



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“ANÁLISIS DE RIESGOS EN EL ÁREA DE ACONDICIONAMIENTO DE LA LÍNEA DE FRASCOS”

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICO BIÓLOGA**

P R E S E N T A

Elda Romo Gutiérrez



MÉXICO, D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

VOCAL: Profesor: VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS

SECRETARIO: Profesor: ELSA FLORES MARROQUÍN

1er. SUPLENTE: Profesor: CARLOS JASSO MARTÍNEZ

2º SUPLENTE: Profesor: YARELI ROJAS AGUIRRE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA

Asesor del tema:

MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

SUSTENTANTE:

ELDA ROMO GUTIÉRREZ

"ANÁLISIS DE RIESGOS EN EL ÁREA DE ACONDICIONAMIENTO DE LA LÍNEA DE FRASCOS"

ÍNDICE

I. JUSTIFICACIÓN.....	5
II. GENERALIDADES.....	8
III. LÍNEA DE ACONDICIONAMIENTO DE FRASCOS.....	28
Componentes de la línea.....	28
IV. ANÁLISIS DE RIESGOS.....	36
Análisis de Riesgos.....	36
Normatividad mexicana: NOM-059-SSA1-2013, campo de aplicación del Análisis de Riesgos.....	37
¿Qué busca un análisis de riesgos?.....	39
Herramientas adicionales para un análisis de riesgos.....	40
Descripción del método HACCP	42
V. CASO PROBLEMA.....	45
Empleo de conocimientos como Q.F.B. en una línea de acondicionamiento de frascos y aplicación de un Análisis de Riesgos	45
Descripción general para el desarrollo del HACCP	54
Desarrollo del HACCP	56
VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	94
VII. CONCLUSIONES	97
VIII. BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS	99

CAPITULO I

Justificación

I. JUSTIFICACIÓN

Durante la formación como Q.F.B. se adquieren habilidades y conocimientos que se aplican en los diferentes campos del sector farmacéutico. Dentro de los cuales están los procesos de producción de medicamentos, particularmente en la etapa de acondicionamiento, la cual representa un paso crítico para la posterior conservación del medicamento hasta su uso y/o fecha de expiración. El desarrollo del proceso de acondicionamiento, es una etapa que impacta en la calidad del medicamento, por lo que se deben aplicar diversas herramientas de evaluación para que el proceso se realice en forma consistente asegurando la integridad del producto, una de estas herramientas empleadas dentro del área de desarrollo del empaque de un producto es el Análisis de Riesgos.

OBJETIVOS

- Enfatizar la importancia del proceso de acondicionamiento en los medicamentos.
- Evaluar las variables que influyen en el proceso de acondicionamiento.
- Aplicar un Análisis de Riesgos en la línea de llenado de frascos para formas farmacéuticas sólidas de dosificación única (tabletas).
- Emplear como ejemplo práctico la línea de acondicionamiento de **frascos de marca 'KALISH' con subetapas de diversos modelos** para el proceso de acondicionamiento de tabletas hexagonales recubiertas de 11 mm de diámetro y grageas redondas de 8 mm de diámetro para el desarrollo del análisis de riesgos por el método HACCP.
- Describir por medio del análisis de las variables contempladas a qué tipo de situaciones se enfrenta un profesional de la carrera de Q.F.B. en una línea de acondicionamiento, aplicando los conocimientos adquiridos a lo largo de su formación profesional.

HIPÓTESIS

Si se aplica el análisis de riesgos a un proceso, este nos permitirá robustecer al mismo.

CAPITULO II

Generalidades

II. GENERALIDADES

¿Qué es un medicamento?

Un medicamento se define como "toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas".¹

En el proceso de producción de un medicamento, el producto obtenido al término de dicho proceso es conocido como producto a granel, el cual se **considera**: "que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que será sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado".¹ Es importante resaltar que el acondicionamiento del producto a granel es llevado a cabo bajo estándares establecidos por la empresa y la normatividad del país receptor, lo cual resulta en un producto terminado que será capaz de resistir las condiciones a la que se enfrentará durante su almacenaje, distribución, venta y consumo.¹

Acondicionamiento

Los medicamentos deben ser protegidos de las adversidades ambientales a las que van a enfrentarse a partir de su producción hasta su almacenaje, distribución y consumo. El proceso general y actualmente empleado para este fin es el acondicionamiento.¹

El acondicionamiento de productos farmacéuticos es definido como una secuencia de operaciones ordenadas por medio de las cuales un producto a granel (tabletas, grageas, suspensiones, soluciones, cápsulas, etc.) se convierte en un producto terminado.¹ Se le considera

un producto terminado aquel en el que el granel se encuentra dentro de su envase primario (contenedor-cierre) y el empaque secundario (estuche o fajilla). Posterior a esta etapa los estuches o fajillas serán colocados dentro de cajas colectivas, con fin de facilitar su almacenaje, éstas últimas se colocan en tarimas, como es marcado por la normatividad y son resguardadas en el área de almacén. ¹

Factores que influyen en el acondicionamiento

Previo al proceso de acondicionamiento el medicamento debe ser evaluado; las propiedades fisicoquímicas propias del fármaco y las adquiridas al ser integrado en la matriz de la forma farmacéutica, rigen las condiciones del proceso de acondicionamiento y el material de empaque que será empleado para el mismo. El medicamento acondicionado será estable, tendrá resistencia a la humedad ambiental, al oxígeno y gases ambientales, a la luz (en caso de fármacos fotosensibles) y su fórmula no presentará degradaciones antes de su fecha de expiración.

La estabilidad del medicamento se ve impactada directamente por su naturaleza química, uno de los factores a considerar al momento de acondicionar es éste, puesto que de tener una u otra estructura química deberán colocarse aditamentos de protección ante adversidades ambientales dentro del empaque del fármaco. ²

La humedad ambiental es una de las principales causas de degradación de un fármaco presente en un medicamento sólido. Si un fármaco presenta molecularmente en su estructura ésteres o amidas, ambos grupos funcionales al estar en presencia de humedad, reaccionan con el agua ambiental y se crean dos especies, posiblemente eliminando a la especie farmacológicamente activa en la forma farmacéutica. La forma

más sencilla para eliminar la humedad ambiental en el contenedor-cierre y proteger a la forma farmacéutica es por medio de la adición, para el caso de frascos, de barriles o sachets con desecante de sílica, la cual va a absorber la humedad que puede afectar la estabilidad del medicamento.²

El oxígeno ambiental impacta del mismo modo a algunas entidades farmacológicas, por medio de reacciones de oxidación, las cuales son progresivas como reacción en cadena por la aparición de radicales libres, degradando al principio activo continuamente, los fármacos que se ven principalmente afectadas por la presencia de oxígeno ambiental, son: esteroides, vitaminas, antibióticos, entre otros; en muchas ocasiones con la adición de un antioxidante a la fórmula es suficiente para proteger al fármaco, en el caso de líquidos mediante la purga del sistema con gas nitrógeno, se consigue el desplazamiento del oxígeno de la fórmula, sin embargo si el fármaco es sensible a los antioxidantes o al nitrógeno, y es requerida una protección mayor se hace uso de materiales de empaque que eviten o disminuyan el contacto del oxígeno ambiental con la forma farmacéutica, su principal cualidad es la baja permeabilidad a gases, así como un sellado del contenedor-cierre que evite el ingreso de éste, buscando minimizar la degradación del principio activo.²

Existen fármacos fotosensibles, la manera más viable para evitar que estas estructuras sean afectadas por la luz es el empleo de material de empaque que sea opaco, aunque también debe tomarse en cuenta que hay moléculas que puede contener el empaque que funcionen como fotoiniciadores, por lo que es de suma importancia conocer la naturaleza de la molécula en la forma farmacéutica para evitar empaques que contengan moléculas con esta naturaleza.²

Por otro lado deberá también tenerse en consideración la formulación del producto, puesto que muchas veces la interacción reactiva entre los materiales de empaque no es con el fármaco en sí, sino con alguno de los excipientes de la fórmula, como panorama general se pueden mencionar a los conservadores o antioxidantes que en ocasiones tienen la capacidad de desencadenar la degradación o desestabilización del principio activo.

Considerando cada uno de los componentes de una línea de acondicionamiento, deberá evaluarse cada etapa minuciosamente por medio de controles en proceso y ser asignadas adecuadamente las condiciones de operación del equipo; los sensores de detección de producto defectuoso deberán ser lo suficientemente capaces de identificar alguna anomalía como por ejemplo: la falta de un componente en el producto en proceso, material de empaque con defectos, encuadre incorrecto de estuches, adición de un componente fuera de especificación, entre otros. Durante el proceso de acondicionamiento deberá también de ser el producto evaluado por medio de inspección física durante los muestreos de controles en proceso, muchas veces el equipo puede generar defectos sobre el material de empaque por un desajuste de máquina durante el tiempo de operación, por mencionar algunos ejemplos: marcaje de cuñas en tapas por retorque, trasrosque de cuerda, ruptura de tapas, ruptura de insertos, compresión de blísteres, pegado incorrecto de solapas de estuche, entre otras.

¿Por qué se acondiciona?

El proceso de acondicionamiento brinda al medicamento la facilidad de ser transportado, a la vez que brinda al mismo la protección necesaria

para que pueda soportar las adversidades ambientales a las que puede estar expuesto², como:

- Humedad ambiental
- Contaminación biológica (bacterias, hongos, insectos, parásitos, etc.)
- Interacción con compuestos volátiles ambientales
- Partículas suspendidas
- Cambios de temperatura (alta o baja)
- Luz (productos fotosensibles)
- Cambios de presión
- Impacto mecánico

El envase primario es la primer barrera contra el medio ambiente y tiene como fin proteger al producto hasta su administración para que cumpla con su función, brindar un efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio al paciente. ¹

El acondicionamiento del producto facilita su administración, por ejemplo los aerosoles; también se adquiere una mejora en almacenaje del mismo hasta su expiración. Referente a este punto, en el acondicionamiento de formas farmacéuticas sólidas se emplea el manejo de blíster y frascos. En particular el blíster constituye una barrera única por pieza, ya que cada dosis se encuentra en un empaque cierre-contenedor individual, ampliando las opciones de protección, humedad, luz, impacto, fauna nociva, etc; para el caso de frascos, existen diversas opciones que brindan al producto protección de humedad, luz, alcance de infantes, fauna nociva, partículas, etc.³

¿Qué materiales se emplean?

En la actualidad existen una gran variedad de materiales que pueden ser empleados para el acondicionamiento de la diversidad de formas farmacéuticas existentes, a continuación se enlistan las más comúnmente extendidas en la industria farmacéutica:³

- Cápsulas (gelatina dura y blanda, HPMC)
- Tabletas (sin y con recubrimiento)
- Supositorios (rectales, uretrales, vaginales)
- Polvos, granulados, tabletas efervescentes
- Soluciones, suspensiones
- Emulsiones, geles, ungüentos
- Inyectables
- Soluciones parenterales
- Sistemas reservorio

Lo que refiere a formas farmacéuticas parenterales que requieran de condiciones de esterilidad desde su producción hasta su administración (Inyectables), el material de empaque se restringe a mantener condiciones impermeables y materiales que permitan mantener la hermeticidad y esterilidad del producto, esto con el fin de que el producto se conserve durante su vida útil libre de contacto con el medio ambiente.⁴ En productos que requieren este tipo de condiciones de almacenamiento, los materiales de empaque mayormente extendidos para estos fines, deberán resistir las temperaturas de esterilización que son empleadas dentro de los procesos de acondicionamiento, generalmente son empleados materiales de vidrio (frascos), elastómeros (tapones), plásticos de baja densidad (dosificadores únicos), plásticos de alta densidad con metal (casquillos), metales moldeables (casquillos).²

Para el caso de formas farmacéuticas líquidas, éstas tienden a presentar una mayor incidencia a presentar contaminación por microorganismos, debido a su cantidad de humedad en la fórmula, crea un ambiente óptimo para el desarrollo de estas entidades, con el fin de disminuir la proliferación de microorganismos en formulaciones líquidas, se emplean conservadores en la fórmula, los cuales deberán ser considerados al momento de acondicionar el producto, muchos de ellos presentan reactividad con los materiales del empaque primario, éste es un aspecto a considerar al desarrollar el acondicionamiento de una forma farmacéutica líquida, del mismo modo deberá considerarse que el contenedor-cierre tenga la capacidad de hermeticidad suficiente para restringir las condiciones del crecimiento bacteriano en la fórmula, éste último aspecto aplicable a soluciones de uso parenteral (oftálmica, ótica, etc.); para este tipo de formas farmacéuticas está muy extendido el uso de materiales plásticos poliméricos (frascos, plug-ins, tapas) de diversa naturaleza.²

Las formas farmacéuticas sólidas de naturaleza oleosa, como los supositorios y óvulos, por la presencia del oxígeno ambiental y los lípidos empleados para su formulación, tienden a oxidarse y descomponer o desestabilizar al principio activo, impactando a la potencia del fármaco, los requerimientos de empaque para estos productos radican, no sólo en la capacidad de ser impermeables a gases ambientales, también debe considerarse su fácil manipulación por parte del usuario destino; los materiales de empaque mayormente empleados para estas formas farmacéuticas son metales maleables por presión multi-película (contenedor primario individual alu-alu), plásticos multi-película (contenedor primario individual de láminas plásticas).²

Las formas farmacéuticas de naturaleza fluida como son emulsiones, geles y ungüentos, por su naturaleza, deben estar contenidas en un

empaque primario que les permita estar libres de contacto con las condiciones ambientales, evitar la oxidación o descomposición del fármaco o sus excipientes y sea facilitada su dosificación, aunado a mantener estable la fórmula; estas formas farmacéuticas son envasadas en tubos sellados con dosificador, pudiendo ser de metales maleables, plásticos flexibles (de baja densidad) y tapones de plástico de alta densidad.²

Al respecto de formas farmacéuticas que se ven mayormente impactadas por la humedad, encontramos dos clases, las que están compuestas principalmente por polvos o granulados y las cápsulas. La labilidad de los polvos o granulados, también incluidas las tabletas efervescentes, es para las primeras mencionadas su área superficial expuesta al medio ambiente, es muy amplia, por lo que al estar expuestas a ambientes húmedos se forman aglomerados de la fórmula, impactando muchas veces al principio activo, así como a la conservación de la forma farmacéutica; la afectación referente a tabletas efervescentes, alude al hecho de que, no sólo se afectan por el contacto con la humedad, también la exposición al oxígeno ambiental genera la reacción en cadena clásica de efervescencia en esta forma farmacéutica; los materiales mayormente empleados para un envasado adecuado de cada una de estas tres formas farmacéuticas, es el uso de sobres o pouches de papel o cartón aluminado y que cada dosis se encuentre empacada individualmente, este tipo de envase primario evita el contacto de la humedad y el oxígeno ambientales con la forma farmacéutica, o el empleo de tubos metálicos que no permeen la humedad, colocando aditamentos como sachets o barriles con desecantes de sílica, y tapones de plástico que embonen a presión con el tubo. En el caso de cápsulas de gelatina dura al estar en contacto con la humedad, ésta se reblandece y genera el efecto de aglomeración que

sucede en los polvos dentro de la cápsula, la manera más viable de envasar las cápsulas es en blíster que pueden estar formados por alveolos plásticos (PVC o PVDC) o alveolos de material metálico maleable, cubierto por material metálico o papel multi-película con una capa termo-adhesiva, generando un envase único por dosis para proteger cada cápsula, también pueden ser empacadas en frascos de plástico impermeable a la humedad (de alta densidad) con aditamentos que evitan la humedad como sachets o barriles con desecante de sílica.^{2,4}

De acuerdo a lo que concierne a este trabajo, las tabletas son una forma farmacéutica sólida que es generada a partir de la compresión de un polvo o un granulado,⁴ el producto obtenido puede permanecer como tableta o pasar a un proceso de recubrimiento por película o grageado, ambos procesos brindan mayor resistencia mecánica a la forma farmacéutica y protección contra la humedad, luz, oxígeno, impacto y presión, una apariencia más agradable a la forma farmacéutica, capacidad de identificación, enmascaramiento de sabores y efecto terapéutico en sitio de acción deseado, tienden a ser las formas farmacéuticas más estables, sin embargo su material de acondicionamiento deberá cumplir con ciertas características, que permitan que la tableta o tableta recubierta no sufra ningún tipo de modificación a su integridad, el material de empaque no debe reaccionar con ninguno de los componentes de la fórmula de la tableta o del recubrimiento, ya que puede reactivamente degradar el color del recubrimiento y generar un color pálido o moteado en la tableta recubierta, deberán manejarse materiales de empaque impermeables a la humedad, con baja permeabilidad a gases y que sea fácilmente observable si el contenedor-cierre ha sido manipulado previamente a su uso final.

Materiales (Propiedades y características)

Los materiales más comúnmente empleados², son:

- Vidrio
 - Tipo I: Vidrio de borosilicato con 80% de SiO₂ y 10% de B₂O₃ con bajas cantidades de Al₂O₃ y Na₂O. Es la clase de tipo más inerte de vidrio con bajo coeficiente térmico a expansión. Uso extendido para el acondicionamiento de parenterales que requieran de control estricto de pH.²
 - Tipo II: Vidrio dealcalinizado con sosa y cal, con altos niveles de Na₂O (13-17%) y CaO (5-11%), menos resistente que el vidrio Tipo I y más resistente que el vidrio Tipo III. Uso extendido para el acondicionamiento de soluciones formuladas para mantener un pH inferior a 7.²
 - Tipo III: Vidrio con niveles de Na₂O y CaO similares al vidrio Tipo II, pero con contenido superior de óxidos lixiviables y otros elementos, lo que le agrega una reactividad superior, ante los otros tipos de vidrio. Uso único en acondicionamiento para líquidos anhidros y productos secos.²
- Metal
 - Aluminio
 - Laminados
- Elastómeros
 - Saturados
 - Insaturados
- Plásticos
 - Polietileno (de alta densidad-HDPE/ de baja densidad-LDPE)
 - Polietileno Lineal de Baja Densidad (LLDPE)
 - Ionómeros (Polietileno para sellado)

- Cloruro de Polivinilo (PVC)
- Cloruro de Polivinilideno (PVDC)
- Polietilentereftalato (PET)
- Polipropileno (PP)
- Poliestireno (PS)
- Poliésteres
- Poliamidas
- Polímeros fluorados
- Poliuretano



FIGURA 2.1 FRASCOS PLÁSTICOS DE HDPE

La mayor parte de las formas farmacéuticas sólidas, actualmente son empacadas en frascos plásticos, generalmente es empleado el HDPE por su resistencia y propiedades para mantener íntegro al producto; el uso de materiales plásticos en la industria ha brindado una serie de ventajas a los productos como es ligereza, libertad de crear diferentes formas y figuras, la oportunidad de darle opacidad o transparencia al frasco de una manera sencilla, por la simple adición de aditivos al polímero durante su fabricación.²

También a partir del uso de polímeros se han obtenido cierres de envase con mayor hermeticidad gracias a los termoplásticos como el PP, éste

por sus propiedades presenta la ventaja sobre otros polímeros de no ser susceptible a la ruptura por estrés ambiental, lo que le confiere propiedades ventajosas sobre otro tipo de polímeros.²

Es de suma importancia, considerar que durante la fabricación de los polímeros, el frasco, es decir el producto final, puede presentar por el mismo proceso, trazas de monómeros o polímeros de bajo peso molecular, quienes pueden presentar reactividad a la fórmula del medicamento, sin embargo, el material a emplear durante un proceso de acondicionamiento en la industria farmacéutica deberá ser un producto de grado farmacéutico, el cual minimiza este problema en el material empleado para el empaque.²

Algunos materiales empleados en el empaque de formas sólidas de dosificación única:

Resinas plásticas

Son moléculas poliméricas formadas por la unión de monómeros que forman una larga cadena, el polietileno (PE) requiere un mínimo de longitud de mil unidades de monómeros, está formado por medio de la polimerización del etileno:²

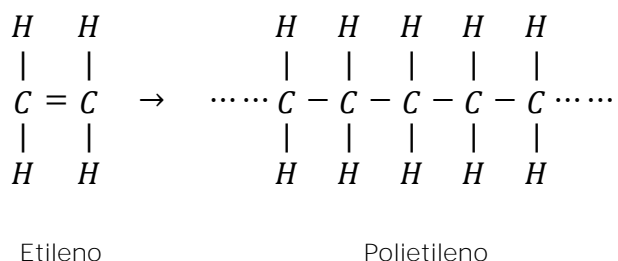


FIGURA 2.2 POLIMERIZACIÓN DEL ETILENO

Y por medio del uso de la presión y temperatura para la polimerización del etileno se puede obtener polietileno de dos clases:

- Ante alta presión y temperatura con un promotor de radicales libres se obtiene el polietileno de baja densidad (LDPE).
- Ante baja presión y temperatura con un catalizador de coordinación en un solvente se obtiene el polietileno de alta densidad (HDPE).²

Cada uno de los polietilenos anteriormente mencionados presentan diferentes características lo que le confieren a éste polímero mucha versatilidad para el empaque de productos, gracias a la variante en su proceso de fabricación. Adicionalmente, son altamente compatibles con una gran variedad de fármacos y aditivos de la fórmula de los medicamentos y está autorizado su uso por la normatividad de la FDA (Food and Drug Administration).²

Esta versatilidad que nos ofrecen los plásticos queda asentada cuando por la manipulación del proceso logramos obtener materiales que comparten propiedades, este es el caso del Polietileno Lineal de Baja densidad (LLDPE) y es obtenido con el uso de comonómeros como el buteno, hexeno u octeno en el proceso de polimerización del etileno, el material obtenido comparte propiedades del LDPE como su claridad y del HDPE, su resistencia; el costo del proceso se eleva, sin embargo, de requerir para algún medicamento un sellado íntegro en el envase así como alta resistencia, la inversión en el costo, valdrá la pena.²

Uno de los polímeros que es enormemente empleado para el empaque de medicamentos es el Polipropileno (PP), éste se emplea para los cierres de los contenedores mediante inducción térmica, envoltura de cajas y protección ante fragilidad de materiales como es el vidrio; su proceso de fabricación es similar al del PE, pero su estructura es más compleja:²

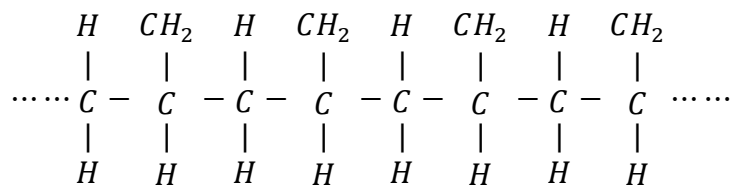


FIGURA 2.3 ESTRUCTURA DEL PP

Otro tipo de polímeros a considerar cuando realizará el acondicionamiento de un producto son aquellos que contienen derivados halogenados como lo es el Cloruro de Polivinilo (PVC), esta resina polimérica es muy cercana en cuanto a propiedades que brinda, al HPDE; su estructura incluye cloruros en las cadenas laterales del polímero: ²

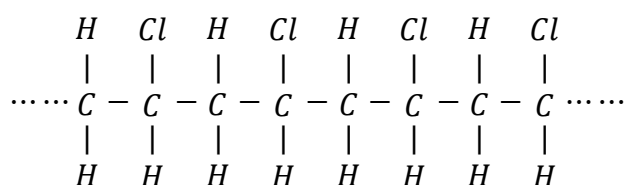


FIGURA 2.4 ESTRUCTURA DEL PVC

Debido a su estructura molecular el PVC cuenta con características remarcables como es la baja penetrabilidad de vapor de agua a través de él, así como la facilidad que tiene para moldearse ante temperaturas altas, es muy flexible y tiene baja penetrabilidad de lípidos e ingredientes saborizantes, se puede manufacturar a bajo costo y es ampliamente usado para el acondicionamiento de formas farmacéuticas en blíster; al igual que otras resinas, presenta el PVC la practicidad de que al modificar un poco su estructura molecular se obtengan otras características, al añadir otro cloruro a la estructura se obtiene la ventaja de una mayor resistencia y menor penetrabilidad del oxígeno ambiental, éste material recibe el nombre de Cloruro de Polivinilideno (PVDC) el cual también es ampliamente empleado en el empaque por blíster.^{2,5}

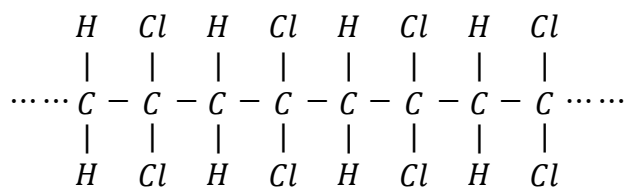


FIGURA 2.5 ESTRUCTURA DEL PVDC

En un proceso de acondicionamiento deberán tomarse en cuenta las propiedades del material que presentan riesgo al proceso, los frascos de materiales poliméricos, tienden a presentar hendiduras de ruptura pre-existentes, éstas son generadas en el proceso de fabricación del frasco y deberá ser evaluado su impacto dentro del proceso de acondicionamiento, previo al escalamiento del proceso. Estas revisiones serán llevadas a cabo y tomadas en cuenta para el análisis de riesgos del procedimiento. ⁶

Despeje de línea

¿Qué es un despeje de línea (porqué se requiere, qué factores afectan, que contaminación puede hallarse e influir, cuáles son las razones por las que se realiza)?

Al realizar cualquier proceso dentro de la industria farmacéutica éste deberá cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación descritas en la normatividad, en México éstas se encuentran descritas en la NOM-059-SSA1-2013.¹ En el numeral 5.8.2 se describe lo que la orden de acondicionamiento debe contener para poder realizarse el proceso de acondicionamiento, dentro de este numeral es mencionado lo siguiente:

“5.8.3.2 Despeje del área de trabajo que asegure que está libre de productos anteriores o materiales no necesarios.

5.8.3.3 Verificación de que el área está en condiciones de limpieza para iniciar el acondicionamiento del producto.”

Se deberá realizar el despeje del área o despeje de línea previo al proceso de acondicionamiento y una verificación del mismo, este proceso asegurará que en la línea de acondicionamiento únicamente se encuentre el material necesario para el proceso a realizar, asegurando que el producto sea de calidad, esto refiriendo a que contenga únicamente el producto mencionado en el marbete y la orden de acondicionamiento, el material de envase correcto (el cual estará descrito en la orden de acondicionamiento por código y lote), dando como producto final un medicamento de calidad que cumpla con los criterios de calidad establecidos en la normalización oficial y particular de la empresa en la orden de acondicionamiento.

El despeje de línea puede verse afectado por diversos factores por lo que puede alargar el tiempo de procesamiento de un producto, en ocasiones, por ejemplo:

- a. La limpieza a realizar deberá ser exhaustiva, puesto que el producto que ingresará al proceso presenta alta sensibilidad a residuos de otros productos.
- b. La verificación del despeje no se puede realizar porque no hay inspectores de calidad disponibles para realizarla, esto alargaría el tiempo para iniciar el proceso.
- c. Que no haya espacio en el almacén para hacer la devolución de los materiales del proceso anterior, se deberá esperar a recibir la indicación del personal de almacén para retirar los materiales y poder ingresar los siguientes.

El proceso de despeje de línea, al ser realizado correctamente, evitará que exista contaminación en el producto:

- ✓ Contaminación cruzada de productos (tabletas o restos del proceso anterior): la limpieza de las tolvas de alimentación de la línea evitará que exista mezcla de productos, de no ser realizado, esto generará un producto que no cumple con lo especificado en los criterios del PNO (Procedimiento Normalizado de Operación) y en el tiempo de vida del producto se puede generar descomposición del mismo por la presencia de un contaminante (producto distinto).
- ✓ Contaminación cruzada de documentos: El despeje de línea se efectúa al finalizar el proceso anterior, después de realizar la conciliación de materiales del último proceso, deberá concluirse haciendo entrega de documentos (expediente del producto) al área de aseguramiento de la calidad para su revisión y posterior dictamen. De no realizar la entrega de documentos al área de calidad, causará que la documentación del lote o producto anterior se cruce con el producto a acondicionar y esto retrase el proceso de acondicionamiento que está por iniciarse.
- ✓ Mezclado de material de envase (material de empaque del proceso anterior, lotes de material de empaque no descritos en la orden de acondicionamiento): al realizar el despeje de línea se asegura que en la línea de acondicionamiento se encuentren únicamente los materiales de envase descritos en la orden de acondicionamiento, de no ser así, habrá mezcla de lotes del material de envase en el lote de producto, se generarían productos con material de envase distinto al descrito en la orden de acondicionamiento, se generarían productos con frascos, tapas, insertos, estuches, etiquetas de lote incorrecto al indicado en la orden.
- ✓ Configuración incorrecta del envase de un producto: al realizar el despeje de línea se configurará la línea de acondicionamiento acorde al procedimiento de acondicionamiento y especificaciones

del producto, de no ser así se obtendría un producto que no entra en especificación, pues se añadiría un inserto a un producto que no lo lleva o un barril de desecante a un producto que no tenía descrito llevarlo, por mencionar algunos ejemplos.

Cada compañía debe contar con su Procedimiento Normalizado de Operación para realizar el despeje de línea de acondicionamiento, a grosso modo éste consiste en retirar todos los materiales sobrantes empleados en el proceso anterior, realizando el balance de los mismos en la orden de acondicionamiento, se realiza la preparación de la línea considerando únicamente las etapas que serán empleadas en el siguiente proceso y un inspector del área de calidad realizará la verificación del despeje, considerando que:

1. No haya materiales o documentación del proceso anterior, en las etapas de la línea así como el espacio físico donde se encuentra la línea de acondicionamiento.
2. Se haya realizado la limpieza de la línea adecuadamente, es decir que no existan residuos del proceso anterior.
3. Todas las etapas de la línea hayan sido despejadas de material de empaque y documentos del proceso anterior, es decir se encuentren completamente libres de cualquier material o documento.

Cuando éste proceso de verificación haya sido autorizado por el área de calidad se procede ingresar los materiales de acondicionamiento y la documentación para el siguiente proceso.

El objetivo principal del despeje de línea es asegurar la calidad del producto y proveer rastreabilidad al proceso, al asegurar que sólo el material indicado en la orden de acondicionamiento y la documentación del producto se encuentran en la línea, se obtiene documental y

físicamente mayor pericia para realizar investigaciones posteriores en caso de requerirse.

CAPITULO III

Línea de Acondicionamiento

III. LÍNEA DE ACONDICIONAMIENTO DE FRASCOS

Líneas de acondicionamiento, generalidades

Una línea de acondicionamiento es el espacio físico delimitado con barreras físicas de otras áreas, el cual cumple con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013 "Buenas prácticas de fabricación de medicamentos"¹ en su numeral 8.2 Instalaciones. La línea de acondicionamiento debe tener en su espacio físico el equipo necesario para el acondicionamiento de uno o diferentes medicamentos que emplean materiales de empaque similares y cuenta con espacios establecidos y señalizados para colocar materiales de empaque, material de descarte, producto en inspección, documentación, código/número de lote del proceso actual, producto terminado (tarimas) y registros de producción.

Las etapas de la línea de acondicionamiento dependerán directamente del tipo de producto que sea acondicionado en ella. Mínimamente deberá tener:

- Etapa de alimentación de granel
- Etapa de llenado
- Etapa de cierre/sellado
- Etapa de etiquetado
- Etapa de encajillado

Componentes de la línea

Descripción de la línea

Línea de acondicionamiento de frascos que cuenta con adaptación de formatos dependiendo de las necesidades del producto, de marca "KALISH" en su mayoría y diversos modelos por etapa de la línea,

cuenta con diversas estaciones con controles en proceso para cada una y entrega productos que pueden presentar cualquiera de los siguientes formatos, con la activación o desactivación de las etapas de la línea:

- Frasco con tabletas o grageas, tapado con sello termoinducible y etiquetado (con lote y fecha de expiración).
- Frasco con tabletas o grageas, tapado con sello termoinducible, etiquetado (con lote y fecha de expiración), con instructivo adherido a una de las caras del frasco.
- Fajilla con frascos con tabletas o grageas, tapados con sello termoinducible, etiquetados (con lote y fecha de expiración).
- Fajilla con frascos con tabletas o grageas, tapados con sello termoinducible, etiquetados (con lote y fecha de expiración), con instructivos adherido a una de las caras del frasco.

Etapas de la línea de acondicionamiento

Etapas de llenado

Disco giratorio con canal: Manualmente por el personal operativo son colocados los frascos de HDPE dentro del disco giratorio, éste gira e ingresa frasco por frasco al canal conectado a la banda sin fin con velocidad modulable.

Tolva de alimentación de granel: El personal operativo coloca el granel en la tolva, por gravedad el granel desciende a las charolas vibratorias de conteo.

Charolas vibratorias de conteo: Charolas con forma acanalada reciben el granel, el por ciento de vibración de cada charola es configurado por el personal operativo.

Cabezales de alimentación: Seis cabezales reciben la cantidad de granel que requiere el formato en proceso, el granel converge en el embudo de llenado. En la base del embudo se encuentra el *primer sensor* de la línea.

Etapa de armado de unidades (1era parte)

Alimentador de desecante: Desecante tipo barril, colocados manualmente por el personal operativo en el alimentador que por gravedad, un sensor ante la detección del frasco, el alimentador deposita un barril dentro; desecante tipo sachet, es colocado manualmente por el personal operativo dentro del frasco.

Colocador de rayón*: El personal operativo configura la cantidad de rayón que requiere el formato, por peso coloca la cantidad de rayón deseada dentro del frasco. Al final de la etapa está el *segundo sensor* de la línea.

*Rayón: Filamento textil obtenido artificialmente y cuyas propiedades son parecidas a las de la seda.⁷ Es colocado para proteger el producto ante el impacto que existe con el espacio vacío en el frasco de acondicionado, similar al algodón.

Etapa de pre-cierre

Tolva de alimentación de tapas: El personal operativo alimenta manualmente las tapas con sello de inducción a la tolva y por cadena vertical se alimenta la taponadora.

Taponadora: Al inicio de la etapa un sensor de haz de luz detecta el ingreso de un frasco por la banda sin fin, se produce un giro del disco engrane ingresando un solo frasco por hendidura; se desliza la tapa por

gravedad hasta la boca del frasco, por presión de torque se pre-cierra el frasco. A la salida de esta etapa está el *tercer sensor* de la línea.

Etapa de sellado

Estufa de sellado: Ingresa por la banda sin fin el frasco pre-cerrado a la estufa, la resina en el sello de inducción realiza el sellado del frasco. A la salida de esta etapa está el *cuarto sensor* de la línea.

Etapa de etiquetado/impresión

Etiquetadora: Al inicio de esta etapa está el *quinto sensor* de la línea. La cinta de impresión imprime una a una las etiquetas provenientes de la bobina de alimentación de etiquetas. La etiquetadora tiene un sensor de revisión por telecámara, por aprendizaje identifica que el lote y fecha de expiración sean los correctos.

Etapa de cierre

Retorcadora: Fuerza de retorque aplicada por presión y giro al acceder el frasco al canal de retorque. Fuerza ajustable de acuerdo al formato, la tapa llega al final de la rosca del frasco.

Etapa de armado de unidades (2da parte)

Pegadora de instructivos: Etapa de la línea adaptable de acuerdo al formato. Es aplicado por pistola de pegamento automático sobre el frasco, por medio de una ventosa, el instructivo se coloca en la cara del frasco que se presenta libre de etiqueta, todos los frascos ingresan a esta etapa en la misma posición.

Etapa de empaque terciario

Emplayadora: El plástico de emplaye rodea a las unidades del formato, la banda sin fin atraviesa el horno de emplaye. El producto emplayado se coloca en cajas colectivas por el personal operativo.

Sensores (fundamentos) de la línea de acondicionamiento

Etapa de llenado

Conteo de unidades: controlado mediante charolas vibratorias, evita adicionalmente que se obstruyan los cabezales de alimentación; a mayor porcentaje de vibración el número de tabletas que ingresan en los cabezales es mayor, ante menor por ciento de vibración, el número de tabletas que ingresan en los cabezales es menor.

Detección de piezas alteradas y conteo confirmatorio (*primer sensor*): telecámara entrenada por aprendizaje identifica piezas alteradas (forma, color, tamaño, impresión, moteado, trozos) mediante haz de luz se efectúa el conteo de piezas. Piezas identificadas como fuera de especificación se proyectan por sistema neumático al contenedor de defectivos.

Etapa de armado de unidades (1era parte)

Detección de desecante y cantidad de rayón (*segundo sensor*): balanza integrada en cadena evalúa por intervalo de peso si la unidad cumple con la cantidad de desecante y rayón del formato. Unidades fuera de especificación son proyectadas por sistema neumático al contenedor de defectivos.

Etapa de sellado

Detección de sello de inducción (*tercer sensor*): mediante haz de luz, es registrada la altura de la tapa. Si la altura se encuentra fuera del intervalo de altura establecido o la unidad no está en posición vertical, se identifican las unidades como carentes de sello de inducción por la línea de acondicionamiento.

Confirmación de detección de sello de inducción (*cuarto sensor*): por haz de luz verifica altura de la tapa, en contraste a la identificada en el *tercer sensor*, confirma la posición vertical. Unidades fuera de especificación son proyectadas por sistema neumático al contenedor de defectivos.

Etapa de etiquetado/impresión

Sensor de conteo de frascos (*quinto sensor*): mediante haz de luz realiza conteo de unidades en la cadena. Evita errores en la colocación de la etiqueta y obstrucciones en la etiquetadora.

Telecámara de revisión de impresión en etiquetas: evalúa por aprendizaje que las leyendas impresas cumplan con la especificación configurada. Unidades fuera de especificación son proyectadas por sistema neumático al contenedor de defectivos.

Sensor confirmatorio de posición de etiqueta: por haz de luz evalúa que la etiqueta haya sido colocada (posición, altura y coincidencia en caras externas). Unidades fuera de especificación son proyectadas por sistema neumático al contenedor de defectivos.

Etapa de armado de unidades (2da parte)

Verificador de instructivos (*sexto sensor*): mediante haz de luz se confirma la presencia del instructivo. Unidades fuera de especificación son proyectadas por el sistema neumático al contenedor de defectivos.

Detección de unidades como producto terminado: balanza adaptada en la cadena evalúa por intervalo de peso que las unidades cumplan con la especificación de producto terminado. Unidades fuera de especificación son proyectadas por el sistema neumático al contenedor de defectivos.

Etapa de empaque terciario

Inspección visual de empaque: Un operador de la línea evalúa que el plástico de empaque esté ajustado al producto.

CAPITULO IV

Análisis de Riesgos

IV. ANÁLISIS DE RIESGOS

Análisis de Riesgos

Riesgo, es definido como “La combinación entre la probabilidad de ocurrencia de un daño y la gravedad de este mismo daño”. En la industria farmacéutica, el proceso de un medicamento está inmerso en **constantes ‘riesgos’**, debido a su destino final, la salud. Se considera que la calidad del medicamento está estrechamente relacionada a los riesgos que el proceso contiene *per se*; existen diferentes métodos para el desarrollo de un análisis de riesgos, para desarrollar cualquiera de estos métodos, se requieren pasos generales durante su desarrollo y estos están sustentados en los principios que un análisis de riesgos exige: ⁸

Se evalúa el riesgo que impacta directamente a la calidad del medicamento, con el fin de proteger al paciente que empleará dicho medicamento y el nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del análisis de riesgos en el proceso deberá ser consistente con el nivel de riesgo dentro de él y estará respaldado con fundamentos científicos⁸; de esta manera cualquier sistema de análisis de riesgos, se deberá desarrollar mínimamente con la siguiente secuencia⁹:

- a. Identificar el alcance que tendrá el análisis; este paso se encuentra estrechamente relacionado al proceso que será aplicado el análisis de riesgos.
- b. Recopilar información; en este punto está inmerso el conocimiento profundo del proceso, menciónese el equipo a emplear, los componentes del proceso, el tipo de producto esperado, etc.
- c. Identificar y documentar las amenazas posibles y vulnerabilidades del proceso; el conocimiento de los puntos control del proceso es pieza clave en este punto.

- d. Evaluar las medidas de seguridad existentes al momento de la realización del análisis; conocer qué puntos del proceso han sido evaluados anteriormente se convierte en una fuente que facilita la realización del análisis de riesgos al proceso a implementar.
- e. Determinar probabilidades de la ocurrencia de amenazas; el fin de este paso es conocer qué puntos control en el proceso deberán ser evaluados minuciosamente, ante otros de menor relevancia.
- f. Determinar el impacto potencial de la ocurrencia de amenazas; al evaluar este punto se obtiene conciencia de qué puntos afectan completamente al producto y éste ser considerado como defectivo o cuáles pueden ser evaluados para tomarse el riesgo y realizar una toma de decisiones.
- g. Determinar el nivel de riesgo; éste punto apoyará a la toma de decisiones en un punto crítico.
- h. Identificar las medidas de seguridad y finalizar la documentación.

Normatividad mexicana: NOM-059-SSA1-2013, campo de aplicación del Análisis de Riesgos

La normatividad aplicable a cualquier proceso en la industria farmacéutica está expreso en la NOM-059-SSA1-2013¹, la cual dentro del numeral 3. Definiciones, denota lo siguiente:

“3.8 Análisis de riesgo, al método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.”

La aplicación del numeral anteriormente citado impacta en su totalidad al proceso completo de un medicamento, es decir en todas las etapas productivas deberá ser aplicado un análisis de riesgos; todas las etapas, describanse como inspección de insumos o materias primas y producto terminado, producción y acondicionamiento, distribución y almacenaje.

A este concierne el último rubro, acondicionamiento y se menciona en la misma norma lo siguiente:

“5.9.3 La orden de acondicionamiento debe incluir al menos lo siguiente:

5.9.3.1 Representación gráfica del embalaje del producto o la referencia cruzada para su consulta.

5.9.3.2 Despeje del área de trabajo que asegure que está libre de productos anteriores o materiales no necesarios.

5.9.3.3 Verificación de que el área está en condiciones de limpieza para iniciar el acondicionamiento del producto.

5.9.3.4 Instrucciones detalladas de cómo realizar cada etapa del proceso y el equipo a utilizar, incluyendo los parámetros críticos del proceso.

5.9.3.5 Los controles en proceso a realizar, instrucciones para el muestreo, la frecuencia y los límites de aceptación y referencias cruzadas a los procedimientos u otros documentos.

5.9.3.6 Instrucciones para la conciliación de materiales impresos.

5.9.3.7 Las condiciones de almacenamiento para el producto terminado.

5.9.3.8 Condiciones específicas necesarias para el manejo y almacenamiento, de acuerdo a la naturaleza del producto.”

Cada uno de los numerales anteriormente citados y subrayados, requieren del desarrollo de un análisis de riesgos previo a la ejecución del proceso de acondicionamiento. Por este conducto, queda resuelto que para el desarrollo de un proceso de acondicionamiento dentro de la industria farmacéutica, el cual cumple con la normatividad mexicana, deberá ser desarrollado previamente un análisis de riesgos del proceso,

el cual haya evaluado el sistema, equipo, procedimiento, calidad de insumos y producto, para poder ser implementado.

¿Qué busca un análisis de riesgos?

El conocimiento profundo de un proceso, brinda la habilidad para evaluar los puntos críticos que representen una amenaza al proceso y deberán mantenerse en control para obtener desde un mínimo a un nulo de defectivos; el control del proceso se encuentra estrechamente relacionado con la calidad del producto y un sistema de análisis de riesgos robusto que controle el proceso es un arma potencial dentro de la industria, con el cual se asegurará la calidad del producto final.

Extendidas en el mundo se encuentran diferentes tipos de industrias que emplean diferentes métodos de análisis de riesgos, como la industria alimentaria, financiera, aquellas que requieran seguridad ocupacional (casi todas las empresas productivas), farmacéuticas, por mencionar algunas; estos métodos son aplicables y/o adaptables para lo que cada proceso necesite, se enlistan los más comunes⁸:

- AMFE/FMEA* (Análisis Modal de Fallos y Efectos)
- AMFEC/FMECA* (Análisis de Modos de Falla, Efectos y Criticidad)
- AAF/FTA* (Análisis por Árboles de Fallos)
- APPCC/HACCP* (Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos)
- APO/HAZOP* (Análisis de Peligros y Operatividad)
- APP/PHA* (Análisis Preliminares de Peligros)
- Herramientas estadísticas de soporte

*Siglas en inglés de los métodos descritos en el listado.

El desarrollo del análisis de riesgos dentro del área de acondicionamiento en la línea de acondicionamiento de frascos, será

efectuado empleando un Análisis de Riesgos, Identificación y Control de Puntos Críticos (ARICPC/APPCC; HACCP por sus siglas en inglés).¹⁰

El HACCP tiene su origen en los Estados Unidos de América, su objeto era controlar la seguridad microbiológica de los alimentos para los astronautas cuando se iniciaban los programas espaciales del país anteriormente mencionado¹⁰, por esta cercanía de concepto en el aseguramiento de un producto de consumo humano, se desarrollará el análisis de riesgos para este trabajo, de acuerdo a esta metodología; aunado al hecho de que el HACCP es un sistema validado que proporciona confianza a un producto terminado, porque es gestionado adecuadamente a la seguridad de un producto final, como prioridad y adicionalmente se obtiene el beneficio de la calidad en el producto.¹⁰

Herramientas adicionales para un análisis de riesgos

Matriz FODA

La matriz FODA es una herramienta de análisis estratégico empleada en diversas áreas. Su base se fundamenta en el diagnóstico del evento que acontece, evaluando qué puntos benefician y afectan a dicho evento, para la generación de un plan estratégico concreto. La construcción de la matriz se efectúa colocando Fortalezas, Oportunidades, Debilidades y Amenazas en una matriz de 2x2 haciendo evidentes cada una de estas y contrastándolas entre ellos.¹¹ Para lo que compete a este trabajo se realizará en base al proceso de acondicionamiento de frascos, con el enfoque en la línea de acondicionamiento descrita en éste.

El análisis interno y externo del proceso facilita el desarrollo del Análisis de Riesgos. Dentro de la matriz FODA se resaltarán objetivamente los puntos principales del proceso con un enfoque positivo y negativo, de la línea de acondicionamiento, esto se empleará para desarrollar los

puntos críticos de control del proceso y las acciones preventivas o correctivas que se pueden ejercer durante el mismo y existen *per se* en el proceso.

TABLA 4A MATRIZ FODA DE LA LÍNEA DE ACONDICIONAMIENTO

FORTALEZAS		DEBILIDADES	
Desacople de etapas de la línea de acondicionamiento	Flexibilidad en desarrollo en una amplia gama de procesos	Aprendizaje de telecámaras demasiado estricto	Descarte innecesario de producto, tiempo perdido en verificación
Sensores de control automatizados	Descarte automatizado de producto fuera de especificación	Inspección de empaque visual	Operador asignado solamente a la inspección del empaque
Evaluaciones en línea por intervalos de peso de unidades	Especificación orientada a calidad por unidad	Falta de sensor de detección para el pegado de instructivos	Unidades fuera de especificación por instructivo pegado sobre la etiqueta
Sensores inteligentes y adaptables a necesidades de producto	Telecámaras configurables por aprendizaje		
Formatos conocidos	Aplicaciones a diversos productos		
OPORTUNIDADES		AMENAZAS	
Adaptación de etapas a la línea de acondicionamiento	Desarrollo de nuevos procesos	Disminución/aumento de temperatura y/o %H	Tabletas/grageas con impacto en estabilidad
Inspección automatizada de empaque	Operador disponible para otras tareas	Fuerza de torque y retorque fuera de control	Ruptura de tapas, trasrosque, ruptura de frascos
Adaptación de etapa de encajillado terciario automatizado	Operador disponible para otras tareas	Piezas atascadas en cabezales de alimentación, por fallo en charolas vibratorias	Ruptura de piezas (tabletas/grageas), aparición de trozos metálicos en unidades
Optimización en velocidad de llenado	Procesos más rápidos	Desajuste de sensores	Unidades fuera de especificación
Optimización de sensores	Mantener en la línea sólo puntos de control necesarios		

Diagrama de Causa-Efecto

Herramienta empleada por su versatilidad visual para evaluar las causas de un problema existente o predecible, es desarrollada por los expertos en cada área que integra al proceso y ayuda a evaluar los puntos críticos del proceso con enfoque dirigido.

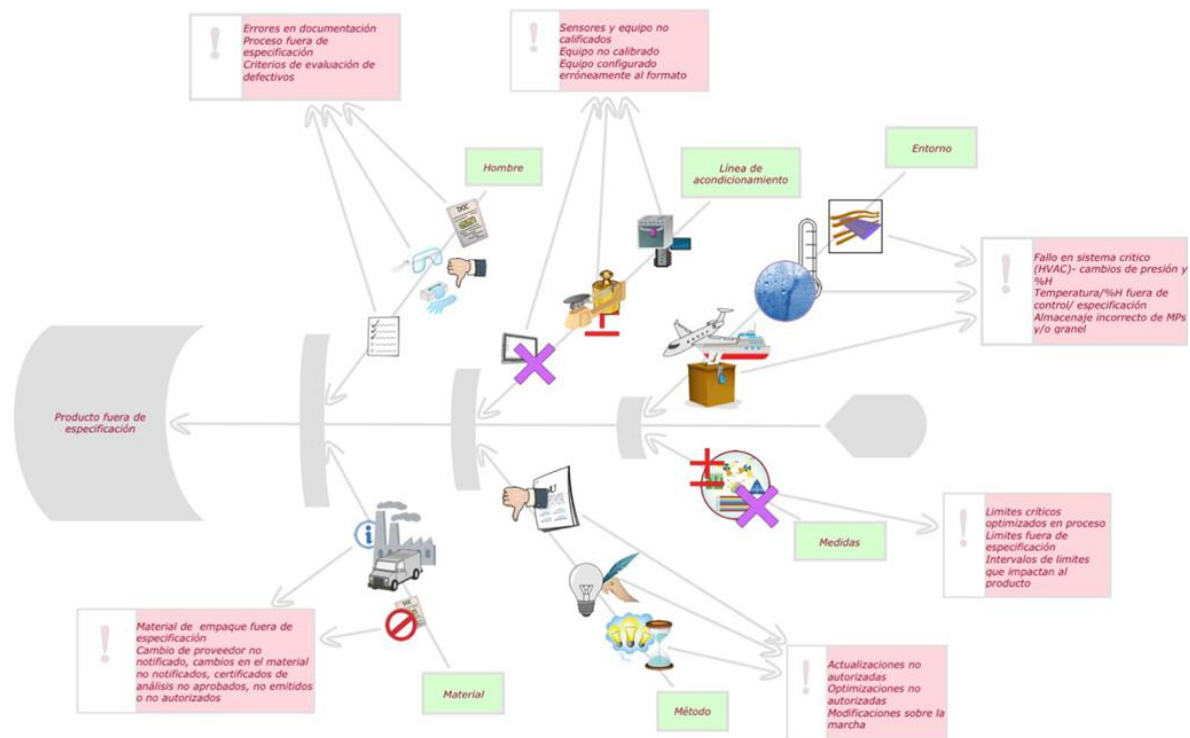


FIGURA 4.1 DIAGRAMA CAUSA- EFECTO DEL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO

Descripción del método HACCP

Éste sistema consta de siete principios los cuales se avocan al proceso general de los métodos de análisis de riesgos.¹⁰

El sistema HACCP fue desarrollado inicialmente como sistema de control de seguridad microbiológica en los alimentos; sin embargo, por su

practicidad con una correcta aplicación, éste puede ser empleado en cualquier industria que elabore productos que requieran la conservación de una característica en el mismo, por medio de la evaluación de peligros y el empleo de medidas preventivas, con el ajuste adecuado al proceso al que se aplicará.

En lo que concierne al proyecto desarrollado en este trabajo, la característica esperada, analizada y evaluada durante la ejecución del proceso de acondicionamiento del medicamento es la calidad del producto terminado. El enfoque aplicado para la realización del Análisis de Riesgos será dirigido hacia la línea de acondicionamiento, tomando en cuenta los factores críticos que impacten a la calidad del producto en relación directa al proceso de acondicionamiento, incorporando conceptos aprendidos durante el desarrollo profesional, así como la integración de información reportada en la bibliografía para el desarrollo de un análisis de riesgos.

CAPITULO V

Caso Problema

V. CASO PROBLEMA

Empleo de conocimientos como Q.F.B. en una línea de acondicionamiento de frascos y aplicación de un Análisis de Riesgos

En el área de acondicionamiento, la cual es la última etapa a la que es sometido un producto en una planta productiva, existen riesgos *per se*, relacionados directamente con el producto o con el equipo en uso.

Es de suma importancia que un producto farmacéutico, no sólo cumpla con lo establecido en la normatividad, sino que quien lo ha producido asegure que el mismo cuenta con los estándares de calidad mínimos; la calidad manifiesta a la confiabilidad que un cliente le tiene a una empresa, por lo que ésta última deberá tener un sistema robusto que asegure la calidad del producto que entrega al cliente.

Existen diversos medios por los cuales una empresa puede asegurar que su producto sea de calidad, sin embargo dentro de la industria farmacéutica se ha extendido la aplicación del análisis de riesgos. Un análisis de riesgos elaborado minuciosamente logra que dentro de un proceso, el producto a obtener cuente con las características mínimas que la empresa exige a su producto, esto quiere decir que por medio de la evaluación y aplicación del sistema se consigue manipular por acciones preventivas al proceso.

En los procesos de acondicionamiento que se llevan a cabo comúnmente en la industria farmacéutica, los profesionales de la carrera de Q.F.B. se enfrentan a diversos retos que impactan a la calidad del producto; menciónense como algunos retos:

- La selección adecuada del material de empaque, implica éste una primera fuente de riesgos.
- El uso de las estaciones correctas para el material de empaque seleccionado, o en su defecto el uso de adaptaciones de las etapas de la línea.
- Los adecuados (que no exista un exceso, ni una minoría) monitoreos durante el proceso (Controles en proceso).
- Las resoluciones existentes ante una desviación de un límite, sin el paro del proceso.

Debido al surgimiento de estos eventos al desarrollar un proceso de acondicionamiento, y con el conocimiento profundo del mismo, se ha generado la necesidad de tener habilidad para desarrollar sistemas que respalden al proceso y aseguren la calidad de un producto, por esta razón es necesario que un profesional de la carrera de Q.F.B. sea capaz de desarrollar un Análisis de Riesgos, estos son desarrollados en la industria farmacéutica día con día, brindando integración y consistencia en los diversos procesos:¹⁰



FIGURA 5.1 RESULTADOS OBTENIDOS EN UN PROCESO CON IMPLANTACIÓN DE HACCP

Descripción del procedimiento de empaque

El procedimiento de empaque se describe mediante fotografías de las etapas de una línea de acondicionamiento:



FIGURA 5.2 DISCO GIRATORIO



FIGURA 5.3 BANDA DE ALIMENTACIÓN DE FRASCOS

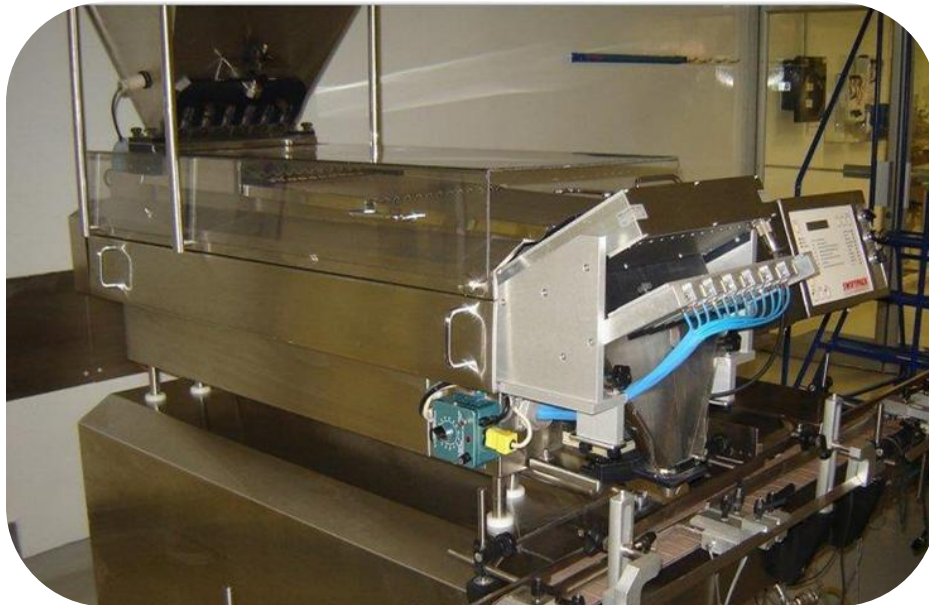


FIGURA 5.4 TOLVA DE ALIMENTACIÓN Y CHAROLAS DE CONTEO



FIGURA 5.5 CHAROLAS DE CONTEO

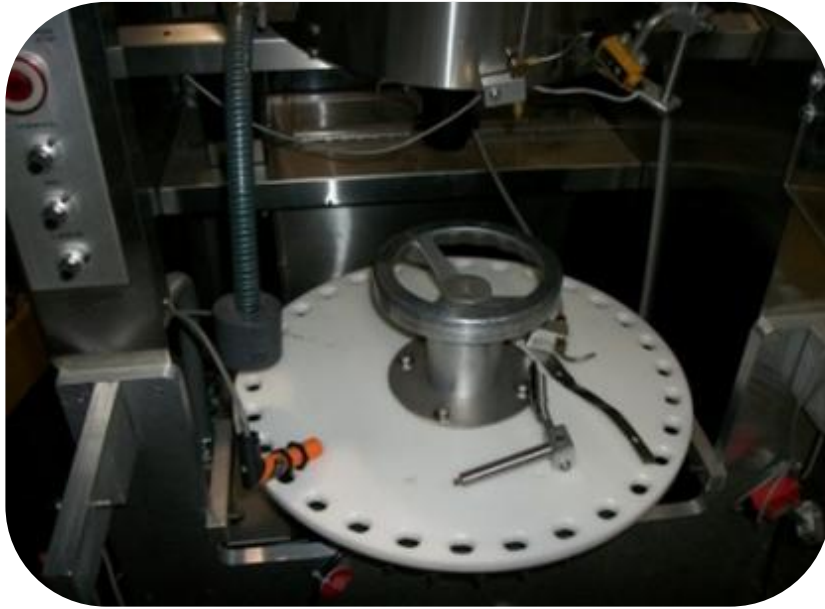


FIGURA 5.6 ALIMENTADOR DE DESECANTE



FIGURA 5.7 COLOCADOR DE RAYÓN



FIGURA 5.8 TAPONADORA



FIGURA 5.9 SELLADOR TÉRMICO



FIGURA 5.10 ETIQUETADORA



FIGURA 5.11 RETORCADOR



FIGURA 5.12 PEGADORA DE INSTRUCTIVOS



FIGURA 5.13 BALANZA DE REVISIÓN



FIGURA 5.14 EMPLOYADORA

Descripción general para el desarrollo del HACCP

El desarrollo del análisis de riesgos por el método HACCP requiere la realización de actividades preliminares¹² que respalden y sustenten la información que contendrá éste:

1. Formación del equipo para el desarrollo del HACCP, deberá ser un equipo multidisciplinario de expertos en el proceso.
2. Descripción del producto y su sistema de distribución.
3. Descripción de consumidores y uso del producto.
4. Desarrollo del diagrama de flujo con descripción detallada del proceso.
5. Verificación del diagrama de flujo, de acuerdo al proceso.

Cuando las actividades preliminares han sido realizadas, se da inicio al desarrollo del sistema HACCP, de acuerdo a 7 principios¹⁰:

- I. Principio 1
"Realizar un listado de las etapas que representen riesgos importantes en el proceso, los cuales puedan impactar al producto directamente, hacer una descripción breve de las medidas preventivas que se pueden tomar"

- II. Principio 2
"Identificar los Puntos Críticos de Control (PCC) dentro del proceso"

- III. Principio 3
"Establecer los límites tolerables dentro de cada PCC para establecer las medidas preventivas"

- IV. Principio 4
"Establecer los criterios a efectuar durante el proceso para la vigilancia de cada PCC y así realizar el ajuste al proceso para mantenerlo dentro de los límites previamente establecidos"

- V. Principio 5
"Describir las acciones correctivas a efectuar en caso de que sea detectada una desviación de un límite crítico en el proceso"

- VI. Principio 6
"Establecer un sistema de registro de datos que sea eficaz para documentar el HACCP"

VII. Principio 7

"Poner en marcha el sistema HACCP con el fin de verificar que su funcionamiento es correcto"

Desarrollo del HACCP

ACTIVIDADES PRELIMINARES

Equipo HACCP. Será nombrado por el Responsable del proyecto* y liderado por el Directo del proyecto*, incluyéndose a ¹⁰:

- Directivos de las áreas que tengan relación con el área de acondicionamiento
- Control de Calidad/ Aseguramiento de la calidad en el área de acondicionamiento
- Área operativo-productiva, en este caso del área de acondicionamiento
- Ingeniería/ Mantenimiento del área de acondicionamiento
- Expertos externos que brinden asesoría

*Responsabilidades¹⁰:

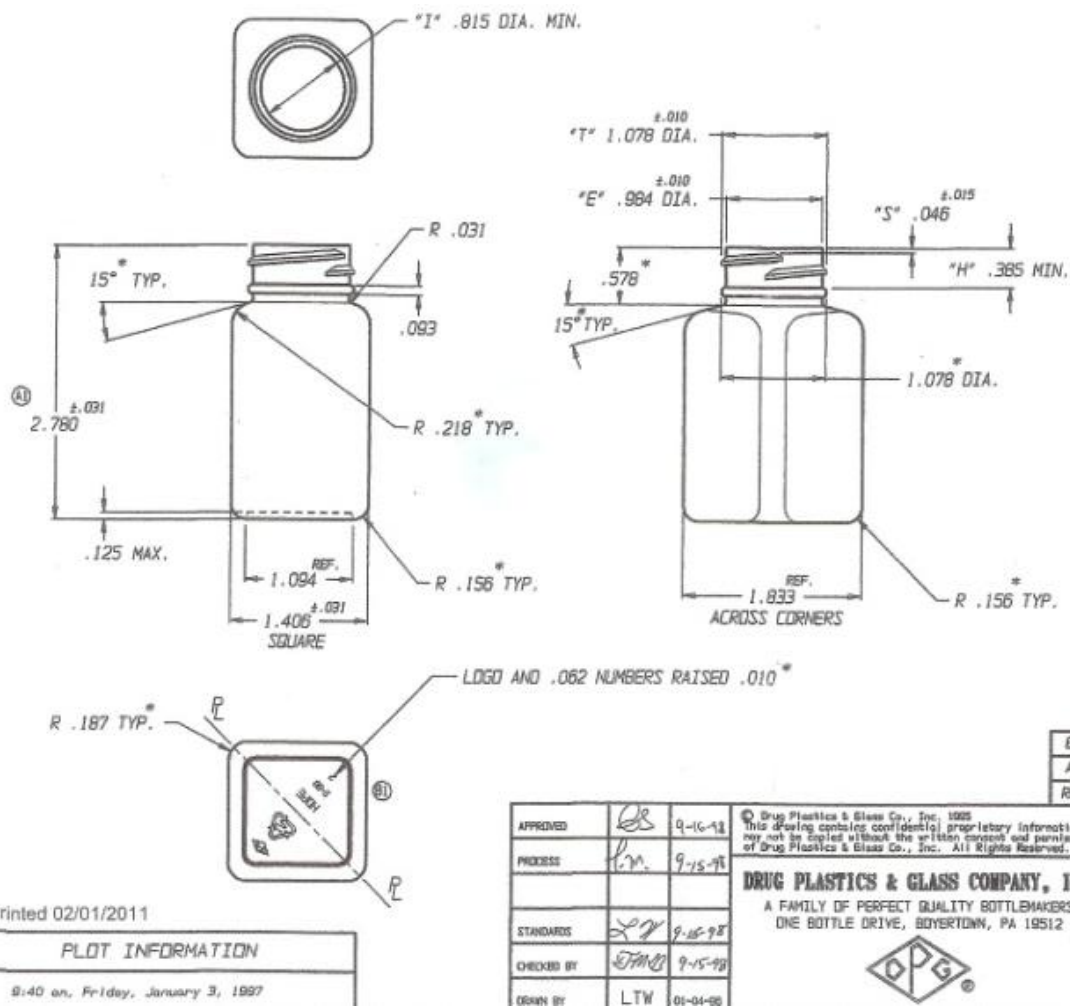
El Responsable del proyecto, deberá: Distribuir y proveer fondos, dirigir y aprobar políticas de la empresa y HACCP, garantizar recursos, establecer proceso para la elaboración del progreso del proyecto y aprobar modificaciones al proyecto original.

El director del proyecto, deberá: Dirigir al equipo, informar responsabilidades de cada parte e integrar información entre áreas y con otros directores de proyectos.

Descripción del producto y sistema de distribución.

Formas farmacéuticas que son acondicionadas en la línea:

- Tabletas hexagonales recubiertas en tono lila PK005¹³ de 11 mm de diámetro (Desde 20 a 100 tabletas recubiertas por frasco)
- Grageas redondas de tono azul aguamarina BL006¹³ de 8 mm de diámetro (Desde 25 a 50 grageas por frasco)

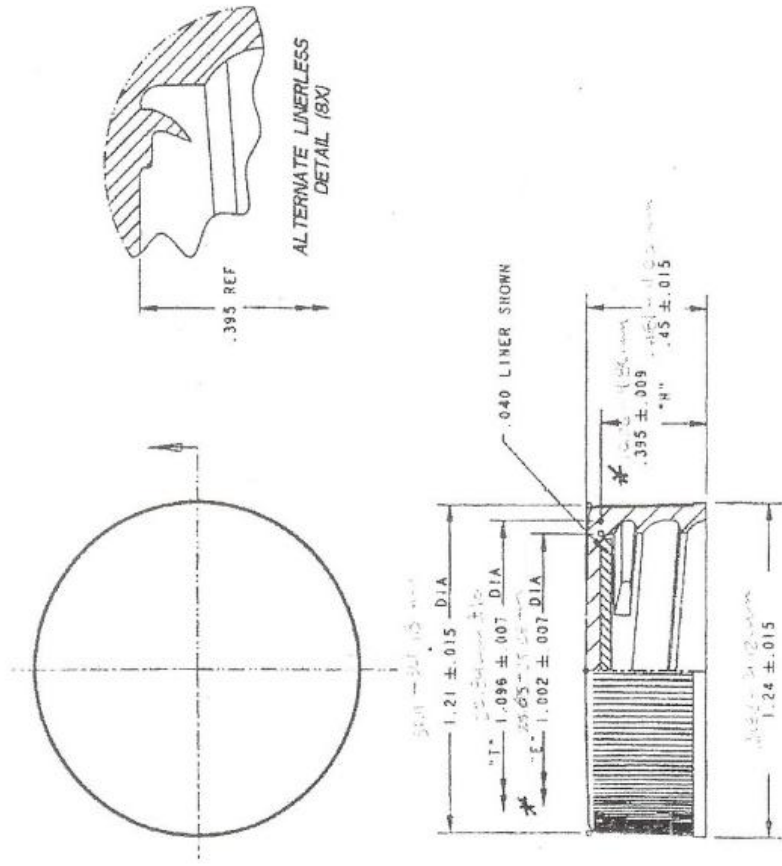


ALL SPECIFICATIONS ARE APPROXIMATE. FINAL DIMENSIONS ARE TO BE DETERMINED AFTER PRODUCTION MOLDS ARE RUN.

CAPACITY TO OVERFLOW: 64 CC ± 5 CC
WEIGHT: 0.3 GM ± .5 GM
MINIMUM WALL THICKNESS: .020 AT MIDPOINT
MATERIAL: HDPE

ALL DIMENSIONS ARE IN INCHES. DIAMETERS ARE THE AVERAGES OF TWO DIMENSIONS TAKEN 90° APART. DIMENSIONS LABELED WITH AN "*" ARE NON CRITICAL AND FOR REFERENCE PURPOSES ONLY.

FIGURA 5.15 DIBUJO TÉCNICO DE FRASCO DE HDPE



SAP DWG #
10137-01

NOTES:
 1. 1.25 TURNS OF 6-PITCH THREAD
 2. DIAMETERS TO BE INTERPRETED AS AVERAGE
 3. 166 KNURLS: .008 DEEP
 4. TOP TO BE STIPPLE FINISH

TOLERANCES IN D.S.A.: DECIMAL: ± .005 FRACTIONAL: ± .001 ANGLES: ± 1/2°		MATERIAL: PP	SCALE: 2X	REV: K6947G
R.F. 5/10/04 *CRITICAL		TITLE: 28-400 HSC	DATE: 12/16/03	DATE: 12/16/03
REXAM CLOSURES & CONTAINERS 3245 KANSAS ROAD EVANSVILLE, IN 47725-9974	DRAWN BY: R. BUSH CHECKED BY: R. BUSH DATE: 01-04-03	DESIGNED BY: R. BUSH DATE: 01-04-03	DATE: 12/16/03	DATE: 12/16/03
NOTICE: These drawings contain information deemed proprietary to Rexam Closures. The information contained herein shall not be disclosed to any other party without the written consent of Rexam Closures.				

FIGURA 5.16 DIBUJO TÉCNICO DE TAPA CON ROSCA DE HDPE (INCLUYE SELLO TERMOINDUCIBLE CON RESINA)

TABLA 5A. DESCRIPCIÓN DE PROVEEDOR DE RESINA TERMOINDUCIBLE

Phillips 66 COPYLENE® CH120LN , Homopolymer, Injection Molding, Antistat/Lube	
Categorías	Polímero, termoplástico, polipropileno
Notas del material	Diseñado para aplicaciones de moldeo por inyección. Aplicación en: contenedores para alimentos, almacenaje de producto y cierre de materiales
Propiedades físicas	
Densidad	0.902 g/cm ³
Flujo de fusión	12g/10min
Propiedades mecánicas	
Resistencia de tracción	37.6 MPa
Rendimiento de elongación	7.0%
Módulo de flexión	1.76 GPa
Impacto izod	0.427 J/cm
Propiedades térmicas	
Temperatura de deflexión a 0.46MPa	119°C
Descripción	
Proceso	Moldeo por inyección
Región	México (Bamberger Polymers Distribution)

Desecante de sílica

- En barril
- En sachet

Instructivo plegado (60x30 mm) adherido a una de las paredes del frasco.

Etiqueta de identificación (95x50 mm) con lote y fecha de expiración impresa al momento del acondicionado.

Fajilla de 3x2 frascos

Caja colectiva de medidas 280x190x160 mm

- Incluyendo 8 fajillas
- Incluyendo 48 frascos por colectiva

Estándar de referencia: 100 tabletas recubiertas en frasco cuadrado con tapa con rosca con sello termoinducible, etiqueta impresa con lote y fecha de expiración, instructivo adherido a uno de los costados del frasco, en fajillas de 3x2 frascos en cajas colectivas incluyendo 8 fajillas.

Descripción de consumidores y uso del producto

Consumo humano, tabletas recubiertas/grageas de administración por vía oral.

Desarrollo del diagrama de flujo con descripción detallada del proceso

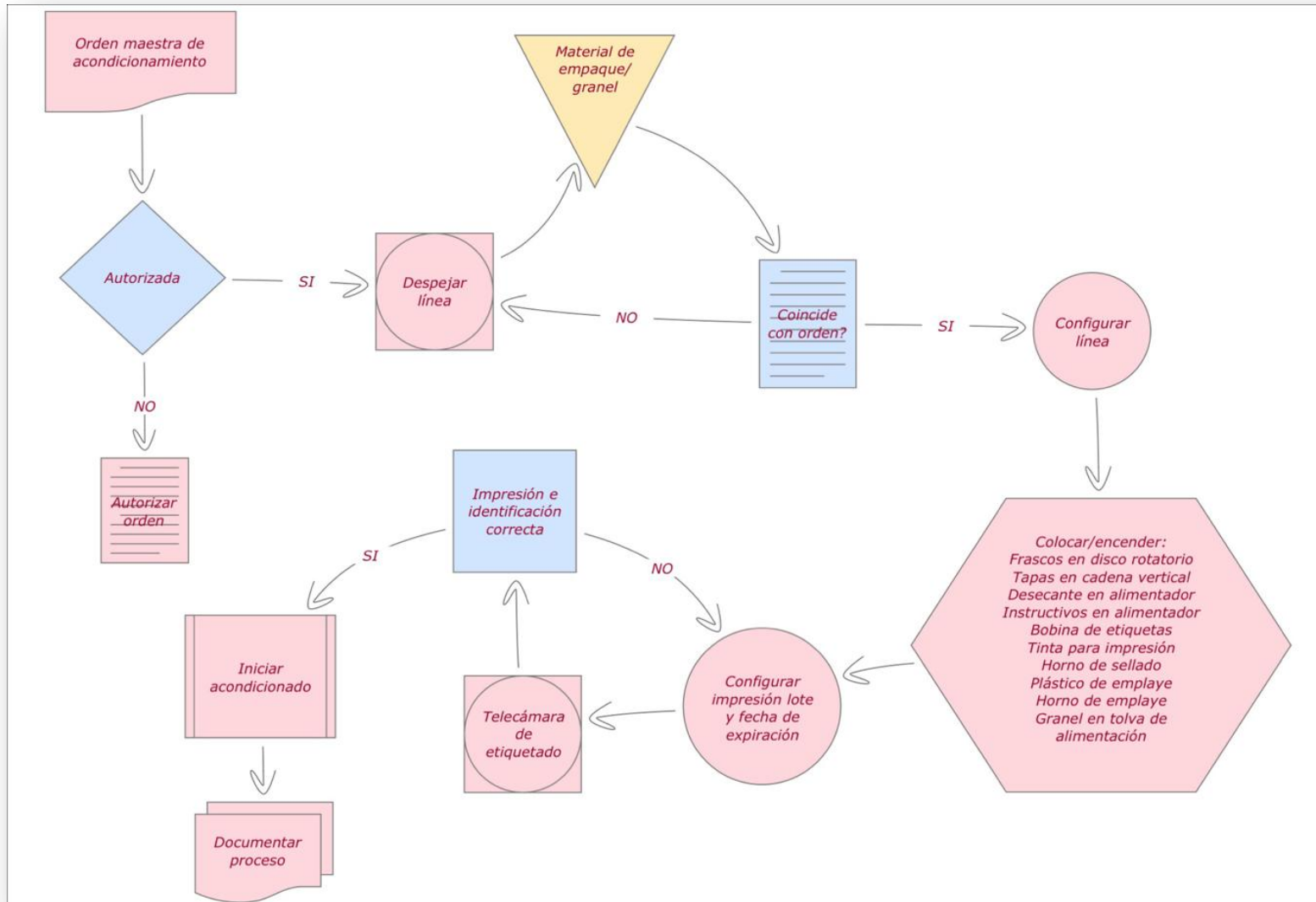


FIGURA 5.17 DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO

Verificación del diagrama de flujo del proceso

TABLA 5B. LISTA DE VERIFICACIÓN¹² DEL DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO

ACTIVIDAD	REALIZADO
Orden maestra de acondicionamiento AUTORIZADA	<input type="checkbox"/>
Despeje de línea	<input type="checkbox"/>
Verificación de despeje de línea	<input type="checkbox"/>
Verificación de materiales de empaque con orden de acondicionamiento	<input type="checkbox"/>
Configuración de etapas de línea de acondicionamiento	<input type="checkbox"/>
Frascos en disco rotatorio	<input type="checkbox"/>
Tapas en cadena de suministro	<input type="checkbox"/>
Barriles de desecante en alimentador/Personal operativo con sachets de desecante	<input type="checkbox"/>
Instructivos en alimentador	<input type="checkbox"/>
Bobina de etiquetas colocada en etiquetadora	<input type="checkbox"/>
Tinta de impresión de etiquetado en impresora	<input type="checkbox"/>
Configuración de impresión de etiquetado de lote y fecha de expiración	<input type="checkbox"/>
Verificación de telecámara configurada a impresión en etiqueta	<input type="checkbox"/>
Horno de sellado por inducción encendido TEMPERATURA: _____ °C	<input type="checkbox"/>

Bobina con plástico de empaque en empleadora

Horno de empaque encendido

TEMPERATURA: _____ °C

**Grageas/tabletas recubiertas en tolva de
alimentación de la etapa de llenado**

Diagrama de Gantt de desarrollo de Plan HACCP¹⁰

HACCP (Diagrama de Gantt)	
PROYECTO	Línea de acondicionamiento de frascos
UNIDAD DE TIEMPO	DIAS
FECHA DE INICIO	01/01/2015*

*Fecha aleatoria

ETAPA	DURACION	ACTIVIDAD PRECEDENTE	INICIO	FINALIZACION	ACTIVIDAD
A	32		01/01/2015	01/02/2015	Fase I Establecer equipo HACCP
B	1	A	02/02/2015	02/02/2015	Identificar Responsable y Director del proyecto
C	2	B	03/02/2015	04/02/2015	Concientización del personal sobre el proceso
D	1	A	02/02/2015	02/02/2015	Estructurar equipo y convocar miembros
E	10	C	05/02/2015	14/02/2015	Formación de equipo HACCP y conocimiento de temas relacionados
F	20	A	02/02/2015	21/02/2015	Establecer contacto con asesores externos
G	1	E	15/02/2015	15/02/2015	Fase II Establecer escalamiento del sistema HACCP
H	1	E	15/02/2015	15/02/2015	Describir política de HACCP
I	1	E	15/02/2015	15/02/2015	Hacer pública política y plan de HACCP
J	70	E	15/02/2015	25/04/2015	Fase III Control de calidad de proveedores (CCP)
K	50	E	15/02/2015	05/04/2015	Describir y acordar con proveedores especificaciones de materias primas
L	10	K	06/04/2015	15/04/2015	Formar equipo de CCP
M	10	L	16/04/2015	25/04/2015	Calendarizar auditorias de CCP y evaluar concertadamente
N	100	E	15/02/2015	25/05/2015	Fase IV Preparar plan HACCP
O	10	E	15/02/2015	24/02/2015	Desarrollo de preliminares de plan HACCP
P	30	M	26/04/2015	25/05/2015	Desarrollo de los 7 principios del plan HACCP
Q	1	P	26/05/2015	26/05/2015	Fase V Fin del proyecto
R	1	Q	27/05/2015	27/05/2015	HACCP implantado completamente
S	1	R	28/05/2015	28/05/2015	Compilar documentación de plan HACCP
T	116	B	03/02/2015	29/05/2015	Documentación de respaldo de plan HACCP

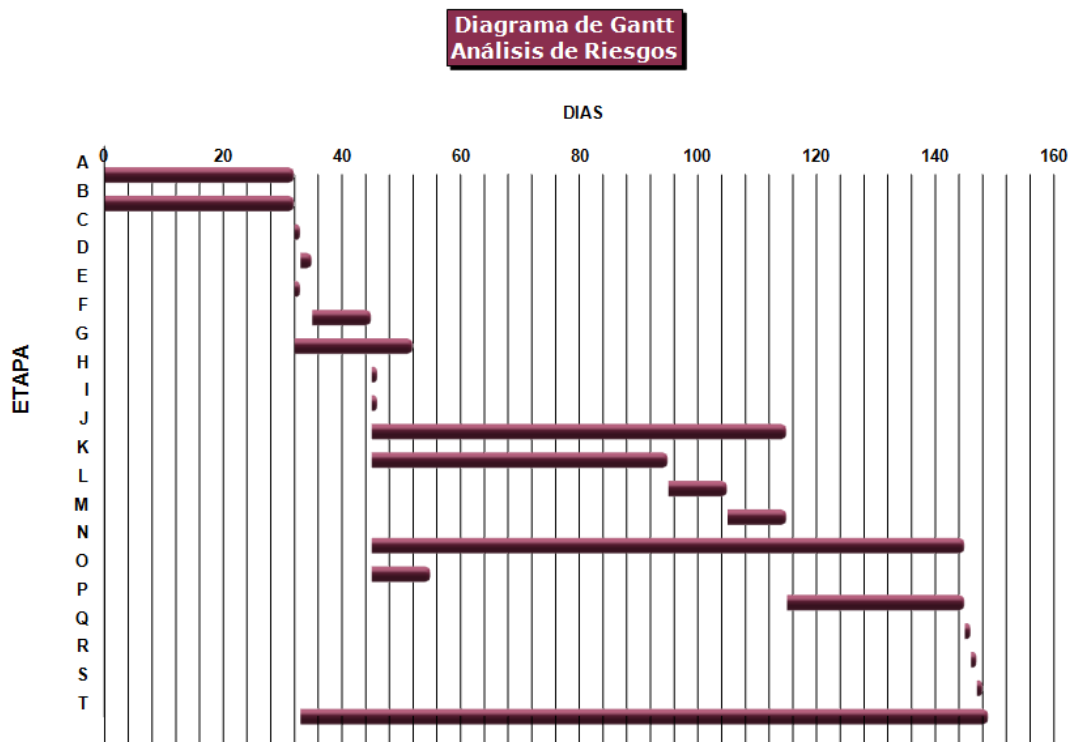


FIGURA 5.18 DIAGRAMA DE GANTT DEL ANÁLISIS DE RIESGOS

DESARROLLO POR PRINCIPIOS DEL HACCP

Principio 1: ANÁLISIS DE PELIGROS

Peligros químicos

Productos de limpieza: provienen de la limpieza de los equipos entre procesos, deberá realizarse una evaluación de la inocuidad de los productos empleados.¹⁰

Migración de plásticos a partir de envases: provienen de los envases empleados en el proceso, deberá evaluarse el impacto de los polímeros y/o resinas empleadas en los materiales de empaque con los medicamentos, se busca que todos estos sean inocuos para los medicamentos envasados en ellos.¹⁰

Aditivos químicos: provienen de la fórmula de los medicamentos, en muchas ocasiones se emplean conservadores, algunos de éstos tienden a ser reactivos con algunos plásticos del empaque, desencadenando reacciones de degradación sobre el medicamento. ¹⁰

Peligros físicos¹⁰

Metal: proviene de equipo en mal estado, deberá verificarse por medio de sensores en la línea que estén ausentes trozos de piezas metálicas en los productos terminados, en muchas ocasiones los metales que se encuentran en contacto por presión o fuerza tienen desgaste y son liberados trozos metálicos al producto. ¹⁰

Plástico: proviene del material de empaque empleado en el proceso, éste al estar en contacto con las etapas de la línea llega a sufrir fracturas y generar trozos del mismo en el producto terminado, generando contaminación. Para evitar trozos plásticos en el producto deberá evaluarse la resistencia del material de empaque en las condiciones más retadoras de la línea de acondicionamiento. ¹⁰

Peligros *per se* en el proceso de acondicionamiento

TABLA 5C. EVALUACIÓN DE PELIGROS EN LA LÍNEA DE ACONDICIONAMIENTO DE FRASCOS EN LA LÍNEA 'KALISH'

PELIGRO	IMPACTO EN EL PRODUCTO	MEDIDAS PREVENTIVAS
Relacionado directamente con TABLETA/GRAGEA		
Ruptura de grageado/recubrimiento por impacto	Fragmentos de grageado/recubrimiento en el frasco	Revisión de fuerza vibratoria de charolas de conteo/Telecámara de identificación de pedazos
	Tabletas/grageas fracturadas dentro del frasco	Revisión de fuerza vibratoria de charolas de conteo/

		Telecámara de identificación de pedazos
	Polvillo de grageado/ recubrimiento dentro del frasco	Revisión de fuerza vibratoria de charolas de conteo/ Telecámara de identificación de modificación en el color y textura del medicamento
Conteo erróneo de grageas/ tabletas recubiertas en el frasco	Mayor cantidad de grageas/ tabletas recubiertas dentro del frasco Menor cantidad cantidad de grageas/ tabletas recubiertas dentro del frasco	Muestreo de frascos y conteo por paletas horadas
Relacionado directamente con DESECANTE		
Presencia de un número superior de desecante por frasco	Frasco que no cumple con la especificación del procedimiento	Muestreo de frascos e inspección visual de las muestras
Ausencia del desecante en el frasco		
Relacionado directamente con el RAYÓN		
Ausencia del rayón		
Presencia de una cantidad superior de rayón en el frasco	Frasco que no cumple con la especificación del procedimiento	Control en proceso de pesado de frascos en etapa de la línea de acondicionamiento
Relacionado directamente con la TAPA DE ROSCA		
Frasco sin sello termoinducible	Ausencia de sello termoinducible	Control en proceso de evaluación de altura en frasco en etapa de la línea de acondicionamiento
Empalme incorrecto de tapa	Ruptura de rosca de la tapa	Balanceo de taponadora en posición de colocación de tapa y fuerza en torque

Rebabas en rosca	Ruptura de rosca de la tapa	Evaluación visual de material de empaque previa a autorización de proveedor
Relacionado directamente con el SELLO TERMOINDUCIBLE		
Desplome de frascos (posición perpendicular a horizontal)		Control en proceso de evaluación de posición de frascos
Temperatura errónea de horno de inducción	Frascos no sellados	Monitoreo y registro de temperatura del horno de inducción durante el proceso
Resina defectuosa		Autorización de material de empaque únicamente con certificado de proveedor
Ausencia de sello termoinducibile		Evaluación visual de material de empaque previa a autorización de proveedor
Relacionado directamente con la FUERZA DE LA RETORCADORA		
Fuerza de retorque incorrecta	Tapas rotas/fracturadas	Monitoreo y registro de fuerza de retorque de la retorcadora durante el proceso
Rosca con empalme inadecuado		Balanceo de taponadora en posición de colocación de tapa
Relacionado directamente con el ETIQUETADO		
Impresión incorrecta de lote/fecha de expiración	Etiqueta con impresión ilegible/ Etiqueta con impresión errónea	Revisión por telecámara de impresión
Cinta de tinta de impresión defectuosa	Etiqueta sin impresión	Autorización de material de impresión únicamente con certificado de

		proveedor
Colocación de etiqueta desalineada	Etiqueta descuadrada en el frasco	Control en proceso de evaluación de altura en etiqueta en línea de acondicionamiento
Relacionado directamente con el INSTRUCTIVO		
Giro incorrecto de frascos	Instructivo adherido en cara incorrecta del frasco	Revisión visual de rotación de frascos a la salida del etiquetado
Alimentación incorrecta de instructivos	Instructivo pegado incorrectamente	Verificar colocación de instructivos en alimentador
Instructivos incorrectamente plegados	Paro de pegadora de instructivos	Verificar material de empaque previo al inicio del proceso
Relacionado directamente con la FAJILLA		
Fallo en temperatura de emplaye		Monitoreo y registro de temperatura de horno de emplaye
Fajilla incorrectamente colocada en los frascos	Fajilla floja	Inspección visual de fajilla previa al ingreso al horno
Ingreso erróneo de posición de frascos a la etapa de enfajillado	Frascos incorrectamente enfajillados	Inspección visual de acomodo de frascos previo a la etapa de enfajillado
Relacionado directamente con la CAJA COLECTIVA		
Acomodo incorrecto de fajillas en caja colectiva	Caja colectiva que no cumple con la especificación del procedimiento	Verificar acomodo de fajillas en ficha de empaque del procedimiento

Principio 2: IDENTIFICACIÓN DE PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL DEL PROCESO

Punto crítico control (PCC), definido como un punto, etapa o proceso en el que se puede aplicar una medida de control y un peligro puede ser evitado, eliminado o reducido a un nivel aceptable. ¹⁰

Medida preventiva, definida como elemento físico, químico o de otra índole que puede utilizarse para controlar un peligro para la salud. ¹⁰

Evaluación de PCCs:

Previamente al inicio del proceso de acondicionamiento se asegurará que el suministro de materias primas sea seguro. Las materias primas viables para el proceso son obtenidas de un proveedor confiable, es aquel que se atiene a las especificaciones requeridas por el comprador, asegura mediante Certificado de Análisis las características de las materias primas. Estos materiales deberán reanalizarse en la planta productiva, será emitido el certificado interno de calidad y autorizado el material, esto asegura que el material que ingresará al proceso cumple con las especificaciones para el mismo. Del mismo modo, deberán realizarse auditorias al proveedor para asegurar que los materiales mantienen una calidad consistente para los requerimientos del proceso.¹⁰

TABLA 5D. EVALUACIÓN DE PCC (PROVEEDOR CCP Y MATERIAS PRIMAS)

Especificación		¿CUMPLE?
Proveedor (empaquetado de producto)	Instalaciones	<input type="checkbox"/>
Proveedor (etiquetado de producto)	Instalaciones	<input type="checkbox"/>
Proveedor (material de impresión)	Instalaciones	<input type="checkbox"/>
Proveedor	Instalaciones	<input type="checkbox"/>

**(material de
empaque
terciario)**

Materias primas	Frasco de HDPE	
	Empaque de producto (contenedor)	<input type="checkbox"/>
	Tapa con rosca de HDPE con sello termoinducible	<input type="checkbox"/>
	Empaque de producto (cierre)	
	Etiqueta autoadherible	
	Identificación del producto	<input type="checkbox"/>
	Cinta de tinta	
	Impresión de etiqueta	<input type="checkbox"/>
	Instructivo	
	Plegado en dimensiones de frasco	<input type="checkbox"/>
	Tira de plástico térmico	
	Enfajillado de frascos	<input type="checkbox"/>
Caja colectiva		
Empaque terciario de producto	<input type="checkbox"/>	
Certificado de análisis de proveedor	Materias primas autorizadas	<input type="checkbox"/>
Certificado de análisis interno	Materias primas autorizadas	<input type="checkbox"/>
Requisitos de etiquetado	Evaluación de tinta de impresión en etiqueta	<input type="checkbox"/>
	Evaluación de identificación de impresión por telecaméra (funcionalidad)	<input type="checkbox"/>

	Aprendizaje de telecámara evaluado (exactitud en detección)	<input type="checkbox"/>
Condiciones de almacenamiento	Área asignada	<input type="checkbox"/>
	Proveedor (empaquete de producto) Vigente	<input type="checkbox"/>
Auditorias a proveedores	Proveedor (etiquetado de producto) Vigente	<input type="checkbox"/>
	Proveedor (material de impresión) Vigente	<input type="checkbox"/>

En la línea de acondicionamiento se encuentran diversos sensores que monitorean la calidad del producto, por medio del siguiente árbol de decisión se discrimina qué tipo de control efectúa cada sensor (crítico o no crítico).

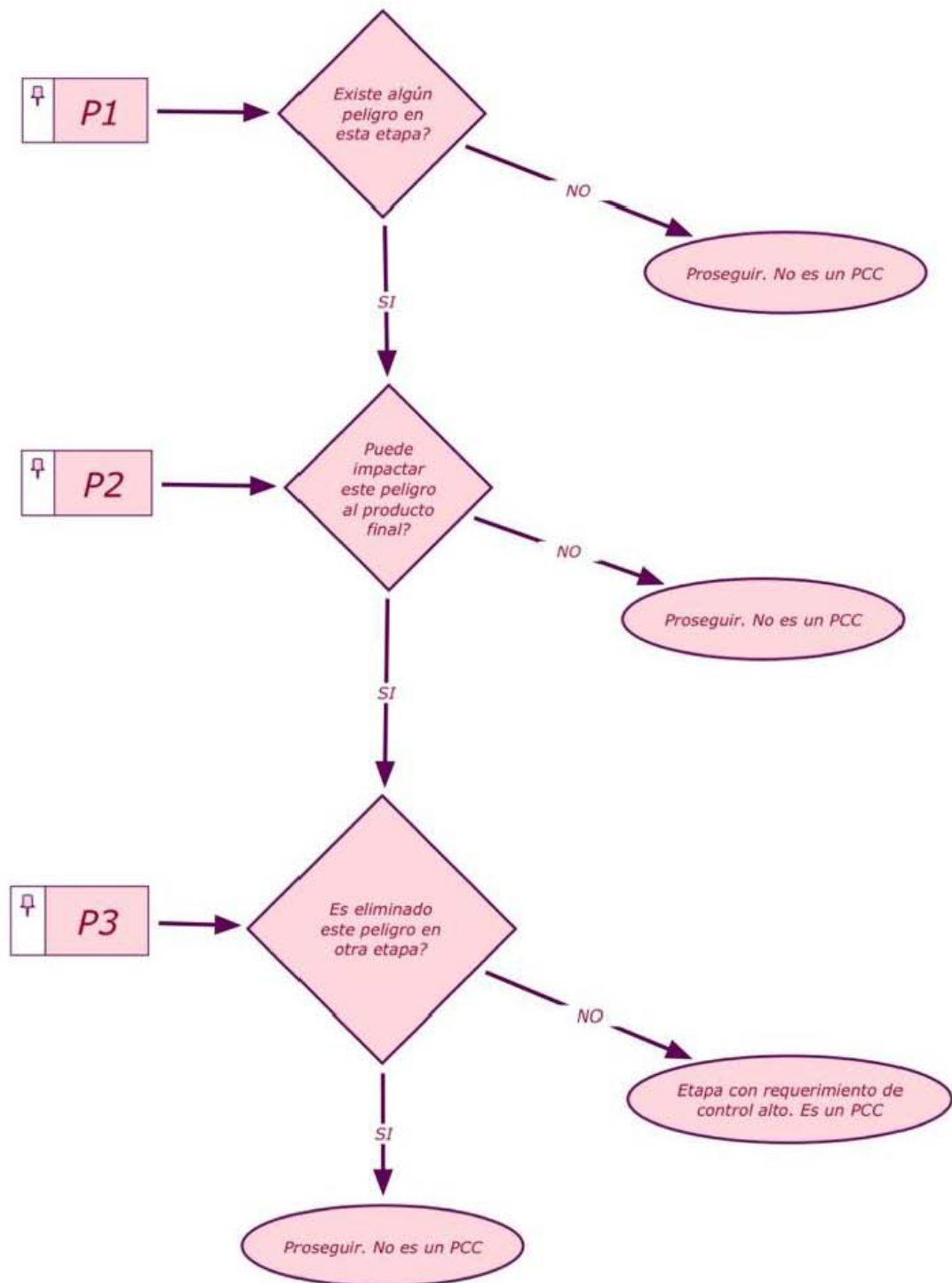


FIGURA 5.19 ÁRBOL DE DECISIÓN PARA PCC O PC

Sensores de la línea:

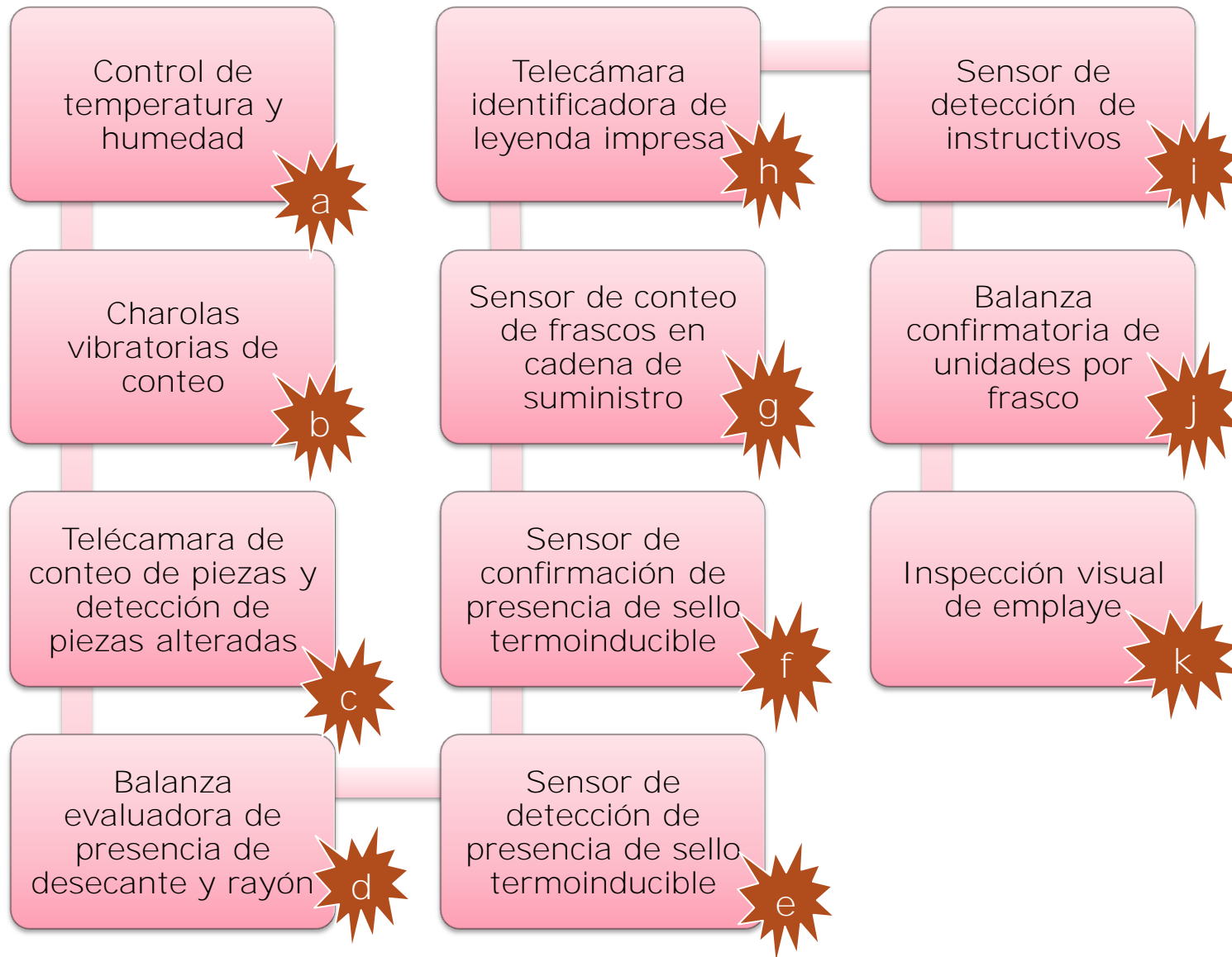


FIGURA 5.20 DIAGRAMA SECUENCIAL DE SENSORES EN LA LÍNEA

TABLA 5E. EVALUACIÓN DE SENSORES EN LA LÍNEA

Sensor	OBJETIVO	FUNCIÓN	RESPONSABLE ACTIVIDAD
a	Detectar oscilaciones de temperatura y humedad fuera de especificación	Evitar impacto en propiedades físico-químicas del medicamento	Personal operativo Monitoreo y registro en orden de acondicionamiento
b	Mantener constante la velocidad del proceso y la cantidad de piezas colocadas por frasco	Evitar la ruptura de medicamento Evitar obstrucción del embudo de llenado	Personal operativo Configuración de porcentaje de vibración por charola
c	Identificar y descartar frascos fuera de especificación	Conteo de piezas por frasco Detección de piezas alteradas o trozos	Telecámara configurada por aprendizaje Descarte automatizado de frascos fuera de especificación
d	Identificar y descartar frascos fuera de especificación	Detección por peso de material de empaque excedente o carente (desecante y/o rayón)	Balanza configurada con intervalo de peso Descarte automatizado de frascos fuera de especificación
e	Identificar unidades	Detectar	Sensor de haz de

	fuera de especificación	presencia de sello termoinducible	luz, identifica altura del frasco y posición del mismo (vertical/horizontal)
f	Confirmar y descartar unidades fuera de especificación	Confirmar presencia de sello termoinducido	Sensor de haz de luz que confirma altura de la tapa por intervalo de tolerancia, descarte de unidades fuera de especificación por sistema neumático
g	Evitar obstrucción en la etiquetadora	Sensor que por conteo de frascos detiene la cadena de suministro a la etiquetadora	Sensor de conteo de frascos, limitado a función de la etiquetadora
h	Identificar y descartar frascos con leyenda incorrectamente impresa	Por aprendizaje la telecámara identifica frascos incorrectamente impresos y son descartados	Telecámara de identificación de lote y fecha de expiración por aprendizaje Descarte por sistema neumático
i	Identificar frascos fuera de especificación	Detección de frascos carentes de instructivo	Sensor de haz de luz que detecta la presencia o ausencia del

			instructivo , descarte por sistema neumático
j	Identificar y descartar frascos fuera de especificación	Detección por peso de material de empaque excedente o carente del formato completo	Balanza configurada con intervalo de peso Descarte por sistema neumático
k	Identificar fajillas flojas	Por inspección visual	El personal operativo retira producto incorrectamente empleado

- a. Evaluación por inspección visual (registro documental por personal operativo). Es Punto Crítico de Control (PCC)
- b. Evaluación por inspección visual (registro documental por personal operativo). Es Punto de Control (PC)
- c. Evaluación automatizada por telecámara. Es PCC
- d. Evaluación automatizada por balanza. Es PCC
- e. Evaluación automatizada por sensor de haz de luz. Es PC
- f. Evaluación confirmatoria automatizada por sensor de haz de luz. Es PCC
- g. Evaluación automatizada de conteo en cadena de suministro. Es PC
- h. Evaluación automatizada por telecámara. Es PCC
- i. Evaluación automatizada por sensor de haz de luz. Es PCC
- j. Evaluación automatizada por balanza. Es PCC

k. Evaluación por inspección visual (por personal operativo). Es PC

En la línea hay puntos de supervisión por el personal operativo durante el proceso, haciéndolo consistente:

- El punto b. es considerado punto control, si éste se mantiene dentro de sus límites, no habrá impacto en el proceso. Se respalda su ajuste en la experiencia del operador, al observar alguna anomalía en los cabezales de alimentación se realiza el ajuste sin impactar al producto. No se considera un punto crítico, por ser controlable por el personal operativo.
- El horno de sellado deberá mantener una temperatura controlada, la cual está descrita en el procedimiento, ésta coincide con la descrita en el certificado de análisis del proveedor e interno de la resina termoinducible. La temperatura se documenta durante el proceso para confirmar que la temperatura de sellado estuvo dentro de especificación durante todo el proceso
- El horno de empaque deberá mantener una temperatura controlada la cual asegure la calidad en esta etapa del proceso. La temperatura se documenta en la orden, confirmando que el desarrollo de esta etapa estuvo dentro de especificación

Principio 3: ESTABLECER LOS LÍMITES TOLERABLES DENTRO DE CADA PCC PARA ESTABLECER LAS MEDIDAS PREVENTIVAS

Medidas preventivas, son todos los elementos físicos, químicos o de otra índole que pueden utilizarse para controlar un peligro dentro del proceso.⁶

TABLA 5F. ANÁLISIS DE PCC POR ETAPA Y LÍMITES CRÍTICOS

PCC	Etapa	Límite crítico/ Acciones preventivas
Proveedores	Control de proveedores -Auditorias -Especificaciones	Aprobar auditoría/ Auditar a proveedor
Materias primas	Control de materiales de empaque	Inspección física y aprobación de materiales de empaque/ Realizar inspecciones y rechazar materiales fuera de especificación
Certificado de análisis de proveedor	Control de certificados de análisis de proveedores	Certificados de análisis emitidos (proveedor) dentro de especificación/ Contar con documentación de respaldo previamente emitida
Certificado de análisis interno	Control de certificados de análisis internos	Certificados de análisis emitidos (interno) dentro de especificación/ Contar con documentación

		de respaldo previamente emitida
CONFIGURACIÓN DE LÍNEA DE ACONDICIONAMIENTO		
Condiciones de almacenamiento	Inicio de proceso de acondicionamiento	En cumplimiento de acuerdo a orden maestra de acondicionamiento autorizada (Materiales de empaque y granel)
Temperatura/humedad en tolva de alimentación (a)	Durante proceso de acondicionamiento	T: 15-30 %HR: <65% ^{14/} Realizar registro de T y %H, reportar anomalías y controlar proceso
Charolas vibratorias de alimentación de cabezales (b)	Etapa de llenado	Cantidad de tabletas o grageas en especificación/ Evaluar por muestreos aleatorios número de piezas con paletas de conteo
Identificación de daños en granel (c)	Etapa de llenado	Tabletas/grageas (forma, tamaño, color, cantidad) dentro de

		especificación/ Telecámara correctamente calibrada y calificada
Detección de desecante y rayón (d)	Etapa de armado	Frascos dentro de especificación/ Verificación por muestreo aleatorio
Detección de sello termoinducible (e)	Etapa de cierre	Presencia de sello termoinducible/ Sensor calibrado y calificado
Posicionamiento de frasco (f)	Etapa de cierre	Frascos en posición vertical/ Sensor calibrado y calificado por reto
Detección de sellado termoinducido	Etapa de sellado	Frascos sellados herméticamente/ Sensor calibrado y calificado evaluado por reto y verificación por muestreo aleatorio
Requisitos de etiquetado	Etapa de etiquetado	Posición y altura de etiqueta correctas/ Sensor calibrado y calificado
Requisitos de impresión	Etapa de impresión	Lote y fecha de expiración correctas/

		Telecámara calibrada y calificada durante aprendizaje
Colocación de instructivo	Etapa de pegado de instructivos	Instructivo pegado correctamente/ Sensor calibrado y calificado
Pesado de unidades (frascos)	Etapa de revisión	Intervalo de peso confirmatorio al formato/ Balanza calibrada y verificada por reto
Inspección de emplee	Etapa de empleado	Fajilla ajustada a unidades/ Inspección visual por unidad (6 frascos)

Principio 4: ESTABLECER LOS CRITERIOS A EFECTUAR DURANTE EL PROCESO PARA LA VIGILANCIA DE CADA PCC Y ASÍ REALIZAR EL AJUSTE AL PROCESO PARA MANTENERLO DENTRO DE LOS LÍMITES PREVIAMENTE ESTABLECIDOS

Al realizar el proceso de acondicionamiento físicamente serán evaluados los PCCs minuciosamente, efectuándose la vigilancia de cada uno durante el proceso, serán descritos en esta sección:

TABLA 5G. TABLA DE EJEMPLO PARA VIGILANCIA DE LA LÍNEA

	PCC	Vigilancia	Método
a.	<i>Control de T y %H</i>		
c.	<i>Integridad de granel y conteo</i>		
d.	<i>Contenido de desecante y rayón</i>		
f.	<i>Sellado hermético de resina</i>		
h.	<i>Impresión correcta</i>		
i.	<i>Presencia de instructivo</i>		
j.	<i>Confirmación de unidades</i>		
			(...)

Principio 5: DESCRIBIR LAS ACCIONES CORRECTIVAS A EFECTUAR EN CASO DE QUE SEA DETECTADA UNA DESVIACIÓN DE UN LÍMITE CRÍTICO EN EL PROCESO

TABLA 5H. DESCRIPCIÓN DE DESVIACIONES Y ACCIONES CORRECTIVAS

PCC	Desviación	Acción correctiva
Proveedores	Auditoría no aprobada	Auditar proveedores
Materias primas	Materiales de empaque no aprobados	Realizar inspección y análisis de materiales
Certificado de análisis de proveedor	Certificados de análisis no emitidos (proveedor) o fuera de especificación	Contactar con proveedor
Certificado de análisis	Certificados de	Reanálisis de

interno	análisis no emitidos (interno) o fuera de especificación	materiales
CONFIGURACIÓN DE LÍNEA DE ACONDICIONAMIENTO		
Condiciones de almacenamiento	Materiales de empaque y granel almacenados incorrectamente o almacenaje no documentado	Investigación y revisión de documentos, visita a almacén y revisión de récord de T y %H en registros
Temperatura/humedad en tolva de alimentación (a)	Fuera de especificación	Verificación de sistemas críticos
Charolas vibratorias de alimentación de cabezales (b)	Cantidad de tabletas/grageas fuera de especificación	Reconfiguración y retiro de material fuera de especificación de la línea
Identificación de daños en granel (c)	Tabletas/grageas (forma, tamaño, color, cantidad) fuera de especificación	Revisión de granel y evaluación del riesgo, si el granel se descarta
Detección de desecante y rayón (d)	Unidades fuera de especificación	Retiro de unidades de la línea e inspección visual
Detección de sello	Ausencia de sello	Retiro de material,

termoinducible (e)	termoinducible	descarte
Posicionamiento de frasco (f)	Frascos en posición horizontal	Material reinsertado en posición correcta
Detección de sellado termoinducido	Frascos no sellados	Material reinsertado a la línea previo al horno de sellado
Requisitos de etiquetado	Posición y altura de etiqueta incorrectas	Inspección visual para descarte o reinserción
Requisitos de impresión	Lote y fecha de expiración ilegibles o incorrectas	Material ilegible al reinsertar, descarte
Colocación de instructivo	Instructivo pegado incorrectamente o ausencia de instructivo	Inspección visual, retiro de material dañado o reinserción de material reacondicionable
Pesado de unidades (frascos)	Intervalo de peso erróneo al formato	Descarte de material
Inspección de emplaye	Fajilla desajustada a unidades	Retiro de fajilla y reinserción a unidades para reemplaye

Principio 6: ESTABLECER UN SISTEMA DE REGISTRO DE DATOS QUE SEA EFICAZ PARA DOCUMENTAR EL HACCP

El registro de datos se realiza mediante plantillas que faciliten el proceso, esto con la finalidad de tener la documentación de respaldo para el análisis de riesgos. Las plantillas a emplear facilitan el registro y la revisión de los datos, haciendo eficiente el proceso de documentación.¹⁵

REGISTRO DE RESULTADOS

Análisis de riesgos por método HACCP LÍNEA DE ACONDICIONAMIENTO DE FRASCOS

Procedimiento Estándar de Operación Corporativo PNO No.:

Farmacéutica “(...)”

Revisión:

Análisis de Riesgos

(Método HACCP, línea de acondicionamiento de frascos 'KALISH', empleo de todas las etapas de la línea)

Efectivo desde:

Validación No.:

Personal involucrado

Responsable del Proyecto:	
Director del proyecto:	

Jefe del área de Acondicionamiento:	
Control de Calidad:	
Aseguramiento de la Calidad (Acondicionamiento):	
Encargado de la línea:	
Mantenimiento (Acondicionamiento):	
Personal Externo:	
A.	
B.	
C.	
(...)	(...)

Propósito

Asegurar que el proceso de acondicionamiento es robusto, cumpliendo con la normatividad y

	los estándares de calidad establecidos por la empresa.
Resumen	Desarrollo del Análisis de Riesgos por el método HACCP (Análisis de Riesgos, Identificación y Control de Puntos Críticos) en la línea de acondicionamiento de frascos 'KALISH', empleándose todas las etapas de la línea.
Revisiones	(...)
Definiciones	Acondicionamiento: "..." Análisis de Riesgos: "..." Despeje de Línea: "..." (...)
Equipo	Línea de acondicionamiento de frascos de marca 'KALISH' con las siguientes etapas: llenado, armado de unidades (2 etapas), precierre, sellado, etiquetado/impresión, empaque terciario.
Situación actual	Desarrollo inicial de Análisis de Riesgos para sustentar el proceso de acondicionamiento de la línea y generar la documentación necesaria para el mismo.
Requerimientos	
Ventanas de tiempo	

Desarrollo del procedimiento

IDENTIFICACIÓN DEL EQUIPO

Descripción	Línea de Acondicionamiento de frascos para tabletas recubiertas/grageas
Marca	KALISH
Modelo	(...)
Serie No.	(...)
ID del equipo	(...)
Ubicado en	(...)

DOCUMENTACIÓN

	ANEXA
Orden Maestra de Acondicionamiento	<input type="checkbox"/>
Documentos de instalación	<input type="checkbox"/>
Tests de Operación y Calificación	<input type="checkbox"/>
PNO de la línea de acondicionamiento	<input type="checkbox"/>
Procedimiento de Acondicionamiento	<input type="checkbox"/>
Ficha de empaque de producto	<input type="checkbox"/>
Calificación de desempeño de sensores	<input type="checkbox"/>

Test Operativo

	Aprobó	Falló
Materias primas por etapa		
<i>Armado de unidades (A/rayón y desecante)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Tapado (Pre-cierre)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Etiquetado/Impresión</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Armado de unidades (B/instructivo)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Enfajillado</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensores en la línea (PCC's)		
a. Control de T y %H	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Telecámara de conteo y control de integridad de piezas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Balanza de control de presencia de rayón y desecante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Sensor confirmatorio de sello termoinducido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Telecámara de control de leyenda impresa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Sensor de control de presencia de instructivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Balanza confirmatoria de unidades con piezas completas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Principio 7: PONER EN MARCHA EL SISTEMA HACCP CON EL FIN DE VERIFICAR QUE SU FUNCIONAMIENTO ES CORRECTO

En el desarrollo del sistema HACCP en el equipo de acondicionamiento se comprueba que el sistema cumpla con los requerimientos iniciales y se confirma que éste es robusto, posterior a este paso se puede dar inicio al proceso en escala comercial.

CAPITULO VI

Análisis de Resultados

VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Al resaltar la importancia que tiene el proceso de acondicionamiento para los medicamentos, fue evaluado dicho proceso mediante el desarrollo del análisis de riesgos por el método HACCP tomando en cuenta:

- ✓ La línea de acondicionamiento 'KALISH' etapa por etapa.
- ✓ Los sensores con los que cuenta la línea para tener control en el proceso así como los puntos críticos de cada etapa, a los que se debe controlar de manera constante en el proceso.
- ✓ La posible ocurrencia de peligros que imparten directamente a la calidad del producto:
 - Evaluando cada peligro minuciosamente con la finalidad de prevenir su ocurrencia, eliminarla o conocer las respuestas inmediatas en caso del peor escenario,
 - Las medidas preventivas que son tomadas ante la ocurrencia de una desviación que se hace evidente por sensores o el personal operativo.
 - Las medidas correctivas efectuadas por el personal operativo o inspectores de calidad.
 - El impacto en el producto para cada caso particular.
- ✓ Las fuentes de oportunidad de mejora del proceso, por medio de los puntos fuertes de la misma, así como las debilidades que son fuentes de amenaza en el proceso.
- ✓ Las causas que generan producto fuera de especificación.
- ✓ El paso a paso para la generación del método, tomando en cuenta todos los puntos anteriormente mencionados en base al método general de desarrollo descrito en la bibliografía consultada.

- ✓ Se desarrolló un Diagrama de Gantt con ventanas de tiempo estimadas a partir de la descripción en la literatura de cada etapa en el desarrollo de un análisis de riesgos.

En base al empleo de equipo de acondicionamiento real para el desarrollo del análisis de riesgos, se generó información de importancia para un proceso que acontece en el día a día de un profesional Q.F.B. haciendo énfasis en las áreas de debilidad de la línea y las mejoras u oportunidades que se pueden generar a partir de haber analizado al proceso de acondicionamiento desde lo más básico que es el equipo dirigido hacia la importancia del proceso que es el producto.

CAPITULO VII

Conclusiones

VII. CONCLUSIONES

Al resaltar la importancia que tiene el proceso de acondicionamiento para los medicamentos, fueron evaluadas las variables que influyen directamente al proceso mediante la aplicación de un Análisis de Riesgos. Se empleó como ejemplo la línea de llenado de frascos para formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, con el fin de aplicar conceptos aprendidos y consultados en la bibliografía a un equipo, haciendo del análisis algo práctico. Fue empleado como ejemplo práctico la línea de acondicionamiento de frascos de marca **'KALISH'** la cual cuenta con subetapas de diversos modelos, con el fin de ejemplificar el proceso de acondicionamiento, se usó como producto a acondicionar: tabletas hexagonales recubiertas y grageas redondas, de esta manera se hizo el desarrollo del análisis de riesgos con un caso hipotético planteando el mismo por el método HACCP, el cual se logró generar en base a la descripción y mediante el análisis de las variables existentes en el equipo y en el proceso, respaldando el desarrollo del mismo en base a la consulta de material bibliográfico, contemplando a qué tipo de situaciones se enfrentan los profesionales de la carrera de Q.F.B. al desarrollarse en el área de acondicionamiento en una línea de acondicionamiento de frascos y de qué manera se aplican los conocimientos adquiridos a lo largo de su formación profesional.

CAPITULO VIII

Bibliografía y Anexos

VIII. BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS

1. Secretaría de Salud, COFEPRIS. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. (2013). at http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5307536&fecha=22/07/2013>
2. Jenkins, W. A. & Osborn, K. R. *Packaging Drugs & Pharmaceuticals*. (CRC Press, 1993).
3. Gennaro, A. R. *Remington. Farmacia. Tomo 2*. (Editorial Médica Panamericana S.A., 2003).
4. Remington. *Farmacia - Tomo 1*. (Medica Panamericana, 1999).
5. Troy, D. B. & Beringer, P. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. (Lippincott Williams & Wilkins, 2006).
6. Brostow, W. & Corneliussen, R. D. *Failure of Plastics*. (Hanser Publishers, 1986).
7. *Diccionario de la Lengua Espanola*. (Espasa Calpe Mexicana, S.A., 1996).
8. International Conference of Harmonisation. Q9-Risk Management Stage 2.
9. Health Insurance Portability and Accountability Act. Basics of Risk Analysis and Risk Management. *June 2005 2*, 20 (2007).

10. Mortimore, S. *Haccp - Enfoque Practico 2 Edicion*. (ACRIBIA, 2001).
11. José María Sainz de Vicuña Ancín. *El plan estratégico en la práctica*. (ESIC Editorial, 2003).
12. FOOD, A. *HACCP MANUAL DEL AUDITOR DE CALIDAD*. (ACRIBIA, 2010).
13. Ashland. Aquarius TM Film Coating Systems. at <http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/PC_11994_Aquarius_Color_Chart.pdf>
14. Secretaría de Salud, COFEPRIS. NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. (2006). at <<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/073ssa105.html>>
15. James L. Vesper. *Documentation Systems: Clear and Simple*. (CRC Press, 1997).

Referencias bibliográficas de imágenes

[Disco giratorio] Material recuperado en: <http://www.equipnet.com/> (Sep, 2015)

[Banda de alimentación de frascos] Material recuperado en: <http://www.equipnet.com/> (Sep, 2015)

[Tolva de alimentación y charolas de conteo] Material recuperado en: www.bid-on-equipment.com (Sep, 2015)

[Charolas de conteo] Material recuperado en: www.aaronequipment.com
(Sep, 2015)

[Alimentador de desecante] Material recuperado en:
<http://www.tgpackaging.com/> (sep, 2015)

[Colocador de rayón] Material recuperado en:
<http://www.equipnet.com/> (Sep, 2015)

[Taponadora] Material recuperado en: <http://www.equipnet.com/> (Sep,
2015)

[Sellador térmico] Material recuperado en: <http://www.equipnet.com/>
(Sep, 2015)

[Etiquetadora] Material recuperado en: www.bhagwatipharma.com/
(Sep, 2015)

[Retorcador] Material recuperado en: <http://www.equipnet.com/> (Sep,
2015)

[Pegadora de instructivos] Material recuperado en: <http://toolzon.com/>
(Sep, 2015)

[Balanza de revisión] Material recuperado en: [http://china-sales-
man.en.made-in-china.com/](http://china-sales-man.en.made-in-china.com/) (Sep, 2015)

[Emplayadora] Material recuperado en: <http://toolzon.com/> (Sep, 2015)

LISTA DE ABREVIATURAS

- AAF/FTA: Análisis por Árboles de Fallos
- AMFE/FMEA: Análisis Modal de Fallos y Efectos
- AMFEC/FMECA: Análisis de Modos de Falla, Efectos y Criticidad
- APO/HAZOP: Análisis de Peligros y Operatividad
- APP/PHA: Análisis Preliminares de Peligros
- APPCC/HACCP: Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos
- CPP: Control de Calidad de Proveedores
- %H: Porcentaje de humedad ambiental
- HDPE: Polietileno de alta densidad
- HPMC: Hidroxipropil metilcelulosa
- LDPE: Polietileno de baja densidad
- LLDPE: Polietileno lineal de baja densidad
- NOM: Norma Oficial Mexicana
- PC: Punto Control
- PCC: Punto Crítico Control
- PET: Polietilentereftalato
- PNO: Procedimiento Normalizado de Operación
- PP: Polipropileno
- PS: Poliestireno
- PVC: Cloruro de polivinilo
- PVDC: Cloruro de polivinilideno