



VIII Encuentro de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias

Gestión y Aseguramiento de la Calidad

Gestión de riesgos de calidad mediante integración AMFE-HACCP en la fabricación de comprimidos orales de *Cymbopogon citratus*

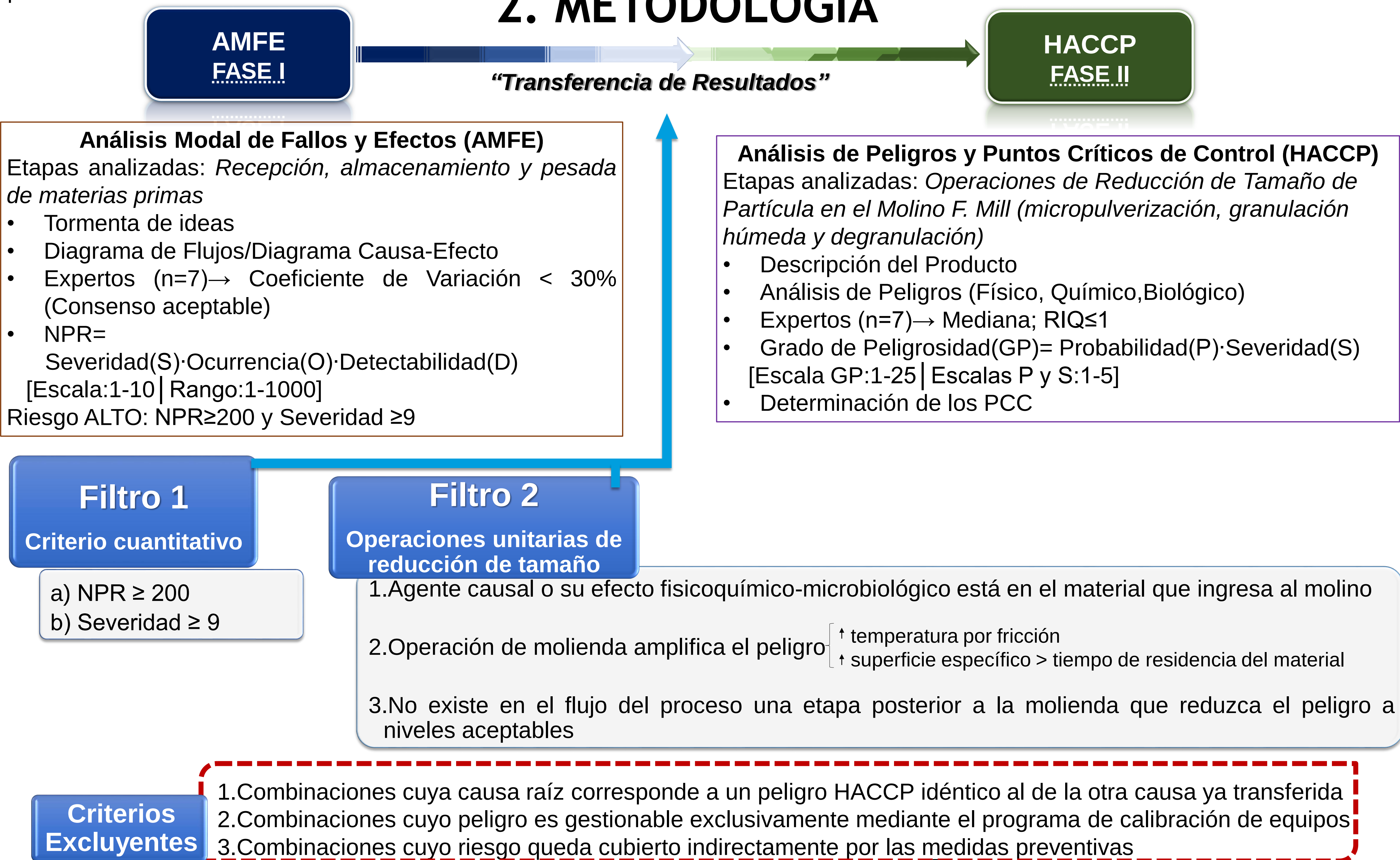


MSc. Carlos Antonio Leyva Isaac, Lic. Liliana López Trujillo, Ing. Yesenia Camejo Delgado, Dr.C. Yudith González Díaz, Dr.C. Siannah María Mas Diego

1. INTRODUCCION (OBJETIVOS)

La gestión de riesgos de calidad, fundamentada en la directriz ICH Q9(R1) y armonizada con las directrices ICH Q8(R2) y Q10, constituye el pilar estratégico de los sistemas de calidad farmacéutica, estableciendo un enfoque prospectivo a lo largo del ciclo de vida del producto. Si bien el Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) y el sistema de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP) son metodologías ampliamente reconocidas por los organismos regulatorios para la identificación, priorización y control de riesgos, la literatura evidencia una carencia crítica de estudios de caso que articulen ambas herramientas en fitofármacos de matriz compleja, como los comprimidos orales de *Cymbopogon citratus* (caña santa) en la Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente. La variabilidad fitoquímica del extracto fluidp (flavonoides, citral) y la termolabilidad de sus compuestos introducen riesgos singulares. En almacenamiento y pesada, la falta de control ambiental provoca degradación oxidativa, adsorción de humedad y micotoxinas. En las diferentes etapas de molienda en el molino Fitz Mill, el extracto como sustrato nutritivo, el calor por fricción y la reutilización del equipo generan riesgos de proliferación microbiana, pérdida de potencia activa por degradación térmica y contaminación química cruzada. En consecuencia, el presente estudio tiene como propósito aplicar de forma integrada el AMFE y el sistema HACCP para la identificación, evaluación y priorización de los riesgos y peligros asociados a la producción de los comprimidos orales de caña santa abarcando desde la recepción, almacenamiento y pesada de materias primas hasta las operaciones de micropulverización de excipiente, granulación húmeda y degranulación ejecutadas en el molino Fitz Mill. A través de un equipo multidisciplinario, el empleo de técnicas de grupo nominal y datos históricos de la planta, se busca no solo identificar y cuantificar los riesgos críticos, sino comprender las relaciones causales subyacentes y determinar los Puntos Críticos de Control que permitan fundamentar intervenciones preventivas focalizadas, contribuyendo al robustecimiento del sistema de calidad y a la garantía de reproducibilidad, seguridad e inocuidad del producto final.

2. METODOLOGIA



5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Quality Risk Management Q9(R1). Geneva: ICH; 2023.
- International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Quality System Q10. Geneva: ICH; 2008.
- Aleksić N, Tadić D, Komatina N, Nestić S. Failure Mode and Effects Analysis Integrated with Multi-Attribute Decision-Making Methods Under Uncertainty: A Systematic Literature Review. *Mathematics*. 2025;13(2216):2-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/math13132216>
- Van der Galien O, Langen S, Jacobs J, et al. Setup of a Contamination Control Strategy Using the Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) Methodology. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2023;77(4):317-328.
- Anjalee JAL, Rutter V, Samaranayake NR. Application of Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) to Improve Medication Safety: A Systematic Review. *Postgrad Med J*. 2021;97(1145):168-174.
- Sandle T. Use of Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) Methodology for Biocontamination Control: Assessing Microbial Risks and Determining Environmental Monitoring Locations. *Eur J Parenter Pharm Sci*. 2019.
- Tibenda JJ, Yi Q, Wang X, Zhao Q. Review of Phytomedicine, Phytochemistry, Ethnopharmacology, Toxicology, and Pharmacological Activities of *Cymbopogon* Genus. *Front Pharmacol*. 2022;13:997918.
- World Health Organization. WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices for Herbal Medicines. Geneva: WHO; 2007. WHO Technical Report Series, No. 957.

La aplicación sistemática de la metodología AMFE a la etapa de recepción, almacenamiento y pesada inicial permitió identificar un total de 11 modos de fallo potenciales asociados a la integridad del extracto fluido de caña santa y el manejo de los excipientes críticos. La visualización mediante el diagrama de Sankey relevó claramente que en un conjunto reducido de causas raíz contribuyen de manera desproporcionada al riesgo total, alimentando múltiples modos de fallo.

Aplicación del filtro a los resultados del AMFE:

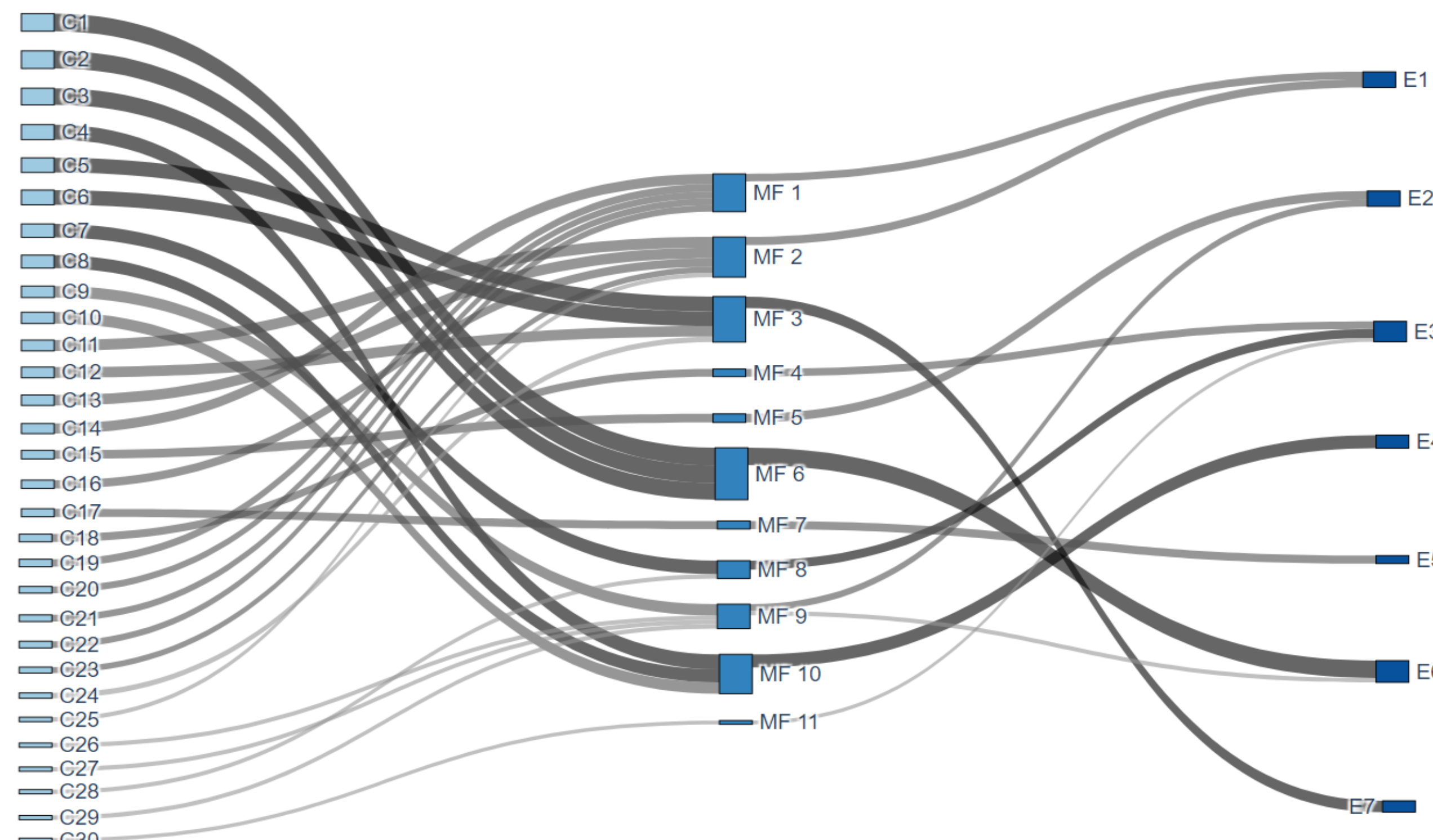
Combinaciones clasificadas como Riesgo Alto (NPR ≥ 200 y/o S ≥ 9): **12**

Combinaciones transferidas como peligros de entrada al HACCP: **4**

Combinaciones excluidas de la transferencia: **8**

Matriz de trazabilidad AMFE-HACCP: transferencia de peligros

Modo de Fallo	S	NPR	Categoría	Peligro HACCP transferido	PCC
Humedad Relativa por encima del límite especificado	7	294	Biológico	Contaminación microbiana del excipiente higroscópico con riesgo de proliferación fúngica y bacteriana durante la micropulverización y la granulación húmeda	PCC 2
Degradación de materias primas por exceso de tiempo de almacenamiento	9	252; 216	Químico/ Biológico	Degradación química del principio activo y proliferación microbiana en materia prima envejecida, ambos peligros propagables al granulado	PCC 1 /PCC 2
Densidad específica del extracto fluido fuera de rango	7	245	Químico	Variabilidad en la concentración del principio activo con amplificación del riesgo de degradación térmica durante la granulación húmeda y degranulación	PCC 1
Temperatura fuera del rango especificado en el área de almacenamiento	9	135	Químico	Degradación térmica acumulativa del principio activo durante la molienda, potenciada por la carga térmica previa de almacenamiento inadecuado	PCC 1



Líneas de acción estratégica para fortalecer la calidad LBF

Línea de acción	Fundamentación (AMFE)	Implementación (HACCP)	Prioridad
1. Fortalecimiento de la infraestructura de control ambiental	Humedad relativa (NPR=294, 280) y temperatura (S=9)	Soporte para el límite crítico de HR ≤ 50 %	Alta
2. Implementación de un programa de calificación de proveedores de extracto fluido	Inconsistencia en extracción y variabilidad de materia prima (NPR=245)	Reducción de la variabilidad de entrada	Alta
3. Implementación de sistemas de monitoreo en línea de temperatura en el molino Fitz Mill	Propagación del peligro químico desde el AMFE (S=9)	Soporte operacional para el del límite crítico T ≤ 40 °C	Media
4. Realización de estudios de seguimiento microbiológico del ciclo granulado húmedo → secado → granulado seco	degradación por almacenamiento (NPR=252, 216) y carga microbiana en excipientes	Verificación empírica de la relación entre el bioburden del granulado húmedo y el criterio del producto terminado	Media

4. CONCLUSIONES

- Se identificaron y evaluaron cuantitativamente 30 combinaciones causa- efecto en las etapas iniciales del proceso. La aplicación del criterio de criticidad (NPR ≥ 200 y/o Severidad ≥ 9) permitió clasificar 12 combinaciones como Riesgo Alto, cuya priorización se concentra en tres ejes estratégicos: i) Control Ambiental de Humedad y Temperatura; ii) Calificación y Estandarización de proveedores de extracto fluido y, iii) Gestión de Inventarios para mitigar la degradación por almacenamiento prolongado.
- La aplicación del sistema HACCP a las operaciones de micropulverización, granulación humedad y degranulación en el molino Fitz- Mill permitió la identificación de 46 peligros. Se determinaron dos puntos críticos de control de carácter irreversible: PCC 1- degradación térmica del principio activo por fricción mecánica, cuyo control exige un límite crítico de temperatura del producto ≤ 40 °C y; PCC 2- contaminación microbiana del material en proceso cuyo control exige un límite crítico de Bioburden ≤ 10³ ufc/g para los intermedios críticos.
- A partir de la matriz de trazabilidad AMFE – HACCP se evidenció la convergencia de los fallos iniciales en los PCC del proceso de transformación y se definieron cuatro líneas de acción estratégicas: i) fortalecimiento de la estructura de control ambiental (HR y T); ii) implementación de un programa de calificación rigurosa de proveedores de extracto fluido con especificaciones fitoquímicas cuantitativas; iii) instalación de monitoreo en línea de la temperatura en el molino y; iv) ejecución de estudios de validación microbiológica y cinética de degradación para la verificación empírica de los límites críticos propuestos.
- El mecanismo de transferencia documentada del Modo de Fallo Priorizados (Fase I) hacia el Análisis de Peligros Operacionales (Fase II) demostró ser una herramienta metodológicamente rigurosa y operativamente viable. Este sistema permitió la identificación prospectiva, la priorización basada en evidencias y el control focalizado de los riesgos críticos asociados a la fabricación de comprimidos orales de *Cymbopogon citratus* garantizando la trazabilidad del riego a lo largo del proceso y contribuyendo significativamente a la reproducibilidad, seguridad e inocuidad del fitofármaco, en estricta conformidad con los principios de proporcionalidad al riesgo de la directriz ICH Q9(R1).