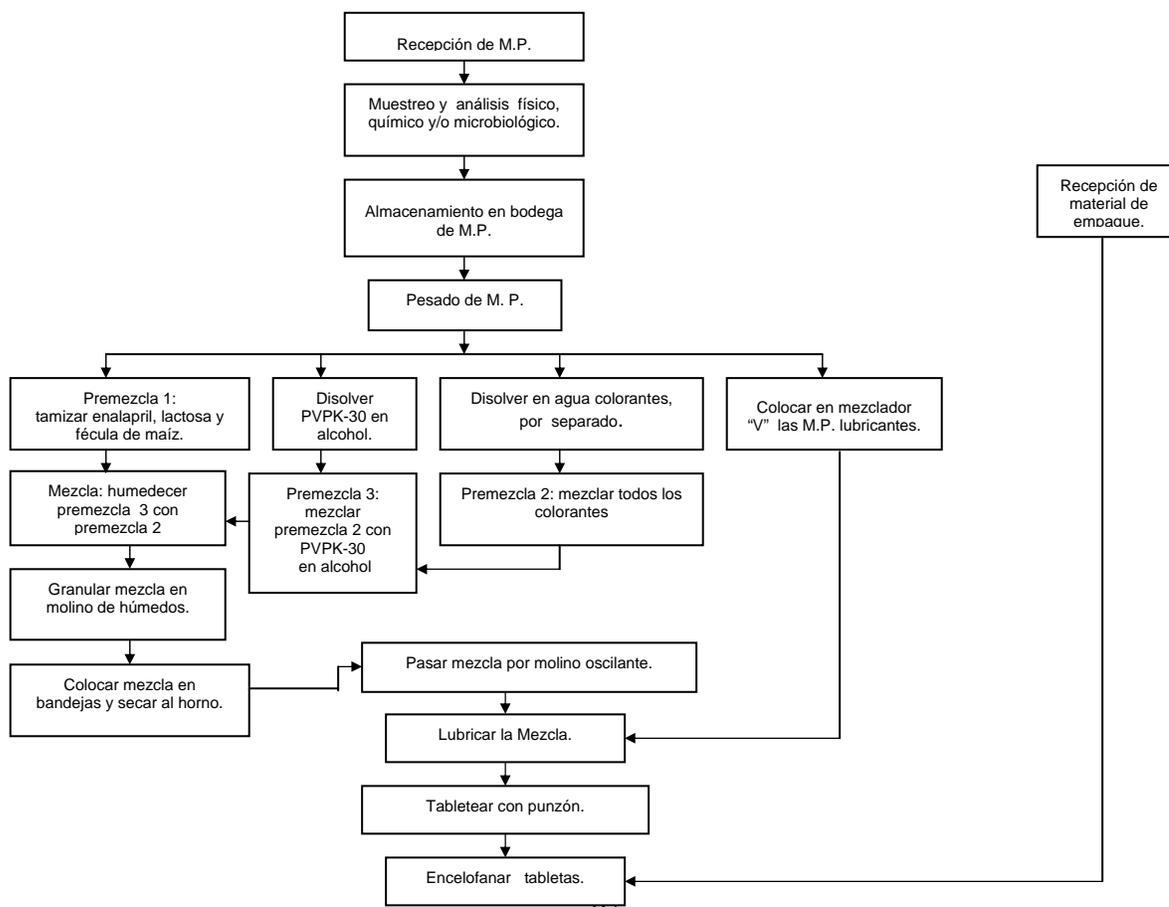
**Desarrollado por: Coordinadoras del plan.
agosto/2004**

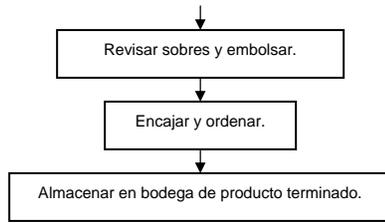
Fecha:

6.4. Elaboración de un diagrama del proceso y chequeo *in situ*

El diagrama de flujo que corresponde al proceso de manufactura se muestra en la figura siguiente.

Figura 1. Diagrama de flujo de proceso productivo del fármaco: tabletas de Enalapril Maleato 20 mg.





El proceso de verificación del diagrama de flujo se realizó en la planta, por los miembros del equipo HACCP, en colaboración con el personal de cada área productiva, donde se confirmó que todas las operaciones fueron correctamente incluidas en cada etapa del proceso.

6.5. Identificación de peligros en cada etapa y establecimiento de medidas para prevenirlos

Una vez desarrolladas las etapas previas, se inicia el análisis de peligros. Este se realiza en cada una de las fases que conforman el proceso productivo, señaladas en el diagrama de flujo.

El análisis de peligros consta de dos etapas fundamentales:

- a) **Identificación de los peligros:** En esta etapa se identifican los peligros a través de la tormenta de ideas (*brainstorming*), se presenta una lista de peligros potenciales identificados para cada fase del proceso, ya sean estos de naturaleza: física, química y/o microbiológica.

- b) **Evaluación de los peligros:** Cada peligro potencial identificado debe ser sometido a una etapa de evaluación, la cual considera el riesgo o probabilidad de ocurrencia y la severidad de las consecuencias potenciales si no se controlan adecuadamente. El proceso de evaluación se llevará a cabo, a través del análisis de una tabla de significancia (Ver anexo III).

6.5.1. Identificación de peligros

Para cualquier proceso productivo, existen principalmente seis factores que afectan o intervienen en la búsqueda de la excelencia en la calidad de los productos, a los que es necesario poner especial atención; éstos se agrupan de la siguiente manera:

- Personal.
- Procedimientos.
- Ambiente.
- Monitoreo o inspección.
- Maquinaria.
- Materias primas.

Tomando en cuenta dichos factores, e inclusive la distribución en planta (Ver anexo IV) se identifican los peligros para el fármaco tabletas de Enalapril Maleato 20 mg., manufacturado en el laboratorio prototipo.

El análisis del proceso, entrevistas con personal operativo, conjuntamente con las visitas técnicas efectuadas al laboratorio, han permitido identificar tres tipos de peligros, de naturaleza química, física y biológica; los cuales se presentan a continuación:

- Peligros Biológicos: Consisten en la presencia de agentes patógenos causantes de enfermedades y que pueden contaminar el fármaco en cualquiera de las fases del proceso de manufactura (Ver apéndice G).

En la tabla siguiente se presentan los microorganismos a los que es susceptible de contaminación de la tabletas de Enalapril Maleato 20 mg, en el proceso productivo con sus correspondientes características de crecimiento.

Tabla V. Características de crecimiento para patógenos asociados al proceso de fabricación de tabletas de Enalapril Maleato 20mg

Agente Patógeno	T° de crecimiento	pH
Salmonella	5-46°C	4.0-9.0
Staphylococcus aureus	6.5-46°C	4.5-9.3
Escherichia coli	10-44.5°C	4.5-9.0
Pseudomona	6-44°C	4.5-9.1

Además de la presencia de agentes patógenos, existen determinaciones microbiológicas que al superar los límites establecidos, se convierten en peligros significativos; en la tabla siguiente se muestra el dato.

Tabla VI. Determinaciones microbiológicas para tabletas de Enalapril Maleato 20mg

Determinación	Limites
Recuento total de bacterias	Menor a 100 ufc/ml ó g.
Recuento total de hongos y levaduras.	Menor a 100 ufc/ml ó g.

- **Peligros químicos:** Los peligros de esta naturaleza resultan de un mal tratamiento de las materias primas, descuidos durante el proceso o actividades propias del mismo; el cual puede referirse desde el exceso de materia prima hasta una contaminación cruzada por inadecuada limpieza del equipo.

En la tabla que aparece a continuación se presenta el detalle de los peligros químicos asociados al producto en estudio.

Tabla VII. Peligros químicos en el proceso de fabricación de tabletas de Enalapril Maleato 20 mg

Factores	Riesgos
Materia prima	Pesticidas
Proceso	Variación en la medida de las materias primas
Mantenimiento del equipo	Residuos de lubricantes

- **Peligros físicos:** causados por la presencia de agentes externos al producto, los cuales resultan de diversas fuentes que muestran en la siguiente tabla.

Tabla VIII: Peligros físicos en el proceso de fabricación de tabletas de Enalapril Maleato 20 mg

Causas	Fuente
Cabellos	Personal operativo
Metal	Tornillos, tuercas
Piedra	Materia prima
Mota o hilos	Paño para limpieza y desinfección

A continuación se presenta una serie de tablas en las que se observan los peligros identificados en las fases del proceso de fabricación de tabletas Enalapril Maleato 20mg, y su correspondiente medida preventiva. Es necesario mencionar que los peligros biológicos, químicos y físicos se abreviaran B, Q y F respectivamente.

Tabla IX. Peligros identificados en la etapa recepción de materia prima

	<i>Peligro</i>	Medida preventiva
B	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de agentes patógenos. - Recuento total de bacterias, hongos y levaduras mayor a límites establecidos 	<ul style="list-style-type: none"> - Exigir certificación y/o pruebas de análisis del proveedor conforme a farmacopea.
Q	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminación cruzada con otros agentes químicos. - M.P. con fecha de vencimiento cercana a la fecha de recepción. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efectuar análisis de comprobación en el laboratorio de C. de C. - Definir políticas que establezcan períodos de vida útil para la M.P. mayor a 3 años a partir de fecha de recepción.
F	Materiales extraños tales como: madera, metal, piedra y cabello.	<ul style="list-style-type: none"> - Efectuar análisis de comprobación en el laboratorio de C. de C.

Tabla X. Peligros identificados en la etapa almacenado de materia prima

	Peligro	Medida preventiva.
B	- Crecimiento de agentes patógenos; bacterias y hongos.	<ul style="list-style-type: none"> - Condiciones adecuadas de almacenaje (T^o, humedad, protección de luz solar). - Efectuar reanálisis en las M.P. periódicamente.
Q	- Contaminación cruzada con pesticidas.	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar pesticidas inofensivos a la salud y asegurar correcto cierre de contenedores de la M.P. - Efectuar fumigaciones en periodos de vacación
F	- Ninguno	

Tabla XI. Peligros identificados en la etapa pesado de materia prima

	Peligro	Medida preventiva
B	–Contaminación con agentes patógenos.	<ul style="list-style-type: none"> – Uso de vestimenta obligatoria y buenas practicas de higiene personal. – Limpieza y desinfección de área y equipo de trabajo. – Procurar flujo continuo en el proceso. – Evitar entrar y salir continuamente del área cuando se efectúe pesado.
Q	<ul style="list-style-type: none"> –Medición incorrecta. –Contaminación cruzada. 	<ul style="list-style-type: none"> – Aplicar programas periódicos de calibración de básculas y balanzas. – Capacitación del personal a cargo. – Efectuar pesado individual de cada M.P.
F	– Presencia de partículas de polvo suspendidas e hilos.	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar un sistema de extracción de aire. – Usar paños de limpieza adecuados que no desprendan mota, con ruedo en los bordes.

Tabla XII. Peligros identificados en etapa preparación de premezcla 1

	<i>Peligro</i>	Medida preventiva
B	– Contaminación con agentes patógenos.	– Buenas prácticas de higiene personal y uso de vestimenta apropiada.
Q	– Contaminación cruzada	–Correcto cumplimiento de Procedimientos Operacionales de Limpieza y Desinfección (SSOP'S, siglas en ingles). –Capacitación continua del personal.
F	– Presencia de hilos y/o partículas de polvo.	–Utilizar sistema de extracción de aire. –Usar paños de limpieza adecuados que no desprendan mota, con ruedo en los bordes.

Tabla XIII. Peligros identificados en la etapa preparación de premezcla 2

	Peligro	Medida preventiva
B	– Contaminación con agentes patógenos	– Vestimenta adecuada y aplicar buenas practicas de higiene personal.
Q	– Presencia de metales pesados y/o sales.	– Efectuar análisis completo de calidad en el agua. – Mantenimiento periódico del desmineralizador.
F	– Presencia de hilos y/o partículas de polvo.	– Utilizar sistema de extracción de aire. – Usar paños de limpieza adecuados que no desprendan mota, con ruedo en los bordes.

Tabla XIV. Peligros identificados en la etapa preparación de premezcla 3

	Peligro	Medida preventiva
B	–Ninguno.	
Q	–Contaminación cruzada.	<ul style="list-style-type: none"> – Correcto cumplimiento de SSOP`S. – Capacitación periódica del personal.
F	–Presencia de hilos y/o partículas de polvo	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar sistema de extracción de aire. – Usar paños de limpieza adecuados que no desprendan mota, con ruedo en los bordes.

Tabla XV. Peligros identificados en la etapa mezclar y amasar premezclas 1 y 3 para formar la mezcla

	Peligro	Medida preventiva
B	– Contaminación con agentes patógenos.	– Buenas prácticas de higiene personal y uso de vestimenta apropiada
Q	– Contaminación cruzada con lubricante o residuos de otras materias primas.	<ul style="list-style-type: none"> – Correcto cumplimiento de SSOP`S. – Capacitación periódica del personal.

		<ul style="list-style-type: none"> – Inspección del adecuado ensamble y estado de la maquinaria y/o equipo.
F	<ul style="list-style-type: none"> – Presencia de hilos y/o partículas de polvo 	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar sistema de extracción de aire. – Usar paños de limpieza adecuados que no desprendan mota, con ruedo en los bordes.

Tabla XVI. Peligros identificados en la etapa granular la mezcla

	Peligro	Medida preventiva
B	<ul style="list-style-type: none"> – Contaminación con agentes patógenos. 	<ul style="list-style-type: none"> – Buenas prácticas de higiene personal y uso de vestimenta apropiada.
Q	<ul style="list-style-type: none"> – Contaminación cruzada con lubricante o residuos de otras materias primas. 	<ul style="list-style-type: none"> – Correcto cumplimiento de SSOP`S. – Capacitación periódica del personal. – Inspección del adecuado ensamble y estado de la maquinaria y/o equipo.
F	<ul style="list-style-type: none"> – Presencia de hilos y/o partículas de polvo 	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar sistema de extracción de aire. – Usar paños de limpieza adecuados que no desprendan mota, con ruedo en los bordes.

Tabla XVII. Peligros identificados en la etapa secar la mezcla

	Peligro	<i>Medida preventiva</i>
--	----------------	--------------------------

B	<ul style="list-style-type: none"> – Contaminación con agentes patógenos debido a la humedad 	<ul style="list-style-type: none"> – Especificar cantidad de mezcla por bandeja en el horno secador. – Mantenimiento periódico de maquinaria y equipo. – Definir claramente en la técnica de elaboración el tiempo y T° de exposición de la mezcla en el horno. – Usar balanza medidora de humedad en la mezcla.
Q	<ul style="list-style-type: none"> – Sobre calentamiento 	<ul style="list-style-type: none"> – Capacitación periódica del personal. – Especificar tiempo y T° en horno. – Mantenimiento periódico de maquinaria y equipo.
F	<ul style="list-style-type: none"> – Presencia de hilos y/o partículas de polvo 	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar sistema de extracción de aire. – Usar paños de limpieza adecuados que no desprendan mota, con ruedo en los bordes.

Tabla XVIII. Peligros identificados en la etapa moler la mezcla seca

	Peligro	<i>Medida preventiva</i>
B	<ul style="list-style-type: none"> – Contaminación con agentes patógenos 	<ul style="list-style-type: none"> – Higiene personal y uso de vestimenta apropiada.
Q	<ul style="list-style-type: none"> – Presencia de hilos y/o partículas de polvo 	<ul style="list-style-type: none"> – Capacitación periódica del personal. – Inspección del adecuado ensamble y estado de maquinaria y/o equipo. – Cumplimientos de SSOP'S.

F	– Presencia de hilos y/o partículas de polvo	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar sistema de extracción de aire. – Usar paños de limpieza adecuados que no desprendan mota, con ruedo en los bordes.
---	--	--

Tabla XIX. Peligros identificados en la etapa lubricar la mezcla

	<i>Peligro</i>	<i>Medida preventiva</i>
B	– Contaminación con agentes patógenos.	– Buenas prácticas de higiene personal y uso de vestimenta apropiada.
Q	– Contaminación cruzada con materias primas residuales.	<ul style="list-style-type: none"> – Correcto cumplimiento de SSOP`S. – Capacitación y concienciación periódica del personal.
F	– Presencia de hilos y/o partículas de polvo	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar sistema de extracción de aire. – Usar paños de limpieza adecuados que no desprendan mota, con ruedo en los bordes.

Tabla XX. Peligros identificados en la etapa tabletear

	Peligro	Medida preventiva
B	– Contaminación con agentes patógenos.	– Buenas prácticas de higiene personal y uso de vestimenta apropiada.
Q	– Contaminación cruzada con materia prima residual	– Correcto cumplimiento de SSOP`S.
F	– Ninguno	– Capacitación periódica del personal

Tabla XXI. Peligros identificados en la etapa encelofanar

	Peligro	Medida Preventiva
B	– Contaminación con agentes patógenos.	– Higiene personal y vestimenta apropiada
Q	– Contaminación cruzada con materias primas residuales.	– Correcto cumplimiento de SSOP'S. – Capacitación y periódica del personal
F	– Sellado incorrecto	– Programa de mantenimiento periódico de maquinaria y/o equipo.

Tabla XXII. Peligros identificados en la etapa encajar y ordenar

	Peligro	Medida Preventiva
B	– Ninguno.	
Q	– Ninguno.	

F	– Empaque equivocado	<ul style="list-style-type: none"> – Capacitación del personal. – Correcta y visible identificación del material de empaque. – Orden en el área de empaque, bodega de producto terminado y a granel.
---	----------------------	---

6.5.2. Evaluación de los peligros identificados por fases del proceso

Seguidamente se muestran una serie de tablas que presentan la evaluación de los peligros identificados para las etapas fases del proceso de fabricación de tabletas Enalapril Maleato 20mg y se determina si estos son o no significativos y la base de la decisión

Tabla XXIII: Evaluación de los peligros identificados en la etapa recepción de materia prima

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		

<ul style="list-style-type: none"> - Contaminación cruzada con otros agentes químicos. - M.P. con fecha de vencimiento cercana a la fecha de recepción. 	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de agentes patógenos. - Recuento total de bacteria, levaduras y hongos mayor a los límites establecidos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Materias extrañas: madera, metales, piedras, cabellos.
¿Representa un peligro significativo?		
No	No	Sí
¿Cuál es la base de su decisión?		
<ul style="list-style-type: none"> - El laboratorio exige análisis de M.P. acorde con farmacopeas. - Cuenta con políticas que definen periodos de vida útil para M.P. mayor de tres años, a partir de la fecha de recepción. 	<ul style="list-style-type: none"> - Existe certificación por parte del proveedor. - Los registros no demuestran la ocurrencia de dicho riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> -No existen medios a través de los cuales el proveedor garantice la ausencia de los mismos, generados por un mal procedimiento.
¿Qué medidas preventivas pueden aplicarse?		
		<ul style="list-style-type: none"> - Inspección visual y análisis de propiedades físicas por parte del dpto. de Control de Calidad.

Tabla XXIV. Evaluación de los peligros identificados en la etapa almacenado de materia prima

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
<ul style="list-style-type: none"> - Contaminación cruzada con pesticidas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Crecimiento de agentes patógenos, bacterias y hongos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ninguno.
¿Representa un peligro significativo?		
No	Sí	
¿Cuál es la base de su decisión?		

<ul style="list-style-type: none"> - La mayoría de contenedores poseen cierres adecuados. - Las fumigaciones se efectúan en fines de semana o periodos de vacación. - Los pesticidas utilizados no son nocivos para la salud humana. 	<ul style="list-style-type: none"> - Por condiciones de manipulación incorrectas y ambiente inadecuado. - La M.P. permanece por largos periodos de tiempo en bodega. 	
¿Qué medidas preventivas pueden aplicarse?		
	<ul style="list-style-type: none"> - Capacitación periódica al personal. - Almacenar la M.P. de acuerdo a sus propiedades y/o características. - Efectuar reanálisis de las M.P. periódicamente. 	

Tabla XXV. Evaluación de los peligros identificados en la etapa pesado de materia prima

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
<ul style="list-style-type: none"> - Medición Incorrecta. - Contaminación cruzada con otras 	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminación con agentes patógenos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de partículas de polvo suspendidas e hilos.

M.P.		
¿Representa un peligro significativo?		
Sí	Sí	Sí
¿Cuál es la base de su decisión?		
<ul style="list-style-type: none"> - Los procedimientos de calibración no son ejecutados periódicamente. - El operario entra y sale del área de trabajo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incompleta vestimenta en el área de trabajo. - El operario entra y sale del área. 	<ul style="list-style-type: none"> - No se utiliza el extractor de aire. - La puerta permanece abierta cuando se efectúa el pesado. - Incumplimiento de los SSOP'S.
¿Qué medidas preventivas pueden aplicarse?		
<ul style="list-style-type: none"> - Estricto cumplimiento de los programas de calibración. - Permanencia en el área de trabajo del operario mientras se efectúe el pesado. - Capacitación periódica del personal a cargo. - Efectuar pesado individual de cada M.P. 	<ul style="list-style-type: none"> - Capacitación periódica al personal con relación al compromiso con la calidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mantener accesos cerrados en el área de pesado. - Utilizar sistema de extracción de aire. - Cumplimiento de los SSOP`S.

Tabla XXVI. Evaluación de los peligros identificados en la etapa del preparación de premezcla 1

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
– Contaminación cruzada.	– Contaminación con agentes patógenos.	– Presencia de hilos y/o partículas de polvo suspendidas.
¿Representa un peligro significativo?		
No	Sí	Sí
¿Cuál es la base de su decisión?		
<ul style="list-style-type: none"> – Los equipos son desinfectados con alcohol 90°. – La maquinaria es de acero inoxidable, fácil de limpiar. 	<ul style="list-style-type: none"> – Incompleta vestimenta en el área de trabajo. – Incumplimiento de los SSOP'S. 	<ul style="list-style-type: none"> – Falta de extractor de aire. – El equipo aledaño al proceso no es limpiado adecuadamente. – Los paños utilizados para limpiar equipo no poseen ruedo en sus bordes.
¿Qué medidas preventivas pueden aplicarse?		
	<ul style="list-style-type: none"> – Capacitación periódica al personal con relación al compromiso con la calidad. – Supervisión continua en el cumplimiento de los SSOP'S. 	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar sistema de extracción de aire. – Ejecutar correctamente los SSOP'S.

Tabla XXVII. Evaluación de los peligros identificados en la etapa preparación de premezcla 2

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
– Presencia de metales pesados y/o sales.	– Contaminación con agentes patógenos.	– Presencia de hilos y/o partículas de polvo.
¿Representa un peligro significativo?		
No	Sí	Sí
¿Cuál es la base de su decisión?		
– El agua utilizada en el proceso es desmineralizada y se efectúa análisis del agua previo a ser utilizada en el proceso.	– Incompleta vestimenta en el área de trabajo. – Incumplimientos de los SSOP'S.	– Falta del extractor de aire. – El equipo aledaño al proceso no es limpiado adecuadamente. – Los paños utilizados para limpiar equipo no poseen ruedo en sus bordes.
¿Qué medidas preventivas pueden aplicarse?		
	– Capacitación periódica al personal con relación al compromiso con la calidad.	– Utilizar un sistema de extracción de aire. – Ejecutar correctamente los SSOP'S.

Tabla XXVIII. Evaluación de los peligros identificados en la etapa preparación de premezcla 3

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
<ul style="list-style-type: none"> - Contaminación cruzada por residuos de M.P. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ninguno 	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de hilos y/o partículas de polvo.
¿Representa un peligro significativo?		
No		Sí
¿Cuál es la base de su decisión?		
<ul style="list-style-type: none"> - Los equipos son desinfectados con alcohol 90°. - La maquinaria es de acero inoxidable, fácil de limpiar. 		<ul style="list-style-type: none"> - Falta de extractor de aire. - El equipo aledaño al proceso no es limpiado adecuadamente. - Los paños utilizados para limpiar equipo no poseen ruedo en sus bordes.
¿Qué medidas preventivas pueden aplicarse?		
		<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar un sistema de extracción de aire. - Ejecutar correctamente los SSOP's.

Tabla XXIX. Evaluación de los peligros identificados en la etapa mezclar y amasar premezclas 1 y 3 para formar la mezcla

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
– Contaminación cruzada con residuos de M.P. ó lubricantes.	– Contaminación con agentes patógenos.	– Presencia de hilos y/o partículas de polvo.
¿Representa un peligro significativo?		
No	No	Sí
¿Cuál es la base de su decisión?		
<ul style="list-style-type: none"> – Se efectúan programas de mantenimiento adecuados al equipo y maquinaria, incluyendo actividades de lubricación. – La maquinaria es de acero inoxidable y desinfectado con alcohol 90°. 	<ul style="list-style-type: none"> – El alcohol es un eficaz bactericida, los agentes patógenos desaparecerán al hacer contacto con el alcohol en la mezcla. 	<ul style="list-style-type: none"> – Falta de extractor de aire. – El equipo aledaño al proceso no es limpiado adecuadamente. – Los paños utilizados para limpiar equipo no poseen ruedo en sus bordes.
¿Qué medidas preventivas pueden aplicarse?		
		<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar un sistema de extracción de aire. – Ejecutar correctamente los SSOP'S.

Tabla XXX. Evaluación de los peligros identificados en la etapa granular la mezcla

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
<ul style="list-style-type: none"> - Contaminación cruzada con lubricantes o residuos de otras M.P. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminación con agentes patógenos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de materias extrañas: hilo y/o partículas de polvo.
¿Representa un peligro significativo?		
No	No	Sí
¿Cuál es la base de su decisión?		
<ul style="list-style-type: none"> - Se efectúan programas de mantenimiento adecuados al equipo y maquinaria, incluyendo actividades de lubricación. - El equipo es de acero inoxidable y la desinfección se efectúa con alcohol 90°. 	<ul style="list-style-type: none"> - Debido al alto grado de concentración del alcohol utilizado, éste funciona eficazmente como bactericida. 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de extractor de aire. - El equipo aledaño al proceso no es limpiado adecuadamente. - Los paños utilizados para limpiar equipo no poseen ruedo en sus bordes.

¿Qué medidas preventivas pueden aplicarse?		
		<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar sistema de extracción de aire. - Ejecutar correctamente los SSOP'S.

Tabla XXXI. Evaluación de los peligros identificados en la etapa secar la mezcla

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
- Sobrecalentamiento de la mezcla.	- Crecimiento de agentes patógenos debido a la humedad.	- Ninguno
¿Representa un peligro significativo?		
No	Sí	
¿Cuál es la base de su decisión?		
<ul style="list-style-type: none"> - Se cuenta con alarma para ser programada, y alertar cuando el tiempo en el horno ha terminado. - El mantenimiento del equipo es periódico. 	<ul style="list-style-type: none"> - No existe medidor de humedad en la mezcla, ésta actividad se realiza basados en la experiencia del operario. 	
¿Qué medidas preventivas pueden aplicarse?		

	<ul style="list-style-type: none"> - Especificar cantidad de mezcla por bandeja en el horno secador. - Mantenimiento periódico de maquinaria y/o equipo. - Definir claramente en la técnica de elaboración el tiempo y T° de exposición de la mezcla en el horno. - Usar balanza medidora de humedad. 	
--	---	--

Tabla XXXII. Evaluación de los peligros identificados en la etapa moler la mezcla

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
- Contaminación cruzada con lubricantes y/o M.P. residual.	- Contaminación con agentes patógenos.	- Presencia de hilos y/o partículas de polvo.
¿Representa un peligro significativo?		
No	Sí	Sí
¿Cuál es la base de su decisión?		

<ul style="list-style-type: none"> - El equipo es desinfectado con alcohol 90°. - La maquinaria es de acero inoxidable. - Se efectúan programas de mantenimiento adecuados al equipo y/o maquinaria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incompleta vestimenta en el área de trabajo. - Incumplimientos de los SSOP'S. 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de extractor de aire. - El equipo aledaño al proceso no es limpiado adecuadamente. - Los paños utilizados para limpiar equipo no poseen ruedo en sus bordes.
¿Qué medidas preventivas pueden aplicarse?		
	<ul style="list-style-type: none"> - Capacitación periódica al personal en relación a su compromiso con la calidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar el sistema de extracción de aire. - Ejecutar correctamente las acciones de SSOP'S

Tabla XXXIII. Evaluación de los peligros identificados en la etapa lubricar la mezcla

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
<ul style="list-style-type: none"> - Contaminación cruzada con residuos 	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminación con agentes patógenos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de hilos y/o partículas de

de M.P.		polvo.
¿Representa un peligro significativo?		
No	Sí	Sí
¿Cuál es la base de su decisión?		
<ul style="list-style-type: none"> - El equipo es desinfectado con alcohol 90°. - La maquinaria es de acero inoxidable. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incompleta vestimenta en el área de trabajo. - Acciones inadecuadas de higiene personal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta del extractor de aire. - El equipo aledaño al proceso no es limpiado adecuadamente. - Los paños utilizados para limpiar equipo no poseen ruedo en sus bordes.
¿Qué medidas preventivas pueden aplicarse?		
	<ul style="list-style-type: none"> - Capacitación periódica al personal en relación a su compromiso con la calidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar sistema de extracción de aire. - Ejecutar correctamente las acciones de SSOP's

Tabla XXXIV. Evaluación de los peligros identificados en la etapa tabletear

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
– Contaminación cruzada con residuos de otras materias primas.	– Contaminación con agentes patógenos.	– Ninguno
¿Representa un peligro significativo?		
No	No	
¿Cuál es la base de su decisión?		
– El equipo es de acero inoxidable. – Las piezas de la maq. son desmontadas para limpiarlas y desinfectarlas con alcohol 90°.	– No existe interacción directa del operario con la materia prima por largos periodos de tiempo.	

Tabla XXXV. Evaluación de los peligros identificados en la etapa encelofanar

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
– Contaminación cruzada con M.P. residual.	– Contaminación con agentes patógenos.	– Sellado incorrecto.
¿Representa un peligro significativo?		
No	No	No
¿Cuál es la base de su decisión?		
– Por su forma sólida el manejo de las tabletas es más fácil, disminuyendo la posibilidad de contaminación con M.P. residual. – El equipo es de acero inoxidable. – Las piezas de la maquinaria son desmontadas para	– No existe un contacto directo del operario con la tableta.	– El equipo recibe mantenimiento periódico. – El operario esta atento a los fallos de la maquinaria.

limpiarlas y desinfectarlas con alcohol 90°.		
--	--	--

Tabla XXXVI. Evaluación de los peligros identificados en la etapa encajar y ordenar

Peligro químico	Peligro biológico	Peligro físico
Lista de peligros:		
– Ninguno	– Ninguno	– Empaque equivocado.
¿Representa un peligro significativo?		
		No
¿Cuál es la base de su decisión?		
		<ul style="list-style-type: none"> – Existe una correcta y visible identificación de los materiales. – Orden en el área de empaque, bodega de producto terminado y a granel.

6.6. Determinación los Puntos Críticos de Control (PCC)

Luego del análisis de peligros, se procede a la determinación de los puntos críticos de control, utilizando un diagrama de árbol de decisiones (Ver anexo v). En las tablas que aparecen a continuación se muestran los peligros identificados que representan un peligro significativo y se determina si estos son críticos o no.

Tabla XXXVII. Determinación de PCC en la etapa recepción de materia prima para el peligro físico

Peligro físico	Materias extrañas: madera, metales, piedras y/o cabello.
Medidas preventivas	Inspección visual y análisis de las propiedades físicas de por parte del departamento de Control de Calidad.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si.
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No.
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	No.
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No.
¿Por qué?	Aunque existen medidas preventivas que disminuyan la incidencia de objetos extraños en la M.P. no es posible garantizar completamente la no presencia del mismo; sin embargo, la etapa de tamizado eliminaría el riesgo que el producto final incluya materias extrañas.

Figura 2. Resultados del análisis de riesgos para la etapa de recepción de materia prima

Biológicos	Químicos	Físicos
<input type="checkbox"/> PCC:	<input type="checkbox"/> PCC:	<input type="checkbox"/> PCC:
<input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC

Tabla XXXVIII. Determinación de PCC en la etapa almacenado de la materia prima, para el peligro biológico

Peligro biológico	Crecimiento de agentes patógenos, bacterias y hongos.
Medidas preventivas	<ul style="list-style-type: none"> – Almacenar la M.P. de acuerdo a sus propiedades y/o características – Efectuar reanálisis de materias primas periódicamente – Capacitación periódica del personal a cargo
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si.
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	Si.
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	Si.
¿Por qué?	Debido a que la mayoría de M.P. permanece largos periodos de tiempo en bodega, es necesario asegurar condiciones adecuadas en el ambiente, que permitan la conservación de los mismos, y así evitar desde el inicio del proceso productivo contaminación con agentes patógenos.

Figura 3. Resultados del análisis de riesgos para la etapa de almacenado de materia prima

Biológicos	Químicos	Físicos
<input checked="" type="checkbox"/> PCC: 01B <input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> PCC: <input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> PCC: <input type="checkbox"/> NO ES PCC

Tabla XXXIX. Determinación de PCC en la etapa pesado de materias primas para el peligro químico

Peligro químico	<ul style="list-style-type: none"> – Medición incorrecta – Contaminación cruzada con otras M.P.
Medidas preventivas	<ul style="list-style-type: none"> – Estricto cumplimiento de los programas de calibración. – Permanencia en el área de trabajo del operario mientras se efectuó el pesado. – Efectuar pesado individual de cada M.P. – Capacitación periódica del personal a cargo.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si.
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	Si.

¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	Si.
¿Por qué?	La M. P. utilizada en el proceso productivo debe ser medida en las cantidades precisas, puesto que valores incorrectos e incluso una contaminación cruzada generarían alteración en el nivel de efectividad del fármaco, y llegar a ser nocivos para la salud de los consumidores, el control a niveles aceptables se encuentra en la aplicación de las medidas preventivas propuestas.

Tabla XXXX. Determinación de PCC en la etapa pesado de materias primas para el peligro biológico

Peligro biológico	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminación con agentes patógenos. - Medición Incorrecta.
Medidas preventivas	Capacitación periódica al personal con relación al compromiso con la calidad.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No

¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	Si
¿Una fase posterior del proceso eliminará el riesgo o peligro identificado o reducirá la probabilidad de que ocurra hasta un nivel aceptable?	Si
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No
¿Por qué?	Aunque en esta etapa se cuenta con medidas preventivas, no se puede asegurar la no contaminación del ambiente (aire en el área) el cual puede acarrear contaminantes, pero existe la disminución del mismo por medio de la etapa posterior: secado de la mezcla.

Tabla XXXXI. Determinación de PCC en la etapa pesado de materias primas para el peligro físico

Peligro físico	Presencia de hilo y/o partículas de polvo suspendidas.
Medidas preventivas	– Utilizar un sistema de extracción de

	aire. – Ejecutar correctamente los SSOP'S.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	No
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No
¿Por qué?	No es posible asegurar al 100% la no contaminación con el ambiente debido a las partículas de polvo suspendidas; en esta etapa, aunque el peligro no da paso a que se produzca contaminación a niveles inaceptable(no es de carácter crítico).

Figura 4. Resultados del análisis de riesgos para la etapa de pesado de materia prima

Biológicos	Químicos	Físicos
<input type="checkbox"/> PCC: <input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC	<input checked="" type="checkbox"/> PCC: 01Q <input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> PCC: <input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC

Tabla XXXXII. Determinación de PCC en la etapa del proceso preparación de premezcla 1 para el peligro biológico

Peligro biológico	Contaminación con agentes patógenos.
Medidas preventivas	<ul style="list-style-type: none"> – Capacitación periódica al personal con relación al compromiso con la calidad. – Supervisión continua en el cumplimiento de los SSOP'S.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	Si
¿Una fase posterior del proceso eliminará el riesgo o peligro identificado o reducirá la probabilidad de que ocurra hasta un nivel aceptable?	Si
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No
¿Por qué?	Aunque en esta etapa se cuenta con medidas preventivas, no se puede asegurar la o contaminación por parte del ambiente (aire en el área) el cual puede acarrear contaminantes, pero existe la disminución del mismo por medio de la etapa posterior: secado de la mezcla.

Tabla XXXIII. Determinación de PCC en la etapa del proceso preparación de premezcla 1 para el peligro físico

Peligro físico	Presencia de hilo y/o partículas de polvo suspendidas.
Medidas preventivas	– Utilizar un sistema de extracción de aire. – Ejecutar correctamente los SSOP'S.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si.
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No.
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	No.
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No.
¿Por qué?	No es posible asegurar al 100% la no contaminación con el ambiente debido a las partículas de polvo suspendidas; en esta etapa, aunque el peligro no da paso a que se produzca contaminación a niveles inaceptable(no es de carácter crítico).

Figura 5. Resultados del análisis de riesgos para la etapa de preparación de premezcla 1

Biológicos	Químicos	Físicos
-------------------	-----------------	----------------

<input type="checkbox"/> PCC: <input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> PCC: <input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> PCC: <input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC
--	---	--

Tabla XXXIV. Determinación de PCC en la etapa del proceso preparación de premezcla 2 para el peligro biológico

Peligro biológico	Contaminación con agentes patógenos.
Medidas preventivas:	Capacitación periódica al personal con relación al compromiso con la calidad.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si.
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No.
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	Si.
¿Una fase posterior del proceso eliminará el riesgo o peligro identificado o reducirá la probabilidad de que ocurra hasta un nivel aceptable?	Si.
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No.
¿Por qué?	Aunque en esta etapa se cuenta con medidas preventivas, no se puede asegurar la no contaminación por parte del ambiente (aire en el área) el cual puede acarrear contaminantes, pero existe la disminución del mismo por

	medio de la etapa posterior: secado de la mezcla.
--	---

Tabla XXXV. Determinación de PCC en la etapa del proceso preparación de premezcla 2 para el peligro físico

Peligro físico	Presencia de hilo y/o partículas de polvo suspendidas.
Medidas preventivas	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar un sistema de extracción de aire. – Ejecutar correctamente los SSOP'S.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si.
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No.
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	No.
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No.
¿Por qué?	No es posible asegurar al 100% la no contaminación con el ambiente debido a las partículas de polvo suspendidas; en esta etapa, aunque el peligro no da paso a que se produzca contaminación a niveles

	inaceptable(no es de carácter crítico).
--	---

Figura 6. Resultados del análisis de riesgos para la etapa de preparación de premezcla 2

Biológicos	Químicos	Físicos
<input type="checkbox"/> PCC: <input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> PCC: <input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> PCC: <input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC

Tabla XXXXVI. Determinación de PCC en la etapa del proceso preparación de premezcla 3 para el peligro físico

Peligro físico	Presencia de hilo y/o partículas de polvo suspendidas.
Medidas preventivas	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar un sistema de extracción de aire. – Ejecutar correctamente los SSOP'S.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	No

¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No
¿Por qué?	No es posible asegurar al 100% la no contaminación con el ambiente debido a las partículas de polvo suspendidas; en esta etapa, aunque el peligro no da paso a que se produzca contaminación a niveles inaceptable(no es de carácter crítico).

Figura 7. Resultados del análisis de riesgos para la etapa de desarrollo de premezcla 3

Biológicos	Químicos	Físicos
<input type="checkbox"/> PCC:	<input type="checkbox"/> PCC:	<input type="checkbox"/> PCC:
<input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC

Tabla XXXXVII. Determinación de PCC en la etapa del proceso mezclar y amasar premezclas 1 y 3 y formar la mezcla para el peligro físico

Peligro físico	Presencia de hilo y/o partículas de polvo suspendidas.
Medidas preventivas	–Utilizar un sistema de extracción de aire. –Ejecutar correctamente los SSOP'S.

¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	No
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No
¿Por qué?	No es posible asegurar al 100% la no contaminación con el ambiente debido a las partículas de polvo suspendidas; en esta etapa, aunque el peligro no da paso a que se produzca contaminación a niveles inaceptable(no es de carácter crítico).

Figura 8. Resultados del análisis de riesgos para la etapa de mezclado y amasado

Biológicos	Químicos	Físicos
<input type="checkbox"/> PCC:	<input type="checkbox"/> PCC:	<input type="checkbox"/> PCC:
<input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC

Tabla XXXVIII. Determinación de PCC en la etapa del proceso granular la mezcla para el peligro físico

Peligro físico	Presencia de hilo y/o partículas de polvo suspendidas.
----------------	--

Medidas preventivas	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar un sistema de extracción de aire. – Ejecutar correctamente los SSOP'S.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si.
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No.
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	No.
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No.
¿Por qué?	No es posible asegurar al 100% la no contaminación con el ambiente debido a las partículas de polvo suspendidas; en esta etapa, aunque el peligro no da paso a que se produzca contaminación a niveles inaceptable(no es de carácter crítico).

Figura 9. Resultados del análisis de riesgos para la etapa granulado de la mezcla

Biológicos	Químicos	Físicos
<input type="checkbox"/> PCC:	<input type="checkbox"/> PCC:	<input type="checkbox"/> PCC:
<input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC

Tabla XXXIX. Determinación de PCC en la etapa del proceso secar la mezcla para el peligro biológico

Peligro biológico	Crecimiento de agentes patógenos debido a humedad.
Medidas preventivas	<ul style="list-style-type: none"> – Especificar cantidad de mezcla por bandeja en el horno secador. – Mantenimiento periódico de maquinaria y/o equipo. – Definir claramente en la técnica de elaboración el tiempo y T^o de exposición de la mezcla en el horno. – Usar balanza medidora de humedad.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si.
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	Si.
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	Si.
¿Por qué?	Un secado de la mezcla inadecuado (presencia de humedad), fácilmente generaría el crecimiento de agentes patógenos, y estos hacerse presente en el producto final, representando riesgo para la salud humana; lo que podría ser controlado con medidores de humedad.

Figura 10. Resultados del análisis de riesgos para la etapa de secado

Biológicos	Químicos	Físicos
<input checked="" type="checkbox"/> PCC: 2B <input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> PCC: <input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> PCC: <input type="checkbox"/> NO ES PCC

Tabla XXXXX. Determinación de PCC en la etapa del proceso moler la mezcla para el peligro biológico

Peligro biológico	Contaminación con agentes patógenos.
Medidas preventivas	Capacitación periódica al personal con relación a su compromiso con la calidad.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si.
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No.
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	No.
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No.
¿Por qué?	Debido a que la mezcla se ha secado y se encuentra caliente, no existe un medio propicio para que los agentes patógenos se multipliquen .

Tabla XXXXI. Determinación de PCC en la etapa del proceso moler la mezcla para el peligro físico

Peligro físico	Presencia de hilo y/o partículas de polvo suspendidas.
Medidas preventivas	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar un sistema de extracción de aire. – Ejecutar correctamente los SSOP'S.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	No
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No
¿Por qué?	No es posible asegurar al 100% la no contaminación con el ambiente debido a las partículas de polvo suspendidas; en esta etapa, aunque el peligro no da paso a que se produzca contaminación a niveles inaceptable(no es de carácter crítico).

Figura 11. Resultados del análisis de riesgos para la etapa de moler el granulado

Biológicos	Químicos	Físicos
------------	----------	---------

<input type="checkbox"/> PCC: <input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> PCC: <input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> PCC: <input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC
--	---	--

Tabla XXXXII. Determinación de PCC en la etapa del proceso lubricar la mezcla para el peligro biológico

Peligro biológico	Contaminación con agentes patógenos.
Medidas preventivas	Capacitación periódica al personal en cuanto a su compromiso con la calidad.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	No
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No
¿Por qué?	Debido a que la mezcla se ha secado, no existe un medio propicio para que los agentes patógenos se multipliquen en la mezcla.

Tabla XXXXIII. Determinación de PCC en la etapa del proceso lubricar la mezcla para el peligro físico

Peligro físico	Presencia de hilo y/o partículas de polvo suspendidas.
Medidas preventivas	<ul style="list-style-type: none"> – Utilizar un sistema de extracción de aire. – Ejecutar correctamente los SSOP'S.
¿Existen medidas preventivas para el peligro identificado?	Si
¿Se elimina o se reduce la probabilidad de ocurrencia del riesgo o peligro a niveles aceptables?	No
¿Puede tener lugar una contaminación, que supere lo aceptable o aumentar el peligro a nivel inaceptable?	No
¿Esta fase del proceso se considera como un PCC?	No
¿Por qué?	No es posible asegurar al 100% la no contaminación con el ambiente debido a las partículas de polvo suspendidas; en esta etapa, aunque el peligro no da paso a que se produzca contaminación a niveles

inaceptable(no es de carácter crítico).

Figura 12. Resultados del análisis de riesgos para la etapa de lubricar la mezcla

Biológicos	Químicos	Físicos
<input type="checkbox"/> PCC:	<input type="checkbox"/> PCC:	<input type="checkbox"/> PCC:
<input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC	<input type="checkbox"/> NO ES PCC	<input checked="" type="checkbox"/> NO ES PCC

No se identificaron peligros químico, biológico o físico que pueda afectar el proceso, en las etapas:

- tabletear,
- encelofanar
- ordenar y encajar

6.7. Definición de límites críticos para cada PCC

Para cada etapa del proceso identificado como PCC, se definieron valores indicativos para el límite entre lo aceptable y inaceptable, comúnmente conocidos como límites críticos.

Tomando como referencia límites internos vigentes en el laboratorio, en la tabla que aparece a continuación se especifican los valores críticos para cada uno de los PCC identificados.

Tabla XXXXIV. Límites críticos para cada PCC

Etapa del proceso	Peligro	PCC	Límite crítico
Almacenado de materia prima.	Crecimiento de agentes patógenos, bacterias y hongos.	PCC:1 B	<ul style="list-style-type: none"> – Recuento de bacterias <100 ufc/ml ó g. – Recuento de hongos y levaduras <100 ufc/ml ó g.
Pesado de materia prima	Medición incorrecta. Contaminación cruzada.	PCC:1 Q	<ul style="list-style-type: none"> – Error en el pesado: ± 0.02 g. – Ausencia de contaminación cruzada.
Secado de la mezcla.	Crecimiento de agentes patógenos debido a humedad.	PCC:2 B	<ul style="list-style-type: none"> – humedad en la mezcla, entre 3-4%

6.8. Establecimiento de procedimientos de monitoreo en los PCC

Los procedimientos de monitoreo diseñados para observar el estado de los PCC, relacionados con los límites críticos previamente definidos, y así establecer si se encuentran dentro o fuera de control. En las tablas siguientes se presentan los detalles de las actividades de monitoreo.

Tabla XXXXV. Procedimientos de monitoreo para PCC:1B

PCC:1B	
¿Quién?:	Gerente de Control de Calidad.
¿Qué?:	Efectuar análisis microbiológico de las M.P., para asegurar que agentes patógenos, bacterias y hongos se encuentren dentro de los límites establecidos.
¿Cuándo?:	Previo al ingreso de las M.P. a bodega, es necesario desarrollar reanálisis de las mismas preferiblemente cada año, a partir de la fecha de ingreso a bodega. Para las M.P. con última fecha de análisis o reanálisis superior a seis meses y efectuar análisis microbiológico previo a su uso en el proceso.
¿Cómo?:	Tomar muestra representativa de la M.P., transportarlas al área de análisis microbiológico (área estéril), preparar medios de cultivo y efectuar el correspondiente análisis de acuerdo a los procedimientos estándares de operación establecidos en el área.

Tabla XXXXVI. Procedimientos de monitoreo para PCC: 1Q

PCC:1Q	
¿Quién?:	Operario encargado de la bodega de M.P. y área de pesado.

¿Qué?:	Inspeccionar y asegurar el correcto estado de báscula y balanza, en el caso de la balanza debe ejecutar procedimientos correctos de calibración de la misma; e identificar clara y adecuadamente las M.P. pesadas para evitar futuras confusiones.
¿Cuándo?:	Previo a efectuar el pesado de las M.P. debe verificar el estado de báscula y balanza, calibrar balanza en caso de ser necesario; para cada materia prima pesada debe colocar inmediatamente la etiqueta de identificación. Posterior al pesado asegurarse que existe un correcto etiquetado de cada producto.
¿Cómo?:	Observar en la balanza el estado de la burbuja indicadora, si ésta no se encuentra en el centro, girar rodillos colocados en las patas de apoyo, hasta que ésta (burbuja) se posicione en el centro. Para asegurar el correcto etiquetado, compararlo con la solicitud de M.P. y especificaciones de identificación colocadas en la viñeta del envase(depósito) que contiene la M.P.

Tabla XXXXXVII. Procedimientos de monitoreo para el PCC: 2B

PCC: 2B	
¿Quién?:	Operario del área de mezclado y granulado.
¿Qué?:	Registrar y comparar con base en los límites críticos establecidos, el nivel de humedad presente en la mezcla.
¿Cuándo?:	Posterior al tiempo de exposición de la mezcla a una T ^o constante en el horno secador definida en la técnica de elaboración.
¿Cómo?:	Seleccionar del horno una bandeja en posición intermedia, tomar una

	pequeña cantidad y colocarla en la balanza medidora de humedad; registrar el dato que indica repetir el procedimiento para bandejas en posición superior e inferior dentro del horno.
--	---

6.9. Definición de acciones correctivas

Las acciones correctivas a ser aplicadas para cada PCC aparecen en la siguiente tabla.

Tabla XXXXXVIII. Acciones correctivas para lo PCC encontrados

PCC	Desviación a límites críticos.	Acción correctiva.
PCC:01B	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de agentes patógenos. - Recuento total de bacterias y hongos >100 ufc/mo ó g. 	<ul style="list-style-type: none"> - El encargado de BMP con ayuda de la Gerente de Control de Calidad, deben identificar la causa principal generadora de la desviación. - El área de Control de Calidad, con base a resultados de análisis microbiológico evalúa la posibilidad de efectuar procedimientos para recuperar la M.P. - En caso de no existir procedimientos correctivos, notificar a la Gerente Técnico para decidir el fin último de la M.P. - La Gerente Técnico debe autorizar y supervisar la implementación de medidas preventivas que eviten la ocurrencia nuevamente del suceso, con base en la causa generadora de la desviación.

<p>PCC:01 Q</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Desviación en la medición mayor ó menor a 0.02 g, a partir de la cantidad solicitada. - Existencia de contaminación cruzada (confusión de M.P.) 	<ul style="list-style-type: none"> - La encargada de control de calidad deberá verificar el estado de la balanza, en caso necesario el operario efectuará nuevamente la calibración y el pesado de la M.P. - En caso de existir dudas con relación a confusión de M.P., el operario debe efectuar evaluaciones de las características físicas de cada M.P. con base en su experiencia; Si aun persisten dudas en la identificación, acudir al área de control de calidad para realizar análisis químicos y/o físicos de sus propiedades.
<p>PCC:02 B</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de humedad en la mezcla, posterior al periodo de exposición en el horno definido en la técnica de elaboración. 	<ul style="list-style-type: none"> - Exponer la mezcla en horno secador por un periodo de tiempo mayor al preestablecido en la técnica de fabricación, hasta lograr el nivel de humedad requerido y/o aceptable.

6.10. Establecimiento del sistema de registro y documentación

Las actividades involucradas en el proceso productivo, para el caso específico del fármaco tabletas de Enalapril Maleato, se registran y/o documentan adecuadamente en forma clara, sintetizada, de fácil manejo e interpretación.

La documentación de carácter general o común que es necesario registrar en todas las etapas del proceso productivo, relacionadas al entorno de operación de las áreas involucradas(Ver anexo VI), se detallan a continuación:

- Registros de condiciones ambientales en el área de operación, antes y durante el proceso de manufactura.
- Registro de limpieza y desinfección de la maquinaria, utensilios y área de manufactura.
- Registros de uso de instalaciones y equipo.
- Registros y control de vestimenta de trabajo e higiene personal.
- Registro de programa de mantenimiento de maquinaria y equipo.

En la tabla que aparece a continuación se detallan registros de documentación específicos para cada PCC identificado (Ver anexo VII).

Tabla XXXXXIX. Especificación de los registros necesarios para los PCC

PCC	Registros o documentación.
PCC: 01 B	<ul style="list-style-type: none"> – Registros de existencia de productos en bodega. – Registros de procedimientos de vigilancia y/o monitoreo. – Registros de acciones correctivas, en caso de desviación a límites críticos . – Registros de procedimientos de verificación – Solicitudes de M.P.
PCC:01Q	<ul style="list-style-type: none"> – Registros de los periodos (fechas) de calibración de básculas y balanzas .

	<ul style="list-style-type: none"> – Registros de procedimientos de vigilancia y/o monitoreo. – Registros de procedimientos de verificación. – Registros de acciones correctivas, en caso de desviación a límites críticos.
PCC: 02B	<ul style="list-style-type: none"> – Registros de T° del horno y humedad presente en la mezcla posterior al cumplimiento del tiempo preestablecido en la técnica de fabricación – Registros de procedimientos de vigilancia y/o monitoreo. – Registros de procedimientos de verificación. – Registros de acciones correctivas, en caso de desviación a límites críticos. – Registros de desviaciones al proceso, en relación a la técnica de fabricación.

Todos los registros y/o documentación deberán ser conservados por un período de tiempo no mayor a dos años.

6.11. Establecimiento de procedimientos de verificación

Los procedimientos de verificación permiten confirmar mediante análisis y provisión de información objetiva si el sistema es efectivo para lograr la inocuidad del fármaco en estudio; dicha actividad permite la retroalimentación continua relacionada con el proceso productivo y el sistema HACCP.

Tabla XXXXXX. Procedimientos de verificación

PCC	Responsable	Frecuencia	Procedimiento de verificación.
PCC: 01B	– Encargado de BMP y área de pesado.	– Diaria.	<ul style="list-style-type: none"> – Revisión visual de las condiciones adecuadas de almacenaje de las M.P. (exposición a la luz, humedad, entre otras). – Verificar que los contenedores se encuentren sellados correctamente.
PCC:01 Q	– Gerente del área de Control de Calidad.	– Cada vez que se realicen actividades de pesado.	<ul style="list-style-type: none"> – Verificar que los programas de calibración se lleven a cabo con puntualidad, y que la cantidad de M.P. pesada sea la requerida y verificar el estado de la balanza(si se encuentra calibrada). – Comprobar que las etiquetas de identificación de M.P. estén correctas y la información colocada se encuentre completa.
PCC:02 B	– Encargado de área de mezclado y granulado.	– Cada vez que efectúen actividades de secado en el horno.	<ul style="list-style-type: none"> – Verificar y analizar los registros de desviaciones al proceso, fallas o problemas en la etapa, registros de T^o y humedad de las mezclas. – Verificar y comprobar el adecuado mantenimiento de los equipos.

Tabla XXXXXI. Resumen del plan HACCP

Punto crítico de control y ubicación.	Límites críticos.	Procedimientos de vigilancia, frecuencia y personal responsable de los mismos.	Acciones correctivas.	Registros HACCP	Procedimientos de verificación y frecuencia de los mismos.
PCC:01B Almacenaje de M. P.	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de agentes patógenos. - Recuento de bacterias: < 100 ufc/ml ó g - Recuento de hongos y levaduras: <100 ufc/ml ó g. 	<ul style="list-style-type: none"> - La gerente de control de calidad efectuará análisis microbiológico de las M.P. previo al ingreso a bodega; los reanálisis deberán efectuarse anualmente; las M.P. con última fecha de análisis o reanálisis mayor a seis meses deberá someterse a evaluación microbiológica previo al uso en el proceso. 	<ul style="list-style-type: none"> - Identificar la causa generadora de desviación. - Con base en los resultados de análisis evaluar la posibilidad de efectuar procedimientos para recuperar la M.P. - En caso de no existir procedimientos correctivos notificar al gerente técnico para definir el fin último de M.P. - Implementar medidas preventivas que eviten la ocurrencia nuevamente del suceso, con base en la causa generadora de desviación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Existencias en BMP. - Procedimientos de vigilancia y/o monitoreo. - Procedimiento de verificación. - Acciones correctivas. - Solicitudes de M.P. 	<ul style="list-style-type: none"> - A diario, el encargado de BMP, debe efectuar revisión visual de las condiciones de almacenaje de la M.P. - Verificar que los contenedores se encuentren sellados correctamente.
PCC:01Q Pesado de M.P.	<ul style="list-style-type: none"> - Error en el pesado: ± 0.02 g - Ausencia de contaminación cruzada. 	<ul style="list-style-type: none"> - El encargado del área de pesado, previo a efectuar las actividades deberá verificar el estado de bascula y balanza, en caso necesario calibrar la balanza. - Por cada M.P. que se pese, debe inmediatamente colocar etiqueta de identificación y posterior al pesado de todas las M.P. asegurarse que ha existido una correcta y completa identificación de las mismas. 	<ul style="list-style-type: none"> - La encargada de control de calidad deberá verificar el estado de la balanza, en caso necesario, el operario deberá efectuar nuevamente la calibración y el pesado de las M.P. - En caso de existir dudas respecto a confusión de M.P., el operario debe efectuar evaluaciones de las características físicas, con base en su experiencia; si aun persisten dudas en la identificación, acudir al área de control de calidad para realizar análisis químicos y/o físicos de sus propiedades. 	<ul style="list-style-type: none"> - Registros de períodos de calibración de básculas y balanzas. - Procedimiento de vigilancia y/o monitoreo. - Procedimiento de verificación. - Registros de acciones correctivas, en caso de desviación a límites críticos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cada vez que se realizan actividades de pesado, la gerente de control de calidad deberá verificar que los programas de calibración se efectúen puntualmente y cerciora que la cantidad de M.P. pesada sea la requerida. - Comprobar que las etiquetas de identificación de M.P. estén correctas y la información colocada se encuentre completa.

Continuación

Punto crítico de control y ubicación.	Límites críticos.	Procedimientos de vigilancia, frecuencia y personal responsable de los mismos.	Acciones correctivas.	Registros HACCP	Procedimientos de verificación y frecuencia de los mismos.
PCC:02B Secado de la mezcla.	Rango de humedad permisible en la mezcla: 3-4%	<ul style="list-style-type: none"> - El encargado del área de mezclado y granulado deberá registrar y comparar con los límites críticos el nivel de humedad presente en la mezcla posterior al tiempo de exposición al horno a T° constante (definido en la técnica de elaboración); colocando una pequeña muestra de la mezcla en la balanza medidora de humedad. - Realizar este procedimiento, cada vez que se efectúe el proceso de secado al horno. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se deberá exponer la mezcla en el horno secador por un tiempo mayor al establecido en la técnica de fabricación, hasta lograr el nivel de humedad requerido y/o aceptable. 	<ul style="list-style-type: none"> - Registros de T° del horno y humedad en la mezcla. - Procedimientos de vigilancia y/o monitoreo. - Procedimiento de verificación. - Registros de acciones correctivas, en caso de existir desviaciones a los límites críticos. - Registros de desviaciones al proceso relacionado con la técnica de fabricación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cada vez que se efectúen actividades de secado en el horno el encargado del área de mezclado y granulado deberá verificar y analizar los registros de desviaciones al proceso, fallas o problemas en la etapa, registros de T° y humedad en las mezclas. - Verificar y comprobar el adecuado mantenimiento de los equipos.

CONCLUSIONES

1. Con la implementación de un sistema HACCP en la industria farmacéutica salvadoreña, que permita controlar los peligros significativos en las etapas de cada proceso productivo de fármacos; es posible ofrecer productos seguros y de calidad, contribuyendo a mejorar el bienestar de los consumidores y expandir el mercado.
2. Los laboratorios presentan entre sí diferencias con relación a equipos, instalaciones, procedimientos, personal capacitado, entre otros. Por lo que un sistema HACCP, debe ser específico para cada producto y laboratorio.
3. Con base en datos obtenidos en la investigación exploratoria, se determinó que la mayoría de laboratorios encuestados conocen sobre el sistema HACCP y muestran interés en implementarlo. Los que no conocen el sistema, indican tener una noción al respecto y de existir un modelo aplicado a medicamentos estarían en disposición de utilizarlo.
4. El plan HACCP presentando, es un modelo específico aplicado al laboratorio objeto de estudio el cual, que ofrece una base para otros laboratorios o empresas con interés de implementarlo. Proporcionando una herramienta que desarrolla las etapas necesarias para un sistema preventivo y de autocontrol.

RECOMENDACIONES

1. La compra de la balanza de humedad es uno de los aspectos más importantes, con el objetivo de disminuir la probabilidad de que se presenten agentes patógenos en la mezcla.
2. Los periodos de calibración en los equipos deben de realizarse cada seis meses y llevar los registros necesarios sobre los mismos.
3. Para la implementación, es necesario el compromiso de la organización a favor de la calidad y la contratación de un asesor técnico, que proporcione la capacitación sobre el plan HACCP.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Asociación de Industriales Químico Farmacéutico de El Salvador (INQUIFARM).** La industria química farmacéutica de El Salvador. **El Salvador 2003. 57pp.**
2. **Asociación de productos agrícolas de Chile. Guía de Implementación HACCCP para la industria de la carne.** Chile 2002. 29pp.
3. **Barnéond León, Juan Carlos. Propuesta para el mejoramiento de la calidad mediante la implementación de un sistema HACCP en una empresa de comidas preparadas. Tesis Ing. Ind. Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, 2003.147pp.**
4. **Basterrechea De la Vega. Guía de aseguramiento de la calidad para el área de acondicionamiento para la industria farmacéutica. Tesis Ing. Quím. Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala,1998. 84pp.**
5. **Caico Carolina & Flor de María Echenique. Conceptos de HACCP.** <http://www.geocities.com/CollegePark/Lab/2960/Caicobody.html>. 7/02/2004. 15pp.
6. **Cámara de Comercio e Industria de El Salvador.** Estudio de oferta y demanda del sector farmacéutico.**El Salvador, 2002. 76pp.**
7. **Jeannin C.** Ingeniería Farmacéutica. **México: Editorial El Manual Moderno.1986. 660pp.**
8. **Loken Joan K.** The HACCP food safety manual. **Estados Unidos: Editorial Jhon Wiley & Sons, Inc. 1995. 300pp.**
9. **M.G. & Asociados Consultores del Ambiente.** Diagnostico ambiental de la empresa Tecnofarma, **El Salvador, 2001. 85pp.**
10. **Romero Gomero, Miguel Ángel.** Desarrollo de nuevas metodologías analíticas en el control de calidad en la industria farmacéutica. **España: Universidad Autónoma de Barcelona, 2001. 165pp**
11. **Sandoval Escobedo. Análisis de riesgos y puntos críticos de control (HACCP), en una fábrica dedicada a la fabricación de sopas instantáneas tipo ramen. Tesis Ing. Quím. Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, 2003. 185pp.**

APÉNDICE A

Figura 13. Lista de laboratorios farmacéuticos salvadoreños

No.	Laboratorio	No.	Laboratorio
1	<i>Arguello</i>	33	<i>Lamyl</i>
2	Ancalmo	34	López
3	Arsal	35	Marceli
4	Byer	36	Marcopharma
5	Billca	37	Mediken
6	Capitol	38	Meditech
7	Carosa	39	Morazan
8	Cofasa	40	Paill
9	Combisa	41	Pharma Laboratorios

10	Corporación Bonima	42	Pharmasil
11	DB	43	Pharmator
12	Productos Químicos Farmacéuticos D&D	44	Pharmedic
13	Dinámica	45	Polyfarma
14	Enmilen	46	Propharm
15	Falmar	47	Quiifar
16	Fardel	48	Química Industrial de C.A.
17	Fernández	49	Químicas Aliadas
18	Fersón	50	Químicas Legrain
19	Gamez	51	Radon
20	Gamma	52	Real
21	Gentrix	53	Rodim
22	Hispanoamericano	54	Rowalt Pharmaceutical
23	Ifasal	55	S&M
24	Ind. Químicas de C.A.	56	Síntesis Química de C.A.
25	Infarma	57	Soperquimia
26	Intermedical Farmacorp	58	Suizos
27	Juan Pablo Castillo	59	Tecnofarma
28	Laboratorios Biogalenic	60	Tecnoquímica
29	Laboratorios Healthco	61	Teramed
30	Lafar	62	Vides
31	Lainez	63	Vijosa
32	Lakinsaka	64	Wholer

APÉNDICE B

Figura14. Lista de laboratorios encuestados

No.	Laboratorio
1	Arsal
2	Billca
3	Biogalenic
4	Combisa
5	Corporación Bonima
6	Soperquimia
7	DB
8	Falmar

9	Fardel
10	Gamez
11	Industrias Químicas de C.A
12	Lainez
13	López
14	Mediken
15	Meditech
16	Paill
17	Pharma
18	Pharmasil
19	Pharmedic
20	Química Industrial de C.A.
21	Radon
22	Real
23	Rowalt Pharmaceutical
24	S&M
25	Tecnofarma
26	Tecnoquímica
27	Teramed
28	Vides

APÉNDICE C

Figura 15. Encuesta dirigida a laboratorios farmacéuticos

La información servirá para conocer la situación actual de la industria farmacéutica salvadoreña, con relación a parámetros como: calidad y competitividad.

Agradecemos su colaboración al contestar las interrogantes planteadas.

Nombre del

Laboratorio: _____

1. ¿A qué clasificación de acuerdo a su tamaño, pertenece el laboratorio?.

Pequeña

Media

Grande

2. ¿Qué tipo de producción se aplica en el laboratorio?

Continua

Intermitente

Otros, especifique:

3. ¿Qué tipo de presentación de fármacos manufacturan?

4. Con relación a la pregunta anterior, ¿Qué tipo de presentación de fármacos, posee mayor demanda?

Sólidos

Semisólidos

Líquidos

5. La línea de producción en la cual ocurre la mayoría de productos defectuosos:

Sólidos

Semisólidos

Líquidos

6. De acuerdo a su criterio, ¿Cuáles son las principales causas que dan origen a la producción de fármacos defectuosos?

7. ¿Cuenta el laboratorio con una unidad de Control de Calidad?

Sí

No

8. ¿Cuáles normas utilizan como referencia para efectuar controles y/o análisis de calidad?

9. ¿Conoce sobre el sistema HACCP (Análisis de Peligros y Control de Puntos Críticos)?

Sí

No

De ser negativa su respuesta, pase a la pregunta número once.

10. ¿Estaría interesado y en disponibilidad de implementar HACCP?

Si No
11. ¿Si existiese un modelo de aplicación de un Sistema HACCP, estaría dispuesto a su futura implementación?

Si No

12. Con relación a la calificación del personal, ¿Cuenta el laboratorio con programas de capacitaciones?

Si No

En caso de ser negativa su respuesta, pase a la pregunta número catorce.

13. ¿Con que frecuencia se realizan, dichos programas?

Mensual

Trimestral

Semestral

Anual

Otros,

especifique: _____

14. ¿En que porcentaje es utilizada la capacidad instalada de la planta?

_____ %

15. ¿Qué porcentaje de la producción total del laboratorio, es comercializada en el territorio nacional? _____ %

16. ¿Qué tipo de estrategias competitivas utiliza el laboratorio farmacéutico, para afrontar la globalización de los mercados?

17. ¿Cuáles son las expectativas del laboratorio con relación a los Tratados de Libre Comercio?

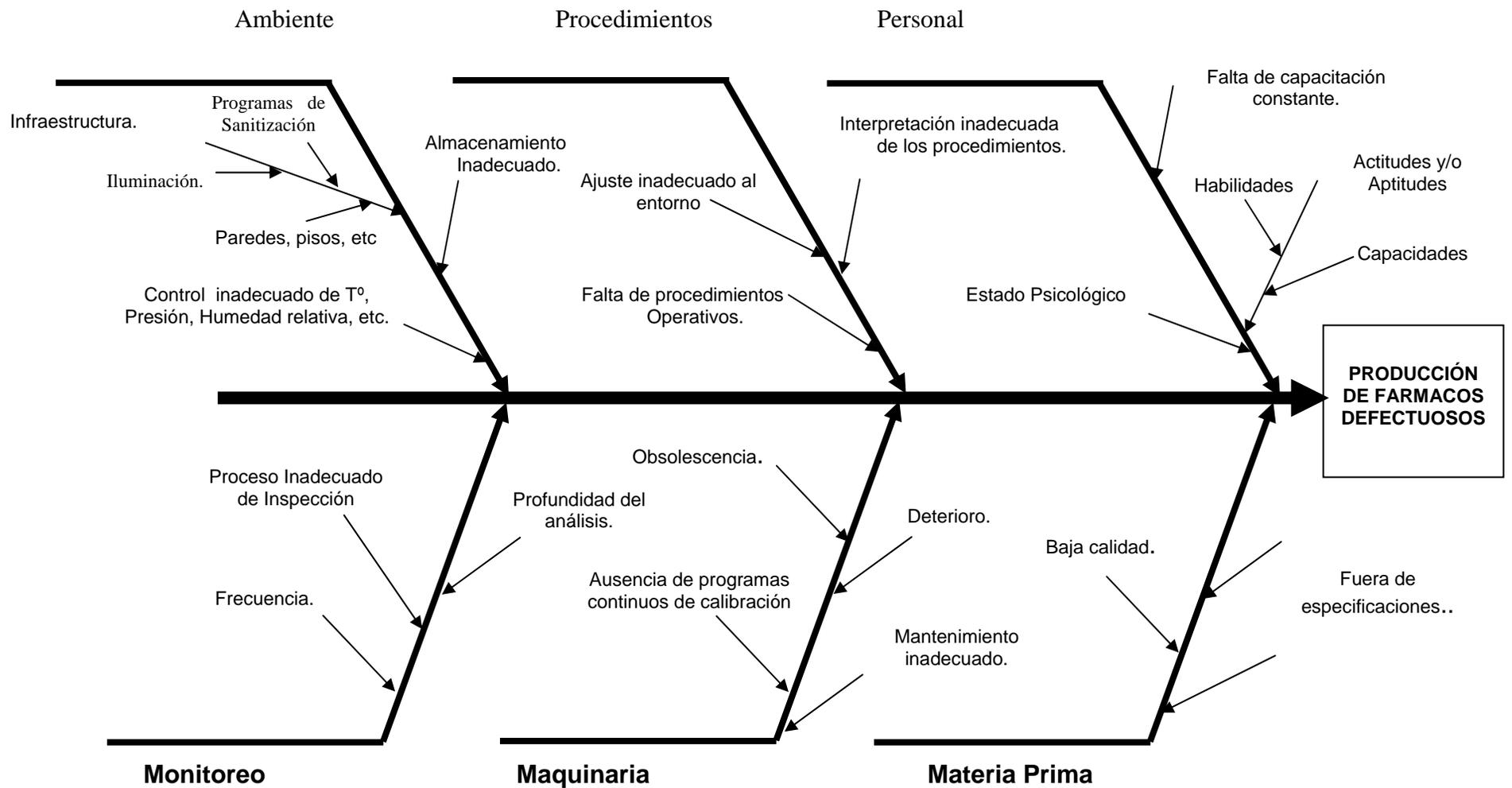
✓ Económicas. Incremento de venta <input type="checkbox"/>	✓ De personal. M.O. más calificada. <input type="checkbox"/>	✓ De materia prima. Acceso rápido a materia primas. <input type="checkbox"/>
Reducción de producto defectuoso. <input type="checkbox"/>	Mayores fuentes de empleo. <input type="checkbox"/>	Mejor precio de los <input type="checkbox"/>

Otros,
especifique: _____

Por su colaboración, muchas gracias.

APENDICE D

Figura 16: Diagrama causa- efecto de laboratorios farmacéuticos



Con fechas de
recepción
cercanas a
vencimiento

APÉNDICE E

Figura 17. Manual de funciones para los integrantes del Equipo HACCP

Nombre del puesto: Gerente Técnico	Fecha: agosto/2004
Descripción del puesto: Responsable de la organización, dirección y control de actividades productivas efectuadas en el laboratorio farmacéutico. Es el cargo de mayor rango dentro de la planta productora.	
Funciones o actividades en relación al HACCP: <ul style="list-style-type: none">✓ Contribuir a diseñar del plan, proporcionando la información necesaria✓ Coordinar y supervisar el proceso de implementación del plan✓ Responsable de verificar periódicamente el cumplimiento del sistema.✓ Capacitar al personal operativo sobre la importancia del sistema.	
Relaciones de trabajo: <ul style="list-style-type: none">✓ Gerencia de control de calidad.✓ Gerencia de producción.✓ Operarios.✓ Coordinadoras del equipo HACCP.	
Requerimientos: <ul style="list-style-type: none">- Nivel académico: Lic. en Química y Farmacia.- Experiencia: Mínimo 2 años en Gerencia.- Conocimiento sobre administración de operaciones, industria farmacéutica. Experiencia con los sistemas de Gestión de Calidad y conocimientos básicos relacionados al Plan HACCP.	
Elaborado Por: Coordinadoras del plan HACCP	

Continuación

Nombre del puesto: Gerente de control de calidad.	Fecha: agosto/2004
Descripción del puesto: <p>Garantizar calidad en las diferentes etapas del proceso productivo, que permitan el cumplimiento de Buenas Prácticas de manufactura conjuntamente con los requerimientos del HACCP.</p>	
Funciones o actividades con relación al HACCP: <ul style="list-style-type: none">✓ Contribuir en el diseño y posterior implementación del plan HACCP.✓ Efectuar actividades de vigilancia y monitoreo de los PCC.✓ Garantizar el correcto cumplimiento de las actividades que describe el sistema.✓ Colaborar en las actividades de verificación.	
Relaciones de trabajo: <ul style="list-style-type: none">✓ Gerente de producción.✓ Gerente técnico.✓ Supervisores.✓ Operarios.✓ Coordinadoras del Equipo HACCP.	

Requerimientos:

- Nivel académico: Lic. en Química y Farmacia.
- Experiencia: Mínimo 2 años en Control Calidad de Productos Farmacéuticos.
- Conocimiento sobre el proceso de manufactura de fármacos. Experiencia con los Sistemas de Gestión de Calidad. Conocimientos básicos sobre el sistema HACCP.

Elaborado Por: Coordinadoras del equipo HACCP

Continuación

Nombre del puesto: Operario	Fecha: agosto/2004
Descripción del puesto: Encargado del manejo y control de la bodega de M.P., despachar los pedidos de M.P. en las cantidades correspondientes, para dar inicio al proceso productivo.	
Funciones o actividades con relación al HACCP: <ul style="list-style-type: none">✓ Contribuir en el diseño e implementación del Plan HACCP.✓ Apoyar en las actividades de supervisión y verificación del sistema.✓ Supervisar actividades de limpieza y desinfección de áreas y equipo de trabajo.	

<p>Relaciones de trabajo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Gerente de producción. ✓ Gerente técnico. ✓ Gerente de Control de Calidad. ✓ Coordinadores del Equipo HACCP.
<p>Requerimientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel académico: Bachiller. - Experiencia: Mínimo 1 año en producción de fármacos. - Conocimiento sobre el proceso de manufactura de fármacos.
<p>Elaborado Por: Coordinadoras del equipo HACCP.</p>

Continuación

<p>Nombre del puesto: Coordinadora del equipo HACCP.</p>	<p>Fecha: agosto/2004</p>
<p>Descripción del puesto:</p> <p>Encargado de organizar y desarrollar todas las fases que conforman el diseño de plan de Análisis de Peligros y Control de Puntos Críticos.</p>	

<p>Funciones o actividades con relación al HACCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Recopilar información necesaria para diseñar el Plan HACCP. ✓ Organizar y analizar la información recopilada. ✓ Desarrollar en forma documental las diferentes etapas que conforman el Plan.
<p>Relaciones de Trabajo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Gerente técnico. ✓ Gerente de producción. ✓ Gerente de control de calidad. ✓ Operarios.
<p>Requerimientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel académico: Estudiantes universitarios avanzados de ingeniería Industrial o Química - Conocimientos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sistemas de Gestión HACCP. ▪ Conocimientos sobre Normalización. ▪ Sistemas de control de calidad.
<p>Elaborado Por: Coordinadoras del equipo HACCP</p>

APÉNDICE F

Figura 18. Descripción de las principales materias primas utilizadas en el proceso de elaboración del fármaco Enalapril Maleato

- **Enalapril Maleato (Principio Activo):** Es un derivado de los aminoácidos: L-alanina y L-prolina, que por sus propiedades y/o características tiene actividad farmacológica, indicadas para el tratamiento de todos los grados de hipertensión esencial y de hipertensión renovascular. El Enalapril Maleato también puede utilizarse en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.
- **Lactosa monohidratada:** Utilizada como diluyente en formulaciones, ésta facilita la compresión de principios activos ; son partículas cristalinas de color blanco, es inodora y tiene un sabor ligeramente dulce, contiene aproximadamente 10% a 20% de lactosa amorfa que mejora la fuerza de compresión y dureza, y aproximadamente 80% a 90% de alfa lactosa que le da buena fluidez a la mezcla, este producto por lo general no es afectado por la humedad.
- **PVPK 30:** Es un polímero iónico, lineal, con alta polaridad, compatible con una serie de resinas. En la industria farmacéutica es un excelente excipiente. Se utiliza principalmente como carpeta para la tableta, permitiendo mejorar la estabilidad de la mezcla.
- **Estearato de Magnesio (lubricante):** Polvo fino y blanco, de baja densidad, de olor y color característico; el polvo es grasoso y se adhiere a la piel. Es el más común y efectivo de los lubricantes utilizados en las formulaciones farmacéuticas; permiten fácilmente compactar una mezcla de polvos para efectuar el adecuado tableteado.
- **Talco farmacéutico (lubricante):** Agente con propiedades específicas de lubricación en el campo farmacéutico, empleado para facilitar la adecuada compactación de los polvos que conforman la mezcla.
- **Amarillo #6, Rojo #40, Azul #2:** Colorantes utilizados para mejorar la apariencia física de los productos farmacéuticos.
- **Explotab:** Es un tipo de éter obtenido en el tratamiento del almidón de patata, ampliamente utilizado en la industria farmacéutica por su eficacia en la desintegración y disolución en las formulaciones, debido a su capacidad de absorción acelerada de agua conduce a un aumento enorme en el volumen de gránulos, lo cual da lugar a la desintegración rápida y uniforme de la tableta.

APÉNDICE G

Figura 19. Descripción de características de agentes patógenos

- ❖ **Salmonella:** Es un tipo de bacteria perteneciente a la familia de las enterobacterias, son bacilos relativamente pequeños: $0,5 \times 2 \mu m$, no forman esporas; abundan principalmente en el tracto intestinal del ser humano, con frecuencia se transmiten por vía oral-anal, y son contaminantes frecuentes de agua y productos de consumo humano; estas bacterias son capaces de sobrevivir largos periodos cuando existe humedad adecuada; son de virulencia moderada-alta y sensibles a concentraciones relativamente bajas de desinfectantes comunes como el alcohol.
- ❖ **Staphylococcus aureus:** Es una bacteria que habita en diferentes partes del cuerpo humano, entre los que figuran: pies, cavidad nasal, boca e intestino delgado, la transmisión se da principalmente por el aire, estos se esparcen en el aire, en forma importante debido a tos, estornudo, secreciones de moco, heces, picaduras de zancudo, etc. Esta bacteria puede causar serios daños a la salud de las personas y tiene más que otras bacterias, la capacidad de desarrollar resistencia a desinfectantes.
- ❖ **Escherichia Coli:** Bacteria de virulencia baja, presente como habitantes transitorio o normal del tracto intestinal y otros tejidos del hombre y animales; miembro de la familia de enterobacterias. Es una de las bacterias anaerobias facultativas del tracto intestinal, razón por la cual se utiliza como organismo indicador en determinaciones del grado de contaminación fecal de agua y alimentos.
- ❖ **Pseudomona:** Tipo de bacteria que está esparcida en el ambiente, y por lo general se encuentran en el suelo, agua y tracto intestinal de humanos y animales; son capaces de causar infecciones peligrosas, éstas pueden presentarse en cualquier tejido, a menudo se identifican en quemaduras y heridas, y crecen en el agua con mínimos nutrientes. Las especies de Pseudomonas se encuentran entre las más resistentes a desinfectantes químicos.

APÉNDICE H

Figuras correspondientes a los resultados obtenidos en el cuestionario de la investigación exploratoria

Figura 20. Pregunta No.1 ¿A que clasificación de acuerdo a su tamaño, pertenece el laboratorio?

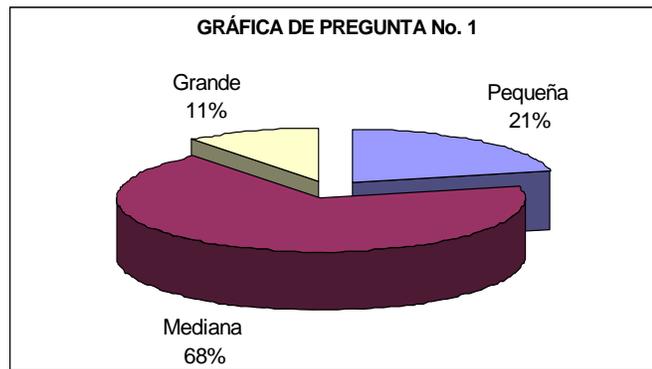


Figura 21. Pregunta No.2 ¿Qué tipo de producción se aplica en el laboratorio?

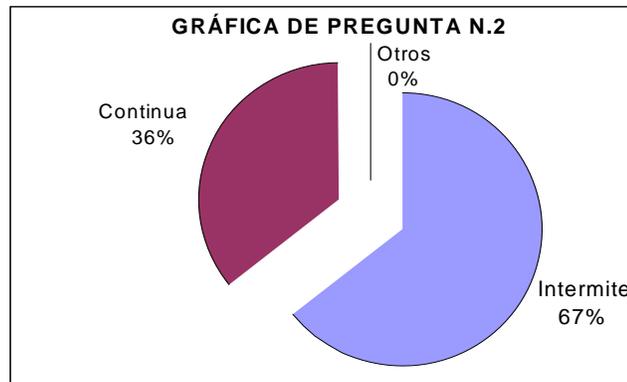
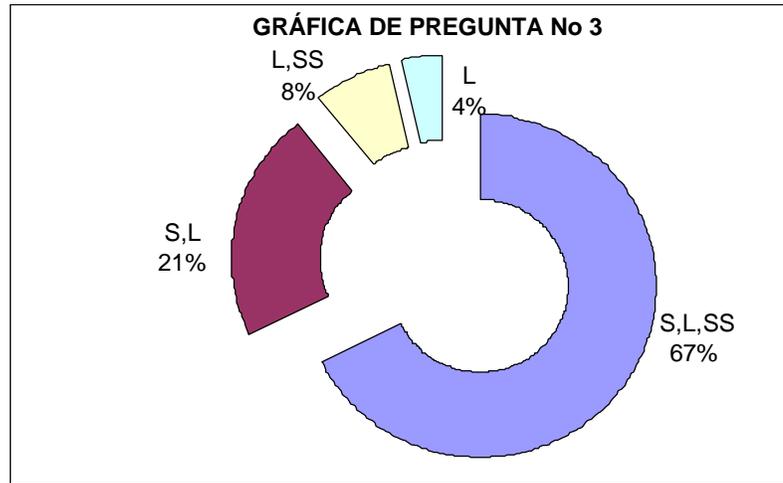


Figura 22. Pregunta No.3 ¿Qué tipo de presentación de fármacos manufacturan?



S,L: Sólidos y Líquidos
 L, SS: Líquidos y Semisólidos
 S, L, SS: Sólidos, Líquidos y Semisólidos
 L: Líquidos

Figura 23. Pregunta No.4 Con relación a la pregunta anterior, ¿Qué tipo de presentación de fármacos, posee mayor demanda?

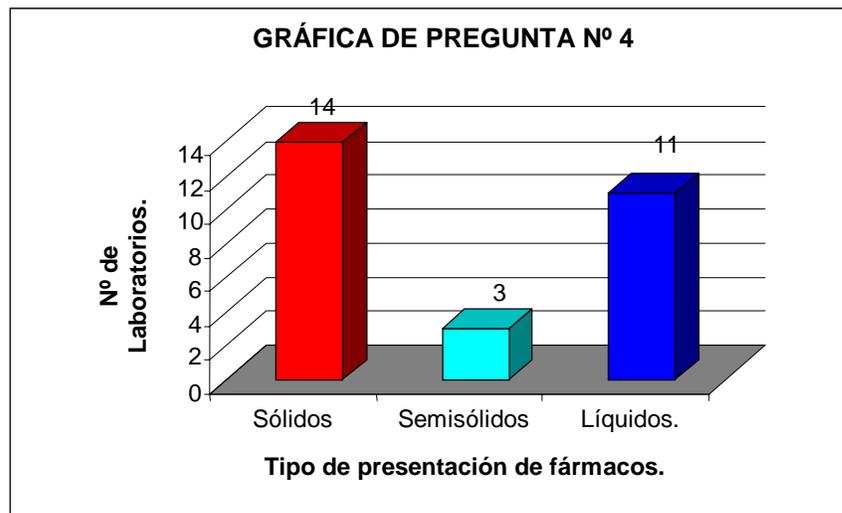


Figura 24. Pregunta No.5. La línea de producción en la cual ocurre la mayoría de productos defectuosos

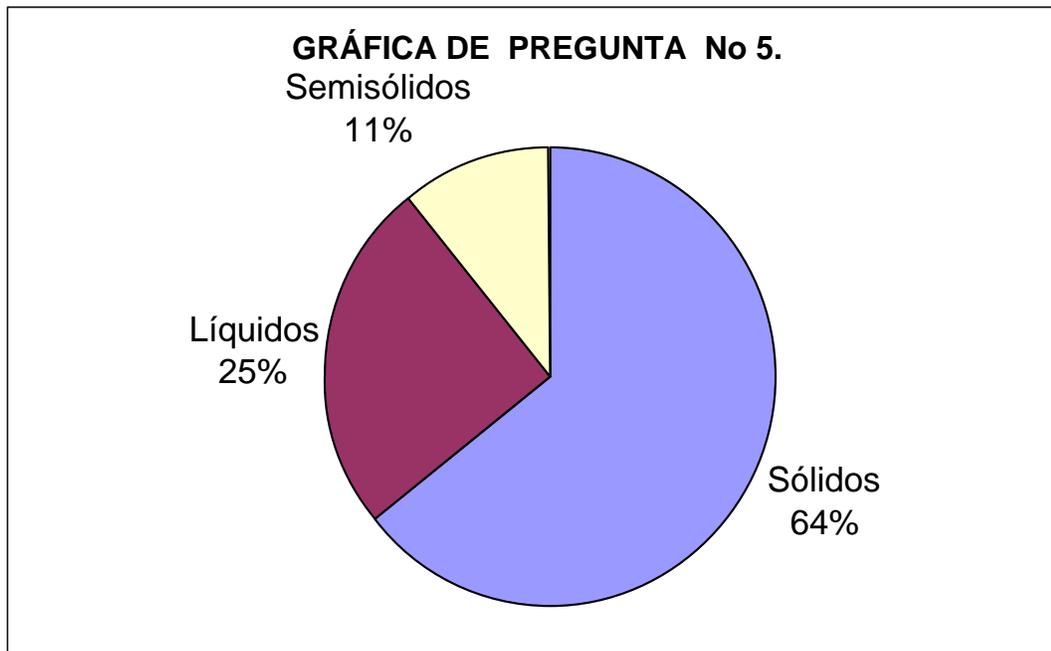


Figura 25. Pregunta No.6 De acuerdo a su criterio,¿Cuáles son las principales causas que dan origen a la producción de fármacos defectuosos?

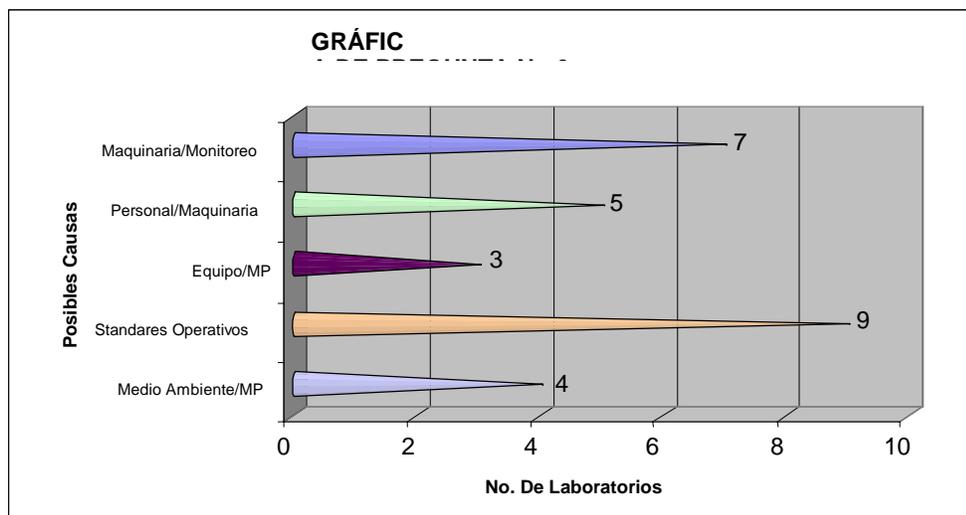
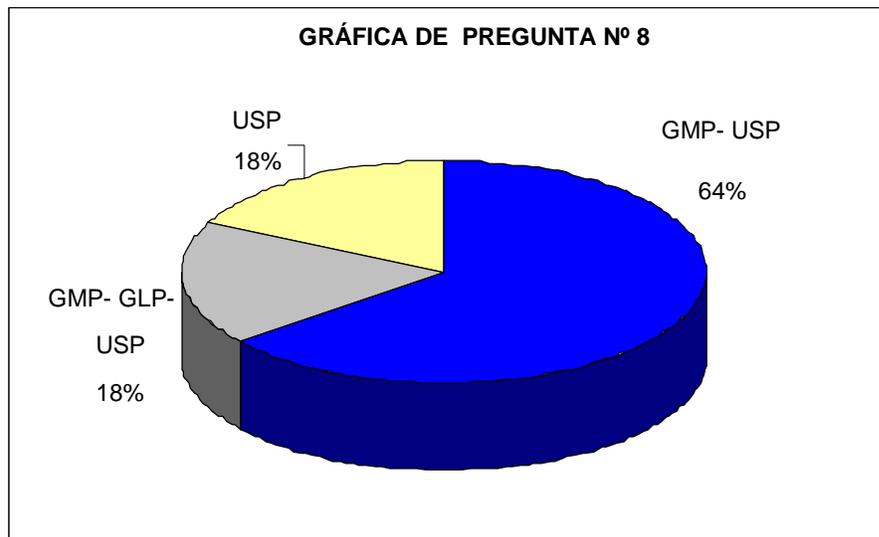


Figura 26. Pregunta No.7 ¿Cuenta el laboratorio con una unidad de Control de Calidad?



Figura 27. Pregunta No.8 ¿Cuáles normas utilizan como referencia para efectuar controles y/o análisis de calidad?



GMP: Buenas Prácticas de Manufactura, GLP: Buenas Prácticas de Laboratorio, USP: Farmacopeas Internacionales.

Figura 28. Pregunta No.9. ¿Conoce sobre el Sistema HACCP (Análisis de Peligros y Control de Puntos Críticos)?

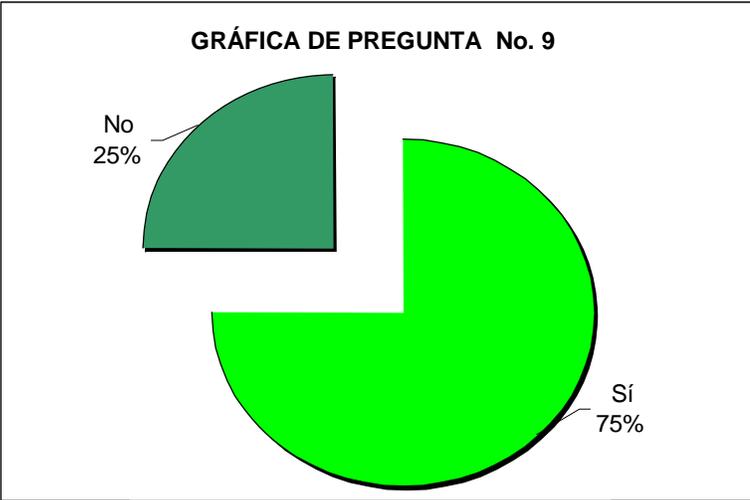


Figura 29. Pregunta No.10 ¿Estaría interesado y en disponibilidad de implementar HACCP?

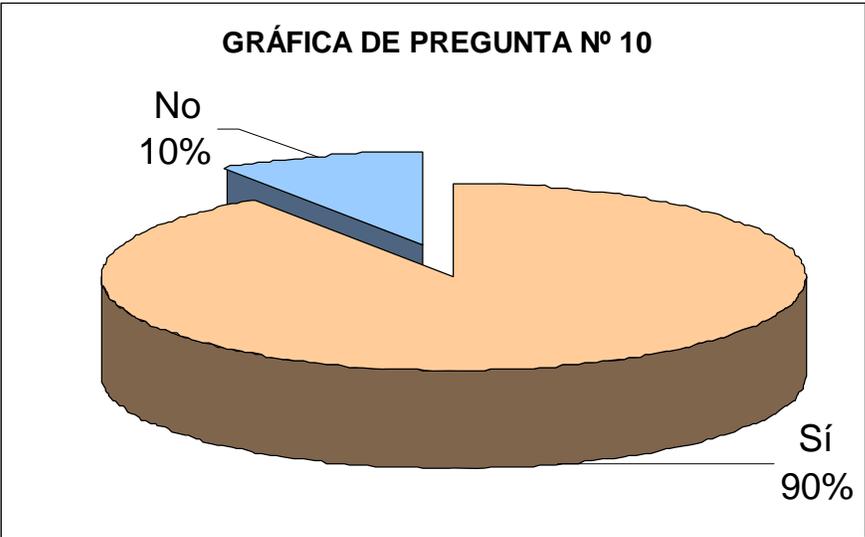


Figura 30: Pregunta No.11 ¿Si existiese un modelo de aplicación de un Sistema HACCP, estaría dispuesto en su futura implementación?

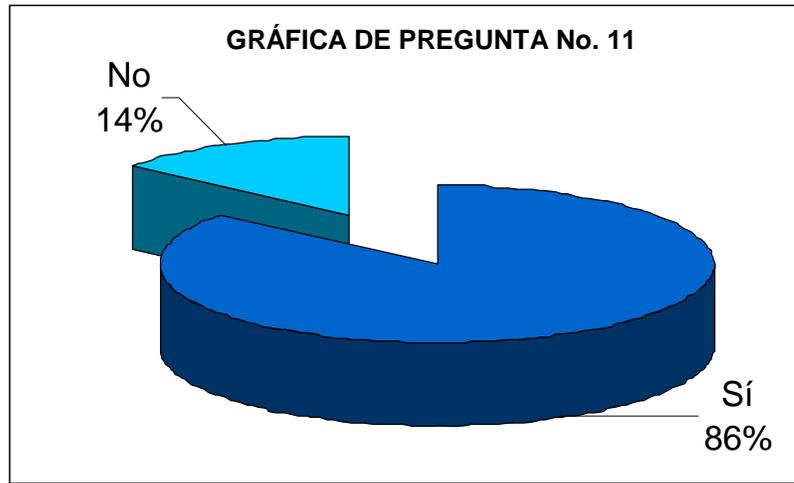


Figura 31: Pregunta No.12 Con relación a la calificación del personal, ¿Cuenta el laboratorio con programas de capacitación?

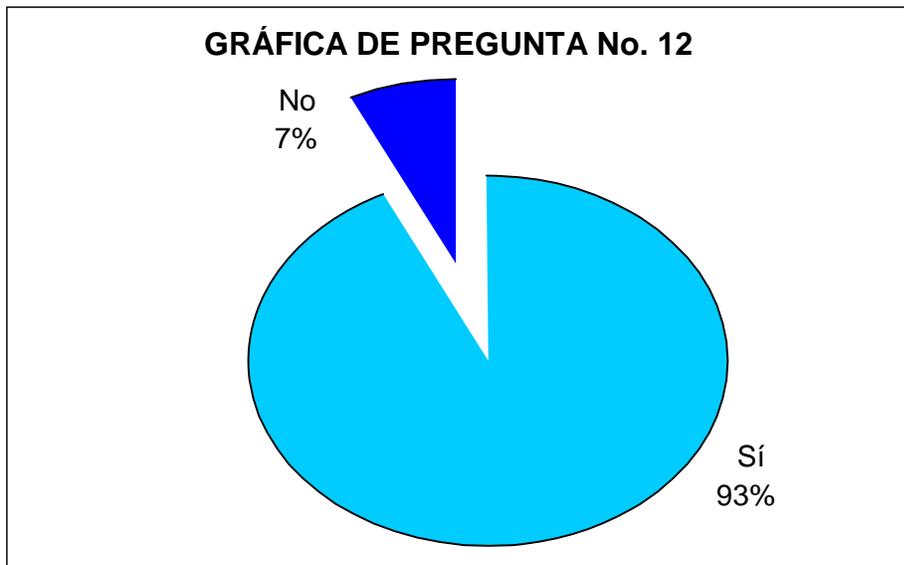


Figura 32. Pregunta No.13 ¿Con qué frecuencia se realizan, dichos programas?

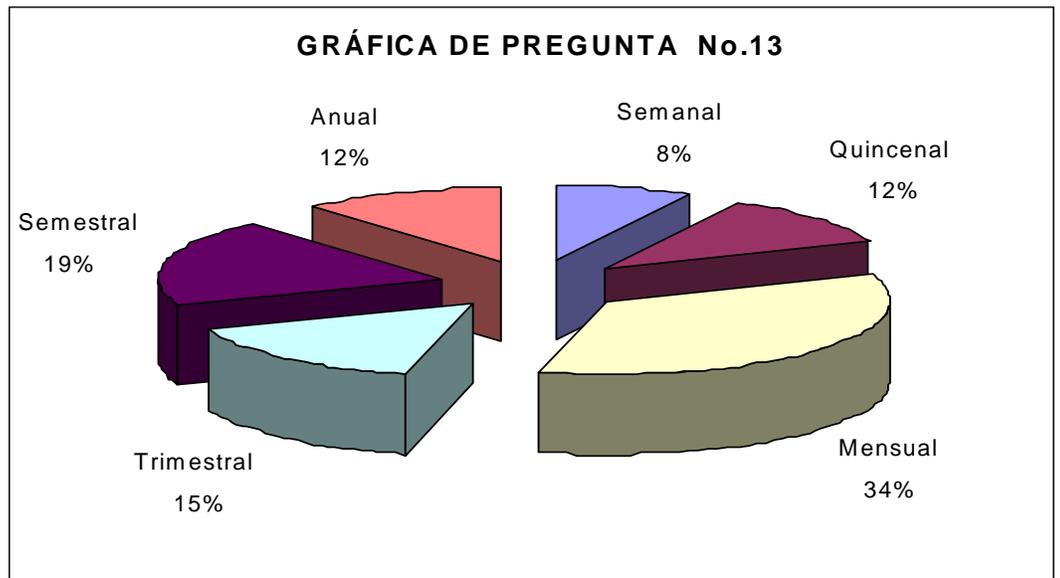


Figura 33. Pregunta No.14 ¿En qué porcentaje es utilizada la Capacidad Instalada de la planta?

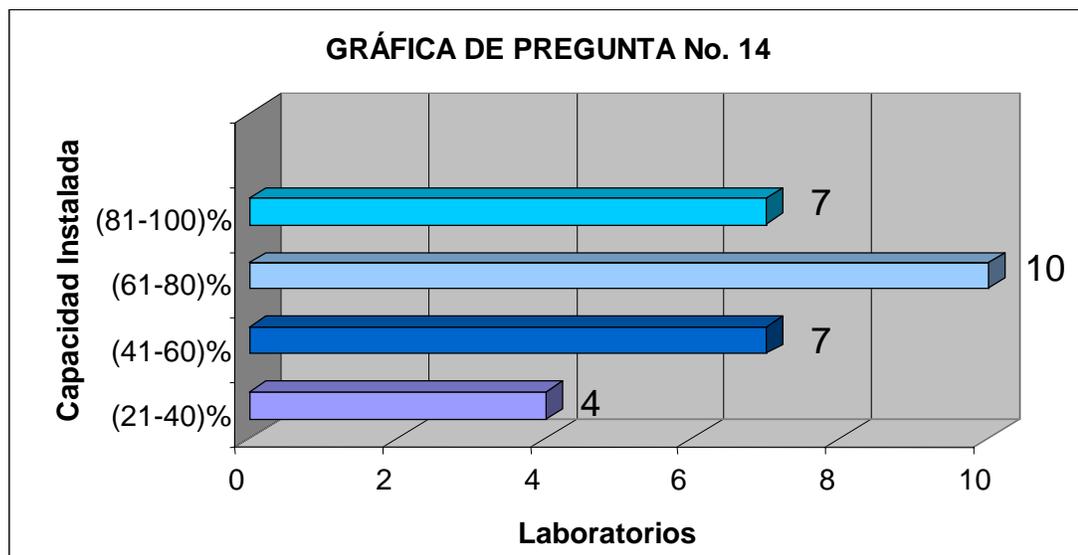


Figura 34. Pregunta No.15 ¿Qué porcentaje de la producción total del laboratorio, es comercializada en el territorio nacional?

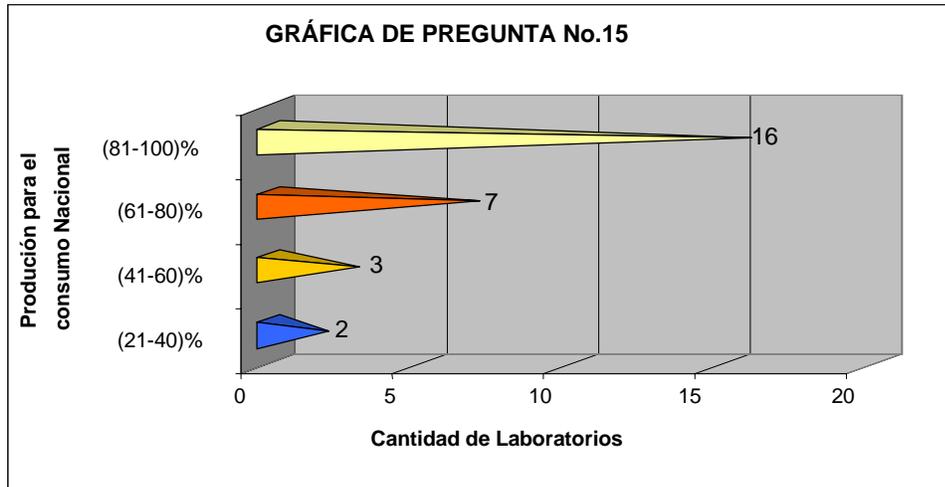


Figura 35. Pregunta No.16 ¿Qué tipo de estrategias competitivas utiliza el laboratorio farmacéutico, para afrontar la globalización de los mercados?

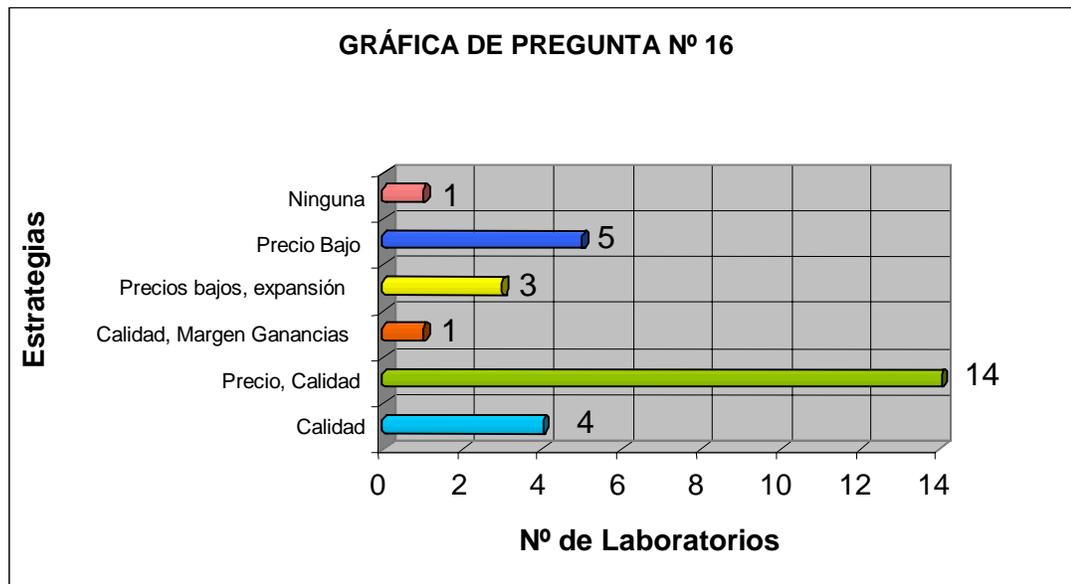
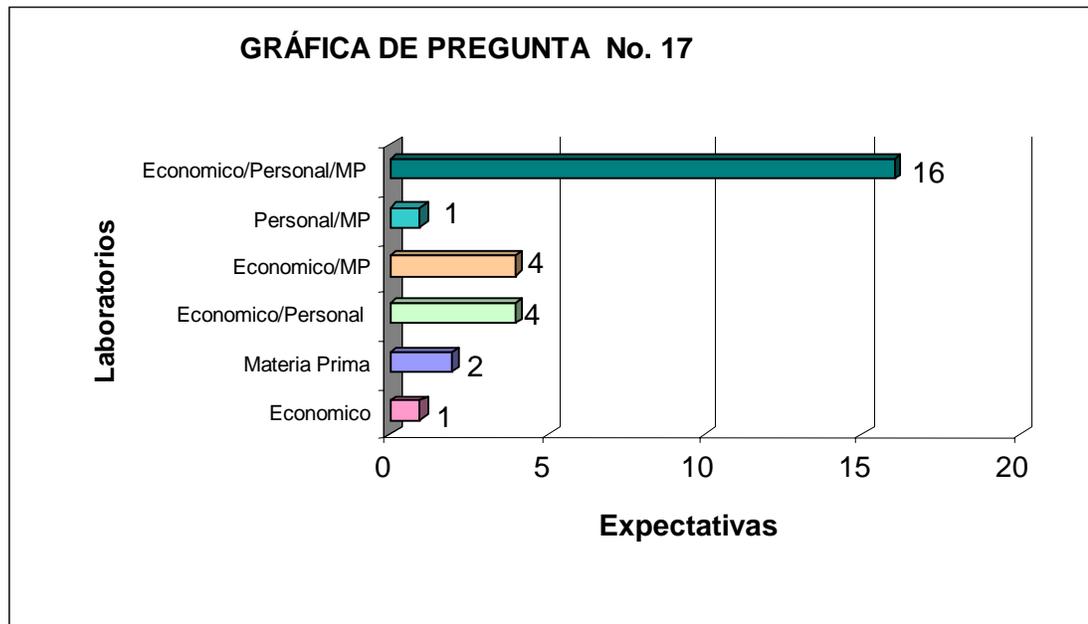
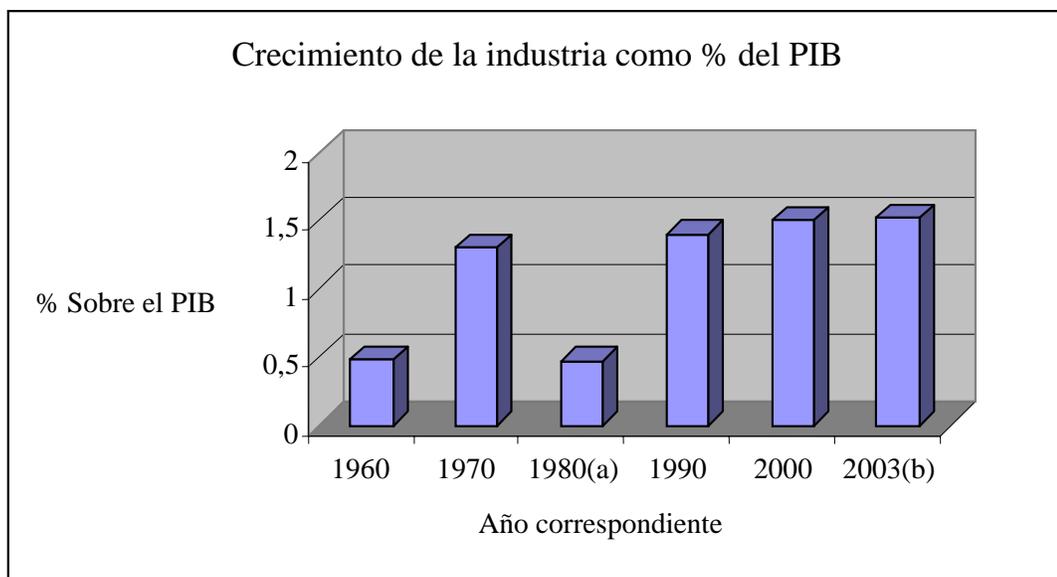


Figura 36. Pregunta No.17 ¿Cuales son las expectativas del laboratorio con relación a los Tratados de Libre Comercio?.



ANEXO I

Figura 37. Importancia de la industria farmacéutica por su contribución al PIB



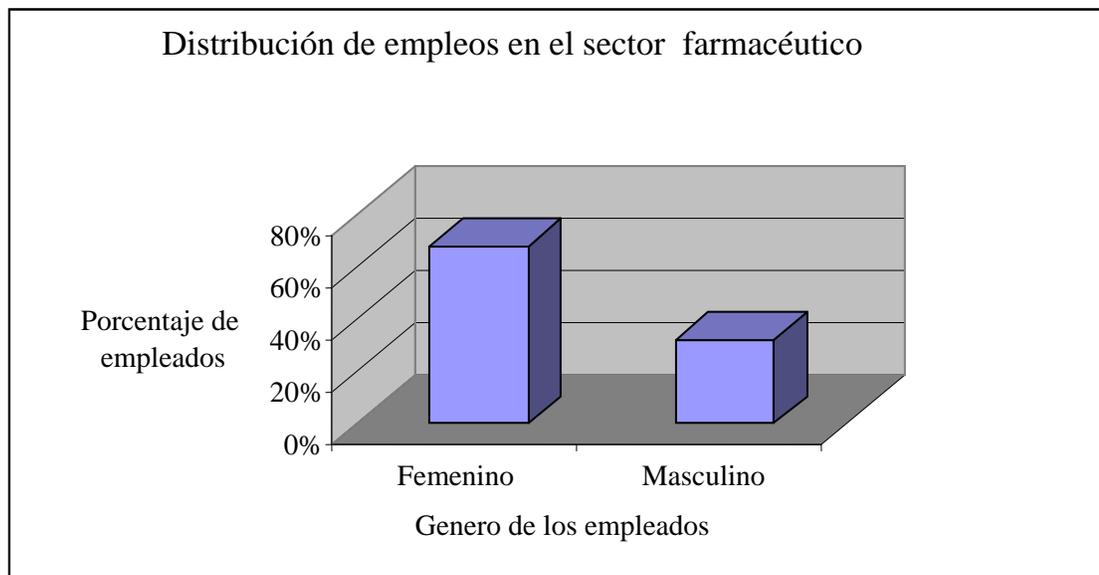
(a) Década de la guerra.

(b) Estimación de consultores.

En la gráfica anterior se muestra el crecimiento de la industria farmacéutica, para el año de 1960 dicha industria representaba solamente el 4% del PIB, mientras que para el año 2003 se estimó el 1.7% por parte de los consultores que realizaron el estudio para INQUIFAR, titulado “La Industria Química Farmacéutica de El Salvador”

ANEXO II

Figura 38. Importancia de la industria farmacéutica como generador de empleo



Tomando como referencia un estudio efectuado por INQUIFAR, en noviembre de 1992, La industria farmacéutica genera más de 10,000 empleos directos y cerca de 35,000 indirectos, en los cuales la mano de obra se distribuyen por genero de la manera siguiente: 68% femenino y 32% masculino.

ANEXO III

Figura 39. Significancia de peligros

Tabla de significancia		
Riesgo	Severidad	Peligro significativo
Baja	Baja	NO
Baja	Media	NO
Baja	Alta	SI
Media	Baja	NO
Media	Media	SI
Media	Alta	SI
Alta	Baja	NO
Alta	Media	SI
Alta	Alta	SI

Fuente: Tomado de Guía de Implementación HACCCP para la industria de la carne. Asociación de productos agrícolas de Chile . Pág. 17.

ANEXO IV

Figura 40: Distribución del laboratorio, primera planta

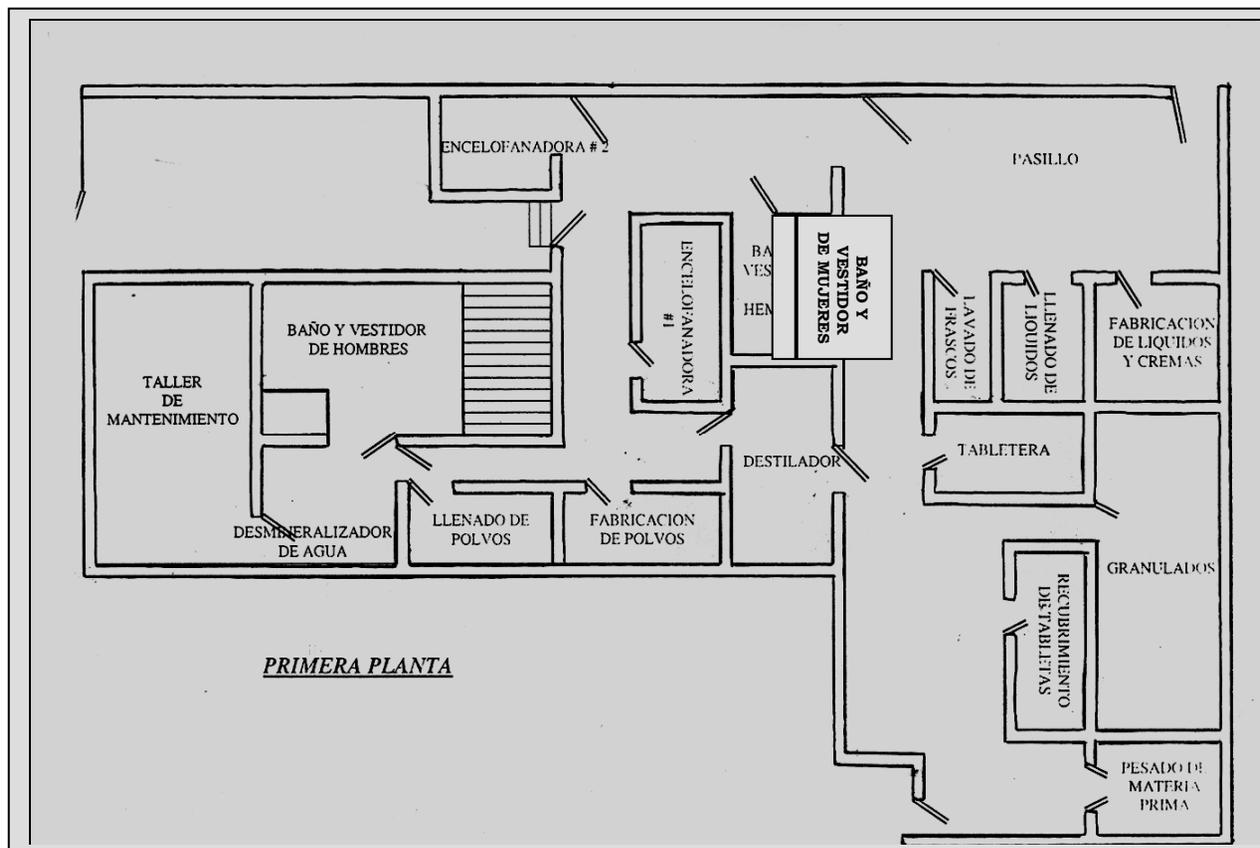


Figura 41: Distribución del laboratorio, segunda planta

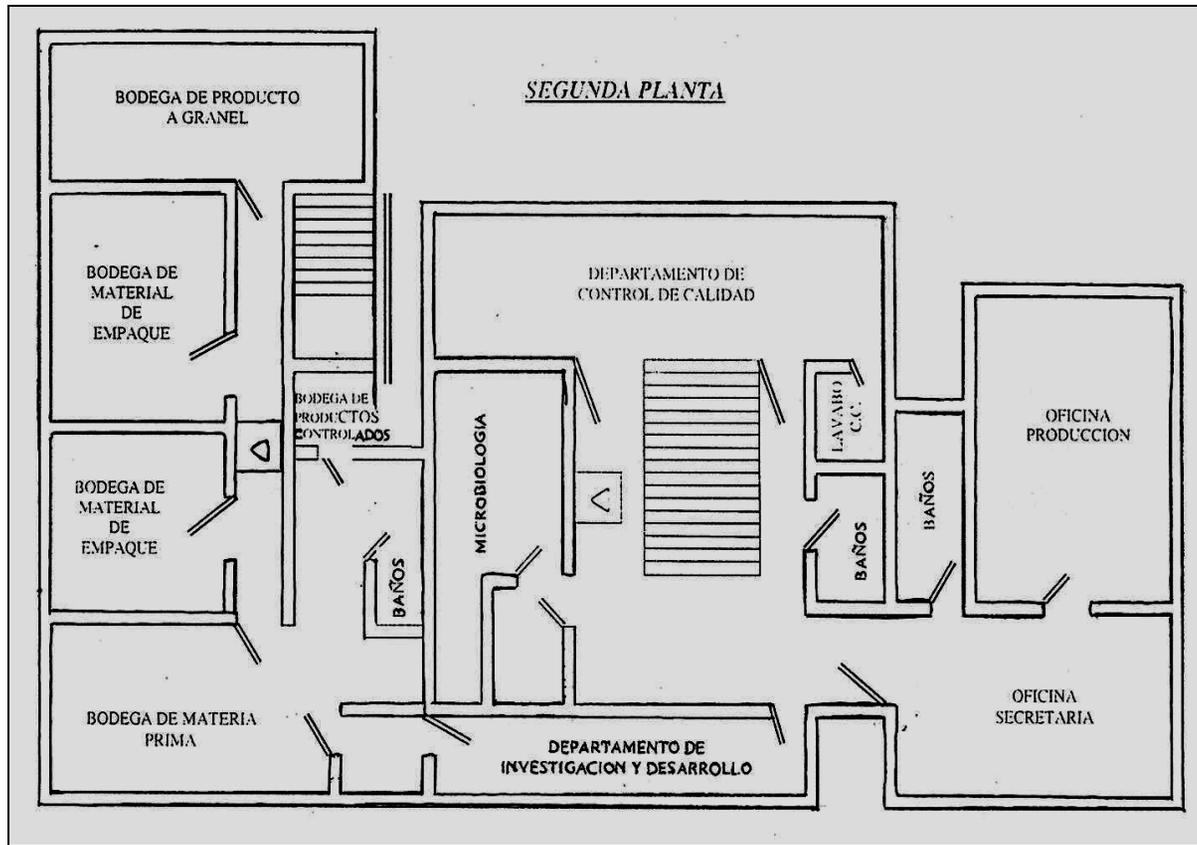
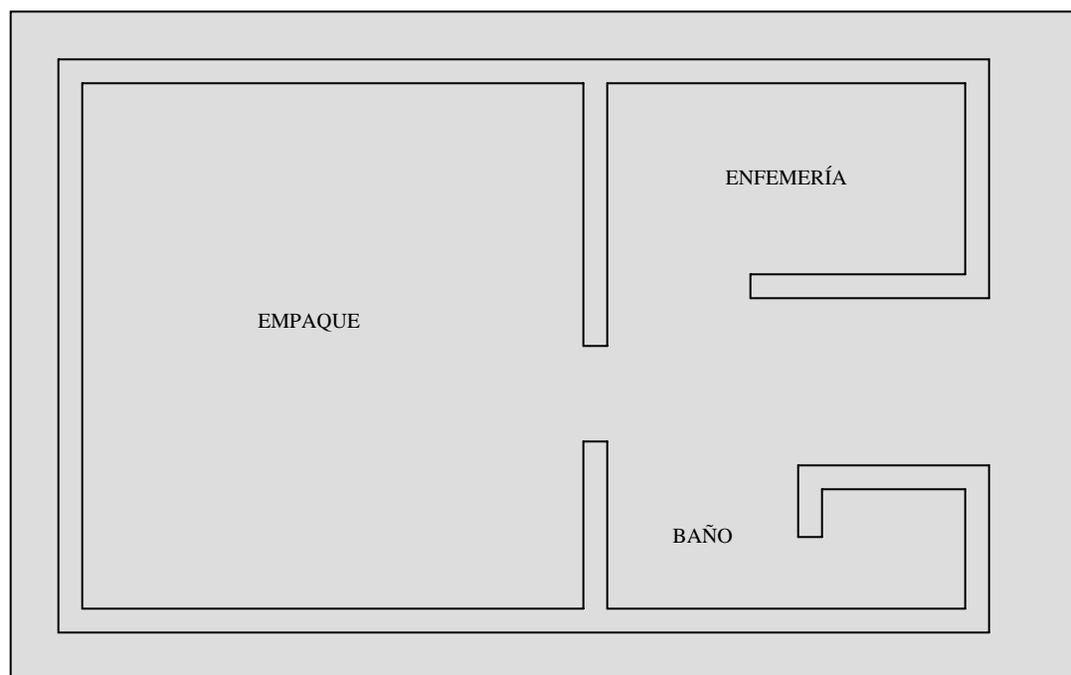
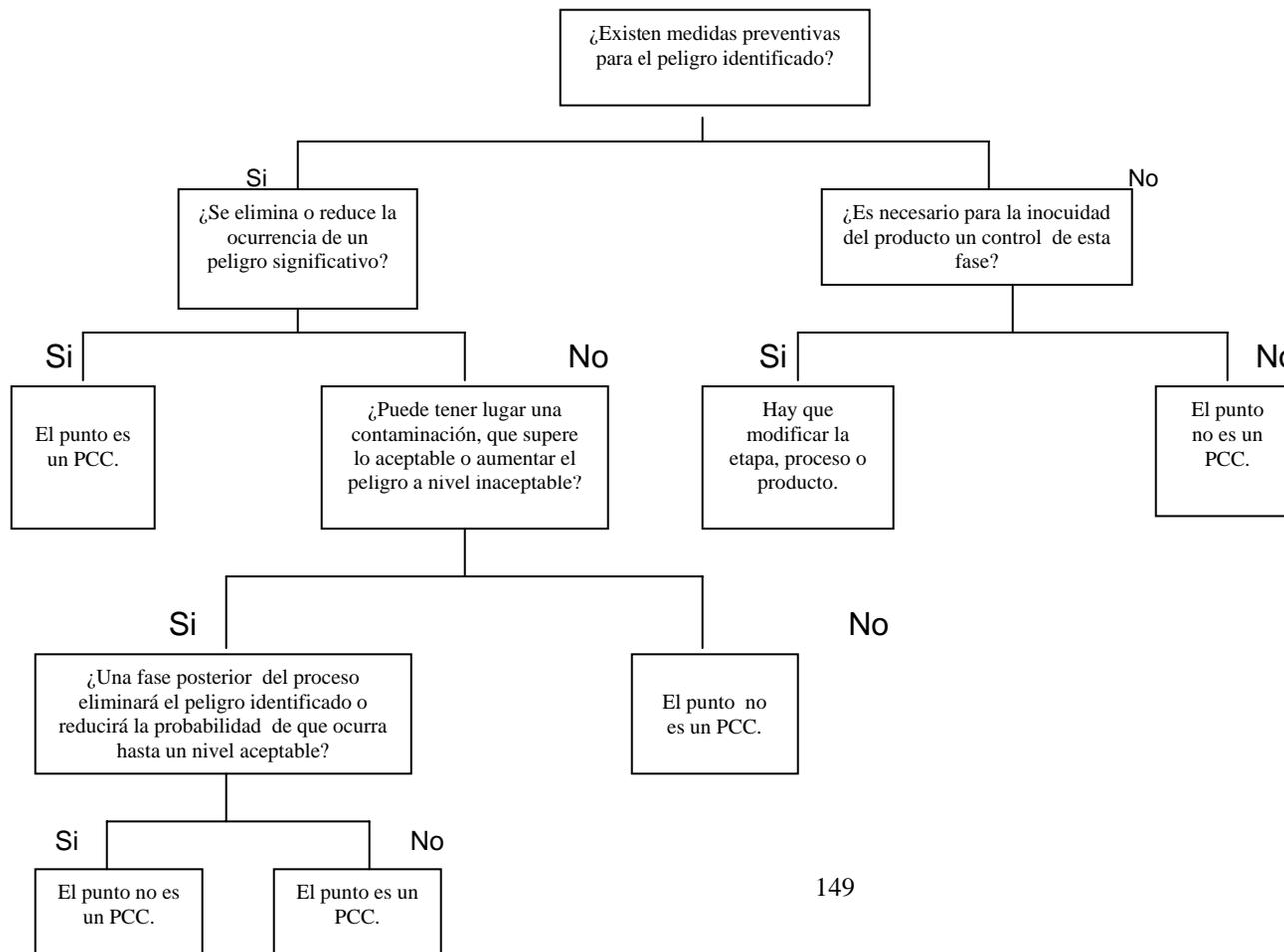


Figura 42: Distribución del laboratorio, tercera planta



ANEXO V

Figura 43. Diagrama de árbol de decisiones



	Área de trabajo:				
	Piso				
	Paredes				
	Puertas				
	Ventanas				
	Techo				
	Mesa de Trabajo				

Observaciones:

Supervisor.

Figura 47: Formato de Registro y control de vestimenta de trabajo e higiene personal

Área de trabajo: _____
Producto a manufacturar: _____

Fecha	Equipo	Sí	No
	Gabacha del día		
	Pantalón del día.		
	Zapatos adecuados.		
	Gorro.		
	Mascarilla.		
	Guantes.		
	Factores de higiene personal		
	Desinfección de las manos y antebrazo		
	Aspecto físico del personal.		
	Ausencia de maquillaje y joyas		

Observaciones:

Supervisor

Figura 48. Formato de registro de programa de mantenimiento de maquinaria

Área de trabajo: _____
Responsable: _____
Fecha de inicio: _____ Fecha de finalización: _____

Maquinaria y/o equipo.	Tipo de mantenimiento.	Actividades de mantenimiento.	Proxima fecha de antenimiento.

Observaciones:

ANEXO VII

Figura 49. Formato de registro de existencia de producto en bodega

Fecha: _____

Responsable: _____

Materia prima	Fecha ingreso	Fecha de reanálisis	Fecha de expiración	Cantidad en BMP

Observaciones:

Responsable
(Encargado de BMP)

Figura 50. Formato de registro de procedimiento de vigilancia y/o monitoreo

PCC vigilado y/o monitoreado:						
Fecha y hora.	Nº de lote	Parámetro vigilado	Conforme a límites críticos	No conforme a límites críticos	Vigilado por:	Verificado por:

Observaciones:

Figura 51. Formato de registro de acciones correctivas

Fármaco: _____		Lote No _____			
PCC	Desviación/Problema	Procedimientos para la acción correctiva/Explique.	Disposición del producto	Responsable	Fecha/hora

Autoriza: _____
Firma _____

Fecha: _____

Figura 52. Formato de registro de procedimiento de verificación

Fecha	Etapa del proceso	Factores verificados (Registros, área, Máq.)	Resultados		Responsable del área de trabajo.
			(Con relación al HACCP).		
			Conforme	No conforme	

Observaciones:

Verificado por: _____

Figura 53. Formato de registros de calibración de básculas y balanzas

Registro de Calibración Certificada de básculas y balanzas.					
Fecha de calibración	Hora:	Fecha de próxima calibración	Instrumento a calibrar	Ubicación (área)	Usos/Cuidados.

Observaciones:

 Responsable (Metrólogo)

Figura 54. Formato de registro de temperatura de horno y humedad de la mezcla

Área de Mezclado y Granulado: Registro de T° de horno y humedad en la mezcla.								
Fecha: _____								
Fármaco: _____ N° de lote: _____								
Hor a	T° del horno.	¿Desviación del LCC? (Si/No)	En caso de ser afirmativo ¿Acción?	Humedad de la mezcla.	¿Desviación del LCC? (Si/No)	En caso de ser afirmativo ¿Acción?	Vigilado por:	Verificado por:

Observaciones:
