



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Estudios de Ingeniería Química

**DISEÑO DE PLAN HACCP (ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL)
PARA EL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE UN FÁRMACO COMPRIMIDO RECUBIERTO
EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA UBICADA EN EL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA**

Fabiola Irasema Interiano Espinoza

Asesorado por Ma. Ing. Rony Estuardo Vielman Ramírez

Guatemala, agosto de 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**DISEÑO DE PLAN HACCP (ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL)
PARA EL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE UN FÁRMACO COMPRIMIDO RECUBIERTO
EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA UBICADA EN EL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA

POR

FABIOLA IRASEMA INTERIANO ESPINOZA

ASESORADO POR MA. ING. RONY ESTUARDO VIELMAN RAMIREZ

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, AGOSTO DE 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO a.i.	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton De León Bran
VOCAL IV	Ing. Kevin Vladimir Cruz Lorente
VOCAL V	Br. Fernando José Paz González
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
EXAMINADORA	Inga. Mercedes Esther Roquel Chávez
EXAMINADOR	Ing. Sergio Alejandro Recinos
EXAMINADOR	Ing. Gerardo Ordóñez
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

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

**DISEÑO DE PLAN HACCP (ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL)
PARA EL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE UN FÁRMACO COMPRIMIDO RECUBIERTO
EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA UBICADA EN EL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA**

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Estudios de Postgrado, con fecha abril 2023.



Fabiola Irasema Interiano Espinoza



EEPM-PP-0415-2023

Guatemala, 22 de abril de 2023

Director
Williams G. Álvarez Mejía
Escuela De Ingeniería Química
Presente.

Estimado Ing. Álvarez

Reciba un cordial saludo de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ingeniería.

El propósito de la presente es para informarle que se ha revisado y aprobado el Diseño de Investigación titulado: **DISEÑO DE PLAN HACCP (ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL) PARA EL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE UN FÁRMACO COMPRIMIDO RECUBIERTO EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA UBICADA EN EL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA**, el cual se enmarca en la línea de investigación: **Sistemas Integrados de Gestión - Calidad**, presentado por la estudiante **Fabiola Irasema Interiano Espinoza** con cui **2994238750101**, quien optó por la modalidad del "PROCESO DE GRADUACIÓN DE LOS ESTUDIANTES DE LA FACULTAD DE INGENIERÍA OPCIÓN ESTUDIOS DE POSTGRADO". Previo a culminar sus estudios en la Maestría en ARTES en Gestion Industrial.

Y habiendo cumplido y aprobado con los requisitos establecidos en el normativo de este Proceso de Graduación en el Punto 6.2, aprobado por la Junta Directiva de la Facultad de Ingeniería en el Punto Décimo, Inciso 10.2 del Acta 28-2011 de fecha 19 de septiembre de 2011, firmo y sello la presente para el trámite correspondiente de graduación de Pregrado.

Atentamente,

"Id y Enseñad a Todos"

Mtro. Rony Estuardo Vielman Ramirez
Asesor(a)

Mtro. Hugo Humberto Rivera Perez
Coordinador(a) de Maestría



Rony Estuardo Vielman Ramirez
INGENIERO QUÍMICO
Colegiado No. 2721

Mtro. Edgar Darío Álvarez Cotí
Director
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería





EEP.EIQ.0414.2023

El Director de la Escuela De Ingenieria Quimica de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor, el visto bueno del Coordinador y Director de la Escuela de Estudios de Postgrado, del Diseño de Investigación en la modalidad Estudios de Pregrado y Postgrado titulado: **DISEÑO DE PLAN HACCP (ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL) PARA EL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE UN FÁRMACO COMPRIMIDO RECUBIERTO EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA UBICADA EN EL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA** , presentado por el estudiante universitario **Fabiola Irasema Interiano Espinoza**, procedo con el Aval del mismo, ya que cumple con los requisitos normados por la Facultad de Ingeniería en esta modalidad.

ID Y ENSEÑAD A TODOS

Ing. Williams G. Álvarez Mejía; Mg.I.Q., M.U.I.E.
Director
Escuela De Ingenieria Quimica

Guatemala, abril de 2023



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

Decanato
Facultad e Ingeniería

24189101- 24189102

LNG.DECANATO.OIE.58.2023

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al Trabajo de Graduación titulado: **DISEÑO DE PLAN HACCP (ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL) PARA EL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE UN FÁRMACO COMPRESADO RECUBIERTO EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA UBICADA EN EL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA**, presentado por: **Fabiola Irasema Interiano Espinoza** después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:

Firmado electrónicamente por: José Francisco Gómez Rivera
Motivo: Orden de impresión
Fecha: 19/08/2023 18:12:02
Lugar: Facultad de Ingeniería, USAC.

Ing. José Francisco Gómez Rivera
Decano a.i.



Guatemala, agosto de 2023

Para verificar validez de documento ingrese a <https://www.ingenieria.usac.edu.gt/firma-electronica/consultar-documento>

Tipo de documento: Correlativo para orden de impresión Año: 2023 Correlativo: 58 CUI: 2994238750101

Escuelas: Ingeniería Civil, Ingeniería Mecánica Industrial, Ingeniería Química, Ingeniería Mecánica Eléctrica, - Escuela de Ciencias, Regional de Ingeniería Sanitaria y Recursos Hidráulicos (ERIS). Postgrado Maestría en Sistemas Mención Ingeniería Vial. Carreras: Ingeniería Mecánica, Ingeniería Electrónica, Ingeniería en Ciencias y Sistemas. Licenciatura en Matemática. Licenciatura en Física. Centro de Estudios Superiores de Energía y Minas (CESEM). Guatemala, Ciudad

ACTO QUE DEDICO A:

- Dios** Por darme la vida, la fuerza y bendiciones para cumplir cada propósito de mi vida.
- Mis padres** Miguel Interiano y Andrina Espinoza, por su apoyo, consejos, comprensión, esfuerzo y más que nada gracias por enseñarme a afrontar dificultades sin perder nunca la esperanza de lograrlo, los amo.
- Mis hermanos** Luisa Fernanda Armas, Héctor Interiano, Alirio Interiano y Angel Interiano por su apoyo incondicional y cariño, los amo.
- Mis abuelos** A aquellos que ya son angelitos y me han acompañado en estos años. Isaías Espinoza y Engracia Quevedo, gracias por el amor y consejos, los amo abuelos.
- Mis sobrinas** Gracias por las sonrisas, quiero ser un ejemplo para ustedes, las amo.

AGRADECIMIENTOS A:

Mis amigos

Todos aquellos que me apoyaron siempre, me brindaron su amistad y cariño.

Mi novio

Andrés Sanabria, gracias por tu amor y apoyo incondicional.

Mis cuñados

Por su apoyo y cariño durante este proceso.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	V
LISTA DE SÍMBOLOS	VII
GLOSARIO	IX
1. TÍTULO	1
1.1. Línea de investigación	1
2. INTRODUCCIÓN	3
3. ANTECEDENTES	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
4.1. Planteamiento del problema	9
4.2. Contexto y descripción.....	10
4.3. Preguntas de investigación.....	11
4.3.1. Central	11
4.3.2. Auxiliares	11
4.4. Delimitación	12
5. JUSTIFICACIÓN	13
6. OBJETIVOS	15
6.1. General.....	15
6.2. Específicos	15
7. NECESIDADES POR CUBRIR Y ESQUEMA DE SOLUCIÓN	17
7.1. Etapas de investigación	18

8.	MARCO TEÓRICO	21
8.1.	Industria Farmacéutica	21
8.1.1.	Medicamento o fármaco	21
8.1.2.	Medicamento o fármaco comprimido con recubrimiento	22
8.1.2.1.	Proceso de elaboración.....	22
8.1.2.1.1.	Pesado	22
8.1.2.1.2.	Granulación.....	23
8.1.2.1.3.	Secado	23
8.1.2.1.4.	Mezclado.....	23
8.1.2.1.5.	Compresión	24
8.1.2.1.6.	Recubrimiento	24
8.1.2.1.7.	Blisteadado	25
8.1.2.1.8.	Empaque secundario	25
8.2.	Origen de los sistemas de calidad y producción	26
8.2.1.	Calidad en la industria farmacéutica	27
8.3.	Buenas prácticas de manufactura (BPM)	28
8.4.	Procedimientos de operación estándar (POE).....	28
8.5.	RTCA (Reglamento Técnico Centroamericano).....	29
8.5.1.	Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica, productos farmacéuticos y medicamentos de uso humano	29
8.5.1.1.	Límites permisibles	29
8.5.1.2.	Límites de alerta.....	31
8.6.	Informe 32 OMS	31
8.7.	Sistema HACCP	31
8.7.1.	Análisis de Riesgos.....	32
8.7.1.1.	Árbol de causas	32
8.7.2.	Puntos críticos de control.....	33

8.7.2.1.	Árbol de decisiones	33
8.8.	Ventajas del diseño del plan HACCP	34
8.9.	Dificultades del diseño del plan HACCP	35
9.	PROPUESTA ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	37
10.	METODOLOGÍA	39
10.1.	Enfoque	39
10.2.	Alcance.....	39
10.3.	Diseño	40
10.4.	Unidad de análisis	41
10.5.	Variables.....	42
10.6.	Fases de investigación	45
10.6.1.	Fase 1: Revisión documental	45
10.6.2.	Fase 2: Recolección de la información.....	45
10.6.3.	Fase 3: Revisión y elaboración de la propuesta de diseño	46
11.	TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE INFORMACIÓN	47
12.	CRONOGRAMA.....	51
13.	FACTIBILIDAD.....	53
	REFERENCIAS.....	55
	APÉNDICES.....	59
	ANEXO.....	67

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

Figura 1.	Límites permitidos para el monitoreo microbiológico	30
Figura 2.	Árbol de causas	33
Figura 3.	Árbol de decisiones.....	34
Figura 4.	Gráfico de control de proceso	48
Figura 5.	Árbol de decisiones para identificar los PCC.....	49

TABLAS

Tabla 1.	Variables	42
Tabla 2.	Clasificación y análisis de riesgo	47
Tabla 3.	Cronograma de investigación	51
Tabla 4.	Factibilidad del Estudio.....	53

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
ΔP	Diferencial de presión
$^{\circ}C$	Grados Celsius
N	Newton
ppm	Partes por millón
p	Peso promedio
%HR	Porcentaje humedad relativa
T	Temperatura
t	Tiempo
UFC	Unidades formadoras de colonia

GLOSARIO

Buenas prácticas	Principios fundamentales cuyo objetivo es garantizar que se disminuyan todos aquellos riesgos inherentes a la producción y distribución de productos, que los mismos sean fabricados bajo las condiciones sanitarias ideales.
Calidad	Propiedades inherentes a un producto o servicio cuyo objeto es satisfacer las necesidades cumpliendo con requisitos cualitativos.
Comprimido	Aquel medicamento que se fabrica en forma de gragea o pastilla mediante el proceso de compresión de las materias primas.
Control de proceso	Permite mantener un monitoreo y control de los límites de aceptación o máximos para el proceso que se realice.
Fármaco	Elaborado con un compuesto biológicamente activo y excipientes que al mezclarse y pasar por un proceso producen una sustancia que sirve para curar o aliviar una enfermedad, secuelas o síntomas.

HACCP	<i>Hazard Analysis and Critical Control Point System</i> , Sistema de Análisis de Peligros y Puntos críticos de control.
OMS	Organización Mundial de la Salud
Peligro	Fenómeno natural, actividad humana o un evento físico que es potencialmente perjudicial causando lesiones o pérdidas de vida.
Proceso	Fases que van de forma sucesiva con la finalidad de transformar una materia o cumplir con una acción.
RTCA	Reglamento Técnico Centroamericano.

1. TÍTULO

Diseño de plan HACCP (análisis de riesgos y puntos críticos de control) para el proceso de producción de un fármaco comprimido recubierto en una empresa farmacéutica ubicada en el departamento de Guatemala

1.1. Línea de investigación

- Sistemas integrados de gestión - Calidad

2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad la industria farmacéutica en América Latina va en desarrollo, por ello es tan importante para las entidades reguladoras que todas las empresas involucradas cumplan con ciertos estándares de calidad e inocuidad.

El presente documento presenta el diseño modelo de un plan HACCP para análisis de riesgos y puntos críticos de control en el proceso de producción de un fármaco comprimido en una empresa farmacéutica ubicada en el departamento de Guatemala. Nos muestra la importancia del diseño de un plan HACCP para una industria con gran actividad de producción y económica tanto a nivel nacional como internacional mejorando con ello aspectos en la inocuidad y calidad de los productos fabricados y que estos presenten altos estándares.

Se identificó para el planteamiento del problema para la industria farmacéutica en Guatemala que se debe cumplir con especificaciones y estándares con normativas internacionales y nacionales para brindar productos de la más alta calidad y que no causen ningún daño al consumidor, por ello se ve el aspecto más importante que es el proceso de fabricación del medicamento.

Existen factores operativos, materias primas, almacenaje, equipos, instalaciones, ambientales, entre otros que impactan de manera directa en el resultado final. El exponer el presente tema es con el fin de identificar todo aquello que pueda presentarse como puntos críticos de control que pudiesen llegar a afectar la calidad e inocuidad del fármaco que estamos fabricando.

La importancia de este trabajo de investigación es que ya planteado el problema se realiza un diseño del modelo del plan HACCP para la determinación de los riesgos y puntos críticos de control, debido a que estudiamos el proceso de un producto dirigido al 100 % a la salud de los consumidores por tanto debe ser fiable para su venta.

Por tanto, se espera que el diseño del modelo del plan HACCP nos sirva para establecer medidas contra los puntos críticos identificados, que se tenga un monitoreo constante del proceso y a su vez quede un registro documental de los mismos, también la implementación de un comité organizado que esté compuesto por profesionales de diversas disciplinas que cada uno con sus conocimientos aporte de modo significativo.

Un trabajo de investigación con un enfoque de tipo mixto, descriptivo/exploratorio que mediante métodos de análisis nos permita diseñar el modelo del plan HACCP y la propuesta de diseño es no experimental.

El trabajo de investigación también consta de una metodología que consta de tres fases distintas, en la primera fase se realiza la revisión documental con la cual creamos un panorama para los antecedentes del problema, en la segunda fase se procede a la recolección de datos dentro de las instalaciones donde se lleva a cabo el proceso con la finalidad de realizar diagramas, formularios, matrices, hojas de control para determinar nuestros puntos críticos de control y riesgos, la tercera y última fase realizamos y analizamos la factibilidad económica y técnica.

3. ANTECEDENTES

En Guatemala se tiene conocimiento de la existencia de más de 38 empresas dedicadas a la fabricación de fármacos. Esto representa una alta competencia dentro de la industria farmacéutica, cada uno con un control específico de los productos que fabrican, que esto también repercute en la calidad que se ofrece de los mismos. Por tanto, el lograr llevar fármacos comprimidos al mercado de calidad y que se haya cuidado de la misma durante todo el proceso de fabricación.

Las empresas buscan minimizar los riesgos y puntos críticos en sus procesos de fabricación, por ellos les es beneficioso identificar todo aquello que pueda o ya afecta el proceso, por ello se ha decidido diseñar un plan que determine qué y cuáles son dichos riesgos y puntos críticos que afectan el producto y de este modo plantear o desarrollar medidas preventivas y correctivas.

Según Lemus (2004) el sistema HACCP, “en 1960 en los Estados Unidos de Norteamérica, por la compañía de alimentos Pillsbury y el laboratorio Natick, a petición de la NASA” (p. 19).

Aunque el sistema HACCP se aplicaba únicamente como un proceso sistemático preventivo para garantizar la inocuidad alimentaria también se ha aplicado a la industria farmacéutica, cosmética y todo tipo de industrias. Se tienen como prerrequisito para implementar un sistema HACCP las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) que son una base para el desarrollo e implementación del sistema.

Según la Organización panamericana de la salud, “la implementación del sistema HACCP reduce la necesidad de inspección y el análisis de productos finales. Aumenta la confianza del consumidor y resulta en un producto inocuo y comercialmente más viable” (p. 12). Esto nos facilitará el cumplir con las normativas y reglamentos como el RTCA para Centroamérica, permite el uso eficiente de los recursos que se tienen en disposición para llevar a cabo el proceso y con ello también reducir costos y mejorar el producto.

El diseño de un plan HACCP se aplica a todas las fases del procesamiento y desarrollo, incluyendo desde las primeras etapas hasta que el producto esté listo para el consumo.

En las etapas que se debe aplicar un control y que es esencial para prevenir o eliminar un peligro significativo relacionado a la inocuidad. (PNIs, 2018, p.32). Existen distintas metodologías para la determinación de los puntos críticos de control dentro de un proceso, la más utilizada es la aplicación de un árbol de decisiones, que nos permiten formular preguntas para ser tabuladas con sus respuestas y así desarrollar un análisis.

El análisis de peligros en el diseño de un plan HACCP nos ayuda a decidir cuáles son los peligros identificados o son potenciales y que los mismos se deben controlar. Se debe estimar los riesgos identificados de modo que se pondera la severidad del daño que puede producir y la probabilidad en la que ocurre (frecuencia).

Según Carro (2012), “identificar los posibles peligros en todas las fases desde la producción hasta el consumo que puedan asociarse al producto, evaluar la importancia de cada peligro considerando la probabilidad de ocurrencia (riesgo) y su severidad” (p. 7).

Se puede definir en base al RTCA 11.03.42:07:

Como vemos el sistema HACCP para la creación de un plan para un fármaco determinado tiene como base la identificación de riesgos y peligros, la base para la determinación y cumplimiento en la producción uniforme de productos farmacéuticos es el RTCA el cual está relacionado con las BPM. Las Buenas Prácticas de Manufactura son un conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad (p. 4).

En el informe de tesis de grado presentado por Lemus (2014), mencionó que “se debe desarrollar un equipo multidisciplinario de personas que posean conocimientos en diferentes aspectos relacionados con la industria farmacéutica, HACCP y sistemas de control de calidad, las funciones se definen acorde a los conocimientos” (p. 61). Esto es de importancia debido a que en el estudio se ven las diferentes fases del proceso que por consecuencia tienen un encargado con conocimientos específicos.

Ya que se tomaron en cuenta todos los argumentos expuestos con anterioridad, las referencias y los estudios realizados, es considerable el diseño de un plan HACCP en la producción de un fármaco comprimido, para identificar problemas y soluciones en el proceso de manufactura.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.1. Planteamiento del problema

En la actualidad se tiene acceso a fármacos comprimidos que son utilizados para distintos tratamientos de salud. Pero antes de que dicho fármaco llegue a las manos de los consumidores requiere un proceso de formulación, fabricación y acondicionamiento que tiene cierta complejidad, lo cual implica un nivel de dificultad mayor para darle seguimiento a los factores que lo puede afectar su la composición del fármaco y como consecuencia también afectar al consumidor.

La fabricación a gran escala de este tipo de fármaco cuenta con una gran relevancia social, son medicamentos que son accesibles a todo aquel que requiera un tratamiento médico. El desarrollo farmacéutico exige que se controlen todos los parámetros involucrados para el proceso de producción del fármaco, un control de el principio activo tanto desde el proceso de almacenamiento en bodega hasta que llega a las manos del proceso de mezcla, control en el proceso de granulación y secado del semielaborado, controles en los procesos de compresión, recubrimiento y blisteadado hasta que llega a su acondicionamiento para venta y distribución.

La industria farmacéutica en Guatemala ha avanzado tanto que tiene un posicionamiento en la fabricación de medicamentos, vitaminas, suplementos, entre otros y se llega hasta mercados como Centro América, Estados Unidos, República Dominicana y otros países, a partir del año 2020 Guatemala se ha

convertido en el epicentro del desarrollo, producción y comercialización de productos farmacéuticos, vitamínicos y naturales.

Por ello el avance en el seguimiento o implementación de controles en los puntos críticos de fabricación se ha vuelto indispensable y para que una industria farmacéutica en Guatemala produzca debe contar con un registro sanitario, desarrollo de buenas prácticas de manufactura y el seguimiento del RTCA. Debemos considerar que los retos que se presentan para una empresa farmacéutica en el amplio mercado guatemalteco de producción de fármacos, el llevar productos de alta calidad y seguros implica que se lleve un control preciso y correcto en la fabricación de cada producto en cada lote fabricado. La manufactura de bebidas carbonatadas es una industria de consumo masivo que se encuentra presente en todo el mundo, el consumo de bebidas carbonatadas se encuentra presente en la vida cotidiana de una gran parte de personas en el mundo.

4.2. Contexto y descripción

En toda aquella industria farmacéutica que posea líneas de fabricación para medicamentos comprimidos se deben identificar los riesgos y puntos críticos del proceso de producción. En este caso, dentro de la empresa de estudio, actualmente se fabrican diversos productos farmacéuticos comprimidos, se identifican ciertos riesgos en las condiciones en almacenamiento de materias primas, altos tiempos de producción en las líneas de blisteado, pérdida de materiales en el proceso de compresión, problemas de recubrimiento a las tabletas comprimidas y las condiciones de almacenamiento en la bodega de producto terminado, debido a que se trata de un producto de extremo control y que presenta alta calidad ante el mercado es necesario el diseño de un plan HACCP que identifique los riesgos y puntos críticos en la línea de producción.

La alta demanda de medicamentos y la competencia a nivel nacional entre industrias farmacéuticas enfocó el estudio a que se lleve más a detalle los parámetros que afectan el proceso de producción de los fármacos comprimido.

4.3. Preguntas de investigación

Se detalla la pregunta central y las preguntas auxiliares del trabajo de investigación.

4.3.1. Central

¿Cómo se diseñará un plan HACCP para analizar los riesgos y puntos críticos para el proceso de producción de un fármaco comprimido en una empresa farmacéutica y mantener un control dentro de los procesos de producción de este tipo de fármacos dentro de la misma?

4.3.2. Auxiliares

- ¿Cómo analizar y plantear los riesgos del proceso de producción del fármaco comprimido?
- ¿Cómo identificar los puntos críticos del proceso de producción del fármaco comprimido?
- ¿Qué medidas preventivas o correctivas se establecerán para el control de riesgos en el proceso de producción del fármaco comprimido?

4.4. Delimitación

Para diseñar un plan HACCP (Análisis de riesgos y puntos críticos) en el proceso de producción de un fármaco comprimido, se analizará la producción de un solo producto. Se tomará un fármaco comprimido que lleva el proceso de recubrimiento, el que presente mayor problema para empresa. Se analizarán los riesgos y puntos críticos, las medidas preventivas y correctivas para elaborar el plan HACCP. La empresa proporciona información documental, acceso a las instalaciones y vista directa del proceso de fabricación.

5. JUSTIFICACIÓN

Todos los factores de riesgo y puntos críticos que afectan al proceso de producción de un fármaco comprimido en las empresas farmacéuticas son demasiados y dependen también del personal, maquinaria, instalaciones y otros factores. El sector de la industria farmacéutica guatemalteca se ve monitoreado por el Ministerio de Salud y dependiendo la empresa también por compañías extranjeras con las que se asocian, por tanto, es importante el mantener los procesos de producción bajo ciertos estándares de calidad.

La mayor parte de los factores de riesgo implicados en el proceso de producción si se pueden controlar por la compañía y por ello es necesario que el actuar de todo el equipo de trabajo desde la bodega, mantenimiento, operarios, jefes y gerentes involucrados en el área de producción ayuden en el análisis e investigación de estos factores internos que afectan al producto causando problemas o riesgos.

El diseño de un plan HACCP para el proceso de producción de un fármaco comprimido permitirá identificar esos riesgos y los puntos críticos de control, debido a que el proceso de producción es de vital importancia es donde se realiza el medicamento para luego ser consumido. En este se encuentran tanto el flujo de ingreso de materias, el flujo en la producción, flujo de empaque y el flujo final de almacenamiento de los cuales se identificarán factores de importancia para el desarrollo del tema.

6. OBJETIVOS

6.1. General

Diseñar un plan HACCP (análisis de riesgos y puntos críticos de control) para el proceso de producción de un fármaco comprimido en una empresa farmacéutica ubicada en el departamento de Guatemala.

6.2. Específicos

- Analizar y plantear los riesgos del proceso de producción del fármaco comprimido utilizando el método de árbol de causas.
- Identificar los puntos críticos del proceso de producción del fármaco comprimido utilizando el método de árbol de decisiones.
- Establecer medidas preventivas o correctivas para el control de los riesgos en el proceso de producción del fármaco comprimido, creando una hoja maestra para plan HACCP.

7. NECESIDADES POR CUBRIR Y ESQUEMA DE SOLUCIÓN

La necesidad principal que se requiere cubrir con el presente trabajo es el la generación de información importante que nos permita realizar el diseño del modelo del plan HACCP para análisis de riesgos y puntos críticos de control en el proceso de producción de un fármaco comprimido en una empresa farmacéutica ubicada en el departamento de Guatemala, dado que no hay un plan estructurado para la identificación, clasificación, solución de puntos críticos ni un plan maestro para el proceso de producción del fármaco.

El estudio de investigación a realizar tiene como objetivo el identificar, clasificar y solucionar los puntos críticos de control dentro de la producción de un fármaco comprimido recubierto y con ello garantizar el proceso de inocuidad y calidad.

Se llevará a cabo la metodología utilizando tres fases, en la primera se hará una revisión documental en la que se consultarán los métodos prerrequisitos, en la segunda fase se hará la recolección de datos de los cuales entraremos a temas como el análisis de peligros, determinación de los puntos críticos de control, establecimiento de límites críticos y límites de alerta, se define un procedimiento de monitoreo respecto a los puntos críticos de control, en esta fase utilizaremos formularios de análisis de peligros, una matriz de riesgo, una hoja para el control de los puntos críticos de control.

La tercera fase, considerada como la última fase, consta de la revisión y elaboración de la propuesta de diseño en la que definimos tanto la factibilidad económica y técnica del diseño del modelo de plan HACCP para análisis de

riesgos y puntos críticos de control en el proceso de producción de un fármaco comprimido en una empresa farmacéutica ubicada en el departamento de Guatemala.

7.1. Etapas de investigación

La primera etapa de la investigación consiste en definir el proceso de fabricación del fármaco comprimido que se lleva actualmente, con esto con la finalidad de identificar cuáles son las etapas del proceso en las que se llevan a cabo operaciones críticas que pueden afectar la calidad del producto y con ello afectar la que el cliente va a recibir como producto final. Esto tiene una duración de 15 días.

La segunda etapa de la investigación consistirá en la recopilación de los datos de condiciones del área, controles en proceso, reportes de microbiología, análisis de estabilidad y análisis fisicoquímicos del producto para después realizar árboles de decisión y de causas que ayudarán a determinar los puntos de riesgo y críticos del proceso de fabricación, todo ello para asegurar un proceso de alta calidad. Esto tiene una duración de 15 días.

La tercera etapa de la investigación consistirá en el análisis de esta información obtenida. En el caso de las condiciones del área, controles en proceso, reportes de microbiología, análisis de estabilidad y análisis fisicoquímicos volumen de carbonatación luego de tener las nuevas variables del proceso y realizar la comparación con los estándares encontrados en las normativas vigentes para la fabricación de los productos farmacéuticos en Guatemala, esto con la finalidad de establecer las condiciones adecuadas e idóneas para nuestro proceso. Tiempo 15 días.

Luego de determinar y establecer las condiciones adecuadas para el proceso de fabricación se procederá a estandarizarlo y obtener las matrices de control para realizar el planteamiento de los puntos críticos y de control. La duración de esta etapa es de 75 días.

La última etapa de investigación consistirá en el diseño del plan HACCP mediante una hoja maestra con la cual vamos a identificar, plantear y encontrar soluciones para las operaciones identificadas como críticas o de control y verificación en el proceso y a las cuales se les dará un punto crítico o como un punto de control en el proceso de fabricación del fármaco comprimido recubierto. Con estos resultados propuestos se determinará si se cumple con los requisitos de calidad para la elaboración de dicho fármaco. Esta etapa tiene una duración de 30 días.

El proyecto se llevará a cabo en una duración aproximada de 150 días.

8. MARCO TEÓRICO

8.1. Industria Farmacéutica

Es considerado uno de los sectores más dinámicos tanto en la economía guatemalteca como en la internacional, este tipo de industria tiene la capacidad de desarrollar y lanzar al mercado de modo constante productos, esto provoca un tipo de ritmo veloz en la innovación, la combinación de los distintos principios activos y excipientes general valor e importancia a los productos.

8.1.1. Medicamento o fármaco

Es una forma farmacéutica que tiene como objetivo el atenuar o curar una enfermedad mejorando así la calidad de vida del consumidor. Todos los medicamentos están elaborados con principios activos que son moléculas químicas con acción farmacológica y que actúan en nuestro organismo, pero también está elaborado de excipientes que son sustancias que permiten funcionar como conductores y permiten que el cuerpo procese dicho principio activo.

Existen diversas presentaciones de medicamentos: ungüentos, líquidos, inyectables, hormonales, vitamínicos, sólidos, entre otros.

Todo medicamento lleva un proceso de investigación y desarrollo en el cual se investiga la molécula o el principio activo mediante síntesis.

8.1.2. Medicamento o fármaco comprimido con recubrimiento

IGSSS en 2014 se refirió a un medicamento o fármaco comprimido recubierto como aquellas tabletas, pastillas o comprimidos son formas sólidas de dosificación unitaria preparadas por moldeo o compresión que contienen principio activo y excipientes.

Los comprimidos o tabletas recubiertas están protegidas por una capa de azúcar película para proteger al fármaco de la humedad y el aire, así como para enmascarar sabores y olores desagradables.

La administración de medicamentos por vía oral es una de las más cómodas y seguras y es considerada vía de elección preferente, si se trituran comprimidos con cubierta entérica, la pérdida de esta cubierta puede provocar la inactivación del principio activo o favorecer la irritación de la mucosa gástrica.

8.1.2.1. Proceso de elaboración

Se describen los pasos que conlleva el proceso de elaboración o fabricación del fármaco comprimido recubierto.

8.1.2.1.1. Pesado

Proceso minucioso, depende de las cantidades adecuadas de cada materia prima en función o en relación del proceso de manufactura para la producción del fármaco.

8.1.2.1.2. Granulación

Proceso de unión de las partículas sólidas de polvo, esto forma estructuras de mayor tamaño conocidos como gránulos, dichas estructuras mejoran las propiedades de flujo y las características del producto para compresión. Para dichos productos se puede realizar tanto una granulación por vía seca que consta de un tamizado para conseguir el gránulo necesario para el proceso o granulación por vía húmeda que es un proceso como amasado de los polvos a los que se les añade un líquido (solvente).

8.1.2.1.3. Secado

En este proceso se va a separar un líquido, gas o un sólido, por aporte de calor se va a retirar el líquido contenido en el material, pero algunos fármacos son sensibles a las temperaturas altas. El secado con lecho fluidizado se conoce como uno de los métodos eficaces para el secado de partículas sólidas, se trabaja con una temperatura homogénea y un secado uniforme del producto.

8.1.2.1.4. Mezclado

Hay que considerar que se trabaja con mezcla homogénea, la cual es consecuencia de la unión de dos o más sustancias entre las cuales no se puede distinguir.

Las sustancias originales pero que se pueden separar físicamente porque no tienen una reacción química. Se mezclan los componentes con el fin de preservar sus propiedades químicas. Se utilizan diversos equipos para realizar la mezcla de las sustancias que serían los principios activos y los excipientes.

8.1.2.1.5. Compresión

En este proceso se emplean los polvos farmacéuticos, los cuales sufren el proceso de compactación o compresión, en el cual se les aplica cierta fuerza. La compresibilidad de estos polvos se refiere a la capacidad que tienen para formar conglomerados compactos mecánicamente fuertes.

Para esta acción se utiliza un equipo encargado de comprimir el polvo farmacéutico y convertirlo en un fármaco comprimido.

8.1.2.1.6. Recubrimiento

Capas o capas de cierto espesor que poseen una composición apropiada para adherirse a la superficie de las tabletas, ayuda a mejorar la apariencia de las tabletas, enmascara sabores y olores desagradables, contribuye a la estabilidad del fármaco ya que también funciona como protección de la luz, oxígeno y temperatura.

Al realizar el recubrimiento de un fármaco podemos mejorar la resistencia del fármaco.

Existen dos tipos de recubrimientos:

- No entérico: Emplea materias primas que son solubles a pH ácidos.
- Entérico: Recubrimiento que no resiste los fluidos gástricos y se disgrega a valores de pH cercanos a 8.0.

Para llevar a cabo el proceso de recubrimiento se utilizan sistemas de

recubrimiento o bombos de recubrimiento que utilizan un sistema de atomizado para formar las capas mencionadas sobre el fármaco comprimido utilizando una solución especial (entérica o no entérica).

8.1.2.1.7. Blisteado

El blíster es un tipo de empaque que se utiliza para productos farmacéuticos, se utilizan materias primas como termoplásticos y aluminios, este blíster se hace moldeando una lámina de plástico con calor y esto va a crear una cavidad en la cual encaja el producto y estese sella con una lámina de aluminio.

El blíster funciona como una barrera ambiental para prevenir que el oxígeno o la humedad le afecten al producto, también es resiste al aguao vapor, sirve como una garantía del sellado ya que cuando se abre elempaque sabemos que el producto ya fue expuesto al ambiente y pierde así su calidad.

Las ventajas del blisteado de un producto es que nos permite dar el producto a un mejor precio, permite colocar fechas de caducidad, dosis, e información del fármaco.

8.1.2.1.8. Empaque secundario

Según Alger (2020), “este protege al primario y muchas veces es el empaque con el cual los clientes tienen contacto directo o diferencian una marca de otra” (p. 12).

8.2. Origen de los sistemas de calidad y producción

Desde los orígenes del hombre se comprende que el hacer las cosas de la mejor forma proporciona una ventaja competitiva sobre los de su misma especie y sobre el ambiente en el que se desenvuelve.

Cubillos y Rozo (2009) se toma en cuenta que:

En el principio del proceso evolutivo, el hombre ha debido controlar la calidad de los productos que consumía, por medio de un largo y penoso proceso que le permitió diferenciar entre los productos que podía consumir y aquellos que eran perjudiciales para su salud. (p.4.)

En la era de la revolución industrial se consignó el sistema de fábricas para elaborar los trabajos en serie y se especializó el trabajo, debido a que aumentó como tal las cantidades producidas por estas fábricas surgió la necesidad de mejorar la calidad con la que se realizaban los procesos y esto llevo a realizar inspecciones que servían para clasificar el producto según estándares, se determinaba que productos se podían sacar al mercado y el que no.

Al transcurrir los años la tecnología industrial cambio rápidamente, algunos de estos cambios fueron consecuencia o una necesidad que surge por las guerras mundiales, existieron diversas industrias que encabezaron este desarrollo, las cuales no quisieron descuidar los productos que ofrecían creando de tal manera los departamentos de ingeniería de inspección que se ocupaba de determinar los defectos que presentaban los productos y si existía falta de coordinación entre departamentos o procesos.

El concepto de la calidad se inicia con una etapa de investigación en la que se controla por medio de la inspección, dando esto el comienzo formal al concepto de calidad. Podemos ver la calidad desde el punto de vista de control, aseguramiento, proceso de la calidad y la mejora de esta.

En la actualidad las organizaciones gestionan la calidad, lo hacen de manera en que pueden establecer y gestionar las actividades que están relacionadas en un proceso, velando por cumplir con requisitos del cliente.

8.2.1. Calidad en la industria farmacéutica

Al hablar del concepto de la calidad de la industria farmacéutica nos enfocamos en el medicamento o fármaco, de este nos interesa su principio activo el cual da efecto farmacológico. La presentación del medicamento nos permite determinar que la dosis que se le suministrará al paciente sea la adecuada, por ellos en la industria farmacéutica se tiene el debido cuidado con la dosificación de dicho principio activo en los productos elaborados, este cuidado se tiene a lo largo de un proceso de producción controlado que nos permita ofrecer medicamentos de alta calidad.

La calidad en la industria farmacéutica actualmente está regulada por diferentes entes como la OMS, el gobierno y ministerios de salud para cada país y otras entidades, cada una de ellas regula y administra que se cumplan con ciertos estándares y especificaciones para la producción y venta de fármacos.

También se tienen normativos, regulaciones y reglamentos que sirven de base para el cumplimiento de los estándares y especificaciones mencionados que pueden incluir desde registros de producción, almacenamiento de materias primas y de productos terminados, control en procesos y productos terminados,

aprobados y rechazos de productos, entre otros aspectos, entre dichos podemos mencionar las BPM, el RTCA que es el reglamento técnico centroamericano, normativas internacionales, FEUM, ISO, entre otros.

8.3. Buenas prácticas de manufactura (BPM)

Para definir las buenas prácticas de manufactura por Flores (2010):

Una expresión de las leyes que regulan la fabricación de productos farmacéuticos, uno de los fines de esta ley es garantizar que los productos que se fabrican sean de alta calidad y pureza, que puedan ser consumidos con seguridad y que además sean efectivos para las aplicaciones específicas de cada medicamento. (p. 129)

8.4. Procedimientos de operación estándar (POE)

En cualquier tipo de industria es indispensable la normalización o estandarización de los procedimientos, esto implica organización y simplificación.

El estandarizar procesos permite simplificar los pasos del proceso de producción, hacerlos repetitivos y de ejecución sencilla para todo aquel que los quiera llevar a cabo.

Según Bernández (2007), “el método de estandarización presupone organizaciones que desarrollan procesos rutinarios, de bajo valor agregado o producción seriada” (p. 10).

8.5. RTCA (Reglamento Técnico Centroamericano)

Su finalidad es la implementación de prácticas tanto de operación como de higiene en las industrias, con ello garantizar que los consumidores adquieran productos inocuos y de calidad. Esto se aplica a las industrias que distribuyen y operan en la región de Centroamérica, este reglamento es una fuente de ayuda para la obtención de la licencia sanitaria ya que plantea normas adecuadas de calidad para comercializar productos dentro del territorio nacional como a nivel de exportación.

8.5.1. Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica, productos farmacéuticos y medicamentos de uso humano

Lo más importante de las buenas prácticas de manufactura son definidos por Reglamento Técnico Centroamericano (2014):

La verificación del cumplimiento la cual le ~~corresponde~~ a la Autoridad Reguladora de cada Estado Parte implica la revisión de los elementos relacionados con las BPM implementados en la industria, destinados a garantizar la producción de lotes uniformes de productos farmacéuticos con el fin de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de estos. (p. 2)

8.5.1.1. Límites permisibles

El tema de los límites permisibles es definido por MINAM, Gobierno de Perú (2013):

El límite máximo permisible, es la medida de la concentración o grado de elementos, sustancias o parámetros físicos, químicos y biológicos, que caracterizan un efluente o emisión, que al ser excedida causa puede causar daños a la salud, bienestar humano y al ambiente (p. 50).

Figura 1.

Límites permitidos para el monitoreo microbiológico

<i>Máximo número de microorganismos viables permitidos</i>				
<i>GRA</i>	<i>Muestra de aire ufc/m³</i>	<i>Placas de sedimentación (diámetro 90mm) ufc/4 horas (a)</i>	<i>Placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa</i>	<i>Impresión de guantes 5 dedos ufc/guante</i>
<i>A</i>	<i><3</i>	<i><3</i>	<i><3</i>	<i><3</i>
<i>B</i>	<i>10</i>	<i>5</i>	<i>5</i>	<i>5</i>
<i>C</i>	<i>100</i>	<i>50</i>	<i>25</i>	<i>-</i>
<i>D</i>	<i>200</i>	<i>100</i>	<i>50</i>	<i>-</i>

Nota. Tabla de monitoreo microbiológico. Obtenido de Reglamento Técnico Centroamericano. (2023). *Productos Farmacéuticos medicamentos de uso humano Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica.* (<https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/legislacion-vigente/resoluciones-comieco?download=245%3A11034207>). Consultado el 5 de enero 2023. De dominio público

8.5.1.2. Límites de alerta

“Se deben establecer límites de alerta, si estos se superan se deben adoptar medidas correctivas según los resultados del monitoreo” (RTCA, 2014, p. 14)

8.6. Informe 32 OMS

Este se presenta en tres partes, estas presentan un nivel exigente que se refieren a las buenas prácticas de manufactura para todos aquellos lotes que son producidos cumplan con los análisis fisicoquímicos y microbiológicos en cada etapa de producción. Busca mejorar el flujo en la materia prima, proceso, personal, producto terminado y todo ello con el fin de evitar contaminación cruzada.

8.7. Sistema HACCP

Según FAO en 2002 el sistema HACCP utiliza la metodología de controlar los puntos críticos en la manipulación de alimentos, para impedir que se produzcan problemas relativos a la inocuidad.

En el sistema HACCP las BPM constituyen un requisito fundamental, y estas tienen alcance en:

- Instalaciones y facilidades, esto incluye los servicios, infraestructura, equipo y diagnóstico higiénico sanitario.
- Control de operaciones sanitarias: programas de desinfección y limpieza
- Control de operaciones de proceso: almacenaje de materias primas, pesaje, producción, envasado, almacenamiento y transporte.

Consta este sistema de análisis de riesgos y control de puntos críticos y sirve como una estrategia de prevención en la cual se prioriza el aspecto sanitario, garantizando la inocuidad y calidad de los productos que perciba el consumidor.

El sistema tiene varias metas, de estas podemos mencionar la siguiente: Según Quintana (2008), “proteger la salud del consumidor con productos inocuos y aptos para el consumo humano” (p. 40).

8.7.1. Análisis de Riesgos

Riesgo es la combinación de frecuencia o probabilidad y las consecuencias de un acontecimiento peligroso específico, el análisis de riesgo es el uso sistemático de la información disponible para identificar peligros y estimar el riesgo para individuos o poblaciones, propiedades o el medio ambiente.

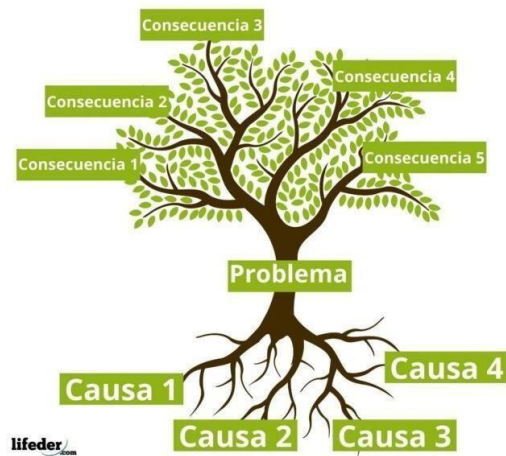
8.7.1.1. Árbol de causas

Se identificarán las causas esenciales y directas del problema, con ellas se construirán las raíces del tronco, es válido aclarar que las causas son los escenarios que determinan o influyen en el origen del problema.

Por último, se determina los efectos, consecuencias o manifestaciones del problema ¿En que influye o que genera negativamente este problema? Una vez resuelto este enigma se disponen gráficamente como las ramas y frutos del árbol.

Figura 2.

Árbol de causas



Nota: Árbol de causas. Obtenido de Facultad de ciencias Económicas de Universidad Nacional de Córdoba. (2015). *Árbol de problemas*. ([https://patgu.eco.catedras.unc.edu.ar/unidad-3/herramientas/arbol-de-problemas/.](https://patgu.eco.catedras.unc.edu.ar/unidad-3/herramientas/arbol-de-problemas/)) Consultado el 8 de mayo de 2023. De dominio público.

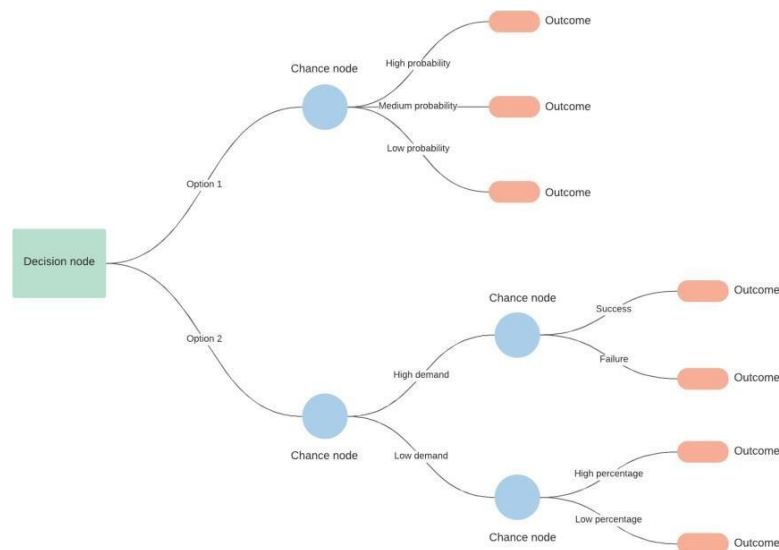
8.7.2. Puntos críticos de control

Cada punto crítico de control es una etapa del proceso de producción en la que se posee la oportunidad de eliminar, prevenir o mitigar un peligro para la seguridad del proceso.

8.7.2.1. Árbol de decisiones

Un árbol de decisiones es un diagrama de flujo que se basa en una idea principal con ramificaciones que delimitan los caminos y resultados de las posibles soluciones.

Figura 3.
Árbol de decisiones



Nota. Árbol de decisiones. Obtenido de Lucidspark (2021). *Árbol de decisiones.* (<https://lucidspark.com/es/blog/como-hacer-arboles-de-decisiones>) Consultado el 10 de mayo de 2023. De dominio público.

8.8. Ventajas del diseño del plan HACCP

Permite lograr la inocuidad de los productos y se identificada cada objetivo que nos permita alcanzar dicha meta. El sistema de HACCP se puede aplicar en todos los procesos, desde la producción primario hasta el consumidor final en la cadena, su aplicación está basada en conocimientos científicos que pueden dar la salud humana. Además, asegurar la inocuidad.

Se logra controlar el proceso de fabricación, ayuda poder dar confianza a sus clientes del producto que consume.

8.9. Dificultades del diseño del plan HACCP

Hay autores que resaltan las dificultades para el diseño de un plan HACCP:

El personal está obligado a seguir procedimientos de una adecuada limpieza y desinfección para evitar la contaminación de los productos que elaboran, asimismo, es importante incluir al personal que no tenga enfermedades contagiosas en la manipulación de estos.

Reducir los errores que se efectúan al momento de realizar las operaciones desde que se inicia la preparación de los productos hasta que finaliza. La persona encargada de controlar el proceso debe dar indicaciones a sus trabajadores antes de comenzar con su trabajo.

Limpieza de las instalaciones para evitar la contaminación se realiza correctamente el área trabajada para prevenir la contaminación, se debe dejar contaminación, se debe realizar un plan de limpieza, cada que tiempo se realizara y el seguimiento respectivo.

Según Feldman (2005), “el producto debe estar en un sitio seleccionado evitando así el contacto con los materiales que se elaboran. Se debe considerar los controles respectivos y adecuados para supervisar que se trabaja de manera adecuada” (p. 2).

9. PROPUESTA ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

LISTA DE SÍMBOLOS

GLOSARIO

RESUMEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

OBJETIVOS

RESUMEN DEL MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

1. MARCO REFERENCIAL

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Industria farmacéutica

2.1.1. Medicamento o fármaco

2.1.2. Medicamento o fármaco comprimido con recubrimiento

2.1.2.1. Proceso de elaboración

2.1.2.2. Pesado

2.1.2.3. Granulación

2.1.2.4. Secado

2.1.2.5. Mezclado

2.1.2.6. Compresión

2.1.2.7. Recubrimiento

2.1.2.8. Blisteado

2.1.2.9. Empaque secundario

2.2. Origen de los sistemas de calidad y producción

2.2.1. Calidad en la Industria Farmacéutica

- 2.3. Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)
 - 2.4. Procedimientos de Operación Estándar (POE)
 - 2.5. RTCA (Reglamento Técnico Centroamericano)
 - 2.5.1. RTCA 11.03.42.07
 - 2.5.1.1. Límites permisibles
 - 2.5.1.2. Límites de alerta
 - 2.6. Informe 32 OMS}
 - 2.7. Sistema HACCP
 - 2.7.1. Análisis de Riesgos
 - 2.7.1.1. Árbol de causas
 - 2.7.2. Puntos críticos de control
 - 2.7.2.1. Árbol de Decisiones
 - 2.8. Ventajas del diseño del plan HACCP
 - 2.9. Dificultades del diseño del plan HACCP
 - 3. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN
 - 4. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS
 - 4.1. Formación de equipo técnico HACCP
 - 4.2. Descripción del producto
 - 4.3. Descripción de las etapas del proceso
 - 4.4. Determinación y análisis de los peligros significativos en el proceso de producción del fármaco comprimido recubierto
 - 4.5. Identificación de los puntos críticos y puntos de control del producto y de su proceso productivo
 - 4.6. Sistema de vigilancia para el control de los puntos críticos de control.
 - 4.7. Elaboración de la hoja maestra del plan HACCP para el fármaco comprimido recubierto
 - 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS
- CONCLUSIONES
- RECOMENDACIONES
- REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA

10. METODOLOGÍA

10.1. Enfoque

El presente trabajo de investigación posee un enfoque mixto y cualitativo, esto es debido a que se consideran a evaluar variables para la identificación, control y manejo de puntos críticos de control en el proceso. Se define como cualitativo debido a que se utilizará una revisión documental, controles en proceso, controles fisicoquímicos y microbiológicos para identificar los puntos críticos de control del proceso de producción de un fármaco comprimido y su marco teórico relacionado. Por último, se considera exploratorio dado a que se realiza el diseño del plan HACCP para el proceso de producción del fármaco comprimido

10.2. Alcance

El alcance de la presente investigación es el diseño del plan HACCP (análisis de riesgos y puntos críticos de control) del proceso de producción de un fármaco comprimido recubierto, en términos de factibilidad económica y técnica, se revisará que cumpla con los límites máximos permisibles y valores de referencia para las normas y reglamentos nacionales e internacionales. No se llega al proceso de implementación inmediata del plan HACCP dentro de la compañía, esto debido a que primero debe pasar una evaluación por parte de microbiología, garantía de calidad, producción, investigación y desarrollo, dirección técnica y gerencia, pero el diseño del plan le genera a la compañía un plan de contingencia o una fuente de datos obtenidos dentro de sus mismas instalaciones debido a que son datos verídicos recopilados de documentos ya

oficiales que aseguran que el producto final cumple con las reglamentaciones y normativas para su venta.

10.3. Diseño

Se utilizará un diseño no experimental debido a que se trata del diseño de un plan HACCP (análisis de riesgos y puntos críticos de control) para el área de producción de un comprimido recubierto, en este se recolectan datos que sirven para identificar, clasificar, describir y analizar las variables en cada una de las etapas del proceso de producción.

Se desglosa en varias etapas de las cuales se obtendrán los datos dentro de los procesos de producción y las instalaciones, dicha información se utiliza para elaborar las matrices de riesgo, árbol de decisiones, plan HACCP para determinar los puntos críticos de control y el manejo de estos, el diseño se respalda con los métodos prerrequisitos nacionales e internacionales que nos ayudan a identificar si es factible y si se cumple con un proceso que asegure la calidad e inocuidad del fármaco comprimido recubierto.

Iniciamos con una fase de revisión documental en la que los métodos prerrequisitos son considerados como las principales fuentes de información ya sean reglamentos y normas, estudios científicos nacionales e internacionales y todos ellos se relacionan con los parámetros a considerar para la producción de un fármaco comprimido, para que este apruebe los análisis fisicoquímicos y microbiológicos que le permitan el registro y su venta, toda información recolectada se considera parte de la estructura del marco teórico del trabajo de investigación.

10.4. Unidad de análisis

La unidad de análisis es el proceso de fabricación de un fármaco comprimido con recubrimiento que actualmente posee un proceso en el que no se determinan puntos críticos de riesgos ni de control con el fin de establecer la calidad del producto que se entrega.

10.5. Variables

En la siguiente tabla se describen las variables a utilizar en el trabajo con sus respectivos indicadores.

Tabla 1.
Variables

Objetivo	Tipo de variable	Propiedad operacionalizada	Indicadores	Técnica	Plan de tabulación
Analizar y plantear los riesgos del proceso de producción del fármaco comprimido utilizando el árbol de causas	Identificación de riesgos	Ordenación	Certificados de calidad de materias primas, calificación de personal, capacitación de personal PEO's de equipos y limpiezas, normativas (RTCA, informe 32 OMS, FEUM)	Herramientas what if, análisis preliminar de riesgos	Tabulación de los datos e información recuperada mediante un árbol de causas
	Clasificación de riesgos	Dicotómica	Programas de prerequisites, PEO's de áreas y equipos, formatos de registro de condiciones ambientales.	Lista de chequeo, análisis de árbol de fallas, matriz de riesgo por proceso	

Continuación de la Tabla 1.

Objetivo	Tipo de variable	Propiedad operacionalizada	Indicadores	Técnica	Plan de tabulación
Identificar los puntos críticos del proceso de producción del fármaco comprimido utilizando el método de árbol de decisiones	Identificación y conteo de puntos críticos	Numérica continua	Condiciones ambientales, especificaciones de materia prima, análisis de materia prima, procesos de manufactura, limpieza de áreas, equipos y utensilios.	Guion de decisión, identificar etapas con los operarios con mayor problema en proceso	Tabulación de los datos e información recuperada mediante un árbol de decisiones como un sistema lógico y sistematizado
Control de peligro microbiológico y químico		Dicotómica	Producto con no conformidad, estudios de estabilidad, control visual del producto en etapa de recubrimiento y compresión, lotes para análisis microbiológico	Determinar y detallar incertidumbres, análisis de reportes microbiológicos, hojas de seguridad de materia prima y matrices de riesgos químicos	

Continuación de la Tabla 1.

Objetivo	Tipo de variable	Propiedad operacionalizada	Indicadores	Técnica	Plan de tabulación
Establecer medidas preventivas o correctivas se establecerán para el control de los riesgos de proceso de producción del fármaco comprimido, creando una hoja maestra para plan HACCP	Control de áreas	Dicotómica	Sistema HVAC, condiciones de ambientes	Registros de control de temperatura, humedad relativa y diferencial de presión	Tabulación de según áreas involucradas en proceso, lista de chequeo para cumplimiento de registros de limpieza, utilizar los controles en procesos para identificar los parámetros en cumplimiento
	Control de limpieza en áreas, equipos y utensilios	Numérica continua	Limpieza e higiene de las áreas, equipos y utensilios	Formatos de despeje de línea, registros de uso y limpieza de equipos y utensilios	
	Control de parámetros concernientes a equipos y personal	Numérica continua	Friabilidad, durezas, recubrimiento, peso, tiempo de secado, temperatura, %humedad en producto	Parámetros definidos en proceso de manufactura	

Nota. Detalle de la clasificación y análisis de riesgos. Elaboración propia, realizado con Word.

10.6. Fases de investigación

Se detallan las tres fases que se llevarán a cabo para la investigación en el protocolo.

10.6.1. Fase 1: Revisión documental

En dicha fase se realizará la revisión de métodos prerequisites, que se utilizarán para la búsqueda y consulta de información, también se utilizarán artículos científicos, tesis de maestrías, libros y otros informes, todos referentes a la calidad e inocuidad en la industria farmacéutica, proceso de producción de fármacos comprimidos, límites máximos y límites permisibles y sistema HACCP (análisis de riesgos y puntos críticos de control, identificación de puntos críticos de control y riesgos, matrices de riesgos y otros que nos permitan tener la base fundamental de la teoría para llevar a cabo el trabajo de investigación.

10.6.2. Fase 2: Recolección de la información

Al realizar la revisión documental y tener una base teórica se procederá a recolectar datos, estos se utilizarán como fuentes de datos tanto primarios y secundarios, se clasificarán las hojas de seguridad de las materias primas (principio activo, excipientes, empaque primario y secundario). También se realizará el análisis de peligros que implica la identificación de los peligros y evaluar la severidad de estos utilizando una tabla de análisis de riesgo, se determinarán los puntos críticos de control y para ello se utilizará un árbol de problemas, se establecerán los límites críticos y nos servirá como fuente el informe 32 OMS y RTCA para farmacéutica, se llevará a cabo un procedimiento de monitoreo para los registros de verificación para los PCC.

10.6.3. Fase 3: Revisión y elaboración de la propuesta de diseño

Se realizará la propuesta del diseño del plan HACCP, quedarán plasmados todos aquellos requisitos técnicos y legales para el proceso de producción del fármaco comprimido recubierto, utilizando diagrama de flujo, mapa de proceso para cada fase con sus respectivas especificaciones operativas y de infraestructura con la finalidad de cumplir con los estándares y parámetros descritos en reglamentos y normativas nacionales e internacionales, así mismo se incluyen las especificaciones concernientes a la calidad e inocuidad del producto.

Con el diagrama de flujo definimos las partes del proceso que nos ayudarán a definir con la ayuda de otros documentos los riesgos y puntos críticos de control dentro del proceso, en esta fase de investigación se identificarán y clasificarán basándonos en las condiciones de trabajo, el personal, equipos e instalaciones en las que se realiza el proceso.

Los análisis de riesgo también serán incluidos para análisis del proceso.

11. TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

Se detallan las técnicas para el análisis de información del trabajo de investigación.

Tabla 2.

Clasificación y análisis de riesgo

Materia prima/Proceso	Peligros potenciales	Evaluación de riesgos		¿Es un peligro significativo? (sí/no)	Programas prerrequisito	Paso del proceso
		Probabilidad	Gravedad			
	Q.					
	B.					
	F.					
	Q.					
	B.					
	F.					
	Q.					
	B.					
	F.					

Nota. Detalle de la clasificación y análisis de riesgos. Elaboración propia, realizado con Word.

Basados en los reglamentos y normativos internacionales se realizarán gráficos de control para establecer los límites permisibles y límites máximos para las diferentes etapas del proceso, concernientes a controles ambientales, controles en procesos, análisis fisicoquímicos y microbiológicos (todos datos obtenidos de registros ya existentes en la empresa).

Figura 4.

Gráfico de control de proceso

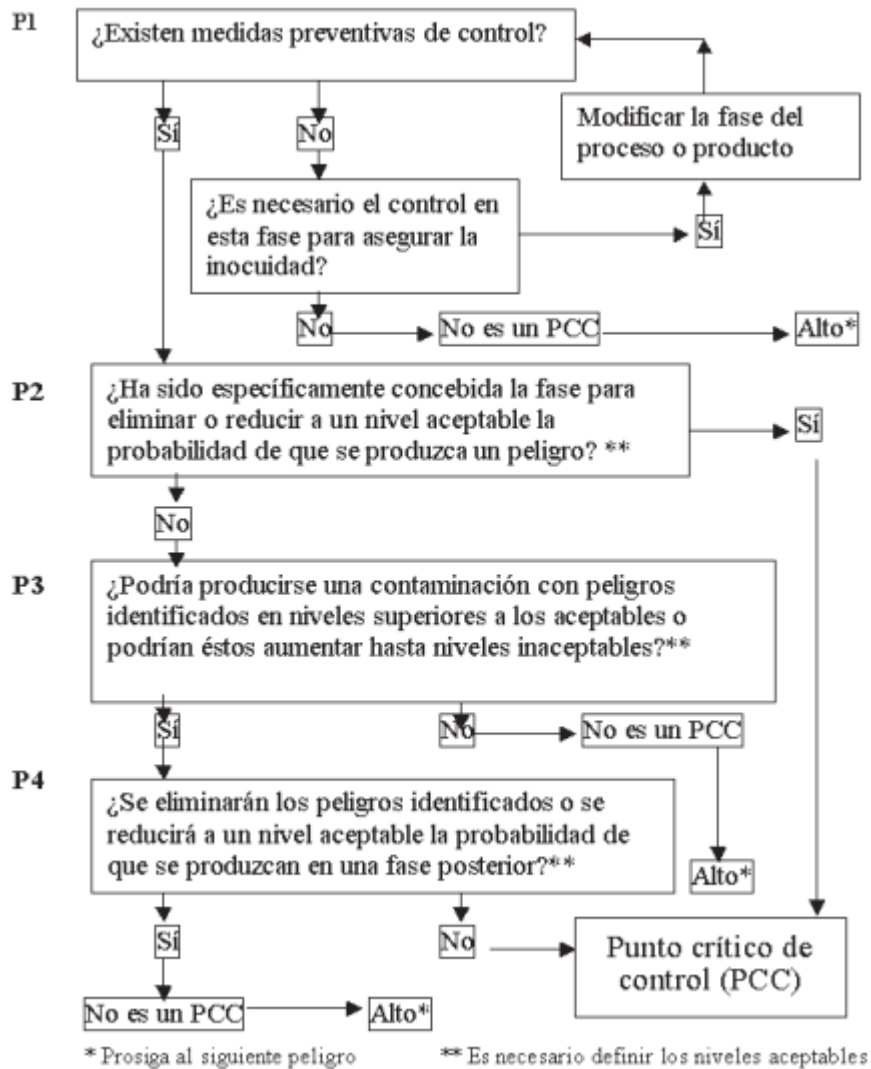


Nota. Gráficos de control de proceso. defectos de fabricación. Obtenido de Asesor de Calidad (2017). *Diagramas o gráfico de control.* (<http://asesordecalidad.blogspot.com/2017/07/diagrama-o-grafico-de-control.html#.ZCRLHHbMJPY>). Consultado el 10 de mayo de 2023. De dominio público.

Para identificar los puntos críticos de control se utilizará un árbol de decisiones, detallado en la figura 3.

Figura 5.

Árbol de decisiones para identificar los PCC



Nota. Árbol de decisiones para identificar los PCC. Obtenido de FAO (2022). Manual de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control -HACCP -. ([Card ar \(fao.org\)](http://cardar.fao.org)). Consultado el 15 de mayo de 2023. De dominio público.

12. CRONOGRAMA

Se detalla el cronograma de actividades a realizar durante el periodo de investigación.

Tabla 3.

Cronograma de investigación

Nombre de la tarea	Duración	Comienzo	Fin	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Desarrollo trabajo de graduación	160 días	3/04/2023	10/09/2023							
Aprobación del protocolo	15 días	3/04/2023	15/04/2023							
Fase 1: Revisión documental	15 días	15/04/2023	30/04/2023							
Investigación antecedentes	2 semanas	16/04/2023	30/04/2023							
Marco conceptual	2 semanas	16/04/2023	30/04/2023							
Fase 2: Recolección de datos	99 días	1/05/2023	8/08/2023							
Recolección de datos situación actual	15 días	1/05/2023	16/05/2023							
Descripción y uso del producto	9 días	16/05/2023	25/05/2023							
Tabulación de los puntos críticos y puntos de control	75 días	24/05/2023	7/08/2023							
Fase 3: Revisión y elaboración de propuesta de diseño	30 días	10/08/2023	9/09/2023							
Formación de equipo HACCP	4 días	10/08/2023	14/08/2023							
Descripción del producto	2 días	10/08/2023	12/08/2023							
Descripción de etapas del proceso	2 días	12/08/2023	14/08/2023							
Determinación y análisis de los peligros significativos para el proceso de producción del fármaco comprimido recubierto	4 días	14/08/2023	18/08/2023							
Identificación de puntos críticos y puntos de control del producto y de su proceso productivo	6 días	18/08/2023	24/08/2023							
Sistema de vigilancia para el control de los puntos críticos de control	4 días	24/08/2023	28/08/2023							
Elaboración de la hoja maestra del plan HACCP para el	8 días	28/08/2023	9/09/2023							
Presentación de resultados	5 días	9/09/2023	14/09/2023							
Discusión de resultados	15 días	9/09/2023	24/09/2023							
Redacción de conclusiones	1 día	24/09/2023	25/09/2023							
Redacción de recomendaciones	1 día	24/09/2023	25/09/2023							
Redacción de informe final	15 días	24/09/2023	9/10/2023							
Entrega de informe final	1 día	9/10/2023	10/10/2023							

Nota. Cronograma que detalla las actividades a realizar en el transcurso de la investigación. Elaboración propia, realizado con Instagantt.

13. FACTIBILIDAD

Se detallan la factibilidad económica del proyecto de investigación.

Tabla 4.

Factibilidad del Estudio

	Ítem	Cantidad	Costos (Q)	Fuente de financiamiento
Recurso humano	Asesor	1	Q.0.00	No aplica
	Investigador	1	Q.0.00	No aplica
Recursos materiales	Tinta impresora	1	Q400.00	Industria
	Muestras de producto tomadas	12 lotes	Q0.00	Industria
Recursos físicos	Depreciación del automóvil	1	Q1,000.00	Propio
	Combustible	Mensual	Q500.00	Propio
Recursos tecnológicos	Computadora	1	Q5,000.00	Propio
	Anti-plagio	1	Q200.00	Propio
	Microsoft Project	1	Q100.00	Propio
Equipo	Equipo de protección personal	1	Q0.00	Industria
	Equipos de planta	1	Q0.00	Industria
TOTAL			Q7,200.00	

Nota. Descripción de la factibilidad del proyecto. Elaboración propia, realizado en Word.

REFERENCIAS

- Alemán, Y., Martínez L., (2017) *Evaluación del Sistema de Análisis de Peligros y Puntos críticos de control (HACCP)*. [Tesis de licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua]. Repositorio institucional.
- Argel, J. (3 enero de 2020) *Diferencia entre empaque primario, secundario y terciario de medicamentos*. <https://algiersimpresores.com/blogs/expertos-en-empaque/diferencia-entre-empaque-primario-secundario-y-terciario-de-medicamentos>
- Carnot, N., (2013) *Diseño e implementación de sistema HACCP en planta de arroz preparado*. [Tesis de licenciatura, Universidad de Chile]. Repositorio institucional.
- Carro, R., González D., (2012), *Normas HACCP Sistema de Análisis de Riesgos y puntos Críticos de Control*. [Tesis de licenciatura, Universidad Nacional de Mar de Plata]. Repositorio institucional.
- FAO (2019). *Sistemas de Calidad e Inocuidad de los alimentos desde los puntos críticos de control*. [w8088sXX.pdf \(unc.edu.ar\)](#)
- Lemus, C., (2004) *Diseño de un sistema HACCP para un fármaco específico, dirigido a laboratorios farmacéuticos salvadoreños*. [Tesis de licenciatura, Universidad de San Carlos de Guatemala]. Repositorio institucional.

Ministerio de Salud, DIGEMID (1999) *Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos*.
[cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3387244/Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos.pdf](http://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3387244/Manual_de_buenas_pr%C3%A1cticas_de_manufactura_de_productos_farmac%C3%A9uticos.pdf)

Moreno, M.J., (15 de enero de 2012) *Gestión del análisis de peligros y puntos críticos de control*.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-921X2012000300014

Organización Mundial de la Salud (1992) *Informe 32. medicamentos.mspas.gob.gt/phocadownload/informe_32_de_la_OMS_completo.pdf*

Palomo, J.D., (2011). Control del proceso e identificación de puntos críticos en la línea de producción de galleta con chocolate. [Tesis de licenciatura, de San Carlos de Guatemala]. Repositorio institucional.

PNIs. (2018) Guía para el diseño, desarrollo e implementación del Sistema de Análisis de Peligros y de Puntos Críticos de Control en establecimientos de alimentos HACCP. achipia.gob.cl/wp-content/uploads/2018/08/Manual-HACCP.pdf

Reglamento Técnico Centroamericano, (2014). RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos Medicamentos de uso humano Buenas prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica.

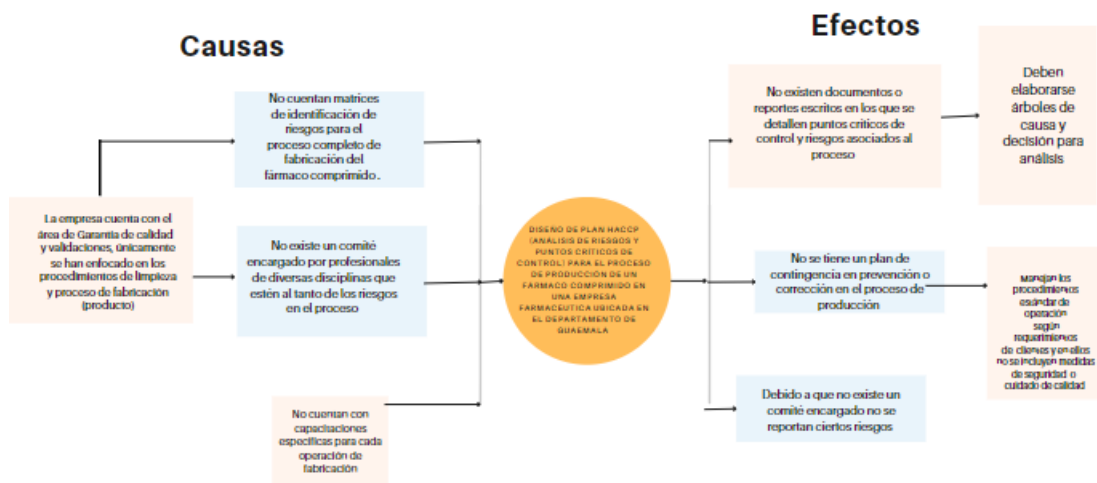
Secretaría de Salud, (2011). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Repositorio Institucional

Villalobos, D., Gómez, V., Delgado, N., (2020) *El Sistema HACCP, Barreras y acciones para su implementación desde una perspectiva CTS*. [El Sistema HACCP. Barreras y acciones para su implementación desde una perspectiva CTS| Libros Eumed.net](#)

APÉNDICES

Apéndice 1.

Árbol de problemas



Nota. Árbol de problemas para el desarrollo del trabajo de investigación. Elaboración propia, realizado con Canva.

Apéndice 2.

Matriz de coherencia

Formulación del problema	Objetivo	Variable	Indicadores	Técnica	Metodología
¿Cómo se diseñará un plan HACCP para analizar los riesgos y puntos críticos para el proceso de producción de un fármaco comprimido en una empresa farmacéutica y mantener un control dentro de los procesos de producción de este tipo de fármacos dentro de la misma?	Diseñar un plan HACCP (análisis de riesgos y puntos críticos de control) para el proceso de producción de un fármaco comprimido en una empresa farmacéutica ubicada en el departamento de Guatemala.	Puntos de riesgo para el proceso del fármaco comprimido	Resultados de análisis de laboratorio, controles en proceso	Las técnicas e instrumentos para la investigación se realizarán por medio de una recopilación de datos, registro de procesos de manufactura y matrices de riesgo.	La metodología que se utilizará es basada en la investigación teórica y recopilación de datos utilizando distintas herramientas para determinar los puntos de riesgo en el proceso del fármaco comprimido.

Continuación del Apéndice 2.

Formulación del problema	Objetivo	Variable	Indicadores	Técnica	Metodología
¿Cómo analizar y plantear los riesgos del proceso de producción del fármaco comprimido?	Analizar y plantear los riesgos del proceso de producción del fármaco comprimido utilizando el método de árbol de causas.	Identificación de riesgos	Certificados de calidad de materias prima Calificación de personal Normativas (RTCA, Informe 32 OMS, FEUM) PEO's de equipos y limpieza	Las técnicas e instrumentos para la investigación se realizarán por medio de una recopilación de datos, registro de variables, análisis preliminar de riesgos, lista de chequeo, matriz de riesgo de proceso y análisis de árbol de fallas.	La metodología que se utilizará es basada en la investigación teórica y recopilación de datos utilizando distintas herramientas para la tabulación de resultados y determinar el árbol de causas

Continuación del Apéndice 2.

Formulación del problema	Objetivo	Variable	Indicadores	Técnica	Metodología
¿Cómo identificar los puntos críticos del proceso de producción del fármaco comprimido?	Identificar los puntos críticos del proceso de producción del fármaco comprimido o utilizando el método de árbol de decisiones	Conteo de puntos críticos	de Semi-elaborado Condiciones ambientales (temperatura, humedad relativa y presión diferencial) Materia prima, empaque secundario	Se va a determinar mediante un guión de decisión y etapas en la que se previenen, eliminan o reducen	La metodología que se utilizará es basada en la investigación teórica y recopilación de datos o utilizando distintas herramientas para elaborar el árbol de decisiones como un sistema lógico. .
		Control de peligro microbiológico y químico	Producto que no cumple con estudios de estabilidad	Realizar un análisis de reportes microbiológicos recibidos, usos de hojas de seguridad de la materia prima y matrices de riesgo	

Continuación del Apéndice 2.

Formulación del problema	Objetivo	Variable	Indicadores	Técnica	Metodología
¿Qué medidas preventivas o correctivas se establecerán para el control de los riesgos en el proceso de producción del fármaco comprimido?	Establecer las medidas preventivas o correctivas para el control de los riesgos en el proceso de producción del fármaco comprimido creando una hoja maestra para plan HACCP	Temperatura Humedad relativa Diferencial de presión Control de limpieza en áreas, equipos y utensilios Parámetros concernientes a equipos	Limpieza e higiene de las áreas, equipos y utensilios Fuerzas de compresión Friabilidad Dureza Apariencia física	Recopilación de datos, registro de control de temperatura, humedad relativa y diferencial de presión, registros de uso y limpieza de equipos y áreas. Parámetros definidos en proceso de manufactura.	La metodología que se utilizará es basada en la investigación teórica y recopilación de datos utilizando distintas herramientas para la tabulación de resultados. Listas de chequeo, tabulación de condiciones ambientales.

Nota. Detalla matriz de coherencia con preguntas de investigación. Elaboración propia, realizado con Word.

Apéndice 3.

Instrumentos de recolección de datos

- Diagnóstico de la situación actual del proceso de producción del fármaco comprimido recubierto

Técnica	Instrumento
Observación	Proceso de manufactura de producto terminado y/o muestra médica
Análisis	Proceso de manufactura de producto terminado y/o muestra médica (Documento físico)
Entrevista	Encuesta a operarios en cada parte del proceso de manufactura

Se utilizará un *check-list* y encuestas para determinar las medidas de protección, límites de control, diagramas de flujo, cumplimiento de requisitos, prácticas higiénicas, limpieza de áreas.

- Diagnóstico de la situación actual respecto al proceso de producción del fármaco comprimido recubierto

Prácticas higiénicas y medidas de protección					
	Observaciones	NE	DM	C	Total
El operario armó el equipo acorde al procedimiento (PEO)	No, armó unas piezas antes que otras, distinto orden		X		50

Continuación del Apéndice 3

- Descripción de siglas

Siglas	Significado	Escala de valoración
NE	No existe	0
DM	Debe mejorar	50
C	Conforme	100

Se realizará una tabla similar a la tabla VI. para cada uno de los temas mencionados en el párrafo anterior.

Nota. Instrumentos de recolección de datos para el trabajo de investigación. Elaboración propia, realizado con Word.

ANEXOS

Anexo 1

Análisis de plagio

2.8% PlagScan by Turnitin Resultados del Análisis de los plagios del 2023-03-29 03:04 UTC
Marco teórico_Fabiola Interiano (actualizado) (1).pdf

Fecha: 2023-03-29 03:02 UTC

* Todas las fuentes 13 Fuentes de internet 11

<input checked="" type="checkbox"/>	[0]	biblioteca.usac.edu.gt/tesis/08/08_0912_Q.pdf	0.7%	15 resultados
<input checked="" type="checkbox"/>	[1]	core.ac.uk/download/pdf/198450233.pdf	1.0%	15 resultados
<input checked="" type="checkbox"/>	[2]	www.pgnweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=67935&nValor3=80710	0.9%	13 resultados
<input checked="" type="checkbox"/>	[3]	medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/legislacion-vigente/resoluciones-comieco?download=246:11034207	1.1%	9 resultados
<input checked="" type="checkbox"/>	[4]	www.repositorio.usac.edu.gt/16695/1/Oscar Daniel Garcia Aguilar.pdf	0.0%	6 resultados
<input checked="" type="checkbox"/>	[6]	algiersimpresores.com/blogs/expertos-en-empaque/diferencia-entre-empaque-primario-secundario-y-terciario-de-medicamentos	0.0%	2 resultados
<input checked="" type="checkbox"/>	[7]	documents1.worldbank.org/curated/fr/760951468234276773/text/340710SPANISH0PV0quality0manual.txt	0.4%	2 resultados
<input checked="" type="checkbox"/>	[8]	www.uv.mx/bolsadetrabajo/files/2014/10/UL_59.pdf	0.0%	3 resultados
<input checked="" type="checkbox"/>	[9]	medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/legislacion-vigente/resoluciones-comieco	0.1%	4 resultados
<input checked="" type="checkbox"/>	[10]	www.passeidireto.com/arquivo/111067424/0754408/19	0.2%	4 resultados
<input checked="" type="checkbox"/>	[12]	www.diba.cat/documents/467843/90236060/73 propuestas para mejorar la PRL en España.pdf/f6e734e6-ddd9-4449-a98f-dfab742fbc6	0.2%	2 resultados

19 páginas, 4059 palabras

Nivel del plagio: 2.8% seleccionado / 13.8% en total

41 resultados de 13 fuentes, de ellos 13 fuentes son en línea.

Configuración

Nota. Porcentaje de plagio del protocolo de tesis. Obtenido de Plagscan. (2023). *Análisis antiplagio*. (<https://www.plagscan.com/es/>) Consultado el 29 marzo de 2023. De dominio público.

