

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“APLICACIÓN DEL ANÁLISIS DE RIESGOS EN LA VALIDACIÓN DE  
PROCESOS”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**Jesús Alvarado Fernández**

**DIRECTOR DE TESIS**

**M. Alpizar Ramos María del Socorro**

**México, CDMX**

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADA ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Alpizar Ramos María del Socorro

**VOCAL:** Llera Rojas Viridiana Gisela

**SECRETARIO:** Majluf Trejo Andrea Saori

**1er SUPLENTE:** Flores Marroquin Elsa

**2do SUPLENTE:** Jasso Martinez Carlos

**SITIO DONDE SE DESARROLLA EL TEMA:**

**Edificio B, Facultad de Química, UNAM.**

**ASESOR DEL TEMA:**

**Alpizar Ramos María del Socorro \_\_\_\_\_**

**SUSTENTANTE(S):**

**Alvarado Fernández Jesús**

## **INDICE**

<b>1.</b> Justificación .....	4
<b>2.</b> Objetivos.....	6
<b>3.</b> Medicamentos y la importancia de la validación.....	7
<b>4.</b> Análisis de Riesgos.....	11
<b>5.</b> Aplicación del análisis de riesgos en la validación de proceso.....	43
<b>6.</b> Conclusiones.....	52
<b>7.</b> Bibliografía.....	53

## **1. Justificación**

El objetivo de este trabajo es ejemplificar la utilidad de la gestión de riesgos en la validación de proceso, con la finalidad de enfocar los esfuerzos en las etapas consideradas como críticas, siendo éstas aquellas que afectan directamente a los atributos críticos de calidad (CQA) por sus siglas en inglés.

Para iniciar, es importante mencionar que normativamente “la validación es un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF, para demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, asegurando la calidad de los medicamentos”.<sup>(1)</sup>

Dado que la gestión de riesgos es un sistema que debe asegurar de forma científica y sistemática las acciones para identificar, mitigar y controlar las fallas potenciales en los sistemas, operaciones y procesos que afectan a la calidad de los productos. Y la intención de toda industria farmacéutica es asegurar medicamentos de calidad, para la protección de los pacientes. La aplicación de la Gestión de riesgos y las herramientas recomendadas, serán mencionadas en este trabajo, son un paso importante en la mejora continua, y en los esfuerzos implementados por la regulación para garantizar la seguridad de los medicamentos.

Por lo anterior resulta relevante ejemplificar un proceso de validación y la aplicación de la gestión de riesgos. En este trabajo se hará mención de algunas herramientas útiles en la gestión de riesgos, y se propondrá un ejemplo en el cual se hace una relación de los atributos críticos de calidad y las operaciones unitarias de un proceso de fabricación de una solución inyectable. Información que será utilizada para la implementación de una estrategia de control durante la validación del

proceso, determinando las variables que deben ser monitoreadas en cada etapa y/o operación unitaria, asegurando así un proceso robusto y un producto de calidad.

## **2. Objetivo**

Dar a conocer la aplicación del análisis de riesgo y sus herramientas en la validación de procesos farmacéuticos.

### **2.1. Objetivos particulares**

- 2.1. Dar un ejemplo de un proceso farmacéutico, haciendo uso de la gestión de riesgos.
- 2.2. Explicar algunas de las herramientas más utilizadas en la gestión de riesgos, con ejemplos sencillos.
- 2.3. Mencionar los beneficios que tiene el uso de la gestión de riesgos dentro de la industria farmacéutica.

### **3. Medicamento y la importancia de la validación**

#### **3.1. Definición de medicamentos.**

De acuerdo a la Ley General de Salud, un medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrólitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios<sup>(2)</sup>.

#### **3.2. Clasificación de medicamentos.**

En el artículo 224 de la Ley General de Salud se menciona la clasificación de los medicamentos;

##### A. Por su forma de preparación:

I. Magistrales: Cuando sean preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico,

II. Oficinales: Cuando la preparación se realice de acuerdo a las reglas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, y

III. Especialidades farmacéuticas: Cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico farmacéutica.

## B. Por su naturaleza:

I. Alopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos,

II. Homeopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, en las de otros países u otras fuentes de información científica nacional e internacional, y

III. Herbolarios: Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional<sup>(3)</sup>.

### **3.3. Impacto social**

Los medicamentos han contribuido a la mejora del estado de salud con una relación costo-efectividad en promedio muy aceptable, que engloba situaciones muy variables: desde el uso inapropiado o la falta de indicación.

A medida que aumenta el consumo y el costo de los medicamentos sabemos más sobre el impacto que el cambio tiene en la salud. El resultado no siempre es alentador. El gasto global en medicamentos crece más rápidamente que otros componentes en salud<sup>(4)</sup>.

Maximizar el beneficio que los medicamentos pueden aportar a la sociedad no es tarea fácil pues se requiere que todos los actores que participan en el ciclo de los medicamentos trabajen de forma coordinada y para el bien de la sociedad. Entre estos actores se encuentran aquellos que deciden qué tipo de medicamentos se van a investigar y producir, los que diseñan y realizan la investigación básica y clínica; los que analizan y diseminan los resultados; los que aprueban la comercialización de los medicamentos nuevos; los que establecen sus precios, prescriben y distribuyen y finalmente los que consumen.

#### **3.4. Importancia de los medicamentos como insumo de la salud**

La salud, definida por la organización mundial de la salud (OMS), es un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de las afecciones o enfermedades <sup>(5)</sup>. Se caracteriza por ser un valor fundamental de la humanidad y debe entenderse como "la calidad de la existencia del hombre determinada por su relación armónica con el medio natural-social que le corresponde<sup>(6)</sup> .

Entre otros factores, la salud puede verse afectada por el inadecuado consumo de medicamentos, que paradójicamente están destinados a conservarla, y es que los problemas relacionados con la seguridad y calidad de los medicamentos existen en muchos países del mundo actualmente, ya sean desarrollados o en vías de desarrollo.<sup>(7)</sup>

En la búsqueda de estrategias que eviten este panorama, se ha impuesto como necesaria la regulación efectiva de medicamentos para

garantizar la seguridad, la eficacia y la calidad de éstos, así como la disponibilidad de información precisa y apropiada para la población.

Paralelo a lo anterior, se encuentra la actual y creciente necesidad de eficiencia en la prestación de servicios, que ha dado lugar a mejoras en la calidad y se aspire a un nivel superior constantemente. Esto ha conllevado a la implementación de sistemas de gestión de calidad (SGC) para la mejora continua <sup>(8)</sup>.

La OMS se ha encargado de apoyar a los países en su esfuerzo por implementar programas y políticas nacionales para asegurar la equidad al acceso de medicamentos esenciales, seguros y de calidad- así como el apropiado uso de éstos a través de eficientes mecanismos reguladores nacionales. Actualmente son varios los aspectos que conforman la estructura de regulación de medicamentos: leyes, agencias reguladoras, esquemas de evaluación, laboratorios de control de calidad y centros de información, que evolucionan constantemente y permiten que se detecten los problemas y las necesidades de la sociedad.

La población resulta ser la principal afectada por una decisión errónea al registrar productos que no son confiables, liberar lotes de vacunas que no cumplan las especificaciones requeridas e incluso por falta de monitoreo de las condiciones en centros productores y distribuidores.

### **3.5. Regulación de medicamentos**

En la normativa Nacional de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2015, Buenas Practicas de Fabricación de Medicamentos. En el apartado núm. 9 dice:

“Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF es la calificación y validación, que nos permite demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los medicamentos.

La validación de procesos no es un evento puntual en el tiempo, sino que involucra un enfoque relacionado al ciclo de vida del producto, el cual debe considerar que la variabilidad es una característica intrínseca de los procesos de fabricación; conocer esta variabilidad, controlarla y analizar el impacto en la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos debe conducir a los procesos de mejora continua. El fabricante debe determinar el impacto de los elementos de la fabricación en la calidad del producto, utilizando la gestión de riesgos como la herramienta para determinar el alcance de la calificación y validación". Lo anterior nos indica que es de carácter obligatorio el uso de la gestión de riesgos en la validación de procesos farmacéuticos, además de la importancia de esta actividad para así asegurar medicamentos de calidad, seguros y eficaces.

En el mundo reconocen la necesidad de validar los procesos para asegurar que la producción de medicamentos es capaz de ser consistente en la calidad requerida.

El desarrollo en la industria farmacéutica es guiada por la ICH Q8, Q9 y Q10, FDA y EMA en lo referente a la validación de proceso, donde se ha creado un ambiente donde el entendimiento tecnológico y científico de productos y procesos permiten innovar, permitiendo un proceso de validación basado en conocimiento científico y con enfoque de riesgos.

## **4. Análisis de riesgos**

### **4.1. Definición y origen**

Aunque la gestión de riesgos a la calidad es relativamente un concepto nuevo a la industria farmacéutica, se ha utilizado en diferentes industrias por muchas décadas. La industria farmacéutica ha sido lenta en adoptar estas herramientas ya que la industria se centra en el cumplimiento regulatorio como motor a la calidad.

La publicación de la FDA sobre las BPF para la industria farmacéutica del S.XXI un enfoque basado en riesgos del 2002 <sup>(9)</sup>. Fue la pauta para la creación de guías internacionales como la ICH Q9 y el reporte técnico No. 44 *Gestión de riesgos a la calidad de un proceso aséptico* de la PDA. Dentro de estas guías se encuentra la definición de riesgo: Combinación de la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad de este daño (ISO 14971:2000) y es también la definición de la ICH Q9 *Quality Risk Management*.

La gestión de riesgos es una categoría amplia en la cual se debe incluir un análisis, estimación, evaluación, control, monitoreo y comunicación de los riesgos.

Dentro de la guía de la ICH Q9 se incluyen dos términos uno para "gestión de riesgos" y otro para "gestión de riesgos a la calidad".

**La Gestión de Riesgos** es la aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión de calidad para la valoración, control, comunicación y revisión de riesgos <sup>(10)</sup>.

Se define a la **gestión de riesgos a la calidad** como el proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad de un producto (medicamentos) a lo largo de su ciclo de vida<sup>(11)</sup>.

## 4.2. Aplicación del análisis de riesgos

**Figura 1. Sistemas de calidad y la gestión de riesgos.**



**CAPA(Corrective actions/preventive actions).**

**RAP (Revisión anual de producto).**

Existen muchos usos de la gestión de riesgos dentro de la industria farmacéutica, incluyendo:

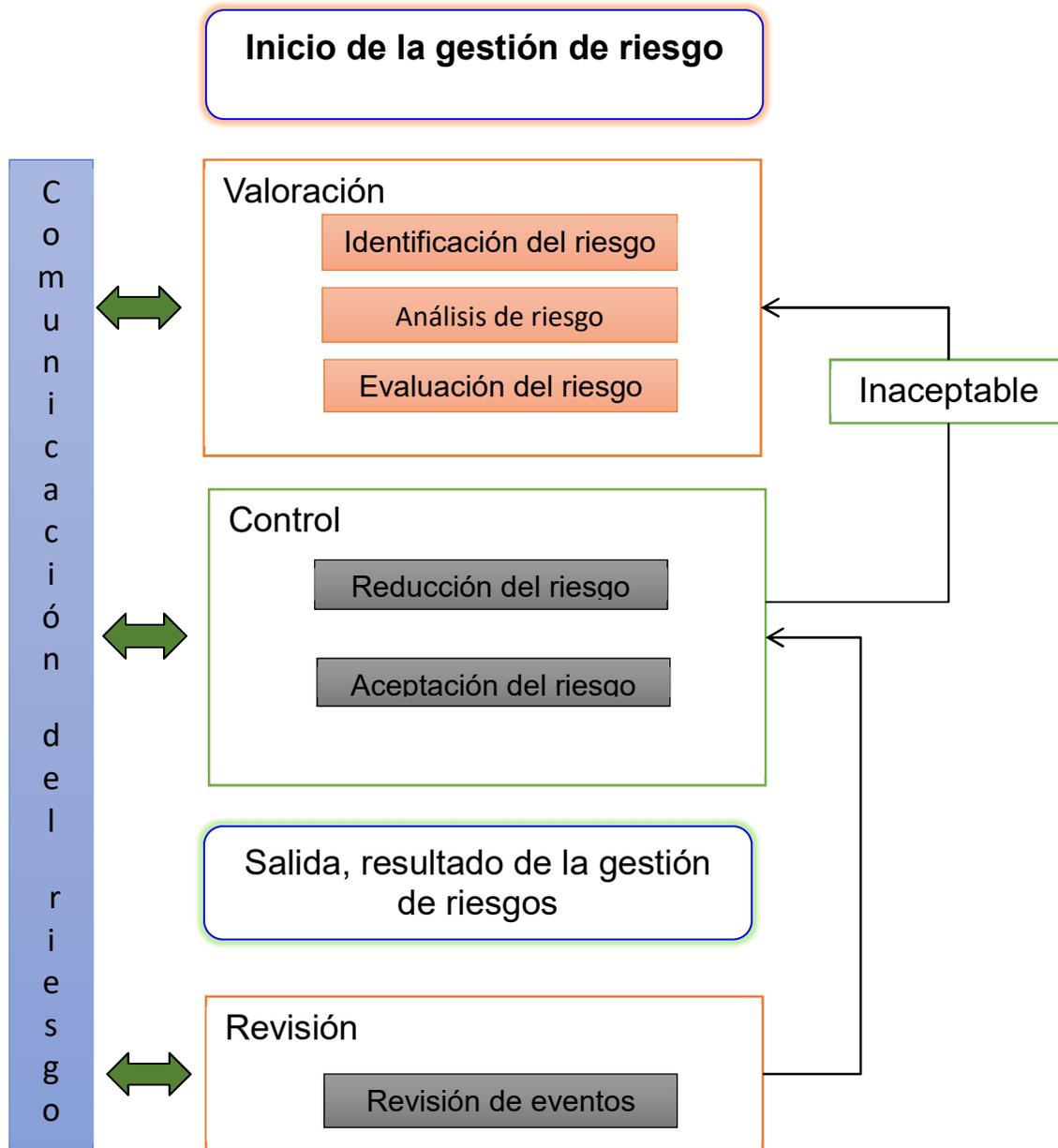
- Determinación del alcance, complejidad y frecuencia de auditorías internas.

- Identificar, evaluar y comunicar los impactos potenciales a la calidad de defectos, quejas, tendencias y no conformidades.
- Dar un panorama de la evaluación de monitoreo ambiental.
- Evaluar los impactos de cambios a las instalaciones, equipo y/o procesos a la calidad del producto.
- Establecer especificaciones e identificar parámetros críticos de proceso durante el desarrollo del producto y proceso.
- Evaluar el diseño de las instalaciones (determinar el material apropiado, equipo y flujos de personal, nivel apropiado de limpieza.
- Determinar alcance y extensión de las actividades de calificación, verificación a equipos y áreas.
- Determinar los pasos críticos y no críticos de un proceso de fabricación.<sup>(12)</sup>

Existen dos principios para la gestión de riesgos a la calidad, los cuales son los siguientes:

- I. La evaluación del riesgo a la calidad debe basarse en el conocimiento científico y llevar a la protección del paciente.
- II. El nivel y esfuerzo, formalidad y documentación de la gestión de riesgos a la calidad debe ser acorde al nivel de riesgo<sup>(13)</sup>.

### 4.3. Proceso general de la gestión de riesgos



:  
Figura 2. Proceso de gestión de riesgos

#### 4.3.1. Inicio del proceso de gestión de riesgos

Debe realizarse a través de un proceso sistemático diseñado para coordinar, facilitar y mejorar decisiones con base al conocimiento científico sobre el riesgo. Los posibles pasos a realizar para iniciar y organizar el proceso de QRM pueden ser los siguientes

- Definir el problema y/o riesgo.
- Reunir información y datos sobre el posible riesgo.
- Identificar un líder y los recursos que puedan ser de utilidad.
- Determinar un tiempo, los entregables y el nivel de decisión acorde al nivel de riesgo del proceso de gestión de riesgos<sup>(14)</sup>.

Las personas involucradas en la gestión de riesgo deben ser capaces de:

- Conducir un análisis de riesgos
- Identificar y analizar riesgos potenciales
- Evaluar el riesgo y determinar cuales deben ser controlados y cuales aceptados.
- Recomendar e implementar controles de riesgo.
- Elaborar procedimientos para la revisión, monitoreo y verificación del riesgo
- Considerar el impacto de los riesgos encontrados a otros productos y/o procesos<sup>(15)</sup>.

#### **4.3.2. Valoración de riesgos**

La valoración de riesgos consiste en la identificación, el análisis y la evaluación de los riesgos asociados. Para poder definir el riesgo existen tres preguntas fundamentales:

1. ¿Qué podría salir mal?
2. ¿Cuál es la probabilidad de que salga mal?
3. ¿Cuáles son las consecuencias (severidad o gravedad)?

La **identificación de riesgos** se define como el uso sistemático de información para identificar los peligros o riesgos asociados al área, sistema, proceso o equipo a estudiar.

Su propósito es identificar lo que podría suceder o qué situaciones podrían afectar el logro de los objetivos del sistema u organización.

El proceso de identificación de riesgos incluye la identificación de las causas y el origen del riesgo (peligro en el contexto de daño físico), eventos, situaciones o circunstancias que impacto sobre el sistema estudiado por lo que se emplea la pregunta ¿qué podrá salir mal?

Los métodos de identificación de riesgos pueden incluir:

- Histórico de datos
- Equipos de trabajo multidisciplinario donde a través de indicaciones o preguntas identifican los riesgos
- Técnicas de razonamiento inductivo
- Análisis teórico
- Opiniones informadas y preocupaciones de los interesados .

El **análisis de riesgos** es el proceso cualitativo o cuantitativo de la vinculación de la probabilidad de ocurrencia y severidad de los daños.

En algunas herramientas de gestión de riesgos, la capacidad de detectar el daño (detectabilidad) también influye en la estimación del riesgo. La evaluación cualitativa define severidad, la probabilidad y el nivel de riesgo en importancia niveles tales como "alta", "media" y "baja".

Métodos cuantitativos utilizan escalas de calificación numérica de severidad y probabilidad que producen un nivel de riesgo.

El nivel de criterios y números de valores a manejar para la determinación de los factores de severidad, ocurrencia y detección

dependerá del tipo de riesgo, procesos, sistema o elemento a analizar así como de la herramienta de análisis de riesgo empleada.

Cualquier método utilizado para la categorización cualitativa o cuantitativa de la probabilidad de ocurrencia de un daño o la severidad del mismo debe estar documentado.

La **evaluación del riesgo** compara el riesgo identificado y lo analiza contra los criterios de riesgos dados. Las evaluaciones de riesgo consideran la fuerza de la evidencia para las tres preguntas fundamentales.

La evaluación de riesgos utiliza los resultados obtenidos durante el análisis de riesgos para tomar decisiones y acciones sobre el futuro. Éticas, jurídicas, normativas, financieras y otras consideraciones, incluyendo las percepciones del riesgo, también son las entradas a la decisión.

Las decisiones pueden incluir:

- Si un riesgo necesita tratamiento;
- Las prioridades para el tratamiento;
- Qué actividades deben llevarse a cabo.

La decisión sobre cómo tratar el riesgo puede depender de los costos y beneficios de tomar el riesgo y los costos y beneficios de la implementación de controles mejorados.

### **4.3.3. Control de riesgos**

El control de riesgos incluye la toma de decisiones para reducir y/o aceptar riesgos. El propósito del control de riesgos es reducir el riesgo a un nivel aceptable. La cantidad de esfuerzo utilizado para el control de riesgos debe ser proporcional a la importancia del riesgo. Los encargados de adoptar decisiones pueden utilizar diferentes procesos,

incluso el análisis de costo-beneficio, para entender el nivel óptimo de control de riesgos.

El control de riesgos podría centrarse en las siguientes preguntas:

¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?

¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?

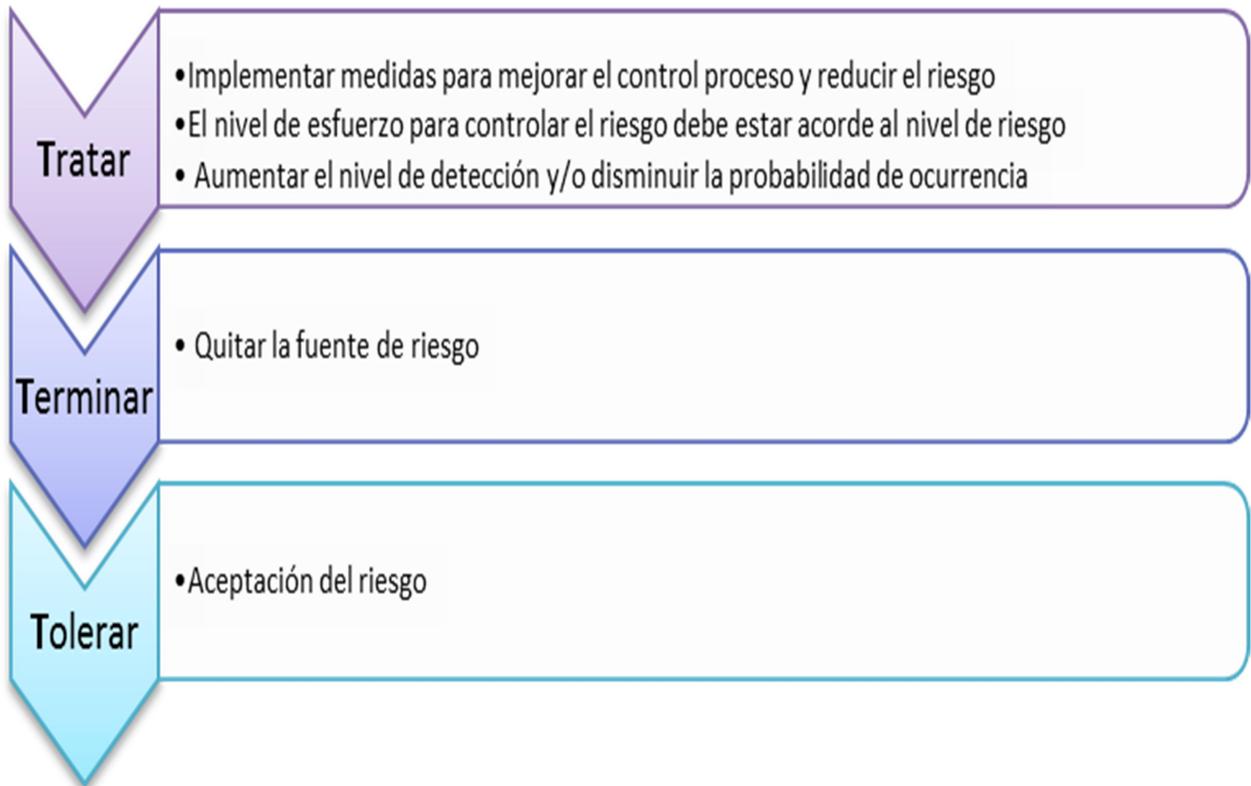
¿Cuál es el equilibrio adecuado entre los beneficios, riesgos y recursos?

¿Se introducen nuevos riesgos como consecuencia de los riesgos identificados que se están controlando? .

La **reducción del riesgo** se centra en los procesos de mitigación o prevención de riesgos de calidad cuando rebasa un nivel determinado (aceptable). La reducción del riesgo podría incluir medidas adoptadas para mitigar la severidad y probabilidad de daño. También pueden utilizarse procesos que mejoren la capacidad de detección de los peligros y riesgos de calidad como parte de una estrategia de control de riesgos. La aplicación de medidas de reducción de riesgos puede introducir nuevos riesgos en el sistema o aumentar la importancia de otros riesgos existentes.

La estrategia de mitigación puede estar basada en el tratamiento, término o tolerancia del riesgo como se explica en el esquema siguiente:

**Figura 3. Estrategia de mitigación del riesgo**



La **aceptación de riesgos** es la decisión de aceptar el riesgo. La aceptación del riesgo puede ser una decisión formal para aceptar el riesgo residual o puede ser una decisión pasiva en la que no se especifican los riesgos residuales. Para algunos tipos de daños, ni siquiera las mejores prácticas de gestión de riesgo de calidad podrían eliminar el riesgo por completo. En estas circunstancias, se podría acordar que una estrategia adecuada de gestión de riesgos de calidad se ha aplicado y que el riesgo de calidad se reduce a un nivel especificado (aceptable).

#### **4.3.4. Comunicación de riesgos**

La comunicación de riesgos es compartir la información sobre el riesgo y la gestión del riesgo entre las partes involucradas y la dirección. La comunicación del riesgo puede darse en cualquier etapa del proceso de gestión del riesgo. El producto/resultado del proceso de gestión de riesgos de calidad debe comunicarse y documentarse adecuadamente. Las comunicaciones podrían incluir aquellas entre las partes interesadas; por ejemplo, reguladores e industria, industria y paciente, dentro de una empresa, industria o autoridad regulatoria, etc.

Entre la industria y las autoridades regulatorias, la comunicación relativa a las decisiones de gestión de riesgos de calidad puede efectuarse a través de los canales existentes según se especifica en los reglamentos y guías.

La comunicación del riesgo a las entidades regulatorias se realizará por las siguientes razones:

- Cuando por la naturaleza misma del riesgo esté sea solicitado,
- Existan riesgos no controlables o
- Los riesgos que no fueron detectados en la liberación del producto y que tengan un impacto directo sobre seguridad del paciente .

#### **4.3.5. Revisión de riesgos**

La gestión de riesgos debe ser una parte activa del proceso de gestión de calidad. Debe implementarse un mecanismo para revisar o supervisar los eventos.

Debe existir un sistema apropiado para asegurar que el proceso de gestión de riesgos sea revisado adecuadamente, para evaluar información nueva que pueda impactar en la decisión original. Ejemplos de cambios que puedan impactar en la decisión original son: controles de cambio a sistemas, procesos, equipos y proveedores; auditorías internas, inspecciones, causa raíz encontradas tras investigaciones de las fallas, retiro de mercado, quejas. <sup>(16)</sup>

#### **4.4. Herramientas empleadas en el análisis de riesgos.**

A lo largo de las décadas, métodos y acercamientos para conducir de forma proactiva la gestión de riesgos se ha formalizado.

Una manera de categorizar las herramientas de gestión de riesgos es por el tipo de razonamiento utilizado esto es, si utilizan lógica deductiva o inductiva.

El razonamiento inductivo examina específicamente, casos individuales para obtener una conclusión. Estas son aquellas que suponen una situación y se preguntan, “¿qué si X situación sucede?” las herramientas de tipo inductivo buscan consecuencias.

Por el contrario las herramientas deductivas son aquellas que se mueven de lo general a lo específico. Las herramientas de esta categoría son aquellas que responden a las preguntas ¿Cómo sucedió? Para situaciones como accidentes, las herramientas deductivas ayudan a determinar la causa. Las herramientas de tipo deductivo, utilizan un pensamiento retrospectivo, tratar de pensar en situaciones pasadas para conocer que pudo haber contribuido a un evento no deseado.

Otra característica de las herramientas es que algunas proveen de resultados cualitativos, esto es, dan nombres o descripciones a modos de falla, resultados, y del riesgo resultante (ej. "bajo", "medio" o "alto").

A continuación, se muestran las herramientas más utilizadas y recomendadas por la ICH para realizar la gestión de riesgos, haciendo una descripción breve y su ventaja o aplicación.

Tabla 1. Herramientas para análisis de riesgos.

Herramienta	Descripción	Aplicación
<b>Básicas</b>		
<b>Diagramas/ cuadros:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lluvia de ideas</b></li> <li>• <b>Causa y efecto</b></li> <li>• <b>Lista de verificación (check-list)</b></li> </ul>	<p>Técnicas sencillas usadas comúnmente para categorizar u organizar información, estructurar la gestión de riesgos y facilitar la toma de decisiones.</p>	<p>Compilación de observaciones, tendencias, u otra información empírica para dar soporte a la GR.</p>
<b>Análisis funcional de operatividad (HAZOP)</b>	<p>Herramienta que asume que los riesgos son causa de desviaciones.</p> <p>Uso de una técnica sistemática para identificar desviaciones potenciales de un uso normal o para el que fue diseñado.</p>	<p>Comúnmente utilizado para evaluar la seguridad del proceso.</p>

Herramienta	Descripción	Aplicación
<b>Avanzadas</b>		
<b>Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP)</b>	<p>Identifica e implementa controles que evitan condiciones de peligro.</p> <p>Énfasis en controles para prevenir antes que para detectar.</p> <p>Asume un entendimiento del proceso y los parámetros críticos del proceso.</p>	<p>Mejor para prevención en vez de detectar.</p> <p>Gran precursor o complemento de la validación</p> <p>Valoración de la eficacia de puntos críticos de control y la habilidad de ejecutarlos consistentemente para cualquier proceso.</p>
<b>Análisis de Modo y Efecto de Falla (AMEF o FMEA)</b>	<p>Asesora modelos potenciales de falla para procesos, y probables efectos en el producto.</p> <p>Mientras que el modo de falla se conozca, las acciones para la reducción del riesgo se pueden llevar a cabo para eliminar, reducir, o controlar potenciales fallas. Altamente dependiente del entendimiento del producto, proceso y/o área en evaluación.</p> <p>Existe un valor de riesgo para cada modo de falla.</p>	<p>Evalúa equipo y áreas; analiza el proceso de manufactura para identificar parámetros de altos riesgos.</p>
<b>Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad (FMECA)</b>	<p>El AMEF podría ampliarse para incorporar una investigación sobre el grado de gravedad de las consecuencias, sus respectivas probabilidades de ocurrencia y su detectabilidad, convirtiéndose así en un Análisis de Modo de Fallas, Efectos y Criticidad (FMECA). Para que este análisis de pueda realizar, se deben establecer las especificaciones del producto.</p>	<p>Puede identificar los lugares donde las acciones preventivas adicionales podrían ser apropiadas para minimizar los riesgos. Útil para riesgos y fallas asociados a los procesos de fabricación, sin embargo, no se limita a esta aplicación.</p>

<p><b>Análisis de Peligro Preliminar (PHA)</b></p>	<p>Basada en la aplicación de la experiencia o el conocimiento de un peligro o falla para identificar peligros, situaciones y eventos peligrosos futuros que pudieran causar daño, así como para estimar su probabilidad de ocurrencia para una actividad, instalación, producto.</p>	<p>Útil en el análisis de los sistemas existentes o priorizar los riesgos cuando las circunstancias impidan la utilización de una técnica más extensa. Se puede utilizar para diseño de producto, proceso e instalaciones, así como para evaluar los tipos de peligros para el tipo general de los productos, luego la clase de producto y finalmente el producto específico.</p>
<p><b>Clasificación y Filtrado de Riesgos</b></p>	<p>Método para comparar y clasificar riesgos. Involucra la evaluación de diversos factores cuantitativos y cualitativos para cada riesgo, ponderación de los factores y evaluación de los riesgos.</p>	<p>Priorizar áreas o sitios para ser auditados y/o asesorados. Útil para situaciones en las que los riesgos y consecuencias mencionadas son diversas y difícil de comparar con otras herramientas.</p>
<p><b>Herramientas estadísticas de apoyo</b></p>	<p>Pueden permitir la valoración eficaz de los datos, la ayuda en la determinación de la importancia del conjunto de datos y facilitar una toma de decisiones más confiable.</p>	<p>Permite administrar la información de un mejor modo. Enfocada en la importancia de la información.</p>

Tabla 2. Aplicabilidad de herramientas

**MA=Muy Aplicable**

**A= Aplicable**

**NA=No Aplica**

Herramienta y técnica	Proceso de valoración del riesgo				
	Identificación del riesgo	Análisis del riesgo			Evaluación del riesgo
		Efecto	Probabilidad	Nivel de riesgo	
Lluvia de Ideas	MA	NA	NA	NA	NA
Lista de Verificación	MA	NA	NA	NA	NA
Árbol de fallas	A	MA	A	A	NA
Análisis Funcional de Operatividad	MA	MA	A	A	A
Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control	MA	MA	NA	NA	MA
Análisis de modo y efecto de falla	MA	MA	MA	MA	MA
Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad	MA	MA	MA	MA	MA
Análisis Preliminar de Peligros	MA	NA	NA	NA	NA
Clasificación y Filtrado de Riesgos	A	NA	NA	NA	NA

#### 4.4.1. FODA

El análisis FODA tiene como objetivo el identificar y analizar las fuerzas y debilidades, así como también las oportunidades y amenaza, que presenta la información que se ha recolectado.

Se utiliza para desarrollar un plan que tome en consideración muchos y diferentes factores internos y externos para así maximizar el potencial de las fuerzas y oportunidades minimizando así el impacto de las debilidades y amenazas. <sup>(17)</sup>

Antes de abordar los pasos del procedimiento del análisis, es conveniente establecer los conceptos de las variables fundamentales que se utilizan, a saber: fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas. Se inicia con los conceptos de las variables internas y luego con las externas, por razón de agrupar los conceptos dentro de su misma categoría.

A). Fortaleza. Es lo que la organización es competente, se traduce en aquellos elementos o factores que estando bajo su control, mantiene un alto nivel de desempeño, generando ventajas o beneficios presentes y claros, con posibilidades atractivas en el futuro. Las fortalezas pueden asumir diversas formas como: recursos humanos maduros, capaces y experimentados, habilidades y destrezas importantes para hacer algo, activos físicos valiosos, finanzas sanas, sistemas de trabajo eficientes, costos bajos, productos y servicios competitivos, imagen institucional reconocida, convenios y asociaciones estratégicas con otras empresas, etc.

B). Debilidad. Significa una deficiencia o carencia, algo en lo que la organización tiene bajos niveles de desempeño y por tanto es vulnerable, denota una desventaja ante la competencia, con posibilidades pesimistas o poco atractivas para el futuro. Constituye un obstáculo para la consecución de los objetivos, aun cuando está bajo el control de la organización. Al igual que las fortalezas éstas pueden manifestarse a través de sus recursos, habilidades, tecnología, organización, productos, imagen, etc.

Las oportunidades y amenazas son variables externas que constituyen los límites determinados por el sector productivo a que pertenece una entidad, y el entorno general que define el ambiente competitivo.

C). Oportunidades. Son aquellas circunstancias del entorno que son potencialmente favorables para la organización y pueden ser cambios o tendencias que se detectan y que pueden ser utilizados ventajosamente para alcanzar o superar los objetivos. Las oportunidades pueden presentarse en cualquier ámbito, como el político, económico, social,

tecnológico, etc., dependiendo de la naturaleza de la organización, pero en general, se relacionan principalmente con el aspecto mercado de una empresa. El reconocimiento de oportunidades es un reto para los administradores debido a que no se puede crear ni adaptar una estrategia sin primero identificar y evaluar el potencial de crecimiento y utilidades de cada una de las oportunidades prometedoras o potencialmente importantes.

D). Amenazas. Son factores del entorno que resultan en circunstancias adversas que ponen en riesgo el alcanzar los objetivos establecidos, pueden ser cambios o tendencias que se presentan repentinamente o de manera paulatina, las cuales crean una condición de incertidumbre e inestabilidad en donde la empresa tiene muy poca o nula influencia, las amenazas también, pueden aparecer en cualquier sector como en la tecnología, competencia agresiva, productos nuevos más baratos, restricciones

Gubernamentales, impuestos, inflación, etc. La responsabilidad de los administradores con respecto a las amenazas, está en reconocer de manera oportuna aquellas situaciones que signifiquen riesgo para la rentabilidad y la posición futura de la organización.

El procedimiento que aquí se propone para desarrollar el análisis FODA incluye los siguientes pasos:

- I. Identificación de los criterios de análisis.
- II. Determinación de las condiciones reales de actuación en relación a las variables internas y externas del análisis.
- III. Asignación de una ponderación para cada una de las fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas, listadas (matriz).

- IV. Cálculo de los resultados
- V. Determinación del balance estratégico
- VI. Elaboración de gráfica y análisis de los resultados
- VII. Obtener conclusiones <sup>(18)</sup>

#### **4.4.2. Diagrama de causa – efecto**

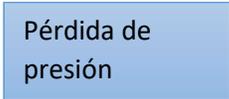
Son usados para explorar todas las causas reales o potenciales que resulten a un solo efecto. Las causas se acomodan de acuerdo al nivel de importancia logrando jerarquizar los eventos de modo gráfico. Esta herramienta puede ser útil en encontrar causas raíz, identificar áreas donde puede haber problemas y comparar la importancia de diferentes causas.

Algunas ventajas de los diagramas de Ishikawa son:

- ❖ Ayuda a identificar la causa raíz de un problema;
- ❖ Ocupa un equipo estructurado con conocimientos del sistema o proceso a analizar;
- ❖ Uso de un formato ordenado y fácil que indica las posibles causas de variación en un proceso;
- ❖ Incrementa el conocimiento del proceso;
- ❖ Identifica lugares donde la información puede ser recolectada para estudios posteriores.

## Metodología:

- I.** Definir, sencilla y brevemente, el efecto o fenómeno cuyas causas deben ser identificadas.

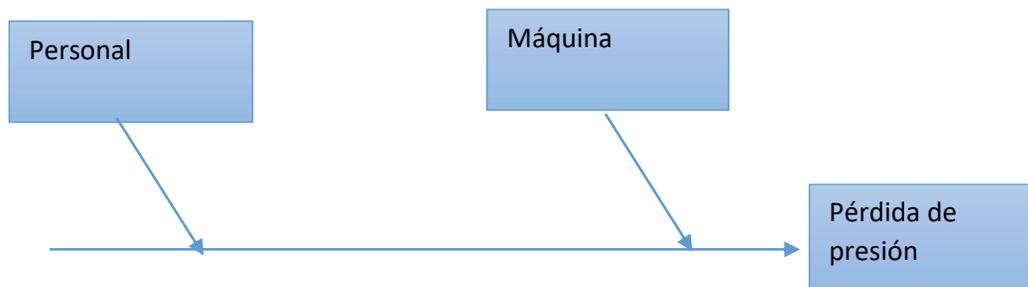


Pérdida de presión

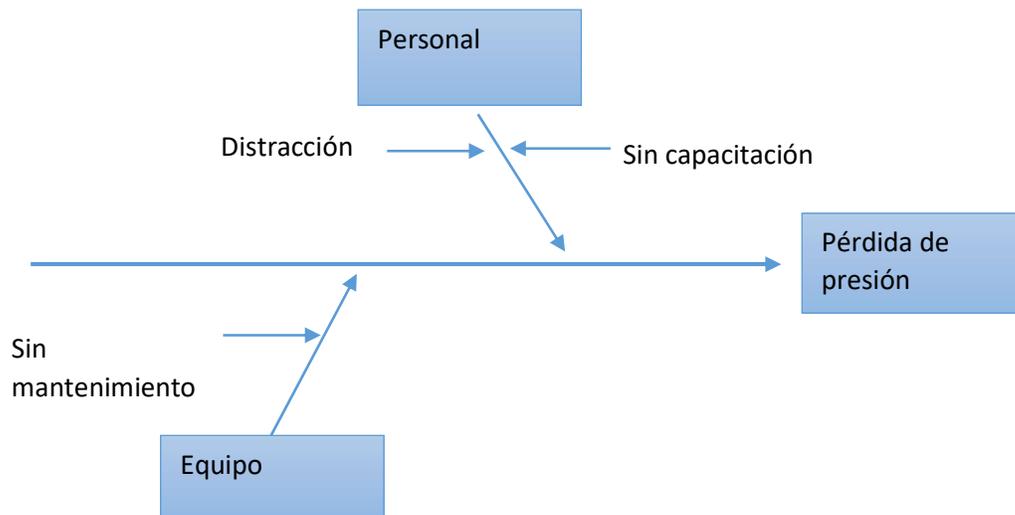
- II.** Colocar el efecto dentro de un rectángulo a la derecha de la superficie de escritura y dibujar una flecha, que corresponderá al eje central del diagrama, apuntando hacia el efecto.



- III.** Identificar las posibles causas que contribuyen al efecto o fenómeno de estudio, se conectan con un recuadro a la línea central.



- IV.** Añadir causas para cada rama principal. En este paso se rellena cada una de las causas principales con sus causas del efecto enunciado, es decir con causas de las causas principales. Para incluir estas en el diagrama se escriben al final de unas líneas, paralelas a la de la flecha central, conectadas con la línea principal correspondiente.

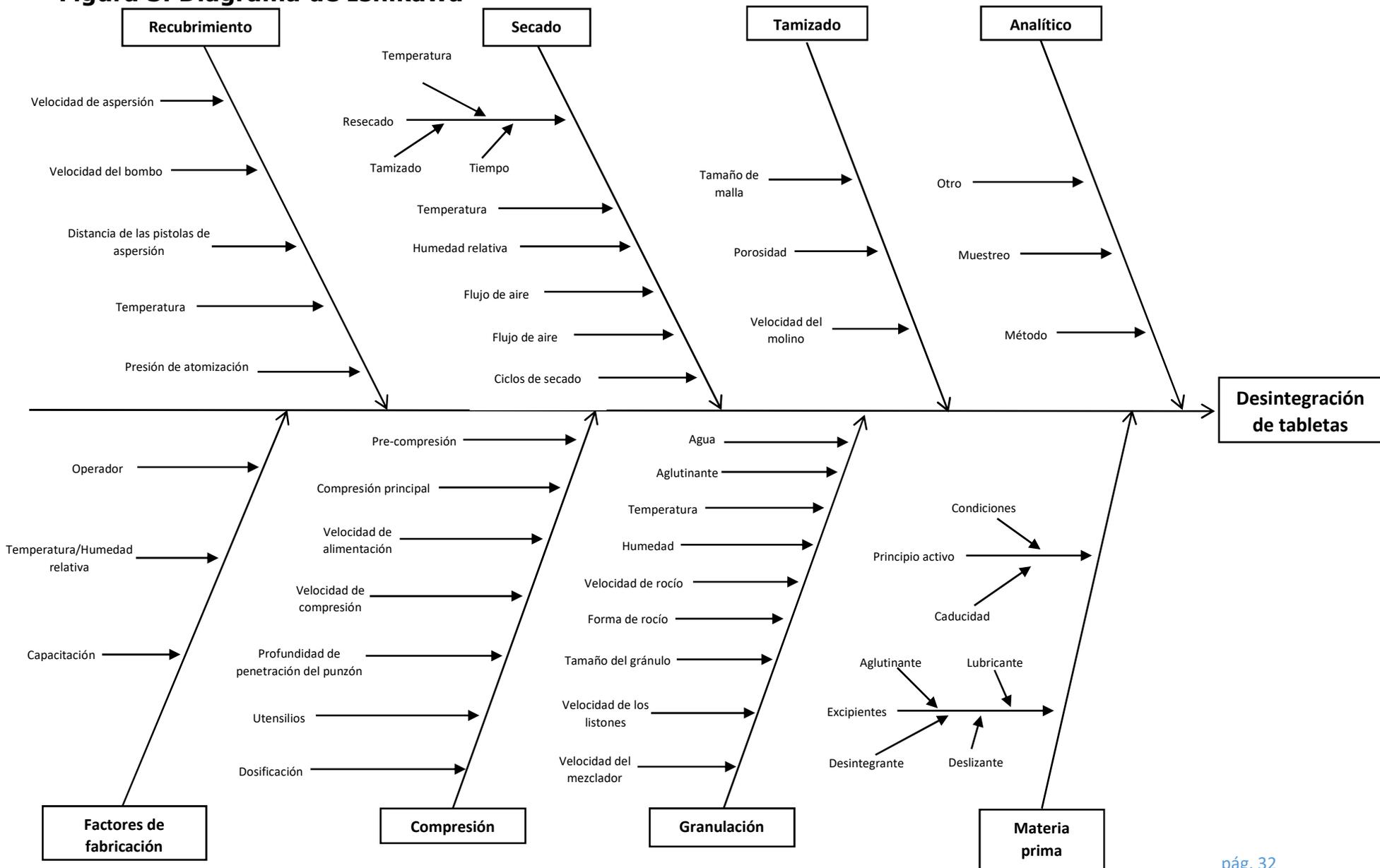


- V.** Este proceso continúa hasta que cada rama alcanza su causa raíz. Causa raíz es aquella que:
- ❖ Responsable del efecto que estamos analizando;
  - ❖ Es controlable directamente.
- VI.** Finalmente debemos comprobar en una visión del conjunto del diagrama la existencia de ramas principales que:
- Tienen menos de 3 causas;
  - Tienen, apreciablemente, más o menos causas que las demás;
  - Tienen menos niveles de causas subsidiarias que las demás.

Como resultado es un diagrama ordenado con las posibles causas que contribuyen a un efecto.

A continuación, se muestra un diagrama de Ishikawa para un defecto en el tiempo de la desintegración de tabletas.

**Figura 3. Diagrama de Ishikawa**



### **4.4.3. HACCP**

Análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP) es una herramienta del proceso de gestión de riesgos que ha sido optimizada. Siendo esta una de las herramientas que la FDA tiene más experiencia, gracias a su utilidad en la industria alimenticia.

En el 2003, la Organización Mundial de la Salud (WHO), en su reporte bianual del comité de expertos para preparaciones farmacéuticas incluidos en el anexo 7, Aplicaciones de la metodología HACCP a la industria farmacéutica, en la que se modifica la base de la metodología HACCP en alimentos para que encaje a procesos farmacéuticos <sup>(19)</sup>.

HACCP difiere de otras herramientas de la gestión de riesgos en un modo: Es realmente un análisis de riesgos del proceso. Algunas herramientas (FTA, HAZOP) enfatizan la identificación del peligro y la estimación del riesgo del peligro mencionado, incluso varios incluyen algunos aspectos de control y mitigación, pero HACCP toma un acercamiento más formal a esto.

Otra diferencia de la herramienta HACCP es que es más "holístico" que otras metodologías, al no ver sólo al producto y como es fabricado, sino que también a otros aspectos que son importantes a la seguridad y calidad del producto, como su almacenamiento, distribución y uso intencionado. HACCP enfatiza sobre el entendimiento del sistema entero, incluyendo los usuarios.

El proceso de HACCP se realiza cuando contamos con información sustancial sobre el producto y como se fabricará.

Información preliminar necesaria para realizar un análisis por HACCP:

---

- I. Descripción del producto. Incluye especificaciones y requerimientos del producto, así como de su empaque. Parte de esta descripción incluye lo que el producto no debería ocasionar

---

  - II. Descripción y requerimientos del proceso de distribución. Ej. El producto necesita mantenerse a una temperatura durante el envío.

---

  - III. Descripción del uso intencionado y sus usuarios.

---

  - IV. Descripción detallada y diagrama de flujo del proceso. Este es un documento preliminar que el equipo HACCP revisará y en el cual los puntos de control serán revisados.

---

  - V. El acuerdo sobre la información colectada. Esta información debe estandarizarse para que el proceso sea consistente.
- 

#### **4.4.3.1. Proceso de elaboración**

El proceso para elaborar un HACCP consta de dos partes “información preliminar” que involucra la elección del equipo y la preparación de la información necesaria y los “principios de HACCP”, que son los pasos claves en el proceso.

### ***Información preliminar***

#### **I. DESCRIPCIÓN DE RESPONSABILIDADES DEL EQUIPO**

Debe describir claramente las funciones y responsabilidades que tiene cada integrante del equipo dentro del plan HACCP.

## **II. CAPACITACIÓN DEL EQUIPO RESPONSABLE DEL PLAN HACCP.**

Debe haber evidencia documental de la capacitación que reciba todos los miembros del equipo HACCP. La capacitación en el sistema deberá ser actualizada acorde a los procesos realizados por la empresa, lo cual puede ser a través de universidades, centros de investigación o asesores externos.

Adicionalmente, debe haber evidencia documental de la capacitación periódica sobre HACCP que recibe todo el personal operativo de la planta.

## **III. DESCRIPCIÓN COMPLETA DEL PRODUCTO TERMINADO Y QUE DEBE CONSTAR DE LOS SIGUIENTES ELEMENTOS:**

Los elementos que debe contener son los siguientes:

- Composición (por ejemplo: materias primas, ingredientes, aditivos, etc.).
- Estructura y características fisicoquímicas (por ejemplo: Aw, pH, etc).
- Tratamientos (por ejemplo: cocción, congelación, secado, salazón, ahumado, etc.).
- Envase y embalaje (por ejemplo: hermético, al vacío, o con atmósfera modificada).
- Condiciones de almacenamiento y distribución.
- Vida de anaquel del producto, durante la cual éste conserva su calidad (fecha de caducidad, fecha de consumo preferente, etc.)
- Instrucciones de uso.
- Criterios microbiológicos o químicos oficiales que puedan aplicarse de acuerdo al producto, indicando la referencia.

- Utilización esperada del producto (por ejemplo: si se consume crudo o cocido).

#### **IV. ELABORACIÓN DE UN DIAGRAMA DE FABRICACIÓN (DESCRIPCIÓN DE LAS CONDICIONES DE FABRICACIÓN)**

Diagrama de bloques

Deberán indicarse de forma sucesiva todas las etapas de la fabricación, incluyendo los tiempos de espera que se produzcan durante y entre las diferentes etapas, desde la llegada de la materia prima al establecimiento hasta la comercialización del producto terminado.

Descripción de las etapas del proceso, que indique entre otros aspectos, la secuencia de operaciones incluida la incorporación de materias primas, ingredientes, o aditivos, los tiempos de espera durante o entre las distintas etapas, los parámetros técnicos de las operaciones, concretamente los referentes a tiempo y temperatura, así como las condiciones de almacenamiento y distribución de los productos.

Croquis de distribución de áreas, que consideren la ubicación de los equipos, la circulación de los productos, incluidas las posibilidades de contaminación cruzada (circulación de personal, empaque, desechos), y la separación entre los sectores limpios y los sucios (o entre las zonas de alto y bajo riesgo).

#### **V. CONFIRMACIÓN SOBRE EL TERRENO DEL DIAGRAMA DE FABRICACIÓN.**

Tras la elaboración del diagrama, el equipo interdisciplinario procederá a confirmarlo sobre la marcha durante las horas de producción. Cualquier inconsistencia que se compruebe conducirá a una modificación del diagrama para ajustarlo a la realidad.

## VI. Análisis de peligros

Una vez que se corroboró in situ el diagrama, se debe identificar las etapas del proceso y para cada etapa identificar los riesgos. Se puede utilizar la siguiente tabla para tener un análisis de los riesgos.

**Tabla 3. Análisis de peligros.**

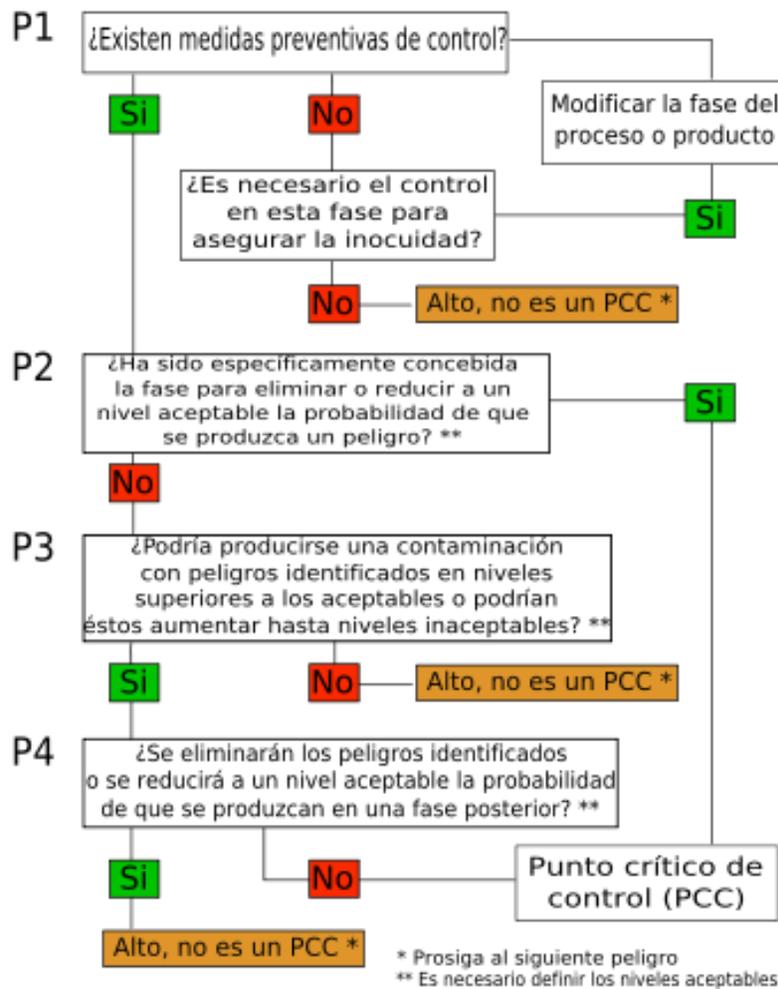
ETAPA DEL PROCESO	PELIGRO	JUSTIFICACION	SEVERIDAD	RIESGO	MEDIDAS PREVENTIVAS
Según proceda de acuerdo al proceso:  Recepción,  Inspección,  Lavado,  Almacenamiento,  Congelación,  Conservación	* Biológico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterias</li> <li>• Virus</li> <li>• Protozoarios</li> <li>• Otros parásitos</li> </ul> * Físico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metales</li> <li>• Madera</li> <li>• Hueso</li> </ul> * Químicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• De origen naturales</li> <li>• De origen humano</li> </ul>	Indicar las razones por las cuales se considera como peligro	Indicar el impacto	Indicar la probabilidad de que ocurra el peligro	Indicar las acciones que se implantan para que las etapas permanezcan bajo control y el producto no se exponga a los peligros establecidos

## VII. Determinación de los puntos críticos de control

Un punto crítico de control es donde un control debe ser aplicado para prevenir o controlar a un nivel aceptable los riesgos.

Algunas herramientas, como árbol de decisión, existen para ayudar al equipo para determinar cómo y cuándo un paso debe considerarse un punto crítico de control.

**Figura 4 . Puntos críticos de control (CCP) árbol de decisión (FDA, 2001a)**



Una buena estrategia para poder identificar y tener un mayor entendimiento de los puntos críticos de control, sería colocar los resultados del árbol de decisión, como se puede observar en la siguiente tabla.

**Tabla 4. Decisión de puntos críticos de control.**

ETAPA DEL PROCESO/ PELIGRO	PREGUNTAS DEL ARBOL DE DECISIONES				PUNTO DE CONTROL CRITICO
	P1	P2	P3	P4	
Según proceda de acuerdo al proceso:	Si	No	Si	No	PCC
Etapas: Recepción, Lavado, Almacenamiento, Congelación, Conservación	Si	No			No es PCC

## **VIII. Hoja de control**

Una vez identificados los puntos críticos de control, se debe tener una hoja de control, la cual deberá contener lo siguiente:

- Establecimiento de límites críticos: son los valores máximos/mínimos en los cuales un parámetro debe ser controlado para prevenir, eliminar o reducir el riesgo a un nivel aceptable.
- Monitoreo: debe establecerse que será monitoreado, quién es responsable del monitoreo, como se debe realizar y la frecuencia del mismo. El muestreo puede realizarse por medio de un equipo o persona.
- Acción correctiva: Las acciones correctivas son los pasos que deben de tomarse cuando ocurre una desviación del límite crítico de control.
- Registros: Debe establecerse el registro o la forma de documentarse los monitoreos, siendo estos registros rastreables.
- Verificación: Para conocer si las medidas tomadas son las adecuadas, se debe tomar en cuenta tres preguntas ¿Se implementó el sistema acordé a lo establecido? ¿Es efectivo el plan? ¿se realizó el plan de forma apropiada y completa? La respuesta a estas preguntas se debe obtener de los registros, muestreos, quejas, medidas de calidad y revisión de expertos.

**Tabla 5. Ejemplo de un HACCP**

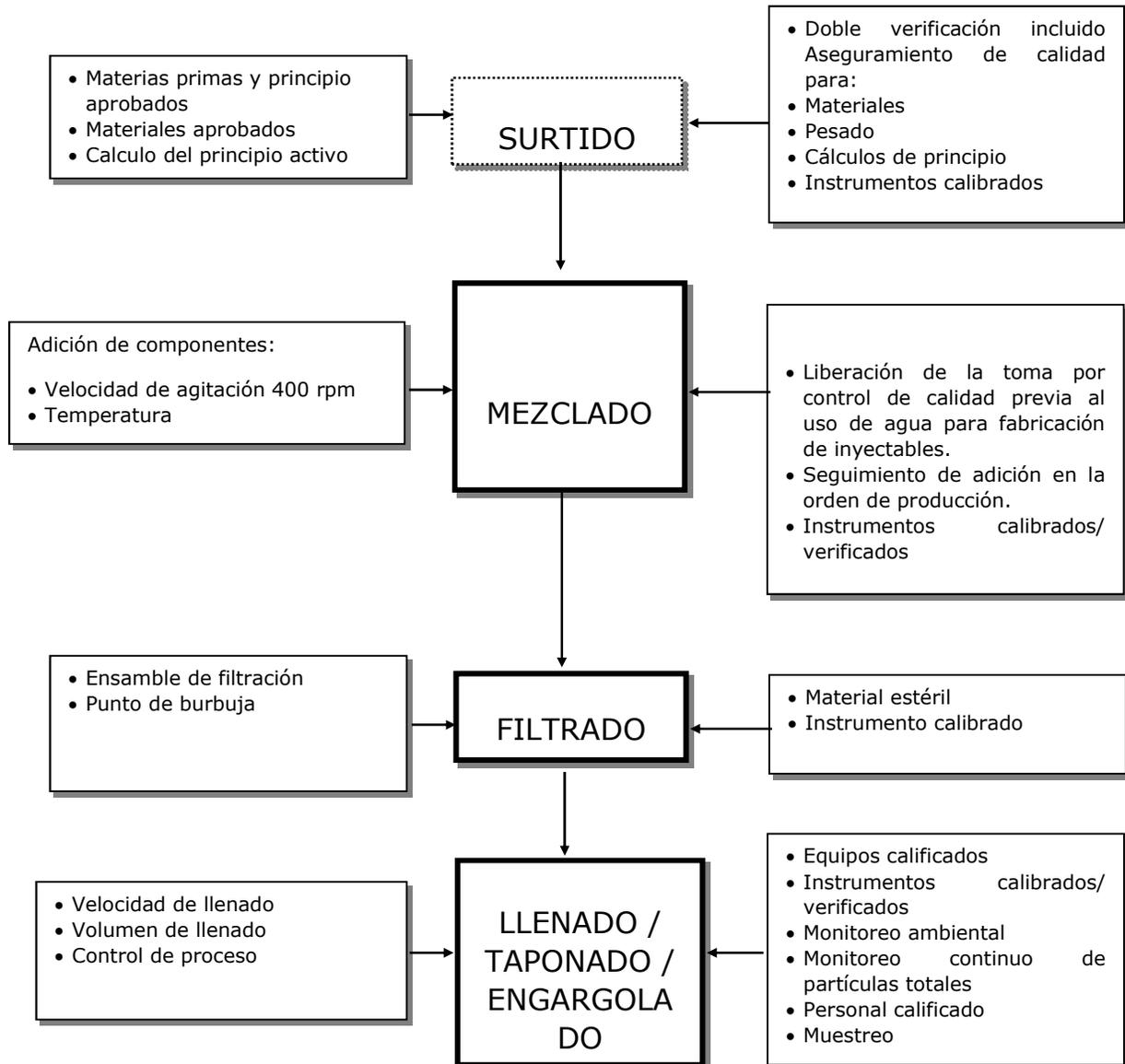
PUNTO CRITICO DE CONTROL	RIESGOS SIGNIFICATIVOS	LIMITES CRITICOS PARA MEDIDA PREVENTIVA	MONITOREO				ACCION CORRECTIVA	REGISTROS	VERIFICACION
			QUE	COMO	FRECUENCIA	QUIEN			
<p>Según proceda de acuerdo al proceso:</p> <p>Etapas:</p> <p>Recepción,</p> <p>Lavado,</p> <p>Almacenamiento</p> <p>,</p> <p>Congelación,</p> <p>Conservación</p>	<p>* Biológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterias</li> <li>• Virus</li> <li>• Protozoarios</li> <li>• Otros parásitos</li> </ul> <p>* Físico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metales</li> <li>• Madera</li> <li>• Hueso</li> </ul> <p>* Químicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De origen naturales</li> <li>• De origen humano</li> </ul>	<p>Indicar los valores máximo o mínimo aceptables para garantizar la inocuidad del producto</p>	<p>Lo que se va a monitorear</p> <p>(Temperatura, presencia de certificado, tiempo, etc.)</p>	<p>La forma en que se va a monitorear los LC (termómetros, evaluación sensorial, etc.)</p>	<p>Intervalos de tiempo en los cuales se mide o cantidad en la que serán realizados los monitoreos del LC</p>	<p>Responsabl e de realizar la actividad de monitoreo</p>	<p>Actividades a realizar cuando los resultados del monitoreo indican desviación con respecto al PCC, la cual debe ser detallada de acuerdo a sus características</p>	<p>Evidencia documental que demuestra la realización del monitoreo, los cuales deben garantizar su permanencia y contar con folio, fecha, hora de realización y firma del responsable, además de un código de identificación y nombre del producto</p>	<p>Aplicación de métodos, procedimientos, ensayos y otras evaluaciones, además de la revisión programada de los resultados de los monitoreos, a través de la revisión de los registros y de la observación visual de su ejecución, indicando quien realiza la verificación</p>

## 5. Aplicación del análisis de riesgos en la validación

Producto: Solución inyectable

Diagrama de flujo del proceso

**Figura 5. Diagrama de flujo (solución inyectable)**



Como principio elemental para un producto farmacéutico la Seguridad, Eficacia y Calidad del medicamento son esenciales y deben ser mantenidas lote a lote. Para la identificación de los atributos de calidad críticos, CQA por sus siglas en inglés (Critical Quality Attributes), se enlistaron las especificaciones de producto y se identificó la relación con Seguridad, Eficacia, y Calidad como se muestra a continuación:

**Tabla 6. Especificaciones VS CQA**

Especificaciones	Objetivos de cumplimiento del producto		
	Eficacia	Seguridad	Calidad
Descripción			√
Identidad			√
Proteína total	√		√
pH			√
Potencia biológica	√		√
Variación de volumen			√
Partículas subvisibles			√
Contenido de alcohol bencílico			√
Osmolalidad			√
Endotoxinas		√	√
Esterilidad		√	√
Inocuidad			√
Pirógenos			√

Si bien todas las especificaciones deben cumplirse para la liberación del producto el Contenido de Proteína, la Potencia Biológica, las Endotoxinas y la Esterilidad representan los Atributos Críticos de Calidad. A través de una matriz causa efecto se evalúa el impacto de las etapas de proceso u

operaciones unitarias en los Atributos Críticos de Calidad, bajo el siguiente racional

**Tabla 7. Nivel de riesgo**

Riesgo	Criterio
Bajo	La operación unitaria tiene un impacto bajo sobre el CQA.
Medio	La operación unitaria tiene un impacto medio sobre el CQA.
Alto	La operación unitaria impacta directamente sobre el CQA.

Los resultados una vez llenada la tabla se muestran a continuación:

**Tabla 8. Efecto del CQA en la etapa de Proceso.**

CQA	Etapas de proceso				
	Surtido	Mezclado	Filtrado	Llenado-Taponado*	Engargolado*
Proteína total	Bajo	Alto	Medio	Medio	Bajo
Potencia biológica	Bajo	Alto	Medio	Medio	Bajo
Endotoxina	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Esterilidad	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto

La estrategia de control para la validación debe ser más estricta en la etapas que tienen un impacto medio y alto como puede observarse estas etapas son mezclado, filtrado, llenado-taponado, engargolado.

El llenado-taponado y engargolado (\*), guardan una relación directa con el proceso aséptico el cual es crítico para mantener la esterilidad del producto, especial atención se dará a esta actividad como parte de la implementación de las estrategias de control.

Cabe mencionar que cada una de las etapas de proceso debe tener su propia estrategia de control que contribuya al cumplimiento de los atributos de calidad de manera consistente.

Una vez obtenida la información anterior se procede al llenado de la siguiente tabla en donde se establecen las estrategias de control.

**Tabla 9. Determinación de la criticidad de cada etapa.**

No.	Etapa (E) u Operación Unitaria (OU)	Variable	Racional
1	Surtido (E)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Materiales Aprobados</li> <li>2. Dispensado de materiales</li> <li>3. Cálculo de principio activo</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No crítica, por sistema solo se surten materiales aprobados, verificado por Aseguramiento de Calidad</li> <li>2. No crítica, se ejecuta con balanzas calibradas y con verificación diaria, ambos requeridos para la liberación de línea y arranque de proceso</li> <li>3. No crítica, Cálculos predefinidos en orden de fabricación, revisión de orden por Aseguramiento de Calidad</li> </ol>
2	Mezclado (OU)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agua para fabricación de inyectables</li> <li>2. Velocidad de agitación</li> <li>3. Secuencia de adición de materiales</li> <li>4. Tiempo de agitación</li> <li>5. Determinación de pH</li> <li>6. Aforo</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Crítica, relación directa con presencia de endotoxina (CQA)</li> <li>2. Crítica, relación directa con potencia biológica (CQA) y contenido de proteína (CQA)</li> <li>3. No crítica, predefinida en la orden de fabricación, adición de ingredientes supervisada</li> <li>4. No crítica, predefinida en la orden de fabricación,</li> <li>5. No crítica, predefinida en la orden de fabricación,</li> <li>6. No crítica, se ejecuta mediante peso en una balanza calibrada y con verificación diaria, ambos requeridos para la liberación de línea y arranque de proceso</li> </ol>

3	Filtrado (OU)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prueba de integridad inicial</li> <li>2. Presión de filtración</li> <li>3. Prueba de integridad final</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Crítica, relación directa a esterilidad de producto (CQA)</li> <li>2. No crítica, predefinida en la orden de fabricación, intervalo dentro de los especificado por el fabricante del filtro</li> <li>3. Crítica, relación directa a esterilidad de producto (CQA)</li> </ol>
4	Llenado-Taponado (OU)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Volumen de llenado</li> <li>2. Velocidad de llenado</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Crítica, relación directa a contenido de proteína (CQA) y potencia biológica (CQA)</li> <li>2. No crítica, dentro de los parámetros de operación calificados</li> </ol>
5	Proceso Aséptico (E)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esterilización de materiales</li> <li>2. Esterilización de accesorios</li> <li>3. Liberación de línea</li> <li>4. Ensamble de filtración</li> <li>5. Ensamble de dosificación</li> <li>6. Ajuste para inicio de proceso</li> <li>7. Llenado máximo 5 hrs</li> <li>8. Intervenciones mecánicas</li> <li>9. Cambio de turno</li> <li>10. Comportamiento aséptico</li> <li>11. Final de llenado</li> </ol>	1 a 11 Críticas, relación directa con esterilidad del producto (CQA)
6	Engargolado (E)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Velocidad de engargolado</li> <li>2. Presión de engargolado</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No crítica, dentro de parámetros de operación calificados</li> <li>2. No crítica, constante durante todo el proceso.</li> </ol>

## Estrategias de Control

Con base a las variables se debe definir una estrategia de control, es decir, determinar límites y tipo de monitoreo. Esta estrategia debe contener como mínimo la calidad de los materiales, el monitoreo de los Parámetros Críticos del Proceso y de los Atributos Críticos de la Calidad que se han identificado.

**Tabla 10. Estrategia de control**

No.	Variable	Límites	Monitoreo
1	1. Materiales Aprobados 2. Dispensado de materiales 3. Cálculo de principio activo	1. Solo materiales aprobados son dispensados 2. Variación de peso aceptable Calibración de balanza vigente Verificación diaria de balanza 3. Acorde a fórmulas establecidas en orden de fabricación	1. a 3. Doble verificación de actividad, incluido Aseguramiento de Calidad
2	1. Agua para fabricación de inyectables 2. Velocidad de agitación 3. Secuencia de adición de materiales 4. Tiempo de agitación 5. Determinación de pH 6. Aforo	1. Acorde a FEUM, no más de <0.250 UE/ mL 2. Evitar generación de espuma 3. Acorde a orden de fabricación 4. a 6. Establecidos en orden de fabricación	1. Toma de muestra diaria por Aseguramiento de Calidad, liberación diaria por Control de calidad previa acumulación para fabricación inmediata, Prueba de endotoxina previo a filtración 2. Doble verificación de actividad, incluido Aseguramiento de Calidad 3. a 6. Doble verificación de actividad, incluido Aseguramiento de Calidad

3	1. Prueba de integridad inicial 2. Presión de filtración 3. Prueba de integridad final	1. A 3. Presiones a las que se mide la integridad del filtro asegurando la esterilidad.	1. a 3. Doble verificación de actividad, incluido Aseguramiento de Calidad
4	1. Volumen de llenado 2. Velocidad de llenado	1. Valores que debe contener la orden de producción	1. Plan de muestreo 2. Verificación por personal de aseguramiento de calidad
5	1. Esterilización de materiales 2. Esterilización de accesorios 3. Liberación de línea 4. Ensamble de filtración 5. Ensamble de dosificación 6. Ajuste para inicio de proceso	1. 121°C, 30 minutos 2. 121°C, 30 minutos 3. Condiciones de presiones, temperatura y humedad del área 4. a 6. Documento donde se debe indicar secuencia de estas actividades.	1. a 6. Doble verificación de actividad, incluido Aseguramiento de Calidad
6	1. Velocidad de engargolado 2. Presión de engargolado	1. a 2. Información por proveedor	1. Doble verificación de actividad, incluido Aseguramiento de Calidad, prueba de hermeticidad ejecutada por Control de Calidad 2. No requiere monitoreo es constante durante todo el proceso.

**Tabla 11. Estrategias de control con impacto a Atributos Críticos de Calidad**

<b>No.</b>	<b>Variable Límites</b>	<b>Monitoreo/Muestreo/ Pruebas</b>	<b>Control</b>
2	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agua para fabricación de inyectables</li> <li>2. Velocidad de agitación</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Muestreo y análisis de Endotoxinas para cada punto de uso de AGI</li> <li>2. Monitoreo rutinario, dentro de intervalo de operación de orden de fabricación</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Límites de alerta y acción para AGI. Reporte mensual del sistema crítico.</li> <li>2. No requiere controles adicionales, cumplimiento con la orden de fabricación, valores fuera del intervalo se levanta desviación correspondiente.</li> </ol>
3	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prueba de integridad inicial</li> <li>2. Prueba de integridad final</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monitoreo rutinario dentro de intervalo de operación de orden de fabricación</li> <li>2. Monitoreo rutinario dentro de intervalo de operación de orden de fabricación</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No requiere controles adicionales, cumplimiento con la orden de fabricación, de no cumplir se cambia filtro o se re filtra y se levanta desviación.</li> <li>2. No requiere controles adicionales, cumplimiento con la orden de fabricación, de no cumplir se cambia filtro o se re filtra y se levanta desviación</li> </ol>
4	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Volumen de llenado</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Muestreo y prueba rutinaria de acuerdo a un plan de muestreo.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monitoreo de cada lote para confirmar consistencia</li> </ol>

5	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esterilización de materiales</li> <li>2. Esterilización de accesorios</li> <li>3. Liberación de línea</li> <li>4. Ensamble de filtración</li> <li>5. Ensamble de dosificación</li> <li>6. Ajuste para inicio de proceso</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monitoreo y liberación de proceso de esterilización acorde a los parámetros calificados y registrados en los reportes del equipo</li> <li>2. Monitoreo y liberación de proceso de esterilización acorde a los parámetros calificados y registrados en los reportes del equipo</li> <li>3. Monitoreo de variables y liberación de línea</li> <li>4. Monitoreo y evaluación de la supervisión</li> <li>5. Monitoreo y evaluación de la supervisión</li> <li>6. Monitoreo y evaluación de la supervisión</li> </ol>	<p>No requiere controles adicionales, indicadores biológicos por ciclo de esterilización, confirman cumplimiento, se levanta desviación en caso de falla</p> <p>No requiere controles adicionales, indicadores biológicos por ciclo de esterilización, confirman cumplimiento, se levanta desviación en caso de falla</p> <p>No requiere controles adicionales los parámetros son monitoreados y registrados por turno de trabajo en caso de falla se suspende el proceso y se levanta desviación</p> <p>Reporte mensual de tendencias del control microbiológico, con base en esto se establecen acciones preventivas, en caso de falla se levanta desviación para cada lote</p> <p>Aplica de igual forma para los puntos del 5 y 6</p>
---	--	--	--

## **6. Conclusiones**

- La gestión de riesgos como herramienta en la validación de proceso nos ayuda en distinguir entre las etapas críticas y no críticas, permitiendo un mayor control de las variables dentro de las etapas consideradas como crítica.
- La gestión de riesgos sirve como herramienta para determinar el alcance y extensión de la validación.
- La gestión de riesgos nos ayuda a determinar el impacto que pueden tener los elementos de la fabricación en la calidad del producto.
- La gestión de riesgos es una herramienta útil para enfocar esfuerzos en los elementos y/o etapas de mayor impacto a la calidad del producto.
- El uso de herramientas en la Gestión de Riesgos permite un proceso sistematizado.

## **Bibliografía:**

1. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSAI-2013. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Apartado 9 "Validación y Calificación"
2. Artículo 221: Capítulo IV: Medicamentos. Ley General de Salud.
3. Artículo 224: Capítulo IV: medicamentos. Ley General de Salud.
4. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The Pharmaceutical Industry [citado 30 jul 2016].
5. WHO.int. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2002 [actualizado 10 Dic 2006; citado 12 Dic 2006]. Disponible en: URL: <http://www.who.int>.
6. Prieto D, Aguirre R. La salud como valor social [monografía en Internet]. Ciudad: Biblioteca Virtual de Salud; 2006 [citado 10 Mar 2016].
7. G.Frias-Ferreiro, Ysa-Sánchez. "Sistemas de gestión de calidad en autoridades reguladoras de medicamentos: impacto social". Revista de calidad asistencial, vol 25, 2010. pp. 42-47.
8. Ratanawijitrasin S, Wondemagegnehu E. Effective drug regulation. A multicountry study. Switzerland: World Health Organization; 2002.
9. Navarro D, Perez R, Zambrana G. Libro blanco sobre la implantación de sistemas de gestión de la calidad en instituciones de la sanidad pública cubana y boliviana. Ed. Serviguide, S.L; España, 2007.
10. International Conference on Harmonization (ICH) guidance for industry, [www.ich.org](http://www.ich.org).
11. "Guidance for Industry Process Validation: General principles and Practices", Nov 2008.
12. PIC/S Anexo 20 "Guía para las buenas practicas de fabricación de medicamentos", 2014.

13. FDA, Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century—A Risk Based Approach (Rockville, MD, Aug. 2002).
14. ICH Q9 Quality Risk Management, Nov. 9, 2005.3. PDA, Technical Report No. 44, Quality Risk Management for Aseptic Processes, 2008 Supplement, Volume 62, No. S-1).
15. ICH harmonized tripartite guideline. ICH Q9: Quality risk management 9 November 2005 (<http://www.ich.org>)
16. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, "Quality risk management Q9. ICH Harmonised tripartite guideline", ICH, 2005, pp. 2-5.
17. <http://www.cca.org.mx/funcionarios/cursos/ap089/apoyos/m3/analisis.pdf>
18. Galván Herrera Ada A. y Jiménez Guiot Marissa, (2008). Análisis FODA del curso: Gestión estratégica, Maestría en Ciencias Administrativas, IIESCA UV, México.
19. World Health Organization. "HACCP Principles and Application Guidelines", 2003.
20. NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas De Fabricación De Medicamentos