

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE EVALUACIÓN DE RIESGO EN UNA  
INDUSTRIA FARMACÉUTICA APLICANDO LA HERRAMIENTA FMEA (FAILURE  
MODE EFFECT AND ANALYSIS) COMO INSTRUMENTO PARA DETERMINAR  
LOS ATRIBUTOS DE CALIDAD EN LA EVALUACIÓN DE PROCESOS

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del  
Programa de Estudios de Posgrado en Química para optar al grado y título de  
Maestría Profesional en Química Industrial

HUGO ALONSO LEANDRO ALPÍZAR

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2021

## **Dedicatoria**

Este trabajo lo dedico a mi familia y mis padres.

## **Agradecimientos**

Agradezco al Comité Asesor por sus consejos, revisiones y recomendaciones.

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Profesional en Química Industrial”.



---

M.Sc. Paola Fuentes Shweizer

**Representante del Decano Sistema de Estudios de Posgrado**



---

M.Sc. Marco Tulio Lobo Delgado

**Profesor guía**



---

M.BA. Jorge Arturo Chinchilla Chacón

**Lector**



---

M.Sc. Grettel Chavarria Pérez.

**Lectora**



---

Dr. Max Chavarria Vargas.

**Representante del Decano Sistema de Estudios de Posgrado**



---

Hugo Alonso Leandro Alpizar

**Sustentante**

## Tabla de contenido

Dedicatoria .....	ii
Agradecimientos.....	iii
Hoja de aprobación.....	iv
Tabla de contenido.....	v
Resumen .....	ix
Abstract.....	x
Lista de cuadros.....	xi
Lista de figuras .....	xiii
Lista de abreviaturas.....	xv
Capítulo I. Introducción.....	1
1.1. Antecedentes.....	1
1.1.1. Regulación y hallazgos en BPM .....	1
1.1.2. Problemas de diseño y calidad.....	3
1.1.3. Disminución de ventas por problemas de calidad.....	4
1.1.4. Herramientas de confiabilidad .....	5
1.1.5. Situación en Costa Rica .....	6
1.2. Justificación .....	7
1.2.1. Evaluación de riesgos como instrumento para asegurar la calidad.....	9
1.2.2. Calidad más allá de un sistema .....	10
1.2.3. Beneficios de un modelo de gestión de riesgos de calidad .....	11
1.3. Objetivos.....	13
1.3.1 Objetivo general.....	13
1.3.2. Objetivos específicos .....	13

Capítulo II. Marco teórico .....	14
2.1. Sistema de calidad .....	14
2.2. Industria farmacéutica y sistemas de calidad.....	17
2.3. Herramientas de desempeño y calidad .....	19
2.3.1. Gestión de riesgos de calidad.....	19
2.3.2. Calidad por diseño .....	20
2.3.3. Acción correctiva y acciones preventivas .....	20
2.3.4. Análisis de capacidad de proceso.....	21
2.3.5. Six Sigma .....	21
2.3.6. Tecnologías analíticas de procesos.....	22
2.3.7. Manufactura esbelta (Lean Manufacturing).....	22
2.3.8. Gestión de calidad total.....	23
2.3.9. Serie ISO .....	23
2.3.10. HACCP .....	24
2.4. Costo de calidad.....	25
2.5. Evaluación de riesgos .....	29
2.5.1. Enfoque basado en el riesgo.....	29
2.6. Herramientas de evaluación de riesgos.....	37
2.7. FMEA, diagrama definición de procesos, mapa riesgos, estrategia de control.....	42
2.7.1. FMEA .....	48
2.7.2. Integración QRM con elementos clave del sistema de calidad.....	51
2.8. Procesos de manufactura farmacéutica.....	52
2.8.1. Operaciones de la unidad farmacéutica .....	55
2.8.2. Operaciones de laboratorio .....	57
2.9. Semisólidos.....	57

2.10. Soluciones orales .....	57
2.11. Aerosoles.....	58
Capítulo III. Marco metodológico.....	62
3.1. Aplicación de la herramienta FMEA y entendimiento de los procesos.....	63
3.2. Definición de los modos de fallas en los procesos de aerosoles, líquidos y semisólidos .....	66
3.3. Análisis de fallas.....	66
3.4. Elaboración del procedimiento e informe de evaluaciones técnicas de riesgos .....	68
3.5. Evaluación de costo de calidad en la implementación de la evaluación técnica de riesgos.....	70
3.6. Ubicación temporal del estudio .....	72
Capítulo IV. Desarrollo del tema de investigación.....	73
4.1. Descripción del proceso general de evaluación de riesgos de proceso .....	73
4.2. Capacitación en proceso de evaluación de riesgos .....	75
4.3. Procedimiento estándar.....	76
4.4. Caso producto Crema .....	77
4.4.1. Descripción de proceso .....	77
4.4.2. Diagrama definición de proceso .....	77
4.4.3. Mecanismo de proceso.....	79
4.4.4. Lluvia de ideas de fallas de proceso.....	80
4.4.5. Evaluación de fallas utilizando FMEA .....	82
4.4.6. Parámetros críticos de calidad y proceso .....	87
4.4.7. Estrategia de control.....	89
4.5. Caso producto Aerosol.....	90
4.5.1. Descripción de proceso .....	90
4.5.2. Diagrama definición de proceso .....	90

4.5.3. Mecanismo de proceso.....	91
4.5.4. Lluvia de ideas de fallas de proceso.....	92
4.5.5. Evaluación de fallas utilizando FMEA .....	93
4.5.6. Parámetros críticos de calidad y proceso .....	98
4.5.7. Estrategia de control.....	100
4.6. Caso producto Líquido .....	101
4.6.1 Descripción de proceso .....	101
4.6.2 Diagrama definición de proceso .....	101
4.6.3. Mecanismo de proceso.....	102
4.6.4. Lluvia de ideas de fallas de proceso.....	103
4.6.5. Evaluación de fallas utilizando FMEA .....	104
Cuadro 16. Parámetros críticos de proceso para la manufactura y subdivisión de solución peregrina 1 %.....	106
4.6.7. Estrategia de control.....	107
4.7. Costos de implementación de procedimiento TRA.....	108
Capítulo V. Conclusiones .....	113
Referencias .....	114
Anexo I. Diapositivas en la capacitación de evaluación de riesgos .....	123
Anexo II. Procedimiento P-GC-20 sistemas de administración de riesgos. Versión 01....	133



## **Resumen**

En el 2019, se desarrolla la implementación de una metodología de evaluación de riesgos aplicada a procesos farmacéuticos, con la finalidad de detectar fallas y puntos de mejora. Inicialmente, se realiza un entrenamiento teórico-práctico para aprender las herramientas de diagrama de procesos, FMEA, diagrama de definición de procesos y la evaluación completa de la severidad, detectabilidad y ocurrencia para las fallas determinadas en los procesos de manufactura y subdivisión de crema de ácido fusídico, aerosol de clostebol acetato/neomicina sulfato y solución tópica de permetrina fabricados por un laboratorio farmacéutico costarricense.

Para la aplicación e implementación de este proceso, se utiliza la metodología DMAIC (definir, medir, analizar, mejorar, controlar), y se construye un procedimiento estándar, herramientas de trabajo, plantillas FMEA y el uso aplicado en los procesos estudiados. Se detectan fallas para cada proceso, puntos críticos de proceso y se desarrolla una estrategia de control que permite poner atención en etapas de proceso donde se deben establecer mayores controles. El costo total de implementación de esta metodología corresponde a cerca de 10 millones de colones, los cuales conllevan el costo de tiempo profesional del equipo de trabajo.

## **Abstract**

In 2019, the implementation of the risk assessment methodology applied to pharmaceutical processes was developed in order to detect failures and points for improvement. Initially, a theoretical-practical training was carried out to learn the tools of process diagram, FMEA, process definition diagram and the complete evaluation of the severity, detectability and occurrence for the failures determined in the manufacturing processes and acid cream subdivision. Fusidic, Clostebol Acetate / Neomycin Sulfate Aerosol and Permethrin topical solution, manufactured by a Costa Rican Pharmaceutical Laboratory.

For the application and implementation of this process, the DMAIC methodology (define, measure, analyze, improve, control) was used, and a standard procedure, work tools, FMEA templates and the use applied in the studied processes was built. Failures were detected for each process, critical points of the process and a control strategy was developed that allows paying attention to process stages where greater controls must be established. The total cost of implementing this methodology corresponds to about 10 million colones, which entailed the cost of professional time for the work team.

## Lista de cuadros

<b>Cuadro 1.</b> <u>Herramientas de evaluación de riesgos utilizadas en procesos</u> .....	36
<b>Cuadro 2.</b> <u>Criterio para realizar la puntuación de la severidad en un FMEA.</u> .....	48
<b>Cuadro 3.</b> <u>Criterio para realizar la puntuación de la probabilidad en un FMEA.</u> .....	48
<b>Cuadro 4.</b> <u>Criterio para realizar la puntuación de la detectibilidad en un FMEA.</u> .....	48
<b>Cuadro 5.</b> <u>Escala de evaluación de severidad aplicada en la evaluación de riesgos.</u> .....	65
<b>Cuadro 6.</b> <u>Escala de evaluación para ocurrencia aplicada en la evaluación de riesgos.</u> ....	65
<b>Cuadro 7.</b> <u>Escala de evaluación para detección aplicada en la evaluación de riesgos.</u> .....	65
<b>Cuadro 8.</b> <u>Listado de lluvia de ideas para las fallas en el proceso de producción ácido fusídico.</u> .....	78
<b>Cuadro 9.</b> <u>Evaluación de severidad, ocurrencia y detección para las fallas detectadas en el proceso de manufactura y subdivisión de crema de ácido fusídico.</u> .....	79
<b>Cuadro 10.</b> <u>Parámetros críticos de proceso para la manufactura y subdivisión de crema de ácido fusídico.</u> .....	83
<b>Cuadro 11.</b> <u>Fallas detectadas para el proceso de manufactura y subdivisión de clostebol acetato/neomicina sulfato.</u> .....	87
<b>Cuadro 12.</b> <u>Evaluación de severidad, ocurrencia y detección para las fallas detectadas en el proceso de manufactura y subdivisión de aerosol de clostebol acetato/neomicina sulfato.</u> .....	88
<b>Cuadro 13.</b> <u>Parámetros críticos de proceso para la manufactura y subdivisión de aerosol clostebol acetato/ neomicina sulfato.</u> .....	93
<b>Cuadro 14.</b> <u>Fallas detectadas para el proceso de manufactura y subdivisión de solución de permetrina 1 %.</u> .....	98
<b>Cuadro 15.</b> <u>Evaluación de severidad, ocurrencia y detección para las fallas detectadas en el proceso de manufactura y subdivisión de solución permetrina 1 %.</u> .....	99

<b><u>Cuadro 16.</u></b> Parámetros críticos de proceso para la manufactura y subdivisión de solución peregrina 1 %.....	100
<b><u>Cuadro 17.</u></b> Costo de hora profesional del personal involucrado en el proceso TRA .....	103
<b><u>Cuadro 18.</u></b> Desglose costos capacitación FMEA. ....	104
<b><u>Cuadro 19.</u></b> Costos de implementación de proceso FMEA por producto, .....	105
<b><u>Cuadro 20.</u></b> Resumen costos de implementación de proceso FMEA .....	106

## **Lista de figuras**

<b><u>Figura 1.</u></b> Principales fallas en BPM durante inspecciones por parte de EMA. ....	<b><u>2</u></b>
<b><u>Figura 2.</u></b> Incidencia de problemas de calidad en el diseño de BPM.....	<b><u>4</u></b>
<b><u>Figura 3.</u></b> Evolución de la regulación sobre gestión de riesgos. ....	<b><u>6</u></b>
<b><u>Figura 4.</u></b> Visión general del proceso de gestión de riesgos para la calidad. ....	<b><u>32</u></b>
<b><u>Figura 5.</u></b> Diagrama general de elaboración de productos farmacéuticos.....	<b><u>51</u></b>
<b><u>Figura 6.</u></b> Proceso Six Sigma DMADV.....	<b><u>61</u></b>
<b><u>Figura 7.</u></b> Diagrama de flujo para el proceso de entendimiento del proceso y determinación de las fallas .....	<b><u>63</u></b>
<b><u>Figura 8.</u></b> Diagrama de flujo para el proceso de elaboración del procedimiento de evaluación de riesgos. ....	<b><u>67</u></b>
<b><u>Figura 9.</u></b> Diagrama de flujo para la determinación de costos de implementación y post implementación. ....	<b><u>69</u></b>
<b><u>Figura 10.</u></b> Diagrama de proceso evaluación de riesgo técnico. ....	<b><u>72</u></b>
<b><u>Figura 11.</u></b> Diagrama de proceso para la manufactura y subdivisión del ácido fusídico crema. ....	<b><u>76</u></b>
<b><u>Figura 12.</u></b> Diagrama mecanismo de proceso para la manufactura ácido fusídico crema. .	<b><u>77</u></b>
<b><u>Figura 13.</u></b> Estrategia de control para el proceso de manufactura y subdivisión de crema de ácido fusídico.....	<b><u>84</u></b>
<b><u>Figura 14.</u></b> Diagrama de proceso para manufactura y subdivisión de aerosol de clostebol acetato/neomicina sulfato. ....	<b><u>85</u></b>
<b><u>Figura 15.</u></b> Diagrama de definición de proceso para el aerosol de clostebol acetato/neomicina sulfato. ....	<b><u>86</u></b>
<b><u>Figura 16.</u></b> Estrategia de control para el proceso de manufactura y subdivisión de aerosol de clostebol aceta-to/neomicina sulfato. ....	<b><u>95</u></b>
<b><u>Figura 17.</u></b> Diagrama de proceso para la solución de permetrina 1 %.....	<b><u>96</u></b>

**Figura 18.** Diagrama de definición de proceso para la solución de permetrina 1 %..... **97**

**Figura 19.** Estrategia control para proceso de manufactura y subdivisión de solución de permetrina 1 % ..... **102**

## Lista de abreviaturas

- API:** Active Pharmaceutical Ingredient
- AMEF:** Análisis Modal de Fallos y Efectos
- BP:** British Pharmacopeia
- BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura
- CAPA:** Corrective and preventive action
- CQA:** Critical quality attribute.
- DMAIC:** definir, medir, analizar, mejorar, controlar
- FDA:** Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
- FMEA:** Failure modes and effects analysis
- GMP:** Good manufacturing practices
- HACCP:** Hazard Analysis Critical Control Point
- HAZOP:** Hazard and Operability Study
- HPFB:** Health Products and Food Branch (Canada)
- ICH:** International Conference on Harmonization
- ISO:** International Organization for Standardization
- RTCA:** Reglamento Técnico Centroamericano
- USP:** United States Pharmacopeia
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- PAT:** Process analytical technology
- PCC:** Process critical control
- QbC:** Quality by design
- QMS:** Quality management system
- QRA:** Quality risk assessment
- QRM:** Quality risk management
- RPM:** Risk Priority Number
- SGC:** Sistema de Gestión de Calidad
- TQM:** Total quality management



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Hugo Alonso Leandro Alpizar, con cédula de identidad 111330587, en mi condición de autor del TFG titulado "IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A APLICANDO LA HERRAMIENTA FMEA (FAILURE MODE EFFECT AND ANALYSIS) COMO INSTRUMENTO PARA DETERMINAR LOS ATRIBUTOS DE CALIDAD

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción:                      año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

Hugo Leandro Alpizar

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.



## Capítulo I. Introducción

### 1.1. Antecedentes

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) significan ser parte del aseguramiento de calidad que garantiza que los productos se producen y controlan de manera consistente, de acuerdo con los estándares de calidad adecuados para su uso previsto y según lo exija la autorización de comercialización. El objetivo de la BPM es, principalmente, disminuir los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutica que, en general, se pueden clasificar en dos grupos: 1. contaminación cruzada y 2. confusiones y etiquetado falso. Sobre todo, los fabricantes no deben poner a los pacientes en riesgo debido a la seguridad, calidad o eficacia inadecuadas; por esta razón, la evaluación de riesgos ha llegado a desempeñar un papel importante en las directrices de garantía de calidad de la OMS (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2013a).

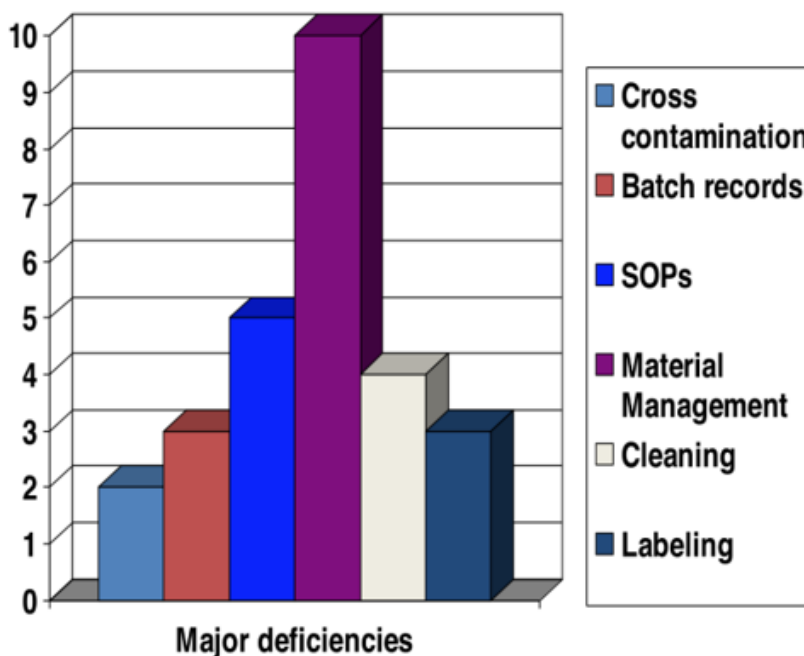
Así mismo, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) se han centrado, principalmente, en aspectos críticos en términos de cumplimiento, calidad, esterilidad de los productos terminados, controles de calidad, desinfección y procedimientos de limpieza; sin embargo, estos criterios no han cubierto los aspectos relacionados con la seguridad de las instalaciones, la protección de los empleados, procesos robustos y un modelo de calidad preventivo (Chraibi A, 2018).

#### *1.1.1. Regulación y hallazgos en BPM*

Los hallazgos de incumplimiento por parte de entes regulatorios pueden llevar a que las certificaciones no se cumplan, además, algunas compañías están involucradas en la falsificación y manipulación de datos, una tendencia importante que se puede observar en muchas inspecciones internacionales. Los problemas de integridad de datos y falsificación se resaltan en los hallazgos también (Elder et al., 2017). Tal como se muestra en la figura 1, donde, en una auditoría realizada por la EMA, este ente regulatorio reporta principales hallazgos en BPM. Se puede observar que existen mayores incumplimientos en países de Asia que de América.

Por otro lado, entre los mayores hallazgos en las inspecciones hechas por este ente europeo, describe que mayoritariamente se deben a incumplimientos en procedimientos, manejo de materiales y limpieza (EMA, 2017).

**Figura 1.** Principales fallas en BPM durante inspecciones por parte de EMA.



*Fuente: EMA (2016).*

Como ejemplo del impacto por no cumplimiento en BPM, a una compañía de Reino Unido fabricante de vacunas, Chiron, se le suspendió en octubre de 2004, la licencia de la planta de fabricación en Liverpool. La medida sorprendió a la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. y provocó una crisis internacional de vacunas. La FDA había inspeccionado la planta en el pasado y Chiron estaba programado para proporcionar casi la mitad del suministro de vacunas de EE. UU. Las acciones de la compañía con sede en Emeryville, California, se desplomaron y reportó una pérdida neta de \$ 22.9 millones en el cuarto trimestre de 2004. Cuando cerraron la planta, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés) mencionó la contaminación bacteriana en algunos lotes de vacunas y el incumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. Los inspectores indicaron que la falta de conocimiento sobre las regulaciones, malentendido de las regulaciones y falta de recursos para cumplir con los requisitos fueron las principales causas (Wilkie, 2005).

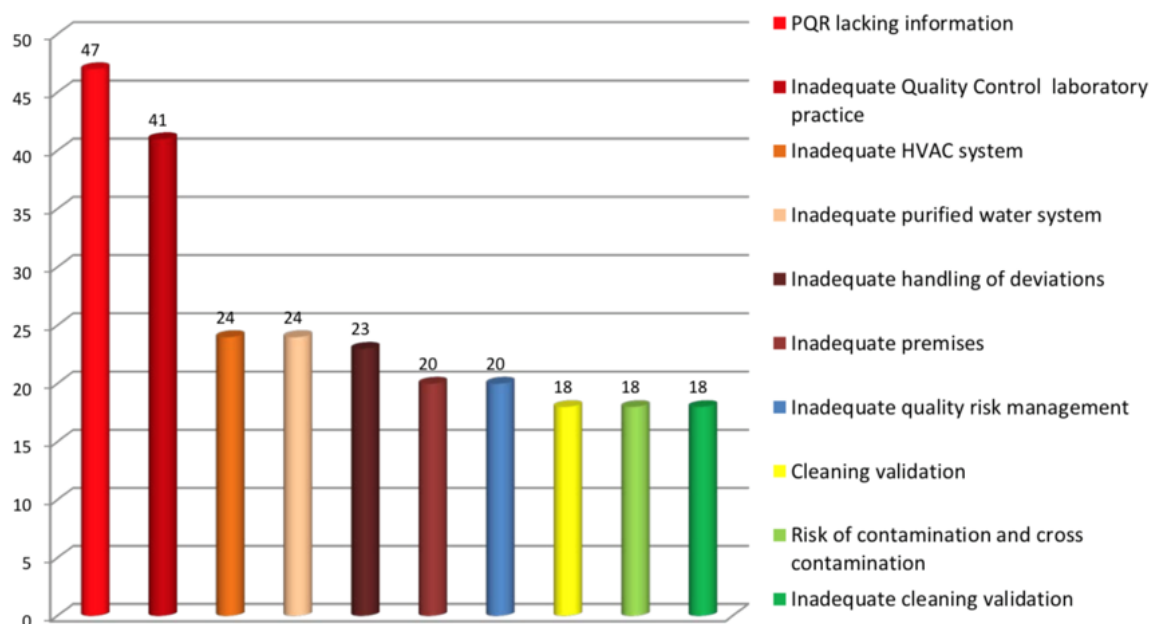
### ***1.1.2. Problemas de diseño y calidad***

Investigaciones han mostrado que aproximadamente el 45% de los retiros de medicamentos y dispositivos médicos se deben a problemas de diseño y calidad (Chraibi A, 2018). La creciente globalización del comercio y el comercio, así como la fusión de las compañías farmacéuticas, están internacionalizando la producción farmacéutica. Las normas y estándares farmacéuticos internacionales son, por lo tanto, más importantes que nunca, ya que sirven como herramientas globales para garantizar la seguridad y la calidad de los medicamentos. En consecuencia, los expertos en regulación de medicamentos recomiendan un enfoque gradual para lograr el más alto nivel de seguridad de los medicamentos, la regulación y el aseguramiento de la calidad en cada país.

El papel de la OMS es identificar áreas en las que se necesita desarrollar una mayor orientación para los pasos preliminares e intermedios. Unos ejemplos son simples pruebas de detección de medicamentos de calidad inferior y falsificados. La industria farmacéutica está experimentando un cambio en la forma en que se desarrollan y fabrican los productos farmacéuticos. La necesidad de cambio surgió de la situación actual (económica) de la industria farmacéutica (OMS, 2019).

Un ejemplo de esta situación es el caso Lahore, donde se encontraron tabletas de isosorbide contaminadas suministradas por una importante clínica de atención cardíaca, lo cual causa la muerte de más de 100 pacientes y varios miles de pacientes hospitalizados. Específicamente, cada uno de ellos había consumido una sobredosis crónica de pirimetamina todos los días, lo que causó una supresión inmediata de la médula ósea y una caída en el recuento de plaquetas y glóbulos blancos, lo que finalmente condujo a su muerte. La causa raíz correspondió a una mezcla inadecuada de un excipiente y API durante la fabricación (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos [FDA], 2012). Ver figura 3.

**Figura 2. Incidencia de problemas de calidad en el diseño de BPM.**



Fuente: OMS (2012).

### **1.1.3. Disminución de ventas por problemas de calidad**

Un ejemplo sobre el impacto de la calidad en el mercado es el mencionado por Adam (2013), donde explica que la tasa de crecimiento de la industria ha disminuido de dos dígitos a un solo dígito, con una desaceleración de la tasa de crecimiento de los ingresos del 15% en 1999 al 3-6% entre 2010 y 2015. La consecuente disminución de las ventas se debe, principalmente, a la caducidad de las patentes de los productos innovadores, además, la competencia por productos genéricos supone una pérdida de 1.000 millones de dólares entre 2011 y 2016. La baja calidad y la productividad por parte de nuevos desarrollos del área de investigación y desarrollo, en conjunto con el aumento de los costos, han disminuido la cantidad de aprobaciones de nuevos productos (Adam, 2013).

Además, muchas compañías farmacéuticas no se enfocaron en productividad farmacéutica y sus problemas adyacentes, por lo tanto, la cantidad de desperdicio como resultado de errores en la fabricación era tan alta como el 50% del tamaño de lotes fabricados, además del aumento de una estricta supervisión regulatoria para promover la seguridad y la eficacia de los productos farmacéuticos, llevó a un mayor esfuerzo de las empresas para archivar los suplementos de fabricación asociados con los altos costos. Esta combinación de

la caída dramática de ventas y constantemente el aumento de los costos creó un entorno más que desafiante para la industria farmacéutica (Adam, 2013).

Si bien los mercados farmacéuticos emergentes son vistos como la *tierra prometida por las grandes compañías farmacéuticas*, estos mercados enfrentan desafíos considerables, que incluyen infraestructuras de atención médica subdesarrolladas, políticas de contención de costos, limitaciones de tiempo, falta de experiencia, crisis económicas y corrupción. El proceso de desarrollo de fármacos es complejo y requiere varios pasos. Desde la investigación y el desarrollo de medicamentos, hasta la comercialización de medicamentos, los países deben tener una infraestructura de salud sólida (Collazo, 2004).

#### **1.1.4. Herramientas de confiabilidad**

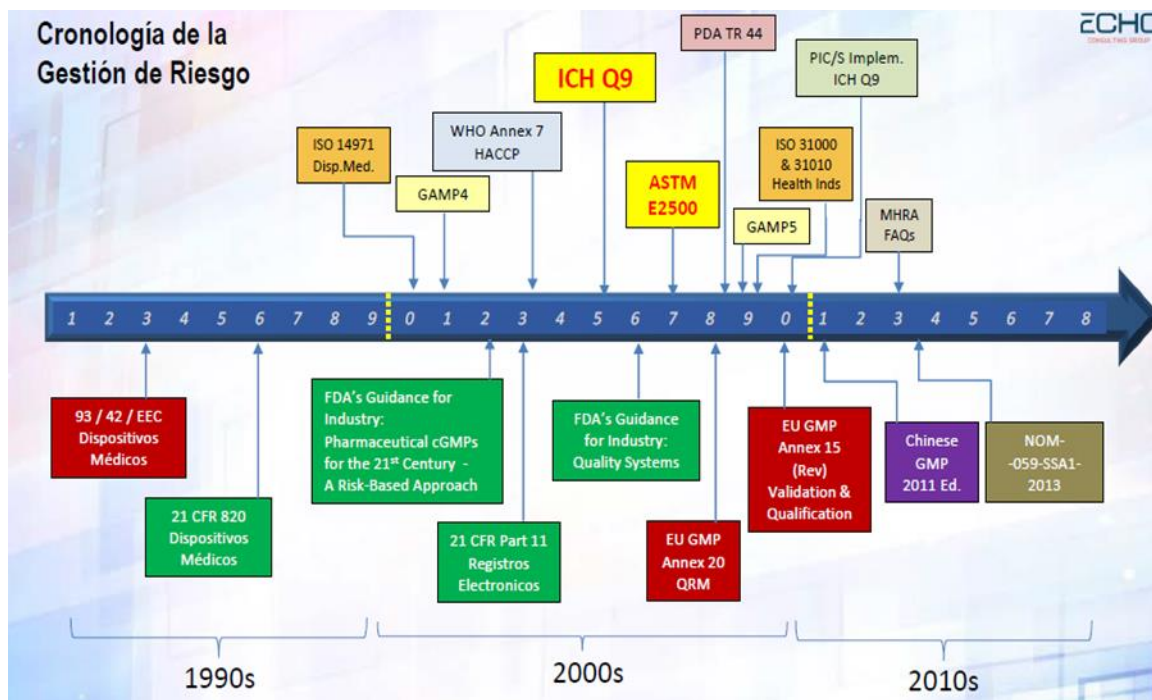
Los productos farmacéuticos desempeñan un papel importante para mantener a las personas saludables, pero también pueden poner en riesgo la vida, si no tienen la calidad requerida. La contaminación y la confusión pueden tener un gran impacto en ellos, debido a sus pequeñas dosis activas y al estado de salud a menudo precario de los pacientes, sin mencionar la existencia de vías de administración, que evitan ciertas barreras de defensa del cuerpo (OMS, 2013b).

Para hacer frente a este problema, en la década de 1960 se introdujeron las *Buenas Prácticas de Fabricación (BPM)* con la intención de proporcionar un tipo de referencia de calidad común para todos los laboratorios. No obstante, BPM consta de reglas generales y, como tal, no puede dar una respuesta a cada situación práctica ni reemplazar la necesidad de estudiar y comprender los procesos en profundidad. Esta es la razón por la cual la iniciativa estadounidense de la FDA sobre BPM, lanzada en 2002, subrayó la necesidad de tomar decisiones basadas en el conocimiento y la ciencia (Botet, 2012).

La FDA (2004) incluyó este problema en un informe indicando que el riesgo es una mezcla de la posibilidad de que ocurra un daño y la severidad de ese daño, como se indica en la guía ICH Q9. El QRM repara la toma de decisiones a través de un proceso sistémico elegido para coordinar, implementar y mejorar el enfoque basado en la ciencia. Desde 2004, muchas industrias farmacéuticas han comenzado a utilizar nuevas tecnologías para sus áreas de producción y control de calidad. ICH Q9 proporciona una ruta estándar para que las industrias practiquen actividades de gestión de riesgos que indiquen una aceptación formal

por parte de los reguladores BPM del enfoque basado en riesgos. No solo las industrias lo siguen, sino que incluso los reguladores aplican sus conceptos en sus propias actividades de trabajo (Das et al., 2014). Se puede observar en la figura 4 cómo la evaluación de riesgos ha llegado tardíamente a la industria, y cómo países importantes lo han empleado como proceso de mejora y cumplimiento.

**Figura 3. Evolución de la regulación sobre gestión de riesgos.**



Fuente: KPMG Internacional.

### 1.1.5. Situación en Costa Rica

La industria farmacéutica costarricense ha venido en crecimiento en los últimos 30 años, y ha sido fiel a la regulación nacional y las necesidades de venta a los mercados institucionales y nacionales, por ello el crecimiento ha causado que el querer ingresar a otros mercados conlleve más exigencias que la regulación costarricense no contempla (ProChile, 2011).

El informe 32 de la OMS (1992) describe los lineamientos de calidad de forma conservadora y aplicando un estilo correctivo en temas de calidad y Buenas Prácticas de Manufactura. Este informe se contempla en los siguientes documentos:

- *Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano [N° 35994-SJ] (Poder Ejecutivo de la Costa Rica, 2010).*
- *Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07: Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (2007).*
- *Guía de Verificación del Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de uso Humano (2007).*

Actualmente, se encuentra vigente el informe 47 de OMS, el cual establece los lineamientos para construir un sistema de calidad preventivo descrito en las guías ICH y considerado por países con regulación estricta. La región centroamericana presenta un rezago en los lineamientos regulatorios globales, causando que se deba realizar un esfuerzo mayor si existe interés en comercializar producto en mercados estrictos (ProChile, 2011).

## **1.2. Justificación**

Recientemente, el entorno económico y normativo de la industria farmacéutica ha comenzado a cambiar y exige la implementación de un enfoque científico basado en riesgos para el desarrollo de productos, la fabricación y las operaciones comerciales en general. Debido a las estrictas demandas regulatorias y la creciente presión económica, las compañías farmacéuticas se esfuerzan por encontrar nuevas estrategias para mejorar la eficacia y eficiencia de sus productos, así como los procesos de fabricación y de negocios asociados. Ha quedado claro que los nuevos enfoques hacia los sistemas de calidad farmacéutica y la integración de la gestión del riesgo de calidad como parte integral de un sistema de gestión de calidad eficaz facilitarán la innovación y la mejora continua, además, fortalecerán el vínculo entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación (Adam, 2013).

Por lo tanto, está claro que la industria farmacéutica, como cualquier otro sector industrial, está expuesta a varios problemas que son internos o externos por su naturaleza. Otras industrias ya han implementado enfoques efectivos para identificar, mitigar y revisar

esos riesgos. Recientemente, en el sector farmacéutico, el sistema gestión de riesgos no solo es requerido por las partes interesadas reguladoras, sino que también puede resultar en una ventaja competitiva cuando se implementa de manera apropiada.

En el laboratorio farmacéutico Inversiones Oridama S.A., se ha venido implementando herramientas de calidad y se ha forzado a establecer procesos que no son exigidos ni por el RTCA ni por la regulación del Ministerio de Salud, puesto que este laboratorio está presente en mercados como Perú, el cual tiene una regulación más evolucionada y las exigencias van en vía de estandarizar procesos y establecer un modelo de calidad preventivo y menos correctivo.

Mediante el estudio de procesos y determinación de los parámetros críticos de calidad, más allá de una simple especificación, identificando cómo los procesos pueden afectar estas variables, ayudaría a estudiar y aplicar el modelo predictivo que establece la regulación global. La ICH (Conferencia Internacional sobre la Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano) ha dado difusión mundial a esta iniciativa y la ha puesto en práctica mediante la publicación de varias directrices Q (calidad) estrechamente relacionadas (Botet 2012).

La confiabilidad y el riesgo están vinculados conceptualmente y pueden ser totalmente cuantitativos para los propósitos de administración de riesgos. De hecho, hay capítulos enteros y textos centrados en los vínculos cuantitativos. La herramienta popular de evaluación de riesgos llamada Análisis de Modo de Falla y de Efectos (en sus siglas en inglés FMEA) es un ejemplo de herramientas de gestión de riesgos de calidad que, de hecho, se encuentran en la interfaz entre las evaluaciones de riesgos y confiabilidad. El análisis de causa raíz, comúnmente discutido como parte de las buenas prácticas actuales de fabricación, también se considera una herramienta de análisis de confiabilidad, ya que es particularmente importante en el análisis de confiabilidad humana en comparación con los procedimientos operativos estándar (Claycamp et al., 2012).

Esta herramienta de gestión de la calidad da como resultado una clasificación numérica de riesgos que ayuda a priorizar los esfuerzos de seguimiento. FMEA involucra tres evaluaciones ortogonales con rangos de 1 a 10 para cada una: severidad (sin efecto catastrófico), ocurrencia (nunca siempre) y detectabilidad (obvio a indetectable). Un proceso FMEA puede descubrir problemas de proceso relacionados con la fabricación del producto.



Este se ha utilizado durante décadas en ingeniería mecánica e industrias eléctricas (aeroespacial, automotriz y semiconductores) para optimizar las operaciones de fabricación. Puede adaptarse fácilmente a la industria farmacéutica cuando se evalúan los procesos con un gran número de lotes que dan como resultado grandes cantidades de partes idénticas, como la fabricación de tabletas o dispositivos médicos (Zimmermann y Hentschel, 2011).

### ***1.2.1. Evaluación de riesgos como instrumento para asegurar la calidad***

Según Bhattacharya (2015), la FDA define una gestión de riesgos como un programa de seguridad estratégica diseñado para disminuir el riesgo del producto mediante el uso de una o más intervenciones o herramientas. La FDA propone que el patrocinador de cada producto presentado para su aprobación considera cómo minimizar los riesgos del uso del producto (Bhattacharya, 2015). La planificación de la gestión de riesgos generalmente abarca todos los esfuerzos de un patrocinador para minimizar el riesgo del uso de su producto y puede incluir etiquetado de productos, evaluación de riesgos, farmacovigilancia y estudios o intervenciones especiales (Bhattacharya, 2015).

La iniciativa de la FDA en BPM farmacéuticos para el siglo XXI es un enfoque basado en la ciencia y el riesgo para la regulación de la calidad del producto. Ese enfoque mejora la capacidad de la industria para enfocarse en identificar y controlar los factores críticos que afectan el proceso y la calidad del producto. La guía Q7A GMP para ingredientes farmacéuticos activos (API) requiere la validación de los pasos de procesamiento críticos determinados para afectar la calidad y la pureza de una API. Se debe realizar una evaluación de riesgos para identificar y evaluar los riesgos dentro de un proceso y para su personal, así como mitigar esos riesgos. En términos básicos, su objetivo es identificar qué puede salir mal con un sistema, la probabilidad de que ocurra y su impacto potencial (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2014).

Una visión más robusta y predictiva de la calidad de la fabricación farmacéutica ha evolucionado en décadas recientes a partir de colaboraciones regulatorias y de la industria para definir sistemas de gestión de calidad y desarrollar herramientas de gestión de riesgo de calidad. Los enfoques de control de calidad clásicos en los que la calidad se "controla" mediante la verificación de las especificaciones del producto se están reemplazando por controles más predictivos y analíticos de procesos para la fabricación de la calidad del producto utilizando la calidad según los principios de diseño. Es ampliamente aceptado que

los sistemas bien caracterizados abordan los sistemas de gestión de calidad que son vitales para garantizar la calidad del producto durante todo el ciclo de vida farmacéutico. La antigua noción de que la calidad farmacéutica es una etiqueta estática de fin de línea ha sido reemplazada por modernos conceptos de fabricación de calidad en todo el ciclo de vida del producto (Claycamp et al., 2012).

### ***1.2.2. Calidad más allá de un sistema***

La idea de que un producto es tan bueno como los ingredientes proporciona solo una visión parcial de un espectro de calidad del producto. La calidad del producto farmacéutico depende de los ingredientes en la formulación del producto; la fabricación que combina, ensambla y dispensa formas de dosificación o ingredientes farmacéuticos activos (API); las instalaciones que soportan la fabricación; el modo de transporte del producto; el mayorista que lo vende; y la fuerza laboral involucrada en cada etapa del proceso. En este contexto, las directrices tripartitas internacionales guardan silencio sobre el importante papel que tiene el análisis de confiabilidad en la predicción de fallas en los procesos, equipos y operadores humanos. La confiabilidad del equipo o del proceso solo tiene un papel implícito en el respaldo de la calidad del producto. Aunque la guía de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) no menciona directamente la confiabilidad. En una vista basada en el sistema, las mediciones de los parámetros de calidad no se enfocan en un solo punto, sino en un sistema completo, compuesto de componentes y procesos cuya calidad general depende, a su vez, de la confiabilidad de los componentes y procesos interrelacionados (Claycamp et al., 2012).

Según Adam (2013), un enfoque moderno hacia un sistema de calidad farmacéutica se describe en la guía ICH Q10 *Sistema de calidad farmacéutica*. Esta guía no pretende definir nuevos requisitos legales que modifiquen las regulaciones de GMP, sino que describe un modelo para un sistema de calidad farmacéutica que puede implementarse para facilitar la innovación y la mejora continua con la intención de establecer y fortalecer un vínculo entre todos los elementos de la industria farmacéutica y ciclo de vida del producto.

Estas directrices deben aplicarse conjuntamente para garantizar que la calidad de un producto se desarrolle, en primer lugar, y luego se supervise dentro de un sistema de gestión de la calidad. Este sistema de calidad farmacéutica, tal como se define en la directriz Q10 de

ICH, tiene dos *habilitadores*: gestión de conocimiento y gestión de riesgo de calidad (Botet, 2012).

En consecuencia, los expertos en regulación de medicamentos recomiendan un enfoque gradual para lograr el más alto nivel de seguridad de los medicamentos, la regulación y el aseguramiento de la calidad en cada país. El papel de la OMS es identificar áreas en las que se necesita desarrollar una mayor orientación para los pasos preliminares e intermedios. Unos ejemplos son simples pruebas de detección para detectar medicamentos de calidad inferior y falsificados. La industria farmacéutica está experimentando un cambio en la forma en que se desarrollan y fabrican los productos medicinales. Dicha necesidad de cambio surgió de la situación actual (económica) de la industria farmacéutica (OMS, 2013b).

Los modelos predictivos son la clave para poder, mediante un esfuerzo analítico, detectar oportunidades de mejora e identificar los riesgos asociados a los productos existentes o los que pueden derivarse de la implementación de una determinada estrategia empresarial en el futuro.

¿Cuáles serían los beneficios que se realizarán con la elaboración de este proyecto?

- Disminuir incidencia de desviaciones de procesos.
- Menos retrajo o retrocesos en procesos productivos.
- La productividad y calidad se encuentran completamente sincronizadas.
- Menos rechazos de producto.
- Ausencia de retiros de producto.
- Ingreso de productos a mercados regulatorios estrictos y atractivos por el tamaño de la población.
- Modernización y evolución del Sistema de Calidad. (OMS, 2013b)

### ***1.2.3. Beneficios de un modelo de gestión de riesgos de calidad***

- Eficiencia mejorada: si se realiza correctamente, un sistema de evaluación de riesgos puede ahorrar recursos y tiempos críticos al simplificar todos los procesos

desde el diseño y la implementación de la prueba, hasta el manejo de los datos, la supervisión y el informe regulatorio.

- Seguridad del paciente: un sistema de evaluación de riesgos proporciona un proceso paso a paso racionalizado y lógico en términos de garantizar la seguridad de los pacientes, un tema de suma importancia para los investigadores clínicos.
- Enfoque proactivo a la gestión de riesgos: básicamente, un sistema de evaluación de riesgos trae a la luz la discusión y evaluación de riesgos cruciales, obligando a la industria a cambiar su enfoque reactivo a uno proactivo en términos de gestión de riesgos. La identificación temprana de riesgos hace que los problemas sean más fáciles de abordar y resolver.
- Distribución eficiente de recursos: los principios de gestión de riesgos de calidad permiten un uso más efectivo y eficiente del personal al evaluar los riesgos a lo largo de todo el ciclo de vida del desarrollo y enfocando los recursos primero en las áreas con el mayor riesgo. El beneficio de este enfoque es que resulta en un mejor cronograma y presupuesto de los proyectos, en la toma de decisiones mejor informadas y en ahorros considerables de costos (Naseem, 2013).

Junto con los beneficios mencionados, hay otra ventaja de la aplicación de los principios de sistema de evaluación de riesgos: señala a las autoridades reguladoras que los riesgos en esa compañía se minimizan. Esto es algo que los reguladores aprecian mucho y están dispuestos a reducir el número y la duración de sus inspecciones (Naseem, 2013).

### **1.3. Objetivos**

#### ***1.3.1 Objetivo general***

Implementar un sistema de riesgos de calidad en industrias farmacéuticas, aplicando la herramienta *Failure Mode Effect and Analysis* (FMEA) como instrumento para la determinación de los atributos de calidad en la evaluación de procesos de manufactura de líquidos, semisólidos y aerosoles en un laboratorio farmacéutico costarricense.

#### ***1.3.2. Objetivos específicos***

1. Evaluar, mediante la aplicación de la herramienta FMEA, los modos de fallas técnicas y su evaluación de acuerdo con severidad, ocurrencia y detectividad, en correlación con los atributos de calidad y los puntos críticos de un proceso de manufactura de líquidos, semisólidos y aerosoles.
2. Establecer un procedimiento estándar para la evaluación de riesgos técnicos de proceso y de acuerdo con los requerimientos ICH Q9, mediante el estudio, diseño y verificación de la herramienta FMEA aplicado en un proceso de manufactura de líquidos, semisólidos y aerosoles, que permita la aplicación prospectiva en el ciclo de vida del producto.
3. Realizar una evaluación del costo de implementación del sistema de evaluación de riesgos aplicado en un proceso de manufactura de líquidos, semisólidos y aerosoles, tomando en cuenta el posible impacto en las métricas de calidad y beneficios de implementación del procedimiento estándar.

## Capítulo II. Marco teórico

### 2.1. Sistema de calidad

La calidad, a través de la historia, y principalmente desde la Revolución industrial, se ha enfocado en realizar inspecciones de producto de forma masiva; ya para los años 1900 se introdujo el aseguramiento de la calidad, creando sistemas de diseño, la preproducción y la producción anterior, para garantizar que el proceso produzca un resultado conforme, además, que se pueda prevenir la ocurrencia de problemas (Hwaiyu, 2016).

Los primeros sistemas enfatizaban los resultados predecibles de una línea de producción de productos industriales, utilizando estadísticas simples y muestreo aleatorio. En el siglo XX, los insumos laborales eran típicamente los más costosos en la mayoría de las sociedades industrializadas, por lo que el enfoque se desplazó hacia la cooperación y la dinámica del equipo, especialmente la señalización temprana de problemas mediante un ciclo de mejora continua. En el siglo XXI, QMS ha tendido a converger con iniciativas de sostenibilidad y transparencia, ya que tanto la satisfacción de los inversores como los clientes y la calidad percibida están cada vez más ligadas a estos factores (Sharma, 2017).

Recientemente, se busca que el aseguramiento de la calidad considere los siguientes cuatro conceptos: inspección, análisis, determinación de riesgos y control estadístico de calidad. Los conceptos de inspección y prueba han cambiado en complejidad a lo largo de los años a medida que se han desarrollado técnicas de fabricación más sofisticadas y nuevas tecnologías (Hwaiyu, 2016).

De acuerdo con Sharma (2017), un sistema de gestión de la calidad (QMS) es una colección de procesos centrados en cumplir de manera constante los requisitos del cliente y mejorar su satisfacción. Se expresa como la estructura organizativa, las políticas, los procedimientos, los procesos y los recursos necesarios para implementar la gestión de la calidad.

De los estándares de Sistema de Gestión de Calidad (SGC), la familia ISO 9000 integra los fundamentos de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), los conceptos de calidad de la Organización Internacional de Normalización (ISO) y complementa *ICH Q8 Pharmaceutical Development*, y el *ICH Q9 Quality Risk Management*. Es una guía adicional como parte de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano que no es de naturaleza obligatoria. Mejora la

calidad y disponibilidad de medicamentos en todo el mundo. Ayuda a facilitar la innovación y la mejora continua, así como a fortalecer el vínculo entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.

El SGC basado en ISO 9001 brinda herramientas que dan una plataforma para garantizar que los productos y servicios se obtengan a través de un conjunto formalizado de procesos y procedimientos, y debe considerarse como la identificación de los elementos mínimos de un sistema de calidad. La buena aplicación de esta guía puede mejorar los sistemas, sin embargo, esto no significa necesariamente que se mejore la calidad (Nemavhola y Ramdass, 2018).

La definición común de sistemas de gestión de la calidad para la industria farmacéutica se deriva de las regulaciones clave que la FDA hace cumplir, como 21 CFR Parte 2117 (FDA, 2006a). Un sistema de gestión de la calidad generalmente consta de cuatro facetas

- Planificación de la calidad: proceso de traducir la política de la calidad en procesos, procedimientos e instrucciones para lograr objetivos y requisitos medibles.
- Aseguramiento de la calidad: actividades planificadas y metódicas ejecutadas como parte de un sistema de calidad para brindar confianza en que se están satisfaciendo los requisitos de calidad del proceso, producto o servicio.
- Control de calidad: acto de monitorear, evaluar y corregir un proceso, producto o servicio para garantizar que se cumplan los requisitos de calidad.
- Mejora de la calidad: proceso de análisis del desempeño y toma de acciones metódicas y sistémicas para mejorarlo. (FDA, 2006a)

La percepción de la calidad cambia con el tiempo. Con importantes transformaciones impulsadas por la globalización, el movimiento hacia una economía más orientada a los servicios, cadenas de suministro cada vez más complejas y la era digital, ISO tenía que garantizar que los requisitos de los sistemas de gestión de calidad ISO 9001, el estándar internacional, permanecieran actualizados y ajustados al negocio actual. Esto llevó a la revisión de la norma ISO 9001: 2015 publicada en septiembre de 2015, con el objetivo de

garantizar la flexibilidad para responder a los cambios rápidos y la complejidad de la dinámica empresarial, al tiempo que se asegura que las organizaciones que cumplen consistentemente con sus requisitos puedan entregar productos y servicios que satisfagan las necesidades y expectativas de los clientes y aborden los requisitos legales y reglamentarios pertinentes (Civaregna et al., 2019).

Según Sharma (2017), un SGC en la industria farmacéutica al menos debe garantizar los siguientes aspectos:

1. Establecer el sistema de calidad.
2. Auditar el cumplimiento del sistema de calidad.
3. Establecer procedimientos y especificaciones.
4. Establecer controles de fabricación.
5. Realizar pruebas o exámenes de laboratorio.
6. Para revisar y aprobar o rechazar todas las cosas CGMP.
7. Para asegurar la investigación de no conformidades.
8. Mantener informada a la dirección.
9. Describir responsabilidades por escrito.
10. Permanecer independiente.

La calidad es un concepto universal y es aplicado a productos, ya sea de uso doméstico, electrodomésticos, productos de cuidado personal, maquinaria comprada en el mercado, automóviles para uso personal o comercial, alimentos y productos alimenticios o medicamentos para consumo animal y humano. Nadie quiere comprometer la calidad de ningún artículo que utilice. Por lo tanto, la garantía de calidad es el proceso para garantizar la integridad de un producto y cumplir con el estándar para el uso previsto. Por su parte, el aseguramiento de la calidad es una obligación que se impone automáticamente al fabricante



de cualquier producto para asegurarse de que satisface las necesidades del usuario final, tanto calidad como seguridad, eficacia, fiabilidad, resistencia o durabilidad (Sharma, 2017).

Los medicamentos de mala calidad no solo son un peligro para la salud, sino una pérdida de dinero tanto para los gobiernos como para los consumidores individuales. Un medicamento de mala calidad puede contener tóxicos. Por lo que las sustancias a las que se ha añadido involuntariamente un medicamento que contiene poco o nada del ingrediente reivindicado no tendrán el efecto terapéutico deseado (Sharma, 2017).

## **2.2. Industria farmacéutica y sistemas de calidad**

La fabricación de medicamentos es compleja y debe poner atención a los procesos y sus etapas involucrados en la fabricación, ya que cualquier error puede resultar fatal para el producto terminado, afectando a pacientes y consumidores. Errores causados en la calidad de medicamentos presentan como consecuencia afectación directa en la salud pública, por ejemplo, los siguientes dos casos:

- En EE. UU., a Elixer de sulfanilamida (un producto farmacéutico) vendido como polvo, se le cambió un excipiente líquido por dietilenglicol, que es un anticongelante para aviones. Esto causó 107 muertes en 1937, debido a fallas renales. Las víctimas fueron principalmente niños. El fabricante pagó una multa de solo \$ 26 000 y este incidente condujo a la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938.
- En Haití, 1996, el jarabe pediátrico de paracetamol fue contaminado por el glicerol, el cual contenía 26% de dietilenglicol, provocó la muerte de 59 niños por insuficiencia renal aguda.

El sistema de calidad en la industria farmacéutica consiste en implementar el mejor Sistema de Gestión, ya sea implementando ISO 9001 o las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para productos farmacéuticos, a fin de tener la seguridad de que los productos farmacéuticos se producen y controlan de manera consistente de acuerdo con los estándares de calidad apropiados para su uso previsto y según lo requerido por autorización de mercadeo.

El estándar también se puede utilizar para la industria farmacéutica y su propósito en este caso será demostrar su capacidad para proporcionar un producto farmacéutico que cumpla con los requisitos reglamentarios y del cliente, y logre la satisfacción del cliente. Este propósito se logra evaluando y mejorando continuamente el sistema, en lugar del producto. Los requisitos de la norma están destinados a ser aplicables a todos los tipos y tamaños de organizaciones farmacéuticas.

Las Buenas Prácticas de Fabricación son la parte de la garantía de calidad que garantiza que los productos se produzcan y controlen de forma coherente según los estándares de calidad adecuados para el uso previsto y según lo requiera la autorización de comercialización. GMP se ocupa tanto de la producción como del control de calidad. Su objetivo principal es disminuir los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutica.

Dichos riesgos son esencialmente de dos tipos:

1. Contaminación cruzada (en particular de contaminantes inesperados).
2. Mezclas (confusión) causadas, por ejemplo, por la colocación de etiquetas falsas contenedores.

A primera vista, las buenas prácticas de fabricación y otros estándares pueden parecer redundantes y abrumadoras. Aunque las normas ISO 9001 siguen siendo la base de los sistemas de buena calidad y proporcionan métodos documentados para demostrar el valor a los clientes, las normas de calidad ISO son actualmente voluntarias y no existe ninguna ramificación o sanción por el incumplimiento de la norma, aparte del posible incumplimiento del contrato con un cliente o pérdida de negocio. Por el contrario, varias agencias gubernamentales, por ejemplo, la FDA de los EE. UU. y el HPFB de Canadá, pueden hacer cumplir, y de hecho lo hacen, las BPM, diferenciándolas de las normas ISO y aumentando su importancia relativa. Actualmente, se están produciendo tendencias similares con otros gobiernos de Europa y Asia.

ICH Q10 ofrece la descripción de un enfoque integral para un sistema de calidad farmacéutico eficaz que tiene como base los conceptos ISO, incluidas las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) relevantes y completa, ICH Q8 - Desarrollo farmacéutico e ICH Q9 - Gestión de riesgos de calidad. ICH Q10, el modelo para un sistema de calidad farmacéutica, se puede implementar a lo largo de los diferentes períodos del ciclo

de vida de un producto. Gran parte del contenido de ICH Q10 relevante para las áreas de fabricación se menciona expresamente, en la actualidad, en los requisitos regionales de GMP. ICH Q10 no está diseñado para crear nuevas expectativas más allá de los requisitos reglamentarios actuales. En consecuencia, el contenido de ICH Q10 que es adicional a los requisitos actuales de GMP es opcional (Lee y Khodabocus, 2009).

ICH Q10 muestra el interés de la industria y las autoridades reguladoras de proporcionar un sistema de calidad farmacéutica eficaz para mejorar la calidad y disponibilidad de productos farmacéuticos en todo el mundo en interés de la salud pública (Lee y Khodabocus, 2009).

La implementación de ICH Q10 durante todo el ciclo de vida del producto debería facilitar la innovación y la mejora continua, así como fortalecer el vínculo entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.

El ciclo de vida del producto generalmente incluye las siguientes actividades técnicas para productos nuevos y existentes (Lee y Khodabocus, 2009).

## **2.3. Herramientas de desempeño y calidad**

### **2.3.1. Gestión de riesgos de calidad**

Todos los productos y los procesos tienen un elemento de riesgo inherente. En una organización que tiene la intención de aplicar un enfoque de gestión de riesgos de calidad eficaz, se debe acordar una definición clara de lo que se considera “riesgo”, debido a la gran cantidad de partes interesadas en la industria farmacéutica y sus correspondientes intereses diversos (Haleem et al., 2015).

La Gestión de Riesgos de Calidad se define como un método para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad del fármaco (medicamento) a lo largo del ciclo de vida del producto, donde las decisiones pueden ocurrir en cualquier punto del proceso. En la directriz titulada *Seguridad en el uso de dispositivos médicos: incorporación de la ingeniería de factores humanos en la gestión de riesgos*, aclara cómo deben dirigirse los peligros relacionados con el uso de dispositivos médicos durante el desarrollo del dispositivo como parte del proceso de gestión de riesgos (Haleem et al., 2015).

### **2.3.2. Calidad por diseño**

ICH Q8 define el espacio de diseño a partir del concepto de que la calidad no se puede probar en el producto, sino que debe integrarse por diseño. Basado en el ICH Q8, que concierne al desarrollo farmacéutico con el objetivo de diseñar la calidad en los ingredientes, la formulación y el proceso de fabricación para brindar el rendimiento esperado del producto. El espacio de diseño lo presenta el solicitante y está sujeto a la evaluación y aprobación regulatoria (European Medicines Agency, 2015).

En estas situaciones, existen oportunidades para desarrollar enfoques regulatorios más flexibles. El diseño y la conducción de la investigación de desarrollo farmacéutico deben ser consistentes con su propósito científico previsto (European Medicines Agency, 2015).

### **2.3.3. Acción correctiva y acciones preventivas**

Las no conformidades del SGC y otras deficiencias del sistema, incluido el incumplimiento legal, deben analizarse para detectar patrones o tendencias. La identificación de tendencias permite al fabricante anticipar y prevenir problemas futuros (Haleem et al., 2015).

La organización debería centrarse en corregir y prevenir problemas. Por lo general, prevenir problemas es más económico que solucionarlos una vez que ocurren. La organización también debería empezar a pensar en los problemas como oportunidades para mejorar (Haleem et al., 2015).

El *análisis de la causa raíz* es un proceso mediante el cual el fabricante puede identificar causas y acciones preventivas. En general, los expertos de CAPA recomiendan la causa raíz. Las investigaciones siguen un proceso de cuatro pasos:

- Identifique el problema.
- Evaluar su magnitud, lo que incluye evaluar el riesgo. Investigar y asignar responsabilidades.
- Analizar y documentar la causa raíz del problema. (Haleem et al., 2015)

Por ejemplo, un nuevo sistema de seguimiento de acciones correctivas había ayudado a Alcon Laboratories Inc. a unir sus numerosos sistemas de acciones correctivas y preventivas en todo el mundo, lo que resultó en un tiempo de cierre más rápido de las

acciones correctivas, tanto el acceso como la velocidad a la información son mucho mayores y, finalmente, los profesionales de calidad pueden centrarse en cuestiones más importantes (Haleem et al., 2015).

#### **2.3.4. Análisis de capacidad de proceso**

La capacidad del proceso es la comparación de la *Voz del cliente* (VOC, por sus siglas en inglés) con la *Voz del proceso* (VOP, por sus siglas en inglés). El VOC, que se basa en los requisitos del cliente, se define por los límites de especificación del proceso, que son fijos, mientras que el VOP se define por límites de control, que se basan en datos de rendimiento y varían con el tiempo. Métricas como el índice de capacidad, Cp y Cpk, se desarrollaron hace varios años para calcular esta comparación entre los límites de control y especificación. Por su parte, el índice de capacidad es una relación que compara la dispersión del proceso con la dispersión de tolerancia y da como resultado un solo número. Es una herramienta de gestión que se utiliza para comparar el rendimiento del proceso (Haleem et al., 2015).

#### **2.3.5. Six Sigma**

Six Sigma se define como un proceso de negocio que permite a las empresas aumentar sus beneficios de forma espectacular al agilizar las operaciones, mejorar la calidad y eliminar defectos o errores en todo lo que hace una empresa. Puede ayudar a una organización a reducir los defectos y mejorar la rentabilidad utilizando varios principios básicos (Haleem et al., 2015).

El modelo DMAIC es el modelo genérico de la metodología Six Sigma. Es un acrónimo que significa: Definir, Medir, Analizar, Mejorar y Controlar. A veces, este modelo incluye reconocer como un elemento de conocimiento del modelo. Cada uno de los componentes aborda un aspecto diferente de la estrategia general de mejora y avance (Haleem et al., 2015).

Un ejemplo de las empresas farmacéuticas que adoptaron la metodología de Six Sigma es AstraZeneca, donde se capacitó al personal de operaciones y calidad para aplicar los principios DMAIC todos los días, para medir y mejorar el desempeño a través de la mejora continua interdisciplinaria. Hace dos años, en Westborough, Massachusetts, equipos de CI multifuncionales que incluían QA, ingeniería y operaciones aplicaron los principios de DMAIC para resolver un problema importante de capacidad para un producto clave. Los

equipos descubrieron procesos derrochadores, agregando efectivamente 20 millones de unidades adicionales de capacidad por año. Donde una inversión de capital de menos de \$ 100,000 condujo a \$ 60 millones a \$ 70 millones en ganancias de ingresos, sin contratar personal nuevo (Haleem et al., 2015).

### **2.3.6. Tecnologías analíticas de procesos**

Tecnologías analíticas de procesos (PAT) juegan un papel clave en la habilitación de la "calidad por diseño" y el aspecto científico de la fabricación. El objetivo principal de PAT es comprender y controlar el proceso de fabricación mediante la aplicación de métodos integrados de análisis químico, físico, microbiológico, matemático y de riesgo. PAT se ha aplicado en industrias no farmacéuticas durante muchos años, lo que ha generado ahorros de costos y eficiencias de fabricación (Haleem et al., 2015).

La implementación de la tecnología analítica de procesos (PAT) está aportando muchos beneficios y mejoras para muchos procesos farmacéuticos. Los beneficios son menores tiempos de ciclo de producción, mayor eficiencia de fabricación, menos rechazos y mayor tiempo de operación de producción (Haleem et al., 2015).

### **2.3.7. Manufactura esbelta (*Lean Manufacturing*)**

Los fabricantes japoneses que se reconstruyeron después de la Segunda Guerra Mundial, se enfrentaron a una disminución de los recursos humanos, materiales y financieros. Estas circunstancias llevaron al desarrollo de nuevas prácticas de fabricación a menor costo. Los primeros líderes japoneses, como Eiji Toyoda, Taiichi Ohno y Shingeo Shingo de Toyota Motor Company, desarrollaron un sistema de producción disciplinado y centrado en el proceso que ahora se conoce como el *sistema de producción Toyota* o *producción ajustada*. El objetivo de este sistema era minimizar el consumo de recursos que no agregaban valor a un producto. La manufactura esbelta consiste en eliminar el desperdicio en toda una empresa y enfocarse en el panorama general aprendiendo cómo hacer más con menos (Haleem et al, 2015).

Lean significa poner las cosas correctas, en el lugar correcto, en el momento correcto la primera vez, minimizando el desperdicio y estando abierto al cambio. Esto genera menos desperdicio, tiempo de diseño, capas organizativas y menos proveedores con más empoderamiento de los empleados; más flexibilidad y capacidad, productividad, más

satisfacción del cliente y, sin duda, más éxito competitivo a largo plazo. Los principios lean incorporados en el lugar de trabajo hoy pueden significar la supervivencia de la empresa en el futuro (Haleem et al., 2015).

Como ejemplo, en el laboratorio AstraZeneca; en lugar de sumergirse en Lean, la compañía lanzó una iniciativa limitada en sus instalaciones globales en 2002, que es Pull Manufacturing; Esta iniciativa requería que los equipos de fabricación de la empresa cambiaran su enfoque de la producción a la alineación y el servicio al cliente. Además, la iniciativa ha dado lugar a una reducción del tiempo de ciclo. En un caso, permitió que el tiempo de espera para un producto clave de \$ 1.5 mil millones por año se redujera en un 25% durante un período en el que la demanda del medicamento aumentaba en un 30% (Haleem et al., 2015).

### ***2.3.8. Gestión de calidad total***

La gestión de la calidad total (TQM) es un concepto más que una técnica. Es una filosofía que enfatiza una perspectiva sistemática, integrada y consistente que involucraría a todos y a todo en la organización. TQM es una filosofía de gestión que construye una organización de aprendizaje impulsada por el cliente que se dedica a la satisfacción total del cliente a través de la mejora continua en la eficacia y eficiencia de la organización y sus procesos correspondientes (Haleem et al., 2015)

La TQM es ampliamente conocida por mejorar la calidad y otros desempeños como la productividad, las ganancias, la participación de mercado y la ventaja competitiva de organizaciones de varios tipos (Haleem et al., 2015).

### ***2.3.9. Serie ISO***

Serie ISO 9000 se ocupa de la gestión de la calidad. Esto significa lo que la organización hace para aumentar la satisfacción del cliente mediante el cumplimiento de los requisitos reglamentarios y del cliente y la mejora continua de su desempeño (Haleem et al., 2015).

Específicamente la serie ISO 9000 y 14001, se enfocan en minimizar los efectos nocivos sobre el medio ambiente provocados por sus actividades. Además, lograr la mejora continua de su desempeño ambiental (Haleem et al., 2015). Por otro lado, ISO 17025

proporciona los requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración (Haleem et al., 2015).

### **2.3.10. HACCP**

La metodología de análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP) es un sistema de gestión de la seguridad mayormente utilizado en la industria alimentaria. Su principal objetivo es prevenir peligros conocidos y reducir los riesgos que causarán en puntos específicos de la cadena alimentaria (Haleem et al., 2015).

Los procedimientos, incluidas las BPM, abordan las condiciones operativas y proporcionan la base para el HACCP. HACCP es un método sistemático para la identificación, evaluación y control de peligros para la seguridad. Los peligros se clasifican como agentes u operaciones biológicos, químicos o físicos que pueden causar enfermedades o lesiones si no se controlan. En la fabricación de productos farmacéuticos, esto incluye la fabricación de determinados antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas u otros productos farmacéuticos de gran actividad. Junto con operaciones como el secado en lecho fluido y la granulación. El uso de disolventes (soluciones) inflamables y determinadas operaciones de laboratorio también pueden producir peligros (Haleem et al., 2015).

El sistema HACCP se basa en siete principios:

- Realice un análisis de peligros.
- Determinar los puntos críticos de control (PCC).
- Establecer niveles objetivo y límites críticos.
- Establecer un sistema para monitorear los PCC.
- Establecer la acción correctiva a tomar cuando se indica que un PCC en particular no está bajo control.
- Establecer procedimientos para verificar que el sistema HACCP está funcionando con eficacia.
- Establecer documentación sobre todos los procedimientos y mantener registros adecuados a estos principios y su aplicación. (Haleem et al., 2015)



## 2.4. Costo de calidad

El paradigma de la gestión de la calidad ha visto medidas drásticas en el mundo empresarial. Hay dos razones predominantes para esta aceptación: la necesidad de satisfacer al cliente y el cumplimiento de los requisitos de la cadena de suministro. Para cumplir con estos requisitos, la industria está obligada a aceptar estos estándares. Existe una creciente evidencia de que dicha adopción de estándares permite la evaluación efectiva del flujo de valor mediante la eliminación de todas las actividades sin valor agregado a través de la gestión de procesos, lo que permite la optimización de procesos. Sin embargo, los costos de implementación son exorbitantes y reducen los beneficios en el ahorro de costos, dejando a los ejecutivos descontentos (Nemavhola y Ramdass, 2018).

El costo de la calidad es un concepto que probablemente ha existido desde que el primer hombre de las cavernas descubrió que su lanza se rompió justo antes de que el tigre se abalanzara. El conocimiento de estos costos ha evolucionado enormemente a lo largo de los años, impulsado por ejemplos de costos eliminados y las asombrosas ganancias obtenidas a través de la calidad estadística continua, la mejora de la calidad del control, la reingeniería o, más recientemente, las iniciativas Lean y Six Sigma. Las millones de reducciones de costos y los ahorros sustanciales logrados por estas actividades han refinado el pensamiento sobre las oportunidades en la gestión del costo de la calidad (Schiffauerova y Thomson, 2006).

Durante muchos años, la gente discutió sobre si se debería discutir el costo de la calidad o el costo de la mala calidad. La mayoría de estos argumentos fueron resueltos hace muchos años con su clara explicación de la diferencia entre características y fallas. Agregar funciones a un producto o servicio casi siempre agrega costos. En esta definición de calidad, una mayor calidad significa mayores costos. Las fallas casi siempre cuestan mucho más a la organización que su prevención; esta mala calidad es donde muchas organizaciones encontraron grandes oportunidades para obtener grandes retornos de inversión. La reducción de fallas casi siempre reduce los costos (Schiffauerova y Thomson, 2006).

Pero para una comprensión completa de los costos del negocio, es necesario considerar ambos. Las características suelen ser una decisión del mercado. Si el cliente está dispuesto a pagar más por el aire acondicionado y un excelente sistema de sonido en un automóvil que el costo de proporcionarlos, se ha tomado una buena decisión para mejorar la

calidad. Si se ofrecen características que agregan más costos de los que el cliente ve como valor, se ha tomado una mala decisión. Si faltan características que el cliente considera absolutamente necesarias y se niega a comprar el producto o servicio, ha tomado una decisión aún peor y la organización ha incurrido en un costo enorme debido a nuestra mala calidad. Es difícil imaginar que se venda un televisor sin un dispositivo de control remoto. Esto señala una de las dificultades de la calidad de las funciones. Muchas características que agregan valor y aumentan el mercado pronto se convierten en características estándar necesarias.

Durante muchos años se tuvo una visión limitada del costo de la calidad. Se definió como cuatro áreas que eran razonablemente fáciles de medir: costos de prevención, costos de tasación, costos de fallas internas y costos de fallas externas.

Prevención de costos: estos costos suelen ser objeto de mucho debate y confusión. Mucha gente incluiría una serie de actividades de diseño, modelado de confiabilidad, pruebas de prototipos, pruebas piloto y otros costos como prevención. Otros los denominan costos estándar de diseño y desarrollo, y solo incluyen las actividades del departamento de calidad en estos costos. Algunas empresas no incluyen estas actividades en absoluto y solo se enfocan en los costos de evaluación y falla.

Los costos de tasación: también se miden de manera diferente en las organizaciones. Algunas organizaciones incluyen todos los costos de verificación, inspección, medición, prueba, pruebas de campo, auditoría y otros costos de evaluación, sin importar dónde se hagan o quién los haga. Muchos de estos costos se atribuyen a parte del tiempo de los trabajadores de montaje, supervisores, envasadores e incluso equipos de prueba automatizados. Otras empresas simplemente cuentan los costos de las personas asignadas a los departamentos de calidad y su equipo, espacio y otros costos. También existe incertidumbre sobre qué costos deben incluirse. Si las pruebas son requeridas por el cliente, las agencias reguladoras u otros, ¿son estos realmente los costos de calidad o los costos de venta del producto? La mayoría de las empresas incluyen todos estos costos en su definición de costos de tasación.

Costos de fallas internas: estos costos incluyen todos los costos incurridos durante la producción del producto o servicio antes de la entrega al cliente. Por lo tanto, se cuentan todos los reprocesos, el tiempo de inactividad de la máquina, las demoras, los desperdicios,

el análisis de fallas, las reparaciones, las nuevas pruebas, los cuellos de botella, los inventarios excesivos de trabajo en proceso, las reuniones de revisión y las piezas de repuesto.

Costos de fallas externas: estos son los costos incurridos después de que el producto o servicio se entrega al cliente. Los bienes devueltos, los costos de garantía, los costos de reparación, los inventarios de piezas que se guardan para realizar las reparaciones, el personal de servicio, los reembolsos, el manejo de quejas, las multas, las sanciones, la pérdida de ingresos y la mala voluntad se cuentan en los costos de fallas externas.

También se ha pensado durante muchos años que es posible encontrar el “nivel de calidad óptimo”. Este nivel teórico sería exactamente donde los costos de prevenir defectos fueran iguales al costo de estos defectos. Hubo muchos problemas con el nivel de calidad óptimo. La suposición subyacente era errónea. Se asumió que los defectos solo podrían eliminarse aumentando los costos: más evaluación o piezas de mayor calidad o un ensamblaje más cuidadoso. Por lo tanto, a medida que se mejoraron los niveles de calidad, los costos necesariamente aumentaron. Pero hay muchas formas de mejorar la calidad. Un equipo de prueba automatizado puede ser más económico y mucho más efectivo que la inspección por parte de los operadores, lo que reduce los costos de inspección y mejora la calidad. El control estadístico del proceso, la prueba de errores y otros métodos pueden eliminar defectos y reducir los costos internos. Nuevamente, se mejora la calidad y se reducen los costos. Mejores diseños o piezas de proveedores de mayor calidad y menor costo también pueden cambiar la curva (Firescu y Popescu, 2015).

Hay muchos otros problemas con este modelo. La calidad es dinámica. Los costos de los defectos hoy en día pueden ser mucho más altos que hace unos años, debido a sistemas más complejos, demandas de los clientes o costos de reparación. La calidad es relativa. Un nivel de calidad óptimo calculado por la organización productora puede ser peor que lo que ofrece un competidor a un precio incluso mejor. Se puede perder participación de mercado o todo el mercado cambiando drásticamente los cálculos de costos. Continuamente se están desarrollando nuevos métodos para verificar y asegurar la calidad, cambiando las curvas de costos mucho más rápido de lo que se cambia el modelo y cálculos (Firescu y Popescu, 2015).

Costos ocultos de calidad: estos costos de calidad se han ocultado en los métodos contables habituales o no han sido definidos como costos de calidad por la organización. Los costos de fallas en operaciones no manufactureras (servicio, trabajo administrativo, ventas, legal, *marketing* y distribución) a menudo están bien escondidos. Muchas empresas utilizan la analogía del iceberg para mostrar esto, los costos de calidad tradicionales son medidos y visibles, pero debajo de la superficie del agua se esconden muchos otros costos de calidad.

Costos ocultos: los mayores costos ocultos de la calidad son el trabajo sin valor agregado. Son procesos de trabajo que se hacen sin pensar, normalmente porque siempre se han hecho así.

Costos tradicionales de calidad: estos son los costos descritos anteriormente. Estos costos a menudo solo incluyen los problemas esporádicos que interrumpen las operaciones o son medidos por el sistema de contabilidad tradicional de la empresa. Los problemas crónicos, que a menudo se piensa que son los costos normales de hacer negocios, no se miden y no se consideran oportunidades de mejora.

Costos pérdida ingresos: otro costo de calidad es la pérdida de ingresos debido a la mala calidad o la reputación de mala calidad. Los clientes pueden percibir problemas de calidad y no comprar, o comprar y devolver el producto debido a problemas. Los clientes pueden exigir la devolución de su dinero por servicios que no tienen el nivel de calidad que esperaban. Las empresas pueden reembolsar voluntariamente parte o la totalidad del precio de compra debido a fallas del producto o servicio. Los clientes pueden cambiar la lealtad a la marca y cambiar a un producto de la competencia, lo que crea pérdidas de ingresos a largo plazo de forma permanente. Los clientes pueden contarles a muchos otros sobre su insatisfacción que les lleva a una pérdida de ingresos aún mayor (Teli et al., 2017).

Costos de calidad de clientes: las empresas líderes ahora están comenzando a comprender que los costos de la calidad se extienden más allá de sus propios costos hasta los costos que soportan los clientes. La falla de un producto puede estar totalmente cubierta por una garantía, pero el cliente tiene otros costos debido al tiempo perdido, la indisponibilidad del producto y otros costos. Los clientes comerciales pueden perder tiempo, producción e incluso a sus clientes debido a fallas de componentes, productos o servicios que han comprado. Los clientes sofisticados ahora están pensando en términos de costos totales del ciclo de vida y fallas de productos, tiempo perdido, inventarios adicionales,

demoras y otros costos que se consideran además del precio inicial al tomar sus decisiones de compra. Los clientes que esperan durante horas en los consultorios del dentista o médico o en las salas de emergencia, o que se les pone en espera en el teléfono durante muchos minutos, o que esperan horas en casa para las entregas, están cambiando de proveedor de servicios (Teli et al., 2017).

Costos de la comunidad: estos son los costos para la comunidad en general. Algunos de estos son obvios: derrames de petroleros en Alaska, efectos secundarios desastrosos de las drogas, accidentes en plantas de energía nuclear. Otros costos son más difíciles de medir, pero ahora se está comenzando a ser más sofisticados en la estimación de costos ambientales, costos de seguridad, pérdidas de tiempo, costos de seguridad y otros costos incurridos por diversas fallas de calidad. A veces, estos costos se recuperan parcialmente a través de multas, juicios y otros medios, pero generalmente son asumidos por la sociedad en su conjunto o pagados indirectamente mediante impuestos más altos, tarifas regulatorias u otros medios. Esta nueva comprensión de los costos de la calidad incluye los costos de los productores, los costos de los clientes y los costos para la sociedad en general durante todo el ciclo de vida del producto.

## **2.5. Evaluación de riesgos**

La industria farmacéutica se ha esforzado por adaptarse rápidamente a las innovaciones en los últimos años y ha sido testigo de importantes mejoras en términos de información de productos, sistemas de gestión de calidad y gestión de riesgos. Como resultado, se desarrollan herramientas de producción modernas para respaldar la calidad de fabricación. Estas nuevas herramientas ayudan a las empresas fabricantes a identificar, analizar y prevenir problemas, así como a mejorar los procesos de fabricación.

Como se define en la guía Q8 de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), QbD es un enfoque de desarrollo de producto sistemático que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión del producto y proceso basado en la ciencia de la firma y la gestión de riesgos de calidad (Blanton G, Moore J, 2014).

### **2.5.1. Enfoque basado en el riesgo**

La adopción de la orientación basada en el riesgo por parte de la FDA es el aspecto más importante del BPM del siglo XXI. La FDA ha llevado a cabo un estudio piloto en 2005

que incluye un modelo de clasificación de riesgo. El modelo se basa en una evaluación de riesgos jerárquica y un método de filtrado de estos, así como un potencial de riesgo del sitio calcula el riesgo del sitio en función de los potenciales ponderados para cada uno de los tres componentes de alto nivel del riesgo del sitio, como producto, instalación y proceso. El potencial de riesgo para estos tres componentes de alto nivel es una función de los factores de riesgo seleccionados relevantes. Se ha definido un conjunto de subcategorías para cada componente de alto nivel y cada subcategoría comprende diferentes factores de riesgo.

Las renovaciones de los modelos de calificación de riesgo se llevan a cabo estableciendo una correlación entre las actividades de control de los potenciales de riesgo proyectados y los datos recopilados; y ordenando las ponderaciones de los factores de riesgo (Aksu B, Yegen G, 2014).

Dado que el proceso de fabricación de la sustancia farmacéutica normalmente implica un proceso sintético de varios pasos, a su vez, se pueden identificar los atributos de calidad de los intermedios sintéticos que tienen potencial para afectar la sustancia farmacéutica. Cada uno de estos productos farmacéuticos, excipientes, sustancias farmacéuticas y productos intermedios debe controlarse dentro de límites definidos para garantizar la calidad del producto (Buket y Yegen, 2019).

Con estos objetivos de calidad, se debe desarrollar una estrategia de control para garantizar que se cumplan los objetivos. Esta estrategia de control puede consistir en:

- Controles procesales: definición de pasos procesales y su orden.
- Requisitos técnicos: límites definidos en las instalaciones y equipos utilizados.
- Controles paramétricos: límites en los parámetros del proceso.
- Controles en proceso (IPC): análisis de los flujos de proceso contra los límites de control, con una ruta de falla (procedimiento) que se ocupa de los modos de falla.
- Ensayo analítico y especificaciones tanto de insumos como de productos aislados.

Para comprender qué aspectos del proceso requieren control, el proceso debe someterse, como se describe en ICH Q8, una evaluación sistemática que incluye la

evaluación de riesgos se utiliza para distinguir entre los aspectos del proceso y los materiales de entrada que presentan un riesgo bajo para la calidad de aquellos que presentan un riesgo moderado o alto. Por lo tanto, la evaluación de riesgos se puede utilizar para enfocar el desarrollo de la estrategia de control solo en aquellos aspectos con un potencial significativo para impactar la calidad. La definición que indica ICH Q9 sobre evaluación de riesgos menciona la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de ese daño, la evaluación del riesgo como la identificación de los peligros, el análisis y la evaluación de los riesgos asociados con la exposición a esos peligros (European Medicines Agency, 2015).

Las preguntas fundamentales que se relacionan con la evaluación de riesgos incluyen, por tanto, las siguientes:

- ¿Qué puede salir mal?
- ¿Cuál es la probabilidad de que algo salga mal?
- ¿Cuáles son las consecuencias?

Estas tres preguntas son abordadas por los procesos de QRA a través de la identificación de los modos de falla que pueden causar daño, la estimación de la probabilidad de ocurrencia del modo de falla y un análisis de la severidad del resultado. Las herramientas utilizadas, el nivel de esfuerzo, así como la formalidad y extensión de la documentación del proceso pueden variar con la etapa de desarrollo, pero deben ser proporcionales al nivel de riesgo. Diferentes empresas pueden utilizar distintas herramientas y estrategias, pero hay muchos enfoques que son comunes en toda la industria (Braem y Turner, 2019).

Es importante apreciar que la evaluación de riesgos no es un evento único, sino un proceso continuo de identificación, evaluación, mitigación y reevaluación impulsado por un mayor conocimiento y experiencia. La eficacia del proceso de gestión de riesgos depende de que las personas adecuadas contribuyan con datos y conocimientos suficientes del proceso que se está revisando y un proceso de evaluación de riesgos bien definido (Braem y Turner, 2019).

Un programa de gestión de riesgos comienza con la identificación de los posibles riesgos asociados con un producto o con el proceso utilizado para desarrollar, fabricar y

distribuir el producto. Una gestión de riesgos de calidad eficaz garantiza al paciente la alta calidad del producto farmacéutico. Además, la gestión de riesgos de calidad mejora la toma de decisiones si surge un problema de calidad. Debería incluir procesos sistémicos designados para coordinar, facilitar y mejorar la toma de decisiones basada en la ciencia con respecto al riesgo (Bhattacharya, 2015).

La FDA define una Gestión de Riesgos como un programa de seguridad estratégico diseñado para disminuir el riesgo del producto mediante el uso de una o más intervenciones o herramientas. Así mismo, la FDA propone que: el patrocinador de cada producto presentado para aprobación considera cómo minimizar los riesgos del uso del producto. La planificación de la gestión de riesgos generalmente abarca todos los esfuerzos de un patrocinador para minimizar el riesgo del uso de su producto y puede incluir el etiquetado del producto, la evaluación de riesgos, la farmacovigilancia y estudios o intervenciones especiales.

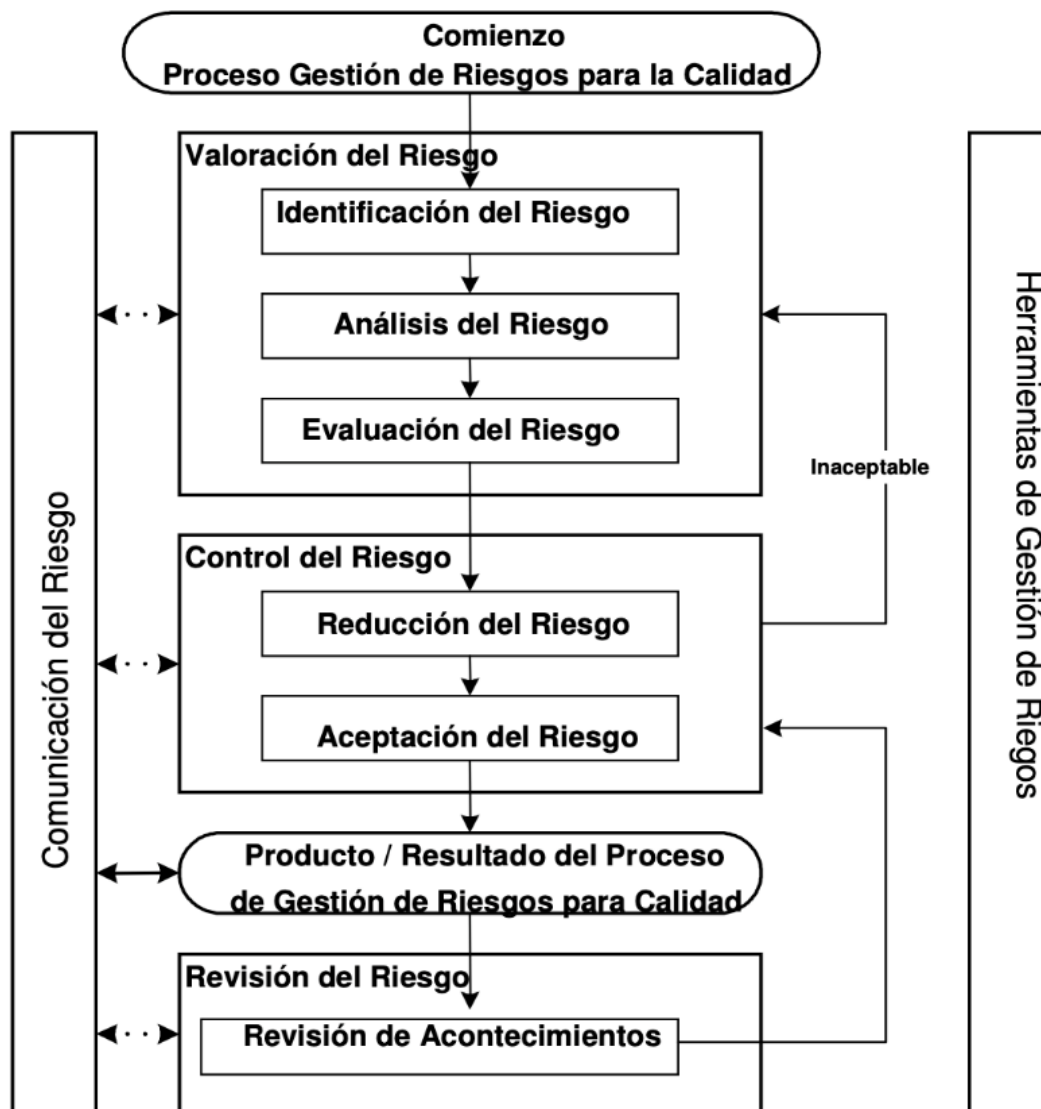
La FDA espera que la gestión de riesgos siga un proceso básico de:

1. Conocer e interpretar los beneficios y riesgos de un producto.
2. Diseñar e implementar intervenciones para minimizar los riesgos de un producto.
3. Evaluar las intervenciones a la luz de los nuevos conocimientos adquiridos a lo largo del tiempo.
4. Revisar las intervenciones cuando sea apropiado.

El proceso de desarrollo de evaluación de riesgos se describe en la figura 5. A continuación, se detallan las etapas de decisión:



*Figura 4. Visión general del proceso de gestión de riesgos para la calidad.*



*Fuente: Adaptado de ICH-Q9 (2005).*

**Identificación de riesgos.** Es un uso sistemático de información para identificar peligros que se refieren a la pregunta de riesgo o descripción del problema. La información puede incluir datos históricos, análisis teóricos, opiniones informadas y las preocupaciones de las partes interesadas. La identificación de riesgos aborda la pregunta: “¿Qué podría salir mal?”, incluida la identificación de las posibles consecuencias. Esto proporciona la base para otros pasos en el proceso de gestión de riesgos de calidad (Braem y Turner, 2019).

**Análisis de riesgo.** Es la estimación del riesgo asociado con los peligros identificados. Es el proceso cualitativo o cuantitativo de vincular la probabilidad de ocurrencia y la gravedad de los daños. En algunas herramientas de gestión de riesgos, la capacidad de detectar el daño (detectabilidad) también influye en la estimación del riesgo. Además, la evaluación de riesgos compara el riesgo identificado y analizado con los criterios de riesgo dados. Las evaluaciones de riesgo consideran la solidez de la evidencia para las tres preguntas fundamentales (Even, 2016).

Al realizar una evaluación de riesgos eficaz, la solidez del conjunto de datos es importante porque determina la calidad del resultado. Revelar suposiciones y fuentes razonables de incertidumbre aumentará la confianza en este resultado o ayudará a identificar sus limitaciones. A su vez, la incertidumbre se debe a la combinación de un conocimiento incompleto sobre un proceso y su variabilidad esperada o inesperada. Las fuentes típicas de incertidumbre incluyen brechas en el conocimiento de la ciencia farmacéutica y comprensión de procesos, fuentes de daño (por ejemplo, modos de falla de un proceso, fuentes de variabilidad) y probabilidad de detección de problemas (Zhu et al., 2019).

**Resultado de una evaluación de riesgos.** Es una estimación cuantitativa del riesgo o una descripción cualitativa de una gama de riesgos. Cuando el riesgo se expresa cuantitativamente, se utiliza una probabilidad numérica. Alternativamente, el riesgo puede expresarse utilizando descriptores cualitativos, como “alto”, “medio” o “bajo”, que deben definirse con el mayor detalle posible. A veces, se utiliza una “puntuación de riesgo” para definir mejor los descriptores en la clasificación de riesgo. En las evaluaciones cuantitativas de riesgo, una estimación de riesgo proporciona la probabilidad de una consecuencia específica, dado un conjunto de circunstancias generadoras de riesgo. Por lo tanto, la estimación cuantitativa del riesgo es útil para una consecuencia particular a la vez. Alternativamente, algunas herramientas de gestión de riesgos utilizan una medida de riesgo

relativo para combinar múltiples niveles de gravedad y probabilidad en una estimación general del riesgo relativo. Los pasos intermedios dentro de un proceso de puntuación a veces pueden emplear una estimación cuantitativa del riesgo (ICHQ9, 2005).

Para que la valoración del riesgo sea eficaz, la robustez de los datos es importante porque determina la calidad del resultado. El conocer los distintos supuestos y las fuentes de incertidumbre aumenta la confianza en el resultado o ayuda a identificar las limitaciones. La incertidumbre se debe a la combinación de un conocimiento incompleto del proceso y su variabilidad, esperada o no.

Según García y Salazar (2005), el resultado de la valoración del riesgo es bien una estimación cuantitativa del mismo o una descripción cualitativa de un rango del riesgo. Cuando el riesgo se expresa cuantitativamente, se emplea una probabilidad numérica. De forma alternativa, el riesgo se puede expresar utilizando descriptores cualitativos, tales como “alto”, “medio” o “bajo”, debiendo definirlos de la forma más detallada posible. A veces, se emplea un “sistema de puntuación del riesgo” para definir los descriptores en un *ranking* de riesgos. En las valoraciones de riesgos cuantitativas, la estimación del riesgo proporciona la probabilidad de una consecuencia específica, una vez dado un conjunto de circunstancias generadoras de riesgos. Por lo tanto, la estimación cuantitativa de un riesgo es útil para una consecuencia particular en un momento dado.

De forma alternativa, algunas herramientas para la gestión de riesgos utilizan una medida relativa del riesgo que combina varios niveles de gravedad y probabilidad en una estimación global del riesgo relativo. Los pasos intermedios en un proceso de puntuación pueden a veces utilizar una estimación cuantitativa del riesgo (García y Salazar, 2005).

**Control del riesgo.** Incluye la toma de decisiones para reducir o aceptar riesgos. El objetivo del control del riesgo es reducir el riesgo hasta un nivel aceptable. El esfuerzo que se realice para el control del riesgo ha de ser proporcional a la importancia de este. Quienes toman las decisiones podrían emplear métodos alternativos tales como el análisis de coste-beneficio para desarrollar un nivel óptimo de control del riesgo (Organización Internacional de Normalización [ISO], 2018).

El control del riesgo puede centrarse en las siguientes preguntas:

- ¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?

- ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?
- ¿Cuál es el balance adecuado entre beneficios, riesgos y recursos?
- ¿Se introducen nuevos riesgos al controlar los riesgos identificados?

**Reducción del riesgo.** Se basa en procesos que mitigan o evitan un riesgo para la calidad cuando este excede de un nivel (aceptable) específico. La reducción del riesgo puede comprender acciones que mitigan la gravedad y probabilidad del daño. También pueden emplearse como parte de la estrategia de control del riesgo procesos que mejoren la capacidad de detección de los peligros y de los riesgos para la calidad. La implantación de medidas para la reducción de riesgos puede introducir en el sistema nuevos riesgos o aumentar la importancia de otros existentes. De ahí que sea adecuado volver a la valoración del riesgo para identificar y valorar cualquier posible cambio en el riesgo una vez implantado el proceso de reducción de este (ISO, 2018).

**Aceptación del riesgo.** Es la decisión de asumir el riesgo. La aceptación del riesgo puede ser una decisión formal en la que se asume el riesgo residual, o bien, puede ser una decisión pasiva en la que los riesgos residuales no se especifican. En algunos casos, ni siquiera el mejor proceso de gestión de riesgos para la calidad podría eliminar totalmente el riesgo. En estos casos, se podría aceptar que se ha aplicado una estrategia adecuada para gestionar el riesgo para la calidad y que este se ha reducido hasta un determinado nivel (aceptable) específico. Dicho nivel dependerá de distintos parámetros y deberá determinarse según el caso (FDA, 2006b).

**Comunicación del riesgo.** Consiste en el intercambio de información sobre el riesgo y su gestión entre quienes toman las decisiones y otras partes. La comunicación puede hacerse en cualquier punto del proceso de gestión de riesgos (ver en la figura 5 las flechas discontinuas). Los resultados de dicho proceso deben comunicarse y documentarse de forma adecuada (ver en la figura 5 las flechas continuas). Las comunicaciones pueden hacerse entre las distintas partes interesadas, por ejemplo, reguladores e industria, industria y pacientes, personas dentro de una compañía, industria y autoridad reguladora, etc. La información que se transmita puede ser la existencia, naturaleza, forma, probabilidad, gravedad, grado de

aceptación, control, tratamiento, capacidad de detección u otros aspectos relativos a los riesgos para la calidad (Lang et al., 2001).

La comunicación no tiene por qué realizarse para todas y cada una de las aceptaciones de un riesgo. La comunicación entre la industria y las autoridades reguladoras sobre las decisiones en la gestión de riesgos para la calidad podrían realizarse a través de los canales especificados en la legislación y en las directrices.

La gestión del riesgo debe ser algo continuo en el proceso de gestión de calidad. Debe implantarse un mecanismo para revisar y controlar los acontecimientos.

Los resultados del proceso de gestión del riesgo deben revisarse teniendo en cuenta nuevos conocimientos y la experiencia. Una vez que se haya iniciado un proceso de gestión de riesgos para la calidad, este ha de seguir utilizándose sobre los sucesos que podrían tener un impacto sobre la decisión original adoptada, tanto si dichos sucesos estaban planeados (por ejemplo, resultados tras la revisión de productos, inspecciones, auditorías, control de cambios) como si no (por ejemplo, retiradas, causas encontradas tras las investigaciones de fallos). La frecuencia de la revisión dependerá del nivel del riesgo. La revisión del riesgo podría incluir una reconsideración de las decisiones adoptadas para la aceptación de este (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2014).

## 2.6. Herramientas de evaluación de riesgos

Para tomar decisiones basadas en riesgos, es esencial un enfoque sistemático. La directriz ICH Q9, Gestión de Riesgos de Calidad, proporciona una estructura para iniciar y seguir un proceso de gestión de riesgos. El cuadro 1 muestra los métodos que se utilizan ampliamente en la industria en esta gestión y se describe cada uno.

*Cuadro 1. Herramientas de evaluación de riesgos utilizadas en procesos*

Herramienta	Aplicación
Métodos para la gestión básica de riesgos	Organización de datos para facilitar la toma de decisiones en las áreas de 1. Investigación de fallas. 2. Análisis de causa raíz.
Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA)	Equipos e instalaciones que intervienen en la fabricación.

Herramienta	Aplicación
Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (FMECA).	Riesgos asociados al proceso de fabricación.
Análisis por Árbol de Fallos (FTA).	Análisis de causa raíz e investigaciones de fallas.
Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HAPCC).	Monitorización de puntos críticos no solo en el proceso de fabricación, sino también en otras fases del ciclo de vida.
Análisis de Peligros de Operatividad (HAZOP).	Procesos de fabricación, evaluando riesgos de seguridad de procesos.
Análisis Preliminar de Peligros (PHA)	Analizar los sistemas existentes o priorizar los peligros y de uso común al principio del desarrollo.
Clasificación y filtración de los riesgos.	Priorizar los sitios de fabricación para inspección / auditoría por parte de los reguladores o la industria, para evaluar los riesgos evaluados cuantitativa y cualitativamente dentro del mismo marco organizacional.
Herramientas estadísticas de apoyo.	Evaluación de datos.

*Fuente: Bhattacharya (2015).*

La industria farmacéutica y los reguladores pueden, además, evaluar y gestionar los riesgos utilizando herramientas de gestión del riesgo reconocidas o procedimientos internos (por ejemplo, procedimientos normalizados de trabajo). A continuación, se muestra una lista de algunas de estas herramientas:

**Métodos para la gestión básica de riesgos.** Por ejemplo, diagramas de flujo, hojas de control. Algunas de las técnicas sencillas que comúnmente se utilizan para estructurar la gestión de riesgos mediante la organización de datos, facilitando la toma de decisiones son: diagramas de flujo, listados de verificación, diagramas de procesos, diagramas de

causa/efecto (también denominados diagramas de Ishikawa o diagramas de espina de pescado) (Sandle, 2012).

**Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA).** Es un método que se emplea para evaluar los fallos que pueden acontecer en un proceso y sus probables consecuencias en los resultados o en el comportamiento de los productos. Una vez que se identifican los modos de fallos, la reducción de riesgos se utiliza para eliminar, contener, reducir o controlar dichos fallos potenciales. El AMFE se basa en el conocimiento del producto y del proceso. De forma metódica, el AMFE analiza procesos complejos y los convierte en pasos manejables. Se trata de una poderosa herramienta útil para identificar los fallos más importantes que pueden acontecer, los factores causantes de estos fallos y sus posibles repercusiones. El FMEA puede utilizarse para priorizar los riesgos y monitorizar la eficacia de las actividades de control de riesgos. Además, puede aplicarse a equipos e instalaciones, y podría utilizarse para analizar una determinada operación de fabricación y su efecto en el producto o proceso. Identifica los elementos/operaciones del sistema que lo hacen vulnerable. Los datos y resultados del FMEA pueden utilizarse como base para el diseño, posteriores análisis o para orientar la utilización de recursos (Spreafico et al., 2017).

**Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (FMECA).** El FMECA podría ampliarse introduciendo una investigación sobre el grado de importancia de las consecuencias de los fallos, la posibilidad de ocurrir y su detectabilidad, convirtiéndose entonces en un análisis modal de fallos, efectos y su criticidad, FMECA (ver IEC 60812) - en inglés FMECA. Para que este tipo de análisis pueda llevarse a cabo, deben establecerse las especificaciones del producto o proceso. El FMECA permite identificar los puntos en que la adopción de acciones preventivas adicionales, resulta apropiada para minimizar los riesgos (Spreafico et al., 2017).

**Análisis por Árbol de Fallos (FTA).** Es un método de análisis que parte de la asunción previa de un fallo en el funcionamiento de un proceso o producto. Esta herramienta evalúa uno por uno los fallos de un sistema (o subsistema), pero puede combinar múltiples causas de fallo mediante la identificación de cadenas causales. Los resultados se representan de manera gráfica en forma de árbol de fallos. Para cada nivel en el árbol, las combinaciones de las situaciones que pueden dar lugar a la producción del fallo se describen con “operadores

lógicos” (y, o, etc.). El FTA se basa en el conocimiento de proceso por parte de los expertos para identificar los factores causales (Peeters et al., 2018).

**Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HAPCC).** Está basado en una teoría que asume que las situaciones de riesgo están causadas por desviaciones en el diseño o en el funcionamiento. Se trata de una técnica de lluvia de ideas sistemática para identificar los peligros utilizando las llamadas “palabras guía”. Estas “palabras guía” (ej. No, más, distinta a, parte de, etc.) se aplican a los parámetros relevantes (ej. contaminación, temperatura) para ayudar a identificar potenciales desviaciones del uso normal o de las intenciones del diseño. Por lo general, en este tipo de análisis participan personas con experiencia en el diseño del producto o proceso y su aplicación (Trafialek y Kolanowski, 2014).

**Análisis de Peligros de Operatividad (HAZOP).** Está basado en una teoría que asume que las situaciones de riesgo están causadas por desviaciones en el diseño o en el funcionamiento. Se trata de una técnica de lluvia de ideas sistemática para identificar los peligros utilizando las llamadas “palabras guía”. Estas “palabras guía” (ej. No, más, distinta a, parte de, etc.) se aplican a los parámetros relevantes (ej. contaminación, temperatura) para ayudar a identificar potenciales desviaciones del uso normal o de las intenciones del diseño. Por lo general, en este tipo de análisis participan personas con experiencia en el diseño del producto o proceso y su aplicación (Elder et al., 2017).

**Análisis Preliminar de Peligros (PHA).** Es una herramienta de análisis basada en la aplicación de la experiencia previa o en el conocimiento de un peligro o fallo, con el fin de identificar futuros peligros, situaciones de riesgo y sucesos que pueden causar daños, así como para estimar la probabilidad de que ocurran para una actividad, instalación, producto o sistema dado. La herramienta consiste en: 1) la identificación de las posibilidades de que ocurra el acontecimiento de riesgo, 2) la evaluación cualitativa del alcance del posible daño o afectación a la salud que podría derivarse del mismo, 3) una clasificación relativa del riesgo utilizando una combinación de severidad y probabilidad de ocurrencia, y 4) la identificación de las posibles medidas correctivas (Srvaya et al., 2017).

**Clasificación y filtración de los riesgos.** La clasificación y la filtración de riesgos es una herramienta que sirve para la comparación y la clasificación de los riesgos. La clasificación de riesgos en sistemas complejos requiere la evaluación de múltiples y diversos



factores cualitativos y cuantitativos para cada uno. Esta herramienta implica dividir una pregunta básica sobre el riesgo en tantos componentes como sea necesario para determinar los factores involucrados en dicho riesgo. Estos factores se combinan dando lugar a una puntuación relativa única que puede ser utilizada posteriormente para la clasificación de riesgos. Los “filtros” en la forma de factores de peso o puntos de corte para las puntuaciones de riesgo pueden ser utilizados para poner a escala o adecuar la clasificación de los riesgos a los objetivos de la gerencia o de políticas (European Medicines Agency, 2015).

**Herramientas estadísticas de apoyo.** Las herramientas estadísticas pueden dar apoyo y facilitar la gestión de riesgos para la calidad. Permiten evaluar de forma efectiva los datos, ayudan en la determinación del significado de los grupos de datos y facilitan la toma de decisiones de forma más fiable. A continuación, se incluye una lista de las principales herramientas estadísticas utilizadas comúnmente en la industria farmacéutica:

- Diagramas de control.
- Diagramas de control de aceptación (verISO7966).
- Diagramas de control con media aritmética y límites de alarma (verISO7873).
- Diagramas de sumas acumuladas (verISO7871).
- Gráficos de control de Shewart (verISO8258).
- Media móvil ponderada.
- Diseño de experimentos.
- Histogramas.
- Gráficas de Pareto.
- Análisis de la capacidad de los procesos. (Elder, y Teasdale, 2017).

Podría ser apropiado adaptar estas herramientas para utilizarlas en áreas específicas de la calidad de medicamentos y sustancias medicinales. Los métodos para la gestión de riesgos pueden utilizarse en combinación con las herramientas estadísticas (por ejemplo,

evaluación de la probabilidad de un riesgo). Esta combinación proporciona una flexibilidad que facilita la aplicación de los principios para la gestión de riesgos para la calidad (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2014).

### **2.7. FMEA, diagrama definición de procesos, mapa riesgos, estrategia de control**

La evaluación de riesgos requiere recopilar información técnica y de históricos que permitan comprender el proceso, materiales, etc. En la evaluación temprana de riesgos, las actividades de identificación de riesgos permiten comprender procesos, limitaciones, estándares u oportunidades. Por ejemplo: flujos de procesos y la biocatálisis, las consideraciones ambientales y de seguridad, y los aspectos de fabricación, incluidos el costo, el tiempo de ciclo y la operatividad (Caliste y Heitor, 2020).

Como parte del entendimiento del proceso y de los riesgos por evaluar, se pueden utilizar herramientas como identificación y descripción como las lluvias de ideas estructuradas y guiadas por criterios derivados de estándares de calidad del producto, además de consideraciones de fabricación (Varzakas, 2016).

Con el entendimiento del proceso se pueden comenzar las actividades de identificación de riesgos. En esta etapa, la identificación de posibles atributos críticos de calidad suele ser posible, y esto proporciona un aspecto del alcance de la actividad. El objetivo de este paso es identificar qué podría salir mal durante la operación de un proceso y luego describir las posibles causas y consecuencias (Varzakas, 2016).

Una serie de enfoques que se pueden utilizar para identificar los riesgos y los comunes incluyen los siguientes:

- Lluvia de ideas. Trabajar en grupo para explorar muchos escenarios hipotéticos antes de concentrarse en los probables / creíbles / realistas.
- Los diagramas de espina de pescado, también conocidos como diagramas de Ishikawa, proporcionan una estructura sobre la que intercambiar ideas. Aseguran que las posibles causas de un modo de falla particular, o las variables que impactan un CQA, sean exploradas desde una variedad de perspectivas, asegurando así que la lista inicial de variables (parámetros y atributos) incluida en la evaluación de riesgos sea completa (Al-Tahat et al., 2013).

- Diagramas de proceso de entrada y salida. Estas son representaciones visuales que se enfocan en identificar las entradas y salidas de un proceso. Para una evaluación de riesgos, las entradas suelen ser los materiales, los reactivos, los disolventes, los excipientes, etc., y las salidas son los CQA. A continuación, se añaden los parámetros, tanto los que se pueden controlar como los que contribuyen al ruido. Esta es otra forma de alentar a los equipos a pensar de manera más amplia que solo los aspectos del proceso y ayudar a vincular las causas del fracaso con los efectos (Escotet et al., 2015).
- Gemba significa literalmente “el lugar en el que se encuentra” y se refiere al lugar donde se crea la acción. La actividad de identificación de riesgos ocurre a medida que se observa la operación del proceso y proporciona una excelente manera de abordar los aspectos prácticos. Tiene la ventaja de resaltar los posibles modos de falla que pueden ser menos obvios a partir de instrucciones escritas o diagramas de equipos (Romero et al., 2020).
- El mapeo de procesos describe los pasos individuales dentro de un proceso y cómo se vinculan e incluye información sobre dónde se agregan o eliminan sustancias del tren de procesos. Se puede agregar información adicional sobre el equipo y el estado físico del proceso para ayudar en la identificación de riesgos durante la actividad de lluvia de ideas (Scheme PIC, 2021).
- El mapeo de mecanismos toma una cantidad de formatos y usa imágenes y diagramas para ver en detalle lo que está sucediendo dentro del proceso. Es ideal para explicar áreas de complejidad donde una comprensión profunda de cómo los cambios en el material que se procesa pueden afectar un aspecto de la salida del proceso. En la fabricación de API, esto se emplea típicamente en áreas como la formación de partículas, donde comprender los mecanismos físicos en juego es clave para identificar los riesgos. Una aplicación común del mapeo de mecanismos para API es la formación y el destino de las impurezas. Las representaciones visuales que describen cómo se forman y transforman las impurezas, incluida cualquier comprensión mecanicista, además, cómo y dónde

se purgan, se utilizan para dirigir las actividades de lluvia de ideas (Varzakas, 2016).

Como ocurre con la mayoría de las actividades, la calidad de los insumos influye en la calidad del producto; los mismos principios pueden aplicarse al proceso de evaluación de riesgos. Tener una variedad de experiencia disponible para trabajar en equipo y completar las diversas etapas de la evaluación de riesgos dará como resultado una evaluación más rigurosa y, por lo tanto, garantizará que no se omitan riesgos importantes. Al evaluar un proceso de API, la gama de expertos técnicos puede incluir típicamente representantes de ingeniería, química, análisis, formulación, producción, estadísticas, calidad y asuntos regulatorios que trabajan junto con un facilitador. No se puede dejar de enfatizar el valor de los miembros del equipo que tienen experiencia práctica del proceso bajo evaluación; están en una excelente posición para identificar cualquier restricción práctica que pueda conducir a fallas y estarán al tanto de cualquier desviación previa que haya dado lugar a resultados imprevistos (Braem y Turner, 2019).

A medida que avanza el desarrollo del proceso y se generan datos para respaldar la evaluación de riesgos, se hace posible una puntuación más detallada del riesgo y, en esta fase, los sistemas cuantitativos son de mayor utilidad. Por lo general, se utilizan herramientas como el análisis de modo, efectos y criticidad de falla (FMECA) y el análisis de efecto de modo de falla (FMEA) para capturar la puntuación (Scheme PIC, 2021).

La puntuación de gravedad o impacto generalmente considera el vínculo entre el modo de falla o las causas de la falla y el impacto final que tiene en el paciente. Esto puede considerarse como un vínculo directo, mediante la evaluación del impacto del efecto del fallo en el paciente (Scheme PIC, 2021).

El sistema de puntuación puede basarse en una evaluación genérica de clases de parámetros o atributos o puede requerir una evaluación individual de cada parámetro o atributo del material. Las entradas por considerar al determinar la puntuación de gravedad de esta última forma incluyen cualquier dato univariante o multifactorial y el rango del parámetro o atributo material que se ha investigado. Como es el caso de la identificación de riesgos, la calificación de riesgos también requiere la información técnica adecuada para interpretar los datos y producir una calificación bien razonada. Esto es particularmente

importante, una vez que se tiene un alto nivel de comprensión del proceso (European Medicines Agency, 2015).

Una vez identificados los riesgos, el siguiente paso es proporcionar una evaluación del impacto adverso del riesgo y su probabilidad de ocurrencia, ya sea de manera cuantitativa o cualitativa. En muchos procesos, también se considera la capacidad de detectar el riesgo y se puede incluir una calificación de conocimiento en la evaluación del riesgo o para proporcionar contexto a la calificación que se ha aplicado. Siguiendo estos pasos, se ordenan los riesgos, o se aplica un conjunto particular de criterios, para identificar las acciones necesarias durante la mitigación de estos (Das et al., 2014).

En las primeras fases de la evaluación de riesgos, y en los casos en los que el conocimiento puede ser limitado, la cuantificación del riesgo puede no ser posible y, en estos casos, se utiliza un sistema cualitativo, como alto / bajo o un sistema de semáforo.

Es importante establecer la distinción entre falta de conocimiento y alto riesgo; no todas las lagunas de conocimiento dan lugar a riesgos elevados cuando se dispone de datos; de hecho, a menudo se da el caso de que aquellas áreas donde existe poco conocimiento, en última instancia, resultan ser de bajo riesgo, pero esto no se puede garantizar.

La puntuación de gravedad o impacto generalmente considera el vínculo entre el modo de falla o las causas de la falla y el impacto final que tiene en el paciente. Esto puede considerarse como un vínculo directo, mediante la evaluación del impacto del efecto de la falla en el paciente, por ejemplo, o podría vincularse a través de una serie de pasos (Coughlin y Posencheg, 2019).

El sistema de puntuación puede basarse en una evaluación genérica de clases de parámetros o atributos o puede requerir una evaluación individual de cada parámetro o atributo del material. Las entradas por considerar al determinar la puntuación de gravedad de esta última forma incluyen cualquier dato univariante o multifactorial y el rango del parámetro o atributo material que se ha investigado. Como es el caso de la identificación de riesgos, la calificación de riesgos también requiere la información técnica adecuada para interpretar los datos y producir una calificación bien razonada. Esto es particularmente importante, ya que, una vez que se tiene un alto nivel de comprensión del proceso, las puntuaciones de gravedad individuales no deben reducirse como un medio para reducir la puntuación de riesgo.

La puntuación de la probabilidad u ocurrencia del modo de falla requiere una evaluación de la probabilidad de que ocurra el modo de falla, ya sea a través de una puntuación directa de la probabilidad de que ocurra el modo de falla o vinculado a las causas subyacentes, como los parámetros que varían de su objetivo, valor o rango. Por lo general, a esto se le asigna una probabilidad numérica basada en la frecuencia proyectada de ocurrencia y también puede tomar en consideración la capacidad del proceso o equipo para entregar dentro de un rango específico. Por ejemplo, se podría suponer que la variabilidad en los parámetros del proceso se ajusta a una distribución normal y la capacidad de la planta, o rango de operación normal (NOR), podría definirse como una desviación estándar; la probabilidad se puntuará directamente en función del valor de capacidad calculado. Las formas más cualitativas de calificar la probabilidad pueden tener en cuenta el tipo de controles implementados y cualquier conocimiento histórico o datos sobre su desempeño típico (Mascia et al., 2020).

El tercer elemento de la puntuación de riesgo representa la detección, esto se vincula directamente con la estrategia de control que se está empleando. Hay muchos métodos de detección, los comunes pueden incluir el análisis de material de partida, reactivos y solventes para determinar si un lote es de la calidad apropiada, así como análisis en línea o fuera de línea durante procesamiento para monitorear cambios físicos y químicos, además del análisis del material aislado. Esta puntuación puede reflejar en qué parte de un proceso se lleva a cabo la detección del modo de falla (OMS, s.f.).

Algunos sistemas incorporarán ambos elementos en la puntuación y a menudo se hace hincapié en si el método de detección puede permitir que se emplee una acción de evasión o si solo está observando y previniendo el procesamiento posterior de un lote de calidad insuficiente. En algunos casos, donde el vínculo entre la causa de la falla y el modo de falla está bien establecido, puede ser apropiado considerar la detección de la causa, además del modo de falla, ya que esto puede ofrecer más oportunidades para desarrollar una estrategia de control preventivo (European Medicines Agency, 2015).

Tras la puntuación de los componentes individuales de cada riesgo, la información se combina para proporcionar una evaluación del riesgo. El resultado de esto proporciona una clasificación de los riesgos identificados. La evaluación de los riesgos a menudo toma uno de dos enfoques comunes. Si se ha aplicado una puntuación cuantitativa en la fase de

análisis, la aplicación de una fórmula adecuada dará como resultado una puntuación numérica de cada riesgo. Cuando los riesgos se han evaluado utilizando descriptores cualitativos como “alto”, “medio” o “bajo”, una alternativa es utilizar una matriz de riesgo. Una vez que se han calculado las puntuaciones numéricas para cada riesgo, se pueden aplicar valores de corte predeterminados o se pueden utilizar herramientas de clasificación de riesgos como los gráficos de Pareto. Estos permiten identificar una proporción específica de los riesgos de puntuación más altos. El enfoque de la matriz de riesgos aplica criterios predefinidos a cada combinación de puntuación de gravedad, probabilidad y detección, y da como resultado una categorización que se aplica a la fase de reducción y aceptación del riesgo (Nauman y Bano, 2014).

Una vez evaluado el riesgo, se deben tomar decisiones para determinar si será aceptado o si se requerirán acciones para reducir el riesgo a un nivel aceptable. Varios factores pueden contribuir al proceso de toma de decisiones, incluido el tamaño del riesgo, si es práctico implementar los cambios requeridos para reducir el riesgo, el análisis de costo-beneficio de realizar mejoras en los controles y el potencial impacto que cualquier riesgo pueda tener en el paciente. Para aquellos riesgos identificados que requieren acciones de mitigación, las opciones son las siguientes:

- Reducir la gravedad del riesgo; esto rara vez se puede lograr sin introducir una modificación en el proceso, ya que la gravedad a menudo describe una relación fundamental.
- Reducir la probabilidad de ocurrencia de riesgos, que a menudo se apunta como una forma de reducir el riesgo y se basa en mejoras, ya sea en las formas de trabajo o en la capacidad de los instrumentos o equipos.
- Mejorar la detección del modo de falla, generalmente mediante la adición de controles analíticos o, en algunos casos, moviendo o mejorando los controles existentes (Reddy et al, 2014).

Siempre que se introducen cambios en la estrategia de control, es importante reevaluar la evaluación de riesgos para determinar si se han creado nuevos y si la puntuación de los riesgos existentes se ve afectada por el cambio (Brady, 2015).

Algunos riesgos serán de poca importancia y la decisión puede ser aceptar estos riesgos sin hacer más intentos para reducirlos. La eliminación del riesgo por completo no es posible, y llegará un punto en el que no sea práctico reducir aún más el riesgo sin comprometer una cantidad desproporcionada de recursos (Braem y Turner, 2019).

### 2.7.1. FMEA

El análisis de modos y efectos de falla (FMEA) es una herramienta que se desarrolló a fines de la década de 1950 para estudiar posibles fallas de los sistemas militares. Es un método de análisis de fallas altamente estructurado y sistemático que se adapta bien a la evaluación detallada de los procesos de fabricación farmacéutica (y de otras industrias). Hay varios tipos de análisis de FMEA que se utilizan en diferentes contextos, pero en este capítulo se centrará en los FMEA de proceso. Estos son omnipresentes en el desarrollo y la fabricación de procesos farmacéuticos (Dietz, 2017).

En una etapa posterior del desarrollo, se recomienda el análisis del modo y efecto de falla (FMEA) como una herramienta de gestión de riesgos dado su enfoque minucioso y detallado y su amplia aceptación por parte de las autoridades sanitarias mundiales. FMEA proporciona una evaluación numérica de varios modos de falla potenciales y su posible efecto sobre el rendimiento y la seguridad del producto. Los modos de falla se identifican y puntúan de acuerdo con la gravedad del modo, la probabilidad de ocurrencia y la detectabilidad (Sellappan et al., 2015). Luego, el riesgo se calcula como un producto (número de prioridad de riesgo o RPN) por la siguiente fórmula:

$$RPN = Severidad \times Probabilidad \times Detectabilidad \text{ (Coughlin y Posencheg, 2019)}$$

Severidad: la severidad (S) se define como la medida de la posible consecuencia del peligro. Se proporcionan dos sistemas de ejemplo diferentes para evaluar la gravedad; uno se relaciona con el impacto del paciente y el otro refleja la relación (o falta de ella) y la sensibilidad a la variabilidad entre la causa y el efecto resultante en un API y CQA. Un ejemplo de esto sería determinar la fuerza de la relación entre un parámetro del proceso, como la temperatura, y la formación de una impureza. Además, el papel que desempeña un parámetro en una interacción también debe tenerse en cuenta en la evaluación de la gravedad. Algunos parámetros pueden mostrar poco o ningún impacto cuando se evalúan solos, pero



tienen un impacto más significativo como parte de una interacción con otros parámetros o atributos (Milá, 2010).

Probabilidad: la probabilidad (P) se define como la probabilidad de ocurrencia del modo de falla. En algunos casos, la ocurrencia del daño es distinta de la ocurrencia del modo de falla y también se tiene en cuenta (Milá, 2010).

Cuando existan datos insuficientes para permitir cualquier estimación numérica de probabilidad, puede ser más pragmático considerar otros enfoques como la comparación de NOR con rangos aceptables comprobados (PAR) o rangos de espacio de diseño o una evaluación genérica de operaciones individuales para determinar su herencia; variabilidad basada, por ejemplo, en el nivel de operaciones automáticas versus manuales. En estos casos, es posible que la probabilidad de ocurrencia no tenga la misma puntuación para cada extremo de un rango, además, la comprensión de la causa y el mecanismo de la falla que se evalúa es clave para definir una puntuación de probabilidad adecuada (Milá, 2010).

**Cuadro 2.** Criterio para realizar la puntuación de la severidad en un FMEA.

Valor	Descripción	Criterio
1	No severo	El atributo o parámetro de proceso no tiene impacto en el atributo de calidad.
4	Ligeramente severo	Cambios importantes de los atributos de calidad en combinación con otros factores tienen un significativo impacto en el CQA.
7	Moderadamente severo	Cambios importantes en los atributos o parámetros de proceso o pequeños cambios en estos parámetros o en combinación con otros factores
10	Extremadamente severo	Cambios moderados o pequeños en el atributo o en el parámetro de proceso tienen un significativo impacto en CQA

Fuente: adaptado de Sellappan et al. (2015).

**Cuadro 3.** Criterio para realizar la puntuación de la probabilidad en un FMEA.

Valor	Descripción	Criterio ocurrencia por lote
1	Improbable	1 en 1000
4	Ocasional	1 en 100
7	Probable	1 en 10
10	Frecuente	1 en 5

La detectabilidad (D) es la capacidad de descubrir o determinar la existencia, presencia o hecho de un modo de falla y proporcionar una acción de control sobre el modo o efecto de falla (Dietz W, 2017).

**Cuadro 4.** Criterio para realizar la puntuación de la detectabilidad en un FMEA.

Valor	Alto grado de detectabilidad	Criterio Ocurrencia por lote
1	Buena detectabilidad	1 en 1000
4	Ocasional	1 en 100
7	Detección baja	1 en 10
10	No detectable	1 en 5

La puntuación de riesgo compuesta para cada riesgo evaluado se denomina número de prioridad de riesgo (RPN), que es el producto de sus tres clasificaciones de componentes individuales: gravedad, probabilidad y detectabilidad. Esta puntuación de riesgo compuesta se puede reducir de dos formas: mitigación o detección (Braem y Turner, 2019).

Una forma alternativa de identificar las áreas de mayor riesgo es mediante el uso de un diagrama de Pareto. Esto muestra los riesgos en orden de tamaño, y luego se puede definir un límite de RPN adecuado que represente una proporción del riesgo total. Tratar el riesgo de esta manera asegura que el 80% del riesgo acumulado sea evaluado para futuras acciones. Las oportunidades para reducir la puntuación de probabilidad normalmente provienen de la modificación en la forma en que se ejecuta el proceso, la introducción de equipos con control mejorado y la modificación de la configuración de los parámetros (Duicu y Dumitrascu, 2011).

Una consideración adicional en la puntuación de la evaluación de riesgos es que, en las primeras etapas de desarrollo, el conocimiento de los modos de falla puede ser incompleto. Esto puede manejarse incorporando una puntuación de conocimiento explícita o estableciendo por defecto la gravedad o la probabilidad a un nivel alto hasta que se obtenga más conocimiento. La evaluación de riesgos se puede repetir y finalizar más adelante en el ciclo de desarrollo cuando se disponga de mejor información para evaluar el riesgo real (Braem y Turner, 2019).

### ***2.7.2. Integración QRM con elementos clave del sistema de calidad***

Un QRM eficaz puede facilitar el “¿Qué hacer?”. Y, por lo tanto, respaldar decisiones mejores y más informadas. El QRM debe integrarse en los elementos del sistema de calidad existente y los procesos comerciales relacionados, así como documentarse adecuadamente. Las situaciones en las que el uso del proceso QRM podría proporcionar información son beneficiosas en una variedad de operaciones.

**Gestión integrada de la calidad.** Documentación, entrenamiento y educación, defectos de calidad, auditoría / inspección, gestión de cambios / control de cambios (incluye equipos, instalaciones, servicios públicos, control y sistemas de informática); acciones de mejora continua / correctivas y preventivas (CAPA).

**Instalaciones, equipos y servicios públicos.** Ejemplos: diseño, calificación, mantenimiento y desmantelamiento de instalaciones de equipos; aspectos de higiene;

limpieza de equipos y control ambiental; calibración o mantenimiento preventivo; sistemas informáticos y equipos controlados por ordenador (E2500-13, ASTM).

**Gestión de proveedores, materiales y servicios por contrato.** Ejemplos: valoración y evaluación de proveedores y fabricantes por contrato; material de partida, uso de materiales, almacenamiento, condiciones de logística y distribución.

**Transferencia de tecnología.** Ejemplos: desde el desarrollo hasta la fabricación; durante la fabricación comercial entre sitios; desde la fabricación comercial hasta la discontinuación del producto (Bhattacharya J.2015).

Debe haber una estrategia de control en todos los productos, simples o complejos, ya sea desarrollados en enfoque mínimo o enfoque avanzado (como QbD). La estrategia de control en ICH Q10 se define como un conjunto de controladores planificados deducidos de la información actual y del proceso que asegura el rendimiento del proceso y la calidad del producto (Pallagi et al., 2018).

Se debe generar la estrategia de control, sin embargo, la estrategia de control también se puede establecer utilizando los principios de gestión de riesgos de calidad especificados en ICH Q9. Los resultados de la evaluación de riesgos determinan las características críticas de la calidad y los parámetros críticos del proceso, que deben incluirse en el espacio de diseño y luego en la estrategia de control (Reddy et al., 2014).

Si es necesario, el sistema de calidad farmacéutica debe actualizarse para respaldar el enfoque QbD en la estrategia de control. El sistema de calidad farmacéutica debe proporcionar la auditoría técnica y de gestión para obtener la evaluación y aprobación necesarias para cambios en la información del producto, documentos, procedimientos de operación y sistemas (Aksu y Yegen, 2014).

## **2.8. Procesos de manufactura farmacéutica**

Los activos farmacéuticos y los materiales inertes se combinan durante la fabricación farmacéutica para producir formas de dosificación de medicamentos (por ejemplo, tabletas, cápsulas, líquidos, polvos, cremas y ungüentos). Los medicamentos pueden clasificarse según su proceso de fabricación y según sus beneficios terapéuticos.

Los excipientes farmacéuticos como aglutinantes, rellenos, aromatizantes y agentes de carga, conservantes y antioxidantes, se mezclan con sustancias farmacológicas activas, proporcionando las propiedades físicas y farmacológicas deseadas en los productos en forma

de dosificación. Estos materiales son antioxidantes, conservantes, colorantes, aromatizantes y diluyentes, emulsionantes y agentes de suspensión, bases para pomadas, disolventes y excipientes farmacéuticos. Las operaciones de fabricación farmacéutica pueden clasificarse como producción básica de sustancias farmacéuticas a granel y fabricación farmacéutica de productos en forma de dosificación (Tait, 1998).

**Figura 5.** Diagrama general de elaboración de productos farmacéuticos



Fuente: Tait (1998).

Las sustancias farmacológicas se convierten en productos en forma de dosificación antes de dispensarse o administrarse a seres humanos o animales. Los principios activos se mezclan con excipientes farmacéuticos, como aglutinantes, cargas, aromatizantes y agentes de carga, conservantes y antioxidantes. Estos ingredientes se pueden secar, moler, mezclar, comprimir y granular para lograr las propiedades deseadas antes de fabricarlos como una

formulación final. Las tabletas y cápsulas son formas de dosificación oral muy comunes; otra forma común son los líquidos estériles para inyección o aplicación oftálmica (Khar et al., 2015).

Las mezclas farmacéuticas pueden comprimirse mediante granulación húmeda, compresión directa o aplastamiento para obtener las propiedades físicas deseadas, antes de su formulación como producto farmacéutico terminado. En la granulación húmeda, los ingredientes activos y excipientes se humedecen con soluciones acuosas o disolventes para producir gránulos gruesos con tamaños de partícula agrandados. Los gránulos se secan, se mezclan con lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), desintegrantes o aglutinantes y luego se comprimen en tabletas. Durante la compresión directa, un troquel metálico contiene una cantidad medida de la mezcla de fármacos mientras que un punzón comprime la tableta. Los fármacos que no son lo suficientemente estables para la granulación húmeda o que no se pueden comprimir directamente se tapan. La granulación en seco o en trozos mezcla y comprime tabletas relativamente grandes que se muelen y tamizan hasta un tamaño de malla deseado, luego se vuelven a comprimir en la tableta final. Los materiales mezclados y granulados también se pueden producir en forma de cápsulas. Las cápsulas de gelatina dura se secan, recortan, llenan y unen en máquinas de llenado de cápsulas (Khar et al., 2015).

Los líquidos se pueden producir como soluciones estériles para inyección en el cuerpo o administración a los ojos; líquidos, suspensiones y jarabes para ingestión oral; y tinturas para aplicar sobre la piel. Se requieren condiciones ambientales altamente controladas, equipo de proceso contenido y materias primas purificadas para la fabricación de líquidos estériles con el fin de prevenir la contaminación microbiológica y de partículas. Los servicios de la instalación (por ejemplo, ventilación, vapor y agua), el equipo de proceso y las superficies del lugar de trabajo deben limpiarse y mantenerse para prevenir y minimizar la contaminación. El agua a altas temperaturas y presiones se utiliza para destruir y filtrar las bacterias y otros contaminantes del suministro de agua estéril al preparar soluciones para inyección.

Por su parte, los líquidos parenterales se inyectan por vía intradérmica, intramuscular o intravenosa en el cuerpo. Estos líquidos se esterilizan mediante calor seco o húmedo a alta presión con filtros que retienen bacterias. Aunque las soluciones líquidas para uso oral o tópico no requieren esterilización, las soluciones que se van a administrar a los ojos

(oftálmicas) deben esterilizarse. Los líquidos orales se preparan mezclando los principios activos del fármaco con un disolvente o conservante para inhibir el crecimiento de moho y bacterias. Las suspensiones y emulsiones líquidas se producen mediante molinos coloidales y homogeneizadores, respectivamente. Así mismo, las cremas y ungüentos se preparan mezclando ingredientes activos con vaselina, grasas pesadas o emolientes antes de envasar en tubos de metal o plástico (Cox, 2012).

### ***2.8.1. Operaciones de la unidad farmacéutica***

**Pesar y dispensar:** pesar y dispensar sólidos y líquidos es una actividad muy común en toda la industria farmacéutica. Por lo general, los trabajadores distribuyen los materiales recogiendo los sólidos a mano y vertiendo o bombeando líquidos. El pesaje y la dispensación se realizan a menudo en un almacén durante la producción de productos químicos a granel o en una farmacia durante la fabricación de formas farmacéuticas (Khar, 2015).

**Carga y descarga de sólidos y líquidos:** los sólidos y líquidos se cargan y descargan con frecuencia de contenedores y equipos de proceso en las operaciones de fabricación farmacéutica. Los trabajadores suelen realizar la carga y descarga de materiales manualmente, sin embargo, se emplean otros métodos (por ejemplo, sistemas de transferencia por gravedad, mecánicos o neumáticos). La carga por gravedad desde contenedores cerrados y los sistemas de vacío, presión y bombeo eliminan las emisiones fugitivas durante las operaciones de carga y descarga (Cox, 2012).

**Separaciones de líquidos:** los líquidos se separan según sus propiedades físicas (por ejemplo, densidad, solubilidad y miscibilidad). Las separaciones de líquidos se realizan comúnmente durante la producción de productos químicos a granel y las operaciones de fabricación de productos farmacéuticos (Cox, 2012).

**Transferencia de líquidos:** los líquidos a menudo se transfieren entre recipientes de almacenamiento, contenedores y equipos de proceso durante las operaciones de fabricación farmacéutica. Idealmente, las instalaciones y los procesos de fabricación están diseñados para minimizar la necesidad de transferir materiales peligrosos, disminuyendo así la posibilidad de derrames y exposición de los trabajadores. Los líquidos pueden transferirse entre los recipientes de proceso y el equipo a través de estaciones de colectores, áreas donde muchas bridas de tubería están ubicadas juntas. Esto permite que se realicen conexiones temporales entre sistemas de tuberías. Los recipientes, contenedores y sistemas de tuberías

sellados son muy deseables cuando se transfieren grandes volúmenes de líquidos (Cox, 2012).

**Filtración.** Los sólidos y líquidos se separan durante las operaciones de filtración. Los filtros tienen diferentes diseños y características con diferente contención y control de líquidos y vapores.

**Mezclado.** Los sólidos y líquidos se mezclan en las operaciones de composición para producir soluciones, suspensiones, jarabes, ungüentos y pastas (Khar et al., 2015).

**Granulación.** Los sólidos secos y húmedos se granulan para cambiar sus propiedades físicas (Khar et al., 2015).

**El secado.** Los sólidos húmedos con agua o disolvente se secan durante muchas operaciones de fabricación farmacéutica (Khar et al., 2015).

**Molienda.** Los sólidos secos se muelen para cambiar las características de las partículas y producir polvos fluidos (Khar et al., 2015).

**Fabricación de formas farmacéuticas sólidas.** Las tabletas y cápsulas son las formas de dosificación oral más comunes. Los comprimidos o moldeados contienen mezclas de fármacos y excipientes. Estos comprimidos pueden estar sin revestir o revestidos con mezclas de disolventes o soluciones acuosas. Por su parte, las cápsulas son cubiertas de gelatina blandas o duras. Las prensas de comprimidos, el equipo de recubrimiento de comprimidos y las máquinas de llenado de cápsulas tienen diferentes diseños y características con contención y control variables de peligros mecánicos y polvos en el aire (Jambhekar, 1991).

**Fabricación estéril.** Los productos estériles se fabrican en plantas de fabricación farmacéutica con diseño modular, superficies de trabajo y equipos limpias y sistemas de ventilación con filtro de aire de partículas de alta eficiencia (HEPA). Los principios y prácticas de control de la contaminación en la fabricación de líquidos estériles son similares a los de la industria de la microelectrónica. Las tecnologías farmacéuticas estériles para controlar la contaminación incluyen productos de liofilización, uso de germicidas líquidos y gases esterilizantes, instalación de ventilación de flujo laminar, aislamiento de módulos con presiones de aire diferenciales y equipos de fabricación y llenado de contención (Khar et al., 2015).



**Actividades de limpieza y mantenimiento.** Pueden ocurrir tareas no rutinarias al limpiar, reparar y mantener equipos, servicios públicos y lugares de trabajo. La limpieza se realiza lavando o limpiando líquidos y barriendo o aspirando el polvo.

**Envasado.** Las operaciones de envasado de productos farmacéuticos se realizan con una serie de máquinas integradas y tareas manuales/automáticas repetitivas. Los productos terminados en forma de dosificación pueden envasarse en muchos tipos diferentes de recipientes (por ejemplo, botellas de plástico o vidrio, blísteres de aluminio, bolsas o sobres, tubos y viales estériles). El equipo mecánico llena, tapa, etiqueta y empaqueta los productos terminados en contenedores de envío (Das, 2018).

### **2.8.2. Operaciones de laboratorio**

Las operaciones de laboratorio en la industria farmacéutica son diversas. Pueden presentar peligros biológicos, químicos y físicos. Existen importantes distinciones entre los laboratorios que realizan investigaciones científicas y el desarrollo de productos y procesos y los que evalúan las actividades de aseguramiento y control de la calidad. Los trabajadores de laboratorio pueden realizar investigaciones científicas para descubrir sustancias farmacéuticas, desarrollar procesos de fabricación para productos químicos a granel y en forma de dosificación o analizar materias primas, productos intermedios y productos terminados. Las actividades de laboratorio deben evaluarse individualmente, aunque las buenas prácticas de laboratorio se aplican a muchas situaciones (OMS, 2010).

### **2.9. Semisólidos**

Las preparaciones farmacéuticas semisólidas incluyen pomadas, pastas, cremas, emulsiones, espumas y geles. Específicamente las cremas son sistemas de emulsiones con apariencia opaca, esta consistencia y su característica reológica dependen del tipo de emulsión, si agua-aceite (cremas oleosas) o aceite-agua (cremas acuosas) y la naturaleza de los sólidos internos en la formulación (Khar et al., 2015).

### **2.10. Soluciones orales**

Las soluciones orales son preparados líquidos, destinados para la administración oral, que contienen uno o varios principios activos con o sin aromatizantes, endulzantes, o colorantes disueltos en agua o en mezclas de agua y cosolventes. Las soluciones orales

pueden formularse para la administración oral directa al paciente o pueden dispensarse en una forma más concentrada que debe diluirse antes de la administración. Es importante reconocer que la dilución con agua de las soluciones orales que contienen cosolventes como alcohol podría conducir a la precipitación de algunos componentes. Los preparados dispensados como sólidos solubles o mezclas solubles de sólidos, con la intención de disolverlos en un solvente y administrarlos oralmente, se denominan para-solución oral (Khar et al., 2015).

Las soluciones orales que contienen concentraciones altas de sacarosa u otros azúcares tradicionalmente se han denominado jarabe. Una solución de sacarosa en agua cercana al punto de saturación se denomina jarabe o jarabe simple.

Bajo la denominación de jarabe, también se incluyen otras formas farmacéuticas líquidas preparadas en un vehículo dulce y viscoso, incluyendo suspensiones orales. Además de la sacarosa y otros azúcares, ciertos polialcoholes como el sorbitol o la glicerina puede estar presente en las soluciones orales para inhibir la cristalización y modificar la solubilidad, el gusto, la palatabilidad y otras propiedades del vehículo. Generalmente contienen conservantes para impedir el crecimiento de bacterias, levaduras y mohos (Kuentz et al., 2016).

Algunas soluciones orales sin azúcar contienen agentes endulzantes como sorbitol o edulcorantes sintéticos, así como agentes viscosantes. Tales soluciones dulces viscosas, sin azúcares, son ocasionalmente preparadas como vehículos para la administración de los principios activos a los pacientes diabéticos.

Las soluciones orales, que contienen alcohol como cosolvente, se han denominado tradicionalmente elixires. Dado que las concentraciones altas de alcohol pueden producir un efecto farmacológico cuando son administradas oralmente, se emplean otros cosolventes, como glicerina y propilenglicol, para reducir al mínimo la cantidad de alcohol requerida (Farmacopea Argentina. Séptima edición).

## **2.11. Aerosoles**

Según Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT, 2013), se definen de la siguiente forma:

Los aerosoles farmacéuticos son soluciones o dispersiones conteniendo principios activos que se envasan bajo presión y que se liberan con la activación de una válvula apropiada. Están destinados a la aplicación sobre la piel y la aplicación local en las vías aéreas superiores (aerosoles nasales), la cavidad oral (aerosoles bucales y sublinguales) o los pulmones (aerosoles para inhalación). El término aerosol se aplica corrientemente a los productos presurizados que liberan su contenido en forma de una fina niebla, espumas o líquidos semisólidos.

En los Aerosoles para inhalación, el tamaño de partícula debe ser controlado cuidadosamente y su diámetro medio debe ser menor de 10  $\mu\text{m}$ .

Los productos que emplean válvula dosificadora se conocen como aerosoles dosificadores.

Un sistema de aerosol consta de: envase, propelente, concentrado que contiene el principio activo o principios activos, válvula y disparador. La naturaleza de estos componentes determina características tales como la distribución de tamaños de partícula, uniformidad de la dosis (para aquellos con válvulas dosificadoras), velocidad de descarga, densidad de la espuma o viscosidad del líquido. (p. 409)

**Tipos de aerosoles.** ANMAT (2013) indica lo siguiente respecto a los aerosoles:

En general, los aerosoles están constituidos por sistemas de dos fases (gas y líquido) o tres fases (gas, líquido y sólido o líquido). Los aerosoles de dos fases contienen una solución del o los principios activos en el propelente licuado que puede ir acompañado por cosolventes como alcohol, propilenglicol y polietilenglicoles, en equilibrio con el propelente vaporizado, mientras que los sistemas de tres fases contienen una suspensión o emulsión de los principios activos.

En las suspensiones, el o los principios activos pueden dispersarse en el propelente con la ayuda de excipientes apropiados, como agentes humectantes y/o soportes sólidos como talco o sílice coloidal.

Una espuma en aerosol es una emulsión que contiene uno o varios principios activos, agentes tensioactivos, líquidos acuosos o no acuosos y propelentes. Si el propelente está en la fase interna (es decir, una emulsión del tipo aceite en agua) se descarga una espuma estable y si el propelente está en la fase externa (es decir, una emulsión del tipo agua en aceite), se obtiene un líquido pulverizable o una espuma que pierde sus características rápidamente después de la descarga. (p. 409)

**Propelentes.** Según ANMAT (2013):

Su función principal es proporcionar la presión necesaria dentro del sistema para expulsar el contenido del envase, mientras que la fracción licuada es uno de los componentes de la fase líquida. Los propelentes empleados incluyen diversos hidrocarburos, especialmente derivados del metano, etano y propano e hidrocarburos de bajo peso molecular, como butanos y pentanos y gases comprimidos como dióxido de carbono, nitrógeno y óxido nitroso. Los mismos deben ser autorizados por la Autoridad Sanitaria. Con frecuencia se emplean mezclas de propelentes para obtener las características farmacotécnicas del aerosol. (p.409)

**Válvulas.** Según ANMAT (2013):

Regulan el flujo del contenido que se libera. En la mayoría de los aerosoles se emplean válvulas que operan en forma continua. Sin embargo, los aerosoles para inhalación oral o nasal a menudo emplean válvulas dosificadoras, las que permiten liberar una dosis predeterminada con cada activación. (p.409)

**Disparador.** “Adaptador adjuntado al vástago de la válvula que cuando se oprime o se mueve abre la válvula y permite dirigir el aerosol al área deseada” (ANMAT, 2013, p.409).

**Envases.** Según ANMAT (2013):

Se emplean envases de vidrio, plástico o metal, o una combinación de estos materiales. Los envases de vidrio deben proporcionar seguridad y resistencia a la presión y los golpes. Se pueden emplear plásticos para recubrir los envases de vidrio

y obtener mayor seguridad o en el caso envases de metálicos para mejorar la resistencia a la corrosión y la estabilidad de la formulación. (p. 409)

**Elaboración.** Según ANMAT (2013), actualmente existen dos métodos de producción y llenado, que son los siguientes:

- Método de llenado a presión: el ingrediente farmacéutico activo es suspendido o disuelto en un propelente de elevado punto de ebullición, se introduce la dosis en el recipiente, se ajusta la válvula y se inyecta, a través del vástago de esta, un propelente de menor punto de ebullición que el primero para completar el producto terminado. La suspensión del ingrediente farmacéutico activo en el propelente se mantiene fría para reducir las pérdidas por evaporación.
- Método de llenado en frío: se suspende o disuelve el ingrediente farmacéutico activo en una mezcla de propelentes y se mantiene a alta presión o a baja temperatura. A continuación, se llena directamente el recipiente con la formulación de una sola vez.

### Capítulo III. Marco metodológico

De acuerdo con Chen (2006) mencionado por Hernández et al. (2014), el enfoque mixto es en el que ambos métodos, el cualitativo y cuantitativo, están presentes; esto con el fin de lograr un abordaje más completo de la investigación que se está realizando. Ambos métodos pueden ser utilizados tal cual está definido y relacionarlos, pero también es posible realizar una síntesis para proceder con el desarrollo de la investigación. Además, el enfoque mixto es aquel en el que:

Se representan un conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación e implican la recolección y el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, así como su integración y discusión conjunta, para realizar inferencias producto de toda la información recabada (metainferencias) y lograr un mayor entendimiento del fenómeno bajo estudio. (Hernández et al., 2014, p.534)

Esta investigación es de tipo experimental, el cual, según Hernández et al. (2014), es aquel en el que se estudian una o más variables donde se requiere la manipulación intencional de una acción y una vez realizada dicha acción, proceder al análisis de sus resultados. Además, una investigación puede ser transversal o longitudinal. Una investigación con un diseño transversal es aquella en la que los datos se recopilan en un tiempo determinado y único, debido a que su objetivo es el análisis y la interrelación de datos de un momento en específico (Hernández et al., 2014).

De acuerdo con la literatura, la implementación de un proceso nuevo y su estandarización conlleva varias etapas y para ello la metodología de implementación DMADV (Definir-Medir-Analizar-Diseñar-Verificar), donde se haría el diseño de la herramienta de trabajo, su utilización y finalmente el diseño del proceso, enfocaría el proyecto de forma eficiente con la utilización de herramientas Six Sigma. La metodología conlleva realizar las siguientes etapas de aplicación (Deshpande, 2016):

**Figura 6.** *Proceso Six Sigma DMADV.*



Las tareas para alcanzar cada objetivo específico descrito en este documento consideran la metodología de aplicación de proyectos prácticos DMADV, debido a que permiten realizar de forma cronológica y sistémica la ejecución práctica de la metodología planteada (Coughlin y Posencheg, 2019).

### **3.1. Aplicación de la herramienta FMEA y entendimiento de los procesos**

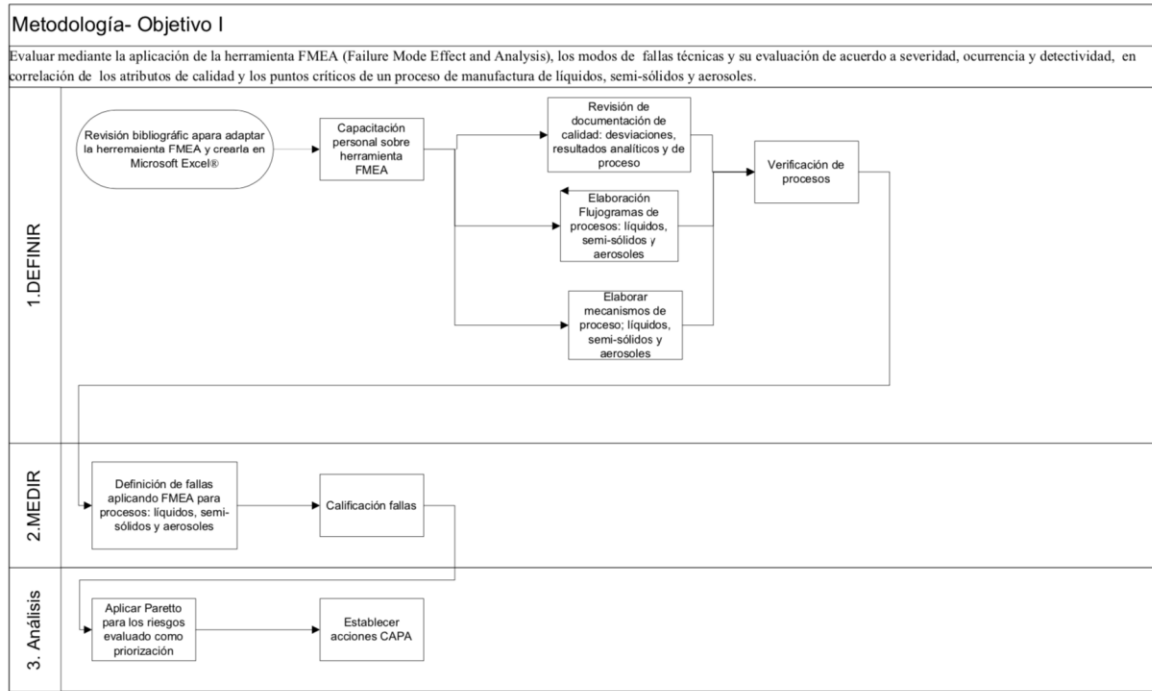
El siguiente diagrama de flujo será utilizado para la primera etapa de implementación de este proyecto, donde se selecciona una línea de producción de un aerosol, de una solución oral y de un semisólido. Se incluye la aplicación y ejecución de las siguientes subtareas:

- Evaluación y realización de un flujograma de definición de proceso, donde se incluyen los parámetros de proceso para cada operación unitaria. La realización de estos diagramas requiere la revisión de instrucciones de manufactura, subdivisión y empaque.
- Evaluación y realización de mecanismos de proceso, donde se comprende la interacción y función de cada excipiente con el ingrediente activo en la fórmula cuali-cuantitativa.
- Revisión del contexto de temas de calidad para cada proceso: revisión de desviaciones de calidad, fuera de especificación analíticas, control de cambios en instructivos de proceso, revisión de especificaciones de calidad del producto.
- Construcción de la herramienta FMEA en una hoja de cálculo de Excel.
- Capacitación de personal en las herramientas.

- Revisión de documentación de calidad y procesos que brinde antecedentes del producto.
- Realizar ejercicios GEMBA para verificación de procesos en operación.
- Determinación de los atributos críticos de calidad con ayuda de las especificaciones de producto terminado.
- Evaluación del almacenamiento de materias primas y producto terminado.
- Determinación de los atributos críticos de proceso.
- Identificación o verificación de los atributos críticos de proceso.



**Figura 7. Diagrama de flujo para el proceso de entendimiento del proceso y determinación de las fallas**



### 3.2. Definición de los modos de fallas en los procesos de aerosoles, líquidos y semisólidos

El punto 4.1 brindó las herramientas necesarias para comprender cada una de las etapas y detalles de los procesos en estudio. Cada proceso será evaluado, determinando y haciendo la siguiente pregunta a cada punto del flujograma de procesos:

1. ¿Qué puede salir mal?
2. ¿Qué puede fallar en este proceso?
3. ¿Qué ha fallado antes en este proceso?
4. ¿Qué podría fallar en el equipo?
5. ¿Por qué han resultado análisis del producto no conformes? (Brady, 2015)

El ejercicio es realizado con un grupo interpersonal de áreas de producción, laboratorio, validaciones de procesos, logística y aseguramiento de calidad. Puede involucrar la participación de operarios, analistas físicoquímicos, etc. Además, para cada falla se debe indicar qué la puede causar y cuál sería el efecto sobre el atributo de calidad.

### 3.3. Análisis de fallas

Cada falla determinada se procederá a detallar y retar, considerando el racional utilizado. Esta evaluación se convertirá de forma cuantificable, brindando un valor en la escala de 1 a 10 y según la criticidad, donde el 10 se considera crítico (E2476-16. ASTM, 2016). Los rubros por evaluar son:

- **Severidad:** ¿Qué tan severa es la falla en el proceso? Se considera la siguiente escala para realizar la evaluación de severidad. Ver cuadro 5.
- **Ocurrencia:** ¿Qué tan frecuente es que la falla suceda? Ver cuadro 6.
- **Detectibilidad:** ¿Qué herramientas o medidas se tienen actualmente para detener que la falla suceda? Ver cuadro 7.

Se determina el número de priorización de riesgos (NPR) para cada falla mediante la utilización de la siguiente fórmula:

$$NPR = Severidad \times Ocurrencia \times Detectibilidad.$$

El resultado brinda un número, el cual dependerá de los resultados de la evaluación de cada falla. Para realizar una priorización de la subsanación de las fallas, se realiza un Pareto, con la finalidad de establecer acciones correctivas y preventivas que permitirán corregir las fallas detectadas. Las acciones correctivas se implementarán y se evaluará la efectividad de aplicación.

**Cuadro 5.** Escala de evaluación de severidad aplicada en la evaluación de riesgos.

<b>Puntaje</b>	<b>Definición</b>	<b>Criterio de evaluación</b>
<b>9</b>	Severo	La falla tiene el potencial de afectar uno o más atributos de calidad haciendo que el producto sea inseguro pudiendo causar la muerte o daño grave a los pacientes.
<b>7</b>	Mayor	Impacto significativo en los atributos de calidad, falla en el cumplimiento de procedimientos. Puede llegar a causar hospitalización de paciente.
<b>5</b>	Moderado	Se impacta los atributos calidad limitando la funcionalidad del producto. Puede llegar a causar hospitalización de paciente.
<b>3</b>	Menor	El impacto a la calidad del producto puede producir un defecto cosmético o menor.
<b>1</b>	Insignificante	No tiene impacto en atributos de calidad o al paciente

*Fuente: Kristi (2018).*

**Cuadro 6.** Escala de evaluación para ocurrencia aplicada en la evaluación de riesgos.

<b>Puntaje</b>	<b>Definición</b>	<b>Criterio de evaluación</b>
<b>9</b>	Frecuente	La falla ocurre con una alta ocurrencia del error.
<b>7</b>	Muy Frecuente	Las fallas ocurren moderadamente
<b>5</b>	Poco Frecuente	La falla ocurre con baja frecuencia.
<b>1</b>	No ocurre	La falla ocurre con insignificancia.

*Fuente: Kristi (2018).*

*Cuadro 7. Escala de evaluación para detección aplicada en la evaluación de riesgos.*

<b>Puntaje</b>	<b>Criterio de evaluación</b>
<b>9</b>	La falla es detectada hasta que el producto llega al paciente.
<b>7</b>	Causa o falla puede ser detectada por pruebas de producto terminado.
<b>5</b>	Causa o falla puede ser detectada antes de la siguiente operación.
<b>1</b>	Causa o falla puede ser detectada en la cual operación unitaria de manera preventiva

*Fuente: Kristi (2018)*

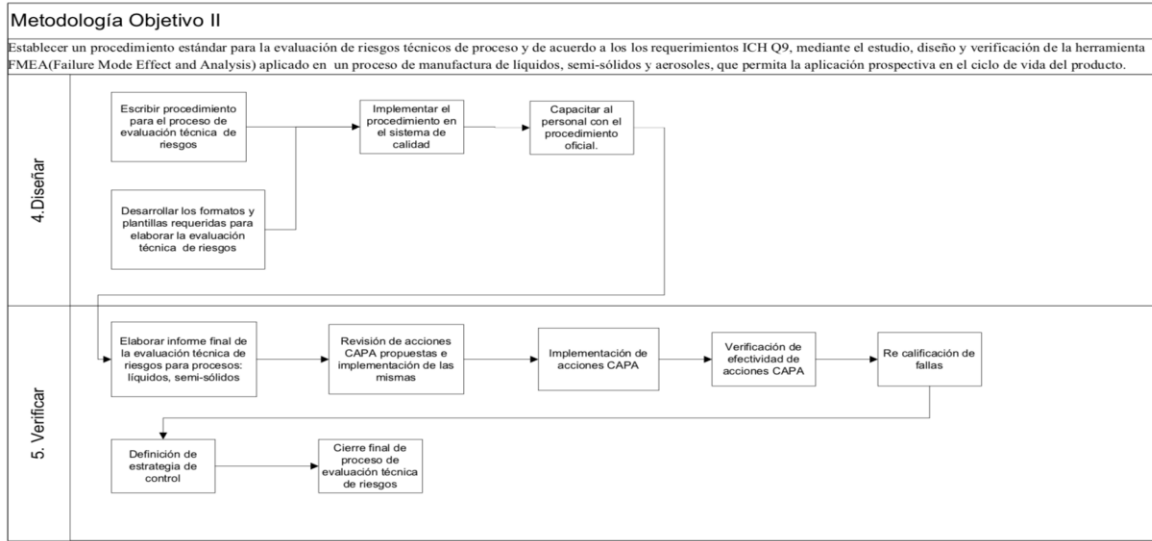
### **3.4. Elaboración del procedimiento e informe de evaluaciones técnicas de riesgos**

La construcción de este procedimiento se realizó desde el punto 1 enfocándose en el diseño y la verificación de la metodología realizada, sin embargo, la escritura y los ejercicios elaborados permitirían la elaboración de un documento estándar y detallado que permita el entendimiento y aplicación posterior del procedimiento. Se seguirán las etapas descritas en la figura 9.

Además de la escritura del procedimiento, se realizarán las siguientes tareas complementarias:

- Implementación del procedimiento en el sistema de calidad y capacitación de personal clave de la planta farmacéutica: control de calidad, bodega, producción, aseguramiento de la calidad, validaciones.
- Revisión del proceso de evaluación de riesgos realizado.
- Construcción del informe de la evaluación de riesgos técnicos para los productos seleccionados.
- Implementación de CAPAS, considerar también CAPAS que requieran inversión.
- Verificación de efectividad de CAPAS.
- Recalificación de fallas y elaboración de un nuevo Pareto.
- Elaboración de estrategia de control de los atributos críticos de calidad.
- Cierre y finalización del informe de evaluación de riesgos.

**Figura 8.** Diagrama de flujo para el proceso de elaboración del procedimiento de evaluación de riesgos.



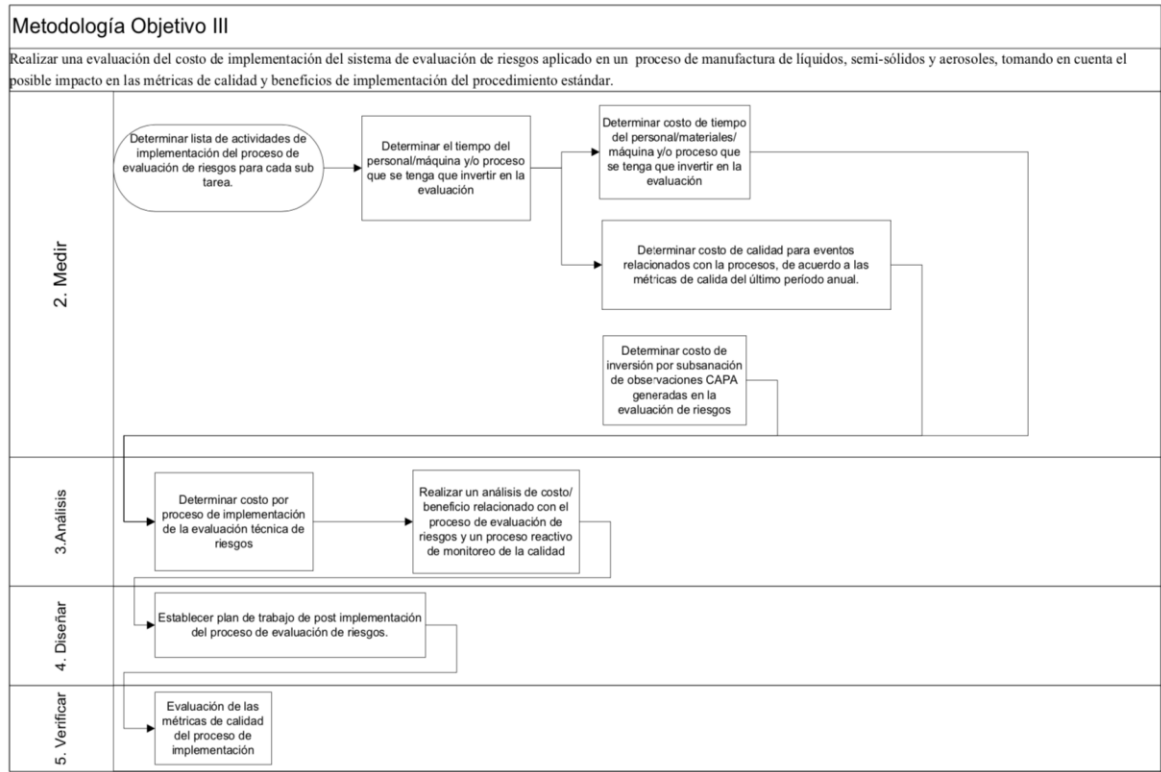
### **3.5. Evaluación de costo de calidad en la implementación de la evaluación técnica de riesgos.**

Se considera el tiempo invertido, materiales y procesos realizados, para poder establecer los costos de implementación del proceso de evaluación técnica de riesgos e indicar su impacto en los procesos de calidad del sistema de gestión. Se desarrolla en la figura 10, el detalle para la determinación de los costos mencionados.

Se realizan tareas complementarias para determinar los costos de calidad:

- Listado de tareas y subtareas del proceso de implementación y creación herramientas.
- Revisión retrospectiva de impactos a la calidad en las materias de calidad, desviaciones o paros en procesos, donde se revisarán los impactos en costos, tiempo o problemas de calidad.
- Determinación de tiempos invertidos del recurso humano, materiales o equipos en los procesos de las etapas 4.1 a 4.5.
- Establecimiento de costos para cada una de las tareas, según el tiempo invertido.
- Revisión de costos de implementación por inversión para subsanar las CAPAS de las observaciones de las fallas detectadas.
- Realizar comparación de costos de preimplementación e implementación, además del establecimiento del costo de calidad por la implementación del proceso de evaluación de riesgos técnicos.
- Establecer un plan o diagrama de GANT para la inclusión de este proceso en los productos con oportunidad de mejora continua o productos con temas de calidad o según los productos con mayores ventas.

**Figura 9. Diagrama de flujo para la determinación de costos de implementación y post implementación.**



### **3.6. Ubicación temporal del estudio**

La metodología fue aplicada en un laboratorio farmacéutico costarricense ubicado en el sur de San José dedicado a la fabricación de productos farmacéuticos, naturales, cosméticos e implementos médicos.

El período de estudio de la implementación de la evaluación de riesgos correspondió de agosto 2019 a marzo 2020, además, el trabajo se realizó dentro de jornada laboral de lunes a viernes, en sesiones semanales de trabajo y contó con soporte interdisciplinario del personal de la empresa, contando con personal de producción, control de calidad, aseguramiento de la calidad y validaciones.



## Capítulo IV. Desarrollo del tema de investigación

### 4.1. Descripción del proceso general de evaluación de riesgos de proceso

De acuerdo con diferentes autores como Braem y Turner (2019), Elder et al. (2017), Milá et al. (2010), Lyon y Popov (2016), ICH Q9, ASTM E2476-16 (2016), se utilizan distintas herramientas para establecer las siguientes etapas de la evaluación de riesgos:

**Pretrabajo:** conlleva realizar una recopilación previa de la información de calidad como desviaciones, reclamos, temas calidad, cambios y mantenimientos del proceso. Se realiza una revisión del contexto del producto considerando los puntos anteriormente expuestos.

**Elaboración del Diagrama de Definición de Proceso:** se describen las etapas y parámetros de operación del proceso.

**Mecanismo de Proceso:** descripción y entendimiento de interacciones fisicoquímicas entre las materias primas de la fórmula.

**Mapa de riesgos:** mediante una lluvia de ideas se establecen todos los riesgos posibles en el proceso.

**FMEA:** cada riesgo establecido en la etapa 2.1.4 alimenta la herramienta de Excel y se procede a realizar la evaluación de puntuación.

**Priorización de fallas:** se realiza un Pareto para desarrollar acciones correctivas y preventivas que mitiguen las fallas.

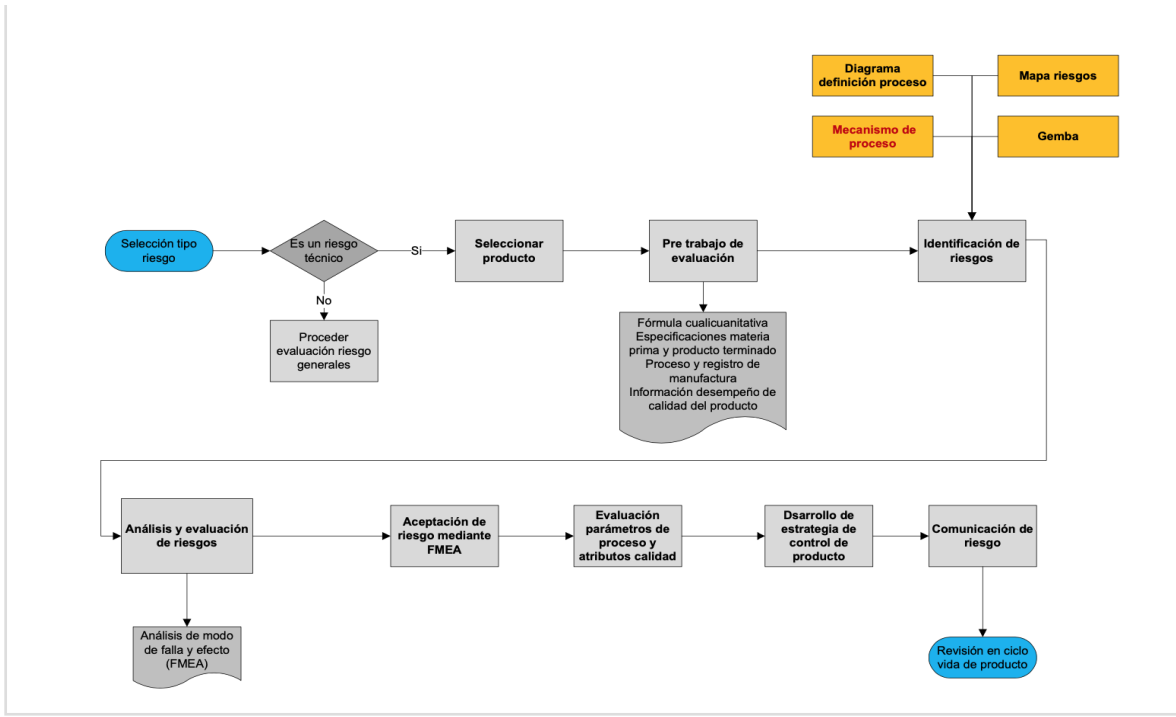
**Evaluación de parámetros de proceso y atributos de calidad:** mediante la evaluación de severidad, se determinan los parámetros críticos de proceso. Los atributos de calidad son dados por las variables establecidas en el certificado de análisis de control de calidad.

**Establecimiento de estrategia de control:** se determina por cada atributo de calidad, cuáles son los parámetros de proceso necesarios para garantizar el cumplimiento de estos atributos.

**2.1.9 Comunicación de riesgo:** consiste en construir un informe que documente la información recopilada, construida y analizada.

En el siguiente diagrama se describe el proceso correspondiente a la evaluación de riesgos:

**Figura 10.** Diagrama de proceso evaluación de riesgo técnico.



## 4.2. Capacitación en proceso de evaluación de riesgos

Se desarrolló un plan de capacitación, el cual incluyó los principales tópicos sobre la metodología para construir una evaluación de riesgos. La modalidad de la capacitación fue magistral, brindando ejercicios prácticos guiados mediante un taller de trabajo. A continuación, se muestra el plan de la capacitación:

**Objetivo de la capacitación:** el objetivo de la capacitación fue brindar los conocimientos teórico-prácticos acerca del fundamento de la evaluación de riesgos y la aplicación de las herramientas en el estudio, detección y establecimiento de planes de acción en la prevención de eventos en los procesos.

**Alcance de la capacitación:** el entrenamiento aplicó a las evaluaciones con aplicaciones en procesos, equipos, análisis y limpiezas, se excluyen los riesgos de seguridad, finanzas y ambientales.

**Personal por capacitar:** se estableció que el personal que debía capacitarse era personal clave con conocimientos teóricos-prácticos de los procesos, mantenimiento y equipos, desde el punto de vista de calidad y de producción.

**Duración de la capacitación:** la capacitación se brindó en dos sesiones de 4 horas cada una, donde la sesión I fue completamente teórica y en la sesión II se realizó un taller práctico.

**Materiales utilizados:** se utilizaron pliegos de papel periódico, cinta, marcadores permanentes, así como papales adhesivos.

### **Contenido de la capacitación:**

- Antecedentes de Evaluación de Riesgos.
- Generalidades modelo Evaluación de Riesgos.
- Herramientas de utilizadas en Evaluación de Riesgos.
- Herramientas de comprensión de procesos: flujogramas, mecanismos.
- Uso de FMEA: aplicación de puntuación e interpretación de la severidad, ocurrencia y detección.

- Estrategia de control.

En el Anexo I se detallan las diapositivas empleadas en el entrenamiento, así como fotografías de las sesiones empleadas y herramientas utilizadas.

#### **4.3. Procedimiento estándar**

La construcción del procedimiento estándar se basó en los procedimientos internos acerca de Buenas Prácticas de Documentación, además, sobre los apartados generales que debe tener un procedimiento de acuerdo con ISO9001:2015. La construcción del procedimiento estándar se fundamentó en el flujograma de proceso para la Evaluación de Riesgos y requerimientos ICHQ9.

Se estableció una codificación para el procedimiento según el Sistema de Calidad del Laboratorio Farmacéutico y el procedimiento se denominó *Sistema de administración de riesgos técnicos y generales*. Se menciona, a continuación, el propósito y alcance de este. El detalle del procedimiento completo se describe en el Anexo II

**Propósito:** brindar las herramientas para la elaboración de evaluaciones de riesgos generales que puedan impactar la calidad, además de la evaluación de riesgos técnicos en procesos, considerando el grado de impacto en el diseño, desarrollo, fabricación, control y suministro de medicamentos de consumo humano.

La intención de proporcionar una idea clara del uso del producto por parte del cliente, esto permite que los procesos sean:

- Procesos robustos.
- Lotes de producto reproducibles.
- Mejora en el desempeño de producto.
- Cumplimiento regulatorio.
- Un modelo predictivo de calidad.

**Alcance:** este procedimiento aplica para la determinación de riesgos de calidad en la planta farmacéutica. Además, para la revisión de procesos de los productos, sistemas y métodos aplicables:

- Nuevos productos, procesos y transferencia de productos.
- Productos que se identifican como de “alto riesgo de impacto” en la calidad.
- Producto que se le realiza cambio de proceso validado como parte de mejora y control de cambios.
- Como parte del ciclo de vida de producto, dónde se realiza una revisión de acuerdo con los estándares de producto.
- Procesos y sistemas críticos.
- Procesos de calidad BPM, BPL o BPAD.

#### **4.4. Caso producto Crema**

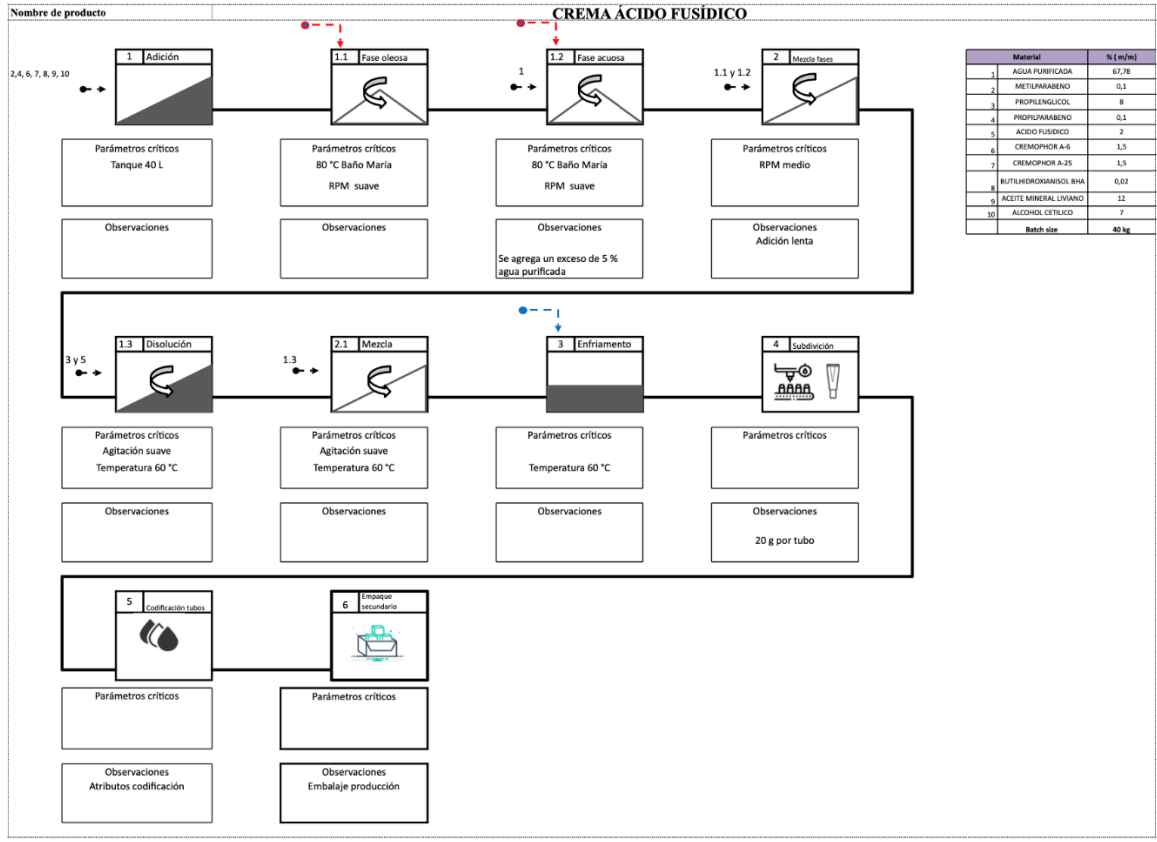
##### ***4.4.1. Descripción de proceso***

El proceso de manufactura de crema de ácido fusídico conlleva la preparación de mezclas, la primera consta del calentamiento de los materiales oleosos y de manera separada se calienta una fracción de agua purificada, posteriormente se mezclan estas dos fases. De manera paralela, se disuelven el propilenglicol con el ingrediente activo. Finalmente, la mezcla de las fases líquida/oleosa forma la base cremosa o/w, y se adiciona la porción del propilenglicol/ácido fusídico. Se termina la mezcla y se enfría la crema a temperatura ambiente. Se procede a subdividir el producto en tubos de aluminio con recubrimiento, se codifica el lote/expira y, por último, el producto queda en cuarentena hasta la aprobación de los atributos de calidad por parte del área de control y aseguramiento de calidad.

##### ***4.2.2. Diagrama definición de proceso***

Se describen por etapas el proceso de manufactura y subdivisión para la crema de ácido fusídico.

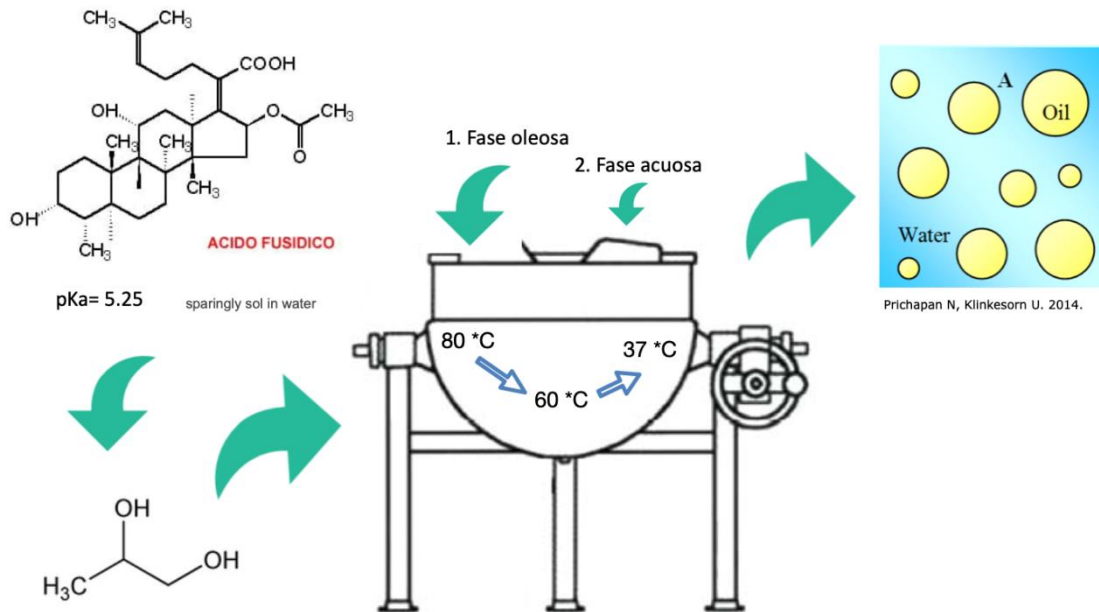
**Figura 11. Diagrama de proceso para la manufactura y subdivisión del ácido fusídico crema.**



#### 4.4.3. Mecanismo de proceso

Se describe el mecanismo de proceso para la fabricación de la crema en una marmita, donde la droga se incorpora de manera homogénea y con control de temperatura y la luz.

**Figura 12.** Diagrama mecanismo de proceso para la manufactura ácido fusídico crema.



#### 4.4.4. Lluvia de ideas de fallas de proceso

El ejercicio de lluvia de ideas contempló la descripción de todas las posibles fallas que pueden suceder en cada etapa de proceso, se observa que la mayor cantidad de fallas corresponde a etapas de manufactura y subdivisión, donde se presentan más operaciones.

*Cuadro 8. Listado de lluvia de ideas para las fallas en el proceso de producción ácido fusídico.*

<b>Etapas proceso</b>	<b>Falla</b>
1	No hay orden de adición de los materiales en la primera etapa.
1	Condiciones de pesado fuera de especificación para el ácido fusídico, ya que hay que proteger al ácido fusídico de la radiación UV.
1	Condiciones de pesado fuera de especificación, esto quiere decir específicamente que la temperatura se encuentra por encima de la especificación durante el pesado.
1	Falla en medición de masa por parte de la balanza.
1,1	No hay rango de trabajo de temperatura, solo se da una temperatura específica.
1,1	Fallo en el agitador.
1,1	No hay indicación de velocidad (RPM) ni el tiempo de mezcla.
1,2	No hay indicación de velocidad (RPM) ni el tiempo de mezcla.
1,2	No hay rango de trabajo de temperatura, solo se da una temperatura específica.
1,2	El exceso de agua adicionado al agua de la fórmula cuali-cuantitativa no tiene fundamento.
1,3	El mezclador se detiene durante el proceso de adición del activo.
1,3	Fallo en el controlador de la temperatura de disolución del propilenglicol y ácido fusídico.
2	La adición de la fase oleosa en la fase líquida se realiza de forma rápida.
2	La temperatura puede variar entre las 2 fases.



2,1	Temperatura de operación fuera de valor de referencia.
3	Enfriamiento a temperatura ambiente.
4	Peso de tubos fuera de mínimo de llenado.
5	Ausencia de codificación en tubos terminados.

#### 4.4.5. Evaluación de fallas utilizando FMEA

El FMEA evaluó en cada falla la severidad, ocurrencia y detección, calificando cada rubro de manera consensuada por el equipo de trabajo y de acuerdo con la experiencia en el proceso. Las fallas se ordenaron de mayor NPR a menor puntaje, esto permite visualizar cuáles son las fallas con evaluación más crítica.

Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
¿Cuál parámetro de calidad es influenciado por la falla?	Enliste las consecuencias de la falla	¿Qué tan severa es la falla y su efecto?	¿Cuál es el mecanismo que causa que el atributo de calidad afecte la falla?	¿Con qué frecuencia sucede la falla?	¿Cuáles controles existen para mitigar el efecto de la falla sobre el atributo de calidad?	¿Cuáles son los controles en el sistema para mitigar la severidad y ocurrencia?	¿Qué tan a menudo ha sido estudiada esta variable?	Número de priorización de riesgo (S x O x D)
Apariencia	Puede incurrir en no disolución de los parabenos o los componentes oleosos, además, podría haber variaciones entre lote y lote del producto.	7	No hay rango de operación de la temperatura establecido.	7	No hay control, ni anotación del control de temperatura desde el inicio, desarrollo y finalización del calentamiento, tampoco existe indicación que especifique que el calentamiento se debe realizar hasta llegar a la temperatura, o hasta disolver todos los materiales o por un tiempo específico.	10		490

Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
Todas	Uniformidad de contenido de la droga en el producto y materiales no sueltos.	7	No se establecieron criterios de velocidad y tiempo de mezcla.	7	No hay control, ni anotación del control de temperatura desde el inicio, desarrollo y finalización del calentamiento, tampoco existe indicación que especifique que el calentamiento se debe realizar hasta llegar a la temperatura, o hasta disolver todos los materiales o por un tiempo específico.	10		490
Todas	Uniformidad de contenido de la droga en el producto y materiales no sueltos.	7	El agitador se puede dañar por uso o falla en uno de sus componentes electrónicos.	7	No se encontró registro de control preventivo de uso del equipo.	10		490

Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
Todas	Uniformidad de contenido de la droga en el producto y materiales no sueltos	7	No se establecieron criterios de velocidad y tiempo de mezcla	7	No hay control, ni anotación del control de temperatura desde el inicio, desarrollo y finalización del calentamiento, tampoco existe indicación que especifique que el calentamiento se debe realizar hasta llegar a la temperatura, o hasta disolver todos los materiales o por un tiempo específico.	10		490
Apariencia	Puede incurrir en no disolución de los parabenos o los componentes oleosos, además, podría haber variaciones entre lote y lote del producto.	7	No hay rango de operación de la temperatura establecido.	7	No hay control ni anotación del control de temperatura desde el inicio, desarrollo y finalización del calentamiento, tampoco existe indicación que especifique que el calentamiento se debe realizar hasta llegar a la temperatura, o hasta disolver todos los materiales o por un tiempo específico.	10		490

Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
Potencia	Una adición extra innecesaria de agua causando que la potencia del lote sea menor al indicado en la especificación.	7	No se cuenta con datos precisos sobre la cantidad del agua por evaporación, además, se detectó que la fórmula contempla el ácido fusídico en base seca y este material tiene un porcentaje de humedad que hay que corregir.	7	No se documenta la cantidad pesada de forma precisa en el registro de manufactura	10		490
Apariencia/potencia	Una adición o velocidad inadecuada de mezcla, puede causar separación de fases.	7	No se indica RPM de agitación durante el proceso, ni tiempo de mezcla.	7	No se controla la velocidad y el tiempo en el registro de manufactura.	10		490
Apariencia	El orden y la forma de adicionar los materiales pueden afectar las características físicas del producto.	5	No hay indicación del orden de adición	10	Se indica en el registro de manufactura el listado de los materiales, pero no hay ninguna indicación de qué realizar.	7		350
Apariencia/potencia	Se puede generar un cambio o separación de las fases.	7	No hay control de las temperaturas o rangos que aseguren que no va a haber separación de las fases.	7	Se registran los datos de temperatura, pero no existe un rango de trabajo, esto puede inducir a la no estandarización entre lote y lote.	5		245

Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
Potencia	El activo al no mezclarse completamente puede generar grumos o desuniformidad del contenido en el producto.	7	Fallo eléctrico del equipo, descalibración del equipo o error humano.	7	Los instructivos mencionan que el equipo se debe operar con agitación suave, esto es subjetivo y debe indicarse una velocidad de operación para poder estandarizar el proceso.	5		245
Potencia, estabilidad y apariencia del producto	La adición de esta porción a temperatura mayor podría causar degradación del ingrediente activo y/o aparición de sustancias relacionadas	7	Descalibración de termicupla, tiempo de agitación no controlado.	7	Solamente se documenta la temperatura de trabajo y no se tiene un rango de operación que permita asegurar un control de proceso.	5		245
Potencia	Un enfriamiento lento puede afectar la estabilidad del API.	5	El enfriamiento se realiza a temperatura ambiente.	7	Solamente se documenta la temperatura final de proceso.	5		175
Potencia/Sustancias relacionadas	El no control los rayos UV, podrían generar sustancias relacionadas y/o potencia baja.	7	Omisión del operario o uso de iluminación inadecuada sin protección del material, esto incluye los envases donde se dispense el material.	7	Existe verificación por parte de inspectores de calidad.	3		147
Potencia/Sustancias relacionadas o apariencia	Podría afectar la estabilidad del API y hacer que su potencia disminuida	5	Falla en el sistema de control de aire, apagón de corriente eléctrica.	7	Existe verificación por parte de inspectores de calidad.	3		105

Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
Potencia/ Sustancias relacionadas	El sobre calentamiento puede causar degradación del API, además se requiere protección de la luz durante la mezcla y/o manipulación del ácido fusídico.	7	Fallo eléctrico, omisión de verificación del operario, termómetro no calibrado.	3	No hay rango de adición de material y tiempo de mezcla. Solo se anota la temperatura final.	5		105
Potencia o apariencia	Se podría pesar erróneamente alguna cantidad de materiales enlistados en la orden de producción.	7	Error instrumental de la balanza o error humano.	3	Existe verificación por parte de inspectores de calidad.	3		63

**Cuadro 9.** Evaluación de severidad, ocurrencia y detección para las fallas detectadas en el proceso de manufactura y subdivisión de crema de ácido fusídico

#### 4.4.6. Parámetros críticos de calidad y proceso

Los parámetros críticos resultan de la evaluación del cuadro 9, en las fallas que tuvieron calificación de 7 a 10. Encontrándose puntos críticos en condiciones ambientales de manufactura.

**Cuadro 10.** Parámetros críticos de proceso para la manufactura y subdivisión de crema de ácido fusídico.

Número de falla	N	Etapas de proceso	Descripción de la Falla	Parámetro de proceso a controlar	Severidad
1		1.1	No hay rango de trabajo de temperatura, solo se da una temperatura específica.	Temperatura	7
2		1.1	No hay indicación de velocidad (RPM) ni el tiempo de mezcla	Velocidad de agitación	7
3		1.1	Fallo en el agitador	Controlador con registro de tiempo	7

Número de falla	N Etapa de proceso	Descripción de la Falla	Parámetro de proceso a controlar	Severidad
4	1.2	No hay indicación de velocidad (RPM) ni el tiempo de mezcla	Velocidad de agitación	7
5	1.2	No hay rango de trabajo de temperatura, solo se da una temperatura específica.	Temperatura	7
6	1.2	El exceso de agua adicionado al agua de la fórmula cuali-cuantitativa no tiene fundamento.	Aforo de agua de acuerdo con fórmula cuasi-cuantitativa	7
7	2	La adición de la fase oleosa en la fase líquida se realiza de forma rápida	Velocidad de agitación	7
8	1	No hay orden de adición de los materiales en la primera etapa	Registro de manufactura	5
9	2	La temperatura puede variar entre las 2 fases	Temperatura	7
10	1.3	El mezclador se detiene durante el proceso de adición del activo	Velocidad de agitación	7
11	2.1	Temperatura de operación fuera de valor de referencia	Temperatura	7
12	1	Condiciones de pesado fuera de especificación para el ácido fusídico q, ya que hay que proteger al ácido fusídico de la radiación UV	Condiciones ambientales control: Luz y humedad.	7
13	1.3	Fallo en el controlador de la temperatura de disolución del propilenglicol y ácido fusídico	Temperatura	7
14	1	Falla en medición de masa por parte de la balanza	Calibración balanzas	7
15	4	Peso de tubos fuera de mínimo de llenado	Peso de llenado por tubo	7
16	5	Ausencia de codificación en tubos terminados	Control de codificación	7



#### 4.4.7. Estrategia de control

La estrategia de control indica las etapas de proceso donde un atributo crítico se puede ver afectado por el proceso. Se puede observar en la figura 14, que puntos rojos son los puntos donde se debe poner atención a los controles en proceso y controles ambientales, para garantizar que los atributos de calidad se mantengan dentro de especificación. Todo plan de mejora para mitigar estos riesgos detectados debe enfocarse en el establecimiento de controles adicionales, y mejoras técnicas en los procesos, para ello se debe establecer un plan de acción, el cual no se encuentra dentro del alcance de este trabajo aplicado.

**Figura 13.** Estrategia de control para el proceso de manufactura y subdivisión de crema de ácido fusídico.

ESTRATEGIA DE CONTROL						
Nombre del producto:		Ácido Fusídico Crema				
1 Adición	2 Mezcla fases	3 Enfriamiento	4 Subdivisión	5 Codificación	6 Empaque secundario	DP CQAs
Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO						Descripción
Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO, AMBIENTE	Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO					Identificación
Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO, AMBIENTE	Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO	Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO				Potencia
	Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO	Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO				Sustancias relacionadas
			Peso llenado			Recuento Total y patógenos
				Atributos físicos y leyendas	Atributos físicos y leyendas	Atributos empaque

## 4.5. Caso producto Aerosol

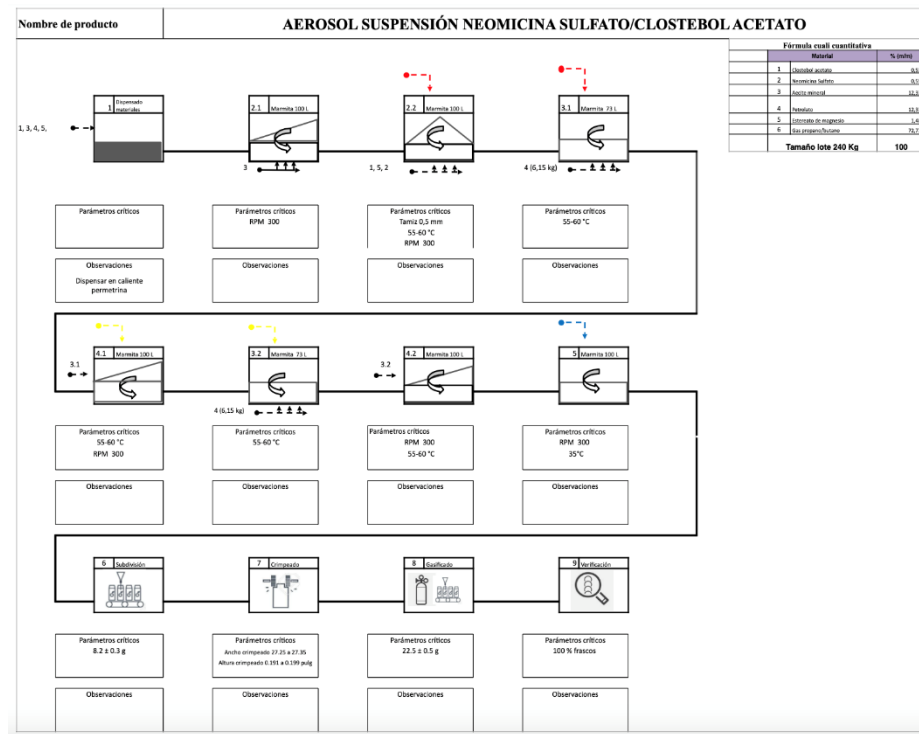
### 4.5.1. Descripción de proceso

El proceso de manufactura del aerosol de clostebol acetato/neomicina sulfato se desarrolla al calentar los materiales oleosos con el costebol acetato, agregar neomicina sulfato y suspender esta droga en el producto. Posteriormente, se procede a subdividir en envases de aluminio, se crimpean estos envases y en un procedimiento posterior se procede a gasificar el producto. Se codifica el lote/expira y, por último, el producto queda en cuarentena hasta la aprobación de los atributos de calidad por parte del área de control y aseguramiento de calidad.

### 4.5.2. Diagrama definición de proceso

Se puede observar en el diagrama de definición de proceso, que el proceso de manufactura y gasificado conlleva varias etapas con equipo especializado de llenado, gasificado y verificación de fugas.

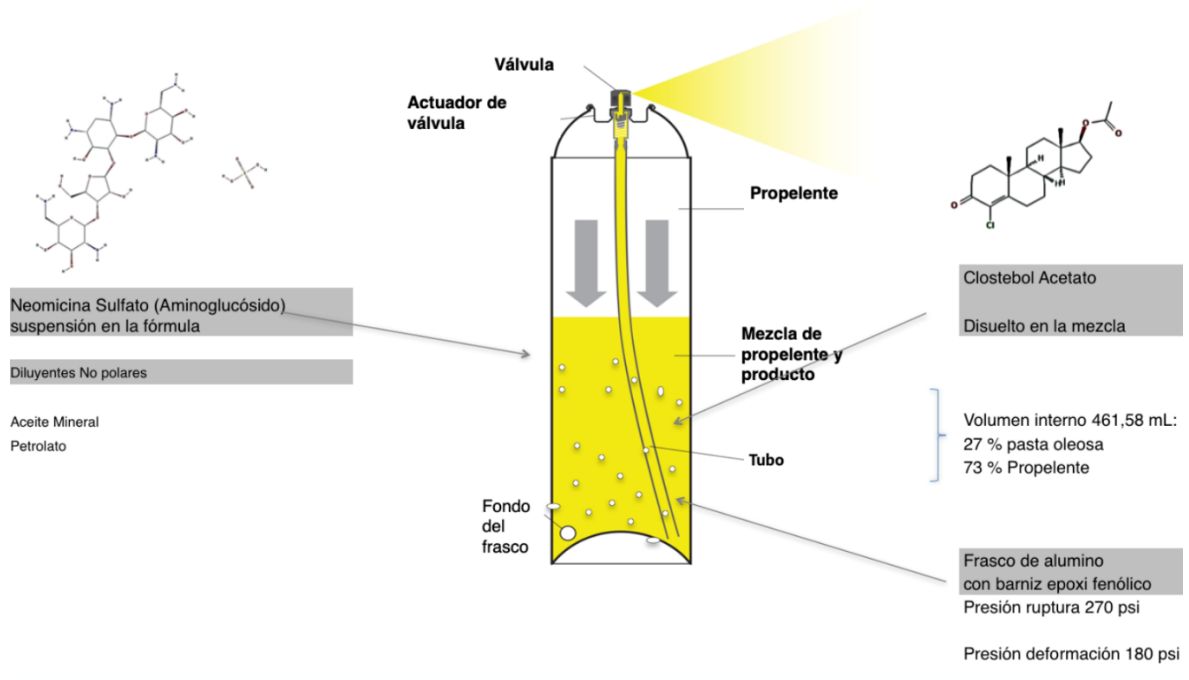
**Figura 14.** Diagrama de proceso para manufactura y subdivisión de aerosol de clostebol acetato/neomicina sulfato.



### 4.5.3. Mecanismo de proceso

La figura 16 muestra el mecanismo de proceso para la conformación del producto dentro del envase aerosol, donde se tiene la fase oleosa y el gas licuado que, debido a sus polaridades, formarán una mezcla parcialmente soluble, debido a que el clostebol acetato se disolverá en el propelente líquido y la neomicina sulfato estará suspendida en la mezcla, debido a esto se debe realizar agitación del envase.

**Figura 15.** Diagrama de definición de proceso para el aerosol de clostebol acetato/neomicina sulfato.



#### 4.5.4. Lluvia de ideas de fallas de proceso

**Cuadro 11. Fallas detectadas para el proceso de manufactura y subdivisión de clostebol acetato/neomicina sulfato.**

Operación unitaria	Falla
1	Derrame de ingrediente activo o excipiente
1	Almacenamiento inadecuado de API o excipientes luego de dispensar
1	Tiempo mayor de espera de dispensado de API o excipientes o materiales dispensados en espera
1	Tiempo mayor de espera de dispensado de API o excipientes o materiales dispensados en espera
2	Velocidad de ajuste es mayor o menor
2,2	Fallo por adición sin tamizar de los materiales.
2,2	Fallo en el termostato de temperatura
2,2	Velocidad de ajuste es mayor o menor
3,1	El petrolato no funde
3,1	Ajuste de temperatura sea incorrecto en marmita 73 L
4	Homogenización incorrecta
4	Homogenización incorrecta
4	Homogenización incorrecta
4	Derrame en adición del petrolato fundido en la marmita principal o residuos de petrolato
4	Etapa de homogenización incorrecta
7	Etapa de homogenización incorrecta
7	Etapa de homogenización incorrecta
8	Llenado desuniforme
8	Llenado desuniforme
9	Crimpeado con defectos
9	Fascos con defectos
9	Cantidad inyectada incorrecta de gas
10	Producto no se dispersa bien cuando es aplicado

10	Producto no se dispersa bien cuando es aplicado
10	Producto rechazado por prueba de fugas
10	Producto rechazado por prueba de fugas
Almacenamiento	Almacenamiento incorrecto de materiales
Almacenamiento	Contaminación microbiológica de material empaque

#### 4.5.5. Evaluación de fallas utilizando FMEA

Se observa en el cuadro 12, la evaluación realizada a cada falla, donde procesos de llenado, gasificado y sellado presentan mayor NPR.

Número de falla	Operación unitaria	Potencial modo de falla	Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
		¿Qué puede salir mal? ¿Qué variable puede afectar un parámetro crítico de calidad y cuál aspecto puede afectar estos parámetros?	¿Cuál parámetro de calidad es influenciado por la falla?	Enliste las consecuencias de la falla	¿Qué tan severa es la falla y su efecto?	¿Cuál es el mecanismo que causa que el atributo de calidad afecte la falla?	¿Con qué frecuencia sucede la falla?	¿Cuáles controles existen para mitigar el efecto de la falla sobre el atributo de calidad?	¿Cuáles son los controles en el sistema para mitigar la severidad y ocurrencia?	¿Qué tan a menudo ha sido estudiada esta variable?	Número de priorización de riesgo (S x O x D)
24	Almacenamiento	Almacenamiento incorrecto de materiales	Potencia	Se detectaría una potencia fuera de especificación en el producto terminado	10	Refrigerador falla en control de temperatura, personal deja refrigerador abierto o sobrecarga el refrigerador con muchos materiales.	5	Verificación diaria de lunes a viernes en la mañana y noche. No hay control fines de semana	7		350
16	7	Etapas de homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Formación de fases y, por lo tanto, desuniformidad de neomicina (Suspensión)	7	Enfriamiento muy rápido o lento	7	No hay especificación en el registro de manufactura, queda a criterio del operador	7		343

Número de falla	Operación unitaria	Potencial modo de falla	Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
20	9	Crimpeado con defectos	Apariencia y funcionalidad del producto	Fuga de gas o producto	10	El ajuste de la máquina crimpeadora no fue correcto o la altura de crimpeado no es óptima	5	Se realiza medición de altura de crimpeado, solo durante el set up del equipo	5		250
22	9	Fascos con defectos	Apariencia y funcionalidad del producto	Fugas	10	Problemas calidad del proveedor	5	Verificación de mediciones de los frascos, pero no de posibles perforaciones. También posible variación en grosor del frasco	5		250
23	9	Cantidad inyectada incorrecta de gas	Potencia, uniformidad de contenido	Sobre presión del frasco o sub-presión del frasco	10	Equipo con ajuste incorrecto o dosificador con falla, atasco o fuga en el inyector.	5	Verificación de peso en cada unidad. Variación de llenado es amplia para el tipo de producto.	5		250
12	4 y 6	Homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidades	7	El mezclador opera a revoluciones mayor o menor por un seteo incorrecto del operario	7	Verificación y del operario en el registro	5		245
13	4 y 6	Homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidades	7	la adición de la fase oleosa es muy rápida o lenta	7	Verificación y del operario en el registro	5		245
14	4 y 6	Homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidades	7	La duración de mezclado no es suficiente	7	Verificación y del operario en el registro	5		245
17	7	Etapas de homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Formación de fases y, por lo tanto, desuniformidad de neomicina (Suspensión)	7	Agitador con falla en regulador de HZ	7	Verificación y del operario en el registro. Evaluación de control de calidad	5		245

Número de falla	Operación unitaria	Potencial modo de falla	Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
26	10	Producto no se dispersa bien cuando es aplicado	Dosis de descarga, potencia	El producto no es dispensado en aerosol fino o en partículas grandes	7	Válvula defectuosa	5	Evaluación de producto terminado por parte de control de calidad	7		245
27	10	Producto no se dispersa bien cuando es aplicado	Dosis de descarga, potencia	El producto no es dispensado en aerosol fino o en partículas grandes	7	Atasco de la válvula con producto por presentar grupos	5	Evaluación de producto terminado por parte de control de calidad	7		245
10	3.1	El petrolato no funde	Apariencia	Grumos presentes en el petrolato o partes no fundidas, además puede ser que tome mayor tiempo para fundir el material	5	Cambio en especificaciones de petrolato o compra de otro proveedor	5	Medición manual de temperatura, el proveedor del material puede tener deficiencias de suplencia y por ende se buscan otras alternativas	7		175
18	8	Llenado desuniforme	Peso y uniformidad de dosis	Cantidades mayores o menores causan desuniformidad de contenido del producto	10	La máquina llenadora tuvo un mal ajuste o los rangos de llenado no están optimizados	3	Hay controles de llenado (Peso) durante toda la operación. Variación de llenado es amplia para el tipo de producto.	5		150
19	8	Llenado desuniforme	Peso y uniformidad de dosis	Cantidades mayores o menores causan desuniformidad de contenido del producto	10	Los rangos de llenado no están optimizados	3	Hay controles de llenado (Peso) durante toda la operación. Variación de llenado es amplia para el tipo de producto.	5		150

Número de falla	Operación unitaria	Potencial modo de falla	Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
25	Almacenamiento	Contaminación microbiológica de material empaque	Recuento total o presencia/ausencia patógenos	Aparición de patógenos o contaminación del producto terminado	7	Embalaje de frascos con adulteración	7	Verificación de materiales durante la recepción	3		147
6	2.2	Fallo por adición sin tamizar de los materiales.	Apariencia, potencia	Formación grumos	7	Adición sin tamizar de los materiales	3	Se realiza el ajuste y verificación por parte del operador y se documenta en el registro de manufactura	5		105
7	2.2	Fallo en el termostato de temperatura	Apariencia, potencia	Desuniformidad de contenido de API y separación de excipientes	7	Mal funcionamiento por falla eléctrica del termostato o válvula de vapor de la marmita.	3	Se realiza el ajuste y verificación por parte del operador y se documenta en el registro de manufactura	5		105
8	2.2	Velocidad de ajuste es mayor o menor	Apariencia, potencia	Desuniformidad de contenido de API y separación de excipientes	7	Agitador con falla en regulador de HZ	3	Se realiza el ajuste y verificación por parte del operador y se documenta en el registro de manufactura	5		105
11	4 y 6	Derrame en adición del petrolato fundido en la marmita principal o residuos de petrolato	Apariencia, potencia	Rendimiento mucho menor en el final del proceso	7	Manipulación incorrecta o mal calentamiento	3	Verificación y del operario en el registro	5		105
15	4 y 6	Etapa de homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidas	7	La temperatura de trabajo no se mantiene dentro del rango de operación	3	Verificación y del operario en el registro	5		105



Número de falla	Operación unitaria	Potencial modo de falla	Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
5	2	Velocidad de ajuste es mayor o menor	Apariencia	Podría causar cambio en la viscosidad del granel	3	Operación manual o desajuste del controlador	5	Se realiza el ajuste y verificación por parte del operador y se documenta en el registro de manufactura	5		75
1	1	Derrame de ingrediente activo o excipiente	Potencia	Contenido de los ingredientes activos	7	Podría ocurrir cada vez que se dispensan los materiales	7	Verificación de pesada por parte de inspector de calidad	1		49
28	10	Producto rechazado por prueba de fugas	Potencia	Fuga de gas y producto con el tiempo, además de contaminación	7	Defectos en los frascos	7	Se realiza prueba de fuga al 100 % de los frascos	1		49
29	10	Producto rechazado por prueba de fugas	Potencia	Fuga de gas y producto con el tiempo, además de contaminación	7	Proceso de crimpeado	7	Se realiza prueba de fuga al 100 % de los frascos	1		49
4	1	Almacenamiento inadecuado de API o excipientes luego de dispensar	Recuento total o presencia/ausencia patógenos	El ingreso de suciedad o rompimiento del empaque del bulto podría causar que el material se contamine.	7	El cierre con cinta adhesiva de las bolsas, así como su manipulación en bodega/planta podría causar contaminación.	1	Existe verificación por parte de inspector de calidad	3		21
2	1	Tiempo mayor de espera de dispensado de API o excipientes o materiales dispensados en espera	Potencia o apariencia	Los materiales pueden absorber humedad o empezar a perder potencia, específicamente Neomicina Sulfaro	5	Podría ocurrir cuando existe una falla en algún equipo de manufactura	3	Actualización diaria del plan de producción	1		15
3	1	Tiempo mayor de espera de dispensado de API o excipientes o materiales dispensados en espera	Potencia o apariencia	Los materiales pueden absorber humedad o empezar a perder potencia, específicamente Neomicina Sulfaro	5	Cambio de plan de producción	3	Actualización diaria del plan de producción	1		15

Número de falla	Operación unitaria	Potencial modo de falla	Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
9	3.1	Ajuste de temperatura sea incorrecto en marmita 73 L	Apariencia	El petrolato no se encuentra completamente fundido y la duración de esta etapa sea mayor	7	Fallo en termostato	1	Medición manual de temperatura	1		7

**Cuadro 12.** Evaluación de severidad, ocurrencia y detección para las fallas detectadas en el proceso de manufactura y subdivisión de aerosol de clostebol acetato/neomicina sulfato.

#### 4.5.6. Parámetros críticos de calidad y proceso

Los parámetros críticos para el caso de este producto aerosol indican que etapas del proceso de gasificado, sellado del envase y homogenización de las drogas son consideradas críticas, además de otras etapas donde se deben realizar controles para garantizar el cumplimiento de los atributos de calidad.

Etap a de proceso	Descripción de la falla	Parámetro de calidad a controlar	Parámetro de proceso a controlar	Severidad
Almacenamiento	Almacenamiento incorrecto de materiales	Potencia	Se detectaría una potencia fuera de especificación en el producto terminado	10
7	Etap a de homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Formación de fases y, por lo tanto, desuniformidad de neomicina (Suspensión)	7
9	Crimpeado con defectos	Apariencia y funcionalidad del producto	Fuga de gas o producto	10
9	Frascos con defectos	Apariencia y funcionalidad del producto	Fugas	10
9	Cantidad inyectada incorrecta de gas	Potencia, uniformidad de contenido	Sobre presión del frasco o sub-presión del frasco	10
4 y 6	Homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidas	7
4 y 6	Homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidas	7
4 y 6	Homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidas	7
7	Etap a de homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Formación de fases y, por lo tanto, desuniformidad de neomicina (Suspensión)	7

<b>Etap a de proceso</b>	<b>Descripción de la falla</b>	<b>Parámetro de calidad a controlar</b>	<b>Parámetro de proceso a controlar</b>	<b>Severidad</b>
10	Producto no se dispersa bien cuando es aplicado	Dosis de descarga, potencia	El producto no es dispensado en aerosol fino o en partículas grandes	7
10	Producto no se dispersa bien cuando es aplicado	Dosis de descarga, potencia	El producto no es dispensado en aerosol fino o en partículas grandes	7
8	Llenado desuniforme	Peso y uniformidad de dosis	Cantidades mayores o menores causan desuniformidad de contenido del producto	10
8	Llenado desuniforme	Peso y uniformidad de dosis	Cantidades mayores o menores causan desuniformidad de contenido del producto	10
Almacenamiento	Contaminación microbiológica de material empaque	Recuento total o presencia/ausencia patógenos	Aparición de patógenos o contaminación del producto terminado	7
2.2	Fallo por adición sin tamizar de los materiales.	Apariencia, potencia	Formación grumos	7
2.2	Fallo en el termostato de temperatura	Apariencia, potencia	Desuniformidad de contenido de API y separación de excipientes	7
2.2	Velocidad de ajuste es mayor o menor	Apariencia, potencia	Desuniformidad de contenido de API y separación de excipientes	7
4 y 6	Derrame en adición del petrolato fundido en la marmita principal o residuos de petrolato	Apariencia, potencia	Rendimiento mucho menor en el final del proceso	7
4 y 6	Etapa de homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidas	7
1	Derrame de ingrediente activo o excipiente	Potencia	Contenido de los ingredientes activos	7
10	Producto rechazado por prueba de fugas	Potencia	Fuga de gas y producto con el tiempo, además de contaminación	7
10	Producto rechazado por prueba de fugas	Potencia	Fuga de gas y producto con el tiempo, además de contaminación	7
1	Almacenamiento inadecuado de API o excipientes luego de dispensar	Recuento total o presencia/ausencia patógenos	El ingreso de suciedad o rompimiento del empaque del bulto podría causar que el material se contamine.	7
3.1	Ajuste de temperatura sea incorrecto en marmita 73 L	Apariencia	El petrolato no se encuentra completamente fundido y la duración de esta etapa sea mayor	7

**Cuadro 13.** *Parámetros críticos de proceso para la manufactura y subdivisión de aerosol clostebol acetato/ neomicina sulfato.*

#### 4.5.7. Estrategia de control

Los puntos críticos por controlar se detallan en la figura 17, este proceso debe tener mayores controles para asegurar el contenido de dos activos, sellado, verificación del proceso y la complejidad que conlleva mantener las potencias de dos sustancias activas, una disuelta y otra suspendida.

**Figura 16.** Estrategia de control para el proceso de manufactura y subdivisión de aerosol de clostebol acetato/neomicina sulfato.

Nombre del producto:		Aerosol Clostebol Acetato + Neomicina Sulfato												
1	Dispensado	2	Adición	3,4,5	Mezcla	4	Subdivisión	5	Crimpleado	6	Gasificado	7	Verificación	DP CQAs
			Tamizado							Control de peso llenado, presión fresco				Apariencia
			Tamizado											Identificación
Condiciones ambientales	Documentación		Tamizado		RPM, Temperatura, tiempo	Control de peso llenado				Control de peso llenado	Presión Propano			Potencia Clostebol Acetato
Condiciones ambientales	Documentación		Tamizado		RPM, Temperatura, tiempo	Control de peso llenado				Control de peso llenado	Presión Propano			Potencia Neomicina Sulfato
Condiciones ambientales										Hermeticidad				Microbiología
								Altura crimpleado		Presión propano		Temperatura		Prueba de Fuga
						Control de peso llenado		Altura crimpleado				Verificación Lote/Expira		Atributos de empaque

## 4.6. Caso producto Líquido

### 4.6.1 Descripción de proceso

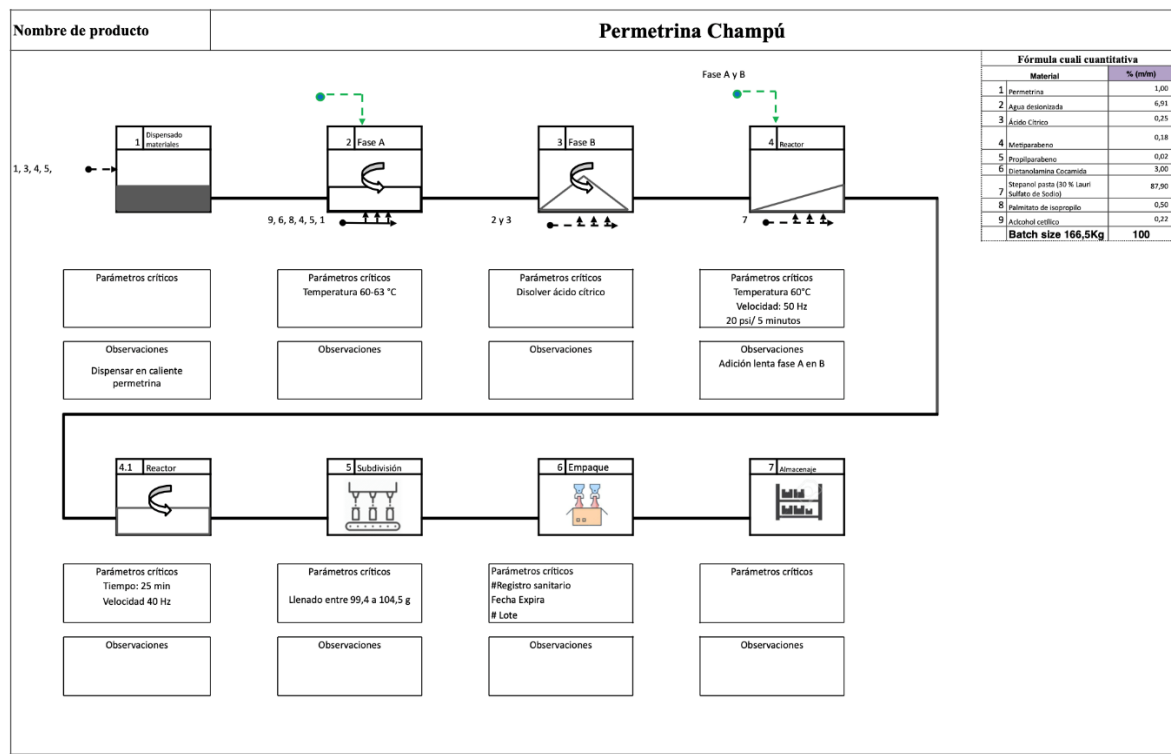
El proceso de manufactura de solución peregrina conlleva la preparación de mezclas muy parecida a la elaboración de una crema; la primera consta del calentamiento de los materiales oleosos y de manera separada se calienta una fracción de agua purificada, posteriormente se mezclan estas dos fases.

Se procede a subdividir el producto en frascos plásticos y se tapan, se codifica el lote/expira y, por último, el producto queda en cuarentena hasta la aprobación de los atributos de calidad por parte del área de control y aseguramiento de calidad.

### 4.6.2 Diagrama definición de proceso

El proceso de manufactura del champú de permetrina describe etapas de mezcla y calentamiento, siendo un proceso muy similar a la emulsificación de una crema.

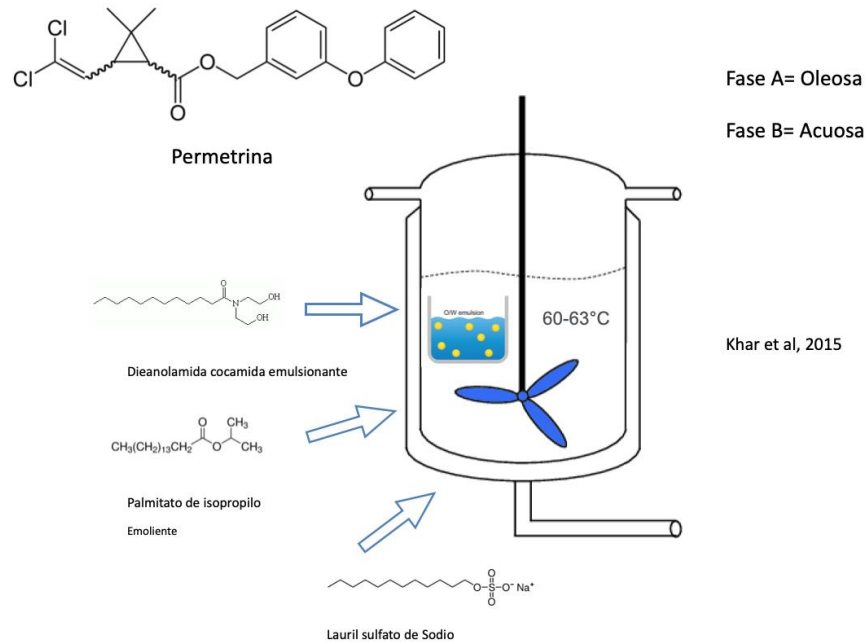
**Figura 17.** Diagrama de proceso para la solución de permetrina 1 %.



### 4.6.3. Mecanismo de proceso

Se expone el mecanismo de proceso para la fabricación del champú de permetrina, y se observa que la acción de los emulsificantes permite que las fases oleosas y acuosas se unan, además, el ingrediente activo se encuentra uniforme en la mezcla.

**Figura 18.** Diagrama de definición de proceso para la solución de permetrina 1 %.



#### 4.6.4. Lluvia de ideas de fallas de proceso

*Cuadro 14. Fallas detectadas para el proceso de manufactura y subdivisión de solución de permetrina 1 %.*

Operación unitaria	Potencial modo de falla
1	La masa de la permetrina durante el dispensado no es correcta.
1	Formación de isómero no activo de la permetrina por el calentamiento
2	La adición de las materias primas no se realiza en orden.
2	El lote no se mezcla uniformemente.
2	La temperatura que marca el equipo no es la correcta.
2	El lote no se mezcla uniformemente.
2	Se omite la adición de algún material o el ingrediente activo.
2	El vapor de la chaqueta se encuentra ausente.
3	Se omite la adición de algún material o el ingrediente activo.
4	La velocidad de mezclado no es uniforme durante el mezclado.
4	El vacío durante el período de 5 min falla y la presión de vacío no es la indicada en el manómetro.
4	Adición rápida de A en B.
4	El termostato regulador de la temperatura falla.
4,1	Sobre mezcla del lote.
4,1	La velocidad de mezclado no es uniforme durante el mezclado.
5	Llenado se encuentra por debajo del valor del etiquetado.
5	Derrame de producto por frascos mal cerrados.
6	Se encuentra producto sin codificación de lote y expira.

#### 4.6.5. Evaluación de fallas utilizando FMEA

**Cuadro 15. Evaluación de severidad, ocurrencia y detección para las fallas detectadas en el proceso de manufactura y subdivisión de solución permetrina 1 %.**

Proceso FMEA a evaluar			Ácido Fusídico proceso de manufactura				Nombre de participantes		J.Aseguramiento, Jefe de Control de Calidad, Validaciones, Gerente Calidad		
Número de falla	Operación unitaria	Potencial modo de falla	Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	NPR	Comentarios/observaciones
		Qué puede salir mal? Qué variable puede afectar un parámetro crítico de calidad y cual aspecto puede afectar estos parámetros.	Cuál parámetro de calidad es influenciado por la falla?	Existe las consecuencias de la falla	Qué tan severa es la falla y su efecto?	Cuál es el mecanismo que causa que el atributo de calidad afecte la falla?	Con qué frecuencia sucede la falla?	Cuales controles existen para mitigar el efecto de la falla sobre el atributo de calidad	Cuáles son los controles en el sistema para mitigar la severidad	Número de validaciones de riesgo (S x O x D)	Indicar cualquier información adicional relevante sobre el proceso y la falla.
1	1	La masa del la permetrina durante el dispensado no es correcta	Potencia	Se podría pesar menor o mayor cantidad de la materia prima, por estar es en estado líquido y	7	Desuniformidad del calentamiento, laminación de fases líquido/sólido	7	Verificación visual, no se mide temperatura.	7	343	
2	1	Formación de isómero no activo de la permetrina por el calentamiento	Potencia	Se observaría una disminución de la potencia o potencias muy bajas en los lote manufacturados o una baja en la efectividad del insecticida	5	Se puede formar mayor cantidad de isómero trans que es menos activo.	7	No hay forma de determinar la proporción de los isómeros durante los procesos de dispensado y manufactura. La técnica de análisis no es estereoselectiva.	7	245	
3	2	La adición de la materias primas no se realiza en orden.	Apariencia/potencia	La consistencia del lote puede variar entre lote y lote.	3	Error de orden de adición por parte del operario	3	Existe un registro de manufactura que indica el orden de adición.	3	27	
4	2	El lote no se mezcla uniformemente.	Apariencia/Potencia	Se podría formar grumos de materiales o dificultad para mezclar los ingredientes del	5	El agitador se detiene durante la agitación o el equipo se desconfigura realizando agitación a menor RPM	3	No existe ajuste de RPM ni verificación de RPM del equipo según los Hz	10	150	
5	2	La temperatura que marca el equipo no es la correcta	Apariencia/potencia	No hay uniformidad de temperatura, causando estratificación y desuniformidad	7	El controlador no se encuentra calibrado	3	No existe verificación de la temperatura durante el proceso	7	147	
6	2	El lote no se mezcla uniformemente.	Apariencia/potencia	La permetrina no se distribuye uniformemente en el lote por un mezclado corto de tiempo	7	No se siguió un tiempo de mezcla, sino solo se usa el criterio de mezclar hasta ver que todo este en estado líquido	7	No hay control de tiempo estándar, que indique que luego de fundir todo se mezcle durante un periodo de tiempo específico.	7	343	
7	2	Se omite la adición de algún material o el ingrediente activo	Apariencia, pH, RT (microbiología)	Puede afectar la consistencia del lote cambiando por completo la apariencia, valor de permetrina ausente o contaminación microbiana del	10	Omisión del operario o derrame o pérdida del material.	1	Se realiza verificación de materiales al inicio de la manufactura solamente, no específicamente se realiza la verificación al final de la adición.	7	70	
8	2	El vapor de la chaqueta se encuentra ausente	Apariencia/potencia	No hay disolución de los materiales	7	Fallo en la caldera, obstrucción o llave de paso no abierta.	1	La verificación de la llave (abrir) la realiza el operario y no existe control cruzado durante la fabricación	7	49	
9	3	Se omite la adición de algún material o el ingrediente activo	pH/apariencia	Puede haber algún cambio en la consistencia del lote, y también i	10	Omisión del operario o derrame o pérdida del material.	1	Se realiza verificación de materiales al inicio de la manufactura solamente, no específicamente se realiza la verificación	7	70	
10	4	La velocidad de mezclado no es uniforme durante el mezclado	Apariencia/potencia	Al mezclar las fases, puede haber una separación de las misma	7	El regulador de Hz no se encuentra ajustado o calibrado	3	No hay control en el registro para	10	210	
11	4	El vacío durante el periodo de 5 min falla y la presión de vacío no es la indicada en el manometro	Apariencia	El producto puede quedar con una viscosidad distinta de lo usual	7	Fugas en la bomba de vacío, mal cierre del reactor, bomba de vacío defectuosa. Se puede formar un exceso de espuma.	3	La verificación del vacío de la presión se toma del manómetro, sin embargo el manómetro no sido calibrado. No se documenta la presión en el	5	105	
12	4	Adición rápida de A en B	Apariencia	Se puede producir separación de fases, causando que la loción tenga separadas	7	Error del operario y falta de advertencia en el registro de manufactura	5	No hay indicación en el registro de manufactura	10	350	
13	4	El termostato regulador de la temperatura falla	Apariencia/Potencia	Se puede producir separación de fases, causando que la loción tenga separadas	7	Sistema de medición del termostato dañado	1	El registro indica la temperatura, sin embargo no hay verificación durante el proceso.	7	49	
14	4.1	Sobre mezcla del lote	Apariencia/potencia	La sobre mezcla podría causar un separación de fases y por lo tanto cambio en	7	Error por parte del operario en controlar el tiempo.	5	El registro indica la temperatura, sin embargo no hay verificación durante el proceso.	7	245	

#### 4.6.6. Parámetros críticos de calidad y proceso



Etapa de proceso	Descripción de la Falla	Parámetro de Calidad a controlar	Parámetro de proceso a controlar	Severidad
Almacenamiento	Almacenamiento incorrecto de materiales	Potencia	Se detectaría una potencia fuera de especificación en el producto terminado	10
7	Etapa de homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Formación de fases y, por lo tanto, desuniformidad de neomicina (Suspensión)	7
9	Crimpeado con defectos	Apariencia y funcionalidad del producto	Fuga de gas o producto	10
9	Frascos con defectos	Apariencia y funcionalidad del producto	Fugas	10
9	Cantidad inyectada incorrecta de gas	Potencia, uniformidad de contenido	Sobre presión del frasco o sub-presión del frasco	10
4 y 6	Homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidas	7
4 y 6	Homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidas	7
4 y 6	Homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidas	7
7	Etapa de homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Formación de fases y, por lo tanto, desuniformidad de neomicina (Suspensión)	7
10	Producto no se dispersa bien cuando es aplicado	Dosis de descarga, potencia	El producto no es dispensado en aerosol fino o en partículas grandes	7
10	Producto no se dispersa bien cuando es aplicado	Dosis de descarga, potencia	El producto no es dispensado en aerosol fino o en partículas grandes	7
3.1	El petrolato no funde	Apariencia	Grumos presentes en el petrolato o partes no fundidas, además puede ser que tome mayor tiempo para fundir el material	5
8	Llenado desuniforme	Peso y uniformidad de dosis	Cantidades mayores o menores causan desuniformidad de contenido del producto	10
8	Llenado desuniforme	Peso y uniformidad de dosis	Cantidades mayores o menores causan desuniformidad de contenido del producto	10
Almacenamiento	Contaminación microbiológica de material empaque	Recuento total o presencia/ausencia patógenos	Aparición de patógenos o contaminación del producto terminado	7
2.2	Fallo por adición sin tamizar de los materiales.	Apariencia, potencia	Formación grumos	7
2.2	Fallo en el termostato de temperatura	Apariencia, potencia	Desuniformidad de contenido de API y separación de excipientes	7
2.2	Velocidad de ajuste es mayor o menor	Apariencia, potencia	Desuniformidad de contenido de API y separación de excipientes	7

Etapa de proceso	Descripción de la Falla	Parámetro de Calidad a controlar	Parámetro de proceso a controlar	Severidad
4 y 6	Derrame en adición del petrolato fundido en la marmita principal o residuos de petrolato	Apariencia, potencia	Rendimiento mucho menor en el final del proceso	7
4 y 6	Etapa de homogenización incorrecta	Apariencia, potencia	Las fases de producto no se encuentran completa unidas	7
1	Derrame de ingrediente activo o excipiente	Potencia	Contenido de los ingredientes activos	7
10	Producto rechazado por prueba de fugas	Potencia	Fuga de gas y producto con el tiempo, además de contaminación	7
10	Producto rechazado por prueba de fugas	Potencia	Fuga de gas y producto con el tiempo, además de contaminación	7
1	Almacenamiento inadecuado de API o excipientes luego de dispensar	Recuento total o presencia/ausencia patógenos	El ingreso de suciedad o rompimiento del empaque del bulto podría causar que el material se contamine.	7
3.1	Ajuste de temperatura sea incorrecto en marmita 73 L	Apariencia	El petrolato no se encuentra completamente fundido y la duración de esta etapa sea mayor	7

***Cuadro 16. Parámetros críticos de proceso para la manufactura y subdivisión de solución peregrina 1 %.***

### 4.6.7. Estrategia de control

Figura 19. Estrategia control para proceso de manufactura y subdivisión de solución de permetrina 1 %

ESTRATEGIA DE CONTROL						
Nombre del producto:		Permetrina				
1 Adición	2 Mezcla fases	3 Enfriamiento	4 Subdivisión	5 Codificación	6 Empaque secundario	DP CQAs
Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO						Descripción
Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO, AMBIENTE	Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO					Identificación
Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO, AMBIENTE	Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO	Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO				Potencia
	Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO	Documentación RPM, TEMPERATURA, TIEMPO				Sustancias relacionadas
			Peso llenado			Recuento Total y patógenos
				Atributos físicos y leyendas	Atributos físicos y leyendas	Atributos empaque

#### 4.7. Costos de implementación de procedimiento TRA

Se muestran los principales rubros considerados en los costos de implementación del proceso TRA. Se describen en el cuadro 17 el salario por hora correspondiente al personal clave que se solicitó para la capacitación, donde deben participar representantes de las áreas involucradas directa e indirectamente con el proceso.

*Cuadro 17. Costo de hora profesional del personal involucrado en el proceso TRA*

Posición	(Salario + Cargas sociales)/h Colones/h
Jefe Aseguramiento Calidad	6676,9
Jefe Control Calidad	10492,3
Jefe Bodega	6676,9
Jefe Producción	19076,9
Jefe Compras	10492,3
Especialista validaciones	10492,3
Capacitador riesgos	19076,9

*Fuente: Laboratorio farmacéutico-Recursos Humanos (comunicación personal, 2021).*

El proceso de implementación conllevó realizar capacitación sobre la metodología de evaluación de riesgos, puesto que era una nueva herramienta dentro del Sistema de Calidad. El proceso de desarrollo de la capacitación lo llevó a cabo el sustentante de este proyecto y se tomó en cuenta el costo/hora para determinar el valor de preparación del taller. Se describen las siguientes tareas durante la preparación del taller riesgos:

- Realización de análisis de brechas sobre la regulación en Análisis de Riesgos (Perú).
- Búsqueda bibliográfica sobre información FMEA, herramientas, antecedentes de los productos por aplicar y la metodología.

- Elaboración de procedimiento escrito, conteniendo uso, descripción y aplicación de las herramientas.
- Elaboración de la presentación utilizando Power Point.
- Elaboración de los casos prácticos para la aplicación de las herramientas.
- Diseño del talle: prácticas grupales, elaboración y selección de los materiales didácticos por utilizar.

El cuadro 18 muestra el desglose del costo de capacitación en la técnica de evaluación de riesgos, se puede observar que el costo total de esta tarea previa de implementación de la metodología resultó en un monto de 975230,8. A pesar de que el tiempo invertido es de 25 horas para el capacitador y 10 horas para el personal clave, el costo se justifica al tomar en cuenta que el personal involucrado son profesionales.

*Cuadro 18. Desglose costos capacitación FMEA.*

<b>Costo capacitación-Taller riesgos (10 horas)</b>			
	Duración (h)	Costo/hora	Costo
Tiempo profesional capacitador: Preparación taller, charlas y guía taller.	15	19076,9	286153,8
Tiempo profesional de personal involucrado:			
Jefe Aseguramiento Calidad	10	6676,9	66769,2
Jefe Control Calidad	10	10492,3	104923,1
Jefe Bodega	10	6676,9	66769,2
Jefe Producción	10	19076,9	190769,2
Jefe Compras	10	10492,3	104923,1
Especialista Validaciones	10	10492,3	104923,1
Insumos varios: Rotafolio, cinta, pilot, post-its, hojas.			30000,0
Meriendas			20000,0

Total		975230,8
-------	--	----------

El proceso de implementación de análisis de riesgos en cada producto utilizó sesiones con el personal clave. La organización de cada evaluación utilizó sesiones semanales de 5 horas para aplicar cada etapa del procedimiento y guía por parte del capacitador. La razón de utilizar solamente este tiempo disponible semanal se debió a que el tiempo productivo de operación no se podía ver afectado por ausencia del personal en las distintas áreas de la planta. Debido a ello, la duración de todo el programa de evaluación resultó en 4,5 meses.

El alcance de este trabajo no contempló la evaluación ni seguimiento de la implementación de las tareas de control de mitigación de las fallas, ya que estas iban a ser autorizadas por la gerencia del laboratorio.

**Cuadro 19. Costos de implementación de proceso FMEA por producto.**

<b>FMEA-Crema</b>	<b>Sesiones 4 horas semanales x 5 semanas.</b>		
Entrenador	35	19076,9	667692,3
Jefe Aseguramiento Calidad	30	6676,9	200307,7
Jefe Control Calidad	30	10492,3	314769,2
Jefe Bodega	30	6676,9	200307,7
Jefe Producción	30	19076,9	572307,7
Jefe Compras	30	10492,3	314769,2
Especialista Validaciones	30	10492,3	314769,2
Insumos varios: Rotafolio, cinta, pilot, post-its, hojas.			30000
Sub-total			2614923,1
<b>FMEA-Aerosol</b>	<b>Sesiones 5 horas semanales x 5 semanas.</b>		
Entrenador	40	19076,9	763076,9
Jefe Aseguramiento Calidad	35	6676,9	233692,3
Jefe Control Calidad	35	10492,3	367230,8
Jefe Bodega	35	6676,9	233692,3
Jefe Producción	35	19076,9	667692,3
Jefe Compras	35	10492,3	367230,8
Especialista Validaciones	35	10492,3	367230,8
Insumos varios: Rotafolio, cinta, pilot, post-its, hojas.			30000
Sub-total			3029846,2

FMEA-Solución tópica	Sesiones 4 horas semanales x 5 semanas.		
Entrenador	35	19076,9	667692,3
Jefe Aseguramiento Calidad	30	6676,9	200307,7
Jefe Control Calidad	30	10492,3	314769,2
Jefe Bodega	30	6676,9	200307,7
Jefe Producción	30	19076,9	572307,7
Jefe Compras	30	10492,3	314769,2
Especialista Validaciones	30	10492,3	314769,2
Insumos varios: Rotafolio, cinta, pilot, post-its, hojas.			30000
Sub-total			2614923,1

**Cuadro 20.** Resumen costos de implementación de proceso FMEA

Rubro	
Costo capacitación	975230,8
Costo implementación FMEA en Cremas	2614923,1
Costo implementación FMEA en Aerosol	3029846,2
Costo implementación FMEA en Solución tópica	2614923,1
Total	9234923,1



## Capítulo V. Conclusiones

1. La implementación de un sistema FMEA conllevó etapas de trabajo de campo en la instrucción del personal en el manejo y uso de las herramientas, por lo que se concluye que el proceso de evaluación de riesgos es una metodología integral y sistemática de comprensión y evaluación de procesos.
2. El proceso de manufactura de cremas posee etapas críticas en la adición del ingrediente activo API, mezcla y manejo de temperatura durante la manufactura, debido a que se debe garantizar la estabilidad del ácido fusídico.
3. El proceso de manufactura de aerosoles tiene sus etapas críticas de proceso en la subdivisión y gasificación, ya que se debe garantizar la uniformidad de contenido de dos API, además, se debe asegurar la hermeticidad del sistema aerosol.
4. El proceso de manufactura de la solución tópica debe asegurar el calentamiento y uniformidad de la solución para asegurar la uniformidad del API, así como la apariencia del producto.
5. El proceso de capacitación y aplicación de herramientas FMEA tuvo un costo cercano a los 10 000 000 de colones. Indicando que esta metodología es costosa de implementar, pero traerá beneficios a mediano y largo plazo, debido a los procesos de validaciones, así como prevención de los problemas de calidad que se puedan detectar.

## Referencias

- Adam, S. (2013). *Integration of risk management into existing pharmaceutical quality systems* [tesis de maestría, Montanuniversität Leoben, Australia]. Pharma Excipients. <https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/attachments/236204752-Integration-of-Risk-Management-into-existing-Pharmaceutical-Quality-Systems.pdf?t=1431027268>
- Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. (2004). *PHARMACEUTICAL CGMPs FOR THE 21ST CENTURY — A RISK-BASED APPROACH: FINAL REPORT*. <https://www.fda.gov/media/77391/download>
- Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. (2006a). *Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations*. <https://www.fda.gov/media/71023/download#:~:text=The%20CGMP%20regulations%20specifically%20assign,build%20quality%20into%20the%20product.>
- Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. (2006b). *Guidance for Industry: Q9 Quality Risk Management*. <https://www.fda.gov/media/71543/download>
- Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. (10 de febrero de 2012). *WHO Warns Consumers in Pakistan of Risks Associated with Contaminated Medicines*. Recuperado el 25 de junio de 2021 de <https://www.fda.gov/drugs/drug-supply-chain-integrity/who-warns-consumers-pakistan-risks-associated-contaminated-medicines>
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2013). *FARMACOPEA ARGENTINA (7ma ed.)*. [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/pdfs/Farmacopea\\_Argentina\\_2013\\_Ed.7.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/pdfs/Farmacopea_Argentina_2013_Ed.7.pdf)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2014). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario*. [https://www.aemps.gob.es/eu/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/reqBasicosSustActiv/13\\_parte-II.pdf](https://www.aemps.gob.es/eu/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/reqBasicosSustActiv/13_parte-II.pdf)
- Aksu, B. y Yegen, G. (2014). New Quality Concepts in Pharmaceuticals. *Müşbed*, 4(2): 96-104.
- Al-Tahat, M., Kareem, A., Jawwad, A. y Abu, J. (2013). Ordinal Logistic Regression Model of Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) in Pharmaceutical Tabletting Tools.

*Engineering Failure Analysis*, 27, 322-332.  
<https://doi.org/10.1016/j.engfailanal.2012.08.017>

Bhattacharya, J. (2015). Quality Risk Management –Understanding and Control the Risk in Pharmaceutical Manufacturing Industry. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 4(1), 2319-6718.  
[http://www.ijpsi.org/Papers/Vol4\(1\)/E041029041.pdf](http://www.ijpsi.org/Papers/Vol4(1)/E041029041.pdf)

Blanton, G. y Moore J. (2014). *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*. John Wiley & Sons

Botet, J. (2012). Quality Risk Analysis: Value for Money in the Pharmaceutical Industry. En N., Banaitiene (Ed.), *Chapter 17. Risk Management-Current Issues and Challenges* (387-410). IntechOpen. <https://www.intechopen.com/books/risk-management-current-issues-and-challenges/quality-risk-analysis-value-for-money-in-the-pharmaceutical-industry>

Braem, A. y Turner, G. (2019). APPLICATIONS OF QUALITY RISK ASSESSMENT IN QUALITY BY DESIGN (QbD) DRUG SUBSTANCE PROCESS DEVELOPMENT. En D. Ende y M. Ende (Eds.), *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry*, pp. 1073–1089.  
<https://doi.org/10.1002/9781119600800.ch49>

Brady, J. (2015). Risk Assessment: Issues and challenges. *Pharmaceutical engineering*, 35(1). 1-8.

Buket, A. y Yegen, G. (2019). Global Regulatory Perspectives on Quality by Design in Pharma Manufacturing. *Pharmaceutical Quality by Design*, 19-41.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815799-2.00002-2>

Caliste, J. y Heitor, J. 2020. *Project risk management: risk mapping taking into account the triple objective «technique (quality), time and costs»*. En onference: Project risk management: risk mapping taking into account the triple objective « technique (quality), time and costs »  
[https://www.researchgate.net/publication/340601546\\_Project\\_risk\\_management\\_risk\\_mapping\\_taking\\_into\\_account\\_the\\_triple\\_objective\\_technique\\_quality\\_time\\_and\\_costs](https://www.researchgate.net/publication/340601546_Project_risk_management_risk_mapping_taking_into_account_the_triple_objective_technique_quality_time_and_costs)

- Ciravedna, L., Fonseca, M., Domingues, J., Baylina, P., Harder, D. (2019). ISO 9001:2015 Adoption: A Multi-Country Empirical Research. *Journal of Industrial Engineering and Man*, 12(1), 27-50. <http://dx.doi.org/10.3926/jiem.2745>
- Claycamp, G, Rahaman, F. y Urban, J. (2012). The reliability-quality relationship for quality systems and quality risk management, *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 66(6), 512-517. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2012.00888>
- Collazo, M. (2004). Farmacoeconomía. Eficiencia y uso racional de los medicamentos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 40(4). <https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000400002>
- Coughlin, K y Posencheg, M. (2019). Quality Improvement methods. *Journal of Perinatology*, 39, 1000-1007. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0382-1>
- Cox, S. (2012). *PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK*. JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION .
- Das, A., Kadwey, P., Mishra, J.k. y Moorkoth, S. (2014). Quality risk management (QRM) in pharmaceutical industry: Tools and methodology. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 5(3), 13-21. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84907284054&origin=inward&txGid=ce56931f027062ff1722eed1f291f89b>
- Das, P. S., Saha, P., y Das, R. (2018). Pharmaceutical Packaging Technology: A Brief Outline. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*, 10(1), 23-28.
- Dietz, W. (2017). Failure Mode and Effects Analysis (FMEA): Well-Known Methodologies, But Not in Our World. *Re-Engineering Clinical Trials*. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-42'246-7.00008-6>
- Duicu, S., y Dumitrascu, A. (2011). *Researches concerning risk assessing using Pareto diagram for design process of technological processes*. En Proceedings of the 11th WSEAS international conference on Signal processing, computational geometry and artificial vision, and Proceedings of the 11th WSEAS international conference on Systems theory and scientific computation (pp. 189-192). [https://www.researchgate.net/publication/262165114\\_Researches\\_concerning\\_risk\\_assessing\\_using\\_Pareto\\_diagram\\_for\\_design\\_process\\_of\\_technological\\_processes](https://www.researchgate.net/publication/262165114_Researches_concerning_risk_assessing_using_Pareto_diagram_for_design_process_of_technological_processes)

- Elder, D., Teasdale, A. y Nims, R. (2017). ICH Q9 Quality Risk Management. *ICH Quality Guidelines*, 579–610. <https://doi.org/10.1002/9781118971147.ch21>
- Escotet, M. S., Singh, R., Sen, M., O'connor, T., Lee, S., Chatterjee, S., ... Muzzio, F. J. (2015). Flowsheet models modernize pharmaceutical manufacturing design and risk assessment. *Pharmaceutical Technology*, 39(4), 34-42.
- European Medicines Agency. (2015). *ICH guideline Q9 on quality risk management*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>
- European Medicines Agency. (2018). *Annual report of the Good Manufacturing and Distribution Practice Inspectors Working Group 2017*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-good-manufacturing-distribution-practice-inspectors-working-group-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-good-manufacturing-distribution-practice-inspectors-working-group-2017_en.pdf)
- Even, T. (2016). Risk assessment and risk management: Review of recent advances on their foundation. *European Journal of Operational Research*, 253(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2015.12.023>
- E2476-16. ASTM. (2016). *Standard Guide for Risk Assessment and Risk Control as it Impacts the Design, Development, and Operation of PAT Processes for Pharmaceutical Manufacture*. <https://www.astm.org/Standards/E2476.htm>
- Firescu, V. y Popescu, J. (2015). The Costs of Quality: An Important Decision Tool. *International Journal in Economics and Business Administration*, 3(4). [https://www.ijeba.com/documents/papers/2015\\_4\\_p4.pdf](https://www.ijeba.com/documents/papers/2015_4_p4.pdf)
- García, J. y Salazar, P. (2005). *Métodos de Administración y Evaluación de Riesgos* [tesis de grado, Universidad de Chile, Chile]. Repositorio UChile. [http://repositorio.uchile.cl/tesis/uchile/2005/garcia\\_j2/sources/garcia\\_j2.pdf](http://repositorio.uchile.cl/tesis/uchile/2005/garcia_j2/sources/garcia_j2.pdf)
- Guía de Verificación del Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de uso Humano.* (2007). COLFAR. <http://www.colfar.com/LyRPDF/1.%20Reglamento%20de%20Buenas%20Practicass%20de%20Manufactura.pdf>

- Haleem, R., Salem, M., Fatahallah, F., Abdelfattah, L. (2015). Quality in the pharmaceutical industry: a literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23, 463-469. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004>
- Hernández, C., Fernández, R. y Baptista, M. (2014). *Metodología de la investigación* (6ta ed.). Mc-Graw Gill.
- Hwaiyu, G. (2016). *Manufacturing engineering handbook* (2da ed.), McGraw-Hill.
- Jambhekar, S. (1991). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(7), 717.
- Khar, R., Vyas, S., Agmad, D. y Jain, G. (2015). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (4 ed.), CBS Publishers and Distributors.
- Kuentz, M., Holm, R. y Elder, D. P. (2016). Methodology of oral formulation selection in the pharmaceutical industry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87, 136-163.
- Lang, S., Fewtrell, L. y Bartram, J. (2001). Risk communication. En *Water Quality: Guidelines, standards and health* (pp. 319-332). [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/iwachap14.pdf?ua=1](https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/iwachap14.pdf?ua=1)
- Lee, C. y Khodabocus, F. (2009). Quality Systems Implementation in the Pharmaceutical Industry. *University of Mauritius Research Journal*, 15(1). <https://www.ajol.info/index.php/umrj/article/view/131218>
- Lyon, B. K., y Popov, G. (2016). The art of assessing risk. *Professional Safety*, 61(03), 40-51.
- Milá, L., Valdés, R., Padilla, S., Mendoza, O., Gómez, L., & García, C. (2010). Quality risk Management Application review in Pharmaceutical and Biopharmaceutical industries. *Bioprocessing Journal*, 9(1), 26-37.
- Mascia, A., Cirafici, A. M., Bongiovanni, A., Colotti, G., Lacerra, G., Di Carlo, M., ... Kisslinger, A. (2020). A failure mode and effect analysis (FMEA)-based approach for risk assessment of scientific processes in non-regulated research laboratories. *Accreditation and Quality Assurance*, 25(5), 311-321. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00769-020-01441-9>

- Naseem, C. A. y Ali, A. A. (2013). Quality risk management in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*, 39(7), 947-960. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.699065>
- Nauman, M. y Bano, R. (2014). Implementation of Quality Risk Management (QRM) in Pharmaceutical Manufacturing Industry. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 9(1), 95-101. <http://iosrjournals.org/iosr-jpbs/papers/Vol9-issue1/Version-4/O091495101.pdf>
- Nemavhola, F. y Ramdass, K. (2018). Cost Implications of the ISO 9001 Quality Management System in South African Manufacturing Organizations. *South African Journal of Industrial Engineering*. 29(2), 16-27. [http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2224-78902018000200003](http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-78902018000200003)
- O'Donnell, K., Greene, A., Zwitkovits, M. y Calnan, N. (2012). Quality risk management: putting GMP controls first. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 66(3), 243-261.
- Organización Internacional de Normalización. (2018). *ISO 31000:2018: Gestión del riesgo — Directrices*. <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:es>
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *Informe 32*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41379?mode=full>
- Organización Mundial de la Salud. (2010). *WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories*. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Ingles.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2013a). *Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica*. Pan American Health Organization. <https://www.paho.org/es/file/38618/download?token=oOAWk0P3>
- Organización Mundial de la Salud. (2013b). *Deviation Handling and Quality Risk Management*. [https://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/risk\\_july\\_2013.pdf](https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/risk_july_2013.pdf)
- Organización Mundial de la Salud. (2019). WHO guideline on the implementation of quality management systems for national regulatory authorities. *WHO Drug Information*, 33(3), 410 - 457. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330870>

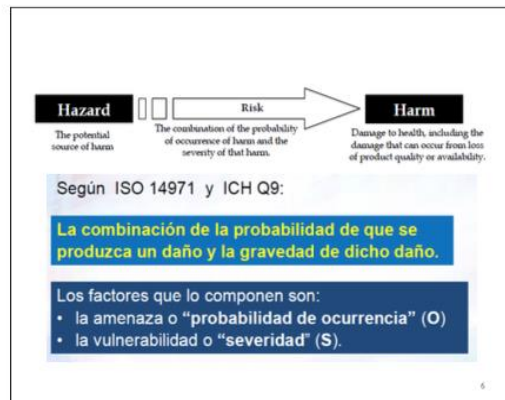
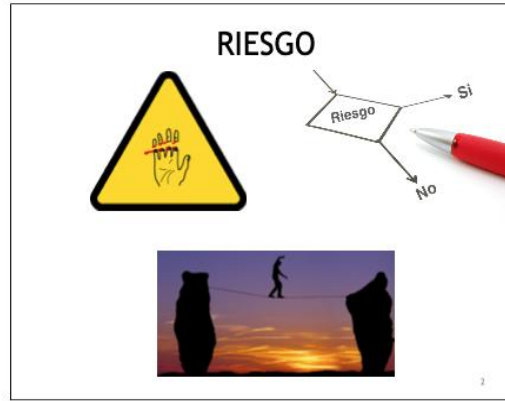
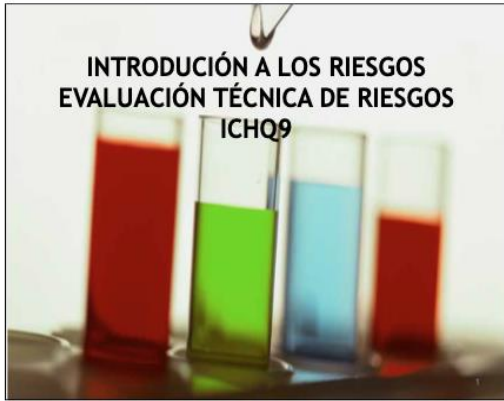
- Organización Mundial de la Salud. (s.f.). *WHO guidelines on quality risk management*.  
[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/Annex2TRS-981.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex2TRS-981.pdf)
- Pallagi, E., Ismail, R., Paal, T. L., & Csóka, I. (2018). Initial risk assessment as part of the quality by design in peptide drug containing formulation development. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 122, 160-169.
- Peeters, J., BasteN, R. y Tinga, T. (2018). Improving Failure Analysis by Combining FTA and FMEA in a Recursive Manner. *Reliability Engineering and System Safety*, 172, 36-44.
- ProChile. (2011). *Estudio de Mercado Medicamentos en Costa Rica*.  
[http://www.prochile.gob.cl/wp-content/files\\_mf/documento\\_05\\_23\\_11122913.pdf](http://www.prochile.gob.cl/wp-content/files_mf/documento_05_23_11122913.pdf)
- Poder Ejecutivo de la Costa Rica. (2010). *Decreto Ejecutivo 35994: Reglamento Técnico sobre buenas prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano*. Sistema Costarricense de Información Jurídica. [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=67935&nValor3=80710&strTipM=TC](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=67935&nValor3=80710&strTipM=TC)
- Reddy, V. V., Gupta, N. V., Raghunandan, H. V., y Kashyap, U. N. (2014). Quality risk management in pharmaceutical industry: *A review*. *Int. J. Pharm. Tech. Res*, 6, 908-914.
- Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07: Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica*. (2007). SETEFA. [http://www.setefa.co.cr/images/BPM\\_Medicamentos\\_Final.pdf](http://www.setefa.co.cr/images/BPM_Medicamentos_Final.pdf)
- Romero, D., Gaiardelli, P., Wuest, T., Powell, D., y Thürer, M. (2020). *New Forms of Gemba Walks and Their Digital Tools in the Digital Lean Manufacturing World*. En IFIP International Conference on Advances in Production Management Systems (pp. 432-440). Springer, Cham. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-57997-5\\_50](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-57997-5_50)
- Sandle, T. (2012). *Approaching Risk Assessment: Tools and Methods*.  
[https://www.researchgate.net/publication/316597241\\_Approaching\\_Risk\\_Assessment\\_Tools\\_and\\_Methods](https://www.researchgate.net/publication/316597241_Approaching_Risk_Assessment_Tools_and_Methods)



- Scheme PIC. (2021). ASSESSMENT OF QUALITY RISK MANAGEMENT IMPLEMENTATION. <https://picscheme.org/docview/3823>
- Schiffauerova, A. y Thomson, V. (2006). A Review of Research on Cost of Quality Models and Best Practices. *International Journal of Quality & Reliability Management* 23(6), 647-669. <http://dx.doi.org/10.1108/02656710610672470>
- Sellappan, N., Nagarajan, D., y Palanikumar, K. (2015). Evaluation of risk priority number (RPN) in design failure modes and effects analysis (DFMEA) using factor analysis. *International Journal of Applied Engineering Research*, 10(14), 34194-34198.
- Sharma, P. (2017). An analytical Study of Quality Management In Pharmaceutical Industries. *International Journal of Management Research and Review*. 7(4), 482-489.
- Spreafico, C., Russo, D. y Rizzi, C. (2017). A state-of-the-art review of FMEA/FMECA including patents. *Computer Science Review*, 25, 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.cosrev.2017.05.002>
- Sravya, S., Gangadharappa, H., Kiran, H. y Annjewel, J. (2017). Quality Risk Management: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 44(1), 142-148. <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v44-1/34.pdf>
- Tait, K. (1998). *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety* (4ta ed). ILO
- Trafialek, J. y Kolanowski, W. 2014. Application of Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) for audit of HACCP system. *Food Control*, 44, 35-44.
- Teli, S. N., Jagtap, M. M. y Chanewar, N. (2017). Cost of quality applications and challenges: A review. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, 8(3), 52-58.
- Varzakas T. (2016). HACCP and ISO22000: Risk Assessment in Conjunction with Other Food Safety Tools Such as FMEA, Ishikawa Diagrams and Pareto. *Encyclopedia of Food and Health*, 925-302. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-384947-2.00320-2>
- Wilkie, D. (2005). The Chiron case: good manufacturing practice gone bad: how did the flu vaccine debacle happen, and what's being done to prevent it from happening elsewhere? *The Scientist*, 19(5), 40-42.
- Zimmermann, H. y Hentschel, N. (2011). Proposal on How To Conduct a Biopharmaceutical Process Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) as a Risk Assessment Tool. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 65(5), 506-512. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2011.00784>

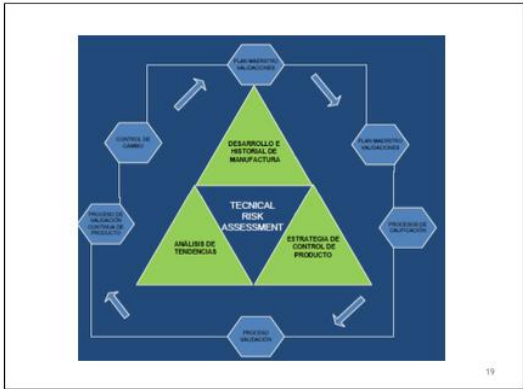
Zhu, J., Shuai, B., Wang, R., & Chin, K. S. (2019). Risk assessment for failure mode and effects analysis using the Bonferroni mean and TODIM method. *Mathematics*, 7(6), 536. <http://dx.doi.org/10.3390/math7060536>

# Anexo I. Diapositivas en la capacitación de evaluación de riesgos







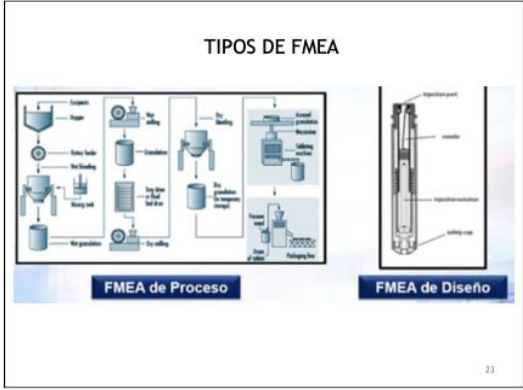


La gestión de riesgos es uno de los enfoques de esta guía. Se espera que el fabricante de productos farmacéuticos utilice un acercamiento basado en análisis y evaluación de riesgos para:

- Establecer especificaciones
- Establecer parámetros de proceso
- Capacitación del personal
- Selección del personal que labora en la Unidad de Calidad
- Auditoría de proveedores

- ### HERRAMIENTAS PARA EVALUACIÓN DE RIESGOS
1. Métodos Básicos para Facilitar la Gestión de Riesgo
  2. Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
  3. Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)
  4. Fault Tree Analysis (FTA)
  5. Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
  6. Hazard Operability Analysis (HAZOP)
  7. Preliminary Hazard Analysis (PHA)
  8. Risk Ranking and Filtering
  9. Herramientas Estadísticas de Soporte
- ★ 2. Failure Mode Effects Analysis (FMEA)  
3. Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)

- ### HERRAMIENTAS PARA EVALUACIÓN DE RIESGOS COMPLEMENTARIAS
1. Métodos Básicos para Facilitar la Gestión de Riesgo
    - Diagramas de Flujo
    - Hojas de Cotejo
    - Mapas de Proceso
    - Diagramas de Causa y Efecto ("Fish Bone")
  9. Herramientas Estadísticas de Soporte
    - Gráficas de Control ("Control Charts")
    - Diseño de Experimentos (DoE)
    - Histogramas
    - Diagramas de Pareto
    - Análisis de Capacidad de Procesos



- ### CONCEPTOS IMPORTANTES EN APLICACIÓN EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO
- **Atributos de calidad (QAs):** Son propiedades o características físicas, químicas o microbiológicas de un material que impacta directamente en la calidad.
  - **Atributos críticos de calidad (CQAAs):** Son propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas con un límite, rango o distribución apropiada que definen la calidad del producto. Pueden estar asociados a una droga, producto, excipiente, producto intermedio, empaque o dispositivos. Las especificaciones del producto terminado se consideran CQAAs.
  - **Control en proceso (IPC):** pruebas, verificaciones o mediciones realizadas durante el curso de la manufactura o empaque para monitorear y, si es necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto terminado resultante cumplirá con su especificación.
  - **Comprensión de los procesos (PUCO):** Un proceso está perfectamente entendido cuando todas las fuentes de variabilidad están identificadas, explicadas y controladas y los atributos de calidad del producto pueden ser adecuadamente predichos. El entendimiento del proceso deriva del conocimiento de las interacciones entre los parámetros de proceso, atributos de materiales, ATRs y atributos críticos de calidad del producto terminado.
  - **Estrategia de Control del Producto (PCS):** Es el resultado principal del proceso de TRM. Consiste en un conjunto planificado de controles, derivados del entendimiento del proceso y del producto, con el fin de asegurar la calidad del mismo. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con el principio activo y las materias primas, las condiciones de las instalaciones y de operación de los equipos, inspecciones y controles en proceso, especificaciones de producto terminado, métodos analíticos y la frecuencia de monitoreo y control.

### CONCEPTOS IMPORTANTES EN APLICACIÓN EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO

- **Mapas de mecanismo de proceso:** Son herramientas que ayudan a visualizar y analizar a profundidad una determinada operación crítica para el proceso, mediante la representación de los factores que influyen en dicha operación. Al igual que los FPD, ayudan a comunicar ideas en equipos multidisciplinarios. Se utilizan para explorar las relaciones entre los aspectos físicos y químicos del proceso para construir un nivel más profundo de comprensión.
- **Gemba con Propósito:** Se refiere al lugar donde ocurre la acción. Esta herramienta de identificación de riesgos tiene como objetivo conocer el proceso, mediante la observación del mismo. Busca hacer los problemas visibles y generar ideas para solucionarlos. Algunas recomendaciones son:
  - Observar el proceso, tomar notas, fotografías, hacer dibujos o diagramas.
  - Anotar todos los detalles importantes.
  - Mencionar sucesos.
  - Revisar documentación disponible en el área.
  - Hablar con los operadores y los expertos en el proceso y generar preguntas.
  - Involucrar a todo el personal aplicable.
- **Parámetros de proceso (PP):** Son variables de que permiten poner en funcionamiento un proceso, considerando atributos de material, parámetros de operación, variables operativas (temperatura o presión) y operaciones unitarias.
- **Parámetros críticos de Proceso (CPP):** Son parámetros de proceso que deben ser controlados con límites definidos para asegurar que el producto cumpla con sus atributos de calidad.
- **Product Performance Assessment (PPA):** Es un conjunto de procesos para evaluar el desempeño de un producto, incluyendo la robustez de su proceso, capability y estabilidad. Permite monitorizar tendencias de los CQAs/CPPs del producto/proceso, y sirve como confirmación de que la estrategia de control sigue vigente y permite obtener consistentemente un producto de calidad a lo largo del tiempo. La aplicación del PPA permite la verificación continua del proceso a lo largo del ciclo de vida del producto.

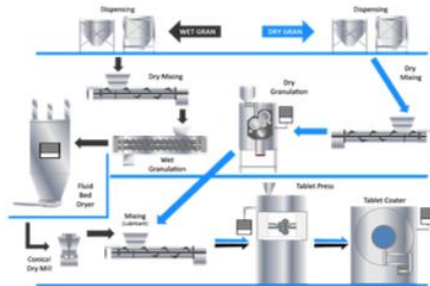
25

### CONSTRUCCIÓN DE EVALUACIÓN TÉCNICA DE RIESGOS

- Diagrama de definición de proceso (con cambios de la materia).
- Mecanismo de proceso.
- Gemba.
- Diagrama técnico de riesgos o risk map.
- FMEA.
- Estrategia de control.

26

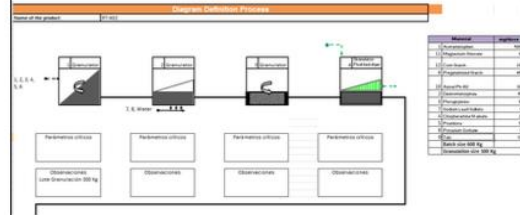
### HERRAMIENTAS PUC EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO



27

### HERRAMIENTAS PUC EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO

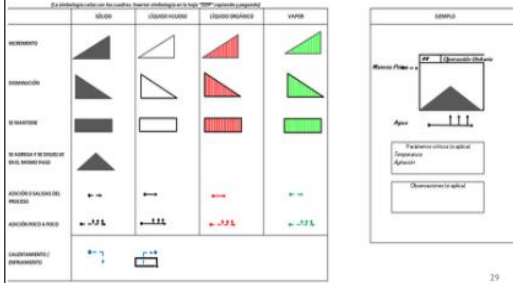
#### DIAGRAMA DE DEFINICIÓN DE PROCESO



28

### HERRAMIENTAS PUC EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO

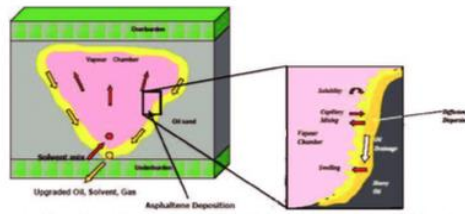
#### DIAGRAMA DE DEFINICIÓN DE PROCESO



29

### HERRAMIENTAS PUC EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO

#### MECANISMO DE PROCESO



30

### HERRAMIENTAS PUC EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO

#### MECANISMO DE PROCESO

1. COFFEE IS HUSTENED  
↳ TO ALLOW REACTION OF FLAVOES

2. FLAVOUR EXTRACTION

31

### HERRAMIENTAS PUC EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO

#### MAPA DE RIESGOS

Because of X (cause/process parameter) FDD ID #

There's a risk of Y1 (failure mode)

Which results in Y2 (effect)

affecting Z (DP/API) CQA of Author Initials

\*A causa de las condiciones de humedad relativa y temperatura no son las adecuadas (X), existe un riesgo de que las materias primas o el granel adquieran humedad (Y1), lo que resulta en un granel con pobre fluidez y grumos (Y2), afectando la pérdida por secado del producto terminado (Z).

32

### HERRAMIENTAS PUC EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO FMEA

33

### HERRAMIENTAS PUC EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO

Score & Definition	Drug Substance Intermediate / Drug Substance / API	Drug Product	Medical Devices and Combination Products
<b>9</b> <b>Severe</b>	Failure mode has potential impact to one or more critical product quality attributes (quality, safety, potency, or purity or compliance). Effect of failure is not eliminated by further downstream processing (e.g. final combination and final packaging or filtration).	Failure mode has potential impact to product quality attributes (quality, safety, potency, or purity) making the product potentially unsafe. Serious patient injury or death.	Catastrophic - Results in patient death.
<b>7</b> <b>Major</b>	Failure mode has potential impact to product quality attributes, other than safety, identity, potency, or purity. Effect of failure is not eliminated by further downstream processing.	Significant impact to product quality attributes or product with limited functionality. Possible impact to patient requiring hospitalization.	Critical - Results in permanent impairment or life threatening injury.
<b>5</b> <b>Moderate</b>	Failure mode has potential impact to product quality attributes. Effect of failure is not eliminated by further downstream processing or terminates operation and product is not further processed.	Minor impact to product quality attributes or product with limited functionality. Possible impact to patient but no hospitalization required.	Severe - Results in injury or impairment requiring professional medical attention.
<b>3</b> <b>Minor</b>	Failure mode has no impact to product quality attributes but has potential impact to process requirements. (Deviation from requirements, generates non-conformance and product recall.)	Little impact to product quality attributes leading to customer defect or minor defect. Customer annoyance.	Minor - Results in temporary impairment not requiring professional attention.
<b>1</b> <b>Insignificant</b>	No impact to product quality attributes or quality requirements.	No impact to product quality attributes or patient.	Highlight - Results in an inconvenience, annoyance or temporary discomfort.

34

### HERRAMIENTAS PUC EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO

Para la calificación de Severidad, utilice el siguiente criterio:

Puntaje	Clasificación	Criterio
10	Extremadamente Severo	Un cambio pequeño a moderado en el atributo o parámetro de proceso, tiene un impacto significativo sobre un CQA (DP / API / I).
7	Moderadamente Severo	Grandes o pequeños cambios del parámetro, atributo o proceso en combinación con otros factores tiene un impacto significativo en un CQA (DP / API / I).
4	Levemente Severo	Grande cambio de este atributo o parámetro de proceso en combinación con otros factores tiene un impacto significativo en un CQA (DP / API / I).
1	Sin Severidad	El parámetro atributo o proceso no tiene impacto en CQAs (DP / API / I).

35

### HERRAMIENTAS PUC EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO

Para la calificación de Ocurrencia, utilice el siguiente criterio:

Puntaje	Clasificación	Criterio
10	Frecuente	Los controles automatizados operan muy cerca o dentro de los rangos aceptados, o actividades manuales tienen alta ocurrencia del error, considerando punto de ajuste, la proximidad al límite de falta, variabilidad del punto de ajuste, la falta de controles múltiples.
7	Muy Frecuente	Los controles automatizados operan moderadamente cerca de los rangos aceptados, o actividades manuales tienen moderada ocurrencia del error, considerando punto de ajuste, la proximidad al límite de falta, variabilidad del punto de ajuste, la falta de controles múltiples.
4	Poco Frecuente	Los controles automatizados operan moderadamente lejos de los rangos aceptados, o actividades manuales tienen baja ocurrencia del error, considerando punto de ajuste, la proximidad al límite de falta, variabilidad del punto de ajuste, la falta de controles múltiples.
1	No Ocure	Los controles automatizados operan más allá de los criterios de aceptación, o actividades manuales tienen una insignificante ocurrencia del error, considerando punto de ajuste, la proximidad al límite de falta, variabilidad del punto de ajuste, la falta de controles múltiples.

36

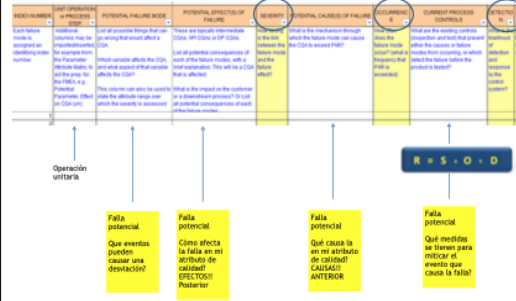


HERRAMIENTAS PUCCL  
EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO

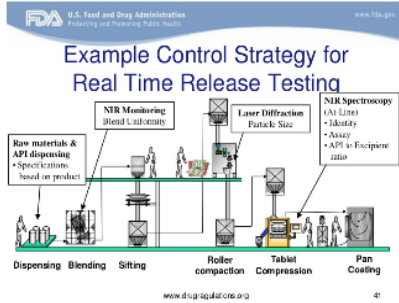
Para la calificación de Detección, utilice el siguiente criterio:

Puntaje	Criterio
10	Falla es detectada hasta que el producto llega al paciente.
7	Causa o falla puede ser detectada por pruebas de producto terminado.
4	Causa o falla puede ser detectada antes de la siguiente operación unitaria.
1	Causa o falla puede ser detectada en la actual operación unitaria de manera preventiva.

HERRAMIENTAS PUCCL  
EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO



HERRAMIENTAS PUCCL  
EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO  
Estrategia de Control



HERRAMIENTAS PUCCL  
EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO

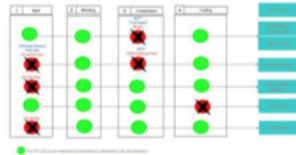
Coloque puntos rojos para los parámetros previamente definidos, los amarillos para los atributos que afectan otras operaciones unitarias y finalmente puntos verdes para indicar que los que no tiene impacto sobre el proceso. Ver Ejemplo en Anexo V.



HERRAMIENTAS PUCCL  
EVALUACIONES TÉCNICAS DE RIESGO



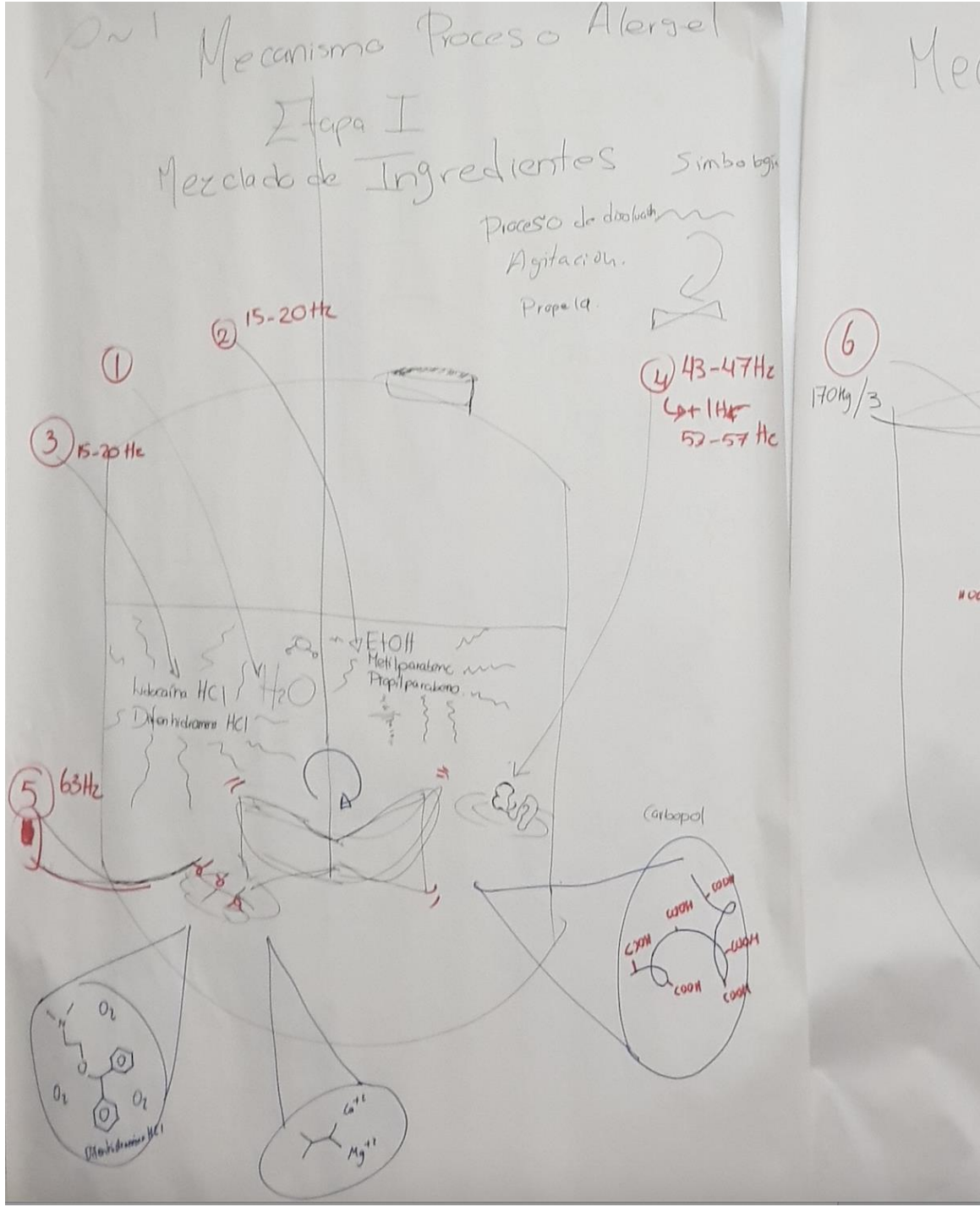
ANEXO VI. Ejemplo de Diagrama de Estrategia de Control.



EJERCICIO REAL

- SELECCIONAR UN PRODUCTO.
- CONSTRUIR DIAGRAMA DEFINICIÓN DE PROCESO.
- REALIZAR MECANISMO DE PROCESO.
- REALIZAR RISK MAP UTILIZANDO DIAGRAMA PROCESO.
- EJERCICIO FMEA. SELECCIONAR 80:20 Y TRABAJAR CON LAS 20 % DE LAS FALLAS DETECTADAS.

# Ejercicio mecanismo de proceso



# Mecanismo Processo

## II Alergel

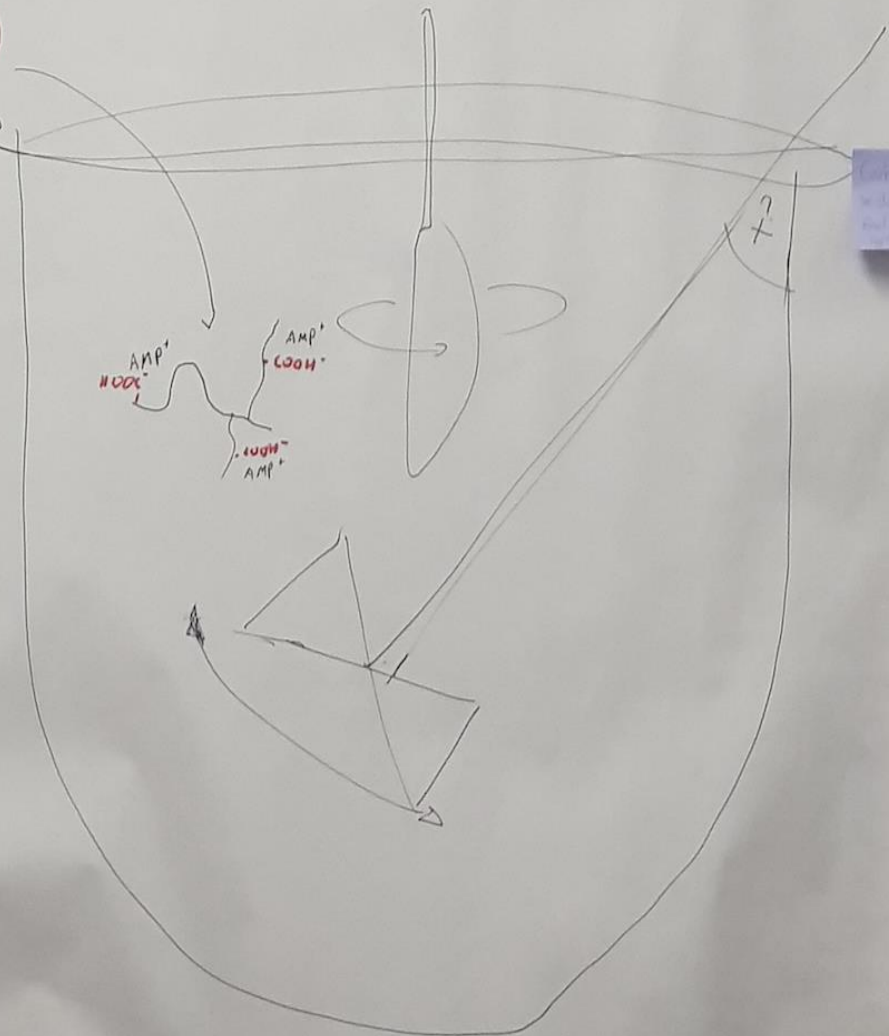
bgix

Hz

Hc

6

170kg/3



Handwritten note on a sticky paper: "Ligando de membrana"



## **Anexo II. Procedimiento P-GC-20 sistemas de administración de riesgos. Versión 01**

Documento elaborado por: HL

Documento revisado por: MC

Documento aprobado por: HL

**1. Propósito:** brindar las herramientas para la elaboración de evaluaciones de riesgos generales que puedan impactar la calidad, además de la evaluación de riesgos técnicos en procesos, considerando el grado de impacto en el diseño, desarrollo, fabricación, control y suministro de medicamentos de consumo humano.

La intención de proporcionar una clara comprensión de nuestros productos y procesos, desde la introducción de un nuevo producto hasta el producto que recibe el cliente para asegurar:

- Procesos robustos.
- Lotes de producto reproducibles.
- Mejora en el desempeño de producto.
- Cumplimiento regulatorio.
- Un modelo predictivo de calidad.

**2. Alcance:** este procedimiento aplica para determinación de riesgos de calidad en la planta farmacéutica de Inversiones Oridama. Además, para la revisión de procesos de los productos, sistemas y métodos aplicables:

- Nuevos productos, procesos y transferencia de productos.
- Productos que se identifican como de “alto riesgo de impacto” en la calidad.
- Producto al que se le realiza cambio de proceso validado como parte de mejora y control de cambios.

- Como parte del ciclo de vida de producto, donde se realiza una revisión de acuerdo con los estándares de producto.
- Procesos y sistemas críticos.
- Procesos de calidad BPM, BPL o BPAD.

### 3. Definiciones

**3.1. Análisis de efecto y de modo de falla (FMEA):** es una herramienta utilizada para evaluar y analizar riesgos. Consiste en un análisis de cada riesgo/ modo de fallo/evento no deseado, según su probabilidad de impacto y severidad, probabilidad de ocurrencia y capacidad de detección. El FMEA es un método sistemático utilizado para:

- Identificar los modos de fallo potenciales, sus causas y efectos.
- Dar prioridad a los modos de fallo basado en la severidad, ocurrencia y detección de las puntuaciones.
- Identificar y asignar responsabilidades para las acciones correctivas relacionadas con los modos de falla prioritarios.
- Documentar el proceso de revisión.

Número de falla	Operación unitaria	Potencial modo de falla	Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NFR
		¿Qué puede salir mal? ¿Qué variable puede afectar un parámetro crítico de calidad y cual aspecto puede afectar estos parámetros.	¿Cuál parámetro de calidad es influenciado por la falla?	¿Existe las consecuencias de la falla	¿Qué tan severa es la falla y su efecto?	¿Cuál es el mecanismo que causa que el atributo de calidad afecte la falla?	¿Con qué frecuencia sucede la falla?	¿Cuales controles existen para mitigar el efecto de la falla sobre el atributo de calidad?	¿Cuales son los controles en el sistema para mitigar la severidad y ocurrencia?	¿Que tan amenudo ha sido estudiada esta variable	Número de priorización de riesgo (S x O x D)

*Ilustración 1. Ejemplo de matriz FMEA.*

**3.1.1. Atributo de calidad:** son propiedades o características físicas, químicas o microbiológicas de un material que impacta directamente en la calidad del producto.

**3.1.2. Atributo crítico de calidad:** son propiedades o características físicas, químicas o microbiológicas con un límite, rango o distribución apropiada que definen la calidad del producto. Pueden estar asociados a una droga, producto, excipiente, producto intermedio, empaque o dispositivo. Las especificaciones del producto se consideran como un atributo crítico de calidad.

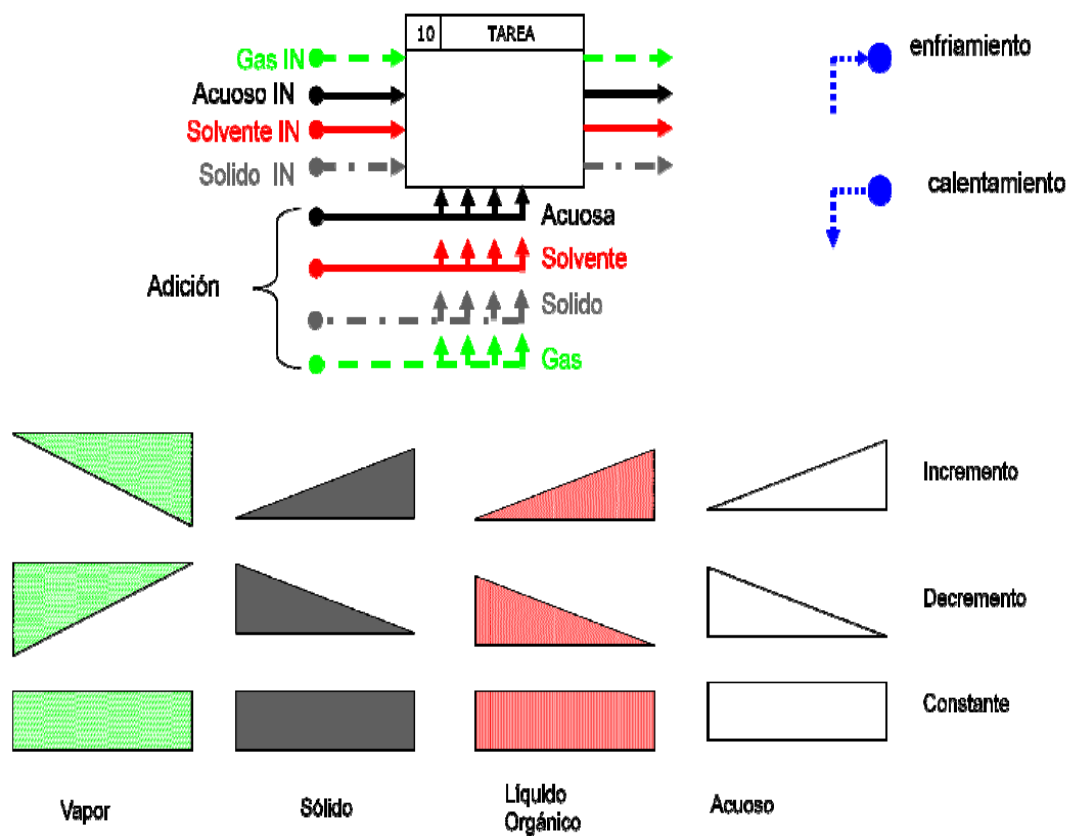
**3.1.3. Atributos intermedios de calidad:** son propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que se monitorean mediante un control de proceso,

y tienen un impacto directo sobre los Atributos Críticos de Calidad. Por ejemplo, la hermeticidad de un sobre de una tableta posee impacto directo sobre apariencia, estabilidad y humedad del producto.

**3.1.4. Control en proceso:** pruebas, verificaciones o mediciones realizadas durante el curso de la manufactura o empaque para monitorizar y, si es necesario, ajustar el proceso con el fin de asegurar que el producto terminado resultante cumplirá con su especificación.

**3.1.5. Comprensión de los procesos:** un proceso está perfectamente entendido cuando las fuentes de variabilidad están identificadas, explicadas, controladas y los atributos de calidad del producto pueden ser adecuadamente predichos. El entendimiento del proceso deriva del conocimiento de las interrelaciones entre los parámetros de proceso, atributos de materiales, APIs y atributos críticos de calidad del producto terminado.

**3.1.6. Diagrama de definición de proceso:** Diagrama utilizado para describir de una forma comprensible un proceso químico o farmacéutico, mediante una simbología previamente definida en una forma secuencial. (Ver Ilustración 2).



*Ilustración 2 Esquema de diagrama de definición de proceso.*

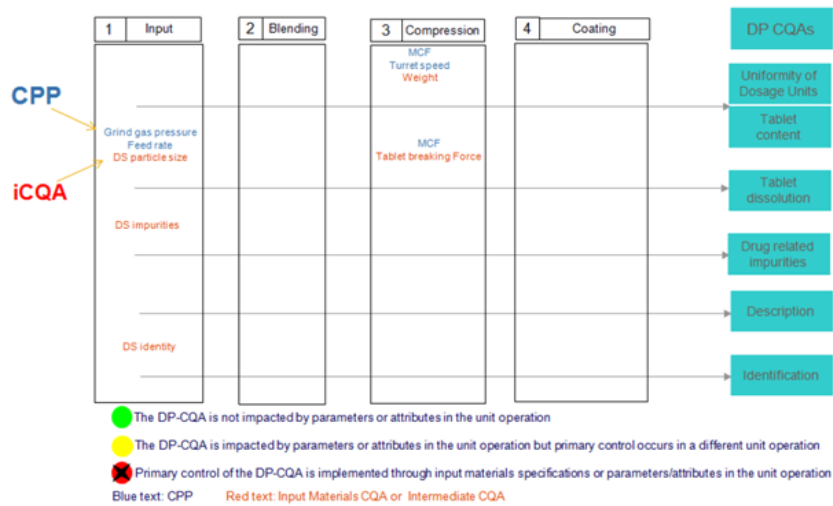




**3.1.7. Diagramas técnicos de riesgos:** se conoce como *Risk Map*. Consiste en realizar un *brainstorming* sobre los riesgos de cada operación y ubicarlos en un diagrama que relaciona cada operación unitaria y los atributos críticos de calidad. Ejemplo, para operación unitaria en el diagrama definición de proceso, se evalúa y utiliza la siguiente herramienta:

¿Por qué de la falla (Causa/Parámetro proceso)?	Proceso/etapa proceso
¿Hay un riesgo?, ¿qué puede salir mal (Modo fallas)?	
¿Cuál es el efecto de la falla?	Iniciales
¿Parámetro crítico de proceso/calidad que afecta la falla?	

**3.1.8. Estrategia de control:** consiste en un conjunto planificado de controles, derivados del entendimiento del proceso y del producto, con el fin de asegurar la calidad de este. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con el principio activo y las materias primas, las condiciones de las instalaciones y de operación de los equipos, muestreos y controles en proceso, especificaciones de producto terminado, métodos analíticos y la frecuencia de monitoreo y control.



*Ilustración 3. Ejemplo de diagrama de estrategia de control para un proceso de tabletas.*

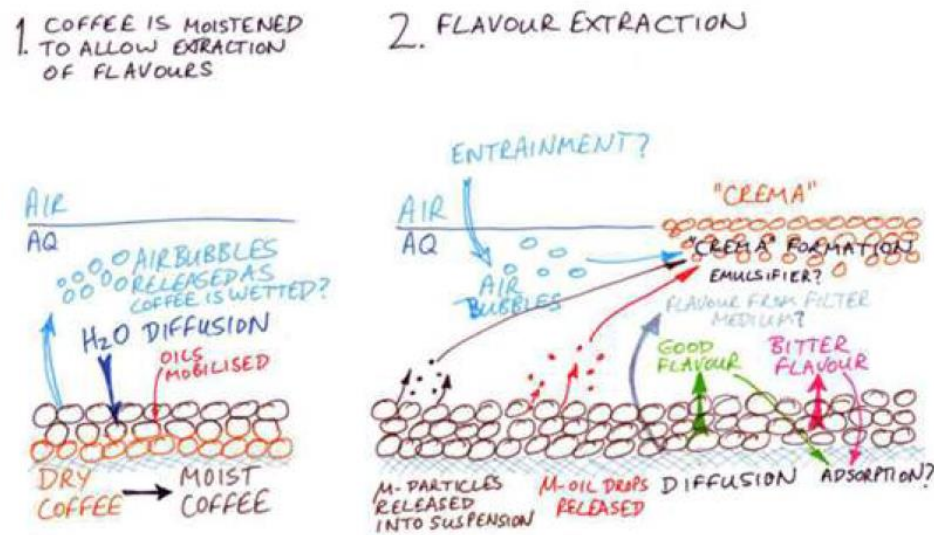
**3.1.9. Evaluación técnica de riesgo:** evaluación de las amenazas de los impactos sobre vulnerabilidad de los procesos y posibilidad de ocurrencia. Los TRA son asociados con la calidad, seguridad y eficacia de estos. El proceso de identificación de riesgos conlleva seis etapas:

1. Identificación del riesgo.
2. Análisis y evaluación del riesgo.
3. Reducción y aceptación del riesgo.
4. Evaluación de parámetros.
5. Desarrollo de una estrategia de control.

6. Implementación de la estrategia de control.

**3.1.10. Manufacturabilidad:** son las características de un proceso de manufactura/empaque de un producto que son importantes para asegurar que el mismo alcanza necesidades de rendimiento adecuado, tiempos de proceso, etc. Se considera dentro de la calificación de manufacturabilidad en el FMEA, aquellos casos donde un modo de falla o evento no deseado no impacta directamente en los atributos de calidad críticos, pero posee impacto en las características de manufacturabilidad del producto.

**3.1.11. Mapas de mecanismos de proceso:** son herramientas que ayudan a visualizar y analizar a profundidad una determinada operación crítica para el proceso, mediante la representación de los factores que influyen en dicha operación. Ayudan a comunicar ideas en equipos multidisciplinarios. Se utilizan para explorar las relaciones entre los aspectos físicos y químicos del proceso para construir un nivel más profundo de comprensión.



**Ilustración 4.** Ejemplo de mecanismo de proceso para el proceso de elaboración de una bebida de café.

**3.1.12. Gemba con propósito:** se refiere al lugar donde ocurre la acción. Esta herramienta de identificación de riesgos tiene como objetivo conocer el proceso, mediante la observación de este. Busca hacer los problemas visibles y generar ideas para solucionarlos. Se recomienda:

- Observar el proceso y tomar notas, fotografías, dibujos y diagramas.
- Anotar los detalles importantes.
- Minimice supuestos.
- Revisar documentación disponible en el área.
- Hablar con los operadores y expertos del proceso.
- Involucrar al personal aplicable.

**3.1.13. Parámetro de proceso:** son variables que permiten poner en funcionamiento un proceso, considerando atributos de material, parámetros de operación, variables operativas (temperaturas y presión) y operaciones unitarias.

**3.1.14. Parámetro crítico de proceso:** son parámetros de proceso que deben ser controlados con límites definidos para asegurar que el producto cumpla con sus atributos de calidad.

**3.1.15. Evaluación de desempeño de proceso:** es un conjunto de procesos para evaluar el desempeño de producto, incluyendo la robustez de su proceso, capacidad y estabilidad. Permite monitorizar tendencias de producto/proceso, y sirve como confirmación de que la estrategia de control es vigente y permite obtener consistentemente un producto de calidad a lo largo del tiempo.

**3.1.16. Riesgos:** son amenazas, tanto internas como externas, que pueden generar un impacto negativo a la empresa, sistema, área o proceso. Los riesgos pueden ser evaluados en términos de probabilidad y consecuencia de que un evento negativo suceda. Se debe contar con una herramienta que permita clasificar el riesgo con el fin de garantizar su tratamiento.

**3.1.17. Índice de valor del riesgo (NRP):** es el resultado cuantitativo de la evaluación del riesgo según la probabilidad, consecuencia y otras variables, por ejemplo,

detectabilidad en riesgos técnicos. El valor de riesgo una vez que esté identificado. Para el caso de riesgos generales, se utiliza la probabilidad y consecuencia. Para el caso de evaluaciones técnicas de riesgo, se utiliza la probabilidad, consecuencia y detectabilidad.

**3.1.18. Valor de mitigación del riesgo:** es el valor del riesgo evaluado una vez que se gestiona el tratamiento del riesgo.

**3.1.19. Mitigación de riesgos:** es la acción o acciones que se consideran para atacar y reducir la severidad de un riesgo, produciendo una minimización de la consecuencia de la ocurrencia.

**3.1.20. Plan de mitigación de riesgos:** es un documento que busca capturar las acciones que se consideran para disminuir la severidad y ocurrencia, deben ser acciones ASHART, tener un dueño y fecha de implementación.

#### 4. Responsables

<b>Rol</b>	<b>Responsabilidades</b>
Supervisor de producción (SP)	Participar activamente, cuando se le solicite, en el proceso de evaluación técnica de riesgos.
Jefe de producción (JP)	Identificar riesgos generales. Participar activamente en el proceso de evaluación técnica de riesgos.
Formulador farmacéutico (FF)	Identificar riesgos generales. Participar activamente en el proceso de evaluación técnica de riesgos.
Coordinadora de investigación y desarrollo (CID)	Identificar riesgos generales. Participar activamente en el proceso de evaluación técnica de riesgos.
Analista de procesos (AP)	Identificar riesgos generales. Participar activamente en el proceso de evaluación técnica de riesgos.
Coordinadora de aseguramiento de la calidad (CAC)	Identificar riesgos generales. Participar activamente en el proceso de evaluación técnica de riesgos. Elabora informe de evaluaciones técnicas de riesgos.
Jefe de bodega (JB)	Identificar riesgos generales. Participar activamente, cuando se le solicite, en el proceso de evaluación técnica de riesgos.
Jefe de compras y logística (JCL)	Identificar riesgos generales. Participar activamente, cuando se le solicite, en el proceso de evaluación técnica de riesgos.
Jefe de Control de Calidad (JC)	Identificar riesgos generales. Participar activamente en el proceso de evaluación técnica de riesgos.
Gerente de Calidad (GC):	Identificar riesgos generales. Participar activamente en el proceso de evaluación técnica de riesgos. Aprobar el informe de evaluaciones técnicas riesgos. Aprobar el plan de mitigación de riesgos. Aprobar cierre de riesgos y valor de mitigación de riesgos.

## 5. Frecuencia

Proceso	Frecuencia
Evaluación riesgos generales	Cada vez que se detecte un riesgo con posibilidad de impactar el negocio, operación o seguridad de los colaboradores.
Evaluación riesgos técnicos	Cuando se requiera realizar una evaluación de riesgos para procesos que puedan impactar el producto, como: procesos de manufactura, empaque, además, procesos sistemas críticos, ya sea en productos comercializados o productos en etapas finales de desarrollo.

## 6. Procedimiento

### 6.1. Determinación de riesgos generales.

### 6.2. Evaluación de riesgos técnicos

#### 6.2.1. Diagrama de flujo

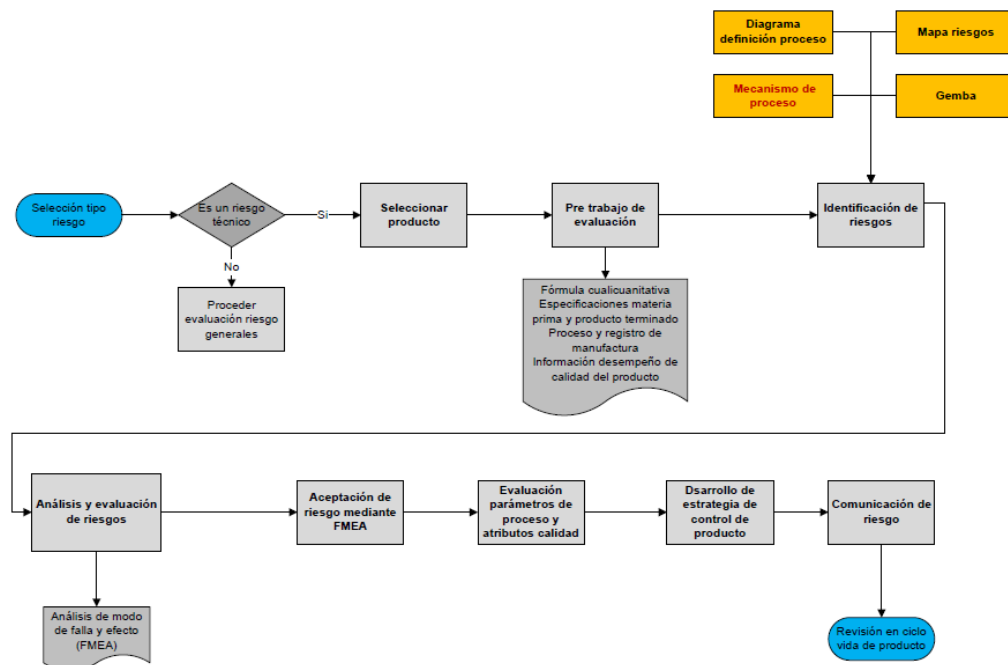


Ilustración 5. Diagrama de flujo



Evaluación de riesgos utiliza las siguientes etapas:

- Diagrama de definición de proceso.
- Mapa de mecanismo de proceso.
- Diagrama técnico de riesgos.
- Análisis de modo de falla y efecto.
- Diagrama de estrategia de control.

6.2.2. Identifique el producto, proceso o sistema por evaluar.

6.2.3. Elabore un grupo de trabajo con al menos un participante de producción, calidad, procesos técnicos, investigación y desarrollo, y control de calidad.

6.2.4. Elabore un pretrabajo con información relacionada del producto/proceso/sistema:

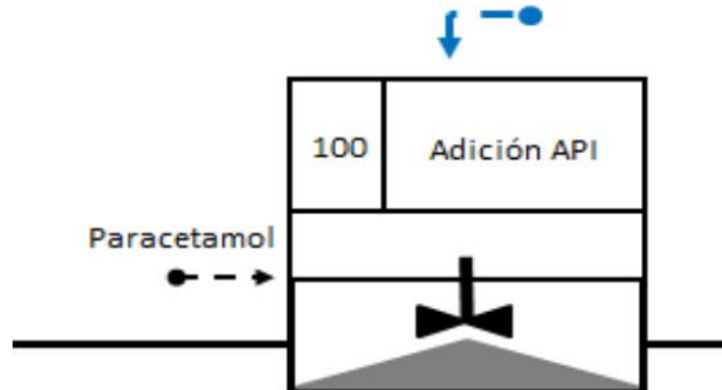
- Fórmula cuali-cuantitativa.
- Instructivo de proceso.
- Instructivos de equipos.
- Validación de proceso/sistema.
- Análisis tendencias.
- Desarrollo de producto.
- Desviaciones relacionadas con el producto.
- Cambios relacionados con el proceso/producto.
- Procedimientos relacionados con el proceso/sistema.

- Especificaciones de materiales y producto.
- Estabilidad del producto.
- Registro de quejas.



6.2.6.6 Conecte cada etapa de acuerdo con el orden que suceden, utilice esquema de colores.

6.2.6.7. Anote observaciones y parámetros de proceso en un recuadro por cada etapa:



Parámetros de proceso
64,0 kg Paracetamol. Temperatura: 45 °C - 50 °C. Veloc. agitación: 187 rpm - 193 rpm. Tiempo de mezcla posterior a la adición: 10 minutos.

Observaciones
Se realiza cambio en las condiciones de la mezcla previo a la adición del principio activo para asegurar su incorporación a la matriz de disolventes. La disolución se verifica al final del tiempo antes de continuar el proceso.

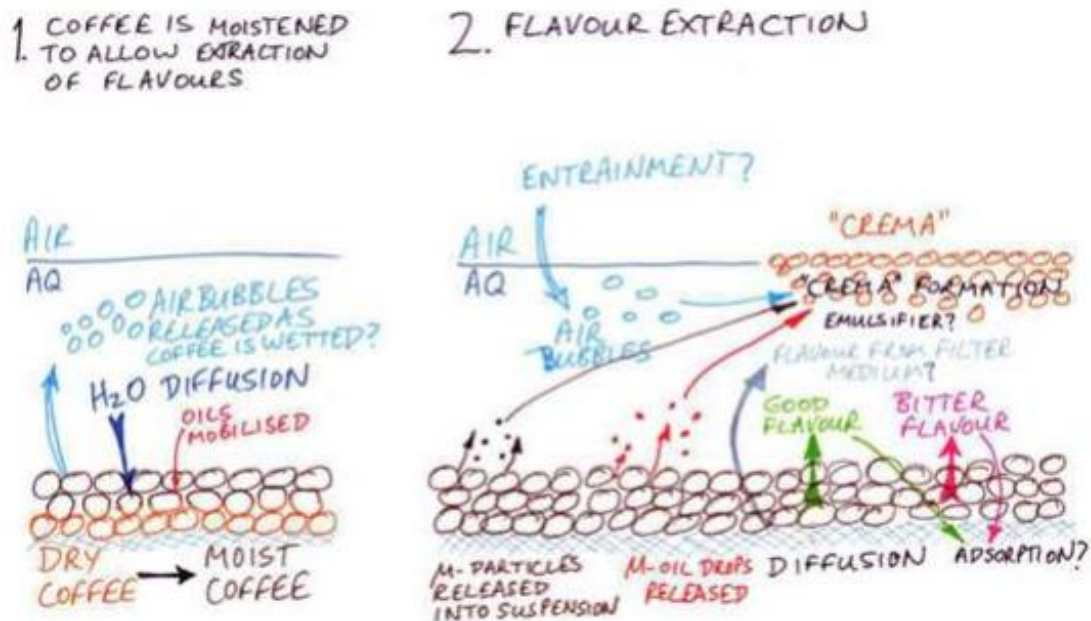
*Ilustración 7. Diagrama para indicar las entradas*

**Mapa de mecanismo de proceso**

6.2.6.8 Realice un diagrama a escala de una o varias operaciones unitarias críticas para el proceso, el diagrama se enfoca en todo lo que se encuentra explícito en el proceso.

6.2.6.9 Inicie por la escala mayor de la operación (tanques, equipos) y avance hacia los detalles del proceso ( disolución, grumos, etc.).

Indique cualquier fenómeno deseable o indeseable.

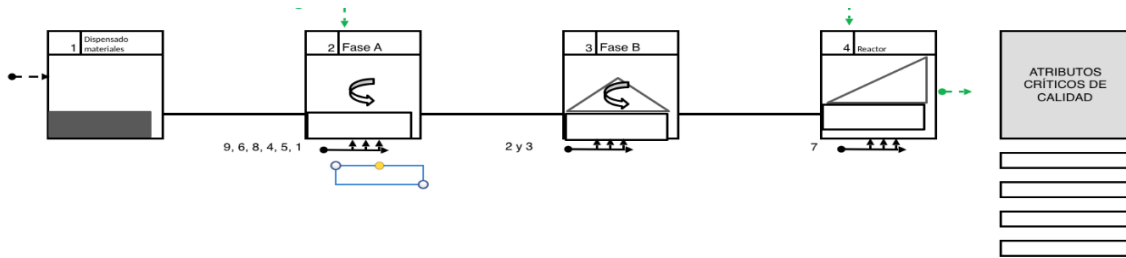


*Ilustración 8.*

Fuente: Laboratorio Farmacéutico Costarricense.

**Diagrama técnico de riesgo o risk map**

6.2.6.10 Utilice el diagrama de definición de proceso y coloque los atributos críticos de calidad en un extremo de la derecha en posición vertical:



**Ilustración 8.** Diagrama de definición de proceso

6.2.6.11 Evalúe cada proceso con la herramienta de evaluación de diagrama técnico de riesgos considerando lo que puede afectar y fallar, de acuerdo con cada atributo crítico de calidad.

6.2.6.12 Incluya la evidencia en el informe de evaluación de riesgos.

**Análisis de modo de falla y efecto (FMEA)**

6.2.6.13 Enliste y agrupe las fallas determinadas en el ejercicio del punto 6.2.6.11, utilizando el formulario F-GC-57 Formulario de FMEA. El formulario tiene el siguiente formato, llénelo con la información requerida para cada falla, anote:

Número de falla	Operación unitaria	Potencial modo de falla	Parámetro de calidad afectado	Potencial efecto de la falla	Severidad	Potencial causa de la falla	Ocurrencia	Controles de proceso	Detección	Conocimiento	NPR
		¿Qué puede salir mal? ¿Qué variable puede afectar un parámetro crítico de calidad y cual aspecto puede afectar estos parámetros?	¿Cuál parámetro de calidad es influenciado por la falla?	Enliste las consecuencias de la falla	¿Qué tan severa es la falla y su efecto?	¿Cuál es el mecanismo que causa que el atributo de calidad afecte la falla?	¿Con qué frecuencia sucede la falla?	¿Cuales controles existen para mitigar el efecto de la falla sobre el atributo de calidad?	¿Cuáles son los controles en el sistema para mitigar la severidad y ocurrencia?	¿Que tan amenuado ha sido estudiada esta variable?	Número de priorización de riesgo (S x O x D)

- Operación unitaria.
- Potencial modo de falla: pregunte: ¿qué puede salir mal? ¿Qué variable puede afectar un parámetro crítico de calidad y cuál aspecto puede afectar estos parámetros?
- Parámetro de calidad detectado: ¿cuál parámetro de calidad es influenciado por la falla?
- Potencial efecto de la falla: enliste las consecuencias de la falla.
- Potencial causa de la falla: ¿cuál es el mecanismo que causa que el atributo de calidad afecte la falla?

- Controles de proceso: ¿cuáles controles existen para mitigar el efecto de la falla sobre el atributo de calidad?
- Conocimiento: ¿qué tan a menudo ha sido estudiada esta variable?

6.2.6.14 Evalúe la severidad considerando el impacto y efecto de la falla en el parámetro, considere la siguiente escala de evaluación:

untaje	Clasificación	Criterio
9	Extremadamente severo	Un cambio pequeño a moderado en atributo o parámetro de roceo, tiene un impacto significativo sobre un atributo crítico de calidad.
7	Moderadamente severo	Grandes o pequeños cambios del parámetro, atributo o proceso en combinación con otros factores, tiene un impacto significativo en un atributo crítico de calidad.
4	Levemente severo	Grandes cambios en este atributo o parámetro de proceso en combinación con otros factores tiene un impacto significativo en un atributo crítico de calidad.
1	Sin severidad	El parámetro, atributo o proceso no tiene impacto en el atributo crítico de calidad.

6.2.6.15 Evalúe la ocurrencia considerando el impacto y efecto de la falla en el parámetro, considere la siguiente escala de evaluación:

untaje	Clasificación	Criterio
9	Frecuente	Los controles automatizados operan muy cerca o dentro de los rangos aceptados o actividades manuales tienen alta ocurrencia de error, considerando: punto de ajuste, la proximidad al límite de falla, variabilidad del punto de ajuste, la falta de controles múltiples.
7	Muy frecuente	Los controles automatizados operan moderadamente cerca de los rangos aceptados, o actividades manuales tienen moderada ocurrencia del error, considerando: punto de ajuste, la proximidad al límite de falla, variabilidad del punto de ajuste, la falta de controles múltiples.
4	Poco frecuente	Los controles automatizados operan moderadamente lejos de los rangos aceptados, o actividades manuales tienen baja ocurrencia del error, considerando: punto de ajuste, la proximidad al límite de falla, variabilidad del punto de ajuste, la falta de controles múltiples.
1	No ocurre	Los controles automatizados operan más allá de los criterios de aceptación o actividades manuales tienen una insignificante ocurrencia del error, considerando: punto de ajuste, la proximidad al límite de la falla, variabilidad del punto de ajuste, la falta de controles múltiples.





6.2.6.16 Evalúe la detección considerando el impacto y efecto de la falla en el parámetro, considere la siguiente escala de evaluación:

Punta je	Criterio
9	Falla es detectada hasta que el producto llega al paciente.
7	Causa o falla puede ser detectada por pruebas de producto terminado.
4	Causa o falla puede ser detectada antes de la siguiente operación unitaria.
1	Causa o falla puede ser detectada en la actual operación unitaria de manera preventiva.