



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**APLICACIÓN DE LA HERRAMIENTA AMFE EN PROBLEMAS  
PRESENTADOS EN LA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE  
PROCESOS FARMACÉUTICOS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**ARACELI MÁRQUEZ JIMÉNEZ**



**CDMX**

**AÑO 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor:** Mtra. María del Socorro Alpizar Ramos

**VOCAL:**                   **Profesor:** Mtra. Andrea Saori Majluf Trejo

**SECRETARIO:**       **Profesor:** Dr. Carlos Jasso Martínez

**1er. SUPLENTE:**       **Profesor:** Dr. Gerardo Leyva Gómez

**2° SUPLENTE:**       **Profesor:** Q.F.B. Carlos Alberto Álvarez Limón

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:** FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

## **ASESOR DEL TEMA:**

Mtra. María del Socorro Alpizar Ramos

## **SUSTENTANTE:**

Araceli Márquez Jiménez

## INDICE

Listado de tablas.....	3
Listado de figuras.....	4
1.0 Introducción.....	5
1.1 Hipótesis.....	6
2.0 Objetivos.....	6
2.1 Objetivo general.....	6
2.2 Objetivo particular.....	6
3.0 Antecedentes.....	7
3.1 Industria farmacéutica .....	7
3.2 Transferencia de Tecnología.....	10
3.2.1 Control de cambios.....	17
3.2.2 Protocolo de Transferencia de Tecnología.....	19
3.2.3 Análisis de Riesgos.....	20
3.2.4 Personal.....	22
3.2.5 Equipos.....	23
3.3 Gestión de Riesgo.....	24
3.3.1 Análisis de Riesgo.....	26
3.4 Metodología para gestionar un riesgo.....	30
3.4.1 Descripción de herramientas de riesgo.....	34
3.4.1.1 Lista de verificación .....	35
3.4.1.2 Análisis de Modo de Falla y Efectos (AMFE).....	35
3.4.1.3 Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC).....	41
3.4.1.4 Análisis de fallas con diagramas de Árbol (FTA).....	42
3.4.1.5 Análisis de peligros y puntos críticos de control (APPCC).....	43
3.4.1.6 Análisis de Peligros de Operatividad (APO-HAZOP).....	44
3.4.1.7 Análisis Preliminar de Peligros (APP).....	44
3.5 Herramientas básicas de calidad .....	45
3.5.1 Diagrama de causa y efecto (Ishikawa).....	46

3.5.2 Análisis de los 5 ¿Por qué?.....	48
3.5.3 Lluvia de ideas.....	48
3.6 Gestión Del Riesgo En La Transferencia De Tecnología.....	49
4.0 Procedimiento experimental.....	50
4.1 Materiales y métodos.....	51
5.0 Estudio de caso.....	53
6.0 Resultados.....	54
7.0 Análisis de resultados.....	63
8.0 Conclusiones.....	71
9.0 Referencias Bibliográficas.....	74

## Listado de Tablas

		Pág
Tabla 1	Tipos de transferencia de tecnología que implica estudios de estabilidad	18
Tabla 2	Niveles de severidad según la herramienta AMFE	37
Tabla 3	Niveles de frecuencia y su correspondiente valor en la herramienta AMFE	38
Tabla 4	Niveles de detectabilidad y su valor en la herramienta AMFE	39
Tabla 5	Características de la Tableteadora de la unidad Emisora y Receptora de la TT de A1 80 mg	56
Tabla 6	Parámetros de operación de la unidad Emisora y Unidad Receptora de la TT de A1 80 mg.	56
Tabla 7	Muestreo realizado en la etapa de tableteado para A1 40 y 80 mg	57
Tabla 8	Herramienta de calidad de los 5 ¿Por qué? Sobre la valoración fuera de especificación en el tableteado de la TT A1 80 mg	57
Tabla 9	Valores de Severidad, Frecuencia y Detectabilidad para AMFE	59
Tabla 10	Análisis modal de fallos y efectos sobre la valoración fuera de especificación en el tableteado de la TT de A1 80 mg	60
Tabla 11	Modos de fallo con el mayor número de NPR (número prioritario de riesgo) en cada proceso, siendo el mayor en mezclado y el menor en análisis fisicoquímico.	69

## Listado de Figuras

		Pág
Figura 1	Etapas de desarrollo de un medicamento	8
Figura 2	Diagrama de gestión de riesgos para la calidad	25
Figura 3	Diagrama de Ishikawa que muestra las variables para su construcción	47
Figura 4	Diagrama de proceso de fabricación de A1 80 mg señalando los atributos de calidad críticos que se analizan en cada operación unitaria	54
Figura 5	Gráfica de los puntos de la cinética de mezclado mg API por tableta. Los 10 puntos se encuentran dentro de especificación	55
Figura 6	Herramienta de Calidad Diagrama de Ishikawa sobre la valoración fuera de especificación en el tableteado de la TT de A1 80 mg	58

## **1.0 Introducción**

El presente trabajo tiene como finalidad mostrar la importancia de aplicar las herramientas de análisis de riesgo que permitan solucionar problemas presentados en la transferencia de tecnología, evaluando las causas, el manejo de los inconvenientes y la solución al problema presentado, ya que la transferencia de tecnología brinda crecimiento de la industria farmacéutica.

La transferencia de tecnología en países en vía de desarrollo como México significa una gran ventana de oportunidad para el crecimiento, generación de empleos, además ofrece al paciente una cartera más amplia de medicamentos, así como de aumentar la competitividad de la industria farmacéutica nacional.

En la literatura se enuncian diferentes tipos de transferencia de tecnología farmacéutica como lo indica Arredondo Delgado (2006, pp. 7-9):

- Transferencia de laboratorio a planta piloto
- Transferencia de planta piloto a planta de manufactura
- Transferencia en la misma planta por cambio de equipos, proceso.
- Transferencia de planta a planta
- Transferencia de empresa a empresa

La transferencia de tecnología como herramienta clave para el desarrollo de la industria farmacéutica requiere de un equipo multidisciplinario para llevar a cabo su ejecución y culminar en una transferencia robusta.



En este escrito se presenta el tratamiento de una problemática detectada al término de una transferencia de tecnología en la misma planta por cambio de equipos; este proceso conlleva intrínsecamente riesgos sin importar que se trate de medicamentos del mismo tamaño de lote, materias primas, equipos, proceso, instalaciones y personal. Como indica María Mercado (2017, p.20) “las herramientas del análisis del riesgo se utilizan para identificar los riesgos de un proceso o producto y desarrollar estrategias para controlarlos o minimizarlos.”

### **1.1 Hipótesis**

Haciendo uso de las herramientas de calidad, así como las de gestión de riesgo como el AMFE, será posible identificar los factores que ocasionan un resultado fuera de especificación en una transferencia de tecnología.

## **2.0 Objetivos**

### **2.1 Objetivo general**

- Aplicar herramientas de calidad y gestión de riesgo para dar solución a los problemas en la transferencia de tecnología en la industria farmacéutica.

### **2.2 Objetivo particular**

- Describir una metodología para llevar a cabo la transferencia de tecnología de un proceso farmacéutico.
- Aplicar la gestión de riesgo en un problema presentado en la transferencia de tecnología de un proceso farmacéutico.

### **3.0 Antecedentes**

#### **3.1 Industria Farmacéutica**

Tal y como los autores afirman (Godínez y Aceves, 2014, p. 56) “La industria farmacéutica en México se establece al término del periodo post-revolucionario que data de 1917-1940 cuando las compañías extranjeras provenientes principalmente de Europa y América del Norte comenzaron a interesarse en el territorio nacional, aunado a ello algunos empresarios mexicanos invirtieron también en este sector, de esta forma nació la industria farmacéutica en México, que constituye actualmente uno de los sectores productivos e importantes y una de las principales fuentes de empleo para los profesionales del área química.”

Al ser una industria rentable y en constante crecimiento es importante involucrarla en la innovación de los procesos para poder competir en el mercado, por ello es necesario hablar de desarrollo farmacéutico, el cual se compone de diferentes etapas como se observa en la fig. 1.

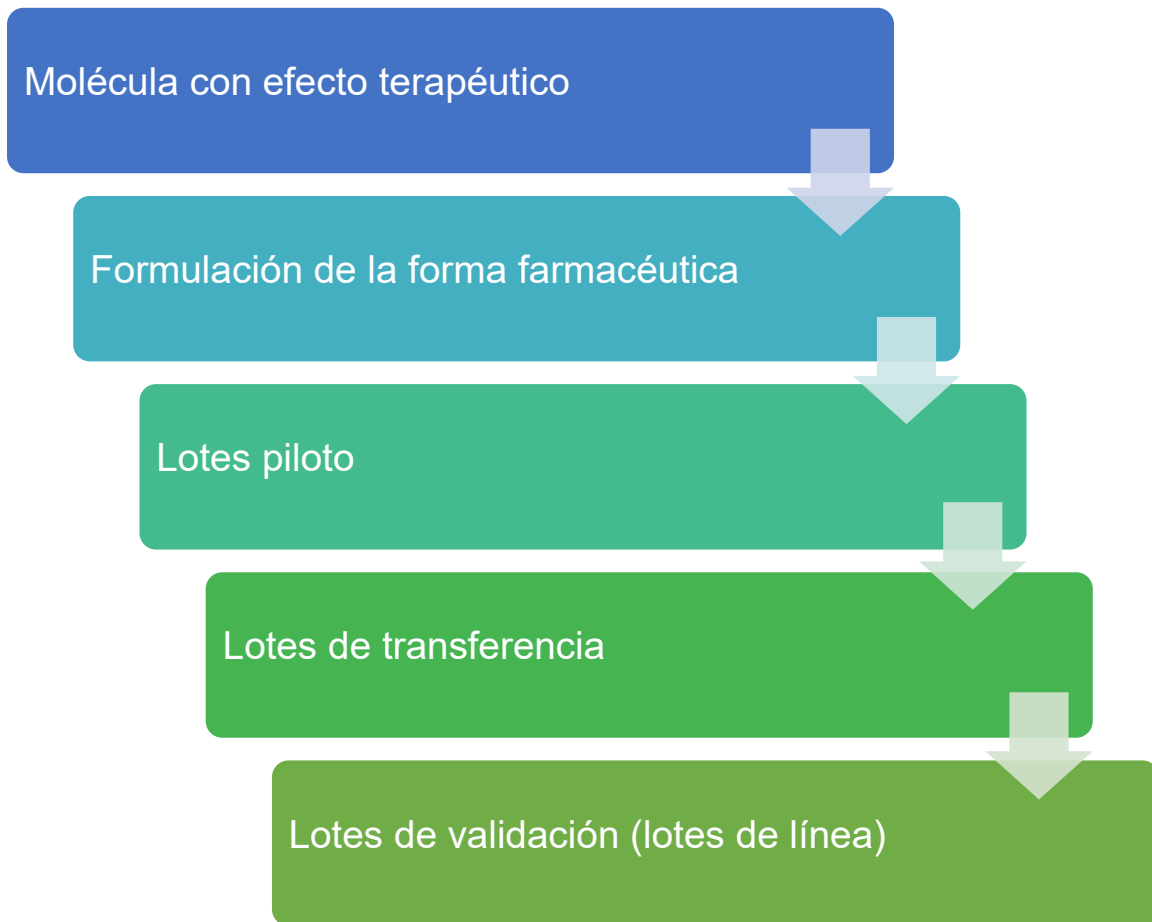


Fig. 1. Etapas de desarrollo de un medicamento. *Elaboración propia.*

Punto clave en este proceso es la transferencia de tecnología (abreviada como TT) que engloba dos elementos emisor y receptor: el primero comparte el conocimiento y forma de realizar el proceso a una unidad receptora con el propósito de hacer reproducible el conocimiento adquirido, es decir que “la transferencia de tecnología de productos farmacéuticos es la etapa dentro del ciclo de vida de un producto, en donde se transmite de forma documentada el conocimiento generado durante la fase de desarrollo farmacéutico a una segunda entidad intra o interorganizacional.” (Cruz Barrios, 2016, p. 43)

La transferencia de tecnología es un proceso que ocurre por alguna de las siguientes razones como lo indica Cruz Barrios (2016, p.43):

1. Progreso natural del ciclo de vida del producto, que va del desarrollo a su comercialización.
2. Necesidad de una mayor capacidad de producción, debido al incremento de la demanda del producto o para el control de los riesgos de fabricación.
3. Estrategia para la reubicación de unidades de negocio.

De acuerdo con Rodríguez y Cambroner (2004, citado en Godínez y Aceves, 2014, p.56) Las naciones que apostaron por el impulso de la investigación química de aplicación tecnológica fueron las que obtuvieron el control de la industrialización del medicamento en el mundo. A finales del siglo XIX y principios del XX, los países que lideraban la fabricación de productos farmacéuticos eran Alemania, Suiza, Inglaterra y los Estados Unidos.

Como indica Pérez Azueta (2013, p. 21):

“En los últimos años, México se ha convertido en un destino atractivo para invertir en la industria farmacéutica debido a su amplio mercado y al mejoramiento del marco legal que protege la propiedad intelectual y abre nuevos nichos de negocios como los medicamentos genéricos y biofármacos. Tanto empresas mexicanas como extranjeras están sumamente interesadas en invertir en México. En 2012, empresas mexicanas como Neolpharma, Silanes, Probiomed, PiSA, Sanfer y Rimsa invirtieron 2,526 mdd en la ampliación y modernización de sus plantas

productivas. En el mismo año, México se destaca como uno de los países con mayores ahorros en la manufactura de la industria farmacéutica. Respecto a Estados Unidos, el país ofrece ahorros en costos del 18.6%, que lo posicionan como más competitivo que Canadá, Brasil, y Alemania, entre otros.”

Las empresas deben ser capaces de adaptarse al cambio que demanda las necesidades del mercado para seguir compitiendo con base a la innovación que adquieren de la investigación (López Fierros, 2010), toda la investigación generada para realizar una transferencia de tecnología debe quedar plasmada en la evidencia documental, ya que es de utilidad para definir procedimientos, especificaciones para que el personal que está involucrado en la manufactura lo cumpla en su totalidad, le da trazabilidad para futuras consultas y en su caso es soporte para ser presentado en las auditorías. La documentación que se genera contempla un control de cambios, análisis de riesgos, protocolo de transferencia, la instrucción de trabajo y culmina con un reporte de transferencia de tecnología.

### **3.2 Transferencia de tecnología**

La transferencia de tecnología es la forma de transmitir conocimiento de una entidad a otra empleando recursos que facilitan este intercambio, de forma tal que la unidad receptora sea capaz de reproducir el conocimiento adquirido en su totalidad, es aquí donde culmina este proceso. Las herramientas que son factibles de transferir pueden ser habilidades, conocimiento, tecnología o métodos de fabricación.

Según la conferencia de las Naciones Unidas sobre Comercio y Desarrollo UNCTAD 1990 define a la transferencia de tecnología como la transmisión de conocimiento sistemático para la elaboración de un producto, la aplicación de un proceso o la prestación de un servicio.

Este proceso además incluye la transferencia de la documentación y la capacidad demostrada que tiene la unidad receptora de desempeñar de forma efectiva los elementos críticos de la tecnología transferida hasta el cumplimiento de las regulaciones vigentes y satisfacción de las partes.

De acuerdo a la información disponible en su web (World Health Organization, 2011) define a la Transferencia de Tecnología como un procedimiento lógico que controla la transferencia de cualquier proceso junto con su respectiva documentación, así como el intercambio de experiencia profesional entre el sitio de desarrollo y el sitio de fabricación o entre otros dos sitios de fabricación diferentes.

Los lotes de transferencia de tecnología empleados para las pruebas experimentales que a través de un diseño adecuado buscan corroborar y/o mejorar los parámetros de fabricación y características de calidad del producto no podrán ser comercializados y servirán como capacitación al personal operativo de la unidad receptora.

Hablar de transferencia de tecnología implica involucrar el concepto de innovación ya que la empresa debe de adaptarse y evolucionar de acuerdo a la competitividad manifestada en el mercado. La transferencia de tecnología es una herramienta que genera la condensación del conocimiento del desarrollo farmacéutico, así como la retribución del trabajo en ganancias para la empresa. El equipo multidisciplinario a

cargo del proyecto tiene una gran responsabilidad para que esta transición se lleve a cabo de manera exitosa, ya que debe aprovechar todos los recursos encomendados: humano, monetario, maquinaria e insumos.

En la literatura se enuncian diferentes tipos de transferencia de tecnología farmacéutica como lo indica Arredondo Delgado (2006, pp. 7-9):

- Transferencia de laboratorio a planta piloto
- Transferencia de planta piloto a planta de manufactura
- Transferencia en la misma planta por cambio de equipos, proceso.
- Transferencia de planta a planta
- Transferencia de empresa a empresa

Al ser la transferencia de tecnología un proceso sistemático, realizado para compartir el conocimiento y la capacidad demostrada de un producto farmacéutico de una unidad emisora a otra unidad receptora también se puede clasificar de la siguiente manera:

- Durante el desarrollo o mejora del proceso de fabricación para un producto donde el sitio destinado a la fabricación corresponde a lo indicado en el registro sanitario y se denomina transferencia de tecnología “dentro del Sitio” ocurre de la siguiente manera:
- De la unidad de desarrollo de nuevos productos, a las líneas de manufactura de una planta autorizada.

- Del departamento de evaluación de fabricantes a líneas de manufactura de una planta autorizada, donde se transfiere un producto reformulado.
- Para un medicamento que ya se comercializa o incluso para nuevos productos o desarrollos, donde el sitio de fabricación destino no es el mismo al indicado en el registro sanitario, la transferencia de tecnología a realizar es la denominada de “sitio a sitio” (unidad emisora a unidad receptora), y puede ocurrir en los siguientes casos:
  - De la empresa dueña del medicamento a maquiladores
  - Entre filiales de la compañía de una unidad de producción a otra unidad de producción
  - Productos recibidos de compañías externas para mercado nacional donde proporcionan servicios de fabricación y/o acondicionamiento (maquilas)
  - Unidad de producción a producción (línea 1 a línea 2)

La regulación para la transferencia de tecnología en México se define en la NOM 059-SSA1-2015 “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos” siendo como elemento mínimo del sistema de gestión de calidad, sistema que representa el conjunto de medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada, para garantizar que los medicamentos son de la calidad para el uso al que están destinados debido a que involucra las buenas prácticas de fabricación, buenas prácticas de documentación, buenas prácticas de almacenamiento y distribución así como las buenas prácticas de laboratorio, además esta norma señala que la



transferencia de tecnología debe tener un enfoque planificado y documentado, personal capacitado con requisitos de calificación y validación vigentes.

Durante el proceso de TT se debe generar documentación, que representa la trazabilidad de la transferencia de tecnología y el medio más importante en donde queda plasmado el cambio que se va a implementar, tomando en cuenta los antecedentes del producto, las oportunidades de mejora, las adecuaciones a los nuevos equipos, instalaciones y sistemas. Esta documentación parte de un control de cambios, un protocolo, el correspondiente análisis de riesgo y la instrucción de fabricación. Posterior a realizar la transferencia de tecnología se debe culminar con un reporte de transferencia de tecnología. Toda la documentación generada, así como el lote de transferencia debe de contar con un código único para el documento y una codificación diferente para el lote de transferencia con respecto a los lotes de línea o comerciales.

En la actualidad, existen tesis en donde proponen metodologías para llevar a cabo una transferencia de tecnología exitosa comenzando con un plan donde se plasman acciones y periodos de tiempos para ejecutar las actividades que relacionan áreas como manufactura, calidad, validación, planeación, ingeniería industrial, laboratorio fisicoquímico, estabilidades, liberación de producto, desarrollo de nuevos productos y sobre todo del departamento de transferencia de tecnología, por ejemplo como lo indica Delgado Calderón (2004, pp. 21-25) en su procedimiento para el método de transferencia de tecnología de planta a planta se debe contemplar:

- Propósito
- Alcance

- Referencias
- Definiciones
- Declaraciones de la política
- Capacitación del personal
- Reporte de transferencia de proceso o método
- Revisión y aprobación del reporte de transferencia del proceso o método
- Evaluación de la transferencia de tecnología
- Almacenamiento o archivo

Por otro lado Gachuz Monroy (2016, p 7) menciona que se debe establecer un objetivo para el desarrollo de la transferencia de tecnología además un plan bien definido, personal involucrado y comprometido, con procesos bien definidos.

Adicional Almazán Ávila (2013, pp 28-44) considera que al menos hay 4 etapas en la transferencia de tecnología: etapa experimental, etapa estabilidad, etapa justificación de proceso y etapa de validación, las cuales dependen directamente de las necesidades, capacidades, equipos y personal con que cada sitio cuenta.

La generación de la documentación correspondiente en una transferencia de tecnología debe ser sustentada a partir de los procedimientos normalizados de operación (PNO) de cada empresa con fundamento de la regulación vigente, éstos contienen la información necesaria para llevar a cabo el proceso, de una forma

sistemática, concreta y de fácil entendimiento, algunos ejemplos de PNO's son los siguientes:

- PNO para el planteamiento general del plan de trabajo de la transferencia de tecnología. En este documento se puede abordar las actividades que se le asignan a cada miembro del equipo, así como la creación de un diagrama de Gantt para tener la perspectiva de la duración del proyecto. Puede contener los formatos que se usan para identificar cada etapa de fabricación, así como los códigos de color para este proceso.
- PNO para la generación de la documentación. Se describe la documentación que se requiere antes de iniciar la transferencia de tecnología: control de cambios, protocolo de transferencia y análisis de riesgos. El PNO debe contar con los formatos para realizar la documentación.
- PNO para el cierre de la transferencia de tecnología. En este procedimiento se describe como se debe elaborar el reporte de transferencia de tecnología en donde los resultados de las muestras tomadas en el proceso de fabricación, son los más significativos. Se plantea el cierre de la transferencia de tecnología a partir del reporte global que se basa en los resultados fisicoquímicos obtenidos: valoración, disolución, uniformidad de dosis, que al estar dentro de la especificación que enuncia la monografía, estamos cumpliendo con calidad, seguridad y eficacia en la forma farmacéutica.

También es importante incluir en éste documento si la transferencia que se realizó fue exitosa o no. En caso de no ser exitosa este procedimiento debe señalar el plan de acción a seguir, por ejemplo, la generación de un análisis

de riesgo, uso de las herramientas de calidad y riesgo, así como la generación de CAPA's, con el fin de determinar la causa raíz del problema, evitar la recurrencia y generar mejoras al proceso.

### **3.2.1 Control de cambios**

En la NOM-059-SSA1-2015 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos” señala que es una evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto, por lo que este documento da a conocer a los involucrados los cambios que se tiene planteados, menciona la situación actual, las oportunidades de mejora que se pueden tener, un análisis de riesgo para evaluar el impacto del cambio, las actividades que se van a llevar a cabo mencionando el nombre de los involucrados así como las fechas compromiso para ejecutar las actividades. Es importante saber qué tipo de transferencia de tecnología se va a llevar a cabo, ya que puede o no aplicar estudios de estabilidad que consiste en pruebas que se efectúan a un fármaco, a un medicamento o a un remedio herbolario por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, para demostrar el periodo de vida útil de éstos y determinan su fecha de caducidad. De acuerdo a la NOM 073-SSA1-2015 Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios evalúa el nivel de cambio y la aplicación o no de estudios de estabilidad si se trata de modificaciones a las condiciones de registro sanitario, sin embargo, en la transferencia de lotes piloto a el paso a línea (planta de manufactura) forzosamente se requiere de este estudio.

Para los tipos de transferencia de tecnología encontramos los siguientes puntos a cumplir:

Tabla 1. Tipos de transferencia de tecnología que implica estudios de estabilidad

Tipo de TT	Tipo de cambio NOM 073	Nivel de cambio	Descripción	Estabilidad
Transferencia de planta piloto a planta de manufactura	Cambio en los procesos de fabricación que impacten en las especificaciones y/o calidad del medicamento.	2 moderado	Cambio en el tamaño de lote de más de 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos.	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.
Transferencia en la misma planta por cambio de equipos, proceso.	Cambio del fabricante del fármaco o inclusión de un fabricante alternativo o cambio en el proceso de fabricación del fármaco.	1 Menor	Cambio del sitio de fabricación, dentro del establecimiento previamente autorizado, donde se utilizan los mismos equipos, procedimientos normalizados de operación, condiciones ambientales y controles.	NO APLICA
	Cambio en los procesos de fabricación que impacten en las especificaciones y/o calidad del medicamento.	2 moderado	Cambio a un equipo de diferente diseño y/o diferente principio de operación.  Cambios en los parámetros del proceso tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación fuera de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.
Transferencia de planta a planta  Transferencia de empresa a empresa	Cambio del fabricante del fármaco o inclusión de un fabricante alternativo o cambio en el proceso de fabricación del fármaco.	2 Moderado	Cambio del sitio de fabricación o adición de fabricante alternativo del fármaco. Con modificaciones moderadas en donde las especificaciones y datos de los parámetros de calidad son esencialmente los mismos a los previamente autorizados.	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
		3 Mayor	Cambio del sitio de fabricación o adición de un fabricante alternativo del fármaco. Con modificaciones mayores con probabilidad de tener un impacto significativo en la calidad y la farmacocinética. Estos cambios son, por ejemplo, proceso de fabricación, procedimientos normalizados de operación, equipo, condiciones ambientales y controles, entre otros que modifiquen las especificaciones o los parámetros de calidad.  Cualquier cambio o inclusión del fabricante del biofármaco de los medicamentos biotecnológicos o biológicos.	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.

(NOM-073-SSA1, 2015)

En el caso de requerir estudios de estabilidad según el tipo de cambio, se debe de elaborar un protocolo de estabilidad donde indique las fases a seguir del estudio y la forma de reportar los resultados.

### **3.2.2 Protocolo de transferencia de tecnología**

En este documento se expone los antecedentes de la fabricación del producto para caracterizarlo, enunciar la razón de la transferencia de tecnología, así como plasmar un diagrama de flujo para visualizar el proceso de fabricación del que se parte y otro diagrama con las implementaciones. Se requiere conocer la fórmula base del medicamento, así como los fabricantes autorizados para su elaboración.

En este documento se plantea la forma de realizar el muestreo a lo largo del proceso de TT de manera tal que el número de segmentos y replicas a monitorear sean estadísticamente representativas y en cantidad suficiente para realizar todos los análisis fisicoquímicos y/o microbiológicos que apliquen en todos los niveles de aceptación analítica (por ejemplo, 18 tabletas para disolución por cada punto de muestreo asignado, así los laboratorios podrán realizar las pruebas necesarias en caso de irse a un segundo o tercer criterio de aceptación).

En general, este documento cuenta con los siguientes apartados:

- Objetivo
- Alcance
- Responsabilidades
- Generalidades
- Análisis de riesgo
- Materiales, instrumentación y equipo
- Desarrollo de actividades a la transferencia de tecnología

- Criterios de aceptación
- Muestreo
- Plan de acción en contingencia
- Referencias bibliográficas
- Anexos
- Glosarios

### **3.2.3 Análisis de Riesgos**

Este documento permite evaluar a partir del protocolo cuales son los riesgos entre la unidad emisora y la receptora, ya que se retoman aspectos de materiales, equipo y proceso en la transferencia de tecnología ponderando un nivel de riesgo de acuerdo a la probabilidad de recurrencia.

Al elaborar el análisis de riesgo del protocolo de transferencia de tecnología se debe concluir si existe o no diferencias y riesgos significativos entre ambas unidades de fabricación, por lo que se podrá eximir la fabricación del lote de transferencia y continuar con la elaboración del reporte de transferencia; en caso de que el análisis de brechas detecte una brecha tecnológica o de conocimiento del proceso, de insumos o métodos, entre otros se debe llevar a cabo la gestión del lote de transferencia de tecnología. Un punto importante en este documento es el plan de acción en cada etapa del proceso en caso de que se presente algún problema para darle el tratamiento adecuado, por ejemplo, si en la vía de fabricación húmeda la muestra no cumple con la humedad especificada, entonces se debe realizar un

muestreo en diferentes puntos del gránulo seco, para poder generar una gráfica de secado, con el propósito de evaluar el comportamiento del gránulo.

Es importante tener el reporte de validación del proceso de la unidad emisora si se trata de la transferencia de un medicamento de línea, ya que proporciona información del proceso de fabricación como el tamaño de partícula, densidad del polvo para evaluar la capacidad del mezclador a usar, tendencia del producto en peso y dureza en la etapa de tableteado para evaluar la velocidad de tableteado, fuerza de compresión principal, así como la desviación estándar de la fuerza de compresión. Si no se cuenta con el reporte global de validación es necesario consultar con el departamento de desarrollo de nuevos productos los parámetros, equipos y proceso llevado a cabo en los lotes pilotos.

En lo que respecta al método de análisis es importante conocer la documentación que ampara el método, éste debe ser de la misma forma en la unidad receptora como en la emisora, sin embargo, si este se optimiza en la unidad receptora, es de gran importancia que esté enterada la unidad emisora, ya que presenta experiencia y conocimiento en el comportamiento del producto al ser analizado.

La trazabilidad del método de análisis permite tener la confiabilidad que los resultados obtenidos no presentan falsos positivos porque los criterios de especificación fueron consultados de la misma fuente.



### **3.2.4 Personal**

El personal es el elemento más importante para la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos como lo indica la NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. En la transferencia de tecnología está conformado por los operadores de los equipos, así como el grupo interdisciplinario que se encarga de la documentación y la gestión técnica del proceso. El personal debe estar calificado para llevar a cabo todas las actividades requeridas para la fabricación de medicamentos.

Un punto importante en la transferencia de tecnología es realizar entrevistas al personal operativo de la unidad emisora ya que conoce el comportamiento del proceso a transferir, y puede dar nociones de los ajustes necesarios para que la fabricación cumpla con los controles de proceso establecidos.

Los colaboradores operativos son punto clave para entender la naturaleza del proceso, así como las oportunidades de mejora que se pueden desarrollar en la transferencia de tecnología, por ejemplo, si un medicamento se fabrica por vía seca, pero en la formulación se cuenta con un excipiente en forma de hojuelas que hacen difícil el tamizado e implica tiempos largos en el proceso, los colaboradores sugieren hacer uso de un molino para que los tiempos se vean reducidos y el tamaño de partícula sea más homogéneo que en el tamizado manual, tomando en cuenta que los riesgos en esta operación radican en la velocidad, tipo de criba y tiempo de operación del molino.

El personal operativo tiene el conocimiento de los puntos críticos de los procesos debido a la experiencia en la fabricación del producto, por lo que es importante

considerar la capacitación de estos en la unidad receptora del proyecto para tener una TT exitosa, tomando en cuenta que la base del entendimiento de la TT radica en la comunicación efectiva entre ambas partes involucradas.

### **3.2.5 Equipos**

De acuerdo a los tipos de transferencia de tecnología mencionados anteriormente, los procesos se llevan a cabo en equipos diferentes, aunque sean el mismo modelo en la unidad receptora. Por lo que es importante conocer el equipo en cuanto a mecanismo, principio de operación y capacidad de software principalmente. Por ejemplo, en una planta farmacéutica se transfirió una forma farmacéutica sólida de una tableteadora de alta velocidad BM1 a otra de la misma marca y modelo tableteadora BM2 ya que la demanda de producción requería de un nuevo equipo para cumplir con el plan de fabricación del mes. Las características de estas tableteadoras consistían en mismo número de punzones, segmentos, mismo rango de velocidad de Fill-o-matic, profundidad de llenado, fuerza de compresión y precompresión principalmente. Se minimiza que entre estas tableteadoras hubiera diferencia en el proceso de transferencia de tecnología, se fabrica el lote de transferencia y no se encuentran problemas en cuanto a los controles de proceso: peso, dureza, friabilidad y desintegración, sin embargo, al realizar la conciliación final de la orden esta no cumple con la especificación de rendimiento manejada en el otro equipo (97-100%). Después de realizar la investigación correspondiente se encuentra que la tableteadora BM2 se puede modular la extracción de polvo desde el software mientras que la tableteadora BM1 se realiza manualmente, por lo que al

no tener conocimiento de este parámetro no se cargó en la receta una abertura adecuada, lo que provocó que una cantidad mayor de polvo se fuera a través de esta instalación perjudicando al rendimiento de esta etapa. En este punto se involucró a los operadores de mayor experiencia en el proceso, quienes pudieron detectar la causa raíz debido al uso rutinario de los equipos.

### **3.3 Gestión de Riesgo**

Toda actividad humana conlleva un riesgo que se define como la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. El uso de la gestión de riesgo para la calidad, puede facilitar la toma de decisiones si surge un problema de calidad además de que el fundamento es más sólido.

El principio para la gestión del riesgo para la calidad busca evaluar, ponderar un nivel para priorizar niveles de atención, es un sistema en donde las fuentes de riesgo son identificadas, conocidas, y se implementan medidas para mitigar, reducir o eliminar la posibilidad del daño. Como lo indica Mercado García (2017, p. 7) “El objetivo es evitar el daño y una manera de cumplirlo es proporcionar un medio para tomar decisiones basadas en el riesgo relativo.”

La gestión de riesgo es un proceso continuo para minimizar los riesgos a lo largo de un proceso y maximizar los beneficios (calidad) para la persona o el medio ambiente.

El proceso general de gestión de riesgo es sistemático, que consiste en valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos que puedan afectar a la calidad del proceso a desempeñar.

En la literatura se puede encontrar esquemas que ejemplifican los apartados más importantes a considerar en la gestión de riesgos, ejemplo de ello se muestra en el siguiente esquema (fig. 2) en el cual se muestran apartados como: valoración, control y revisión del riesgo. También cabe señalar que en este proceso se involucran factores como la comunicación, así como herramientas de gestión del riesgo, las cuales pueden estar presentes en todo el proceso de la gestión.

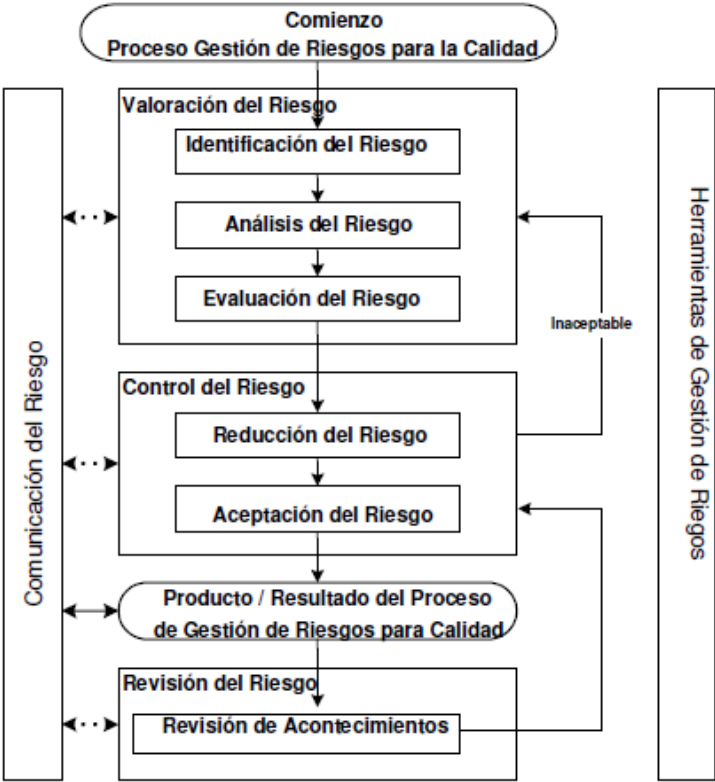


Fig. 2 Diagrama de gestión de riesgos para la calidad (Norma de Correcta Fabricación, 2005, p.6)

### 3.3.1 Análisis de Riesgo

Se enfoca en los efectos potencialmente adversos para la salud o el ambiente, por lo que se espera que los resultados sean útiles y según De Lucio Rodríguez (2009, p.17) para ayudar a juzgar la tolerabilidad del riesgo, útil en la toma de decisiones y así ayudar a seleccionar entre distintas opciones de control de riesgo. Algunos beneficios del análisis de riesgo son:

- Identificación sistemática de peligros potenciales
- Identificación sistemática de maneras en las que se pueden presentar fallas.
- Evaluación cuantitativa del riesgo o estimación del rango de los riesgos
- Evaluación de posibles modificaciones para disminuir el riesgo
- Identificación de los mayores contribuyentes al riesgo y puntos débiles de un sistema.
- Mejor entendimiento de sistemas e instalaciones
- Comparación del riesgo entre tecnologías y sistemas alternativos
- Identificación y comunicación del riesgo e incertidumbres
- Ayuda en el establecimiento de prioridades para mejorar la salud y la seguridad
- Ayuda en la revisión de programas de mantenimiento e inspección

Cada análisis de riesgo se va a realizar de acuerdo a la naturaleza, complejidad y magnitud de los riesgos que implica.

## - **Valoración del riesgo**

De acuerdo con una guía (Normas de correcta Fabricación de Medicamento de Uso Humano y Veterinario, 2005) Consiste en identificar los peligros y los relacionados a este. Se puede comenzar con la descripción del problema encontrado o con una pregunta sobre el riesgo. Hay tres preguntas clave que pueden ayudar a definir el riesgo para valorarlo:

- ¿Qué podría ir mal?
- ¿Qué probabilidad hay de que eso vaya mal?
- ¿Cuáles son las consecuencias (severidad)?

## - **Identificación del riesgo**

Es el paso clave para desarrollar la gestión del riesgo en su totalidad, ya que es útil para visualizar los peligros que se pueden o se presentan durante el proceso a evaluar. En este punto del método es posible plantear la pregunta ¿Qué podría ir mal?

Una vez que el riesgo está bien definido, es más fácil identificar la herramienta adecuada para la gestión de riesgo.

### - **Análisis del riesgo**

En este apartado se hace referencia a estimar de forma cualitativa o cuantitativa la probabilidad y la severidad de los peligros.

En la literatura se reportan diversas herramientas que ayudan a construir un análisis de riesgo de acuerdo al peligro o problema identificado.

### - **Evaluación del riesgo**

En la evaluación del riesgo se considera la comparación del riesgo presentado en el proceso con respecto al planteado teóricamente.

La valoración del riesgo se puede ponderar de forma cuantitativa o cualitativa. Cuando el riesgo se expresa cuantitativamente se emplea una probabilidad numérica, sin embargo, cuando se expresa de forma cualitativa se pueden ocupar descriptores como alto, bajo o medio.

### - **Control del riesgo**

El control de riesgo implica aceptar o minimizar el riesgo, se busca reducir el nivel de riesgo a un nivel aceptable; en este punto es importante evaluar factores como costo-beneficio implicados en el proceso, se puede usar como guía 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 de adecuado entre beneficio, riesgos y recursos?
- ¿Se introducen nuevos riesgos al controlar los riesgos identificados?

- **Reducción del riesgo**

Implica acciones que mitigan la gravedad y probabilidad de daño, sin embargo, la implantación de la reducción del riesgo en el proceso a evaluar puede introducir en el sistema nuevos riesgos o aumentar los riesgos existentes, por lo que, de acuerdo al esquema presentado anteriormente, se recurre a regresar a la evaluación del riesgo y continuar con el proceso de gestión de riesgo.

- **Aceptación del riesgo**

Consiste en tomar decisiones para continuar el proceso con el riesgo latente, ya que no es posible eliminar totalmente el riesgo aun teniendo la mejor gestión de riesgos ya que todo cambio implica un riesgo, el cual debe mantenerse controlado o en su caso minimizado.

- **Comunicación del riesgo**

Se puede llevar a cabo en cualquier etapa de la gestión del riesgo, debido a que en este punto se realiza retroalimentación entre el grupo interdisciplinario que se involucra el intercambio de información relevante en el proceso. Este punto debe ser documentado, ya que es la forma de resguardar y darle trazabilidad a información sobre la forma, probabilidad, gravedad, grado de control, tratamiento y capacidad de detección de los riesgos.

- **Revisión del riesgo**

Control interno que evalúa el avance de la mitigación o control de los riesgos detectados. Este proceso se debe llevar a cabo en cualquier apartado de la gestión de riesgo, ya que como se mencionó anteriormente si se realiza una evaluación



continúa a los riesgos detectados, estos podrían aumentar de nivel o en su caso se pueden generar nuevos riesgos. La revisión del riesgo podría incluir una reconsideración de las decisiones adoptadas para la aceptación del riesgo (Norma de Correcta Fabricación, 2005).

De tal manera que el proceso de la gestión del riesgo es sistemático, pero dinámico, ya que de acuerdo a los riesgos que se van descubriendo o en su caso controlando requieren de una gestión adecuada según se necesite. No se debe perder de vista que este proceso se lleva a cabo para tener procesos exitosos al controlar los riesgos que pueden poner en riesgo la calidad del proceso.

### **3.4 Metodología para gestionar un riesgo**

La gestión de riesgo para la calidad se define como un 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 como se indica en (Normas de correcta Fabricación de Medicamento de Uso Humano y Veterinario, 2005, p. 5)

La gestión de riesgos es una herramienta que ayuda a tomar decisiones con base a hechos científicos y prácticos, puede facilitar a todas las partes interesadas una mejor utilización de los recursos, además hace uso del conocimiento de la evaluación de la probabilidad, la gravedad y en ocasiones la capacidad de detección del riesgo.

Para gestionar el riesgo se debe hacer uso de herramientas que permitan recopilar información para identificar, evaluar, comunicar y minimizar el riesgo, su

fundamento se basa en la observación, búsqueda de factores que pueden causar el riesgo, factores potenciales de riesgo además de alternativas para minimizar el riesgo detectado.

Las técnicas de análisis de riesgo permiten generar escenarios que representan los mayores impactos que puede haber a una instalación, planta o proceso, así como las acciones de recomendación para minimizar los mismos.

Las herramientas para la gestión del riesgo que menciona (ICH Q9, 2015) son:

- Diagramas de flujo, hojas de control
- Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE).
- Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC).
- Análisis de fallas con diagramas de Árbol (FTA)
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC).
- Análisis de Peligros de Operatividad (APO).
- Análisis Preliminar de Peligros (APP).
- Clasificación y filtración de los riesgos.
- Herramientas estadísticas de apoyo.

Estas herramientas se pueden clasificar según la forma en que se mide el riesgo como cuantitativas, semicuantitativas o cualitativas y a su vez por el uso en las etapas del análisis de riesgo como lo indica Ramos Sánchez (2015, p.21-22):

## - **Herramientas cuantitativas**

Calculan la probabilidad de ocurrencia y la magnitud de los riesgos en el proceso. Estos métodos ayudan a evaluar la seguridad global del proceso debido a que se puede delimitar el riesgo identificando los factores que intervienen: fallas en equipo, mano de obra, ejemplo de esta herramienta es el Análisis de fallas con diagramas de Árbol (FTA).

Las ventajas que ofrece son:

- Identifica los riesgos más significativos
- Clasifica los riesgos por severidad y conlleva a la prioridad para su tratamiento
- Visualización de recursos para disminuir el riesgo

Sin embargo, en este tipo de herramientas existen limitaciones para ejecutarlas:

- Se debe contar con personal con conocimiento en modelos matemáticos
- Se deben plantear hipótesis, de las cuales se derivan los modelos matemáticos.
- La ponderación del nivel de riesgo conlleva a un análisis de los factores más extenso, sin embargo, al tratarse de la cuantificación por factores humanos este llega a ser parcial debido a que va a depender de factores secundarios como capacitación, equipo de trabajo, entorno laboral, y hasta el entorno personal.

### - **Herramientas semicuantitativas**

Las herramientas en este rubro tienen como propósito dar un panorama general del riesgo, pero no implica una ponderación, sin embargo, combina ventajas de las herramientas cuantitativas y cualitativas.

### - **Herramientas cualitativas**

Son útiles para identificar la probabilidad de ocurrencia del riesgo y la magnitud de impacto sobre el proceso, por ejemplo, consecuencias como daño a personas, impacto ambiental, daño a instalaciones, producción. El análisis cualitativo del riesgo permite dar un panorama general del nivel de riesgo.

Como toda herramienta ofrece ventajas y desventajas para su aplicación:

- Ventajas
  - No se requiere personas expertas en el manejo de matemáticas o estadística
  - Si los riesgos evaluados son insignificantes podrán agruparse o ignorarse, evitando estudios adicionales
  - Adicionalmente, el análisis cualitativo servirá de guía para el proceso de respuesta al riesgo
  - Su análisis requiere de métodos sencillos
- Desventajas
- Algunos procesos no se pueden analizar simplemente de forma cualitativa

Las herramientas en este rubro son:

- Análisis histórico de accidentes
- Análisis preliminar de Riesgo (PHA)
- Auditoria de seguridad
- Lista de verificación
- Análisis de errores humanos (HRA)
- Análisis de Modo de Falla y Efectos (FMEA)
- Estudio de Riesgos y Operabilidad en procesos (HAZOP)
- Análisis de fallas con diagramas de Árbol (FTA)
- Análisis de causa-consecuencia

### **3.4.1 Descripción de herramientas de riesgo**

Las herramientas se deben adecuar al riesgo identificado, por lo que a continuación se realiza una breve descripción sobre el concepto de cada herramienta mencionada en ICH Q9, cabe señalar que existe una gama amplia de herramientas de riesgo, sin embargo, este escrito se enfoca a las mencionadas en ICH Q9 ya que las herramientas de gestión de riesgos de calidad que ofrece se pueden aplicar en todos los aspectos de la calidad farmacéutica desde el desarrollo, la fabricación, la distribución y la inspección de un medicamento. Cada herramienta se puede emplear según la etapa de gestión del riesgo.

### **3.4.1.1 Lista de verificación**

Son formatos para recabar la información de actividades realizadas de forma sistemática. La ventaja de los checklist es que sirven como registros que podrán ser revisados posteriormente para tener constancia de las actividades que se realizaron en un momento dado.

### **3.4.1.2 Análisis de Modo de Falla y Efectos (AMFE)**

Esta técnica se aplica fundamentalmente para analizar un producto en su fase de diseño, es válido para cualquier tipo de proceso, aunque es sencillo se aplica en procesos donde las fallas desencadenan consecuencias de impacto en los resultados esperados. El principal interés del AMFE es el de resaltar los puntos críticos con el fin de eliminarlos o establecer un sistema preventivo para evitar su aparición o minimizar sus consecuencias.

El propósito del AMFE consiste en sistematizar el estudio de un proceso/producto, identificar los puntos de fallo potenciales, y elaborar planes de acción para combatir los riesgos. Esta herramienta introduce el factor de detección del fallo producido por el destinatario o usuario del equipo o proceso analizado.

Este método no considera los errores humanos directamente, sino su correspondencia inmediata de mala operación en la situación de un componente o sistema. Es un método cualitativo que permite relacionar de manera sistemática una relación de fallos posibles, con sus consiguientes efectos, resultando de fácil aplicación para analizar cambios en el diseño o modificaciones en el proceso.

En primera instancia tiene que identificarse el producto o parte del proceso, todos los subconjuntos y los componentes que forman parte del producto/proceso que se vaya a analizar. Cuando el enfoque de la herramienta AMFE es para un proceso se deben describir todas las operaciones que se realizan a lo largo de este o parte del proceso productivo considerado.

El modo de fallo potencial se refiere a la forma en la que una pieza o conjunto pudiera fallar a la hora de satisfacer el propósito de diseño/proceso, sin embargo, un fallo puede no ser detectable inmediatamente por lo que es un aspecto a considerar y no debe pasar desapercibido. Normalmente un modo de fallo puede ser provocado por dos o más causas encadenadas.

Sus objetivos se basan en:

- Identificar las causas potenciales del proceso en manufactura o ensamble e identificar variables de proceso que se desean controlar para reducir la ocurrencia o detectar las fallas en el proceso.
- Reconocer y evaluar la falla potencial de un producto o proceso en sus efectos
- Reconocer y evaluar la falla potencial de un producto o proceso en sus defectos
- Identificar acciones que eliminan o reducen la posibilidad de una potencial falla a presentarse.
- Documentar el proceso
- Analizar la confiabilidad del sistema.

En esta herramienta se introduce el término de severidad que valora las consecuencias de la materialización del riesgo, se enriquece tomando en cuenta la importancia del daño, por lo que el nivel de gravedad del AMFE proporciona el grado de importancia del fallo desde el punto de vista de sus peores consecuencias.

A la severidad se puede asignar valores con el propósito de clasificar su nivel. Estos niveles pueden ir desde muy bajo, bajo, moderado, alta y muy alta. En el nivel moderado se considera bajo riesgo debido a que las consecuencias del fallo pueden resultar en la afectación significativa del proceso (Bestratén y Orriols, 2004).

Tabla 2. Niveles de severidad según la herramienta AMFE

SEVERIDAD	CRITERIO	VALOR
Muy baja Repercusiones imperceptibles	No es razonable esperar que este fallo de pequeña importancia origine efecto real alguno sobre el rendimiento del sistema. Probablemente, el cliente ni se daría cuenta del fallo	1
Baja Repercusiones irrelevantes Apenas perceptibles	El tipo de fallo originaria un ligero inconveniente al cliente. Probablemente, este observará un pequeño deterioro del rendimiento del sistema sin importancia. Es fácilmente subsanable.	2-3
Moderada Defectos de relativa importancia	El fallo produce cierto disgusto e insatisfacción en el cliente. El cliente observará deterioro en el rendimiento del sistema	4-6
Alta	El fallo puede ser crítico y verse inutilizado el sistema. Produce un grado de insatisfacción elevado.	7-8
Muy alta	Modalidad de fallo potencial muy crítico que afecta el funcionamiento de seguridad del producto o proceso y/o involucra seriamente el incumplimiento de normas reglamentarias. Si tales incumplimientos son graves corresponde un 10	9-10

(Bestratén y Orriols, 2004, p.4)

Por otro lado, el factor de frecuencia tiene impacto en la detección de los fallos. Se define como la causa potencial de fallo que produzca y que dé lugar al modo de



fallo. La frecuencia se puede trabajar bajo una escala numérica para darle valor al nivel de riesgo.

Tabla 3. Niveles de frecuencia y su correspondiente valor en la herramienta AMFE

FRECUENCIA	CRITERIO	VALOR
Muy baja Improbable	Ningún fallo se asocia a procesos casi idénticos, ni se ha dado nunca en el pasado, pero es concebible	1
Baja	Fallos aislados en procesos similares o casi idénticos. Es razonablemente esperable en la vida del sistema, aunque es poco probable que suceda.	2-3
Moderada	Defecto aparecido ocasionalmente en procesos similares o previos al actual. Probablemente aparecerá algunas veces en la vida del componente/sistema.	4-5
Alta	El fallo se ha presentado con cierta frecuencia en el pasado en procesos similares o previos procesos que han fallado.	6-8
Muy alta	Fallo casi inevitable. Es seguro que el fallo se producirá frecuentemente.	9-10

(Bestratén y Orriols, 2004, p.4)

Un factor importante a considerar es la detectabilidad, la cual se define como la probabilidad de que la causa y/o modo de fallo, supuestamente aparecido, sea detectado con antelación suficiente, esto con el propósito de evitar daños.

Tabla 4. Niveles de detectabilidad y su valor en la herramienta AMFE

DETECTABILIDAD	CRITERIO	VALOR
Muy Alta	El defectivo es obvio. Resulta muy improbable que no sea detectado por los controles existentes.	1
Alta	El defecto, aunque es obvio y fácilmente detectable, podría en alguna ocasión escapar a un primer control, aunque sería detectado con toda seguridad a posteriori.	2-3
Mediana	El defecto es detectable y posiblemente no llegue al cliente. Posiblemente se detecte en los últimos estadios de producción.	4-6
Pequeña	El defecto es de tal naturaleza que resulta difícil detectarlo con los procedimientos establecidos hasta el momento	7-8
Improbable	El defecto no puede detectarse. Casi seguro que lo percibirá el cliente final	9-10

(Bestratén y Orriols, 2004, p.5)

- **Número prioritario de riesgo (NPR)**

El número prioritario de riesgo o índice de prioridad de riesgo (NPR) se calcula a partir del producto de los factores severidad, frecuencia y detección de los modos de fallo. De acuerdo con (Bestratén y Orriols, 2004) un NPR inferior a 100 no requerirá intervención salvo que la mejora fuera fácil de introducir y contribuyera a mejorar aspectos de calidad del proceso o producto. El cálculo de este factor ofrece un panorama para establecer prioridades de los modos de fallo.

Por último, para esta herramienta se hace uso de las “acciones correctivas” las cuales involucran a grandes rasgos los siguientes puntos:

- Cambiar en el diseño del proceso, servicio en general.
- Cambio en el proceso de fabricación
- Incremento en la inspección y control.

La gravedad de las consecuencias del modo de fallo debería ser el factor determinante del índice de prioridad del riesgo.

En general esta herramienta se resume lo más importante en los siguientes puntos:

- Disponer de un esquema gráfico del proceso productivo (lay-out)
- Seleccionar procesos/operaciones clave para el logro de los resultados esperados
- Crear grupo de trabajo conocedor del proceso en sus diferentes aspectos. Los miembros del grupo deberían haber recibido previamente conocimientos de aplicación de técnicas básicas de análisis de fallos y del AMFE.
- Recabar información sobre las premisas generales del proceso, funciones de servicio requeridas, exigencias de seguridad y salud en el trabajo y datos históricos sobre incidentes y anomalías generadas.
- Disponer de información sobre prestaciones y fiabilidad de elementos clave del proceso.
- Planificar la realización del AMFE, conducido por persona conocedora de la metodología.
- Aplicar técnicas básicas de análisis de fallos. Es esencial el diagrama causa-efecto o diagrama de la espina de Ishikawa.
- Complementar el formulario del AMFE, asegurando la fiabilidad de datos y respuestas por consenso.

- Reflexionar sobre los resultados obtenidos y emitir conclusiones sobre las intervenciones de mejora requeridas.
- Planificar las correspondientes acciones de mejora.

### **3.4.1.3 Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC)**

Se define un modo de falla, como la forma en la que un activo pierde su habilidad para desempeñar su función, entrando en el estado de falla, falla funcional.

El análisis consiste en las siguientes etapas: definición de la intención de diseño análisis funcional, identificación de modos de falla, efectos de la falla, criticidad o jerarquización del riesgo y recomendaciones (Aguilar y Torres, 2010).

- La intención de diseño permite conocer y entender la operación, para identificar las condiciones de operación.
- El análisis funcional permite conocer las funciones que el usuario espera o desea que su proceso desempeñe.
- Un modo de falla es la forma en que el objeto de estudio pierde la capacidad de desempeñar su función, por lo que a cada falla se debe mitigar o prevenir dentro del proceso de administración de riesgos.
- Los efectos de la falla es la forma en la que esta se manifiesta, por lo que evaluar las consecuencias es de gran importancia.

- La jerarquización del riesgo resulta de la combinación de la frecuencia de ocurrencia por sus consecuencias, esto permite identificar las mejores áreas de oportunidad para las acciones de recomendación

#### **3.4.1.4 Análisis de fallas con diagramas de Árbol (FTA)**

Esta herramienta puede ayudar para prevenir o identificar fallas antes de que ocurran, sin embargo, su uso radica en analizar accidentes o como herramientas investigativas para señalar fallas.

La pregunta que se realiza en cada evento es “¿Cómo es posible que esto suceda?” al buscar la respuesta se reúnen los requisitos para saber las causas que pueden producir el evento no deseado. Para armar el análisis de fallas con diagrama de árbol se utilizan símbolos para representar eventos y describir relaciones.

El análisis de fallas con diagramas de Árbol consta de los siguientes pasos:

1. Definir el evento superior
2. Conocer el sistema
3. Construir el árbol
4. Validar el árbol
5. Evaluar el árbol
6. Considerar cambios constructivos
7. Considerar alternativas y recomendar medidas

Las ventajas de los análisis de fallas con diagramas de Árbol son los datos recabados que permiten evaluar y mejorar la fiabilidad general del sistema. sin embargo, como limitante es que el evento no deseado tiene que ser previsto y todos los factores contribuyentes a la falla tienen que ser anticipados lo cual puede ser caro (Maquiavelo Salinas, 2011).

#### **3.4.1.5 Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC)**

El sistema APPCC se reconoce internacionalmente como el mejor método para garantizar la seguridad de los productos y para controlar los riesgos originados por los alimentos.

De acuerdo con Guzmán Torres *et al.* (2005) es un sistema lógico y simple, pero altamente especializado y diseñado para controlar el proceso de producción, cuenta con un enfoque activo de control de calidad que incluye la anticipación de los riesgos asociados con la producción, la identificación de los puntos en los que pueden ser controlados dichos riesgos. Se utiliza para abordar riesgos químicos, físicos y biológicos.

Como ventajas al utilizar esta herramienta de gestión de riesgo son:

- ayuda a establecer prioridades
- permite planificar como evitar problemas en vez de esperar que ocurran para controlarlos.

Se centra en el control de los factores clave que intervienen en la calidad en la cadena de producción, resultando favorable la relación costo/beneficio.

La aplicación de esta herramienta se basa en siete principios

1. Realizar un análisis de peligros
2. Determinación de los puntos críticos de control
3. Establecimiento de los límites críticos
4. Establecimiento del sistema de monitoreo, vigilancia o comprobación
5. Establecimiento de acciones correctivas
6. Establecimiento de procedimientos de verificación o comprobación
7. Establecimiento de un sistema de documentación y registro

#### **3.4.1.6 Análisis de Peligros de Operatividad (APO-HAZOP)**

La metodología denominada HAZOP (Hazard and Operability Analysis”) posee características preventivas, con el objetivo principal de evaluar situaciones y condiciones que puedan poner en peligro la vida o salud de las personas, presenten riesgos para equipos, o posibilidad de operación ineficiente.

El principio de esta herramienta se basa en “desviaciones en valores de las variables de proceso, respecto a parámetros normales de operación, son causantes de peligros, accidentes, y problemas de operabilidad” (De García y López, 2015, p. 10)

#### **3.4.1.7 Análisis Preliminar de Peligros (APP)**

El APP en inglés PHA es una herramienta útil de análisis basada en la aplicación de la experiencia previa o el conocimiento de un peligro o fallo, para identificar futuros peligros, situaciones de riesgo y sucesos que pueden causar daños, así

como su probabilidad de que ocurran para una actividad, instalación, producto o sistema dado.

De acuerdo con las Normas de correcta Fabricación de Medicamento de Uso Humano y Veterinario, 2005, p. 17) 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
4. La identificación de las posibles medidas correctivas.

Esta herramienta puede ser útil cuando hay poca información disponible o en el desarrollo temprano de un proceso, producto o diseño de la instalación, se puede utilizar temprano en el ciclo de vida del producto para examinar las áreas de riesgo potencial y priorizar en la vida de unos recursos. Sin embargo, es difícil identificar la interacción de peligros entre sí usando esta herramienta (Mercado García, 2017).

### **3.5 Herramientas básicas de calidad**

En el ámbito general de la calidad, el análisis causal es una de las etapas más importantes en el conocido ciclo de calidad. Para llevar a cabo este análisis se precisa la participación de personas involucradas en el proceso objeto de estudio. Dentro del análisis causal, la herramienta más empleada es el diagrama causa-



efecto de Ishikawa (Ruíz y González, 2005), pero también pueden utilizarse otras técnicas como la lluvia de ideas, los cinco por qué.

“Las herramientas básicas de calidad permiten identificar peligros y sus causas, además de tener una visión más clara del proceso o producto que se analiza” (Mercado García, 2017, p. 43) existen diferentes tipos de herramientas, que de igual forma se eligen de acuerdo a las necesidades del riesgo a evaluar.

### **3.5.1 Diagrama de causa y efecto (Ishikawa)**

Es una herramienta que permite la organización de grandes cantidades de información, sobre un problema específico y determinar exactamente las posibles causas y, finalmente aumenta la probabilidad de identificar las causas principales. Este diagrama se debe utilizar cuando se pueda contestar “sí” a una o las dos preguntas siguientes (Romero y Díaz, 2010, p.128):

- ¿Es necesario identificar las causas principales de un problema?
- ¿Existen ideas y/u opiniones sobre las causas de un problema?

Se evalúan los seis factores que influyen directamente en el proceso:

- Materiales
- Mano de obra
- Maquina
- Medio ambiente
- Método
- Medición

La forma de aplicar esta herramienta consiste en:

1. Identificar el efecto
2. Identificar las principales categorías dentro de las cuales puede clasificarse la causa del problema
3. Identificar las causas
4. Analizar y discutir el diagrama

Esta herramienta permite considerar todas las hipótesis probables, ayuda a determinar la causa raíz del problema, es de fácil interpretación, sin embargo, no es útil para problemas complejos, ya que se relacionan muchas causas y problemas.

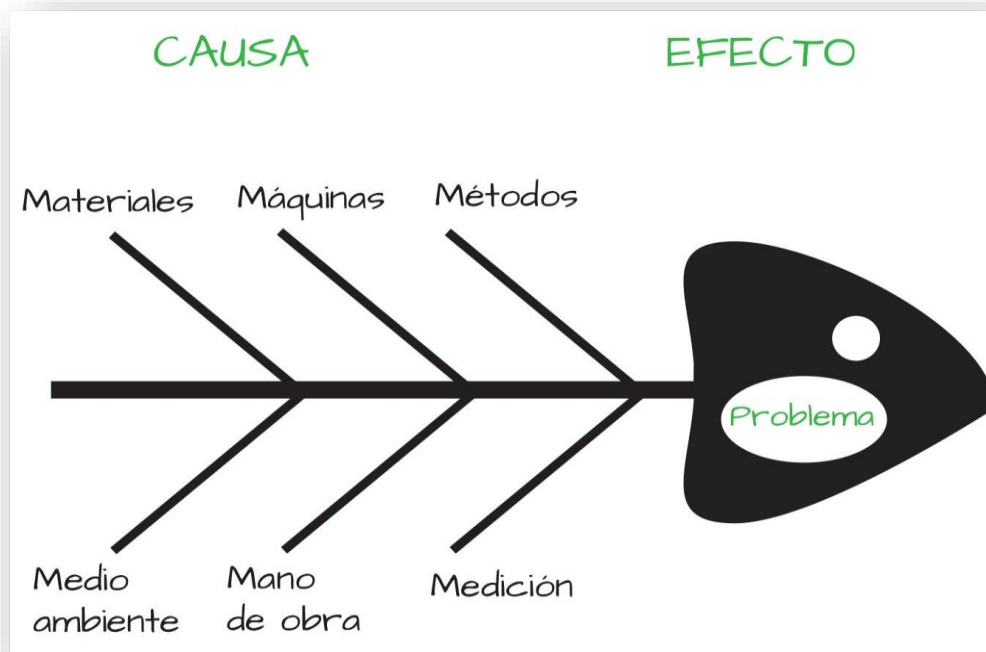


Fig. 3 Diagrama de Ishikawa que muestra las variables para su construcción (Grandes Pymes, 2020)

La aplicación de esta práctica técnica permite establecer hipótesis acerca del origen del problema en cuestión, agrupándolas en los diversos factores que están presentes en el proceso (Ruíz y González, 2005).

### **3.5.2 Análisis de los 5 ¿Por qué?**

Es una técnica sistemática de preguntas para buscar posibles causas principales. Al menos se requiere que la pregunta ¿Por qué? Se repita cinco veces, esto con el fin de llegar a la causa raíz del evento.

Esta herramienta permite realizar un análisis profundo y llegar a causas más específicas, puede complementar otras herramientas, sin embargo, en sus limitaciones se puede no lograr la relación de los Porqué entre cada nivel, posiblemente por no focalizarse en el evento y más en el personal.

### **3.5.3 Lluvia de ideas**

Es una herramienta que permite la recolección de datos a partir de la participación de todo el equipo de trabajo. El método es útil y complementario a otras herramientas de calidad ya que permite identificar las causas de los problemas, con el fin de que sean investigadas posteriormente, definir y adoptar planes de acción.

Para usar esta herramienta se debe seguir lo siguiente:

1. Elegir un moderador
2. Definir el enunciado del problema o tema a analizar

3. Preparar la logística
4. Dar inicio a la lluvia de ideas
5. Desarrollo de la lluvia de ideas
6. Interpretación y conclusiones
7. Tratamiento

Alguna de sus limitaciones radica en que el personal pueda carecer de conocimientos técnicos del tema, no se identifican todas las posibles causas, riesgos.

### **3.6 Gestión del Riesgo en la Transferencia de Tecnología**

El principio de gestión de riesgo es adoptado en diversos ámbitos como finanzas, aseguradoras, seguridad laboral, salud etcétera. En relación con la fabricación de medicamentos, la gestión del riesgo en el proceso de vida de este debe ser enfocada a la protección del paciente mediante la gestión del riesgo para la calidad.

Cabe señalar que todo cambio implica un riesgo, el cual debe de mantenerse controlado o en su caso minimizado, sin embargo, a pesar de tener un análisis de riesgo elaborado, revisado y aprobado, existe la probabilidad que se presente el riesgo y como consecuencias genere que la transferencia de tecnología no cumpla con los objetivos planteados con base a la regulación vigente en la fabricación de medicamentos: calidad, seguridad y eficacia. Por lo que no se puede dejar de lado la idea de “Solo aquello que es conocido puede ser controlado.”

Como se mencionó anteriormente, el riesgo está implicado en cualquier actividad, en el caso de la transferencia de tecnología se manifiestan de acuerdo a los puntos críticos de las operaciones unitarias involucradas en la manufactura de los medicamentos.

Una operación unitaria es la actividad que implican un cambio de agregación de materia (fármaco, excipientes) y energía para la fabricación de los mismos. En el proceso de transferencia de tecnología se involucran factores como el personal, equipo, materiales, medio ambiente, método que en conjunto cada uno representa un riesgo para el proceso que se va a realizar, más aún al tratarse de insumos para la salud. La gestión de riesgos en la transferencia de tecnología cobra relevancia debido al impacto que puede tener al consumidor, así como para la empresa que invierte para esta actividad.

De acuerdo al capítulo anterior, para este proceso es factible hacer uso de las herramientas de la gestión de calidad, así como de las herramientas de calidad, debido a que todo el proceso debe quedar documentado para generar la trazabilidad del proceso de transferencia de tecnología para futuras consultas.

#### **4.0 Procedimiento experimental**

De acuerdo a lo reportado en la literatura, existen diversas metodologías para abordar el proceso de transferencia de tecnología, por lo que se retoma la base de estas propuestas, tomando en cuenta que la documentación y comunicación efectiva es la base de un proceso exitoso de transferencia de tecnología.

#### 4.1 Materiales y métodos

A continuación, se presenta la metodología que complementa las descritas en la literatura. Los puntos son señalados en negritas.

- Detección de la necesidad de manufactura.
- Reunión con el equipo multidisciplinario (manufactura, transferencia de tecnología, calidad, validación, laboratorio fisicoquímico, planeación de la demanda, liberación de producto, almacén y documentación técnica).
- Asignación de responsabilidades y fechas compromiso a través de un control de cambios.
- Recopilación de la información del producto: fórmula base, fabricantes, monografía de análisis de semiterminado, producto terminado (PT), consulta de Registro sanitario, reporte de validación vigente, instrucciones de fabricación, **investigación de desviaciones, CAPAS, quejas involucradas con el proceso de fabricación**, manuales de operación de los equipos, así como el reporte de calificación de la unidad emisora y receptora.
- Elaboración del protocolo de transferencia de tecnología (**entrevista con el personal de la unidad emisora para detectar puntos críticos del proceso**).
- Implementación de la valoración de un lote de transferencia de tecnología a partir de la gestión de riesgo (gestión de riesgo de la unidad emisora y receptora).

- Emisión de la versión de fabricación para solicitar una orden de un lote de transferencia.
- Emisión del instructivo de fabricación.
- **Capacitación del personal de la unidad receptora en la documentación y envío a la unidad emisora para observar cómo se llevan a cabo las operaciones unitarias del proceso a transferir.**
- Solicitud del tiempo de fabricación en cada uno de los equipos con el departamento de planeación de la demanda.
- Solicitud del surtido de la materia prima
- **Fabricación del lote de transferencia en la unidad receptora con apoyo del personal de la unidad emisora.**
- Toma de muestra de cada etapa (ver tabla 7 de toma de muestra pág 54).
- Recepción de resultados del muestreo.
- Elaboración del reporte de transferencia con el dictamen de un proceso bajo control o señalando las oportunidades de mejora en cada operación unitaria.
- Junta con el equipo multidisciplinario para exponer los resultados obtenidos en el reporte de transferencia.
- Emisión de la actualización del MBR (instrucción de fabricación lotes de línea).
- Elaboración del protocolo de validación con los parámetros señalados en el MBR.

- Programación de los lotes de validación.

## 5.0 Estudio de caso

En un laboratorio farmacéutico se realizó la transferencia de tecnología del medicamento A<sub>1</sub> debido a la adquisición de nuevos equipos de mayor capacidad y velocidad para aumentar la producción y disminuir el tiempo de proceso.

La transferencia de tecnología fue resultado de cambio de equipo A<sub>1</sub> con dosis de 40 mg en la totalidad del tren de fabricación que es vía seca con resultados satisfactorios. Posteriormente surge la necesidad de realizar la transferencia de tecnología del mismo medicamento A<sub>1</sub> con dosis de 80 mg que difiere es en el peso y la forma de la tableta de una concentración a otra. Se emplea la misma metodología señalada en la fig 4, sin embargo, al obtener los resultados fisicoquímicos estas no cumplen con valoración.

Se requiere realizar una investigación en las variables que influyen en el proceso de fabricación para detectar la causa raíz del fuera de especificación en valoración. Para ello se hace uso de las herramientas de gestión de riesgo y calidad. “La herramienta de gestión de riesgo que se emplea es el análisis modal de fallos y efectos (AMFE) ya que se aplica en procesos donde las fallas desencadenan consecuencias de impacto en los resultados esperados” (Bestratén y Orriols, 2004), mientras que las herramientas de calidad para complementar son el diagrama de Ishikawa y los 5 ¿Por qué?



## 6.0 Resultados

El proceso de fabricación del medicamento A<sub>1</sub> es vía seca tabletas no recubiertas que se realiza de la siguiente forma:

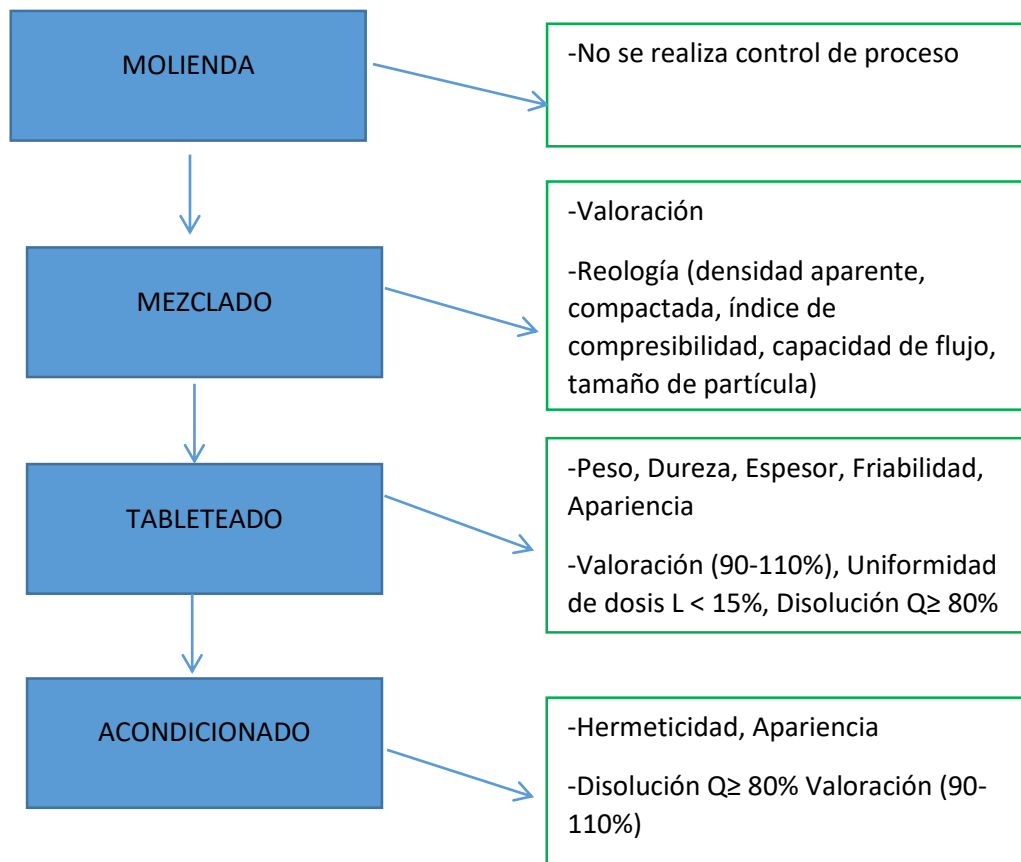


Fig. 4 Diagrama de proceso de fabricación de A<sub>1</sub> 80 mg señalando los atributos de calidad críticos que se analizan en cada operación unitaria. *Elaboración propia.*

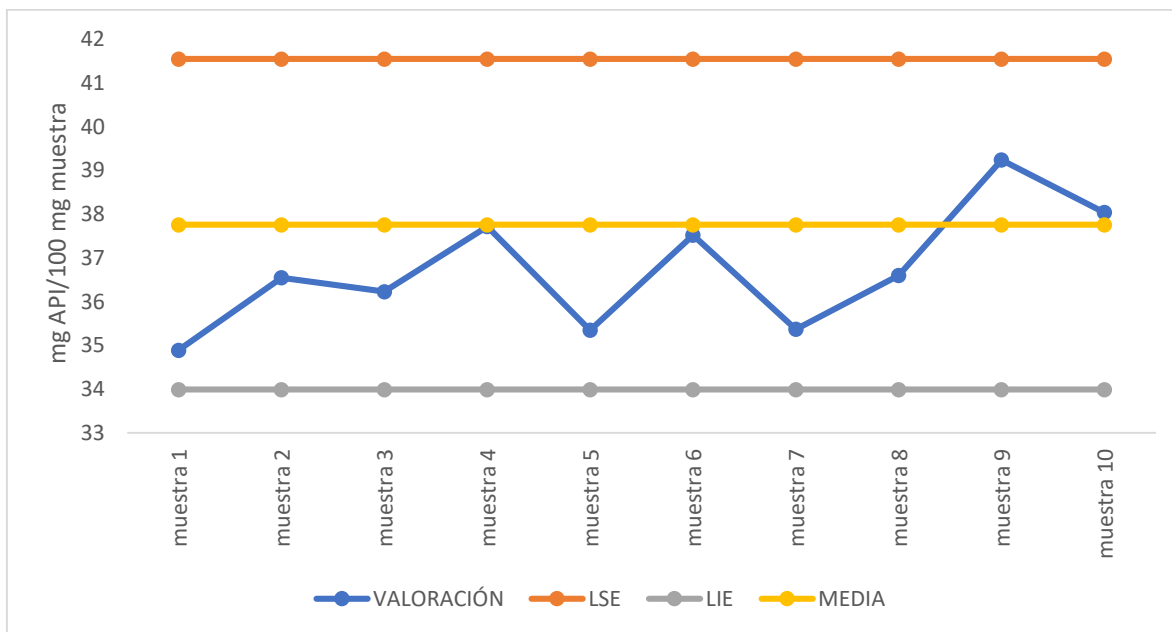


Fig. 5 Gráfica de los puntos de la cinética de mezclado mg API por tableta. Los 10 puntos se encuentran dentro de especificación.

Para la capacidad de proceso para el peso de A<sub>1</sub> 80 mg se obtiene un CPK de 0.86, se observó variación de peso con tendencia de ir disminuyendo a lo largo del proceso, sin embargo, el valor de CPK señala un proceso adecuado para el trabajo, pero requiere de un control; mientras que para la dureza de A<sub>1</sub> 80 mg se obtiene un CPK de 1.23 que indica que en el proceso las tabletas cumplen con las especificaciones.

Debido a que el incumplimiento de la valoración se presentó en la etapa de tableteado, es conveniente evaluar las características de los equipos de la unidad emisora y receptora de la transferencia de tecnología para la dosis de 80 mg. Tabla 5 y 6.

Tabla 5. Características de la Tableteadora de la unidad Emisora y Receptora de la TT de A<sub>1</sub> 80 mg

<b>Características</b>	<b>Tableteadora en la Unidad Emisora</b>	<b>Tableteadora en la Unidad Receptora</b>
<b>Principio de operación</b>	Rotatoria	Rotatoria
<b>Tipo</b>	Mecánica (baja velocidad)	Alta velocidad

Tabla 6. Parámetros de operación de la unidad Emisora y Unidad Receptora de la TT de A<sub>1</sub> 80 mg.

<b>Parámetros</b>	<b>Tableteadora en la Unidad Emisora</b>	<b>Tableteadora en la Unidad Receptora</b>
<b>Velocidad tab/h</b>	30,000	100,000
<b>Velocidad del Fill-o-matic</b>	SI	SI
<b>Profundidad de llenado mm</b>	NO	SI
<b>Curva de llenado mm</b>	NO	SI
<b>Fuerza de compresión principal KN</b>	SI	SI
<b>Precompresión valor medio KN</b>	SI	SI
<b>Tipo de punzones</b>	Oblongos cóncavos lisos	Oblongos cóncavos lisos

Tabla 7. Muestreo realizado en la etapa de tableteo para A<sub>1</sub> 40 y 80 mg

Etapa	Toma de muestra	Determinación
<b>Tableteo</b>	0%, 20%, 40%, 60%, 80% y 100%	Valoración
	0%, 20%, 40%, 60%, 80% y 100%	Disolución
	0%, 20%, 40%, 60%, 80% y 100%	Uniformidad de dosis
	Muestra representativa de toda la etapa (pool de muestras)	Perfil de disolución cuando el producto no lleve recubrimiento
	0%, 20%, 40%, 60%, 80% y 100%	Peso, dureza, friabilidad y dimensiones

Tabla 8. Herramienta de calidad de los 5 ¿Por qué? Sobre la valoración fuera de especificación en el tableteo de la TT A<sub>1</sub> 80 mg

Problema	¿Por qué?	¿Por qué?	¿Por qué?	¿Por qué?	¿Por qué?
<b>Valoración fuera de especificación en la etapa de tableteo</b>	No se realizó un análisis de riesgo adicional a la concentración de 40 mg porque solo cambia la forma del punzón, dosis de 40 mg es redonda, dosis de 80 mg es oblonga	Porque la forma del punzón influye en la velocidad de tableteo y no se evaluó como crítico en el proceso vs la transferencia de la dosis de 40 mg	Porque en la dosis de 80 mg alcanzó una velocidad de 100,000 tab/h en contraste con la dosis de 40 mg que alcanzó una velocidad de 85,000 tab/h	Porque a mayor velocidad el tiempo de permanencia del punzón en la matriz disminuye ocasionando variación de peso	Porque con la variación de peso no se asegura la correcta dosificación de polvo y con esto el API. La distribución del tamaño de partícula es importante ya que influye en el flujo del polvo para su dosificación

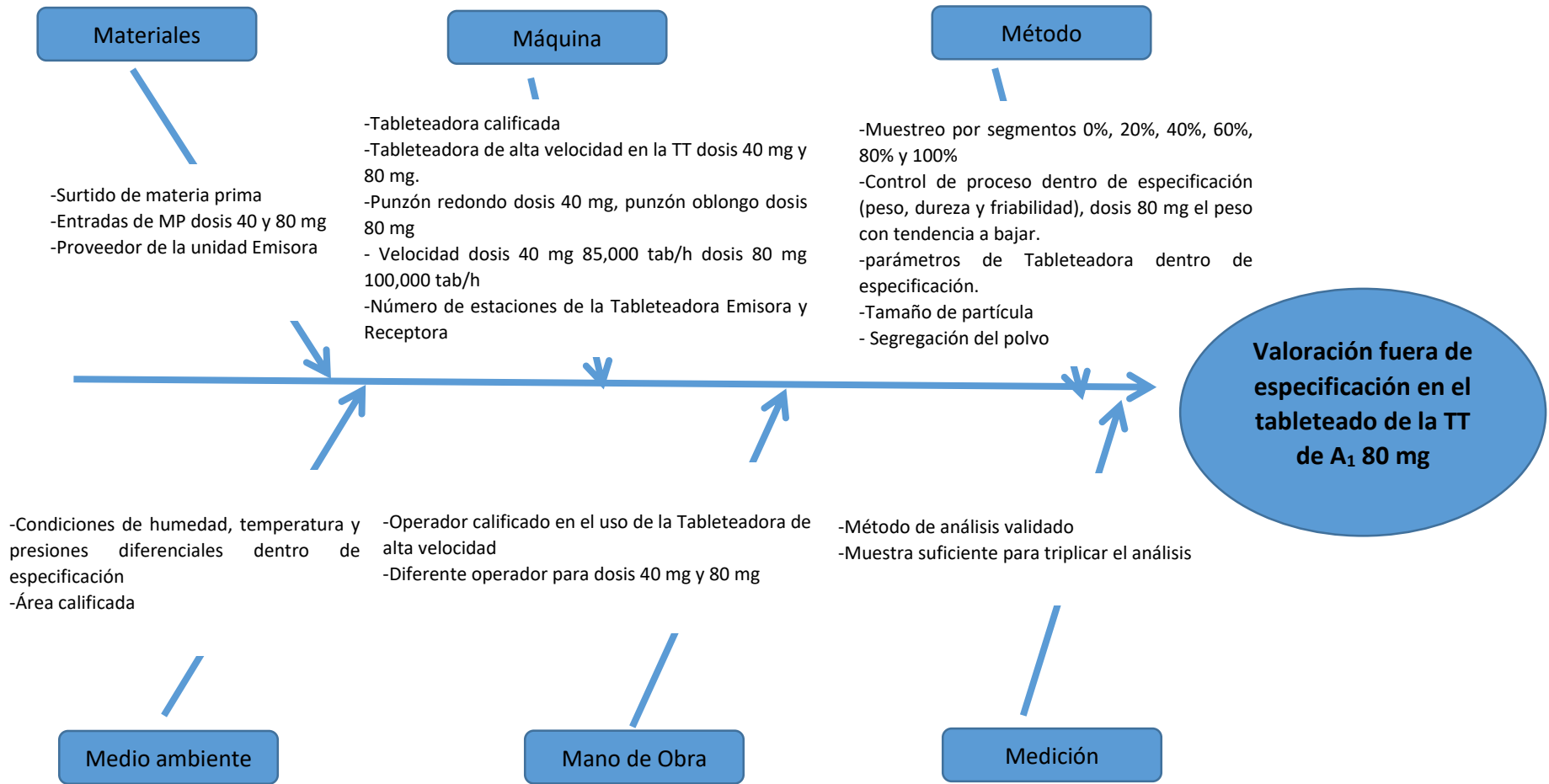


Fig 6. Herramienta de Calidad Diagrama de Ishikawa sobre la valoración fuera de especificación en el tableteado de la TT de A<sub>1</sub> 80 mg. *Elaboración propia.*

Tabla 9. Valores de Severidad, Frecuencia y Detectabilidad para AMFE

Severidad		Frecuencia		Detectabilidad	
<b>10</b>	Severo. El uso del producto ocasiona daño a la salud a dosis normales. Puede causar la muerte	<b>10</b>	Muy frecuente. Puede ocurrir más de una vez al día	<b>10</b>	Casi imposible. Ninguno de los controles disponibles detecta el error
<b>9</b>	Muy crítico. El uso del producto puede causar reacciones reversibles a la salud, sin causar la muerte.	<b>9</b>	Frecuente. Puede ocurrir una vez al día	<b>9</b>	Muy alejado. Los controles actuales tienen una probabilidad muy alejada de detectar el error
<b>8</b>	Crítico. Implica quejas administrativas con o sin impacto a leyes	<b>8</b>	Muy alta. Puede ocurrir más de una vez por semana	<b>8</b>	Alejado. Los controles actuales tienen una probabilidad alejada de detectar el error
<b>7</b>	Muy alto. Puede causar una queja del cliente, involucrado con Farmacovigilancia	<b>7</b>	Muy probable o alta. Puede ocurrir 31-50 veces por año	<b>7</b>	Muy bajo. Los controles actuales tienen una probabilidad muy baja de detectar el error
<b>6</b>	Alto. Puede causar insatisfacción al cliente	<b>6</b>	Probable o alta. Puede ocurrir 11-30 veces por año	<b>6</b>	Bajo. Los controles actuales tienen una probabilidad baja de detectar el error
<b>5</b>	Moderado. Rechazo interno del producto	<b>5</b>	Ocasional o media. Puede ocurrir de 3-10 veces por año	<b>5</b>	Moderado. Los controles actuales tienen una probabilidad moderada de detectar el error
<b>4</b>	Bajo. Aprobación con desviaciones	<b>4</b>	Remota o baja. Ocurre 2 veces por año	<b>4</b>	Moderadamente alto. Los controles actuales tienen una probabilidad moderadamente alta de detectar el error
<b>3</b>	Muy bajo. Rendimientos fuera de especificación	<b>3</b>	Menor. Una vez al año	<b>3</b>	Alto. Los controles actuales tienen una probabilidad alta de detectar el error
<b>2</b>	Marginal. Interrupción del proceso	<b>2</b>	Muy baja. Alguna vez cada 3 años	<b>2</b>	Muy alto. Los controles actuales tienen una probabilidad muy alta de detectar el error
<b>1</b>	Documental. No afecta la calidad del producto	<b>1</b>	Improbable. Nunca ha pasado	<b>1</b>	Casi seguro. Los controles actuales detectan el error

(Pérez Rocío, 2009, p. 53)

Tabla 10. Análisis modal de fallos y efectos sobre la valoración fuera de especificación en el tableteado de la TT de A<sub>1</sub> 80 mg

Etapa	Modo de fallo	Efecto del fallo	Causa	F	S	D	NPR	Acciones correctivas	Responsabilidad
<b>Surtido de insumos</b>	Recepción de API mal identificada	Materia prima incorrecta	Control de identificación de insumos	1	5	1	5	Seguimiento a las instrucciones de PNO	Jefe de almacén y calidad
	Cantidad inadecuada de API	Valoración fuera de especificación	Surtido erróneo por personal no calificado	4	5	4	80	Verificación de los descargos de materia prima. Calificación del personal	Jefe de almacén y Calidad
<b>Molienda</b>	Omisión de agregar API en el proceso	Valoración fuera de especificación	Instrucción de fabricación no clara	2	5	4	40	Revisión de la instrucción de fabricación con el personal operativo	Líder de transferencia de tecnología y supervisor de procesos
			Operador nuevo	2	5	5	50	Calificación del puesto	Supervisor de procesos
	Selección de criba	Diferente tamaño de partícula al tren validado anterior	Falta de experiencia del líder de transferencia	2	5	5	50	Junta efectiva con el comité de transferencia. Comparar con el reporte de validación del tren anterior	Líder de cada área involucrada (transferencia de tecnología, manufactura, calidad, mantenimiento de producto)
	Selección de velocidad	Diferente tamaño de partícula al requerido	Falta de experiencia del líder de transferencia	2	4	5	40	Comparar el manual de los molinos (tren anterior de fabricación vs nuevo tren)	Líder de transferencia y supervisor de mantenimiento
		Fundición del polvo y diferente tamaño de partícula	Alta velocidad y saturación de la criba. Cambios en la estructura del API y problemas para cuantificar por segregación (alta distribución del tamaño de partícula)	5	4	6	120	Monitoreo visual en cada carga tamizada Distribución del tamaño de partícula del polvo molido	Líder de transferencia

	Utilización de un criba diferente a la indicada	Diferente tamaño de partícula al requerido	Operador no capacitado	1	4	5	20	Uso de bitácoras para cada criba. Evidencia de calificación del operador	Supervisor de procesos
<b>Etapa</b>	<b>Modo de fallo</b>	<b>Efecto del fallo</b>	<b>Causa</b>	<b>F</b>	<b>S</b>	<b>D</b>	<b>NPR</b>	<b>Acciones correctivas</b>	<b>Responsabilidad</b>
<b>Mezclado</b>	Omisión de excipientes al mezclador	Conciliación fuera de especificación	Operador no capacitado	2	5	4	40	Evidencia de calificación del operador, instrucción de fabricación clara y conciliación de la etapa	Líder de transferencia, Supervisor de Procesos
	Función del desintegrante (orden de adición)	Cantidad de API disponible	Diseño de la instrucción de fabricación	2	5	8	80	Lote de transferencia adicional	Líder de transferencia
	Tiempo de Mezclado	Segregación del API	Falta de Experiencia del Líder de transferencia	3	5	3	45	Comparar el manual de los molinos (tren anterior vs nuevo tren)	Líder de transferencia y supervisor de mantenimiento
			Tamaño de partícula	3	5	10	150	Reología comparada con el reporte de validación anterior. Cinética de mezclado a diferentes tiempos	Líder de Transferencia
			Tiempo de almacenamiento	3	5	9	135	Estudio de Holding Time de mezclado a tableteado	Líder de transferencia y Validación
<b>Tableteado</b>	Punzón oblongo vs redondo	Disminución del peso	El punzón oblongo no gira en su eje	3	5	5	60	Reajustes al tener variación en el control de peso	Líder de transferencia y Supervisor de Procesos
	Alta velocidad	Disminución del peso y segregación	Tamaño de partícula variado	4	5	6	120	Reajustes al tener variación en el control de peso. Velocidad menor a 85,000 tab/h Análisis FQ de las primeras tabletas	Líder de transferencia y Supervisor de Procesos



Etapa	Modo de fallo	Efecto del fallo	Causa	F	S	D	NPR	Acciones correctivas	Responsabilidad
<b>Análisis Físicoquímico</b>	Método de análisis	Valoración fuera de especificación	Proporciones y disolventes usados	2	5	4	40	Comparar el método usado en el tren de validación anterior. Repetir ensayo con un analista diferente	Líder de transferencia y Jefe de Físicoquímicos
			Disolventes y reactivos con caducidad vigente	2	5	2	20	Certificado de calidad de disolventes y reactivos	Jefe de físicoquímicos
			Analista no calificado	2	5	1	10	Calificación del puesto de analista	Jefe de físicoquímicos

## **7.0 Análisis de resultados**

Para llevar a cabo una transferencia de tecnología robusta de un proceso farmacéutico se propone la mencionada en el punto 4.1, que a diferencia de las indicadas en la literatura en esta se aborda la recopilación de información del medicamento en el comportamiento que ha tenido en la unidad receptora, siendo de vital importancia la documentación de desviaciones, CAPAS, quejas, ya que a partir de esta se puede conocer el desempeño del proceso, las mejoras detectadas y la efectividad que han presentado las medidas propuestas.

Es importante recopilar información del personal operativo, ya que son los expertos en los procesos y es más rápido saber y entender cuáles son los puntos críticos para trabajar sobre medidas que puedan disminuir el riesgo de una falla en la transferencia de tecnología, así mismo, es útil para plasmarlo en la instrucción de fabricación, que es la herramienta más importante para el personal operativo ya que describe como debe llevar a cabo cada paso en la fabricación evitando ambigüedades.

Se incluye la capacitación del personal de la unidad receptora en el sitio emisor, esto con el objetivo de que exista un primer acercamiento del proceso a transferir y el personal operativo pueda resolver las dudas con el experto que se encuentra fabricando. El ejercicio ayuda a minimizar la interpretación de las actividades y lograr una comunicación efectiva entre ambas partes.

Así mismo, se considera necesario que en la fabricación del lote de transferencia en la unidad receptora nuevamente exista en el proceso un encuentro del experto de la unidad emisora con los operadores de la unidad receptora, para lograr

reproducir las actividades que implican la fabricación del medicamento o en su caso adecuar las herramientas para cumplir con la transferencia de tecnología. Esta actividad es importante en todo el proceso de fabricación, es decir, que ambas áreas cuenten con personal con el propósito de documentar todas las actividades que serán plasmadas en el reporte de transferencias y posteriormente en la validación.

De acuerdo a los puntos anteriores, el operador tiene un papel fundamental en el proceso de transferencia de tecnología, por lo que facilitarle las herramientas para lograr una comunicación efectiva es la base de una transferencia de tecnología exitosa.

En la figura 4 se muestra el diagrama de proceso de fabricación de A<sub>1</sub> 80 mg, así como los atributos de calidad críticos. En general se observa que los controles comienzan en la etapa de mezclado, en donde la cinética de mezclado de la figura 5 señala que el API se encuentra distribuido por debajo de la media teórica de valoración en 8 puntos del muestreo lo que podría indicar que se requiere mejorar el tiempo de mezclado para tener una distribución más homogénea del API.

En la etapa de tableteado no se obtienen valores robustos de CPK para peso y dureza (cartas de control de proceso), siendo el peso quien no se mantiene bajo control y podría presentarse tabletas fuera de la especificación establecida, esto puede deberse por una amplia distribución del tamaño de partícula, la velocidad de tableteado, el estatus y tipo de formato de punzones (dimensiones, forma, cantidad) así como la velocidad de distribución del alimentador de polvo (Fill o Matic).

Al presentarse la valoración fuera de especificación en la etapa de tableteado se comparan las características de ambos equipos de la unidad emisora y receptora

(tabla 5) en donde se puede observar que ambas tableteadoras son rotativas (tolva fija), sin embargo, la tableteadora de la unidad receptora cuenta con mayor capacidad en velocidad. Este parámetro se considera como crítico en el proceso debido a que tiene repercusiones en la descripción y el peso de la tableta.

En la tabla 6 se desglosan los parámetros importantes en el tableteado para mantener bajo control el peso y la dureza, se observa que la capacidad de la tableteadora de la unidad receptora tres veces más rápida que la tableteadora de la unidad emisora. De estos parámetros la velocidad y la fuerza de compresión principal se consideran críticos mientras que el resto como informativos.

La fuerza de compresión, así como la velocidad son los parámetros principales en esta operación unitaria como lo señala Y. Qiu (2009, citado en Fonseca y Garzón 2017 p 236):

La fuerza de compresión es el factor dominante, de manera tal que a medida que la fuerza incrementa, la resistencia a la tracción o ruptura (dureza) de la tableta aumenta y luego permanece constante o incluso decrece. El incremento de la fuerza de compresión puede causar laminación y “capping”, afectando también la friabilidad, el tiempo de desintegración y el perfil de disolución. Por otro lado, en la medida que la velocidad del punzón incrementa, disminuye el tiempo de permanencia en la matriz y aumenta la porosidad de las tabletas.

En el caso de estudio la dureza tuvo mejor control en el proceso con respecto al peso, por lo que se descarta que la fuerza de compresión haya influido en los resultados fisicoquímicos, ya que la disolución si cumplió satisfactoriamente al igual

la descripción de la tableta puesto que no se encontraron defectivos como capping o laminación.

Por otro lado, la velocidad si pudo haber afectado en el desempeño del control de proceso del peso, ya que el tiempo de permanencia del punzón en la matriz disminuye y el dosificado no se realiza de forma homogénea.

El muestreo que se realizó se llevó a cabo en 6 segmentos del proceso: 0%, 20%, 40%, 60%, 80% y 100% que ayuda a visualizar el comportamiento que se obtuvo en los controles de proceso (peso, dureza, friabilidad y dimensiones) sin embargo por el tiempo de proceso de tableteado corto no fue posible realizar el cálculo de CPK en el momento, sin embargo, si se puede monitorear el proceso por la desviación estándar que se genere entre las muestras buscando que esta sea menor al 6%.

En la herramienta de los 5 ¿por qué? De la tabla. 8 se puede observar que el problema tuvo origen al omitir el análisis de riesgo en la concentración de 80 mg en relación a la concentración de 40 mg, sin tomar en cuenta que la forma del punzón es diferente. En la práctica, la velocidad de la tableteadora es menor cuando se trabaja con punzones oblongos, debido a que al girar el rotor el punzón se queda fijo, sin embargo, en punzones redondos estos rotan sobre su mismo eje al mismo tiempo que el rotor de la tableteadora va girando, de tal forma que el tiempo de permanencia de los punzones con los segmentos o matrices es menor en contraste con los punzones oblongos. En el estudio de caso, el proceso se presentó de forma invertida: se tuvo mayor velocidad con el punzón oblongo que con el redondo, sin embargo, al comparar la desviación de la compresión del lote de transferencia se

observa que en la concentración de 80 mg presentó mayor variación, lo que indica que el proceso no se mantuvo bajo control al tener un CPK de 0.86 para el peso por haber trabajado a una velocidad alta con un punzón oblongo en donde el peso disminuyó a lo largo del proceso y teniendo menor impacto en la dureza con un CPK de 1.23.

En el último ¿Por qué? se visualiza que con la variación de peso no se asegura la correcta dosificación de polvo y con ello del API, por lo que una de las posibles causas de esta variación puede ser la distribución del tamaño de partícula, ya que de ella dependen las características reológicas del polvo principalmente el tipo de flujo que entre mejor sea la dosificación desde la tolva a las matrices de la tableteadora conllevan a un proceso más controlado.

Se descarta haber tenido algún problema con pérdida de polvo en las etapas previas al tableteado, debido a que los rendimientos se encuentran dentro del rango de especificación.

Al tener el contexto en la herramienta 5 ¿Por qué? de la velocidad de tableteado, tipo de punzones y la importancia de la distribución del tamaño de partícula para la dosificación del polvo, en el diagrama de Ishikawa de la figura 6 se enuncian los seis factores que pueden intervenir en el proceso; los factores que corresponden a los encontrados en la herramienta de los 5 ¿Por qué? se pueden clasificar en maquina y método.

En cuanto a los operadores y las tableteadoras donde se ejecutaron los lotes de transferencia de ambas concentraciones fueron diferentes, sin embargo, ambos

recursos cumplen con la calificación correspondiente para poder desempeñar los procesos.

Las materias primas para ambas concentraciones son del mismo proveedor, pero diferentes lotes. En este rubro es importante verificar los controles de proceso que se tienen en el surtido para visualizar si existe un modo de falla.

En el medio ambiente tanto la humedad relativa como la temperatura se encontraron dentro de la especificación de 30-65% y 18-25 °C respectivamente, por lo que no se considera como un factor que influya en el fuera de especificación de valoración.

En el factor medición se enfoca al laboratorio de fisicoquímicos, por lo que es importante verificar si existen modos de falla que pudieran contribuir al resultado fuera de especificación en valoración, ya que como tal es otro proceso independiente.

Con la información que se obtuvo del diagrama de Ishikawa sirvió como base para diseñar un análisis modal de fallos y efectos (AMFE) para los procesos que intervinieron en la fabricación del lote de transferencia de A<sub>1</sub> 80 mg.

La herramienta de Análisis modal de fallos y efectos se construyó con las etapas previas a detectar el problema de valoración fuera de especificación, desde el surtido de materia prima hasta el análisis fisicoquímico del medicamento. En la tabla 11 se mencionan los modos de fallo con el mayor número de NPR (número prioritario de riesgo) en cada proceso:

Tabla 11. Modos de fallo con el mayor número de NPR (número prioritario de riesgo) en cada proceso, siendo el mayor en mezclado y el menor en análisis fisicoquímico.

Etapa	Causa	NPR	Acción correctiva
Surtido	Surtido inadecuado de API por personal no calificado	80	Verificación de los descargos de materia prima. Calificación del personal
Molienda	Selección inadecuada de la velocidad que ocasione saturación de la criba, cambios estructurales del API y problemas para cuantificar por segregación (alta distribución del tamaño de partícula)	120	Monitoreo visual en cada carga tamizada Distribución del tamaño de partícula del polvo molido
Mezclado	Tiempo de mezclado no adecuado que permitió la segregación del API por la distribución del tamaño de partícula.	150	Reología comparada con el reporte de validación anterior. Cinética de mezclado a diferentes tiempos
Tableteado	Alta velocidad que ocasionó la variación de peso y segregación del polvo por la distribución del tamaño de partícula	120	Reajustes al tener variación en el control de peso Velocidad menor a 85,000 tab/h Análisis FQ de las primeras tabletas
Análisis fisicoquímico	Método de análisis en la preparación de la muestra y el sistema de análisis (proporciones y disolventes usados)	40	Comparar el método usado en el tren de validación anterior. Repetir ensayo con un analista diferente

De acuerdo a los resultados presentados en la tabla 11 se puede observar que hay oportunidades de mejora en las etapas de molienda, mezclado y tableteado principalmente. En los tres procesos se menciona la distribución del tamaño de partícula como causa principal de los efectos en cada etapa, por ejemplo: saturación y fundición del polvo en las cribas del molino, baja homogeneidad del API en el mezclado y facilidad de segregación en la tolva de la tableteadora por un amplio tamaño de partícula, adicional el factor de alta velocidad que contribuye a la variación de peso de las tabletas y por lo tanto un proceso que no está bajo control. El diseño de AMFE permite proponer acciones correctivas a los riesgos encontrados, y de acuerdo a lo mencionado anteriormente se proponen acciones correctivas indicadas en la tabla 10, que se pueden llevar a cabo en la fabricación



de un segundo lote de transferencia, sin embargo, como medida prioritaria se podrían tomar las señaladas para el tableteado:

- Reajustes al tener variación en el control de peso
- Velocidad menor a 85,000 tab/h
- Análisis FQ de las primeras tabletas

Debido a que en el mezclado se cumplió con el análisis de valoración de los 10 puntos muestreados y en el tableteado fue donde se detectó el problema, adicional porque ya se cuenta con la referencia de la concentración de 40 mg y el comportamiento del producto en función de la velocidad y el tipo de punzón, de tal forma que se recomienda no exceder la velocidad de 85,000 tab/h con el objetivo de mantener el peso y la dureza con una capacidad de proceso robusta. Después de esta acción, la forma inmediata de ver el comportamiento de al menos el primer segmento del proceso es el envío de las tabletas a analizar con el fin de evaluar si los cambios establecidos están dando resultados satisfactorios y si se cuenta con el ajuste óptimo de los parámetros señalados en la tabla 6 siendo los más importantes la velocidad y la fuerza de compresión principal.

De acuerdo al AMFE el análisis fisicoquímico no tiene mayor impacto en el problema detectado, debido a que cuenta con evidencia de la metodología que fue utilizada en el tren de fabricación anterior, así como del personal que cuenta con la documentación que avala la calificación para desempeñar las actividades correspondientes.

## 8.0 Conclusiones

Se planteó una metodología para llevar a cabo el proceso de transferencia de tecnología, en donde la documentación y el personal son los elementos más importantes para tener una comunicación efectiva y por lo tanto una transferencia de tecnología exitosa. La documentación más relevante en este proceso se centra en la evidencia que se tiene en desviaciones, CAPAS y quejas de los lotes fabricados en la unidad emisora, adicional del conocimiento que tiene el operador de esta misma unidad. También se abordó la importancia de la capacitación que debe recibir el operador de la unidad receptora en la unidad emisora y el apoyo del emisor en la unidad que recibe el proceso, ya que el ejercicio ayuda a minimizar la interpretación de las actividades y logra una comunicación efectiva entre ambas partes las cuales deben ser plasmadas en el reporte de transferencia de tecnología, así como en la instrucción de fabricación para dar paso a la validación del proceso.

Con la herramienta de 5 ¿Por qué? se detectó que no se consideró como un riesgo la forma de punzón entre la concentración de 40 mg con respecto a 80 mg, y con ello no se evaluó el riesgo de los efectos de un tableteado de un punzón oblongo a una velocidad más alta con respecto a un tableteado con un punzón redondo a una velocidad más baja ya que con los valores de CPK para peso señaló que el proceso no se encontró bajo control por tener variación y obteniendo menor impacto en la dureza. En el último ¿Por qué? se visualiza que con la variación de peso no se asegura la correcta dosificación de polvo y con ello del API, por lo que una de las posibles causas de esta variación puede ser la distribución del tamaño de partícula del polvo, ya que de ella dependen las características reológicas del polvo

principalmente el tipo de flujo que entre mejor sea la dosificación desde la tolva a las matrices de la tableteadora conllevan a un proceso más controlado.

Con el diagrama de Ishikawa se pudieron clasificar los factores encontrados en los 5 ¿Por qué? (velocidad de tableteado, tipo de punzones y distribución de tamaño de partícula) en maquina y método, así también permitió visualizar de manera general los factores como: materiales, medio ambiente, mano de obra y medición para poder diseñar un análisis modal de fallos y efectos (AMFE) ya que integra desde el proceso de surtido hasta el análisis fisicoquímico del medicamento A<sub>1</sub> 80 mg.

Al hacer uso de la herramienta de gestión de riesgos AMFE se pudo observar que hay oportunidades de mejora en la molienda, mezclado y tableteado. Se pudo determinar a partir del cálculo de NPR el mayor riesgo en todo el proceso de fabricación estaba presente en la etapa de mezclado al tener una detección del error prácticamente nula por evaluar un solo tiempo de cinética de mezclado y no llegar a obtener un tiempo óptimo, así como de omitir la distribución del tamaño de partícula en la etapa previa, sin embargo en los tres procesos se menciona la distribución del tamaño de partícula como causa principal de los efectos en cada etapa, adicional del factor de alta velocidad en tableteado que contribuye a la variación de peso de las tabletas y por lo tanto un proceso que no está bajo control.

El diseño de AMFE permitió proponer acciones correctivas a los riesgos encontrados, sin embargo se recomienda que deben tomarse como medidas prioritarias las indicadas en el proceso de tableteado, ya que si bien en el mezclado no se obtuvieron todos los diez puntos de muestreo en la media teórica de

valoración, estos si se encontraron dentro de la especificación de esta etapa y en el tableteado se busca tener parámetros óptimos, siendo los más importantes la fuerza de compresión principal y la velocidad de tableteado que mediante ajustes y monitoreo se pueden controlar.

Por otro lado, la herramienta AMFE señaló que el método de análisis fisicoquímico no representó un riesgo mayor, debido a que se demostró que la metodología fue efectiva en el tren de validación anterior, además de que el personal se encuentra calificado para desempeñar las actividades correspondientes.

Hacer un análisis de riesgo para detectar la causa raíz de las fallas presentadas durante el proceso de fabricación de una transferencia de tecnología y ejecutar un plan de acción de medidas correctivas, disminuye la probabilidad de que el evento se repita, lo que favorece la utilización de máquina-mano de obra en procesos robustos que disminuyen la probabilidad de resultados fuera de especificación y con ello rechazos de producto terminado o impacto en la salud del paciente.

## 9.0 Referencias Bibliográficas

- Aguilar, J. R., Torres, R. y Magaña D. (2010) *Análisis de modos de falla, efectos y criticidad (AMFEC) para la planeación del mantenimiento empleando criterios de riesgo y confiabilidad* Tecnología y Ciencia Ed (IMIQ) 25(1) pp.15-26
- Almazán Ávila, M.R. (2013) *Transferencia de tecnología de sólidos orales*. Trabajo escrito vía cursos de educación continua UNAM
- Arredondo Delgado B. E. (2006). *Transferencia de tecnología y validación del proceso de una forma farmacéutica sólida oral. Pravastatina sódica tabletas 10 mg*. Tesis de Licenciatura. UNAM
- Bestratén M. y Orriols R. M. (2004) “*NTP. 639 Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE)*” Notas técnicas de prevención.
- Bueno, M. (2020) “¿Cómo utilizar el diagrama de Ishikawa para identificar riesgos?”, Agosto 2020, Disponible en :  
<https://www.grandespymes.com.ar/2019/09/28/como-utilizar-el-diagrama-de-ishikawa-para-identificar-riesgos/> [Consultado 16-08-2020]
- Cruz Barrios, A.Y. (2016) *Transferencia de tecnología en la industria farmacéutica*. Tesis de Licenciatura. UNAM
- Delgado Calderón, M. (2004) *Transferencia de tecnología en una empresa nacional de planta a planta en la industria farmacéutica mexicana*. Tesis de licenciatura UNAM
- De Lucio Rodríguez E. V. (2009) *Metodología para la planeación del análisis de riesgo en plantas de proceso*. Tesis de Maestría. IPN

- Fonseca, J. y Garzón P (2017) “Efectos de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemida”, *Revista Colombiana Ciencias Químicas Farmacia*, vol 46 (2), pp 235-255.  
Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v46n2/0034-7418-rccqf-46-02-00235.pdf> [consultado 09-08-2020]
- Gachuz Monroy J.L. (2016) *Transferencia de Tecnología en la Industria Farmacéutica*. Tesis de Licenciatura UNAM.
- García, C., López A.M. y Caminos A.A. (2015). *Gestión de Riesgos para la Calidad-Análisis y comparación de los métodos empleados en diferentes industrias*. Tesis de Licenciatura. Universidad del Salvador
- Godínez, R. y Aceves, P. (2014) “El surgimiento de la Industria Farmacéutica en México (1917-1940)”, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45 (2), pp 55-68. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952014000200007&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000200007&lng=es&tlng=es). [Consultado 13-09-2018]
- Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario (2005) *Anexo 20: Gestión de riesgos para la calidad*. Disponible en: [yugue.com/pluginfile.php/27/mod\\_page/.../ICH%20Q9%20em%20espanhol.pdf](http://yugue.com/pluginfile.php/27/mod_page/.../ICH%20Q9%20em%20espanhol.pdf) [Consultado 01-09-2018]
- Guzmán, E., Rodríguez A., Otero, M. y Moreno, O. (2005). *El Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP) como instrumento para la reducción de los peligros biológicos*. REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, VI(9), pp.1-14.  
Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63612657006> [Consultado 13-03-2019]

- ICH guideline Q9 on quality risk management (2015) European Medicines Agency. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-3.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf) [Consultado 16-08-2020]
- López Fierros, H. S. (2010) *El Proceso de transferencia de tecnología: caso UPDCE*. Tesis de Maestría. IPN.
- Machiavelo Salinas, V. (2011) “Introducción a los análisis de árboles de falla (Fault Tree Analysis-FTA)”, *Diplomado en análisis de riesgo y seguridad funcional*. Disponible en: <http://www.tdi.texas.gov/pubs/videoresourcessp/spstpfaulttree.pdf> [Consultado 13-03-2019]
- Mercado García, M. E. (2017) *Análisis de Riesgo Enfocado a la Transferencia de Tecnología de un Producto Farmacéutico*. Trabajo Monográfico de Actualización Licenciatura. UNAM
- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. (2016) Diario Oficial de la Federación. Disponible en: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D059,pr%C3%A1cticas%20de%20fabricaci%C3%B3n%20de%20medicamentos.](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D059,pr%C3%A1cticas%20de%20fabricaci%C3%B3n%20de%20medicamentos.) [Consultado 16-08-2020]
- Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.(2016) Diario Oficial de la Federación. Disponible en: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5440183#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D073,as%C3%AD%20como%20de%20remedios%20herbolarios.](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5440183#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D073,as%C3%AD%20como%20de%20remedios%20herbolarios.) [Consultado 16-08-2020]

- Pérez Flores, R. (2009). *Administración del riesgo: Aplicación de un AMEF en un proceso farmacéutico*. Tesis de Licenciatura. UNAM
- Pérez Azueta G. (2013). *Pro México Industria Farmacéutica Unidad de Inteligencia de negocio*. Secretaria de Economía México. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/62881/130820\\_DS\\_Farmaceutica\\_ESP.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/62881/130820_DS_Farmaceutica_ESP.pdf) [Consultado 29-02-2020]
- Ramos Sánchez, J.L. (2015). *Las matrices de riesgo en los análisis de riesgo en procesos*. Tesis de Licenciatura. UNAM
- Romero, E. y Díaz, J. (2010). *El uso del diagrama causa-efecto en el análisis de caso*. RLEE. Revista Latinoamericana de Estudios Educativos. Vol XL, Núms. 3-4. Disponible en de <https://www.redalyc.org/pdf/270/27018888005.pdf> [Consultado 13-03-2019]
- Ruíz, P., González, S. y Alcalde, J. (2005). *Análisis de causa raíz. Una herramienta útil para la prevención de errores*. Revista de calidad Asistencial Elsevier Vol 20. Núm. 2, pp 49-116. Disponible <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-calidad-asistencial-256-articulo-analisis-causas-raiz-una-herramienta-13073196> [Consultado 13-03.2019]
- WHO (2011) *Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing*, (Guía WHO , Anexo 7). Disponible en: [https://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/WHO\\_TRS961\\_Annex07.pdf](https://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/WHO_TRS961_Annex07.pdf) [Consultado 29-07-2020]