



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE QUÍMICA

**“ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA
INTERNACIONAL ISO 31000:2018”**

AMPLIACIÓN Y PROFUNDIZACIÓN DE CONOCIMIENTO

PARA OBTENER EL GRADO DE:

QUÍMICA

PRESENTA

ANDREA GARCÍA VALDEZ

Director de tesis

MTRA. DULCE MARÍA MARILES AGUIRRE

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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: FLORES MARROQUIN ELSA
VOCAL: PROFESOR: HERNANDEZ TREJO ESTEBAN
SECRETARIO: PROFESOR: MARILES AGUIRRE DULCE MARÍA
PRIMER SUPLENTE: PROFESOR: ALVAREZ LIMON CARLOS ALBERTO
SEGUNDO SUPLENTE: PROFESOR: SOSA ZAVALA ELVIA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, FACULTAD DE QUÍMICA. CIRCUITO ESCOLAR S/N, AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. CIUDAD UNIVERSITARIA. DEL. COYOACÁN, C.P. 04510. CIUDAD DE MÉXICO.

ASESOR DEL TEMA

M. EN G.I. MARILES AGUIRRE DULCE MARÍA

SUSTENTANTE:

ANDREA GARCÍA VALDÉZ



Contenido

Símbolos	4
Abreviaturas	4
Definiciones	5
Capítulo 1. Justificación	6
Objetivos	6
Hipótesis	6
Planteamiento del problema	7
Capítulo 2. La industria farmacéutica	8
Fabricación de medicamentos	8
Buenas prácticas de fabricación (BPF)	8
¿Qué es un medicamento?	8
Biofármaco	9
Preparación de Inyectables	10
Conformación de un medicamento	11
Elaboración de productos estériles	11
Manipulación aséptica	13
Control de las operaciones de fabricación	14
Sistema de Gestión de Calidad en la fabricación	15
Materiales de partida y de acondicionamiento	16
Mano de obra	16
Métodos	17
Medio ambiente	18
Caracterizas de las áreas de fabricación	18
Sistemas críticos / servicios	19
Almacenamiento	20
Especificaciones para insumos	21
Material de acondicionamiento primario	21
Requerimientos legales	23
Capítulo 3. Gestión de riesgos	25
En norma NOM-059-SSA-2015	25
Norma ISO 31000:2018 Gestión del riesgo	25
Principios	27



Marco de referencia	28
Proceso	30
Metodologías para la evaluación del riesgo.....	32
Análisis de modos de efectos y fallas (AMEF)	34
Análisis de causa y efecto.....	34
Matriz de consecuencia/probabilidad	34
Capítulo 4. Caso problema	35
Etapas del proceso de fabricación	36
Suministro de insumos	37
Tratamiento de envases y accesorios	37
Preparación del granel	40
Filtración esterilizante.....	42
Dosificación	43
Revisión óptica	45
Acondicionamiento	48
Descripción del producto	48
Departamentos	49
Capítulo 5. Implementación de la gestión de riesgos según la ISO 31000:2018	50
Implementación del marco de referencia.....	50
Fase de liderazgo y compromiso.....	50
Fase de integración	50
Fase de diseño.....	50
Fase de consulta y comunicación.....	55
Fase de implementación	55
Fase de valoración.....	55
Proceso de gestión de riesgos.....	55
Evaluación del riesgo.....	56
Tratamiento del riesgo	75
Seguimiento	76
Conclusiones	87
Referencias.....	88



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. REGLA DE LAS 4 M DE LA CALIDAD.....	16
FIGURA 2. BASES DE LA GESTIÓN DE RIESGOS, ISO 31000;2018.....	27
FIGURA 3. PROCESO DE PRODUCCIÓN (AZUL) Y PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO (VERDE).....	36
FIGURA 4. MAQUINA LAVADORA DE VIALES. INGRESAN LOS VIALES POR MEDIO DEL DISCO DE ALIMENTACIÓN, SE COLOCAN LOS VIALES SOBRE EL EJE ROTATIVO Y POSTERIORMENTE SE INYECTARÁ APFI A PRESIÓN AL INTERIOR DE CADA VIAL.	38
FIGURA 5. HORNO DE DESPIROGENIZACIÓN CON CARRO TRANSPORTADOR PARA CHAROLAS DE VIALES.....	39
FIGURA 6. AUTOCLAVE DE ESTERILIZACIÓN DOBLE PUERTA.....	40
FIGURA 7. TANQUE DE MEZCLADO.....	41
FIGURA 8. EQUIPO PARA COMPROBAR LA INTEGRIDAD DEL FILTRO.....	43
FIGURA 9. MAQUINA LLENADORA Y CERRADORA AUTOMÁTICA DE VIALES. SE OBSERVA A) VIAL CON VOLUMEN, B) VIAL TAPONADO Y C) VIAL CERRADO.....	44
FIGURA 10. ESTACIÓN DE LLENADO Y CERRADO DE VIALES. SE OBSERVAN LAS 3 ESTACIONES, A) LLENADO, B) TAPONADO Y C) CERRADO.....	45
FIGURA 11. MÁQUINA PARA INSPECCIÓN VISUAL DE VIALES.....	46
FIGURA 12. REVISIÓN DE VIALES CON LUZ.26.....	47
FIGURA 13. MAPA DE PROCESO DE PRODUCCIÓN.....	51
FIGURA 14. DIAGRAMA DE ISHIKAWA.....	57
FIGURA 15. OPERACIONES UNITARIAS DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN.....	58
FIGURA 16. EVENTOS IDENTIFICADOS POR ETAPAS CON RELACIÓN A SU NIVEL DE RIESGO.....	75

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. OBTENCIÓN DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS.....	9
TABLA 2. REQUISITOS PARA MEDICAMENTOS INYECTABLES.....	11
TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE ÁREAS DE FABRICACIÓN.....	19
TABLA 4. CRITERIOS PARA INSUMOS Y PRODUCTOS.....	21
TABLA 5. PRINCIPIOS DE LA GESTIÓN DE RIESGO.....	27
TABLA 6. DISEÑO DE GESTIÓN DE RIESGOS.....	29
TABLA 7. ETAPAS DE LA EVALUACIÓN DE RIESGO.....	31
TABLA 8. METODOLOGÍAS PARA LA APRECIACIÓN DEL RIESGO.....	33
TABLA 9. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO.....	48
TABLA 10. DEPARTAMENTOS INVOLUCRADOS EN EL PROCESO DE PRODUCCIÓN.....	49
TABLA 11. FACTORES PARA ESTABLECER CONTEXTO INTERNO Y EXTERNO.....	51
TABLA 12. DEFINICIÓN DE CONTEXTO MEDIANTE FODA DE LA ORGANIZACIÓN.....	52
TABLA 13. PARTES INTERESADAS EN EL PROCESO PRODUCTIVO.....	53
TABLA 14. CONFORMACIÓN DEL COMITÉ DE RIESGOS.....	54
TABLA 15. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEVERIDAD.....	59
TABLA 16. CRITERIOS DE EVALUACIÓN PARA OCURRENCIA.....	59
TABLA 17. CRITERIOS DE DETECCIÓN.....	59
TABLA 18. DETERMINACIÓN DE NUMERO DE PROBABILIDAD DE RIESGO (NPR).....	60
TABLA 19. NIVEL DE RIESGO.....	60
TABLA 20. FORMATO BÁSICO DE AMEF.....	61
TABLA 21. AMEF DE PROCESO PRODUCTIVO.....	62
TABLA 22. RELACIÓN DE EVENTOS IDENTIFICADOS CON NIVEL DE RIESGO.....	74
TABLA 23. VALORACIÓN, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL RIESGO.....	77



Símbolos

°C	Grados Celsius.
% HR	Porcentaje de humedad relativa.
µm	Micrómetro.
h	Hora.

Abreviaturas

BPF	Buenas prácticas de fabricación.
IFA	Ingrediente farmacéutico activo.
API	Ingrediente farmacéutico activo (por sus siglas en inglés Active Pharmaceutical Ingredient).
PNO	Procedimientos normalizados de operación.
HEPA	Filtro de aire de alta eficiencia (por sus siglas en inglés, High Efficiency Particulate Air).
APFI	Agua para fabricación de inyectables.
HVAC	Sistema de aire acondicionado y calefacción (por sus siglas en inglés Heating Ventilation Air Conditioning).
BPAD	Buenas prácticas de almacenamiento y distribución.
BPD	Buenas prácticas de documentación.
BPL	Buenas prácticas de laboratorio.
ISO	Organización Internacional de Normalización (por sus siglas en inglés International Organization for Standardization).
SXO	Severidad por ocurrencia.
NPR	Número de probabilidad del riesgo.



Definiciones

Fármaco	Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.
Forma farmacéutica	La disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración.
Seguridad	La valoración del beneficio que produce un medicamento frente a sus posibles riesgos en un momento dado.
Medicamento Biotecnológico	Toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.
Área	Al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.
Contaminación	Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.
Contaminación cruzada	Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de un proceso o producto diferente.
Contaminante	A las impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, presentes en un insumo, producto intermedio y/o producto terminado.
Partículas viables	Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.
Calibración	Es la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.
Calificación	A la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requisitos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.
Validación	A la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación científicas de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, a lo largo del todo el ciclo de vida de un producto, cuya finalidad es demostrar la funcionalidad, consistencia y robustez de un proceso dado en cuanto a su capacidad para entregar un producto de calidad.



Capítulo 1. Justificación

La calidad de un producto farmacéutico es indispensable para su comercialización, ya que existe un grave riesgo para la salud si se presentan deficiencias, inclusive puede provocar la muerte del paciente.

Cuando el paciente o personal de la salud se encuentran con un medicamento defectuoso es difícil que detecten fallos en él, con el fin no exponer la salud del paciente durante el proceso de producción se tienen controles para evitar que lleguen medicamentos defectuosos, asegurando la calidad, seguridad y eficacia del medicamento en cada paso del proceso de producción.

Cualquier cambio o variación en el proceso de producción de un medicamento puede provocar un profundo efecto sobre la actividad biológica y seguridad del producto final. Por lo que es importante desarrollar herramientas que nos permitan mantener los cambios monitoreados o que se puedan tener acciones para atender los cambios de forma rápida y certera para generar el menor impacto en el control del proceso.

Con este fin se realiza el análisis y evaluación de riesgos tomando como guía los requisitos de la norma internacional ISO 31000:2018 aplicados en la producción de medicamentos biofarmacéuticos inyectables en una planta productiva, que ayudará a detectar, evaluar y disminuir el riesgo.

Con el análisis de riesgo se pretende brindar los beneficios de la norma internacional ISO 31000 para la planta productiva, estos beneficios son:

- Seguridad y confianza para los colaboradores, clientes y otros grupos de interés.
- Respuesta eficiente ante situaciones de emergencia al contar con acciones para posibles amenazas o riesgos.
- Fomentar una cultura de prevención.
- Mejora de los sistemas de gestión.
- Adecuada gestión de los riesgos.

La alta competencia en un ambiente globalizado, los múltiples beneficios antes mencionados y la opinión de los consumidores ha propiciado que esta norma haya ganado gran reconocimiento y aceptación internacional. Además, es la guía de referencia en lo relativo al riesgo para otros sistemas de gestión como por ejemplo ISO 9001, ISO14001 y ISO 45001, entre otros sistemas.

Objetivos

- Aplicar los conocimientos adquiridos durante el diplomado Sistemas integrados de gestión ISO 9001, ISO 14000 e ISO 45001.
- Apoyar al desarrollo de habilidades para el análisis de riesgos y cultura de la prevención de riesgos hacia una empresa.
- Plasmar los beneficios de aplicar la ISO 31000:2018 a través del análisis de riesgo para la organización.
- Desarrollar un modelo de gestión de riesgos

Hipótesis



Si se aplica la gestión de riesgos siguiendo los requisitos planteados en la norma internacional ISO 31000:2018, considerando las experiencias y conocimientos del proceso, entonces se logrará identificar, definir, priorizar y evaluar los riesgos para tomar decisiones más informadas y enfocadas a evitar exponer la salud de pacientes.

Planteamiento del problema

El presente trabajo se desarrolla con un ejemplo sobre la producción de medicamentos biofarmacéuticos inyectables en una planta productiva, cuya fabricación está integrado por dos etapas principales:

- Etapa de producción: que comprende el proceso de Lavado, Mezclado, Filtrado, Llenado aséptico y Revisado.
- Etapa de acondicionamiento: que comprende el proceso de etiquetado y acondicionamiento del producto.

Se plantea que la dirección de la planta productiva adopta a su gestión de riesgos los lineamientos de la norma ISO 31000:2018 para detectar los riesgos dentro de la etapa de producción con el fin de incrementar su competitividad y mejor control sobre el proceso. Además de considerar conveniente la adopción de esta norma al no tener interferencia con los sistemas de calidad que ya se encuentran implementados en la institución.



Capítulo 2. La industria farmacéutica

El sector farmacéutico se enfoca en la investigación, desarrollo, producción y comercialización de productos químicos o biofármacos utilizados para la prevención o el tratamiento de enfermedades.

El campo de la fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país está regulado por la NOM-059-SSA-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, esta norma tiene carácter obligatorio para todos los establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos.¹

Fabricación de medicamentos

La fabricación de medicamentos es el conjunto de operaciones interrelacionadas para elaborar un medicamento o sus intermediarios, donde están involucrados la recepción de insumos, transformación de insumos, liberación de productos y distribución del producto terminado.¹

La Norma NOM-059-SSA-2015 establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de medicamentos en todos los establecimientos dedicados a cualquiera de las etapas de fabricación, estos pueden ser fabricación de medicamento, laboratorios de calidad, almacenes de acondicionamiento, depósitos, distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.

En la Norma NOM-059-SSA-2015 indica la implementación de sistemas que garanticen la calidad de los medicamentos fabricados, se establecen los requisitos básicos a seguir en aspectos como la gestión de calidad, el personal involucrado en la elaboración y control de medicamentos, las áreas y el equipo utilizados, la documentación que se genera, la implementación de controles que comprueben la calidad de los productos, se menciona también los requisitos para la fabricación y análisis por terceros, se establecen los procedimientos de reclamación y retirada de productos y la necesidad de autoinspecciones periódicas que comprueben el cumplimiento normativo sobre la fabricación de medicamentos.

Buenas prácticas de fabricación (BPF)

Para asegurar la calidad y pureza de los fármacos existen las buenas prácticas de fabricación, que son el conjunto de lineamientos destinados a asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso. Las BPF constituyen lineamientos que aseguran que los productos se fabriquen de forma uniforme y controlada, mediante estos lineamientos se pretende dar a los productos calidad adecuada para las condiciones exigidas para su comercialización.²

La fabricación de fármacos incluye las operaciones que se realizan desde la recepción de los insumos, la producción, empaque, etiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución.²

¿Qué es un medicamento?

Como lo indica la NOM-001-SSA1-2020 un medicamento es:

“Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.”³

Un medicamento comercializado tiene que reunir tres características básicas: eficacia, seguridad y calidad. La eficacia se relaciona con la presencia de un principio activo provisto de acción farmacológica de intensidad adecuada y que se adecua a una forma farmacéutica, determina por su vía de administración. La seguridad está relacionada con la correcta dosificación del fármaco y la reducción al mínimo de sus efectos secundarios, y la calidad con la suma de todos los factores que contribuyen directa o indirectamente a su identidad, pureza, estabilidad, seguridad, eficacia y aceptabilidad.⁴

Los medicamentos se elaboran a partir de ingredientes farmacéuticos activos (IFA), estos son responsables de la acción farmacológica del medicamento, a los que normalmente se agregan excipientes



o sustancias inactivas. Esta mezcla entre IFA's y excipientes permiten obtener formas farmacéuticas que serán utilizadas por los pacientes.⁵

Los ingredientes farmacéuticos activos se pueden obtener por síntesis química, por extracción de productos naturales y por cultivo de sistemas biológicos, para después ser aislados y purificados.⁵ En la Tabla 1 se mencionan algunos ejemplos de ingredientes farmacéuticos activos.

TABLA 1. OBTENCIÓN DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS.⁵

Origen del API	Ejemplo
Extracción animales/plantas	Insulina, hormonas, enzimas
Síntesis química	Ácido acetilsalicílico
Cultivo células/microorganismos	Vacunas, antibióticos, proteínas.

Como lo indica la Norma NOM-059-SSA-2015, las formas farmacéuticas no acondicionadas en envases individuales son llamadas producto a granel, mientras que el medicamento es el producto terminado en su presentación final, esto es la forma farmacéutica contenida en su envase primario (envase que tiene contacto directo con el medicamento) resguardado en su envase secundario (envase que contiene y protege al envase primario).¹

Biofármaco

Los biofármacos ha revolucionado el tratamiento de numerosas enfermedades crónicas, como el caso de la diabetes, anemia, enfermedades neurológicas, artritis reumatoide y hepatitis B y C. A diferencia de los medicamentos tradicionales, que son obtenidos por síntesis química o por extracción de productos naturales, los medicamentos biotecnológicos son producidos por organismos vivos modificados genéticamente, estos pueden ser entidades vivientes, tales como células, bacterias, hongos, levaduras, tejidos de origen vegetal o animal, o bien derivados de estos.⁶

Otras características que diferencia a los biofármacos son su elevado peso y tamaño molecular, que son de estructura compleja y la inestabilidad física y química, posibles impurezas de difícil caracterización y por su actividad biológica condicionada por el proceso de producción. Los biofármacos incluyen proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores de material genético, fragmentos de anticuerpos, vacunas y otros.⁷

Como lo indica la NOM-EM-001-SSA1-2012, un Biofármaco es:

“Toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico.”⁸

Los biofármacos son muy lábiles, y por lo general, de administración parenteral. Si se toma oralmente se destruirían en las condiciones presentes en el estómago antes de llegar al torrente sanguíneo, además son termo sensibles y deben almacenarse dentro de rangos de temperatura específicos.⁶



Preparación de Inyectables

Para que el principio activo sea realmente activo, es preciso que sea “envuelto” en un excipiente, el excipiente es el conjunto de sustancias que acompañan al principio activo en la forma farmacéutica para favorecer la administración, la liberación y la absorción del fármaco.⁹

La administración idónea de un medicamento depende que el principio activo llegue a la zona del organismo donde es requerido, para que esto suceda el fármaco debe tener un tránsito específico por el organismo. La eficacia de un medicamento estará relacionada por la vía de administración y la formulación del fármaco.⁹

En general los fármacos utilizan dos rutas de administración:⁹

1. Ruta del canal alimenticio, conocido como administración enteral
2. Otras rutas, administración parenteral.

Aunque la vía de administración parenteral se refiere a todas las vías que sean diferentes a el canal alimenticio, como por ejemplo la vía tópica o mucosal, es frecuente designada a la administración directa al torrente circulatorio perforando las estructuras cutáneas o también conocidas a preparaciones inyectables parenteral.⁹

Los preparados parenterales son preparaciones estériles destinadas a su administración por inyección, perfusión o implantación en el cuerpo humano o animal.

Las preparaciones inyectables son soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, que contienen uno o más principios farmacéuticos activos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros excipientes en agua para inyección, en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí. Sus envasados son en recipientes adecuados como viales o ampollitas, cuyo contenido es destinado para introducirse al organismo parenteralmente, como por ejemplo de forma intravenosa, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intramuscular y epidural.⁴

Las ventajas y desventajas de las preparaciones de inyectables son variables, se mencionan algunas son:¹⁰

VENTAJAS

- Son de terapéutica inmediata,
- Tiene acción local,
- Se pueden aplicar a personas con otras vías imposibilitadas, por ejemplo, que estén inconscientes, fácil dosificación, permiten la administración de medicamentos por otras vías se degradan o no se absorben,
- No presentan reacciones adversas como náuseas o vómito.

DESVENTAJAS

- Riesgo de infección,
- Efecto doloroso en el área aplicada,
- Una vez que se ha inyectado el medicamento, es muy difícil revertir la acción.



Al ser una vía de administración invasiva se requiere que cumpla con los siguientes requerimientos, ver Tabla 2.

TABLA 2. REQUISITOS PARA MEDICAMENTOS INYECTABLES.⁴

Requisito	Descripción
Libre de partículas visibles	Debe tener ausencia de partículas en suspensión detectables óptimamente.
Neutralidad	Puesto que el pH de los líquidos del organismo se encuentra entre 7.3-7.4 es deseable respetar esta neutralidad.
Isotónico	Debe poseer una presión osmótica similar a los fluidos fisiológicos.
Esterilidad	Deben elaborarse con procedimientos que aseguren la esterilidad e impidan la introducción de contaminantes y el crecimiento de microorganismos.
Apirogénico	Debe estar exenta de pirógenos y endotoxinas bacterianas, exentas de toda sustancia que inyectada sea capaz de provocar un proceso febril.
Estable	Debe tener estabilidad en sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas

Los pirógenos son sustancias que una vez inyectadas por vía parental producen síntomas como fiebre, aceleración del pulso, vómitos y cuadros que pueden llegar incluso hasta la muerte. Están constituidos por lipopolisacáridos de la pared celular de las bacterias gram negativas, son moléculas de alto peso molecular que tiene a formar polímeros. Unas de sus características es que son sustancias solubles termoestables (resisten a la esterilización en autoclave) y filtrables en la mayoría de los filtros.¹¹

Conformación de un medicamento

La entrega de un medicamento eficiente a los pacientes no solo depende del producto en sí, sino también de otros componentes y formas de entrega que constituyen el producto final. Esto es lo que se aborda en la investigación de formulación. Se añaden al vial otras moléculas además de la proteína de interés para asegurar que la forma de administración del producto biológico sea estable durante muchos meses y que también pueda ser absorbida o administrada al paciente en su forma más activa. Tales formulaciones son complejas y también son objeto de propiedad intelectual, no divulgadas al público en absoluto o solo parcialmente.¹²

Un inyectable está formado por los siguientes componentes¹³

- Sustancia activa. Deben cumplir con idoneidad para el tratamiento, inocuidad, compatibilidad.
- Vehículo. Son aquellos líquidos que tiene la propiedad de disolver, suspender o emulsionar el principio activo incorporado a la preparación. No deben ser tóxicos ni irritantes. Agua para inyectables se utiliza para la elaborar estos inyectables, debe ser estéril, apirógena, transparente, inodora, incolora e insípida.
- Coadyuvantes. Colaboran en la preparación de la forma farmacéutica, pueden ser solubilizantes, antioxidantes, anestésicos locales, antisépticos, vasoconstrictores, isotonzantes, reguladores de pH.
- Recipientes. Deben ser transparentes, inertes, no permitir el paso de material del exterior al interior.

Elaboración de productos estériles

La fabricación de productos estériles está sujeta a requerimientos especiales, en orden para minimizar los riesgos de contaminación microbiológica, y de contaminación de partículas y pirógenos. Estos en gran medida depende de las herramientas y capacitación del personal involucrado. El aseguramiento de calidad es particularmente importante, en este tipo de fabricación, debe ser estrictamente seguido por métodos de preparación y procedimientos establecidos y validados.⁴



Para la elaboración de inyectables se requieren de esterilidad, este se puede conseguir con la esterilización del producto en su envase definitivo, es decir que recibe esterilización terminal, dentro de los métodos de esterilización aplicables a estos preparados están la acción del calor seco, por acción de calor húmedo, por acción de óxido de etileno y por filtración esterilizante, el método elegido estará relacionado con las características del producto.¹¹

La selección del proceso de esterilización específico a utilizar en cada caso, dependerá del tipo de material a esterilizar, su uso previsto, el efecto del método de esterilización sobre el producto y los costos de equipo y operación. En las industrias farmacéuticas y biotecnológicas se aplica diferentes métodos de esterilización a materiales, equipos y productos de diferente composición química y características físicas. A continuación, se presentan las más comunes.¹⁵

Calor seco

Se expone el material a un calor seco de forma gradual a temperaturas letales. Un ajuste estándar para un horno de aire caliente es al menos 160 °C por 2 h, 170°C por 1 h o 180°C por 30 min. Utiliza estufas y túneles de aire circulante. Se puede utilizar en artículos termoestables que se ven afectado negativamente por el vapor (por ejemplo, acero). Este método se usa para esterilizar material de vidrio (ampollas, viales, frascos).¹⁴

Procesos de deshidrogenación por calor seco

Los pirógenos son todas aquellas sustancias que pueden producir fiebre transitoria y, en el peor de los casos, la muerte por shock, cuando se introducen en el torrente sanguíneo. Las endotoxinas son fragmentos de las paredes celulares de las bacterias Gram- negativas que son tóxicas para los humanos y pueden inducir una actividad pirogénica severa (inductora de fiebre). Estos solo pueden ser destruidos mediante tratamientos de calor seco, realizados a temperaturas aún más **altas** y durante tiempos más prolongados que los utilizados para la esterilización por calor seco. Se puede llevar a cabo durante 60-90 minutos a 230°C o 30-69 minutos a 250°C. Claramente cualquier material que sufra la despirogenación también se esterilizará.¹⁵

Calor húmedo

Es más eficaz que el método por calor seco. Se realiza en autoclave, usan vapor calentado a 121 °C bajo presión durante 15 minutos. Se coloca el artículo en un cámara, se calienta mediante vapor inyectado hasta que el artículo alcanza un punto de ajuste a temperatura y tiempo. Casi todo el aire se elimina de la cámara. Después de la esterilización se deben enfriar antes de abrir la autoclave, permitiendo que los líquidos se evaporen bajo presión negativa mientras se enfría el contenido. Este método se usa para esterilizar el producto fabricado en el recipiente definitivo, excepto cuando los principios activos y material de acondicionamiento no resistan estas condiciones.¹⁴

Los equipos y suministros sometidos a esterilización por calor húmedo deben permitir la fácil penetración del vapor y el escape del aire. También deben poseer suficiente resistencia a la humedad para que no se rasguen ni revienten durante el proceso. Después de la esterilización, el envoltorio debe proporcionar una barrera bacteriana eficaz para que el equipo permanezca estéril durante un tiempo razonable hasta que se utilice. Además, el mantenimiento de la esterilidad depende de la cobertura completa del contenido del paquete. El papel Kraft de al menos 20 libras de peso se acepta con mayor frecuencia como el que mejor cumple como envoltorio desechable. Se pueden usar envolturas internas de papel pergamino que no suelten pelusa o envolturas reutilizables que no dejen pelusa como tejidos de nailon o dacrón.¹⁶

Óxido de etileno

Este tratamiento se realiza con gas de óxido de etileno mezclado con dióxido de carbono a temperaturas constantes de 30 y 60 °C, se puede trabajar a presión atmosférica o al vacío. Se utiliza para esterilizar una amplia gama de materiales compatibles, principalmente para elementos que son sensibles al



procesamiento con otros métodos. Tiene la ventaja de poder penetrar los materiales porosos y puede atravesar algunos materiales plásticos y películas.¹⁴

Filtración esterilizante

Se emplea para fluidos termolábiles y soluciones de proteínas en el procesamiento de medicamentos, utiliza filtros de membrana de ester de celulosa o polietersulfona, con tamaño de poro de 0.22 μm . Esta filtración eliminara de forma eficaz los microorganismos.¹⁴

La filtración estéril de líquidos encuentra aplicaciones importantes, especialmente en la fabricación biofarmacéutica, pero impone exigencias estrictas al elemento filtrante (método esterilización térmica para el filtro).¹⁵

Manipulación aséptica

Cuando la integridad o función del producto se puede ver afectada con la esterilización del envase definitivo, se realiza de forma aséptica en alguna o todas sus etapas, es una técnica que se usa a menudo para elaborar los productos. En estos casos se deben mantener la esterilidad y apirogenicidad usando materiales y productos estériles, así como un ambiente de trabajo controlado, tomando una serie de medidas adecuadas respecto al persona, vestuario, control del tránsito de materias primas e instrumental a lo largo de la cadena de producción.¹³

El termino aséptico se utilizará para indicar un proceso o condición controlados en los que el nivel de contaminación microbiana se reduce al grado en que los microorganismos pueden excluirse de un producto durante el procesamiento, describe un estado estéril.¹⁶

El ambiente estéril se consigue en salas estériles o en cabinas de flujo laminar, gracias al empleo de filtros absolutos o filtros HEPA que retiene todas las partículas de tamaño superior a los 0.22 μm garantizando de este modo la ausencia de microorganismos.¹³ El área diseñada para estar dentro de los límites preestablecidos en el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente es denominada como área aséptica. Las partículas viables son aquellas partículas que pueden reproducirse, mientras que las no viables no se pueden reproducir.¹

Además de utilizar los distintos métodos de esterilización, se recomienda tener precauciones a la hora de su elaboración:¹¹

- Control riguroso de las condiciones de trabajo.
- El nivel de contaminación microbiana de las materias primas, equipo y material utilizado debe ser mínimo antes de la esterilización.
- Controles de presencia de microorganismos en la materia prima.
- Validar los procesos de esterilización.

En la NOM-059-SSA-2015 se mencionan los siguientes requisitos para la manipulación aséptica:

- Las áreas deben contar con sistemas que eviten que dos puertas consecutivas sean abiertas simultáneamente, este sistema puede ser mediante una señal visual, auditiva y/o un sistema interlock, se debe demostrar el flujo de aire no representa un riesgo de contaminación, debe contar con una alarma que indique la falla del sistema de aire, indicadores de presión diferencial.
- Los vestidores para ingreso a áreas de procesamiento aséptico deben diseñarse como esclusas de aire y proporcionar separación física de las diferentes etapas de cambio. La etapa final de los vestidores, en condiciones estáticas, debe cumplir con la misma clasificación del área a la que conduce.
- Las condiciones de trabajo pueden ser condiciones dinámicas, cuando se realiza la operación con un número específico de personal, o con condiciones estáticas, la operación completa se realiza sin personal presente.



- En el proceso aséptico cada una de las operaciones unitarias involucradas deben validarse independientemente y confirmarse en conjunto.

Todo el proceso de producción deberá seguir los procedimientos normalizados de operación (PNO's), donde contenga las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación, y siempre bajo el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación (BPF).

Para el control de procesos estériles, la NOM-059-SSA-2015 menciona lo siguiente:

- Se debe contar con monitoreos microbiológicos de rutina y puntos de muestreo establecidos.
- Las operaciones de rutina se deben realizar con el mínimo de personal dentro del área aséptica, la supervisión de estas operaciones deberá ser en el exterior del área aséptica.
- La vestimenta debe ser de materiales que minimicen la contaminación por partículas y sea confortable.
- Por cada lote se deberá controlar la biocarga antes de la esterilización, con el fin de ayudar a la eficiencia del método de esterilización.
- Todas las soluciones deben ser filtradas para retener los microorganismos antes del llenado.
- Cuando se utilicen sistemas móviles de flujo laminar éstos deben ser calificados.
- El monitoreo de partículas debe realizarse durante todo el proceso aséptico, incluyendo el ensamble del equipo.

Condiciones en la operación

Todos los equipos y suministros introducidos en el aire de llenado aséptico deben ser estéril, habiendo venido directamente del proceso de esterilización, preferiblemente a través de autoclaves y hornos de dos extremos. Cuando esto no sea posible, los paquetes, las mangueras de los equipos y los suministros deben pasar a través de aberturas (puertos) de tamaño mínimo que puedan volverse a cerrarse rápidamente, en condiciones asépticas. El acceso de personal a las salas de llenado y preparación de compuestos asépticos es solo a través de una exclusiva de aire. El personal de áreas asépticas solo puede ingresar al área después de seguir procedimientos estrictos prescritos para quitarse la ropa, lavarse las manos y ponerse batas, overoles estériles, gorros, cubre zapatos, mascarilla, guantes y otros atuendos prescritos, una vez que hayan ingresado al área aséptica, no se les debe permitir entrar y salir del área. El personal que no desarrolla actividades en esta área no deberá ingresar.¹⁶

Desinfección de superficies

Los desinfectantes químicos en la industria farmacéutica están diseñados principalmente para reducir la población microbiana de modo que se pueda mantener la asepsia en un entorno limitado y controlado. La mayoría de los desinfectantes no destruyen las esporas durante un periodo de contacto razonable, solo se puede esperar que se elimine las formas vegetativas de los microorganismos, por lo tanto, no esterilizan una superficie. La eficacia de un desinfectante depende de la naturaleza de la superficie, la naturaleza y el grado de contaminación y la actividad microbicida del agente empleado. Las superficies lisas y duras son muchos más fáciles de desinfectar. La eficacia del agente dependerá del número de organismos presentes y de su sensibilidad al agente. Pueden ser desinfectantes comerciales, de combinación de compuestos fenólicos al 2% para pisos y paredes. Para evitar la oxidación se puede utilizar nitrito de sodio a las soluciones de amonio cuaternario.¹⁶

Control de las operaciones de fabricación

En la NOM-059-SSA-2015 contempla los controles que deberán cumplir las operaciones de fabricación para no poner en riesgo el producto, estas son:

- Las operaciones de fabricación se deben realizar por personal calificado y supervisado por personal que tenga la experiencia, conocimientos y formación académica que correspondan con la actividad que supervisa.



- Antes de comenzar con las operaciones de fabricación se debe verificar la limpieza de áreas y equipos, solo deberá estar presente el material requerido para la operación, y se deberá retirar presencia de material que no corresponda al proceso (insumos, productos o documentos).
- En cada etapa del proceso se deben proteger de contaminación microbiana o de otro tipo, a los productos y/o materiales.
- Se deben establecer controles que aseguren que los productos fabricados no contengan residuos de metales provenientes del proceso.
- Todos los materiales, contenedores, equipos y áreas utilizadas deben ser identificados con los datos del producto, el número de lote y la etapa de fabricación.
- La adición y el orden de los insumos durante la fabricación debe realizarse y verificarse de acuerdo con las instrucciones de fabricación.
- La realización de controles en proceso durante la producción no debe afectar al proceso ni poner en riesgo la calidad del producto y al personal.
- Deben existir procedimientos donde describan las acciones previstas en caso de exposición accidental o derrame de material biológico.
- Se deberán conservar muestras de productos intermedios y productos terminados para realizar las pruebas de control de calidad, estas deberán conservarse en condiciones que aseguren su adecuada integridad.

Sistema de Gestión de Calidad en la fabricación

El Sistema de Gestión de Calidad, representa el conjunto de medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada, con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. La Gestión de Calidad incorpora, por lo tanto, las normas de BPF, BPD, BPAD, BPL y los principios de la Gestión de Riesgos. Incluyendo el uso de las herramientas apropiadas.

Es responsabilidad de la Dirección General o alta dirección implementar y mantener el Sistema de Gestión de Calidad, determinando y proporcionando recursos apropiados (humanos, financieros, instalaciones y equipos adecuados) para mejorar continuamente su efectividad.

La fabricación de medicamentos se lleva a cabo siguiendo un Sistema de Gestión de Calidad soportado por una política de calidad y por un sistema de documentación que ha sido diseñado, planificado, implantado, mantenido y sometido a mejora continua, que permita que los productos sólo podrán ser comercializados o suministrados una vez que hayan sido liberados por la Unidad de Calidad con los atributos de calidad apropiados. Se aplica fundamentalmente en cuatro campos, así se controla la calidad dentro de la planta de fabricación, ver Figura 1. ¹¹

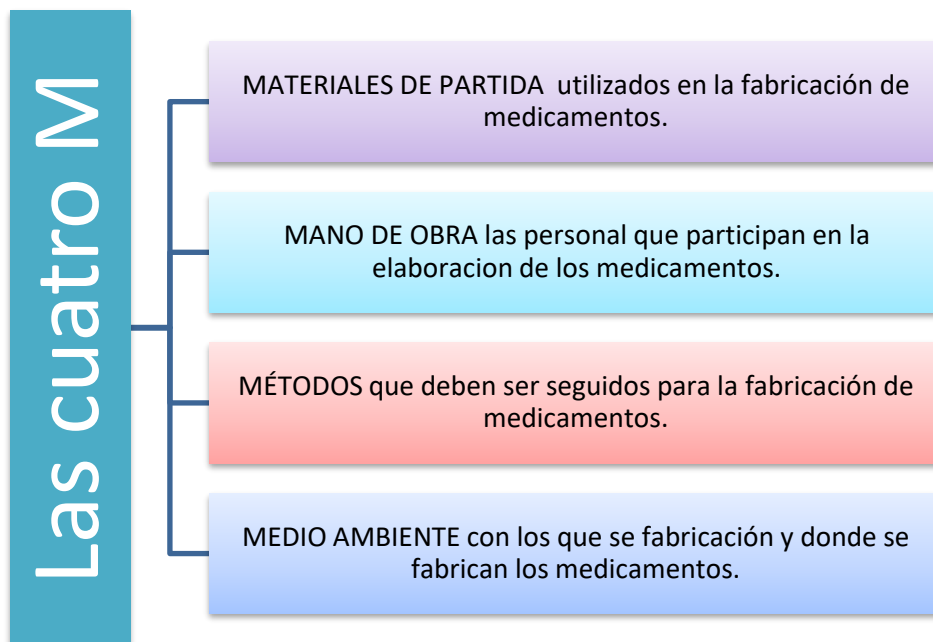


FIGURA 1. REGLA DE LAS 4 M DE LA CALIDAD.¹¹

Materiales de partida y de acondicionamiento

Son los componentes del producto terminado final (principio activo, excipientes) y materiales de acondicionamiento (primarios y secundarios). Todos estos deben recibirse de proveedores aprobados. En la recepción se comprueba que el material que se recibe corresponde con la orden de compra solicitada por el departamento de compras. Al material recibido pasa por un muestreo se toma una muestra representativa del material a analizar y debe hacerse en condiciones que no ponga en peligro la calidad del material, algunos materiales el muestreo se hace bajo flujo laminar. El material se almacena en cuarentena (física o informática) hasta que control de calidad lo apruebe y pueda pasar al almacén de aprobado.¹¹

Mano de obra

El personal es el elemento más importante para resguardar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos, por lo que es responsabilidad del fabricante contar con el número suficiente de personal calificado para llevar a cabo todas las actividades requeridas para la fabricación de medicamentos. Las condiciones para el personal son:¹

- El personal debe tener la cualificación adecuada y el conocimiento de sus responsabilidades, funciones y principios de BPF que apliquen a sus actividades.
- Para el personal debe existir una descripción del puesto de trabajo, donde se indicará su perfil, responsabilidades y actividades para cada puesto.
- Se debe contar con un organigrama donde se entienda las jerarquías de autoridad, este será autorizado y actualizado.
- Todo el personal de los diferentes departamentos de fabricación tendrá la formación y experiencia necesaria para desarrollar su puesto de trabajo.
- Se debe capacitar y entrenar constantemente al personal mediante programas anuales de entrenamiento desde su contratación, se deben guardar la documentación de la formación recibida.
- Se capacitará en temas de Gestión de Calidad, en bases de BPF, en las operaciones específicas del puesto, higiene, seguridad e indumentaria del personal que ingresa a las áreas de fabricación y control de calidad, incluye aquel personal que no participa directamente en la producción como son: personal de limpieza, mantenimiento y control de calidad.



- Para el personal que desarrolle actividades en zonas de riesgo de contaminación recibirá una formación específica.
- El personal que participa en cualquier aspecto de la fabricación con impacto en la calidad del producto debe contar con el perfil requerido y ser continuamente capacitado y calificado.
- Todo el personal se le hará revisiones periódicas de salud para comparar su estado de salud.
- El personal debe realizar una buena higiene personal y llevar una vestimenta adecuada y limpia a las actividades a realizar y que no comprometan la calidad del medicamento y resguarde su estado de salud.
- Los requisitos de indumentaria para cada área de fabricación, almacenes y control de calidad deben estar definidos por escrito.

Métodos

La documentación debe estar escrita claramente, de forma que evite toda ambigüedad, que permita poder seguir la historia de los lotes fabricados, que estén apegado a lo establecido y deben contar con controles adecuados. La documentación puede ser la siguiente:^{1 y 11}

- Especificaciones. Describen de forma detallada los requisitos que deben cumplir los productos o materiales. Tienen especificaciones autorizadas de materiales de partida, acondicionamiento, productos intermedios, granel y productos terminados, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.
- Orden maestra de producción. Establece todos los materiales de partida utilizados en un lote estándar de producto. Describe todas las operaciones de elaboración de un lote estándar de producto. Incluye la denominación genérica del producto y un código interno asignado, forma farmacéutica, concentración, tamaño de lote y rendimiento esperado con los límites de aceptación para cada etapa del proceso. Contiene las instrucciones para el despeje del área, verificación de condiciones de área y realización cada etapa del proceso deberá incluir los parámetros críticos y controles del proceso a realizar, la frecuencia y los límites de aceptación.
- Orden maestra de acondicionamiento. Incluye la representación gráfica del embalaje, instrucciones para realizar cada etapa del proceso, operación de los equipos, el despeje y verificación del área. Contiene los parámetros críticos y controles del proceso, incluyendo su frecuencia, límites y referencias cruzadas. Detalla las condiciones de almacenamiento para producto terminado y para su manejo.
- Instrucciones de acondicionamiento. Establece todas las operaciones de acondicionamiento de un lote estándar de producto terminado.
- Instrucciones de producción. Incluye el área en la que realiza cada etapa del proceso, los equipos que se utilizarán, método y referencias cruzadas para la preparación de equipos (limpieza, armado, calibración, etc.)
- Expediente de fabricación de producto. Recoge la historia de cada lote de producto, incluyendo toda la información relevante que pueda afectar a la calidad del producto, como por ejemplo desviaciones. Debe conservarse un protocolo de producto para cada lote. Contiene las instrucciones y ordenes de producción y acondicionamiento con los registros de actividades. Incluye el número de lote y cantidades para producto terminado, materiales incluidos en la fórmula y materiales de acondicionamiento. Registros sobre responsables de realización de actividades y supervisión, controles de proceso y sus resultados obtenidos, rendimientos obtenidos durante las distintas etapas y firma del Responsable Sanitario que certifique el cumplimiento de BPF.
- Procedimientos. Indican la forma de realizar ciertas operaciones necesarias para garantizar la calidad de un producto, tales como vestimenta, limpieza, muestreo. Todos los aspectos que componen la fabricación de un producto deben estar determinados en procedimientos normalizados de operación, PNO, de tal forma que garanticen la calidad final del producto.
- Registros. Se deben realizar de forma legible, clara e indeleble y se deben realizar al momento de la actividad respetando el orden cronológico.



El Responsable Sanitario debe autorizar los documentos maestros que garanticen el cumplimiento de BPF y los documentos básicos del Sistema de Gestión de Calidad.

Estos documentos deben diseñarse prepararse, revisarse y distribuirse adecuadamente. Deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Se deben revisar periódicamente y mantenerse actualizados. Los documentos deberán cumplir con los requisitos planteados en las Buenas prácticas de documentación (BPD).¹

Medio ambiente

Las instalaciones y equipos no representarán un riesgo a la seguridad, eficacia e integridad del producto, cumplirán con las siguientes condiciones: ¹

- Su disposición y diseño deben estar encaminados a minimizar riesgos de errores, permitir una instalación, limpieza y mantenimiento efectivo en condiciones que permita su correcta operación y evitar la contaminación cruzada.
- Las áreas deben estar separadas para cada uno de los procesos de fabricación, esto incluye al pesado de materias primas hasta el almacenamiento de producto terminado.
- Las actividades de mantenimiento seguirán un programa a fin de que las operaciones de reparación y mantenimiento no representen un riesgo a la operación y a la calidad del producto.
- Deben ser de materiales que permitan la limpieza y eviten las acumulaciones de polvo, insectos, plagas o cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos. En el área de producción deben tener acabado sanitario.
- Tendrán suficiente separación entre distintas actividades para impedir la mezcla y contaminación cruzada, así como la confusión de operaciones.
- Las instalaciones deben estar convenientemente alumbradas, ventiladas, con temperatura y humedad controlada, deben permitir el flujo de materiales y personal para un trabajo eficiente, una comunicación y supervisión efectiva, no deben representar un riesgo a la calidad del producto, la integridad y funcionamiento del personal y los equipos.
- Las zonas de producción deben estar aisladas del exterior.
- Las tuberías deben estar identificadas, de acuerdo con el código de la NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías, y en los casos en que aplique la dirección del flujo.
- Las tuberías por las que se transfieran materias primas, productos intermedios o a granel, deben ser de un material inerte no contaminante y éstas deben estar identificadas.
- La limpieza y mantenimiento y operaciones de las áreas, equipos, accesorios y tuberías deben realizarse de acuerdo con los procedimientos.
- Las áreas, equipos de fabricación y sistemas críticos que impacten directamente en la calidad del producto deben ser calificados y validados.
- El equipo de medición deberá calibrarse a intervalos definidos según métodos adecuados, se deberá conservar las pruebas. Todo equipo será revisado periódicamente para su mantenimiento según el plan preestablecido.
- Contar con sistemas alternos de suministro de energía, para las operaciones críticas del proceso y para el procesamiento aséptico. ¹

Caracterizas de las áreas de fabricación

La fabricación de medicamentos se deberá desarrollar en áreas que cumplan los requisitos expresados en la NOM-059-SSA-2015, en esta normal clasifica las áreas según las actividades a realizar, considerando el número máximo permitido de partículas totales, partículas visibles, presión diferencial y flujo de aire y cambios de aire por hora. En la Tabla 3 se observa la clasificación de las áreas de fabricación según sus actividades a realizar y los requisitos de temperatura y humedad con los que debe cumplir.

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE ÁREAS DE FABRICACIÓN.¹

Clasificación	Ejemplos de procesos	Temperatura y humedad
Clase A (ISO-Class 5)	Llenado aséptico. Operaciones asépticas. Muestreo, pesado y surtido de insumos estériles. Las cabinas de flujo laminar deben proporcionar velocidad homogénea del aire en el punto de trabajo.	15 °C a 25 °C 30 a 65% HR
Clase B	Entorno de Clase A para productos estériles que no llevan esterilización terminal. Esclusa a cuartos de llenado. Cuartos vestidores para áreas clase A.	15 °C a 25 °C 30 a 65% HR
Clase C (ISO-Class 7)	Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos de sistema contenedor cierre. Almacenamiento para formas farmacéuticas estériles.	15 °C a 25 °C 30 a 65% HR
Clase D (ISO-Class 8)	Entorno de clase C. Cuartos aisladores y de refrigeración (localizadas en áreas de producción). Preparación de envase primario de formas farmacéuticas no estériles. Muestreo, pesado y surtido de insumo no estériles.	15 °C a 25 °C 30 a 65% HR
ISO Clase 9	Acondicionamiento secundario	15 °C a 25 °C

Las zonas de fabricación de inyectables deben mantenerse con un grado adecuado de limpieza, con acceso tanto para personal como material y equipo a través de esclusas. El entorno de cada operación de fabricación debe ser tal que minimice los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto.¹¹

Las áreas designadas para la fabricación de medicamentos deben contar con acabados sanitarios, que eviten la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.¹

Sistemas críticos / servicios

Los sistemas críticos son parte esencial para la fabricación de medicamentos, impactan al proceso de forma directa. Las áreas, equipos de fabricación y procesos deben contar con los sistemas críticos requeridos tales como: sistema de agua (agua para fabricación de inyectables), sistema HVAC (Heating Ventilation Air Conditioning) y Sistema de vapor limpio (libre de pirógenos), entre otros.¹

Las conducciones de cada uno de ellos deben estar rotuladas e identificadas, incluso con la dirección de flujo. Todos estos servicios deben ser suministrados con una calidad especificada según el uso que se va a hacer de ellos.¹¹ Por requerimiento normativo y para control del proceso todos los servicios deben ser regularmente mantenidos y controlados, la instalación y mantenimiento debe evitar ser una fuente de contaminación para el producto.

Sistema de agua

Su objetivo es purificar el agua para uso farmacéutico para remover los diferentes compuestos y/o contaminantes presentes. Se obtiene un agua altamente purificada, de alta calidad biológica, que es requerida para la preparación de inyectables. Se incluyen control microbiológico y seguimiento de conductividad. Se conserva y distribuye en condiciones diseñadas para impedir el crecimiento de microorganismos y evitar cualquier contaminación. El agua esterilizada para inyectables también es



utilizada para disolver o diluir sustancias o preparaciones para administración parental y para el lavado de materiales.¹¹

Sistema HVAC.

Los contaminantes principales en el aire ambiental son clasificados en partículas visibles, microorganismos y partículas totales, presencia de vapor de agua o de otras sustancias extrañas. El aire de proceso se va a clasificar de acuerdo con el grado de limpieza que tenga, y se mide por el contenido de partículas no viables por unidad de volumen o por placa.¹⁷

El sistema controla partículas en el aire, polvo y microorganismos, mediante la filtración de aire utilizando filtros de partículas de alta eficiencia (HEPA). Mantiene la presión del cuarto, mantiene bajo presurización positiva las áreas para reducir la posibilidad de contaminación en el aire a través de puertas u otras aberturas. Mantiene la temperatura, ya que puede afectar a la producción directa o indirecta en el crecimiento microbiano. Controla la humedad relativa, ya que la humedad puede afectar la eficacia y estabilidad de los medicamentos.

El sistema HVAC debe estar diseñado y conformado de acuerdo con las consideraciones mínimas establecidas en la FEUM de forma que le permita cumplir con la clasificación del área requerida, diseñado, construido y mantenido para minimizar los riesgos de contaminación cruzada entre las diferentes áreas de fabricación.¹

Sistema de vapor limpio

Se utiliza para proporcionar el vapor usado en procesos de esterilización de equipos, instrumentos y materiales, o en procesos y equipos donde puede entrar en contacto directo con el producto, para la generación de vapor deberá usarse agua para fabricación de inyectables.

Almacenamiento

El contar con BPAD asiste a los distribuidores en la realización de sus actividades, previene que medicamentos falsificados ingresen en la cadena de suministro, asegura el control de la cadena de distribución y mantiene la calidad e integridad de los medicamentos. Los almacenes para la fabricación de medicamentos pueden ser de depósito y distribución.¹

- Los distribuidores deben contar con edificios, instalaciones y equipos adecuados y suficientes para asegurar el almacenamiento y distribución adecuado de los medicamentos.
- Las instalaciones deben estar limpias, libres de polvo, secas y mantenidas dentro de los límites aceptables de temperatura y humedad conforme a las condiciones autorizadas en los marbetes de los medicamentos.
- Las instalaciones deben ser seguras, estructuralmente firmes y de capacidad suficiente para permitir el almacenamiento. Deben contar con la iluminación y ventilación necesaria llevarse a cabo con precisión y seguridad las operaciones.
- Debe impedirse el acceso no autorizado a las áreas restringidas, mediante un control adecuado.
- Debe existir un procedimiento para la limpieza que incluya contar con un programa, instrucciones y registros de limpieza.
- Debe contar con medidas que controlen y eviten la entrada de insectos, roedores u otra fauna nociva, deberá tener un programa preventivo para control de plagas.
- Los instrumentos utilizados para monitoreo el medio ambiente donde se almacenan los medicamentos debe calibrarse a intervalos definidos.

Especificaciones para insumos

Los insumos son las materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y productos que se reciben en planta. Es necesario que los métodos de control de calidad proporcionen garantías suficientes para que cualquier unidad de producto, dentro de un lote, cumpla con las pruebas y criterios de aceptación correspondientes. Las estrategias de control para garantizar la calidad final del producto deben ser una combinación de medidas de prevención y de inspección, de manera que los potenciales defectos en el producto final se minimicen.⁴

En los sitios de fabricación se utilizan especificaciones internas para los insumos y los productos obtenidos en los procesos con el fin evitar la liberación de productos defectuosos, que cumplan el límite de lo establecido o permitido. Estas especificaciones contienen criterios que deben cumplir las materias primas y productos sobre sus características para cumplir con los límites permisibles para su uso o liberación, En la tabla Tabla 4 se mencionan algunos criterios que comúnmente se utilizan.⁴

TABLA 4. CRITERIOS PARA INSUMOS Y PRODUCTOS.⁴

Materias primas	Productos
<ul style="list-style-type: none">• Propiedades fisicoquímicas (pH)	<ul style="list-style-type: none">• Uniformidad de dosificación
<ul style="list-style-type: none">• Límites microbianos	<ul style="list-style-type: none">• pH
<ul style="list-style-type: none">• Sustancias ópticamente activas	<ul style="list-style-type: none">• Esterilidad
<ul style="list-style-type: none">• Formas de estado sólido	<ul style="list-style-type: none">• Ausencia de Pirógenos y endotoxinas
<ul style="list-style-type: none">• Contenido de humedad	<ul style="list-style-type: none">• Partículas en suspensión visibles
<ul style="list-style-type: none">• Límites de impurezas inorgánicas	<ul style="list-style-type: none">• Tamaño de partícula
	<ul style="list-style-type: none">• Osmolaridad
	<ul style="list-style-type: none">• Sellado de envases
	<ul style="list-style-type: none">• Densidad
	<ul style="list-style-type: none">• Coloración

Los requisitos de identidad, pureza, actividad y estabilidad del producto están estrechamente relacionados con la tecnología de proceso empleada y las características fisicoquímicas y biológicas de un principio activo específico, debiendo tener en cuenta el uso previsto para el producto.⁶

Material de acondicionamiento primario

Los recipientes utilizados en el acondicionamiento deben tener un diseño adaptado a la forma de administración y a la dosificación de este, estos deben ser elaborados con materiales suficientemente transparentes para permitir comprobar el aspecto del contenido y cuya naturaleza no permita la difusión ni la introducción de contaminantes.⁴

Envase

La elección de un envase depende de las características fisicoquímicas del producto a envasar, la forma farmacéutica, la vía de administración y aspectos comerciales. Un envase, en términos de uso farmacéutico, es un dispositivo para contener un producto y que está en contacto directo con el producto que posee un cierre y está diseñado para permitir la extracción adecuada del contenido según su uso. Se distinguen según uso:¹¹

- Envase unidosis. Contiene una cantidad necesario para una sola ocasión.
- Envase multidosis. Posee la cantidad de preparación suficiente para dos o más dosis.

Los envases también se distinguen según su tipo de cierre.¹¹



- Envase bien cerrado. Protege de materia extrañas sólidas y líquidas, evita la pérdida de contenido.
- Envase hermético. Es impermeable a los sólidos, líquidos y gases.
- Envase sellado. Es un envase cerrado por fusión del material.
- Envase inviolable. Es un envase cerrado provisto de un dispositivo especial que revela inequívocamente si ha sido abierto.

Pueden emplearse recipientes como ampollitas, viales, frascos y jeringas precargadas, en vidrio o plástico. Los materiales para utilizar deben reunir una serie de requisitos: ⁴

- Resistencia mecánica y térmica.
- Impermeables a los componentes de la formulación.
- Aislar el contenido de todos los factores externos (aire, humedad y en caso de ser necesario radiaciones luminosas) para preservar su esterilidad y estabilidad.
- Inerte al contenido.
- Económico, inocuo y no tóxico.
- Debe adaptarse a la manipulación del envase.

Envases de vidrio para uso farmacéutico. Son para preparaciones líquidas y polvos de uso parenteral pueden utilizarse vidrio incoloro, transparente en el espacio visible, los envases de vidrio más habituales son las ampollitas de vidrio y viales, el vidrio de los envases no debe afectar a la estabilidad de la preparación o que presente un riesgo de toxicidad. ¹¹

La inercia de los envases de vidrio para uso farmacéutico se expresa por la resistencia ofrecida a la liberación de sustancias minerales solubles en el agua. Se puede evaluar aplicando la resistencia hidrolítica, según su resistencia hidrolítica pueden ser de tres tipos: ¹¹

- Tipo I. Vidrio neutro, compuesto por vidrio borosilicatado que contiene óxido de boro, óxido de aluminio, óxido alcalinos y/o alcalinotérreos. Debido a su composición, posee una fuerte resistencia térmica e hidrolítica. Recomendado para la mayor parte de las preparaciones, sean o no para uso parenteral.
- Tipo II. Vidrio sódico-cálcico-silícico, compuesto por un vidrio silicatado que contiene óxidos de metales alcalinos, principalmente óxido de sodio, y óxidos de metales alcalinotérreos, principalmente óxido de calcio tratado con su superficie interior para mejorar su resistencia hidrolítica. Para la mayor parte de las preparaciones acuosas ácidas y neutras, sean o no sean de uso parenteral.
- Tipo III. Vidrio sódico-cálcico-silícico sin tratamiento interior, con una resistencia hidrolítica menor que la de los otros dos tipos. Para preparaciones no ácidas para uso parenteral, polvos para uso parenteral (excepto liofilizados) y preparaciones para uso parenteral.

Cierres

Los cierres deben asegurar la hermeticidad, impedir la introducción de contaminantes y permitir la retirada del contenido sin necesidad de quitarlos. ⁴

Los cierres sirven como elemento de seguridad, el cerrado se puede efectuar mediante: ¹¹

- Compresión física. Tapones con agentes desecantes que cierran a presión.
- Sellado por calor. Se trata de termosellado, sistema en que deben controlarse una serie de factores: temperatura, presiones, tiempo, periodo de refrigeración.

Las cualidades que hay que tener en cuenta a la hora de elegir un cierre son: ¹¹

- Resistencia y compatibilidad con el contenido.



- Prevención de intercambio con el exterior hasta el nivel permitido
- Aptitud para ser acoplado a en las cadenas automatizadas de velocidad de producción industrial.
- Facilitar la salida del producto, su dosificación y administración
- Ofrecer resistencia a la apertura por los niños.

Los cierres de goma deben ser los suficientemente elásticos para proporcionar un ajuste perfecto entre cuello y el borde del recipiente de vidrio. También deben retroceder para cerrar el orificio hecho por la aguja inmediatamente después de la extracción. ¹⁶

Como lo mencionan Lachman y lozano los cierres elastomericos se utilizan para elaborar tapones de viales o cierres de cartuchos inyectable. Están compuestos por sustancias base a las que se añaden aditivos para modificar sus características:

- Elastomeros base: Caucho natural, sintéticos y de silicona. Antes de su uso son sometidos a vulcanización para disminuir su plasticidad y aumentar su elasticidad, es sometido a presión y temperaturas elevadas.
- Aditivos. Aceleradores de la vulcanización, antioxidantes para prevenir el ataque del oxígeno, sustancia de carga (polvos inertes), plastificantes y colorantes. se pueden utilizar compuestos orgánicos activos como el 2-mercaptobenzotiazol.
- Vulcanizadores, generalmente azufre, oxido de zinc.
- Rellenos de negro de carbón o piedra caliza.

Requerimientos legales

Buenas prácticas de fabricación

- NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA-2013. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013 Buenas prácticas de fabricación de fármacos.
- Reglamento de insumos para la salud (RIS).
- Ley general de la salud (LGS).

Seguridad y salud

- NORMA Oficial Mexicana NOM-002-STPS-2010. Condiciones de seguridad-Prevención, protección y combate de incendios en os centros de trabajo.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-004-STPS-1999. Sistema de protección y dispositivos de seguridad de la maquinaria y equipo que se utilice en los centros de trabajo.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-005-STPS-1998. Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-026 -STPS-2008. Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías.

AMBIENTALES



- NORMA Oficial Mexicana NOM-002-SEMARNAT-1996. Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de agua residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005. Que establece la lista de sustancias sujetas a reporte para el registro de emisiones y transferencia de contaminantes.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-085-SEMARNAT-2011. Contaminación atmosférica- Niveles máximos permisibles de emisión de los equipos de combustión de calentamiento indirecto y su medición.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002. Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológicos infecciosos. Clasificación y especificaciones de manejo.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-081-SEMARNAT-1994. Que establece los límites máximos permisibles de emisión de ruido de las fuentes fijas y su método de medición.

Seguridad en el trabajo

- NORMA Oficial Mexicana NOM-011-STPS-2001 Condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se genere ruido.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-017-STPS-2008 Equipo de protección personal-Selección, uso y manejo en los centros de trabajo.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-018-STPS-2015 Sistema armonizado para la identificación y comunicación de peligros y riesgos por sustancias químicas peligrosas en los centros de trabajo.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-019-STPS-2011 Constitución, integración, organización y funcionamiento de las comisiones de seguridad e higiene.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-025-STPS-2008 Condiciones de iluminación en los centros de trabajo.



Capítulo 3. Gestión de riesgos

En norma NOM-059-SSA-2015

En la norma oficial mexicana contempla la gestión de riesgos de calidad como un proceso sistemático para valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos a la calidad de los medicamentos a través de su ciclo de vida.

Se indica que la empresa contara con un Sistema de Gestión de Riesgos de Calidad que asegure de forma científica y sistemática las acciones para identificar, mitigar y controlar las fallas potenciales en los sistemas, operaciones y procesos que afecten la calidad de los productos.

Por cumplimiento normativo la metodología para el Análisis de Riesgo en los sistemas, las operaciones y los procesos deberán estar sustentados en herramientas de análisis comprobadas que aseguren la gestión efectiva y lógica de las prioridades y estrategias para la gestión de riesgos de calidad.

Debe existir un conjunto de procedimientos que evidencie la implementación, capacitación y calificación del personal encargado del Sistema de Gestión de Riesgos de Calidad y su aplicación.

Las valoraciones de riesgo realizados deberán ser documentados de forma tal que sean la base para la elaboración del Plan Maestro de Validación, así como la evidencia técnica para las desviaciones y cambios críticos de sistemas, operaciones y procesos y ser el soporte de evaluación de Acciones Preventivas y Correctivas.

Deberá existir un método eficiente de comunicación que asegure que el análisis y acciones documentadas en la Metodología de Riesgo es del conocimiento de la organización como parte del Sistema de Gestión de Calidad.

Se debe establecer la verificación continua del resultado del proceso de Gestión de Riesgos de Calidad que garanticen su vigencia y la robustez del Sistema de Gestión de Calidad.

Norma ISO 31000:2018 Gestión del riesgo

La Organización Internacional de Normalización (por sus siglas en inglés, ISO) es una federación mundial integrada por miembros de ISO, donde coordinan la elaboración y revisión de las normas donde se encuentran los diferentes estándares para asegurar la calidad, donde colaboran los comités técnicos de ISO y las organizaciones internacionales públicas y privadas.¹⁸

Las organizaciones de todos los tipos y tamaños se enfrentan a una variedad de riesgos que pueden afectar a sus objetivos, estos se pueden reflejar en términos sociales, ambientales, tecnológicos, de seguridad, comerciales, y financieros, y pueden tener impactos sociales, culturales, políticos y de reputación.¹⁹

La norma ISO 31000:2018 Gestión del riesgo proporciona las directrices para gestionar el riesgo en las organizaciones, es de carácter general, por lo que proporciona las directrices para tener un mayor control de sus riesgos para lograr sus objetivos, mediante la creación y protección del valor, toma decisiones más informadas y mejorando el desempeño, sin distinguir la industria o sector al que pertenezca la organización.

Es la guía de referencia en lo relativo al riesgo para otros sistemas de gestión como por ejemplo ISO 9001, ISO14001 y ISO 45001, entre otros sistemas. Esta norma no es certificable pero su implementación conlleva a una serie de beneficio para las organizaciones, tales como:

- Comprender el riesgo y su impacto sobre los objetivos.
- Proporciona información a las personas para tomar decisiones.
- Ayuda a establecer prioridades.



- Seguridad y confianza para las partes interesadas.
- Eficacia para situaciones de emergencia o imprevistas.
- Acciones para posibles amenazas o riesgos.
- Credibilidad y prestigio.
- Competitividad.
- Adecuada gestión de los riesgos.
- Fomentar la cultura de prevención de incidentes.
- Mejora de los sistemas de gestión.

En esta norma incluye la aplicación de métodos para:¹⁹

- Comunicar y consultar a lo largo del proceso.
- Establecer el contexto para la identificación, análisis, evaluación, tratamiento de riesgo.
- Realizar el seguimiento y revisar el riesgo.
- Informar y registrar los resultados de manera apropiada.

La alta competencia en un ambiente globalizado, los múltiples beneficios antes discutidos y la opinión de los consumidores ha propiciado que esta norma haya ganado gran reconocimiento y aceptación internacional.

El riesgo en términos de esta norma se entiende como el efecto de la incertidumbre sobre los objetivos, el efecto puede ser positivo o negativo o ambos y puede resultar, abordar o crear oportunidades o amenazas. A las actividades coordinadas para dirigir y controlar las situaciones de riesgo se le denomina Gestión de Riesgo.

La apreciación del riesgo nos ayudara a identificar la manera en que los objetivos pueden resultar afectados, nos permitirá tener en cuenta las respuestas a las siguientes preguntas:

- ¿Qué puede suceder y por qué?
- ¿Cuáles son las consecuencias?
- ¿Cuál es la probabilidad de su ocurrencia futura?
- ¿Existen factores que mitiguen o reduzcan las consecuencias?

La norma ISO 31000:2018 está estructurada por 6 capítulos, esos son:

1. Objeto y campo de aplicación
2. Referencias normativas
3. Términos y definiciones
4. Principios
5. Marco de referencia
6. Proceso

La gestión de riesgos se desarrollará en los capítulos 4, 5 y 6 de la norma, estos son el capítulo 4. Principios, donde se abordarán las directrices del sistema, capítulo 5. Marco de referencia donde se conocerá la estructura que sustenta la gestión y el proceso hace referencia a la metodología para dar tratamiento de los riesgos. Ver Figura 2. Estos componentes podrían existir previamente en toda o parte de la organización, sin embargo, podría ser necesario adaptarlos o mejorarlos para que la gestión del riesgo sea eficiente, eficaz y coherente.

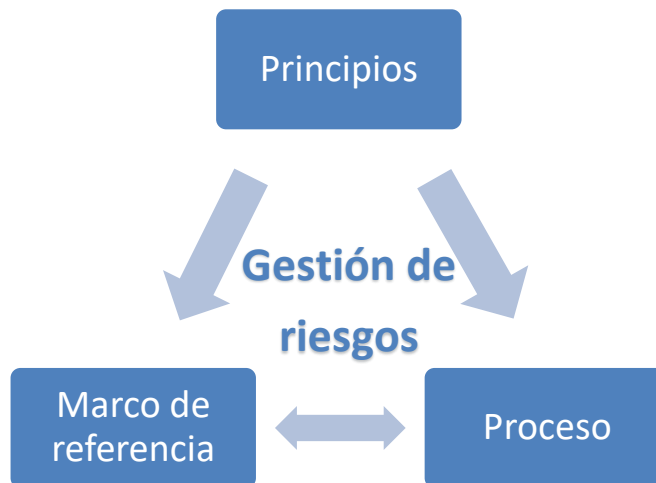


FIGURA 2. BASES DE LA GESTIÓN DE RIESGOS, ISO 31000;2018.

Principios

Los principios que caracterizan la gestión de riesgo deben ser comunicados para explicar su valor, intensidad y propósito. Estos se deben considerar al establecer el marco de referencia y los procesos para gestionar los efectos de la incertidumbre sobre los objetivos. La gestión de riesgos eficaz y eficiente se basa en los principios explicados en Tabla 5.

TABLA 5. PRINCIPIOS DE LA GESTIÓN DE RIESGO

Principio	Descripción
Integrada	La gestión del riesgo es parte integral de todas las actividades de la organización y de la toma de decisiones, se integrará en la estructura, las operaciones y los procesos de la organización
Estructurada y exhaustiva	Es el enfoque para obtener resultados coherentes y comparables. Debe contar con su propia estructura.
Adaptada	Es adaptan a los contextos externo e interno de la organización relacionados con sus objetivos.
Inclusiva	Promueve la participación apropiada de las partes interesadas para considerar su conocimiento, puntos de vista y percepciones.
Dinámica	Anticipa, detecta y reconoce a los riesgos que pueden aparecer o modificarse con los cambios del contexto (interno y externo) de la organización, para responder de manera apropiada y oportuna.
Mejor información disponible	Es información histórica y actualizada, cubriendo las expectativas. La información debería ser oportuna, clara y disponible para las partes interesadas.
Factores humanos y culturales	El comportamiento humano y la cultura influyen considerablemente en todos los aspectos de la gestión del riesgo en todos los niveles y etapas.
Mejora continua	Se da mediante aprendizaje y experiencia. Debe mostrar mejora en el tiempo, en eficacia y eficiencia.



Marco de referencia

El marco de referencia ayuda a integrar la gestión de riesgo en todas las actividades y funciones significativas de la organización. El éxito de la gestión se verá relacionada con la integración que tenga con la gobernanza de la organización, para esto requiere del apoyo y participación de las partes interesadas y la alta dirección. Se entiende parte interesada a las personas u organizaciones que pueden verse afectada o afectar por una decisión o actividad.

El marco de referencia implica integrar, diseñar, implementar, valorar y mejorar la gestión del riesgo a lo largo de toda la organización, la alta dirección debe demostrar su compromiso con la gestión del riesgo a través del liderazgo.

Liderazgo

La alta dirección en la medida de lo posible debe asegurar que la gestión de riesgo este integrada a todas actividades de la organización, deberá implementar todos los componentes del marco de referencia, definir y publicar una política que establezca una línea de acción del riesgo, asignar los recursos necesarios, autoridades, responsabilidades y obligaciones de rendir cuentas dentro de la organización.

Esto ayudara a comunicar el valor de la gestión de riesgo a la organización y a las partes interesadas, promover el seguimiento sistemático del riesgo y asegurar que el marco de referencia de la gestión permanezca apropiado al contexto de la organización.

Integración

Se debe comprender las estructuras y el contexto de la organización, ya que el riesgo será gestionado en cada parte de las estructuras de la organización, la integración del riesgo es responsabilidad de todos los miembros de la organización.

Es un proceso dinámico e iterativo, se deberá adaptar a las necesidades y a la cultura de la organización. La gestión del riesgo debería ser una parte de, y no estar separada del propósito, la gobernanza, el liderazgo y compromiso, la estrategia, los objetivos y las operaciones de la organización.

Diseño

En este punto se considerarán los factores que involucran la gestión de riesgo de la organización, se comprenderán los factores internos y externos que podrían tener algún impacto a los resultados, se considera el compromiso para llevar a cabo la gestión y las responsabilidades que se deben asignar. Se contemplan los recursos que serán necesarios para su implementación y funcionamiento. Teniendo en cada una de las etapas la comunicación y consulta para con el fin de que lleve a mejoras del sistema, ver Tabla 6.

TABLA 6. DISEÑO DE GESTIÓN DE RIESGOS.¹⁸

Elementos de diseño	Descripción
Contexto	<p>Para establecer el contexto externo se deberá familiarizarán con el entorno de la organización donde funciona incluyendo los factores culturales, políticos, legales, reglamentarios, económicos y del entorno que tengan un impacto en los objetivos de la organización.</p> <p>Establecer el contexto interno implican la comprensión de las capacidades de la organización en términos de recursos y conocimientos, comprensión de las partes interesadas internas. Conocimiento de los objetivos, las políticas y los procesos la organización.</p>
Articulación del compromiso	<p>La alta dirección debe demostrar compromiso continuo y comunicarlo dentro de la organización y las partes interesadas, mediante una política, una declaración y otras formas para expresar claramente los objetivos y el compromiso de la organización con la gestión de riesgos.</p>
Asignación de roles y responsabilidades	<p>Deberá asegurarse de que las autoridades, las responsabilidades y la obligación de rendir cuentas se asignen y comuniquen a todos los niveles de la organización.</p>
Asignación de recursos	<p>Disponibilidad de recursos por parte de la alta dirección y los órganos de supervisión pueden incluir las personas, los procesos, los métodos, las herramientas necesarias, los documentos para procesos y procedimientos.</p>
Comunicación y consulta	<p>La comunicación implica compartir información con el público objetivo. La consulta además implica que los participantes proporcionen retroalimentación con la expectativa de que ésta contribuya y de forma a las decisiones u otras actividades. El resultado de estos métodos debería reflejar las expectativas de las partes interesadas, cuando sea pertinente, deberán ser oportunas y asegurar que se recopile información pertinente.</p>

Implementación

Se desarrolla un plan que incluya plazos y recursos designados, se deberá identificar apropiadamente donde, cuando, como y quien toma diferentes tipos de decisiones en toda la organización, se tomara en cuenta la modificación de procesos para la toma de decisiones. Se debe valorando la eficacia, haciendo seguimiento, y mejorando continuamente su idoneidad, adecuación y eficacia.

Valoración

El marco de referencia determinara su valor en relación con el apoyo que brinda al logro de los objetivos de la organización, mediante la medición periódica de sus propósitos, sus planes para implementación, sus indicadores y el comportamiento esperado. Evaluará si aún es idóneo para el logro de los objetivos de la organización.

Mejora

Debido a que el marco de referencia es dinámico, que se adapta a los cambios de contexto interno y externo, se debe realizar un seguimiento continuo con el fin de poder mejorar el valor de la organización.



Proceso

Para gestionar el riesgo en la práctica se inicia identificando una situación potencial, luego acontece un evento que genera consecuencia y luego hay una materialización de las consecuencias, se tiene un estado de resultados.

El proceso deberá seguir los principios de la gestión de riesgos. Podrá aplicarse a nivel estratégico, operacional, de programa o de proyecto. Aunque el proceso de la gestión del riesgo se presenta frecuentemente como secuencial, en la práctica es iterativo.

El proceso debería realizarse de acuerdo con los objetivos de la organización, los criterios del riesgo y los recursos disponibles, implica la aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas a las actividades de comunicación y consulta, establecimiento del contexto y evaluación, tratamiento, seguimiento, revisión, registro e informe del riesgo.

En todas y cada una de las etapas del proceso debe existir la comunicación y consulta, el propósito es asistir a las partes interesadas pertinentes a comprender el riesgo y proporcionar las bases con las que se toman decisiones. La comunicación y consulta pretende:

- Reunir diferentes áreas de experiencia para cada etapa del proceso de la gestión del riesgo.
- Considerar los diferentes puntos de vista cuando se definen los criterios del riesgo y cuando se valoran los riesgos.
- Obtener suficiente información para facilitar la supervisión del riesgo y la toma de decisiones.

Alcance, contexto y criterios

El proceso se debe adaptar al alcance, contexto y criterios establecidos para que se permita realizar una evaluación de riesgo y determinar si el tratamiento fue eficaz.

El alcance de la gestión de riesgos es definido por la organización, se consideran:

- Los objetivos que se alineen con los objetivos de la organización.
- Los resultados esperados de las etapas a ejecutar en el proceso.
- El tiempo, la ubicación, las inclusiones y las exclusiones específicas.
- Los recursos requeridos, responsabilidades y registros a conservar.
- Las relaciones con otros proyectos, procesos y actividades.

El contexto del proceso de la gestión del riesgo se debería establecer a partir de la comprensión de los entornos externo e interno en los cuales opera la organización y debería reflejar el entorno específico de la actividad en la cual se va a aplicar el proceso de la gestión del riesgo.

La organización debería precisar la cantidad y el tipo de riesgo que puede o no puede tomar, con relación a los objetivos. También debería definir los criterios para valorar la importancia del riesgo y para apoyar los procesos de toma de decisiones.

Aunque los criterios del riesgo son dinámicos, en continua revisión y si fuese necesario, modificarse.

Para establecer los criterios del riesgo, se debería considerar lo siguiente:

- Cómo se van a definir y medir las consecuencias (tanto positivas como negativas) y la probabilidad.
- Los factores relacionados con el tiempo.
- Cómo se va a determinar el nivel de riesgo.
- Cómo se tendrán en cuenta las combinaciones y las secuencias de múltiples riesgos.



Evaluación del riesgo

La evaluación del riesgo se realiza de manera sistemática, iterativa y colaborativa, teniendo información pertinente, apropiada, actualizada. Incluye las fases de identificación del riesgo, análisis del riesgo y valoración del riesgo, ver Tabla 7.

TABLA 7. ETAPAS DE LA EVALUACIÓN DE RIESGO.

Etapa	Descripción	Consideraciones
Identificación	Se reconocen y describen los riesgos que pueden afectar de forma positiva o negativa al logro de los objetivos.	<ul style="list-style-type: none">Las fuentes de riesgo tangibles e intangiblesLas causas y los eventosLas amenazas y las oportunidadesLos cambios en los contextos externo e internoLos indicadores de riesgos emergentes
Análisis	Se comprenden la naturaleza del riesgo, sus características y su nivel de riesgo, teniendo en cuenta si la presencia y eficacia de los controles existentes.	<ul style="list-style-type: none">La probabilidad de los eventos y de las consecuenciasLa naturaleza y la magnitud de las consecuenciasLos factores relacionados con el tiempo y la volatilidadLa eficacia de los controles existentes
Valoración	Apoya a la toma de decisiones más informadas mediante la comparación de los resultados del análisis de riesgos con los criterios del riesgo establecidos.	<ul style="list-style-type: none">No hacer nada másConsiderar opciones para el tratamiento del riesgoRealizar un análisis adicional para comprender mejor el riesgoMantener los controles existentesReconsiderar los objetivos

La evaluación de riesgos debe ser registrada comunicada y validada en los niveles pertinentes de la organización.

Tratamiento del riesgo

El propósito del tratamiento del riesgo es seleccionar e implementar opciones para abordar el riesgo. El tratamiento implica:

- Formular y seleccionar opciones para el tratamiento del riesgo.
- Planificar e implementar el tratamiento.
- Evaluar la eficacia.
- Decidir si el riesgo residual es aceptable.
- Si no es aceptable, efectuar tratamiento adicional.

Para elección de las opciones de tratamiento de riesgo deberán analizar los beneficios de estas medidas contra los costos, esfuerzos y desventajas de su implementación. Las opciones pueden implicar lo siguientes:

- Evitar. Se ha identificado el riesgo y se decide no iniciar o continuar con la actividad con controles internos para evitar el efecto de riesgo en caso de ocurrencia.
- Aceptar o aumentar. Se toma una decisión informada donde se aceptan las consecuencias y probabilidad de un riesgo, se busca de un área de oportunidad.
- Eliminar la fuente. Eliminar un elemento o situación cuya función o presencia represente un alto riesgo a la entidad.



- Modificar la probabilidad / consecuencias / impacto. Se disminuyen los eventos o impacto por medio de medidas de control en determinadas actividades o procesos.
- Compartir el riesgo. Se disminuye el riesgo y sus posibles consecuencias hacia personas, áreas o equipos compartiendo el riesgo, por ejemplo: a través de contratos, compra de seguros.
- Retener el riesgo. Implica la responsabilización del riesgo, soportando las pérdidas que dieran lugar a su materialización como el impacto y los riesgos no identificados previamente

Las opciones no son excluyentes entre sí, estas pueden incluir una o varios de las opciones antes planteadas.

Seguimiento y revisión

Para asegurar el cumplimiento del plan de tratamiento de riesgos se deben establecer un seguimiento continuo y revisión periódica, por estos medios se asegura, mejorar la calidad y la eficiencia del proceso, para esto se necesita tener las responsabilidades definidas. Este seguimiento se debe tener en todas las etapas del proceso y los resultados deben incorporarse a todas las actividades de la gestión del desempeño, medición e informe de la organización para poder identificar los cambios, se recopilará la información y se mantendrá actualizado el estado de los riesgos.

Registro e informe

El proceso y los resultados de la gestión se documentan e informan a través de los mecanismos apropiados. El registro e informe pretenden:

- Comunicar las actividades de la gestión del riesgo, tratamiento.
- Mostrar los resultados a lo largo de la organización (cumplimiento o incumplimiento).
- Proporcionar información para la toma de decisiones y responsables.
- Notificar riesgos materializados.
- Mejorar las actividades de la gestión del riesgo.

El informe es una parte integral de la gobernanza de la organización y debería mejorar la calidad del diálogo con las partes interesadas, y apoyar a la alta dirección a cumplir sus responsabilidades.

Metodologías para la evaluación del riesgo

Como lo menciona la norma IEC/ ISO 310310:2009 el proceso de identificación del riesgo puede incluir:

- Los métodos basados en evidencias, ejemplos de esto son la lista de verificación y las revisiones de datos históricos.
- Los enfoques sistemáticos de equipo, donde un grupo de expertos sigue un proceso sistemático para identificar riesgos por medio de un conjunto estructurado de proposiciones o preguntas.
- Las técnicas de razonamiento inductivo, tal como HAZOP.
- Técnicas de apoyo como tormentas de ideas y metodología Delphi.

Los métodos que se utilizan en el análisis de riesgos pueden ser cualitativos, semicuantitativos o cuantitativos. El grado de detalle requerido dependerá de la aplicación particular de la disponibilidad de datos fiables y de las necesidades de toma de decisiones de la organización.¹⁹

- Cualitativas. Define las consecuencias, probabilidad y nivel de riesgo tales como alto, medio y bajo, pueden evaluar de forma combinada en función de criterios cualitativos. En estos casos se debe explicar con claridad todos los términos empleados, y se deberían registrar las bases establecidas para todos los criterios.
- Semicuantitativos. Utilizan escalas de valoración numéricas para las consecuencias y la probabilidad, y las combinan para determinar un nivel de riesgo aplicando una fórmula. Las escalas pueden ser lineales o logarítmicas o tener alguna relación: las fórmulas utilizadas también pueden variar.



- Cuantitativas. Estima valores realistas para las consecuencias y sus probabilidades y obtienen valores del nivel de riesgo en unidades específicas definidas cuando se desarrolla el contexto. El análisis cuantitativo completo no siempre puede ser posible o deseable debido a la insuficiente información acerca del sistema o actividad que se está analizando.

Para determinar la idoneidad y eficacia de los controles existentes se debe expresar y registrar una medida de la eficacia del control del riesgo, con objeto de juzgar si sería mejor emplear el esfuerzo en mejorar ese control o en disponer un tratamiento diferente del riesgo.

El análisis de las consecuencias determinará la naturaleza y el tipo de impacto que se podría producir asumiendo que se ha producido un suceso, este puede ser una descripción simple de las consecuencias hasta un modelo cuantitativo o análisis de vulnerabilidad. Se deberán tratar separando por separado.

Para estimar la probabilidad se pueden utilizar las siguientes herramientas:

- Utilización de datos históricos.
- Pronóstico de probabilidad, con técnicas de predicción como análisis de árbol de fallas y análisis de sucesos o técnicas de simulación.
- Opinión de expertos.

Para seleccionar el método para realizar la apreciación del riesgo en sus diferentes etapas, deberemos tomar en cuenta los siguientes factores:

- La complejidad del problema y los métodos que serán necesarios para analizarlo
- Los recursos disponibles como tiempo, conocimiento, costes y necesidad de datos
- Si el método proporcionara un resultado cuantitativo.

A continuación, se presentan algunas de las metodologías aplicables para apreciar el riesgo, ver Tabla 8

TABLA 8. METODOLOGÍAS PARA LA APRECIACIÓN DEL RIESGO.¹⁹

Metodología	Proceso de apreciación del riesgo				
	Identificación	Análisis de riesgo			Evaluación de riesgo
		Consecuencia	Probabilidad	Nivel de riesgo	
Listas de verificación	MA	NA	NA	NA	NA
Tormenta de ideas	MA	NA	NA	NA	NA
Entrevistas estructuradas	MA	NA	NA	NA	NA
Delphi	MA	NA	NA	NA	NA
Estructura "y sí" (SWIFT)	MA	MA	MA	MA	MA
Análisis de impacto económico	A	MA	A	A	A
Análisis de modos de fallo y de los efectos (AMEF)	MA	MA	MA	MA	MA
Análisis de causa-consecuencia	A	MA	MA	A	A
Curvas FN	A	MA	MA	A	MA
Matriz de consecuencias/probabilidad	MA	MA	MA	MA	A
MA = Muy aplicable NA= No aplicable A= Aplicable					



Análisis de modos de efectos y fallas (AMEF)

Se puede utilizar el análisis de los modos de fallo y de los efectos (FMEA), este es una técnica que se utiliza para identificar las vías por las que los componentes, sistemas o procesos pueden fallar en cuanto a cumplir los objetivos de su diseño. Se puede aplicar durante el diseño, la fabricación o el funcionamiento de un sistema físico.

El análisis se puede utilizar para:

- Ayudar en la selección de alternativas de diseño con una alta confiabilidad.
- Asegurar que se han considerado los factores que influyen el éxito operacional.
- Identificar los modos de errores humanos y sus defectos.
- Disponer de una base para planificar los ensayos y el mantenimiento de sistemas físicos.
- Mejorar el diseño de los procedimientos y procesos.

El análisis AMEF proporciona las siguientes ventajas:

- Se puede aplicar a modo de fallos de variadas causas, como personas, equipos y sistemas.
- Identifica los modos de fallo de los componentes, sus causas y efectos sobre el sistema, y los presente en un formato fácil entendimiento.
- Atrás vez detección temprana de fallos evita el gasto excesivo por modificaciones al sistema a analizar.
- Identifica modos de fallo de un solo punto y los requisitos.
- Alienta la incorporación de programas que fortalecen y dan importancia al seguimiento.

Análisis de causa y efecto

El análisis de causa y efecto es un método estructurado para identificar las posibles causas de un suceso o problema indeseable. Este análisis organiza los posibles factores contributivos en categorías, de manera que se pueden considerar todas las posibles hipótesis. La información se organiza en un diagrama de espina de pescado (Fishbone o también llamado diagrama de Ishikawa o de árbol). Por lo general se utilizan de forma cualitativa.

El análisis proporciona una representación gráfica estructurada de una lista de causas de un efecto específico, comúnmente se realiza cuando existe la necesidad de:

- Identificar las causas raíz posible, las razones básicas y un efecto, problema o condición específicos.
- Clasificar y relacionar algunas de las interacciones entre los factores que afectan a un proceso particular.
- Analizar los problemas existentes para que se aplique la acción correctiva.

Proporciona un formato ordenado y fácil de leer para las relaciones de diagrama de causa y efecto.

Matriz de consecuencia/probabilidad

La matriz de consecuencia/probabilidad es un medio de combinar clasificaciones cualitativas o semicuantitativas de consecuencia y probabilidad para producir un nivel de riesgo o una clasificación del riesgo.

Se utiliza para jerarquizar riesgos, orígenes de riesgo y tratamientos del riesgo sobre la base del nivel de riesgo. Ayuda a asignar el grado de atención cuando se tiene muchos riesgos identificados, también para determinar si el riesgo dado es ampliamente aceptable o no aceptable, en función a la zona donde se localice en la matriz. Esta técnica ofrece la ventaja de ser fácil de utilizar y proporciona una clasificación jerarquizada rápida de los riesgos con diferentes niveles de importancia.¹⁹



Capítulo 4. Caso problema

Se plantea la existencia de una empresa productora de medicamentos biotecnológicos, cuya ubicación se encuentra en la Ciudad de México y cumple con los requerimientos legales de esta entidad. Dentro de las principales actividades que realiza la empresa son la producción de IFAs, manufactura y comercialización del medicamento. Ofrece una amplia gama de productos de origen biotecnológico en diferentes presentaciones.

Visión

Queremos posicionarnos como la empresa mexicana líder en el ramo de los productos biotecnológicos a nivel nacional, llevando nuestros medicamentos a más personas para mejorar su calidad de vida.

Misión

La empresa está comprometida con brindar a los pacientes medicamentos de la más alta calidad a un precio accesible para mejorar su salud y calidad de vida en el país.

Para fines de este trabajo se tomará en cuenta la fabricación de un medicamento biotecnológico, con una línea de producción exclusiva el producto de estudio (solución en vial), que comprende desde el surtido de material, tratamiento de envases y accesorios, filtración esterilizante, dosificación y revisión óptica, ver Figura 3, terminando en el almacenamiento de producto semiterminado. El proceso continúa con la etapa el Acondicionamiento de producto semiterminado, que comprende el etiquetado y acondicionamiento secundario.

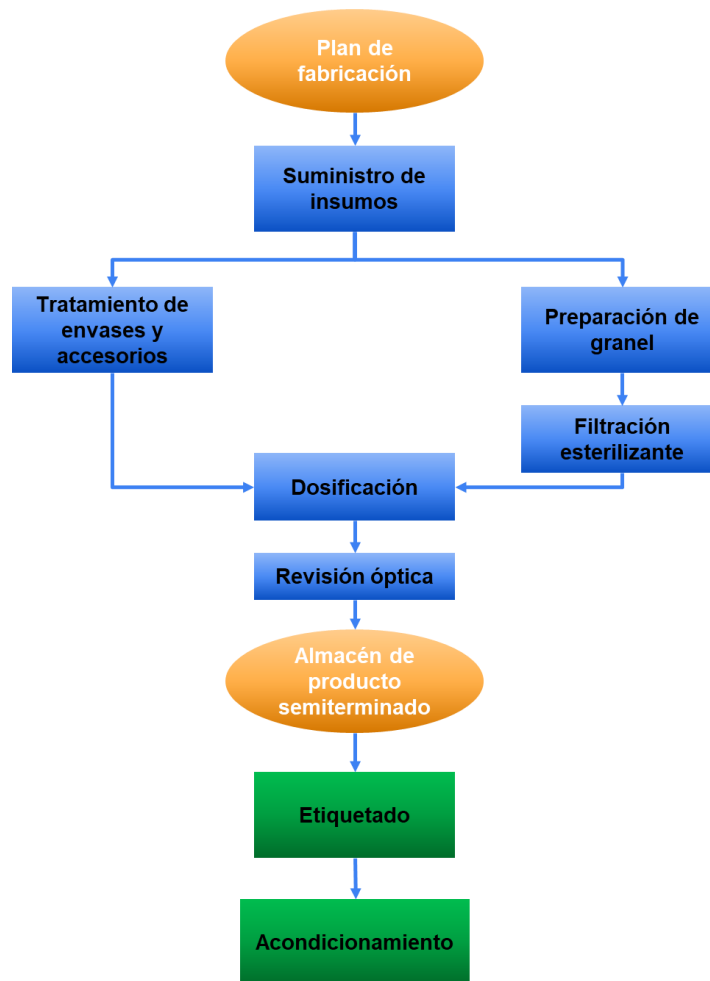


FIGURA 3. PROCESO DE PRODUCCIÓN (AZUL) Y PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO (VERDE).

Etapas del proceso de fabricación

La producción farmacéutica debe seguir rigurosos procedimientos asépticos para la fabricación de medicamentos, en las preparaciones cuya naturaleza no pueda ser sometida a un proceso de esterilización final en el envase primario Lozano (2012) menciona las siguientes etapas del proceso:

- Tratamiento de envases y accesorios (lavado, secado, esterilización).
- Preparación y filtración esterilizante.
- Dosificación (envasado).
- Revisión óptica de partículas.
- Acondicionamiento (etiquetado y estuchado).

Por cumplimiento normativo el tratamiento de envases y accesorios y Dosificación deben realizarse en áreas controladas y separadas físicamente, en un ambiente que asegure su esterilidad y evite confusiones.

Para algunas organizaciones estas etapas se clasifican en producción y el acondicionamiento.

Lachman (1976) considera el proceso de producción como todas las operaciones desde el suministro y combinación de ingredientes de la fórmula hasta el cierre del producto en el envase individual. De acuerdo con esta clasificación se tiene un producto a granel, el producto a granel es resultado de cualquier etapa antes de su acondicionamiento primario (que tiene contacto directo con el medicamento). Las etapas que



conforman a producción son el tratamiento de envases y accesorios, preparación y filtración de granel y dosificación.

El acondicionamiento es necesario para que los preparados farmacéuticos puedan llegar al usuario como auténticos medicamentos, en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia, es conformado por las etapas de etiquetado y estuchado.

Como lo indica en la norma NOM-059-SSA-2015 se denomina acondicionamiento a todas las operaciones a las que tiene que someterse un producto a granel hasta llevarlo a su presentación como producto terminado. El resultado del acondicionamiento primario es el producto semiterminado y para el acondicionamiento secundario es el producto terminado, cumpliendo con todos los requisitos establecidos para su comercialización como medicamento.

Aunque las organizaciones se rigen bajo la NOM-059-SSA-2015, que es de cumplimiento obligatorio en todo el país, cada organización puede clasificar sus procedimientos según las necesidades comerciales y operativas que tenga, pero siempre dando cumplimiento a los requisitos normativos.

La etapa de surtido de insumos no se considerar parte de proceso de producción, sin embargo, sus actividades tienen impacto directo al proceso, por tal motivo será incluida.

Suministro de insumos

El suministro de insumos se refiere el suministro de materias primas, material de envasado y accesorios por parte de Almacén a Manufactura. Este se divide en dos operaciones:

- | | |
|--|--|
| Distribución de sustancias | <ul style="list-style-type: none">• Registrar las condiciones ambientales del cuarto (temperatura, humedad, presión).• Surtir los IFA's, excipientes y sustancias a utilizar para el proceso.• Control de calidad verifica los valores reportados.• Entregar el material surtido al Manufactura.• Dirigir las sustancias (IFA's y excipientes) al cuarto de Mezclado. |
| Distribución de material de envasado y accesorios. | <ul style="list-style-type: none">• Distribuir los materiales indicados en el cuarto de Surtido de materiales (cajas de viales, tapón de elastómero, casquillo de aluminio, filtro y bolsa estéril para el dosificado).• Corroborar junto con Manufactura que las cantidades y material surtidos sean las correctas y no presenten defectos apreciables.• Ingresar los insumos al interior de la planta.• Dirigir los materiales al cuarto de lavado. |

Para ambas operaciones el Almacén verifica al inicio que el cuarto y los equipos (balanza analítica, pipeta, tarimas) se encuentren limpios y que no haya insumos o documentos de lotes anteriores para evitar confusiones, a esta actividad se le conoce como despeje de área. Al finalizar la operación se realiza la limpieza del cuarto.

Tratamiento de envases y accesorios

Su propósito es garantizar la esterilizada de los materiales por medio de la eliminación de posibles contaminantes y sustancias pirógenas que pudieran contener.

Todos los equipos y accesorios deben estar limpios y sanitizados (de ser posible) antes de su uso. Los desinfectantes apropiados incluyen soluciones diluidas de peróxido de hidrogeno, derivados de fenol, o ácido peracético.¹⁶

Viales

Los envases se les da un tratamiento con agua para inyectables a presión, posterior se lleva a cabo la despirogenización por calor seco (se esteriliza).¹³ La despirogenización, como lo menciona Am Ende (2019) se lleva a cabo en túneles de calor seco que conectan el área no estéril de la planta donde se cargan los viales limpios, pero no estériles, con el área estéril.¹⁵

Lavado

- Realizar la limpieza del cuarto de Lavado, incluyendo techos, paredes, piso, mobiliario y equipos.
- Realizar el despeje de área.
- Registrar las condiciones ambientales del cuarto antes de empezar el proceso, (presión, temperatura y humedad).
- Solicitar la liberación del agua para fabricación de inyectables por parte de calidad.
- Localizar los viales surtidos en el área asignada
- Ingresar los viales en la maquina lavadora rotativa, ver Figura 4, la cual hará pasar agua a presión dentro de los viales.¹⁶



FIGURA 4. MAQUINA LAVADORA DE VIALES. INGRESAN LOS VIALES POR MEDIO DEL DISCO DE ALIMENTACIÓN, SE COLOCAN LOS VIALES SOBRE EL EJE ROTATIVO Y POSTERIORMENTE SE INYECTARÁ APFI A PRESIÓN AL INTERIOR DE CADA VIAL.²⁰

Despirogenización

- Acomodar los viales limpios en charolas de acero.
- Colocar las charolas en el carro transportador.
- Ingresar el carro transportador en el horno despirogenizador de doble puerta, ver Figura 5.
- Aplica el proceso de despirogenización correspondiente (250°C).
- Conservar la documentación generada para corroborar los ciclos de despirogenización.



FIGURA 5. HORNO DE DESPIROGENIZACIÓN CON CARRO TRANSPORTADOR PARA CHAROLAS DE VIALES.²¹

Material auxiliar

El material reutilizado se trata con detergente y después se realizan enjuagados con agua para fabricación de inyectables. Los cierres se someten a un ciclo de autoclave (calor húmedo) como parte del proceso de limpieza, tal tratamiento a ayuda a aflojar los desechos de la superficie.¹⁶

Como lo indica García (2014) en el caso de algunos plásticos que no pueden esterilizarse por vapor, porque sus características no soportan las condiciones de esterilización se puede utilizar óxido de etileno.

Lavado

- Localizar los elementos para el ensamble de filtración y material auxiliar de vidrio.
- Ensamblar el sistema de filtración.
- Conectar el sistema de filtración a la toma de agua para fabricación de inyectables.
- Pasar corriente de agua por al menos 5 min. Detectar fugas en el sistema.
- Realizar lavados con detergente al material de vidrio.
- Realizar 3 enjuagados con APFI al material de vidrio.
- Corroborar condiciones por parte del supervisor de Manufactura.

Esterilización

- Verificar que el material para filtrado y llenado se encuentren limpios (las tolvas de tapón, mangueras, tolvas de casquillo y puertos de conexión).
- Verificar visualmente la integridad de la bolsa estéril y filtro de esterilización.
- Ensamblar el sistema dosificación y filtración.
- Colocar los casquillos y tapones en vasos de precipitados de forma individual.
- Empacar cada material de forma individual con bolsas de papel e identificarlas.
- Acomodar los empaques dentro de la autoclave de esterilización doble puerta como lo indique su procedimiento, ver Figura 6.
- Aplicar los ciclos de esterilización correspondientes para cada material.
- Conservar la documentación generada para corroborar los ciclos de esterilización.



FIGURA 6. AUTOCLAVE DE ESTERILIZACIÓN DOBLE PUERTA.²²

Preparación del granel

Los preparados inyectables que se presentan como disoluciones se preparan disolviendo el principio activo y los excipientes necesarios mediante técnicas de disolución clásica. Se realiza en un ambiente diseñado para mantener un alto nivel de limpieza. Si el producto es una solución, se filtra y luego se traslada a la sala de llenado aséptico.¹⁶

Como lo indica Lachman (1976), los tanques son contruidos de acero inoxidable pulido, los tanques son completamente cubiertos y equipados con puestos de carga e iluminación para una fácil observación del contenido.

Preparación del granel

- Verificar que los equipos, mobiliario, instrumentos de los cuartos de Mezclado y Llenado se encuentren limpios y no se encuentren documentos o materiales que no correspondan al lote.
- Verificar que las condiciones ambientales iniciales cumplan con las condiciones de temperatura, humedad, presión para cada área. Estas condiciones se deben mantener dentro de los rangos de operación durante el proceso.

- Corroboran que se tenga el material disponible, correcto y en las condiciones adecuadas para su uso.
- Cargar el volumen indicado de agua para preparación de inyectables en el tanque de mezclado con la velocidad de agitación indicada en la orden de maestra, ver Figura 7.
- Monitorear la temperatura del agua hasta que llegar al intervalo de operación (18°C - 30°C).
- Disolver cada materia prima y excipiente por separado en los contenedores dedicados hasta lograr su homogenización.
- Prepara las soluciones para ajustar el pH con ácido clorhídrico e hidróxido de sodio como lo indica el procedimiento.
- Verificar por parte de Supervisor de Manufactura y Control de calidad que el pH de las soluciones sea el adecuado.
- Agregar los excipientes en el orden, velocidad y tiempo de agitación especificados en la orden maestra, antes de agregar la siguiente sustancia al taque, corroborar que sea homogénea la mezcla.
- Tomar una muestra de la solución para determinar pH.
- Ajustar pH como se indica en el procedimiento.
- Verificar por parte de Supervisor de Manufactura y Control de calidad que el pH de la solución del tanque sea el indicado.
- Agregar los IFA's en el orden, velocidad y tiempo de agitación especificados en la orden maestra.
- Tomar muestra para determinar el pH, debe encontrarse en un intervalo de 7.0 - 7.2.
- Ajustar el pH como lo indica el procedimiento.
- Adicionar agua para fabricación de inyectables en el tanque hasta el volumen indicado y con las condiciones de agitación que indique la orden (tiempo y velocidad).
- Determinar el pH de la solución, en caso de ser necesario ajustar el pH como lo indica el procedimiento.
- Llenar con APFI el tanque hasta el volumen de aforo con la agitación indicada.
- Determinar el pH de la solución, en caso de ser necesario ajustar el pH como lo indica el procedimiento.
- Verificación por parte de Control de calidad y Supervisor de Manufactura.
- Realizar despeje del cuarto, retirar el material no indispensable



FIGURA 7. TANQUE DE MEZCLADO.²³

Durante el proceso el personal de Control de calidad asegura que la determinación de pH realizadas cumpla con los requerimientos.



Filtración esterilizante

Las preparaciones farmacéuticas requieren remover los microorganismos, como lo menciona Am Ende (2019), la industria biotecnológica utiliza la filtración estéril de líquidos, ya que la mayoría de los productos biológicos son termolábiles.

La filtración estéril impone un requerimiento especial que es el tamaño de poro que no permita el paso de bacterias o esporas, los filtros de membrana son ampliamente utilizados para este propósito.

El filtro es una membrana delgada, con millones de poros de tamaño uniforme por centímetro cuadrado de superficie de filtro. Están hechos de diferentes tipos materiales celulósicos (nitrato de celulosa, ester de celulosa, acetato de celulosa), policarbonatos, fluoruro de polivinilideno modificado (PVDF), polilestersulfona (PES), nailon y otros. El equipo de filtración y los filtros pueden ser desechables preesterilizados que provengan de envases sellados o deben ser esterilizados por el usuario.¹⁴

Es recomendable que para evitar que no se vea rebasada la capacidad del filtro que exista una prefiltración, esto evitara la obstrucción rápida del filtro. Una de las opciones puede ser:

- Los filtros metálicos que proveen una buena superficie de filtración. Son de fácil limpieza y reutilizables. Evitan la presencia de partículas grandes.
- Los cartuchos cerámicos tienen la ventaja de que se pueden limpiar para su reutilización mediante retrolavado o cocción, son aceptables para algunas filtraciones estériles. Requieren de excesiva limpieza y son frágiles. Una desventaja es que puede liberar fragmentos después de la filtración.

Morein (2014) indica que los aparatos y equipos se deben esterilizar como una unidad. Se realiza la filtración en ambiente estéril y el producto es transferido al área estéril. También indica el uso de unidades portátiles de flujo laminar.

Por cumplimiento normativo de la Norma NOM-059-SSA-2015, los filtros empleados en la producción o envasado primario de productos deben ser de materiales que no liberen fibras u otros cuerpos extraños y debe realizarse prueba de integridad a los filtros antes y después de su uso. El punto de burbuja es un criterio muy útil para probar la eficiencia de membrana, es una prueba no destructiva, sin pérdida de producto y no rompe la esterilidad. Cada filtro de membrana tiene un punto de burbuja característico, esta es la presión que requiere empujar el aire para atravesar el filtro saturado de líquido. Hasta que es alcanzado este punto, los poros del filtro retiene el líquido a menos que haya una ruptura en el diámetro del poro, si el filtro está en óptimas condiciones la presión se mantendrá indefinidamente.¹⁶

Filtración esterilizante

- Cargar el filtro auxiliar con el contenido del tanque del granel.
- Realice el ciclo de filtrado regresando el filtrado al tanque de mezcla.
- Tomar una muestra de lote como lo indica el procedimiento.
- Verificación por parte de Control de Calidad y Manufactura.
- La filtración del granel inicia en el cuarto de Mezclado y se dirige al cuarto de Llenado.
- En el cuarto de Llenado tomar el material necesario proveniente del cuarto de lavado y retirar el empaque estéril dentro del área aséptica.
- Trasladar la bolsa estéril al área designada, realizar inspección visual de los componentes y ensamblar el sistema de filtración.
- En el cuarto de Llenado realizar las conexiones del orificio de transferencia al sistema de filtración.
- Realizar la prueba de integridad del filtro con el equipo correspondiente, ver Figura 8, como lo indica el procedimiento.
- Verificación por parte de Manufactura para corroborar la integridad del filtro.
- Conectar el sistema de filtración a la bolsa estéril.

- En el cuarto de Mezclado conectar la manguera con conector del tanque de proceso y hacer la conexión al orificio de transferencia.
- Realizar la filtración del producto a granel.
- Descontar el sistema de filtración de la bolsa estéril, cerrar la bolsa.
- Realizar la prueba de integridad del filtro al final de la filtración.
- Verificación por parte de Manufactura.



Figura 8. Equipo para comprobar la integridad del filtro.²⁴

Después de la filtración, el filtrado se alimenta directamente desde el recipiente colector (bolsa estéril) a la máquina de llenado a través de conexiones de mangueras estériles. La distancia que recorre el producto entre el recipiente colector y la línea de llenado debe reducirse al mínimo para reducir la posibilidad por contaminación microbiana. Se recomienda el uso de unidades portátiles de flujo laminar.¹⁶

Dosificación

La dosificación, como lo menciona Lachman (1976), es cuando un líquido puede subdividirse de un contenedor a granel a contenedores de dosis individuales de manera uniforme. El método específico utilizado para llenar un líquido farmacéutico varía mucho según las características del líquido (viscosidad, tensión superficial, el tipo de envase en el que se coloca el líquido y la producción requerida).

La dosificación, como lo menciona Lozano (2012) es realizada por máquinas automáticas de llenado con unas jeringas de precisión que dosifican la cantidad exacta a añadir de granel a los envases. Después al envase se le coloca un cierre de elastómero en la parte superior y es sellado mediante una capsula de aluminio, finalmente los envases llegan a la zona donde son retirados, llenos y herméticamente cerrados.¹¹

La máquina de llenado debe tener una fuerza de entrega adecuada que no sea excesiva, ya que puede provocar salpicaduras de líquido y formación de espuma. Sus componentes son desmontables fácilmente para su limpieza y esterilización, estas piezas están construidas con materiales no reactivos, como vidrio de borosilicato o acero inoxidable. Las jeringas generalmente están hechas de acero inoxidable.

Los cierres (tapones y capsulas de aluminio) pueden colocarse por medio de fórceps estériles conectados a vacío. En este caso la superficie del cierre suele estar halogenada o recubierta de silicona para reducir la fricción. Esto hace posible que el tapón o capsula se deslice desde un tambor giratorio o vibratorio hasta el fondo de una tolva donde se coloca sobre un recipiente, listo para ser insertado por un embolo o algún dispositivo de presión. El taponado se puede realizar a la velocidad de la línea de producción con una máquina de este tipo.

Dosificación

- Ingresar al cuarto de llenado como lo indica el procedimiento de ingreso a área aséptica con el uniforme indicado para la zona.

- Registrar las condiciones ambientales del cuarto de llenado.
- Encender el contador continuo de partículas.
- En el cuarto de Llenado tomar el material necesario proveniente del cuarto de lavado y retirar el empaque estéril dentro del área aséptica.
- Verificar visualmente que el material se encuentre en condiciones adecuadas para la operación.
- Colocar los aditamentos de operación de la maquina llenadora, incluyendo la sección de taponado y cerrado, ver Figura 9.



FIGURA 9. MAQUINA LLENADORA Y CERRADORA AUTOMÁTICA DE VIALES.²⁵ SE OBSERVA A) VIAL CON VOLUMEN, B) VIAL TAPONADO Y C) VIAL CERRADO.

Dosificación

- Verificar la funcionalidad de sensores, bombas y mordaza del equipo, ver Figura 10.
- Realizar la conexión del sistema de llenado a la bolsa estéril bajo flujo laminar.
- Ubicar los viales estériles en la zona designada.
- Suministrar viales al disco de alimentación.
- Realizar prueba de volumen como lo indica el procedimiento.
- Verificar por parte de Manufactura y Control de calidad.
- Iniciar la operación de la máquina llenadora y cerradora de viales.
- Ordenar los viales de producto semiterminado en charolas. Colocar los viales que no cumplan con los criterios en la charola de mermas.
- Dirigir las charolas al cuarto de recepción por la exclusiva indicada.
- Realizar el control volumétrico y descartar los viales que no cumplan con los criterios.
- Verificación por parte de Manufactura y Control de calidad.

- Colocar los viales de producto semiterminado en charolas plásticas y situar dentro de los contenedores.
- Realizar el balance de materiales del producto semiterminado y mermas (incumplimientos en volumen, sistema de cierre, defectos visibles).
- Dirigir los contenedores a la cámara fría de producto semiterminado.
- Al término de la operación, realizar la limpieza del cuarto de llenado, equipos y maquinas como lo indica el manual.

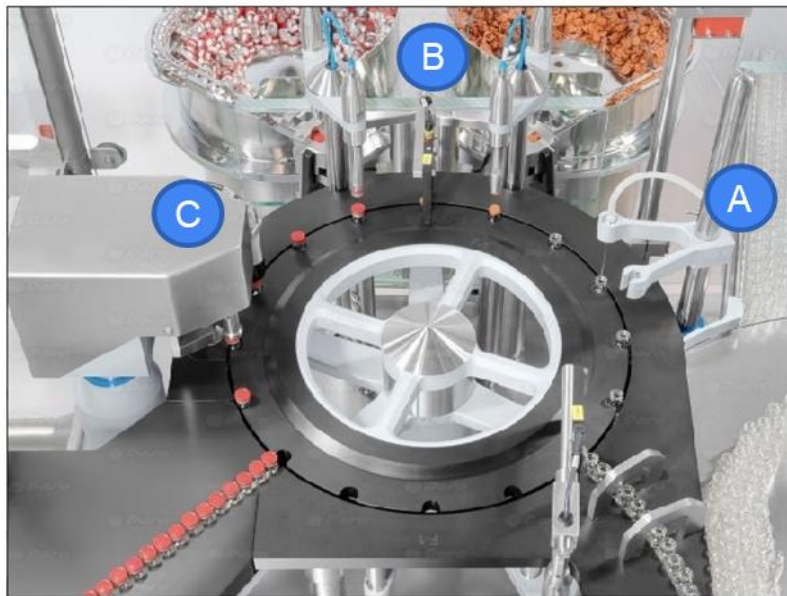


FIGURA 10. ESTACIÓN DE LLENADO Y CERRADO DE VIALES.²⁵ SE OBSERVAN LAS 3 ESTACIONES, A) LLENADO, B) TAPONADO Y C) CERRADO.

Esta máquina cuenta con una zona para colocar los viales los cuales se dirigen a un disco de alimentación que alinea el paso de los viales por el disco giratorio donde pasa por 3 estaciones, a) llenado, b) taponado y c) cerrado.

El personal de control de calidad supervisa el proceso realizando el monitoreo microbiológico por sedimentación y monitoreo de superficie de personal con placas de cultivo.

En caso de que sea necesario detener la operación de la máquina, realizar el despeje del área y limpieza con paños libres de partículas impregnados con isopropanol antes de reanudar nuevamente la operación. Dependiendo de la naturaleza de la intervención podrá ser realizada por personal de Manufactura o de Mantenimiento.

El personal permanecerá máximo 5 horas continuas durante el proceso de llenado-engargolado, con el mínimo de personas dentro del cuarto.

Revisión óptica

Como lo menciona la norma NOM-059-SSA-2015, se debe realizar una revisión óptica de todos los envases para garantizar que no existan partículas visibles, bajo condiciones de iluminación necesaria. Se revisa la ausencia de partículas en suspensión, el número de partículas detectadas dependerá del sistema óptico utilizado para la detección de partículas.

Lozano (2012) menciona que la revisión óptica se lleva a cabo por personal especializado y consiste en iluminar con una fuente de luz el envase y mediante un examen visual, observar la limpidez, el color y presencia de partículas (el tamaño límite de partículas que se puede detectar es de 50 μm). Se realiza

siempre al 100% de los envases. El personal que realiza las operaciones de revisión óptica deberá someterse a controles de agudeza visual periódicamente, se debe indicar el tiempo máximo para realizar la operación, el personal que esté involucrado en estas actividades deberá estar calificado.

Revisión óptica

- Realizar el despeje de área.
- Verificar que no haya documentos o materiales de los productos anteriores y verificar la limpieza.
- Registran las condiciones ambientales para inicio del proceso (temperatura), deberá estar dentro del rango permitido.
- Verificar el estado, funcionamiento adecuado y limpieza de la máquina para inspección visual, ver Figura 11.
- Extraer con ayuda de los carros transportadores los contenedores de la cámara fría de producto semiterminado).
- Colocar los viales en la bandeja de entrada para alimentar la máquina para inspección visual
- Colocar la charola de recepción en la salida de la máquina.



FIGURA 11. MÁQUINA PARA INSPECCIÓN VISUAL DE VIALES.²⁶

Revisión óptica

- Verificación por parte de Manufactura.
- Iniciar la operación. Revisar los viales con ayuda de la maquina con luz para detectar anomalías en los viales, ver Figura 12 , dar paso a los viales que no presenten defectos y retirar los viales que no cumplan con los requisitos.
- Control de calidad tomará muestras para verificar el proceso.
- Acomodar los viales en las charolas de producto semiterminado (PS).
- Colocar las charolas de PS dentro de los contenedores.
- Ingresar con ayuda de los carros transportadores los contenedores en la cámara fría de producto semiterminado, al área indicada.
- Realizar la conciliación de producto sermiterminado y mermas al finalizar la operación.
- Los viales que han sido descartados por defectos se entregaran para confinamiento.



FIGURA 12. REVISIÓN DE VIALES CON LUZ.²⁶

Descartar los viales que presenten defectos que no cumplan con la descripción del producto, como:

- Volumen variable.
- Apariencia
- Presencia de partículas de vidrio
- puntos negros
- cuerpos extraños (fibras, metales)
- pelusas
- puntos blancos
- Incorrecto cerrado
- rayados o rotos

Además, deben tomarse muestra de algunos recipientes y se les hace un control más profundo (para partículas de tamaño inferior a 50 μm), para ello se recogen las partículas en un filtro y se examinan al microscopio, así se puede observar el tamaño y número de partículas contaminantes.¹¹

Los productos se colocan en almacenamiento de cuarentena hasta que se hayan completado todas las pruebas, entonces el producto puede liberarse para su distribución o para continuar con la siguiente etapa.¹⁶

Acondicionamiento

El acondicionamiento secundario es sumamente importante para el producto, ya que presenta el producto con el usuario. Debe tener una apariencia particularmente digna, ordenada y atractiva para transmitir al usuario la calidad, pureza y confiabilidad de la conformidad con los principio y procedimientos con los que se realiza. El objetivo primordial debe ser que cada unidad este correctamente etiquetada y empaqueta, con controles adecuados para garantizar que esto se cumpla. ¹⁶

El acondicionamiento secundario brinda protección frente a factores externos, deberá proporcionar protección: ¹¹

- Física (golpes, caídas, pinchazos)
- Ambiental (humedad, temperatura, luz)
- Biológica (crecimiento microbiano y ataque por fauna nociva)
- Química. Evitar reacciones de degradación que se originen en una interacción entre el interior y el exterior del envase que puedan modificar pH, causar precipitaciones o turbidez.

Presenta información necesaria para conocer la identidad del medicamento en el envase primario y secundario. Deberá contener información sobre el laboratorio que lo ha fabricado, su fecha de caducidad, composición, las contraindicaciones, las reacciones adversas, el modo de administración y precauciones de uso. El contenido deber ser aprobado por las autoridades sanitarias, con el fin de que la administración sea segura. ¹¹

- Etiquetado. La etiqueta puede ser de papel o serigrafiada en el envase. Mediante esta etiqueta se permite la identificación del medicamento que contiene el envase.
- Estuchado. Se colocan los envases en un estuche de papel o cartón. Es el embalaje exterior. Proporciona una mejor presentación y protección de la humedad. Tiene la función de proteger al envase primario frente a los golpes y permitir la identificación externa del medicamento. ¹¹

Descripción del producto

La línea productiva para analizar corresponde al producto semiterminado generado del proceso productivo, que deberá cumplir con las características presentadas en la Tabla 9.

TABLA 9. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Atributo	Especificación
Descripción del producto	Solución inyectable en frasco vial de vidrio claro con tapón de elastómero y casquillo de aluminio.
Apariencia	Solución transparente, incolora, libre de partículas extrañas, homogéneo
pH	Entre 7.1 a 7.5
Volumen	No menos de 2 mL por frasco vial
Cierre	Hermético
Carga biológica	Estéril
Inocuidad	Inocuo
Concentración	3000 UI
Dimensiones	16.75 x 33.50 mm

Departamentos

Todo laboratorio farmacéutico tiene una estructura organizacional formada por departamentos, donde el director general es la última persona responsable del buen funcionamiento del laboratorio, para el departamento de Aseguramiento de calidad la máxima autoridad es el responsable sanitario. Los departamentos involucrados en el proceso de producción son explicados en la Tabla 10.¹¹

TABLA 10. DEPARTAMENTOS INVOLUCRADOS EN EL PROCESO DE PRODUCCIÓN.

Departamentos	Subdepartamentos	Función
Logísticas	Planeación	Responsable de coordinar los procesos relacionadas con la existencia, entrega y fabricación de producto terminado, semi terminado e insumos. Planifica la expedición y distribución de medicamentos.
	Almacén	Suministra los insumos utilizados en la fabricación, estos pueden ser envases, empaques, accesorios, material auxiliar, materias primas, IFAs, artículos de papelería. Gestiona de forma interna los materiales y productos.
	Compras	Gestiona la adquisición de recursos materiales necesarios para la fabricación, como la compra de materias primas e insumos.
Manufactura	Producción	Realizan las actividades operativas para la fabricación del medicamento estériles siguiendo las BPF.
Aseguramiento de Calidad	Garantía de calidad	Responsable de asegurar el cumplimiento de las normas que rigen la fabricación en todo el proceso. Realiza las autoinspecciones.
	Control de calidad	Comprueban que se cumplan las propiedades que aseguran la calidad de materias primas, materiales, producto a granel, semiterminado y terminado.
	Validación	Realiza la calibración y calificación de equipos e instrumentos utilizados en la fabricación, además validación de procesos realizados en la planta.
Ingeniería	Mantenimiento	Proporciona la revisión, reparación y monitoreo de los equipos, instalaciones y servicios para asegurar su correcto funcionamiento.
Tecnología de la información	NA	Proporciona servicios relacionados a la red de internet, equipo de cómputo o cuestiones relacionadas con los softwares.
Recursos humanos	Gestión de personal	Responsable de los temas relacionados con el personal (selección, descripción de puestos de trabajo, promoción, nominas, horarios, vacaciones).
	Formación de personal	Realiza actividades que comprueben los conocimientos y habilidades que posee el personal para llevar a cabo sus funciones.
Seguridad Industrial	NA	Responsable de los temas relacionados con garantizar la seguridad dentro de las áreas de trabajo, en la infraestructura, operación y diversas actividades.



Capítulo 5. Implementación de la gestión de riesgos según la ISO 31000:2018

Aplicación de conocimientos y habilidades adquiridas en la carrera como Químico y en diplomado de Sistemas integrados de gestión ISO 9000, ISO 14000 e ISO 45001 para realizar un análisis de riesgos con enfoque de la norma internacional ISO 31000:2008 en la línea de producción de frascos viales de un producto biotecnológico.

Implementación del marco de referencia

Como parte de integrar la gestión de riesgos a la organización, se implementa el marco de referencia con el fin de que la organización valore sus prácticas y procesos sobre temas de gestión de riesgo, e identifique cualquier brecha que pueda surgir como riesgo u oportunidad. Se deberán adaptar las diferentes fases que integran el marco de referencia, como se indicó en el capítulo 3.

Fase de liderazgo y compromiso.

El nivel de liderazgo y compromiso se implementará de acuerdo con las necesidades y prioridad que tengan las partes interesadas, esta debe estar respaldada e incentivada por la alta dirección.

Fase de integración

Para que la gestión de riesgos sea adoptada a la organización se presentan los beneficios de fortalecer la cultura de riesgo asociados al proceso, para que apoyar la integración la alta dirección deberá proporcionar los recursos necesarios para llevarse a cabo en armonía con los objetivos estratégicos de la empresa. En toda la implementación se deberá documentar el proceso, donde quede claro todo lo referente a la gestión de riesgos (objetivo, alcance, contexto, partes interesadas, responsables, asignación de recursos, herramientas de evaluación, registros).

Fase de diseño

En esta fase se comprende la estructura de la organización, en el contexto que se encuentra y que factores pueden influir en el logro de los objetivos, para lograr esta comprensión se deberá conocer el alcance, contexto interno y externo, partes interesadas, responsabilidades, asignación de recursos, criterios de riesgo, tipos de riesgos, técnicas de evaluación de riesgo, niveles de aceptación de riesgo, e indicadores de riesgo.

Objetivos estratégicos

- Reducir el tiempo invertido en solucionar eventos durante el proceso productivo.
- Aumentar las condiciones seguras para los operadores y personal involucrado en el proceso de producción.
- Asegurar la calidad del producto semiterminado disminuyendo el número de defectos de riesgo en cada lote.

Alcance

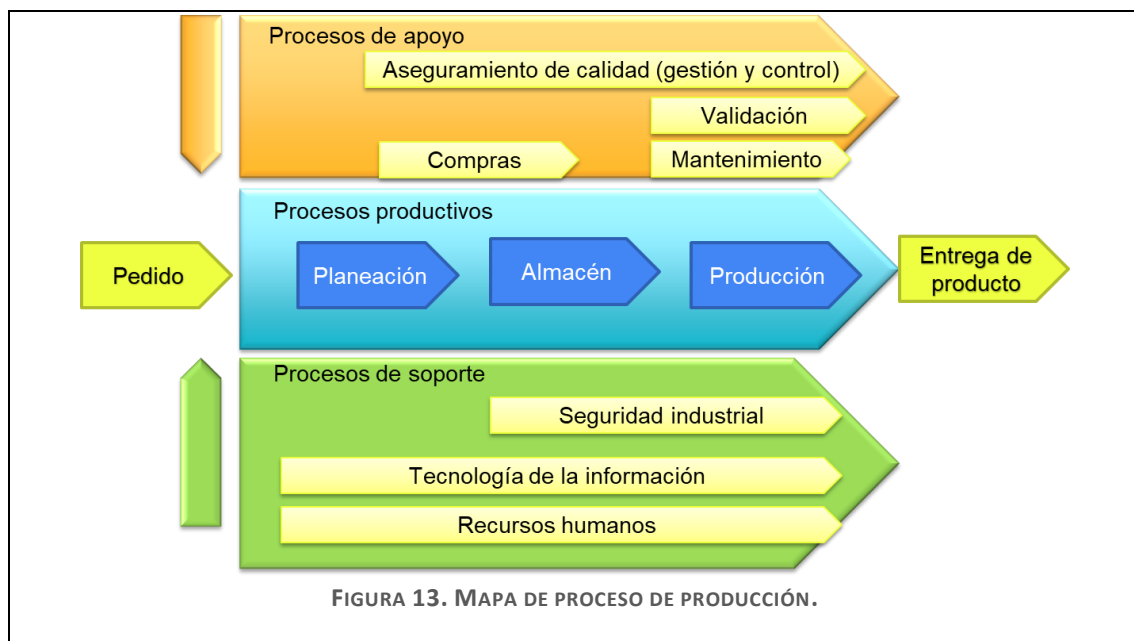
Para desarrollar este análisis se consideran las áreas productivas de la planta involucradas en la fabricación de medicamentos biotecnológicos, los procesos a revisar son la recepción de materiales (envases y materia prima) correspondientes al departamento productivo, tratamiento de envases y accesorios, preparación de mezcla granel, filtración, dosificación y revisión óptica realizados dentro de la planta de fabricación de medicamentos.

Los cuartos designados involucrados son cuartos de surtido, cuarto de lavado, cuarto de mezclado, área estéril, recepción de producto semiterminado, revisado.

Al utilizar el mapa de proceso, ver Figura 13, podemos observar los procesos involucrados en la manufactura del medicamento biotecnológico. El proceso productivo es primordial para la obtención de nuestro producto, en este se ven involucrados los procesos de planeación emitiendo el programa de

fabricación para coordinar la producción, almacén surtiendo los insumos y producción en la obtención del producto.

Durante el desarrollo de estos procesos se cuentan del soporte de Recursos humanos apoyando en la gestión y capacitación del personal, tecnologías de la información brindando soporte técnico al equipo de cómputo y Seguridad industrial haciendo recorridos en el área de almacén y producción para asegurar el cumplimiento de los lineamientos de seguridad. Gestión de calidad se encarga de asegurar la calidad de los insumos desde el momento de las compras hasta la obtención del producto, verificando que todas las especificaciones sean cumplidas, el proceso de compras es el responsable de asegurar las existencias de insumos en el almacén antes de iniciar con la fabricación. Validación y mantenimiento brindan apoyo al proceso productivo al apoyar en la validación y calibración de áreas y equipos, así como en el caso de mantenimiento está en constante comunicación en el área operativa para asegurar el buen estado y funcionamiento de los equipos e instalaciones durante el proceso.



Establecimiento de contexto interno y externo

En este apartado se tomarán en cuenta todos los factores es internos y externos que podrían influir en el logro de objetivos planteados en la gestión de riesgos. Para definir el contexto podemos considerar lo explicado en la ISO 31000.

TABLA 11. FACTORES PARA ESTABLECER CONTEXTO INTERNO Y EXTERNO.

Contexto interno	Contexto externo
<p>Las capacidades de la organización en términos de recursos y conocimientos.</p> <p>Los flujos de información, procesos de toma de decisiones.</p> <p>Partes internas interesadas.</p> <p>Políticas y los proceso.</p>	<p>Considerar factores culturales, políticos, legales, reglamentarios, financieros, económicos a nivel internacional, nacional, regional o local.</p> <p>Considerar a las partes interesadas externas.</p>

Para reconocer el contexto en el que se desarrolla la organización, utilizaremos la herramienta FODA (fortaleza, oportunidades, debilidades y amenazas)



TABLA 12. DEFINICIÓN DE CONTEXTO MEDIANTE FODA DE LA ORGANIZACIÓN.

Fortalezas	Debilidades
Plantilla de personal completa en el área de producción.	Actualización de procedimientos en proceso.
Proveedores calificados para insumos y materia prima.	Falta de capacitación al personal de producción por rotación de turnos.
Funciones bien definidas por puesto.	Constantes paros en la operación por fallas en la máquina llenadora.
Buena comunicación entre áreas de la empresa.	Mecanismo de comunicación en el proceso por medio verbal.
Instalaciones diseñadas para dar cumplimiento normativo.	Instrumentos de medición ubicados en paredes apartadas del seguimiento visual del procedimiento.
Interés por parte de la alta dirección con la gestión de riesgo.	Falta de accesorios dentro del área productiva para realizar la limpieza, preparación y proceso de producción.
Oportunidades	Amenazas
Implementación de nuevos aditamentos con nueva tecnología en materiales para los equipos.	Constante renovación en el personal de almacén y mantenimiento.
Desarrollo de planes de emergencia o de acción ante eventualidades.	Cambio en la dinámica laboral por emergencia sanitaria.
Mejorar la percepción del proceso en tema de seguridad frente a las partes interesadas.	Aumento de prima de seguro por los accidentes presentados en el proceso.
Reconocimiento de nuevos puntos de control para fortalecer el control de calidad.	Clausura de actividades en la planta productiva por incumplimiento de requisitos legales descocidos.
Comunicación con la comunidad informando la función y medidas de seguridad para las actividades que se realizan.	Desactualización de procedimientos para ingreso de visitas externas a las instalaciones.

Partes interesadas

Se presentan algunas de las partes interesadas en la Tabla 13, donde podremos identificar las partes interesadas, sus necesidades y sus expectativas, también se observan algunos de los puestos responsables en la gestión de riesgos.

TABLA 13. PARTES INTERESADAS EN EL PROCESO PRODUCTIVO.

Parte interesada	Necesidades	Expectativas	Responsable del seguimiento
Internas	Alta dirección	Procesos eficientes con baja incidencia de accidentes.	No tener accidentes o incidentes mayores. Gerencias
	Comité de riesgos	Apoyo en la integración de la gestión de riesgos en las funciones de la organización.	Fortalecer la cultura de prevención del riesgo. Comité de riesgos
	Manufactura	Procedimientos controlados y bien establecidos, amplio conocimiento en estos procedimientos.	Realizar sus funciones habituales sin comprometer su integridad. Jefatura de manufactura
	Control de calidad	Contar con insumos adecuados para realizar sus mediciones, conocimiento de los puntos de control y la forma correcta de realizarlos.	Realizar la revisión de puntos de control de forma certera y precisa. Gerencia de calidad
	Mantenimiento	Contar con la capacitación completa para realizar de forma adecuada el mantenimiento de equipos e instalaciones.	Realizar el mantenimiento en tiempo y forma oportuna, sin generar inconvenientes al proceso. Jefatura de mantenimiento y Recursos humanos
Externas	Inversionistas	Conocer de forma real el proceso de producción para generar confianza en la calidad del producto.	Tener un socio comercial con un producto de alta calidad. Gerencias y jefaturas de los diferentes departamentos.
	Comunidad	Asegurar una sana convivencia con el entorno de la comunidad, no halla daños en la infraestructura de la comunidad o causar incomodidad a la comunidad (acústica)	Durante la actividad de la empresa no se causen inconvenientes en la comunidad. Comité de riesgos
	Instituciones reguladoras	Contar con certeza de que el establecimiento cumple los requisitos expresados en el marco regulatorio, mediante auditorías y evidencias.	Que el establecimiento opere bajo el marco regulatorio del país. Gerencia y jefaturas
	Clientes / Pacientes	Contar con un medicamento que cumpla la función por la que fue obtenido, que sea forma confiable y seguro.	Obtener un medicamento de alta calidad, seguridad y eficacia. Toda la empresa

Compromiso con la gestión de riesgos

El compromiso de la organización con la gestión de riesgos se puede expresar de diferentes maneras, como por ejemplo una política de riesgo, una política exclusiva y dedicada a temas de riesgo, por lo cual la organización expresa su compromiso con la gestión de riesgos de la siguiente manera:

Política de riesgo

Es una empresa que ofrece medicamentos biotecnológicos con altos niveles de seguridad, implementando controles para la prevención de incidentes durante el proceso productivo, adoptando una cultura de prevención de riesgos, comprometidos con la seguridad de nuestros productos, de nuestros colaboradores y nuestros procesos.

Esta política es el compromiso de la empresa con la gestión de riesgos, aunque su elaboración proviene de la alta dirección deberá ser conocida, divulgada y comprendida por los integrantes involucrados en el proceso productivo. La alta dirección deberá asignar recursos pertinentes para la propagación y presencia de la política en áreas claves, como pueden ser carteles en comedor, áreas de trabajo o pizarrones de comunicación, correos electrónicos correspondientes a la empresa o tarjetas de información individuales. Cualquier colaborador deberá tener la habilidad de poder explicar a terceros la política de riesgo.

Asignación de roles

Se definirán los roles relevantes con respecto a la gestión de riesgos, serán identificados y se asignarán responsables de rendir cuentas.

La alta dirección deberá conformar un comité de riesgos, conformado por al menos 3 puestos claves (presidente, secretario y auxiliar), en la Tabla 14 se explica la función que desarrollara cada rol y los puestos de la organización que podrían ocupar el rol.

TABLA 14. CONFORMACIÓN DEL COMITÉ DE RIESGOS.

Rol de comité	Descripción de funciones	Puestos propuestos
Presidente	<p>Coordinara las actividades del plan de trabajo, seguimiento y análisis de riesgos de la gestión.</p> <p>Tiene la máxima autoridad en la toma de decisiones sobre el valoración, identificación y tratamiento de riesgos.</p> <p>Responsable directo de emitir el reporte de gestión de riesgos.</p>	<p>Gerencia</p> <p>Jefatura</p>
Secretario:	<p>Puede suplir al coordinador si la situación lo amerita.</p> <p>Apoyará a las actividades de comunicación y consulta al presidente del comité.</p> <p>Realizara aportaciones para la elaboración del reporte de gestión de riesgos.</p> <p>Recopilara y notificara información sobre modificaciones las condiciones sobre las que está establecido el plan de trabajo, seguimientos o análisis de riesgos.</p>	<p>Jefatura</p> <p>Supervisores</p>
Auxiliar	<p>Recopilara información necesaria dentro del proceso productivo.</p> <p>Apoyará en ejercicios de consultas.</p> <p>Ofrecerá respaldo en las diferentes actividades que requiera la gestión de riesgos.</p>	<p>Jefatura</p> <p>Supervisores</p> <p>Puestos administrativos</p> <p>Lideres de equipo</p>

Asignación de recursos

El comité de riesgos deberá estar integrada por miembros de la organización de los departamentos y áreas relacionadas con el proceso productivo, preferentemente aquellos que tengan amplios conocimientos en el proceso, instalaciones, equipos y personal involucrado, estos deberán permanecer a un nivel gerencia,



jefatura o de supervisión. Se asigna al responsable de coordinar las actividades del comité, se asignará un rol a cada miembro del comité.

Se deberán incluir los recursos para divulgar la política de riesgo (carteles en áreas estratégicas, tarjetas para colaboradores).

El comité deberá presentar un análisis costo beneficio, presupuesto, en función del análisis de riesgos, deberá presentar de forma clara los recursos requeridos y el tiempo estimado para su uso. Estos pueden ser de carácter:

- Recurso Humano: capacidades, perfiles de puesto, conocimientos especializados.
- Recursos materiales: Materiales para comunicar los riesgos, equipo de trabajo adicional, instalaciones, equipo didáctico o demostrativo.
- Recursos financieros: que comprendan reservas ante contingencias, modificaciones o inversiones en equipos.

La alta dirección autorizará el préstamo de recursos como áreas, personal e insumos para que el comité de riesgos se desempeñe de forma adecuada en la empresa.

Fase de consulta y comunicación

El comité de riesgos deberá proponer un plan de trabajo donde se expresen responsables, funciones, tiempos estimados a actividades y recursos que ayuden a integrar la gestión de riesgos dentro las actividades de la organización.

Este plan será presentado a la alta dirección (nivel gerencial y jefes de departamento) en forma de notificar la propuesta por comité para gestionar las actividades relacionadas con la gestión de riesgos y sus funciones principales de la empresa no se vean desplazadas o comprometidas con la integración. Esto se llevará a cabo por medio de reuniones semanales, boletines especiales o vía correo electrónico.

La alta dirección podrá solicitar información al comité de riesgo un informe o plan de trabajo sobre la gestión de riesgos con el fin conseguir un apoyo para toma de decisión en caso de ser necesario.

La comunicación y consulta se realizará en todas las etapas de la gestión de riesgos y deberá estar presente en toda actividad a realizar.

Fase de implementación

En esta fase el comité desarrollará un plan apropiado donde se identifique el dónde, cuándo, cómo y quién toma diferentes tipos de decisiones en la organización, con el fin de que se detecten de forma oportuna cambios en el contexto interno o externo que pudieran afectar a la gestión de riesgos, esto ayudará a que la gestión de riesgos sea adecuada, actualizada y responsada a la realidad vigente de la empresa.

Fase de valoración

Para evaluar la eficacia del marco de referencia se sugiere el uso de indicadores como, por ejemplo, la disminución de accidentes dentro del área productiva, disminución de desviaciones ocurridas en el proceso, disminución de rechazos de lotes o aumento de lotes recibidos a la primera (RFT).

Con base a los resultados se podrá proponer modificaciones y cambios necesarios para mejorar la gestión de riesgos en la empresa.

Proceso de gestión de riesgos

Como parte del proceso de la gestión de riesgos tenemos las etapas de alcance, contexto y criterios que se han definido en el marco de referencia.



La evaluación del riesgo es el proceso global de identificación del riesgo, análisis del riesgo y valoración del riesgo. Para la evaluación del riesgo utilizaremos herramientas que nos ayuden a identificar, analizar y valorar el riesgo durante el proceso productivo, posteriormente se propondrá el tratamiento a los riesgos con opciones para abordar el riesgo según su nivel. También se propondrán propuestas para el tratamiento de riesgo.

Evaluación del riesgo

Identificación del riesgo

Para la identificación de riesgos asociados al proceso productivo de un medicamento biotecnológico se deberá conocer el cómo y que puntos vulnerables pueden surgir durante la operación del proceso.

Para identificar estos puntos vulnerables debemos conocer los procesos que se ven involucrados a nuestro objeto de estudio para identificar los principales factores que pudieran afectar al éxito del logro de nuestros objetivos.

Para poder identificar el riesgo es necesario considerar los eventos posibles que podrían o han ocurrido durante la ejecución del proceso, con qué frecuencia ocurren en un periodo de tiempo (por ejemplo, en un año), identificar los impactos y consecuencias que han tenido o podrían tener y verificar los controles que existen para evitar que ocurra el evento. Podemos utilizar herramientas como el diagrama de Ishikawa para poder identificar las principales causas potenciales que se pueden presentar durante el proceso, ver Figura 14.

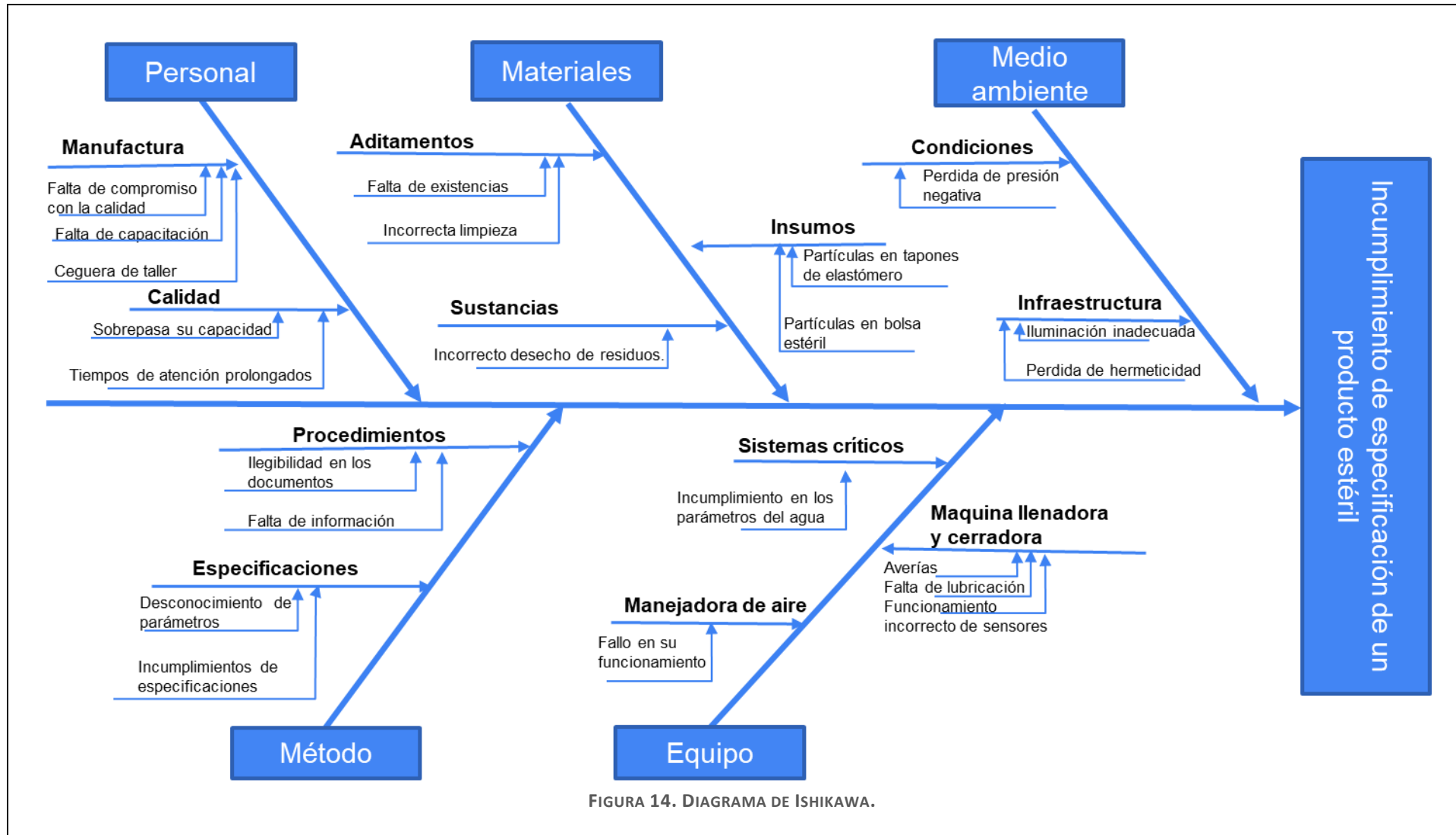


FIGURA 14. DIAGRAMA DE ISHIKAWA.

Otra herramienta que nos puede ayudar a identificar los posibles eventos que se pueden presentar es en cada una de las etapas del proceso, a continuación, se presentan las operaciones unitarias que se conforman el proceso productivo, ver Figura 15.

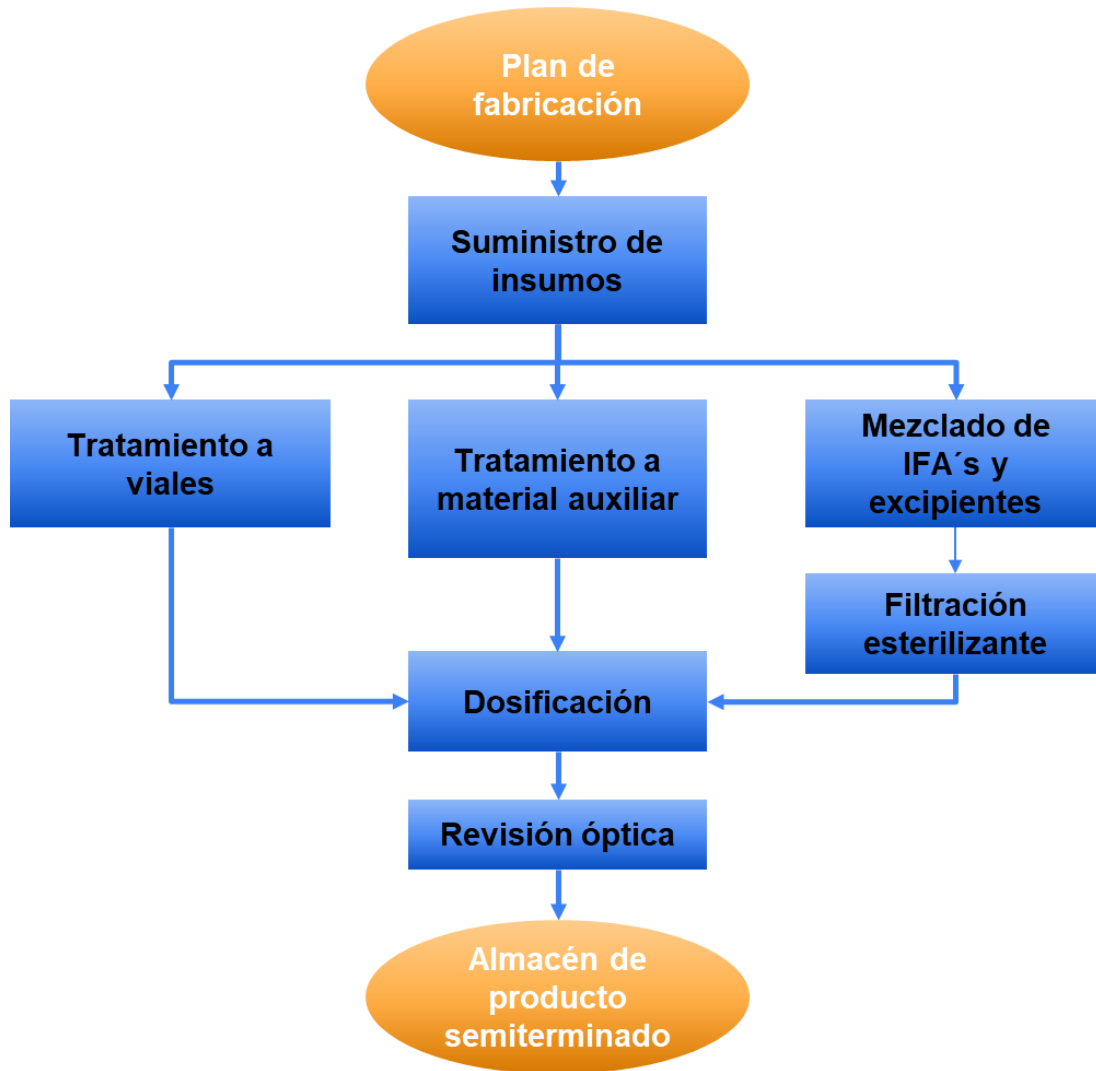


FIGURA 15. OPERACIONES UNITARIAS DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN.



Análisis del riesgo

Criterios de riesgo

Para realizar el análisis y valoración del riesgo se consideran los criterios de severidad, ocurrencia y detección.

La severidad es el nivel de impacto de una falla en el cliente y se presenta como la gravedad de una falla, ver Tabla 15.

TABLA 15. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEVERIDAD.

Severidad	Criterios	Valor
Alto	Provoca daño irreversible, hasta la muerte. Provoca rechazo de lotes. Se compromete el porcentaje de rendimiento mínimo requerido. Impacto directo a las instalaciones o/y equipos de forma permanente. Provoca paro total de actividades prolongados por horas o turnos completos	9
Medio	Puede provocar efectos secundarios no contemplados en la formula original. Se ve afectado algún atributo del producto, se puede corregir en alguna etapa posterior a su liberación. Impacto directo a instalaciones y/o equipos que pueden ser reparados. Se compromete la integridad física o bienestar de las personas. Retraso de actividades por hasta 3 horas.	3
Bajo	No tiene impacto en la seguridad del paciente. No tienen impacto sobre el producto No tiene impacto directo sobre las instalaciones y/o equipos. No tiene impacto sobre la integridad de las personas. Retraso de actividades por hasta 1 hora.	1

La ocurrencia es la probabilidad de que una causa potencial de falla (causa específica) se produzca, Tabla 16.

TABLA 16. CRITERIOS DE EVALUACIÓN PARA OCURRENCIA.

Ocurrencia	Criterios	Frecuencia	Valor
Alto	Es inevitable, es seguro que ocurra, se presenta frecuentemente.	100%	9
Medio	Se presenta con cierta frecuencia.	50%	3
Bajo	Ocurre ocasionalmente, es predecible.	25%	1

La detección será la estimación de la probabilidad de detectar, suponiendo ha ocurrido el evento, ver Tabla 17

TABLA 17. CRITERIOS DE DETECCIÓN.

Detección	Criterios	Valor
Alta	Se tiene métodos automatizados y controles de proceso que permiten detectar el evento con certeza. Se tiene verificaciones continuas por parte del personal.	1
Media	Se tiene métodos automatizados y controles de proceso que en ocasiones permiten detectar el evento. Verificaciones continuas por parte del personal que ocasionalmente detectan el evento.	3
Baja	No se tiene métodos autorizados o controles de proceso para detectar el evento. No se tiene verificación de personal.	9

La determinación del nivel de riesgo se hará considerando la severidad y la ocurrencia en función de la detectabilidad, Tabla 18.

TABLA 18. DETERMINACIÓN DE NUMERO DE PROBABILIDAD DE RIESGO (NPR).

		Detección (D)		
		9	3	1
SXO	81	729	243	81
	27	243	81	27
	9	81	27	9
	3	27	9	3
	1	9	3	1

TABLA 19. NIVEL DE RIESGO.

Nivel de riesgo	
Bajo o nulo	No requiere controles, se pueden establecer acciones de mejora.
Medio	Se requiere establecer controles durante los procesos.
Alto	Se requiere establecer controles de forma inmediata.

Análisis de modo y efectos de fallas (AMEF)

El proceso consiste en definir el campo de aplicación y los objetivos, composición del equipo de trabajo, comprensión del sistema a analizar, descomposición del sistema en sus componentes, para cada componente se identifica:¹⁹

- ¿Cómo puede fallar cada parte?
- ¿Qué mecanismo lo podría producir?
- ¿Cuáles serían los efectos si se produjese el fallo?
- ¿El fallo es inofensivo o dañino?
- ¿Cómo se detecta el fallo?

Este análisis ayudara a anticiparse a los posibles modos de falla aplicando el concepto de prevención y estableciendo los controles adecuados que eviten la ocurrencia o recurrencia de defectos.

Es una metodología analítica usada para asegurar que problemas potenciales se han considerado y abordado a través del proceso de desarrollo del producto y proceso. El punto importante es que se conduzca una discusión con relación al proceso, la revisión de las funciones y cambios en la aplicación y los riesgos resultantes de las fallas potenciales. El AMEF es considerado como un método para identificar la severidad de efectos potenciales de fallas y ofrece entradas para medidas de mitigación para reducir riesgos. También incluye una estimación de la probabilidad de ocurrencia de las causas de las fallas y sus modos de falla resultantes. Estos amplía el análisis ofreciendo una medida de probabilidad de los modos de falla. Para minimizar los riesgos, la probabilidad de ocurrencia de la falla se reduce y la cual incrementa la confiabilidad del producto y el proceso. Es una herramienta que es instrumental en el mejoramiento de la confiabilidad.²⁷

El desarrollo de un AMEF utiliza un enfoque común para abordar:²⁷

- Fallas potenciales del producto o proceso para cumplir con expectativas
- Consecuencias potenciales
- Causas potenciales de modos de fallas



- Aplicación de controles actuales
- Niveles de riesgo reducción de riesgos

Los formatos recomendados pueden variar en base a las necesidades de la organización y los requerimientos de los clientes. Fundamentalmente, el formato utilizado debería abordar: ²⁷

TABLA 20. FORMATO BÁSICO DE AMEF.

Requerimientos	Descripción
Funciones y requerimientos del proceso	Identifica y entiende las funciones, requerimientos y especificaciones relevantes al proceso. Apoya a determinar los modos de fallas potenciales para cada atributo o aspecto de la función.
Modos de fallas potenciales	Es la forma o manera en la cual un proceso o producto podría fallar o para cumplir con la intensidad del requerimiento del proceso. Se hace el supuesto de que la falla podría ocurrir pero que no necesariamente ya ocurrió.
Efectos y consecuencias potenciales	Los efectos o impactos de las fallas como los percibe el cliente. Son descritos en términos de los que el cliente podría notar o experimentar. El cliente puede ser el uno interno, así como un usuario final.
Causas potenciales	La indicación de cómo la falla podría ocurrir descrita en términos de algo que podría ser corregido o controlado. Una casusa podría ser una indicación de una debilidad en el diseño, la consecuencia de lo que sería el modo de falla. La identificación de la causa raíz del modo de la falla es suficiente detalle, permite la identificación de controles apropiados y planes de acción.
Acciones y controles	Los controles son aquellas actividades que previenen o detectar las causas de las fallas o modos de fallas. En el desarrollo de controles es importante identificar lo que está mal, porque, y como prevenirlo o detectarlo.
Acciones	La intención de las acciones recomendadas es reducir el riesgo global y la probabilidad de que el modo de falla ocurra.

En el presente análisis se recopilamos los posibles eventos que pudieran poner en riesgo el cumplimiento de los objetivos, se identificaron con ayuda del mapa de proceso, analizando cada etapa e identificando los posibles riesgos que podrían existir, ver Tabla 21. Este análisis se realizó por parte de un equipo multidisciplinario, integrado por los diferentes departamentos involucrados en el proceso para que aportaran sus experiencias y conocimientos en cada etapa, como propuesta cada departamento propuso actividades de tratamiento.



TABLA 21. AMEF DE PROCESO PRODUCTIVO.

Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción propuesta
Suministro de insumos	En esta etapa se distribuyen los materiales auxiliares (bolsas y filtros), sustancias (IFA's y excipientes) y materiales para acondicionamiento que se utilizan el proceso.	Error en distribución de material solicitado (cantidades, características o atributos).	Retrasos en el arranque del proceso.	1	Falta inspección exhaustiva de materiales a su salida de almacén.	3	Solicitud de materiales. Recepción de materiales por parte de Manufactura.	1	1	Bajo	Análisis sobre el impacto de retrasos sobre el tiempo de proceso. Verificación de supervisor de almacén para liberar el producto antes de su salida de almacén.
		Elastómeros con exceso de partículas.	Disminución en rendimiento de lote por presencia de partículas extrañas.	9	La especificación para el material no contempla la cantidad de partículas permitidas para el elastómero.	3	Especificación de elastómeros. Inspección visual.	3	81	Alto	Evaluar el material para detectar parámetros necesarios en la especificación.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	NPN	Nivel de riesgo	Acción propuesta
		Falta de existencias en material auxiliar (mangueras, papel kraf, material de vidrio).	Retraso en la línea de producción.	1	Mala comunicación entre Manufactura y Logística.	1	Inventario de material de Manufactura. Programa de fabricación. Sistema de existencia de materiales digital.	3	3	Bajo	Colocar un tablero de existencias visible en la entrada de almacén de manufactura con las existencias actualizadas. Compartir mensualmente el estado del inventario de Manufactura.
Tratamiento de viales	Es el conjunto de actividades para realizar limpieza de los viales con la máquina lavadora de viales para posteriormente continuar con un ciclo de despirogenización en el horno.	Ruptura de viales durante su manipulación.	Cortes en manos y daños en uniforme	3	Falta de instrumentos para recolección de pedazos de vidrio.	1	Equipo de protección personal. Manual de manejo de residuos dentro de la planta productiva.	3	9	Bajo	Suministrar utensilios para recolección de vidrio.
		Acomodo incorrecto de las charolas de viales dentro del horno.	Retraso en la línea de producción. Retrabajo.	3	Falta de actualización de documentación en el área.	1	Carpeta con documentos actualizados y autorizados. Responsable de documentación.	3	9	Bajo	Notificación visual en el área sobre proceso de actualización de documentos.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
 MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
 ISO 31000:2018



Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción propuesta
		Omisión de equipo de protección personal (auriculares anti-ruido y lentes de seguridad).	Pérdida de audición en los colaboradores, accidentes en el área de los ojos.	3	Falta de compromiso con la cultura prevención de riesgos y seguridad.	3	Capacitación de uso e importancia del equipo de protección personal. Examen sobre agudeza auditiva. Recorridos de seguridad.	1	9	Bajo	Actividades de reforzamiento posteriores a la capacitación. Capacitación sobre responsabilidades y sanciones dentro de la empresa.
Tratamiento de viales	Es el conjunto de actividades para realizar limpieza de los viales con la máquina lavadora de viales para posteriormente continuar con un ciclo de despirogenización en el horno.	Retraso en la liberación de agua por parte de inspectores de calidad.	Retraso en la línea de producción.	1	La carga de trabajo sobrepasa la capacidad de los inspectores. Distribución de inspectores en la planta no favorece a los traslados dentro de planta.	3	Rol de turnos para distribución de inspectores. Supervisor de calidad.	1	3	Bajo	Análisis sobre el impacto de retrasos sobre el tiempo de proceso. Incrementar el equipo de trabajo. Redistribución de inspectores por área.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	NPN	Nivel de riesgo	Acción propuesta
		Agua para inyectables fuera de la especificación.	Paro total de actividades de la línea de producción.	9	Incorrecto mantenimiento en los filtros de la toma de agua.	1	Procedimiento para mantenimiento preventivo al sistema de agua purificada. Programa de mantenimiento preventivo para equipos y sistemas.	1	9	Bajo	Actualizar el procedimiento para indicar de forma clara el cambio de filtros.
Tratamiento de material auxiliar	Es el tratamiento térmico correspondiente a los tapones, casquillo, accesorios, sistema de dosificación y de filtración, para	Falta de legibilidad en los documentos por daño ocasionados por su manipulación.	Retraso en la línea de producción por falta de material estéril. Retrabajo.	3	La falta de protección contra la humedad hacia los documentos facilita el deterioro.	3	Orden de producción. Patrón de carga para esterilización. Responsable de documentación.	3	27	Medio	Incorporar protectores impermeables temporales para los documentos. Inspección periódica del estado de los documentos.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	NPN	Nivel de riesgo	Acción propuesta
	lograr su esterilidad mediante el horno esterilizador. Según la necesidad de cada material puede requerir de una limpieza previa con agua y/o detergente.	Omisión de lavado al sistema de filtración.	Retraso en la línea de producción. Retrabajo.	3	Deficiente comunicación y coordinación entre los colaboradores respecto a la distribución de tareas a realizar.	1	Orden de producción. Supervisor de Manufactura.	1	3	Bajo	Distribución de tareas al inicio del turno. Asignar líder de equipo por turno.
Preparación de granel	Es la preparación de la mezcla de granel, se llena el tranque de mezclado con APFI, después se agregan los excipientes con	Incorrecta manipulación de residuos químicos peligrosos.	Contaminación cruzada. Accidentes dentro del área	3	Falta de compromiso con la cultura de prevención del riegos y seguridad.	1	Manual de manejo de residuos dentro de la planta productiva. Supervisor de Manufactura. Recorrido de seguridad.	1	3	Bajo	Realizar actividades para reforzar el manejo de residuos. Capacitación sobre responsabilidades y sanciones dentro de la empresa.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	NPN	Nivel de riesgo	Acción propuesta
Preparación de granel	agitación al tanque, se agrega el IFA's, se realiza el ajuste de pH de la mezcla.	Incorrecto ajuste de pH en la solución amortiguadora.	Retraso en la línea de producción por rechazo de la solución amortiguadora.	3	Los colaboradores omiten las operaciones descritas en el orden de producción al realizar la actividad de memoria.	1	Orden de producción. Procedimiento de ajuste de pH. Supervisor de Manufactura y Calidad.	1	3	Bajo	Capacitación sobre calidad. Asignar responsable dedicado a la preparación del amortiguador.
Filtración esterilizante	Es la filtración de la mezcla a granel a través de filtros de membrana, el filtrado se deposita a través del sistema de filtración en la bolsa estéril.	Equivocada colocación de la bolsa dentro del área estéril.	Paro total de actividades en la línea de producción para resolver problemas con la ubicación de la bolsa.	9	Falta de indicaciones claras para la manipulación de la bolsa y sus diferentes dimensiones.	1	Programa de capacitación anual. Procedimiento de filtración.	3	27	Medio	Actualización de procedimiento de filtración. Asignar responsabilidad a Supervisor para verificar la colocación de la bolsa.
		Incorrecta colocación de sistema de filtración.	Paro de actividades por fugas en el sistema de filtración.	9	En la documentación actual no se menciona la verificación del ensamble de forma obligatoria.	1	Orden de producción. Procedimiento de filtración. Supervisor de Manufactura.	3	27	Medio	Modificar la documentación para hacer mayor énfasis en la supervisión del ensamble.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	NPN	Nivel de riesgo	Acción propuesta
		Se detectan presencia de partículas o defectos en la bolsa estéril.	Paro de actividades para remplazar la bolsa por parte de almacén.	1	La inspección detallada de la bolsa se realiza en esta etapa, ya que se retirará su empaque de protección bajo condiciones asépticas.	1	Inspección de la bolsa en la etapa de suministro de insumos. Inspección en zona aséptica. especificación del material.	3	9	Bajo	Método de inspección con luz para detectar partículas ocultas en los pliegues. Investigación y actualización de información con el proveedor.
Dosificación	Es la colocación de un volumen definido de la mezcla de granel en un contenedor individual vial a través del sistema dosificador, colocación de tapón, cierre y colocación de casquillo con la máquina llenadora y cerradora de viales dentro del área aséptica.	Aplastamiento de mangueras por incorrecta colocación del sistema de dosificación.	Paro de actividades para atender fugas y problemas de flujo en el sistema de dosificación.	9	En los documentos del área no se tienen indicaciones donde explique la correcta colocación del sistema dosificador.	3	Manual de la máquina llenadora y cerradora. Programa de capacitación anual.	3	81	Alto	Modificación en la documentación y capacitación para dar mayor énfasis en cómo realizar la manipulación del sistema dosificador. Verificación por parte del líder de equipo
		Falta de lubricación en mordazas para cierre de casquillo en lotes más extensos.	Paro de actividades por falta de hermeticidad en el casquillo.	3	Durante el establecimiento de tiempos para lubricación no se consideraron los lotes de mayor volumen.	1	Procedimiento de lubricación de mordazas. Manual de máquina llenadora y cerradora.	9	27	Medio	Realizar análisis para determinar tiempo de lubricación para lotes de mayor volumen. Actualizar la documentación.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	NPN	Nivel de riesgo	Acción propuesta
		Perdida de hermeticidad en puertas o transfer al área aséptica.	Fuera de especificación en crecimiento microbiano. Investigación de lote.	9	Disminución de vida útil de empaques aisladores.	3	Especificación de empaques. Señal de sonido para indicar cierre de puerta.	3	81	Alto	Investigación con el proveedor. Modificar la especificación de empaques. Evaluar cambio de proveedor.
		Falta de presión en áreas requeridas.	Paro de actividades total de proceso en curso. Perdida de insumos. Investigación para comprobar integridad del lote.	9	Falla de componentes en la manejadora de aire porque algunos componentes tienen menor vida útil de lo reportado.	1	Programa de mantenimiento preventivo a equipos y sistemas. Revisión de condiciones durante el proceso.	3	27	Medio	Revisión de la especificación de componente. Incorporar una señal auditiva.
		Falla en sensores de detección de la máquina llenadora.	Ritmo de producción disminuido, paro de actividades.	3	Mantenimientos preventivos anuales.	1	Programa de mantenimiento anual.	3	9	Bajo	Análisis para determinar el periodo de mantenimiento preventivo.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	NPN	Nivel de riesgo	Acción propuesta
		Falta de utensilios para realizar la limpieza de la máquina llenadora en la parte superior.	Accidentes por caída en el personal.	3	Desconocimiento de la necesidad de los utensilios de limpieza en la parte superior de la máquina.	3	Procedimiento de limpieza de la máquina llenadora y cerradora.	9	81	Alto	Revisión de condiciones de trabajo para detectar necesidades de material auxiliar de limpieza. Actualización del procedimiento.
		Falta de aditamentos para comunicación con el exterior de la zona aséptica.	Incorrecta ejecución de indicaciones. Tiempo prologado para comunicación.	1	Demasiado ruido de las máquinas para escuchar el intercomunicador de manera eficiente.	9	Intercomunicador. Supervisor de Manufactura	1	9	Bajo	Amplificador de sonido en el intercomunicador. Utilizar herramientas visuales dentro y fuera del área.
		Paros en la línea de producción de forma prolongada para atender fallas en el funcionamiento de la máquina llenadora y cerradora.	El granel se somete a análisis para determinar su integridad, confinamiento de granel como merma.	9	Falla en componentes críticos para el funcionamiento de la máquina llenadora y cerradora (sistema eléctrico).	1	Línea de tiempo del proceso. Orden de producción. Equipo de mantenimiento disponible en la operación. Programa de mantenimiento preventivo anual.	1	9	Bajo	Capacitación al personal de Manufactura sobre la correcta manipulación del sistema eléctrico.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
 MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
 ISO 31000:2018



Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	NPN	Nivel de riesgo	Acción propuesta
		Insuficiente personal calificado para ingresar al área aséptica.	Retraso en actividades a realizar.	3	Rotación de personal por incapacidad. Distribución de personal inadecuado en los diferentes turnos.	3	Programa de calificación de personal anual. Programa de capacitación. Gestión de rol de turnos.	1	9	Bajo	Implementación extemporánea de calificación y capacitación de personal para ingresar al área aséptica. Nueva distribución en los equipos de trabajo.
		Inadecuado equipo de protección acústica para los colaboradores.	Daño en la capacidad auditiva en personal dentro del área.	3	Falta de ergonomía en la elección del equipo de protección acústica.	1	Equipo de protección personal. Manual de seguridad. Gestión de horarios para no exceder el tiempo de exposición. Exámenes médicos sobre agudeza acústica.	3	9	Bajo	Implementación de equipo ergonómico.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	NPN	Nivel de riesgo	Acción propuesta
		Incorrecto manejo de residuos en áreas aséptica.	Paro de actividades productivas para recuperar condiciones de limpieza.	3	Falta de compromiso con la calidad de proceso.	1	Capacitaciones sobre temas de calidad y cultura del riesgo.	1	3	Bajo	Evaluación al final de la capacitación y actividades posteriores para reforzar los conocimientos.
		Incorrecto conteo de viales en la recepción de viales.	Incorrecto balance de materiales. Retrabajo.	3	Ceguera de taller después de varias horas de realizar la actividad de conteo.	3	Procedimiento de contero por llenado de charolas. Orden de producción. Supervisor de producción.	3	27	Medio	Implementar herramientas visuales que resalten la ausencia de espacios vacíos en charolas. Actualizar documentación.
Revisión óptica	Es la inspección que se realiza a los viales con producto semiterminado para detectar	Incorrecta iluminación en el área de inspección visual por falla de lámparas.	Deterioro en la capacidad visual de los colaboradores de revisado.	3	Revisión de iluminación anual.	1	Programa anual de seguridad y protección civil. Exámenes médicos de agudeza visual.	1	9	Bajo	Revisión de iluminación semestral.



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Descripción	Modo potencial de falla	Efecto de falla	Severidad (S)	Causa de la falla	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	RPN	Nivel de riesgo	Acción propuesta
	partículas visibles, defectos en el cierre y descartar los viales que no cumplan con los requerimientos. La inspección se realiza de forma semiautomática con la máquina para inspección visual de viales.	Caída de contenedores durante la transportación.	Afectación al Rendimiento del proceso por pérdida de producto.	3	La estiba utilizada en los contenedores interfiere con el campo de visión del operador.	1	Orden de producción.	9	27	Medio	Incorporación de equipo de seguridad para transportación. Crear un procedimiento de transporte de contenedores.



Valoración de riesgos

Con el análisis anterior se comprende la naturaleza de los riesgos identificados por cada etapa del proceso y brinda información para la toma de decisiones para tratamientos de riesgos.

La valoración del riesgo implica comparar los resultados de análisis de riesgo para poder asignar prioridad, relevancia y orden al tratamiento de riesgos. Las opciones que podemos elegir son:

- No hacer nada más
- Considerar opciones para el tratamiento de riesgo
- Realizar un análisis adicional para comprender mejor el riesgo
- Mantener los controles existentes
- Reconsiderar los objetivos

La alta dirección y el grupo multidisciplinario analizan el AMEF identificado 29 riesgos potenciales, de los cuales 18 fueron de nivel de riesgo bajo, 7 de riesgo medio y 4 de riesgo alto, ver Tabla 22.

Para el caso de eventos de nivel de riesgo bajo, consideran análisis adicionales, la poca frecuencia de su ocurrencia y los controles existentes, deciden no llevar a cabo ninguna acción adicional, asumiendo el riesgo existente. Esta decisión corresponde a 15 riesgos identificados, es importante destacar que en el contexto en el que se realiza el AMEF representar riesgo de bajo nivel, pero esta situación podría cambiar al presentarse alguna modificación en el proceso y en el contexto por lo que se mantienen en monitoreo, ver Tabla 23.

Los otros 3 riesgos identificados como de nivel de riesgo, al representar una inversión mínima de recursos y al no presentar riesgos de mayor nivel, se decide por llevar a cabo las acciones para su tratamiento pero dando poca prioridad y urgencia en su atención (no prioritario).

Con base a esta información deciden dar prioridad de atención de los eventos con nivel de riesgo medio y alto, deciden dar respuesta inmediata a los 4 riesgos con nivel de riesgo alto y asignar los recursos necesarios para su implementación, para el caso de los 7 riesgos identificados con nivel medio, les dan prioridad de atención para que no compitan con el cumplimiento de los riesgos de nivel alto.

TABLA 22. RELACIÓN DE EVENTOS IDENTIFICADOS CON NIVEL DE RIESGO.

Etapa	Nivel de riesgo			Eventos
	Bajo	Medio	Alto	
Suministro de insumos	2	0	1	3
Tratamiento de viales	5	0	0	5
Tratamiento a material auxiliar	1	1	0	2
Preparación de granel	2	0	0	2
Filtración esterilizante	1	2	0	3
Dosificación	6	3	3	12
Revisión óptica	1	1	0	2
Total	18	7	4	29

La etapa de Dosificación es la etapa con mayor número de riesgos potenciales identificados, conteniendo en esta etapa los eventos de mayor riesgo con 12 riesgos potenciales, siendo 6 de nivel de riesgo bajo que son monitoreados. La etapa de Preparación del granel es la etapa que presenta menor nivel de riesgo, ver Figura 16. **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, asignando los 2 riesgos identificados en monitoreo. Se decide dar la resolución de los eventos detectados en la etapa de Dosificación dando la principal prioridad a las actividades de tratamiento de nivel de riesgo alto, posteriormente seguiría los eventos de nivel medio de esta etapa para no saturar al equipo de trabajo y por la naturaleza de las acciones para el tratamiento del riesgo.

Consideran la etapa de Suministro de insumos como de alta prioridad para la implementación de acciones para el tratamiento del riesgo, debido a que se encuentra un riesgo potencial de nivel de riesgo alto y 2 riesgos identificados con nivel bajo en monitoreo.

La Filtración esterilizante y el Tratamiento de viales tendrán prioridad frente a las etapas de Revisión óptica y Tratamiento de material auxiliar debido a que el tratamiento de los riesgos potenciales identificados en estas etapas demanda menos inversión de recursos y por la severidad identificada en los riesgos que se presentan.

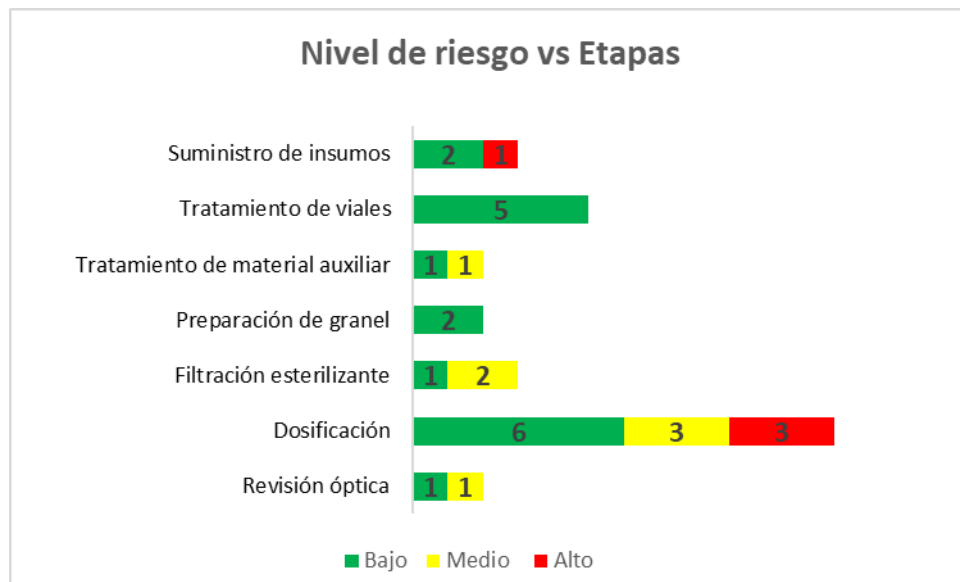


FIGURA 16. EVENTOS IDENTIFICADOS POR ETAPAS CON RELACIÓN A SU NIVEL DE RIESGO.

La prioridad asignada determina la gestión de recursos para atender los eventos, los eventos de nivel de riesgo alto tendrán más predilección hacia los recursos en caso de que los tratamientos de riesgo. La prioridad nos indica el orden de atención del evento. Los resultados de la valoración son comunicados a las partes interesadas.

Tratamiento del riesgo

En el tratamiento del riesgo contiene las acciones que se realizarán para abordar el riesgo por medio de la elección de opciones para atender el riesgo de forma planificada, se incluye la forma e implementación del riesgo y como evaluar el desempeño de las acciones a realizar, ver Tabla 23.

Para evitar la pérdida de información y tener una exitosa implementación se asigna por departamento una persona que se vuelvan responsables del rendir cuentas sobre el riesgo potencial. Además, se registrarán los recursos necesarios para su implementación.



También se definirán los plazos de realización para las acciones y los plazos de seguimiento para determinar si las acciones fueron efectivas, al final del seguimiento se realizará una nueva medición del nivel de riesgo de los eventos donde se comparará con los niveles de riesgo estimados para conocer si se requiere de la implementación de más acciones de tratamiento o si realmente fueron efectivos las acciones realizadas o requieren modificaciones en el plan de tratamiento.

Seguimiento

La gestión de riesgos es un proceso iterativo que se adapta a los cambios, por lo que estos riesgos identificados seguirán en observación y serán nuevamente evaluados para detectar si hubiera un cambio en su nivel de riesgo, ver Tabla 23. El tiempo de seguimiento dependerá del nivel de riesgo, en caso de los riesgos potenciales de nivel de riesgo alto determinaron un seguimiento de 3 meses para que si las medidas de tratamiento no fueran lo suficientemente efectivas se implementen nuevas acciones en un tiempo adecuado. Para los eventos de nivel de riesgo medio dieron un seguimiento de 6 meses para determinar si la implementación fue efectiva, también para los eventos de nivel de riesgo bajo asignaron seguimiento por 6 meses para observar algún cambio en su nivel de riesgo, a excepción de un riesgo de nivel bajo que sus acciones de tratamiento pueden ser evaluadas en un periodo más corto de tiempo, 4 mes, ver Tabla 23.

Se planea que a los 6 meses se lleve a cabo una revisión del AMEF para identificar el desempeño de las acciones de tratamiento, reconocer nuevos riesgos que no se tuvieron contemplados y evaluar los riesgos en el contexto que se tenga en ese momento.



TABLA 23. VALORACIÓN, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL RIESGO

Etapa	Modo potencial de falla	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción para tratamiento	Responsable	Desempeño	Recursos	Implementación (meses)	Seguimiento (meses)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo
Suministro de insumos	Error en distribución de material solicitado (cantidades, características o atributos).	1	3	1	3	Bajo	Se asume el riesgo.	Supervisor de almacén	Monitorear	-Personal -Bitácora	1	3	1	3	1	3	Bajo
	Elastómeros con exceso de partículas.	9	3	3	81	Alto	Evaluar el material para detectar parámetros desconocidos en la especificación. Investigación al proveedor sobre proceso de fabricación. Análisis para determinar la factibilidad de cambio de proveedor.	Calidad	$\%RFT = \left(\frac{\text{No. Lotes con RFT}}{\text{No. Lotes producidos}} \right) \times 100$	-Personal -Análisis de laboratorio -Equipo de computo -Visitas a proveedor	1	3	1	3	3	9	Bajo



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Modo potencial de falla	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción para tratamiento	Responsable	Desempeño	Recursos	Implementación (meses)	Seguimiento (meses)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo
	Falta de existencias en material auxiliar (mangueras, papel kraf, material de vidrio).	1	1	3	3	Bajo	No hacer nada más.	Manufactura Logística	Monitorear	-Personal	1	6	1	1	3	3	Bajo
Tratamiento de viales	Ruptura de viales durante su manipulación.	3	1	3	9	Bajo	Suministrar utensilios para recolección de vidrio.	Seguridad industrial	N. de accidentes ocurridos	-Utensilios de limpieza - Personal	2	4	1	1	3	3	Bajo
	Acomodo incorrecto de las charolas de viales dentro del horno.	3	1	3	9	Bajo	No hacer nada más.	Manufactura	Monitorear	- Personal	1	6	3	1	3	9	Bajo



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Modo potencial de falla	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción para tratamiento	Responsable	Desempeño	Recursos	Implementación (meses)	Seguimiento (meses)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo
	Omisión de equipo de protección personal (auriculares anti-ruido y lentes de seguridad).	3	3	1	9	Bajo	Actividades de reforzamiento posteriores a la capacitación. Capacitación sobre responsabilidades y sanciones dentro de la empresa.	Seguridad industrial	No. Reportes	- Personal - Artículos de papelería. - Aula de capacitación	1	6	3	1	1	3	Bajo
	Retraso en la liberación de agua por parte de inspectores de calidad.	1	3	1	3	Bajo	No hacer nada más.	Calidad	Monitorear	- Personal	1	6	1	3	1	1	Bajo
	Agua para inyectables fuera de la especificación.	9	1	1	9	Bajo	Actualizar el procedimiento para indicar de forma clara el cambio de filtros.	Mantenimiento	Examen sobre el tema.	- Personal - Artículos de papelería - Aula de capacitación	3	6	3	1	1	3	Bajo



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapas	Modo potencial de falla	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción para tratamiento	Responsable	Desempeño	Recursos	Implementación (meses)	Seguimiento (meses)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo
Tratamiento de material auxiliar	Falta de legibilidad en los documentos por daño ocasionados por su manipulación.	3	3	3	27	Medio	Incorporar protectores impermeables temporales para los documentos. Inspección periódica del estado de los documentos.	Manufactura	No. De retrabajos en la esterilización	- Personal - Mobiliario de acrílico - Servicio de mantenimiento - Artículos de papelería	2	6	3	1	1	3	Bajo
	Omisión de limpieza previa en el sistema de filtración.	3	1	1	3	Bajo	No hacer nada más.	Manufactura	Monitorear	-Personal	1	6	3	1	1	3	Bajo
Preparación de granel	Incorrecta manipulación de residuos químicos peligrosos.	3	1	1	3	Bajo	No hacer nada más.	Manufactura	Monitorear	-Personal	1	6	3	1	1	3	Bajo
	Incorrecto ajuste de pH en la solución amortiguadora.	3	1	1	3	Bajo	No hacer nada más.	Manufactura	Monitorear	-Personal	1	6	3	1	1	3	Bajo



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Modo potencial de falla	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción para tratamiento	Responsable	Desempeño	Recursos	Implementación (meses)	Seguimiento (meses)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo
Filtración esterilizante	Equivocada colocación de la bolsa dentro del área estéril.	9	1	3	27	Medio	Actualización de procedimiento de filtración. Asignar responsabilidad a Supervisor para verificar la colocación de la bolsa.	Manufactura	$\%RFT = \left(\frac{\text{No. Lotes con RFT}}{\text{No. Lotes producidos}} \right) \times 100$	- Personal - Artículos de papelería - Aula de capacitación	1	6	3	1	1	3	Bajo
	Incorrecta colocación de sistema de filtración.	9	1	3	27	Medio	Modificar la documentación para hacer mayor énfasis en la supervisión del ensamble.	Manufactura	$\%RFT = \left(\frac{\text{No. Lotes con RFT}}{\text{No. Lotes producidos}} \right) \times 100$	- Personal - Artículos de papelería - Aula de capacitación	1	6	9	1	1	9	Bajo
	Se detectan presencia de partículas o defectos en la bolsa estéril.	1	1	3	3	Bajo	No hacer nada más.	Manufactura	Monitorear	- Personal	1	6	1	1	3	3	Bajo



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Modo potencial de falla	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción para tratamiento	Responsable	Desempeño	Recursos	Implementación (meses)	Seguimiento (meses)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo
Dosificación	Aplastamiento de mangueras por incorrecta colocación del sistema de dosificación.	9	3	3	81	Alto	Modificación en la documentación y capacitación para dar mayor énfasis en cómo realizar la manipulación del sistema dosificador. Verificación por parte del líder de equipo	Manufactura	No. de mangueras dosificadoras extras solicitadas	- Personal - Artículos de papelería - Aula de capacitación	1	3	9	1	1	9	Bajo
	Falta de lubricación en mordazas para cierre de casquillo en lotes más extensos.	3	1	9	27	Medio	Realizar análisis para determinar tiempo de lubricación para lotes de mayor volumen. Actualizar la documentación.	Mantenimiento	No. de solicitudes de mantenimiento respecto a las mordazas.	- Personal - Artículos de papelería - Aula de capacitación - Material para realizar el análisis	2	6	3	1	1	3	Bajo



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Modo potencial de falla	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción para tratamiento	Responsable	Desempeño	Recursos	Implementación (meses)	Seguimiento (meses)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo
	Perdida de hermeticidad en puertas o transfer al área aséptica.	9	3	3	81	Alto	Investigación con el proveedor. Modificar la especificación de empaques. Evaluar cambio de proveedor.	Calidad	$\%RFT = \left(\frac{\text{No. Lotes con RFT}}{\text{No. Lotes producidos}} \right) \times 100$	- Personal - Visitas a proveedor - Análisis de laboratorio - Empaques	1	3	9	1	1	9	Bajo
	Falta de presión en áreas requeridas.	9	1	3	27	Medio	Revisión de la especificación de componente. Incorporar una señal auditiva.	Mantenimiento Calidad	No. De solicitudes de mantenimiento respecto a la manejadora	- Personal - Material para señal auditiva	2	6	9	1	1	9	Bajo
	Falla en sensores de detección de la máquina llenadora.	3	1	3	9	Bajo	No hacer nada más.	Mantenimiento	Monitorear	- Personal	1	6	3	1	3	9	Bajo
	Falta de utensilios para realizar la limpieza de la máquina llenadora en la parte superior.	3	3	9	81	Alto	Revisión de condiciones de trabajo para detectar necesidades de material auxiliar de limpieza. Actualización del procedimiento.	Manufactura	No. De accidentes durante la limpieza	- Personal - Materiales solicitados - Aula de capacitación	1	3	3	1	1	3	Bajo



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Modo potencial de falla	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción para tratamiento	Responsable	Desempeño	Recursos	Implementación (meses)	Seguimiento (meses)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo
	Falta de aditamentos para comunicación con el exterior de la zona aséptica.	1	9	1	9	Bajo	No hacer nada más.	Manufactura	Monitorear	- Personal - Señales visuales - Amplificador de sonido - Aula de capacitación	1	6	1	1	3	3	Bajo
	Paros en la línea de producción de forma prolongada para atender fallas en el funcionamiento de la máquina llenadora y cerradora.	9	1	1	9	Bajo	No hacer nada más.	Manufactura	Monitorear	- Personal	1	6	9	1	1	9	Bajo
	Insuficiente personal calificado para ingresar al área aséptica.	3	3	1	9	Bajo	No hacer nada más.	Manufactura	Monitorear	-Personal	1	6	3	3	1	9	Bajo



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
ISO 31000:2018



Etapa	Modo potencial de falla	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción para tratamiento	Responsable	Desempeño	Recursos	Implementación (meses)	Seguimiento (meses)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo
	Inadecuado equipo de protección acústica para los colaboradores.	3	1	3	9	Bajo	No hacer nada más.	Manufactura	Monitorear	-Personal	1	6	3	1	3	9	Bajo
	Incorrecto manejo de residuos en áreas aséptica.	3	1	1	3	Bajo	No hacer nada más.	Manufactura	Monitorear	- Personal	1	6	3	1	1	3	Bajo
	Incorrecto conteo de viales en la recepción de viales.	3	3	3	27	Medio	Implementar herramientas visuales que resalten la ausencia de espacios vacíos en charolas.	Manufactura	No. Retrabajos	- Personal - Artículos de papelería - Herramienta visual - Aula de capacitación	2	6	3	1	1	3	Bajo
Revisión óptica	Incorrecta iluminación en el área de inspección visual por falla de lámparas.	3	1	1	9	Bajo	No hacer nada más.	Seguridad industrial	Monitorear	- Personal	1	6	3	1	1	9	Bajo



ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RIESGOS EN UN PROCESO PRODUCTIVO DE
 MEDICAMENTOS APLICANDO EL ENFOQUE DE LA NORMA INTERNACIONAL
 ISO 31000:2018



Etapa	Modo potencial de falla	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo	Acción para tratamiento	Responsable	Desempeño	Recursos	Implementación (meses)	Seguimiento (meses)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	NPR	Nivel de riesgo
	Caída de contenedores durante la transportación.	3	1	9	27	Medio	Incorporación de equipo de seguridad para transportación. Crear un procedimiento de transporte de contenedores.	Manufactura	No. De incidentes por caída de contenedores	- Personal - Equipo de seguridad en transportación - Artículos de papelería - Aula de capacitación	2	6	3	1	1	3	Bajo



Conclusiones

En el presente trabajo se realizó la aplicación de la norma internacional ISO 31000:2018 Gestión de riesgos a través de un ejemplo hipotético de una planta fabricante de medicamentos inyectables implementando el sistema de gestión de riesgos a su proceso productivo, constituido por las etapas de suministro de insumos, tratamiento de envases y accesorios, preparación de granel, filtración esterilizante, dosificación y revisión óptica.

Se desarrolló un modelo que ayuda a disminuir los riesgos y asegurar el cumplimiento de los requisitos establecidos del producto para resguardar la salud del consumidor final, que promueve la mejora continua del proceso y refuerza la seguridad relacionada con el producto. Promueve la comunicación con las partes interesadas para responder a sus necesidades e inquietudes. Invita a la participación a toda la organización, en todos los niveles, a colaborar y retroalimentar en la gestión de riesgos, detectar mejoras en el proceso y buscar el bienestar de los colaboradores.

Al aplicar el modelo de gestión de riesgo se logra comprobar como cierta la hipótesis planteada, asegurando que el proceso por el que son fabricados los medicamentos tiene identificados y controlados los riesgos de tal forma que no presenta una amenaza real para la salud de los pacientes.

Se reconoció el contexto en el que se desarrolla el proceso, se concretó el compromiso que tiene toda la organización en materia de prevención de riesgos y los objetivos que se quieren cumplir.

La implementación del sistema de gestión de riesgos permitió identificar los principales riesgos por lo que está expuesto el proceso de producción y que podrían poner en riesgo el cumplimiento de los objetivos de la empresa para la obtención del producto semiterminado. Con la identificación se logró dar una magnitud a los riesgos, dimensionar el impacto del evento y analizar la relación costo beneficio del tratamiento del riesgo.

Se plantearon acciones para mitigar, atender o asumir el riesgo, se asignaron responsables como dueños del riesgo para asegurar el cumplimiento y seguimiento de cada riesgo. Se aplicó orden de prioridad para el tratamiento del riesgo.

Para determinar si las medidas de tratamiento fueron adecuadas y lograron disminuir el nivel de riesgo se asignó un plazo de seguimiento, donde se volverá a evaluar el riesgo y se medirá eficacia del tratamiento.

Con la aplicación de este modelo se logró desarrollar herramientas para combatir el riesgo a partir del desarrollo de investigación, mejoras en documentos, atención a necesidades desconocidas, desarrollo de nuevas medidas de contención del riesgo y propuesta de nuevos puntos de control.

Dentro de los beneficios obtenidos tenemos:

- Prevención y oportuna detección para riesgos potenciales.
- Disminución de ocurrencia en retrabajos.
- Mejora en los documentos.
- Crecimiento en áreas de oportunidad antes no conocidas.
- Disminución de defectos en los productos.
- Mejores medidas de seguridad para el transporte del producto.
- Medidas de seguridad mejor adaptadas al entorno.



Referencias

- 1 Secretaría de Salud, COFEPRIS. (2015). *NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos*
- 2 Secretaría de Salud, COFEPRIS. (2015). *NORMA Oficial Mexicana NOM-0164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos*
- 3 Secretaria de Salud, COFEPRIS. (2020). *NORMA Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, Que instituye la estructura de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos y el procedimiento para su revisión, actualización, edición y difusión*
- 4 Hernández, Gonzalo. (2011). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Editorial Medica Panamericana
- 5 Botet, J. (2021). Calidad total farmacéutica, procesos y controles. Editorial Planeta Perú
- 6 Sánchez, M. L. (2021). *Biofármacos*. *Revista Bioquímica Y Patología Clínica*, 84(3), 44–51. Recuperado a partir de <http://revista.aba-online.org.ar/index.php/bypc/article/view/23> (Original work published 1 de septiembre de 2020)
- 7 Matar, P. (2008). *Biofármacos y Biosimilares - Riesgos y desafíos en los nuevos desarrollos*. *Revista Argentina de Hematología*, 12(2), 57-59
- 8 Secretaría de Salud, COFEPRIS. (2012). *NORMA Oficial Mexicana De Emergencia nom-em-001-ssa1-2012, medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir estos, para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia*
- 9 Betés, T. M. (2008). *Farmacología para Fisioterapeutas*. Editorial Medica Panamericana
- 10 Brunton Laurence L., Lazo John S., Parker Keith L. (2006). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. McGraw Hill. 11^a ed.
- 11 Lozano, M. C., Córdoba, D. y Córdoba M. (2012). *Manual de tecnología farmacéutica*. Editorial Elsevier España.
- 12 Wurm, F. M. (2007). *Manufacturing of Biopharmaceuticals and Implications for Biosimilars*. *Kidney and Blood Pressure Research*, 30(1), 6–8. doi:10.1159/000107094
- 13 García, M. L. (2014). *Formulación magistral*. Paraninfo.
- 14 Morein, N., Kumars, M. y Dunders, G. (2020). *Microbiología médica II: esterilización, diagnóstico de laboratorio y respuesta inmune*. Cambridge Stanford Books.
- 15 Am Ende, M. T., Am Ende, D. J. (2019). *Chemical engineering in the pharmaceutical industry, drug product design, development, and modeling*. AIChE The global home of chemical engineers [Vol. 2]. 2^a Ed.
- 16 Lachman, L., Lieberman, H., Kanig, J. (1976). *The theory and practice of industrial pharmacy*. Lea & Febiger. 2^a Ed.
- 17 Cuevas, F. (2017). *Nueva monografía FEUM de sistemas de ventilación, calefacción y acondicionamiento de aire, HVAC*. Encuentro científico 2017 FEUM-USP. https://www.farmacopea.org.mx/cursos/feum_usp17/SesionIV-1.pdf
- 18 Organización Internacional de Normalización. (2018). *Gestión de riesgos directrices (ISO 31000:2018)*.
- 19 Comité Europeo de Normalización Electrotécnica. (2009). *Gestión de riesgos Técnicas de apreciación del riesgo (IEC/ISO 31010:2009)*.
- 20 Rotary lavadora vial. (2019). Hersiddh Engineering Co. [Fotografía]. <http://www.harsiddhmachine.com/spanish/rotary-vial-lavadora.html>



-
- 21 Class 100 Depyrogenation Ovens from BMT USA. (2022). American Pharmaceutical Review [Fotografía]. <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/25323-Pharmaceutical-Ovens/5821463-Class-100-Depyrogenation-Ovens/>
- 22 Autoclave Fedegari FOM3/A. (2022). EXAPRO [Fotografía]. <https://www.exapro.es/fedegari-fom3a-p211028099/?exaspot=1>
- 23 Tanque de mezcla química. (2018). KOSUN FLUID [Fotografía]. <http://www.kosunes.com/stainless-steel-tank/mixing-tank/chemical-mixing-tank.html>
- 24 IntePlus 3 Filter Integrity Test Instrument. (2021). Tanal filtration [Fotografía]. https://www.tanalfiltration.com/e_productshow/?13-filter-integrity-test-instrument-13.html
- 25 Llenadora de bailes, cerradora automática. (2019). ISTAR [Fotografía]. <https://istar.com.mx/producto/?clave=67>
- 26 Inspección visual semi-automática RC. (2017). Albian Group [Fotografía]. <https://albian.es/es/albian/marcas-representadas/convel-es/inspeccion-visual-semi-automatica-rc/>
- 27 AIAG. (2008). *Análisis de modos y efectos de fallas potenciales* (4° Ed.)