Universidad Don Bosco
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Industrial

“Elaboración de una guía de gestión de riesgos para el aseguramiento de la calidad, aplicando la herramienta de Análisis del Modo y Efecto de Fallas (AMEF) como instrumento de evaluación en la etapa del proceso de fabricación de soluciones oftálmicas de laboratorio ENFAR S.A. de C.V.”

Trabajo para optar al título de:
Maestro/a en Gestión de la Calidad

Presentado por:

Elena Campos de Hinds

Samuel Tejada Gómez

Celina Elizabeth Chévez Navarro

Asesor
Mtro. Ricardo José Fernández del Cid

Antiguo Cuscatlán, La Libertad, El Salvador C.A.

Mayo 2023

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por la vida y las oportunidades, permitiéndome lograr este anhelado triunfo. A mis padres y abuelos por su amor y guía para con mis proyectos de vida; A mi tía Dra. María Leticia Campos por ser mi mentora, un ejemplo a seguir. A mi esposo Harold y mi hija Elena María por su amor y apoyo incondicional en el logro de mis metas A mis compañeros Celina y Samuel con cariño por su constancia y dedicación en el proyecto.

Agradezco a todos los docentes y en especial a nuestro asesor, Maestro Ricardo José Fernández Del Cid por sus valiosos conocimientos desde las clases magistrales en el tema, enseñanzas que nos acompañarán en nuestro desempeño profesional.

Elena Campos de Hinds

Dedico este trabajo de graduación a mis colaboradores y a la institución donde laboro ya que gracias a la comprensión y apoyo durante estos dos años y medio me permitieron adquirir un nuevo conocimiento que espero poder transmitir a todos mis compañeros y seres queridos.

Samuel Tejada Gómez

Agradezco a nuestro amado Dios por ser quien me guía en la vida y me da la sabiduría e inteligencia en mi formación académica, por permitirme llegar y poder culminar nuevamente uno de mis logros. A mis padres Marta y Juan quien les dedico este logro, por todo su apoyo incondicional, dedicación, fortaleza en el transcurso de mi vida y motivarme siempre a salir adelante. A Joss por todo su apoyo, constancia, motivación y dedicación en el trayecto de este logro. A mis hermanos, abuelos por su apoyo, ánimos expresados, y su alegría por superar el presente objetivo. A mis compañeros de trabajo de graduación Elena y Samuel por esa disciplina y dedicación para poder culminar nuestro trabajo.

Así como también a todos aquellos maestros que tuvieron el tiempo y la dedicación de transmitirnos todos sus conocimientos tan valiosos y en especial a nuestro querido asesor Mtro. José Ricardo Fernández del Cid por todas sus enseñanzas dentro de la maestría y trabajo de graduación, por haber depositado toda la confianza en cada uno de nosotros para la realización del presente trabajo

Celina Elizabeth Chévez Navarro

RESUMEN EJECUTIVO

El presente trabajo consiste en la elaboración de una guía de gestión de riesgos (ver anexo I)para la etapa del proceso de fabricación de Soluciones oftálmicas de laboratorio ENFAR S.A de C.V para lo cual se identifican las fallas potenciales que se pueden esperar durante la fabricación del medicamento y sus consecuencias en el cumplimiento de la eficacia e inocuidad del medicamento para el paciente, así como la afectación en la productividad generando desperdicios y también la detección de puntos de mejora; para ello se utiliza la herramienta AMEF (Análisis del modo y efecto de las fallas). Se presenta una investigación bibliográfica que consiste en la obtención de la información relacionada con la gestión de riesgos a través de las guías vigentes; Se explica el método AMEF para la evaluación de la gestión de riesgos en la industria farmacéutica y la obtención de información de las formas farmacéuticas soluciones oftálmicas, sus propiedades farmacológicas y usos en los pacientes, así como información general de la tecnología farmacéutica para su fabricación.

Se muestran los parámetros de control que se realizan durante la fabricación de la forma farmacéutica soluciones oftálmicas, los atributos de calidad y especificaciones de calidad según la monografía del descrita en los libros oficiales vigentes entre los cuales están la USP (farmacopea de los estados unidos) y las especificaciones propias de la empresa según el medicamento específico debiendo cumplir el producto terminado para su aprobación y liberación por control de calidad sin la cual no puede ser comercializado. Con la información proporcionada, se ha elaborado una guía (ver anexo I), un diagrama de definición del proceso, con la identificación de los riesgos y consecuencias esperadas, evaluación completa de la severidad, detectabilidad y ocurrencia para las fallas determinadas en los procesos de manufactura, herramientas de trabajo, plantillas AMEF y el uso aplicado en los procesos productivos. Al determinar posibles fallas, puntos críticos de proceso se desarrollan estrategias de control del proceso que permite poner atención donde se deben establecer mayores controles, así como contar con un plan de contingencias/plan de acción en gestión del riesgo, ante la posibilidad que se materialicen los riesgos como lo es el entrenamiento teórico-práctico para conocer y aprender o mantenerse continuamente capacitado con la herramienta AMEF por el personal en puestos claves de aseguramiento de calidad y según el puesto o el grado de involucramiento en los análisis de riesgo como lo es la participación del comité multidisciplinario

Con la guía de gestión de riesgos (ver anexo I) se mejora el proceso de identificación de peligros, con la finalidad de aplicar la prevención de riesgos en todas las áreas de producción, en las cuales se llevan a cabo labores de manufactura de medicamentos de consumo humano. Para cumplir con tal propósito, se debe implementar un sistema de gestión de prevención de riesgos, generando las acciones preventivas que minimicen o eliminen en la medida posible las probabilidades de ocurrencia de incumplimientos de calidad durante los procesos de producción, y costos financieros por desperdicios u otros. En este documento se describen los referentes

como marco de referencia de ISO 31000:2018, Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria farmacéutica 11.03.42:07, y las herramientas técnicas que ayudarán a realizar un correcto seguimiento de las actividades relacionadas con los riesgos productivos y laborales, formatos de control, metodologías para la evaluación de riesgos para que los equipos comprometidos puedan mejorar la eficiencia con la mejora continua del cumplimiento de requisitos establecidos de calidad y la productividad para que puedan lograr los objetivos propuestos.

ÍNDICE

Contenido

SIGLAS Y ABREVIATURAS.....1

INTRODUCCIÓN.....2

OBJETIVOS.....4

CAPITULO I.....5

1. MARCO TEÓRICO.....5

1.1 Generalidades de la Industria Farmacéutica.....5

1.2 Gestión de la calidad en la industria farmacéutica.....5

1.3 Practicas adecuadas de Fabricación de productos Farmacéuticos.....6

1.4 Establecimiento de las especificaciones del producto.....6

1.5 Establecimiento de métodos y sistemas.....6

1.6 Procesos productivos con enfoque a fabricación de productos oftálmicos estériles.....7

1.7 Productos oftálmicos.....7

1.8 Características anatómicas y fisiológicas del ojo.....8

1.9 Formulación de soluciones oftálmicas.....8

1.10 Fabricación de soluciones oftálmicas.....9

1.11 Atributos a la calidad de los productos oftálmicos.....10

1.12 Pruebas Universales de Calidad para los productos oftálmicos.....11

1.13 Pruebas específicas de Calidad para productos oftálmicos.....11

1.14 Controles en proceso.....12

1.15 Diagrama de flujo de proceso de fabricación de productos oftálmicos.....14

1.16 Gestión de riesgos en la calidad.....15

1.17 Guía para la industria ICH Q9 gestión de riesgos de calidad.....17

1.18 Herramienta análisis de Modo de Efectos de Fallas....22
1.19 Modelo COSO ERM....25
2. Capitulo II....27
2.1 Metodología de la investigación....27
2.2 Nombre y clasificación de la organización....27
2.3 Estructura Organizativa....31
2.4 Diagrama de flujo del proceso de fabricación de soluciones oftálmicas....31
2.5 Atributos críticos de calidad de producto terminado....33
2.6 Parámetros de proceso para productos oftálmicos....34
2.7 Especificaciones de producto terminado....34
2.8 Elaboración de guía de gestión de riesgos en proceso de fabricación de productos oftálmicos....35
2.9 Uso de herramienta AMEF para gestión de riesgos en proceso de productos oftálmicos...37
2.10 Ejemplo de Gestión de riesgo enfocado en la etapa de desarrollo farmacéutico producto oftálmico Estéril....39
3. Capitulo III....45
3.1 Resultados y discusión....45
4. Conclusiones....46
5. Anexos....47
Anexo I. Guía de gestión de riesgos para los procesos de fabricación de soluciones oftálmicas....47
Anexo II. Herramienta AMEF para gestión de riesgos en proceso de productos oftálmicos....65
6. Glosario....66
7. Referencias bibliograficas....70

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Principios, marco de referencia y proceso_____16

Figura 2. Componentes del modelo COSO ERM_____25 - 26

Figura 3. Organigrama ejecutivo y de proceso de productos estériles_____31

INDICE DE DIAGRAMA

Diagrama 1. Diagrama de flujo de proceso de fabricación de productos oftálmicos_____14 - 15

Diagrama 2. Visión general del proceso de gestión de riesgos para la calidad_____18

Diagrama 3. Diagrama de flujo del proceso de fabricación de soluciones oftálmicas de Laboratorios ENFAR S.A. de C.V._____32 - 33

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mapa de calor_____25

Tabla 2. FODA_____29

Tabla 3. Atributos críticos de calidad de producto terminado_____34

Tabla 4. Parámetros críticos del proceso_____34

Tabla 5. Especificaciones de producto terminado_____35

Tabla 6. Matriz AMEF_____37

Tabla 7. Tabla de efecto, ocurrencia y capacidad de detección_____40

Tabla 8. Estimación del riesgo_____40

Tabla 9. Nivel del riesgo_____41

Tabla 10. Acciones a realizar_____41

Tabla 11. Identificación, análisis y evaluación del riesgo (valoración del riesgo)_____42-43

Tabla 12. Control del riesgo_____43

Tabla 13. Demostración de la revisión del riesgo_____44

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AMEF	Análisis del modo y efecto de las fallas
BMP´s	Buenas Prácticas de Manufactura
DNM	Dirección Nacional de Medicamentos
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
GMP	Good Manufacturing Practice (Buenas Prácticas de Manufactura)
RPN	Número prioritario de riesgo
OMS	Organización mundial de la salud
RTCA	Reglamento técnico centroamericano
SGR	Sistema de Gestión de Riesgos

INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica, los Sistemas de Calidad, tienden a ser entornos regulatorios cada vez más exigentes, incorporando el análisis de riesgo como un requerimiento, y a la vez deben de cumplir con la normativa de la Dirección Nacional de Medicamentos, la Norma ISO 31000:2018, el Reglamento Técnico centroamericano RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano, y Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria farmacéutica 11.03.42:07.

El presente trabajo trata sobre la elaboración de una guía de gestión de riesgos (ver anexo I), utilizando como herramienta AMEF (Análisis del modo y efecto de las fallas) en el proceso de fabricación de soluciones oftálmicas en Laboratorios ENFAR, S.A. DE C.V. Con el objetivo de asegurar la calidad en todos los procesos de fabricación de soluciones oftálmicas.

La herramienta AMEF (Análisis del modo y efecto de las fallas) es una de las herramientas para el análisis del riesgo, desde hace muchos años por la industria aeroespacial y posteriormente empleada por las industrias mecánicas y automotrices, como es el caso de la Ford en los Estados Unidos.[1]

La etapa de fabricación de un medicamento, es un proceso clave de la producción, donde los fallos que pueden acontecer, por sus consecuencias pueden tener repercusiones importantes en los resultados esperados de calidad tanto para el personal que lo elabora y para las partes que lo manipulan. Es por ello, que para el presente proyecto, dicha herramienta será útil para analizar los riesgos que pueden suscitarse en la fabricación de soluciones oftálmicas en Laboratorios ENFAR, S.A. DE C.V.

En ese sentido, la herramienta AMEF permite analizar los resultados sobre los riesgos encontrados en el proceso de fabricación de dicho producto e identificar los parámetros de control. También, permite evaluar los peligros o fallas potenciales identificadas. Aunque la técnica se aplica fundamentalmente para analizar un producto o proceso en su fase de diseño, éste método es válido para cualquier tipo de proceso o situación, entendiendo que los procesos se encuentran en todos los ámbitos de la empresa.

La utilización de la herramienta AMEF resalta los puntos críticos con el fin de eliminarlos o establecer un sistema preventivo (medidas correctoras) para evitar su aparición o minimizar sus consecuencias (incumplimiento de especificaciones de calidad), con lo que se puede convertir en un riguroso procedimiento de detección de defectos potenciales si se aplica de manera sistemática, permitiendo identificar los fallos posibles, con sus consiguientes efectos, resultando de fácil aplicación para analizar cambios en el diseño o modificaciones en el proceso y el

[1] Chang, K. H. (2015). A novel general risk assessment method using the soft TOPSIS approach. Journal of Industrial and Production Engineering, 32(6), 408–421. https://doi.org/10.1080/21681015.2015.1070375.

cumplimiento del marco normativo del Reglamento, controlado por el ente regulador en El Salvador, la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM).

“Somos una industria fuerte. Las plantas farmacéuticas por pequeñas que sean tienen altos estándares de calidad. El ADN del farmacéutico es la disciplina, las buenas prácticas de manufactura son su cultura. Además hay una enorme capacidad instalada, tenemos una gran calidad y hay que apostarle como país”. [2]

[2] Anep, C. (2020, octubre 20). Carmen Estela Pérez, presidenta de INQUIFAR: “El Salvador tiene una industria farmacéutica robusta y de calidad”. ANEP. https://www.anep.org.sv/inquifar/

OBJETIVOS

Objetivo general

- Elaborar una guía de gestión de riesgos para el aseguramiento de la calidad, aplicando la herramienta de Análisis del Modo y Efecto de Fallas (AMEF) como instrumento en la evaluación de las etapas de manufactura del proceso de fabricación de Soluciones oftálmicas de Laboratorio ENFAR S.A. de C.V.

Objetivos específicos

- Identificar los parámetros de control en la etapa del proceso de fabricación de soluciones oftálmicas de laboratorio ENFAR S.A. de C.V. para ser considerados en la evaluación de riesgos por el método AMEF.
- Determinar los atributos de calidad de las soluciones oftálmicas en la etapa del proceso de fabricación de soluciones oftálmicas para ser considerados en la evaluación de riesgos,
- Analizar los riesgos en los procesos de fabricación de soluciones oftálmicas de laboratorio ENFAR S.A. de C.V., utilizando la herramienta AMEF.
- Identificar con la herramienta AMEF los peligros o fallas potenciales y sus efectos o consecuencias en la calidad que se pueden esperar en la etapa del proceso de fabricación de soluciones oftálmicas, así como los riesgos que pueden suceder en el personal que lo elabora y en las partes que lo manipulan.
- Elaborar guía de gestión de riesgos utilizando la herramienta AMEF para la evaluación, control, comunicación y monitoreo del riesgo identificado durante la etapa del proceso de fabricación de soluciones oftálmicas.
- Proponer estrategias para prevenir, mitigar y controlar el riesgo relacionado con las fallas identificadas que se pueden esperar en la etapa del proceso de fabricación de soluciones oftálmicas para garantizar la seguridad del producto con la aplicación para su uso previsto.

CAPITULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Generalidades de la Industria Farmacéutica

La industria farmacéutica es un sector dedicado a la fabricación y preparación de productos químicos medicinales para la prevención o tratamiento de las enfermedades. El sector farmacéutico de El Salvador está conformado por tres agentes: los laboratorios químicos, las droguerías y las farmacias.[3] Oficina económica y comercial de la embajada de España en San Salvador. El Mercado Farmacéutico en El Salvador. 2007.

La industria farmacéutica en El Salvador es considerada una de las principales ramas productivas con mayor uso de tecnologías de punta y empleo altamente especializado, además se caracteriza a nivel internacional como uno de los países con mayor diversidad de productos de la más alta calidad. Los medicamentos fabricados en el país son demandados por su eficacia y calidad terapéutica en: Centroamérica y el Caribe, México, Panamá, Perú, Estados Unidos, entre otros. El Salvador es el primer país de la región centroamericana con la certificación de buenas prácticas de manufactura según la OMS, cumpliendo con las normas y estándares internacionales.[4]

1.2 Gestión de la calidad en la industria farmacéutica

Como parte de la gestión de la calidad en la industria farmacéutica, las normas y reglas de calidad buscan establecer e implementar las Buenas Prácticas de Manufactura para alcanzar las necesidades de los productos desarrollados y que estos tengan el efecto para el cual han sido diseñados en el paciente, para lograrlo la industria farmacéutica debe desarrollar sistemas y guías que permitan monitorear y controlar el desempeño del proceso y la calidad del producto, para ello existe la gestión de riesgo para identificar, monitorear y controlar los procesos y la calidad del producto.

La administración del riesgo debe tener una estructura formal y aceptada por la alta dirección que es implementada en la empresa para poder contar con este sistema dentro de la organización. También es la aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de manejo de riesgo en las actividades operativas con impacto directo o indirecto en la calidad del producto a

[3] Ortiz Esparza, Marisa Elena. (2015). Gestión y análisis de riesgo. Editorial Limusa. ISBN 978-607-00-9860-4.

[4] InvestElSalvador. (2023, 15 mayo). Pharmaceuticals - InvestElSalvador. InvestElSalvador - the best place to invest, visit and live. https://investelsalvador.com/es/pharmaceuticals/

lo largo de su ciclo de vida y que por lo tanto requieren de evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos asociados al impacto en pacientes.[5]

1.3 Practicas adecuadas de Fabricación de productos Farmacéuticos

Las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen para la industria farmacéutica herramientas básicas que nos ayudan a obtener productos con las especificaciones de calidad requeridas. Constituidas por normas reglamentarias y una guía de inspección que permite saber cuáles son los puntos importantes que se deben tener en cuenta durante la fabricación, análisis y almacenaje de los productos para obtener resultados satisfactorios y constantes con el objetivo de satisfacer las necesidades de nuestros clientes

Las BPM´s incluyen lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados, tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requerida para su uso, aplicables a las operaciones de fabricación de medicamentos, cosméticos e insumos médicos en sus formas definitivas de venta al público, para el caso de medicamentos, constituyendo el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

1.4 Establecimiento de las especificaciones del producto

El producto viene definido por sus atributos físicos, químicos y biológicos, a partir de los cuales se establecen las especificaciones con unos márgenes de tolerancia que aseguran que el producto es conforme al diseño establecido. [6]

1.5 Establecimiento de métodos y sistemas

La fabricación y acondicionamiento de preparados farmacéuticos debe efectuarse siempre en condiciones controladas que correspondan en todo momento a las normas establecidas en cada caso por las GMP (Good Manufacturing Practices). Para ello, una vez seleccionado el equipo en función de unas necesidades fijadas con anterioridad se establecen y fijan documentalmente determinados requisitos:

[5]Siboney, R., La Habana. CUBA. C. p., L., & p., A. (s/f). De administracion de riesgo la calidad. cecmed.cu. recuperado el 16 de mayo de 2023, de https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Guia%20adm%20de%20riesgos.pdf

[6] C.Faulli i Trillo (1993)

-Normativas que caracterizan la instalación (esterilidad, Climatización, Limpieza, etc), normativas de movimiento de materiales y de personas, normativas de mantenimiento de maquinaria, etc.

-Prescripciones de fabricación y de control con descripción detallada y documentada de cada una de las fases del proceso tecnológico o analítico.

-Establecimiento de parámetros críticos y límites permisibles en cada operación tales como temperatura, tiempo de mezclado, integridad del filtro, procesos de esterilización, etc.

1.6 Procesos productivos con enfoque a fabricación de productos oftálmicos estériles

Se fabrican productos estériles en plantas de fabricación farmacéutica con diseño modular, lugares de trabajo y superficies limpios de equipos, y sistemas de ventilación con filtros de aire particulado de alta eficacia (HEPA) (Cole 1990; Gennaro 1990). Los principios y prácticas que controlan la contaminación en la fabricación de productos estériles, son similares a los de la industria microelectrónica.

Los trabajadores llevan ropa protectora frente a los productos contaminantes, las técnicas farmacéuticas estériles para controlar la contaminación implican la liofilización de los productos, el empleo de germicidas líquidos y gases esterilizantes, las instalaciones de ventilación de flujo laminar, el aislamiento de módulos con presiones diferenciales de aire y el confinamiento de los equipos de fabricación y llenado. Los trabajadores deberán recibir formación sobre procedimientos normalizados de trabajo, practicas seguras de trabajo y respuestas de emergencia adecuadas. Las cámaras de esterilización por gases se deben evacuar completamente al vacío y purgar con aire para minimizar las emisiones al lugar de trabajo antes de retirar los artículos esterilizados.[7]

1.7 Productos oftálmicos

Los productos oftálmicos son productos estériles que están destinados a la aplicación en cualquier estructura ocular, incluyendo los espacios adyacentes a una estructura ocular y espacios circundantes inmediatos. [8]

Las vías de administración de los productos oftálmicos se dividen en tres categorías generales: tópicas, inyecciones intraoculares e inyecciones extraoculares. Los medicamentos tópicos están destinados a la administración en un componente de la superficie ocular, tal como el párpado,

[7] Tait, K. D. (2002). Chapitre 79. L'industrie pharmaceutique. Encycl. Securité Santé Au Trav.[En ligne]. Genève: Bureau Internationale du Travail, 4838.

[8] ⟨771⟩ Productos Oftálmicos—Pruebas de Calidad. (s/f). Usp.org. https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M99560_04_02.html

la conjuntiva o la córnea y pueden producir efectos sistémicos o locales. Los productos oftálmicos se administran en el ojo mediante una amplia variedad de formas farmacéuticas, incluyendo entre otras: soluciones, suspensiones, ungüentos, geles, emulsiones, tiras, inyecciones, insertos e implantes.

Una solución es una preparación que contiene una o más sustancias químicas disueltas en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes mutuamente miscibles.

Entre los principios activos que se aplican en las soluciones oftálmicas o colirios se encuentran los antimicrobianos, antiinflamatorios, anestésicos locales, los mióticos, los midriáticos, los ciclopléjicos. Incluyéndose también las lágrimas artificiales que no contienen medicamento propiamente dicho.

Los colirios deben formularse con el fin de adaptarlos, en la medida de lo posible a las condiciones fisiológicas que prevalecen en el lugar de aplicación (presión osmótica, pH) y cumplir con otros requisitos que se les exigen (Esterilidad, partículas contaminantes, etc.) [9]

1.8 Características anatómicas y fisiológicas del ojo

El ojo es responsable de la visión y constituye uno de los órganos de los sentidos más complejos y sofisticados. Posee una estructura anatómica y una fisiología especialmente diseñadas para permitir el paso de la luz y proporcionar protección frente a agentes externos. A nivel anatómico, se divide en segmento anterior y segmento posterior, los cuales constituyen un tercio y dos tercios de la dimensión total del ojo, respectivamente. El segmento anterior incluye aparato lagrimal, córnea, conjuntiva, cámara anterior y posterior, iris, cuerpos ciliares, cristalino y humor acuoso, mientras que el segmento posterior está formado por esclera, coroides, retina, membrana de Bruch, humor vítreo, nervio óptico y vasos sanguíneos de la retina. Las distintas partes que lo componen hacen que este se comporte como un complejo sistema con numerosas barreras que se oponen a la penetración de fármacos en su interior[10]

1.9 Formulación de soluciones oftálmicas

La formulación de colirios en solución acuosa requiere la presencia, además del disolvente (agua purificada y estéril), de otros componentes como isotonicitantes, sustancias para ajustar y para estabilizar el pH y diversos coadyuvantes: solubilizantes, tensioactivos, viscosizantes, conservantes.

[9] Jato, J. L. V. (1997). Tecnología farmacéutica.

[10] Agrahari V, Agrahari V, Mandal A, Pal D, Mitra AK. How are we improving the delivery to back of the eye? Advances and challenges of novel therapeutic approaches. Expert Opin Drug Deliv. 2017;14(10):1145-62. DOI: 10.1080/17425247.2017.1272569

Selección de ingredientes activos: Se eligen los ingredientes farmacológicamente activos que proporcionarán el efecto terapéutico deseado. Estos pueden incluir principios activos como antibióticos, antiinflamatorios, antihistamínicos, anestésicos locales, entre otros.

Selección de excipientes: Los excipientes son sustancias no activas que se utilizan para proporcionar estabilidad, mejorar la viscosidad, ajustar el pH y mejorar la tolerabilidad del producto oftálmico. Algunos ejemplos comunes de excipientes incluyen agentes espesantes, conservantes, tampones, humectantes y agentes de ajuste de viscosidad.

Estabilidad y compatibilidad: Se llevan a cabo estudios de estabilidad y compatibilidad para garantizar que los ingredientes activos y los excipientes seleccionados sean compatibles y que el producto mantenga su eficacia y calidad a lo largo de su vida útil.

Desarrollo de la forma de dosificación: Se determina la forma específica del producto oftálmico, que puede incluir soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, ungüentos o gotas para los ojos. La elección de la forma de dosificación dependerá de factores como la solubilidad de los ingredientes activos, la comodidad del paciente y la eficacia del tratamiento.

Proceso de fabricación: Se establece un proceso de fabricación que describe los pasos específicos para combinar y mezclar los ingredientes, así como los parámetros de producción, como la temperatura, el tiempo y la velocidad de mezcla. Es importante garantizar la reproducibilidad y consistencia del producto en cada lote de fabricación.

Evaluación de calidad: Se realizan pruebas de calidad para garantizar que el producto cumpla con los estándares establecidos. Estas pruebas pueden incluir pruebas de identificación, pureza, potencia, esterilidad, pH, viscosidad, contenido de conservantes y pruebas de irritación ocular.

1.10 Fabricación de soluciones oftálmicas

La administración oftálmica de fármacos representa un papel importante en el tratamiento de patologías oculares frecuentes como son el glaucoma, la degeneración macular, la retinopatía diabética, las infecciones En todas las terapias oculares, la ruta de administración de fármacos juega un papel muy importante, siendo la vía tópica la más frecuentemente empleada[11]. Los fármacos administrados por esta vía deben cumplir una serie de requisitos. El pH del fluido lagrimal se encuentra comprendido entre 7.4 y 7.7, pudiendo verse modificado según las diferentes patologías que afectan al ojo. Es preciso adaptar el pH de los colirios a este rango con el fin de evitar sensaciones como dolor, irritación y lagrimeo, aunque en ocasiones también se

[11] Bertens CJF, Gijs M, van den Biggelaar FJHM, Nuijts RMMA. Topical drug delivery devices: A review. Exp Eye Res. 2018;168:149-60. DOI: 10.1016/j.exer.2018.01.010

emplean soluciones de pH distinto al fisiológico con la finalidad de optimizar la estabilidad, la solubilidad y el grado de disociación del principio activo. El poder tampón del ácido carbónico, los ácidos orgánicos débiles y las proteínas presentes en el fluido lacrimal neutralizan con relativa rapidez soluciones con un amplio margen de pH (3,5-10,5) siempre que no se encuentren tamponadas. Cuanto más se aleje el pH de la solución administrada del valor fisiológico de las lágrimas, más tardará en alcanzarse la neutralización.[12]

1.11 Atributos a la calidad de los productos oftálmicos

Los procedimientos y los criterios de aceptación para el análisis de productos oftálmicos se dividen en dos categorías:

1) aquellos que evalúan los atributos generales de calidad, por ejemplo:
   Identificación, potencia, pureza (e impurezas), esterilidad y partículas; y
2) aquellos que evalúan el desempeño in vitro del producto, es decir, disolución o liberación de los fármacos a partir del medicamento.
   En conjunto, las pruebas de calidad y de desempeño aseguran la identidad, contenido, calidad, pureza y eficacia del medicamento[13]. Divide las pruebas de calidad del producto en:
   a) Pruebas universales y
   b) Pruebas específicas.

Pruebas universales se refiere a las pruebas que son aplicables a todos los productos oftálmicos, independientemente de la forma farmacéutica.
La esterilidad es uno de los requisitos más importantes, ya que el uso de preparados contaminados se asocia con distintos tipos de infecciones oculares[14]. La limpidez, por su parte, es fundamental debido a que las partículas en suspensión pueden ser causantes de abrasiones corneales, siendo el tamaño medio de partícula en la mayoría de las suspensiones oftálmicas menor de 10 µm[15].

[12] Castro-Balado A, Gonzalez-Lopez J, Blanco-Mendez J. Requerimientos básicos para la elaboracion de colirios. En: Fernandez-Ferreiro A. Formulacion Magistral Oftalmica Antiinfecciosa. Madrid: Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria; 2019. p. 63-70.

[13] Farmacopea de los Estados Unidos (USP 43).

[14] Mehta S, Armstrong BK, Kim SJ, Toma H, West JN, Yin H, et al. Long-term potency, sterility, and stability of vancomycin, ceftazidime, and moxifloxacin for treatment of bacterial endophthalmitis. Retina. 2011;31(7):1316-22. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820039af

[15] Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent advances in topical ocular drug delivery. J Ocul Pharmacol Ther. 2016;32(2):67-82. DOI: 10.1089/jop.2015.0047

1.12 Pruebas Universales de Calidad para los productos oftálmicos.

- **Descripción:** Los criterios de aceptación Especificación del fabricante del medicamento; la apariencia final debe ser aceptable.
- **Identificación**: Las pruebas de identidad deben ser específicas para los fármacos.
- **Valoración:** Se determina la concentración (contenido) del medicamento.
- **Impurezas:** Pueden estar presentes impurezas del proceso, subproductos sintéticos y otras impurezas orgánicas e inorgánicas en los fármacos y excipientes usados en la fabricación del medicamento.
- **pH:** Las lágrimas normales tienen un pH de aproximadamente 7.4. El ojo puede tolerar productos en un intervalo de valores de pH desde aproximadamente 3.0 hasta aproximadamente 8.6 dependiendo de la capacidad de amortiguación de la formulación. Las formulaciones son más estables a determinado pH.
- **Osmolaridad:** Los productos oftálmicos pueden ser tolerados en un intervalo amplio de tonicidad (Cloruro de sodio al 0.5% - 5%).
- **Partículas y materia extraña:** Partículas no deseadas.
- **Esterilidad:** Las formas farmacéuticas oftálmicas deben cumplir con el requisito de esterilidad y el envase primario debe estar estéril durante el llenado y cierre.
- **Conservantes antimicrobianos:** Se deben agregar agentes antimicrobianos a los productos que se envasan en envases que permiten retirar o administrar dosis múltiples.
- **Endotoxinas bacterianas:** para medicamentos oftálmicos inyectados
- **Uniformidad de unidades de dosificación:** Cuando e**s** envasado en envases unitarios
- **Contenido de los envases:** (Llenado mínimo)
- **Sustancias lixiviables y sustancias extraíbles:** El sistema de envase no debe interactuar física ni químicamente con el producto de ninguna manera que altere el contenido, la calidad o la pureza del medicamento.
- **Integridad del envase-cierre:** El sistema de envase debe cerrarse o sellarse de modo tal que evite la contaminación o la pérdida de contenido y debe incorporar un diseño que evidencia alteración intencional

1.13 Pruebas específicas de Calidad para productos oftálmicos

Se refiere a las pruebas que no son aplicables a todos los productos oftálmicos; además de las pruebas universales citadas anteriormente, las siguientes pruebas específicas pueden ser necesarias dependiendo del tipo de forma farmacéutica:

- **Viscosidad:** Un incremento en la viscosidad aumenta el tiempo de residencia de las formulaciones oculares. La inclusión de la evaluación de la viscosidad en la especificación del producto debe basarse en el tipo de forma farmacéutica y en si los cambios en la viscosidad del producto afectará su desempeño.

- **Contenido de antioxidantes:** Si la formulación contiene antioxidantes se debe determinar el contenido de los mismos.
- **Capacidad de resuspensión/capacidad de redispersión:** Si las partículas sedimentan y eventualmente producen un residuo en la parte inferior del envase, deben ser redispersadas rápidamente al momento de su uso para lograr la uniformidad de la dosificación.
- **Tamaño de partícula y distribución del tamaño de la partícula:** Se debe evaluar el potencial de cualquier cambio en el tamaño de las partículas de suspensiones y emulsiones oftálmicas.
- **Tamaño de las gotas:** El tamaño de las gotas puede controlarse por peso o por volumen cuando son dispensadas las soluciones oftálmicas por gotas.
- **Sustancias agregadas:** Se prohíbe el uso de ingredientes cuyo único objeto sea otorgar color.

1.14 Controles en proceso

Control de Procesos es un término que hace referencia a la supervisión y verificación de variables inherentes en todo proceso para la reducción de la variabilidad en el producto final, disminución de costos, incremento de la eficiencia y reducción del impacto ambiental en una organización.[16]

Controlan la calidad y la seguridad en todos los procesos que intervienen en la industria farmacéutica no solo tienen beneficios para los productos, también desde el punto de vista empresarial se conseguirán grandes ventajas como:

Reducción de costes: se asegurará que el proceso productivo sea óptimo desde el primer momento, lo que ahorrará errores e inversiones en subsanarlos.

Mejora la imagen de marca: una marca que se autorregula y se compromete a trabajar por sus estándares de calidad, será muy fiable de cara a distribuidores, socios y consumidores finales. Además, se podrán incorporar sellos de calidad a la marca que aumentarán su valor.

Certificaciones de calidad: como decíamos, existen varios sellos de calidad específicos para el sector farmacéutico que mejoran notablemente la reputación de las compañías. Estas certificaciones pueden validar desde la calidad de las materias primas hasta la sostenibilidad de los procesos productivos.

- Brinda seguridad en las operaciones.
- Ayuda en la optimización de las operaciones.

[16] BSG Institute. (s/f). *Control de Procesos*. Bsginstitute.com. Recuperado el 18 de mayo de 2023, de https://bsginstitute.com/tag/Control-de-Procesos

- Da un fácil acceso a los datos del proceso.
- Eleva la productividad.

Existen varios factores en los que dichos controles se deben centrar para abordar la calidad desde todas las áreas que trabajan un producto, como son:

El aspecto: se realiza una descripción cualitativa del producto y sus características.

El contenido: establece el grado de pureza del medicamento para distinguir la tipología del producto.

Las sustancias relacionadas: es una de las pruebas más importantes y consiste en recolectar una muestra y detectar posibles impurezas que puedan contaminar el producto

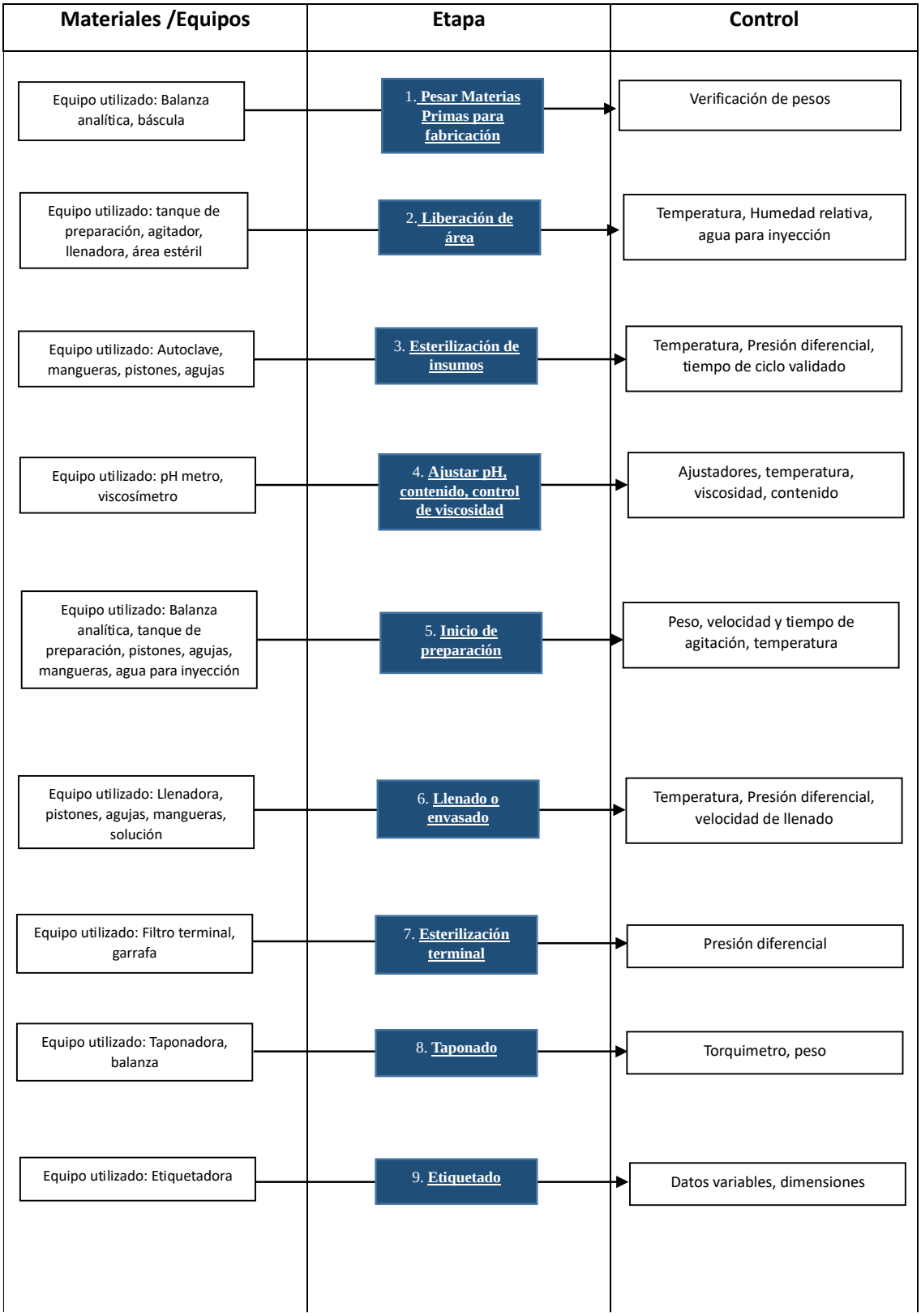
Las propiedades fisicoquímicas: se analizan las características más técnicas del producto como la acidez, la dureza, el tamaño de las partículas.

Ensayos de disolución: se analiza cómo el producto se comporta dentro del interior del cuerpo humano y la capacidad pada diluirse que presenta.

Ensayos biológicos: en esta última prueba intervienen organismos microbiológicos para evaluar las diferentes propiedades del fármaco y garantizar su cumplimiento con los estándares de calidad. [17]

[17] Euroinnova Business School. (2023, enero 23). *Control en proceso industria farmacéutica - cursos online*. Euroinnova Business School. https://www.euroinnova.sv/blog/control-en-proceso-industria-farmaceutica

1.15 Diagrama de flujo de proceso de fabricación de productos oftálmicos



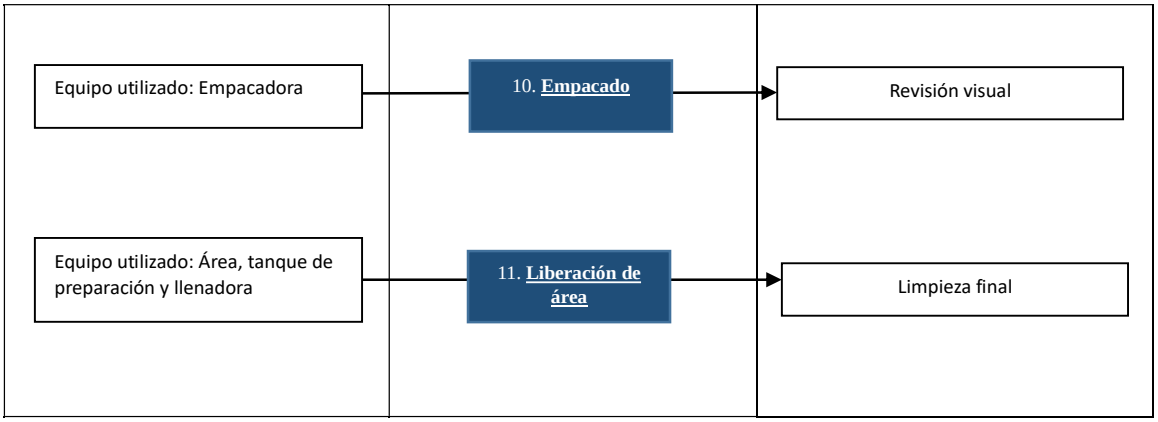


Diagrama 1. Diagrama de flujo de proceso de fabricación de productos oftálmicos

1.16 Gestión de riesgos en la calidad

La gestión del riesgo es iterativa y asiste a las organizaciones a establecer su estrategia, lograr sus objetivos y tomar decisiones informadas.

La gestión del riesgo es parte de la gobernanza y el liderazgo y es fundamental en la manera en que se gestiona la organización en todos sus niveles. Esto contribuye a la mejora de los sistemas de gestión.

La norma ISO 31000 sobre gestión de riesgo es la norma en la que se basa Risk Management. Es un estándar internacional que establece las directrices para que cualquier tipo de empresa**,** sea cual sea su sector y tamaño, pueda considerar el riesgo como elemento generador de valor, porque ayuda a conseguir los objetivos mediante un pensamiento basado en riesgo para la toma de decisiones. Por este motivo, todo profesional que se quiera dedicar a la gestión de riesgos tiene que saber para qué sirve esta normativa.

La gestión de riesgos está basada en los principios, el marco de referencia y los procesos descritos. Estos componentes podrían existir previamente en toda o parte de la organización para poderlos adaptar o mejorar para que la gestión del riesgo sea eficiente, eficaz y coherente.[18]

[18] Toro, R. (2021, mayo 18). *ISO 31000 ¿Qué significa gestionar los riesgos en las organizaciones?* ISO 9001:2015. https://www.nueva-iso-9001-2015.com/2021/05/iso-31000-que-significa-gestionar-los-riesgos-en-las-organizaciones/

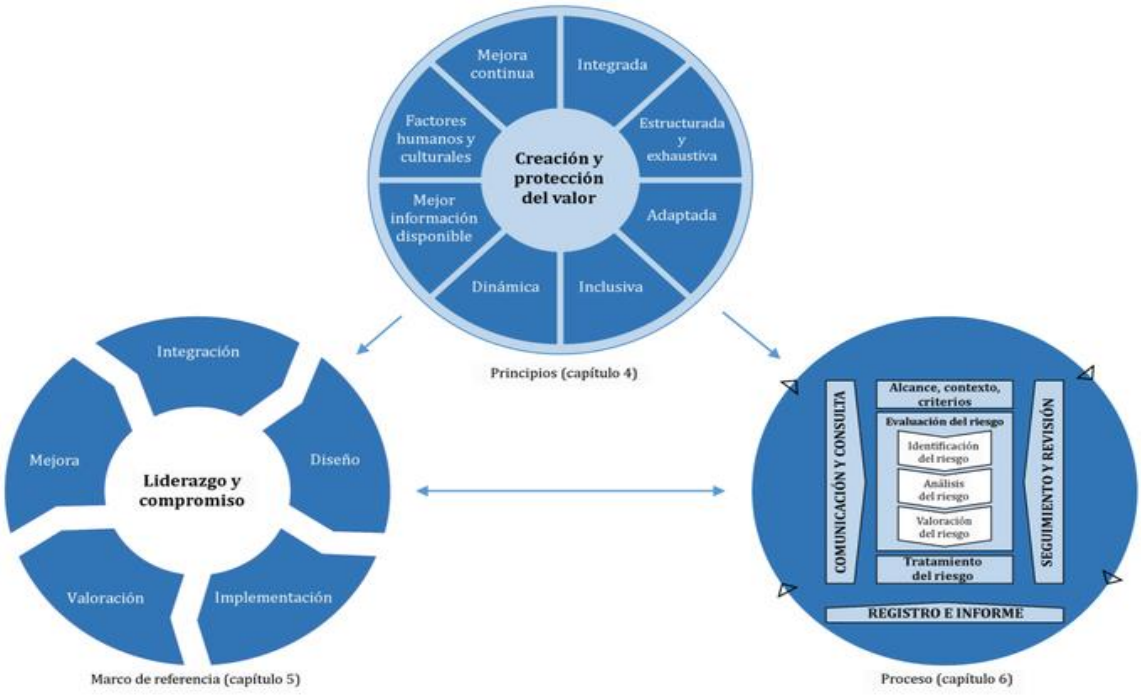


Figura 1 — Principios, marco de referencia y proceso

Principios

Los principios descritos en Figura 1 proporcionan orientación sobre las características de una gestión del riesgo eficaz y eficiente, comunicando su valor y explicando su intención y propósito. Los principios son el fundamento de la gestión del riesgo y se deberían considerar cuando se establece el marco de referencia y los procesos de la gestión del riesgo de la organización. Estos principios deberían habilitar a la organización para gestionar los efectos de la incertidumbre sobre sus objetivos. [19]

Marco de referencia

El propósito del marco de referencia de la gestión del riesgo es asistir a la organización en integrar la gestión del riesgo en todas sus actividades y funciones significativas. La eficacia de la gestión del riesgo dependerá de su integración en la gobernanza de la organización, incluyendo la toma de decisiones. Esto requiere el apoyo de las partes interesadas, particularmente de la alta dirección. El desarrollo del marco de referencia implica integrar, diseñar, implementar, valorar y mejorar la gestión del riesgo a lo largo de toda la organización. [20]

[19] ISO 31000:2018 Capítulo 4. (2020, mayo 12). *Calidad y ADR*. https://aprendiendocalidadyadr.com/iso-31000-capitulo-4/

[20] ISO 31000:2018 Capítulo 5 (Parte I). (2021, mayo 19). *Calidad y ADR*. https://aprendiendocalidadyadr.com/iso-31000-capitulo-5/

Proceso

El proceso de la gestión del riesgo 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.

El proceso de la gestión del riesgo debería ser una parte integral de la gestión y de la toma de decisiones y se debería integrar en la estructura, las operaciones y los procesos de la organización. Puede aplicarse a nivel estratégico, operacional, de programa o de proyecto.

Puede haber muchas aplicaciones del proceso de la gestión del riesgo dentro de la organización, adaptadas para lograr objetivos, y apropiadas a los contextos externo e interno en los cuales se aplican.

A lo largo del proceso de la gestión del riesgo se debería considerar la naturaleza dinámica y variable del comportamiento humano y de la cultura.

Aunque el proceso de la gestión del riesgo se presenta frecuentemente como secuencial, en la práctica es iterativo. [21]

1.17 Guía para la industria ICH Q9 gestión de riesgos de calidad

La gestión de riesgo de calidad se ha utilizado en diversas áreas, siendo limitado.

ICH Q9 Quality Risk Management, representa la primera guía reconocida internacionalmente que aborda específicamente el QRM (Gestión de la calidad del Riesgo) para las industrias farmacéuticas y biofarmacéuticas. Publicada en junio de 2005, la guía ofrece una visión general de los principios generales de gestión de riesgos de calidad, un ejemplo de un ciclo de vida de gestión de riesgos, una discusión sobre las actividades que ocurren en cada fase del ciclo de vida y una lista de herramientas de riesgo y áreas del sistema de calidad a las que QRM puede ser aplicado.

Su uso en la industria farmacéutica enfocándose hacia la protección del paciente al que van dirigidos los medicamentos. El riesgo puede estar en cualquier etapa de la fabricación del medicamento y debe mantenerse en todo el ciclo de vida para asegurar la más alta calidad. Siendo la gestión de riesgos de calidad el procedimiento mediante el cual se brinda un enfoque proactivo que proporciona información concreta para la toma de decisiones en relación a riesgos potenciales.

[21] ISO 31000:2018 Capítulo 6 (Parte I). (2022, abril 7). *Calidad y ADR.* https://aprendiendocalidadyadr.com/iso-31000-capitulo-6/

La guía ICH Q9 tiene como fundamento dos principios los cuales son:

a. La evaluación del riesgo.
b. El esfuerzo que se lleva a cabo en la gestión de riesgos de calidad. El proceso que se sigue para el manejo de riesgos se resume en el diagrama 2. [22]

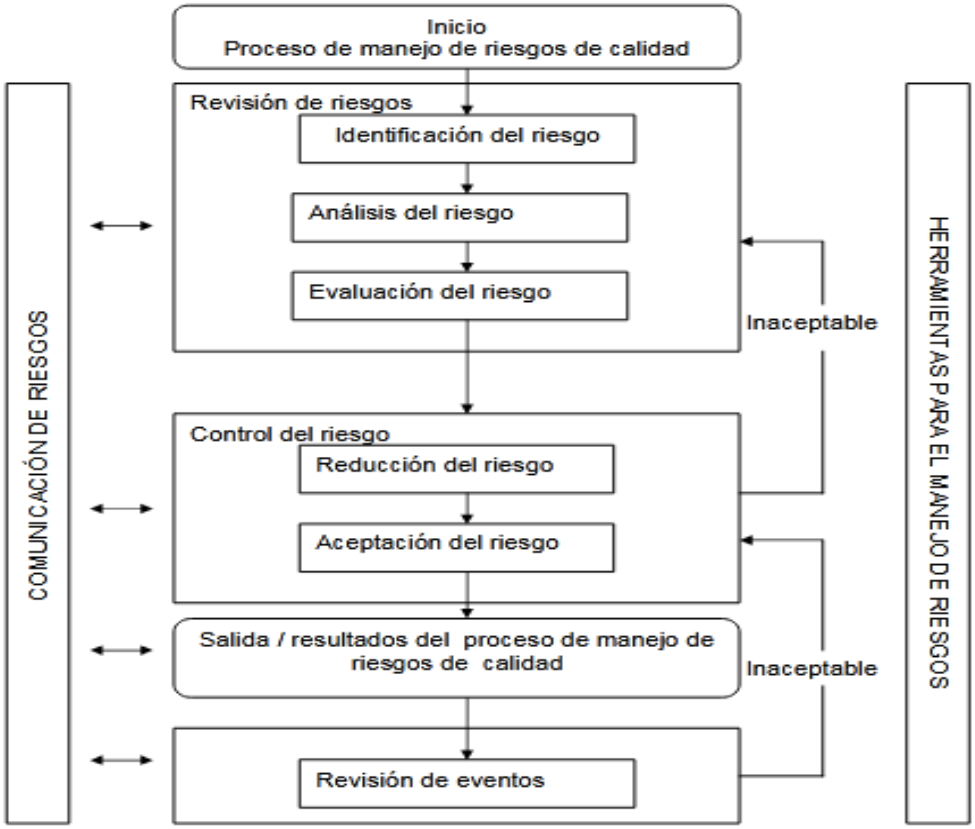


Diagrama 2. Visión general del proceso de gestión de riesgos para la calidad.

Definición del riesgo

Es la Combinación de la probabilidad de ocurrencia del daño y la gravedad del daño.[23]

Se define como la probabilidad de que ocurra un evento y éste afecte la producción de productos farmacéuticos y por ende los objetivos de la organización.

Visión integral de la gestión de riesgos

Formar un equipo de trabajo por la Alta Dirección, Oficial de Cumplimiento, Jefes de departamentos (producción) para la prevención y mitigación de riesgos, logrando una cultura de

[22] *ICH Q9*. (2019, octubre 7). Oqotech. https://www.oqotech.com/ich-q9/

[23] ISO/IEC guide 51:2014

prevención institucional, trabajo en equipo y de mejora continua, que permita cumplir con los objetivos de la organización.

Alcance

Contar con una guía de gestión de riesgos aplicando la herramienta AMEF para las etapas de fabricación de una solución oftálmica, así mismo que esté disponible para que pueda ser implementada como parte del aseguramiento de la calidad de los productos para obtener medicamentos de calidad, seguros y eficaces a través de procesos productivos más eficientes y efectivos a través del cumplimiento de las normas y reglamentos, teniendo todas las evaluaciones documentadas, logrando su cumplimiento legal.

1.17.1 Políticas de riesgo

- La Alta Dirección debe ser la máxima autoridad responsable de velar por el establecimiento del sistema de gestión de riesgos en la institución, para esto asignará responsabilidades y obligaciones a todos los niveles apropiados y asegurará los recursos necesarios y el personal con la calificación requerida para desarrollar la actividad.
- Los sujetos obligados deberán adoptar políticas que orienten la actuación de sus directivos, empleados, subcontratados y demás colaboradores, en todas las actividades que desarrolle el sujeto obligado, para que, con su aplicación, se fortalezca la cultura de prevención y permita el control, detección de operaciones riesgosas y reporte de dichas operaciones, a través de la aplicación del enfoque basado en riesgos, de acuerdo con las mejores prácticas y estándares de calidad ISO.
- La Alta Dirección de la institución debe definir, aprobar, impulsar, implementar y documentar una Política relacionada con la Gestión de Riesgo a la Calidad que asegure el cumplimiento legal y reglamentario aplicable, que incluya:
  - Objetivos de la organización y el compromiso para gestionar los riesgos en los procesos de producción.
  - Definición de los procesos y subprocesos relacionados con el ciclo de vida del producto, estableciendo un nivel de prioridad en los mismos, de acuerdo al riesgo que cada uno representa para la salud de los pacientes; para esto se deben emplear herramientas de administración de riesgo que se definirán más adelante.
  - Declarar para cada proceso los daños potenciales, riesgos asociados y aceptabilidad del riesgo.
  - Aprobar los lineamientos que adoptará el sujeto obligado para la prevención, control y detección de riesgos.
    - Nombrar al oficial y encargado de cumplimiento de su suplente.
    - Señalar las responsabilidades de los órganos de administración, de control y del oficial o encargado de cumplimiento, así como de todos los empleados y

colaboradores, para asegurar el cumplimiento de los reglamentos internos y demás disposiciones relacionadas con la prevención de riesgos.

- Elaborar procedimientos para la detección de riesgos en todos los procesos.
- Aprobar las políticas y procedimientos para el monitoreo y control de riesgos.
- Aprobar los recursos humanos, financieros y tecnológicos necesarios para la operatividad de la normativa aplicable a la prevención de riesgos.
- Nombrar al oficial y encargado de cumplimiento y su suplente.
- Conocer los informes y estadísticas de las gestiones realizadas por el oficial de cumplimiento, dejando constancia en acta respectiva.

Para el personal.

Se debe mantener una capacitación continua del personal que se relacione directamente con las actividades del SGR y periódicamente se debe evaluar su efectividad, quedando constancia escrita de la misma, y analizar los resultados de forma periódica que permita identificar los riesgos y tomar decisiones oportunas.

1.17.2 Proceso de gestión del riesgo. (Documentar los riesgos)

La revisión de cada fase es realizada por el departamento de Aseguramiento de la calidad a través de reuniones mensuales, que permitan consolidar los riesgos desde su identificación hasta su seguimiento.

1.17.3 Comunicación y consulta.

En esta fase intervienen todas las partes interesadas, internas como externas, para compartir y obtener información sobre la gestión del riesgo. Esto se logra a través del "Plan de comunicación y consulta de Producción", donde se asegura la distribución de información apropiada, veraz y oportuna, de forma periódica, sobre los avances en la gestión de riesgos, los acuerdos generados, los riesgos detectados y las actividades de control, mitigación y seguimiento.
La comunicación y consulta se dará en todos los niveles de la empresa, involucrando desde la Alta Dirección, hasta los operarios de producción. A través de:

a. Herramientas virtuales sobre Gestión del riesgo. El cual es accesible a todos los colaboradores a través de la intranet. En este se detallan:
    - Los riesgos encontrados, el análisis de causa, sus consecuencias y las medidas de mitigación de los mismos.
    - Los procedimientos de gestión del riesgo, así como los anexos correspondientes, para el entendimiento de las bases sobre las cuales se toman las decisiones.
    - Buzón de "Registro de Riesgos Virtual", donde pueden colocarse riesgos identificados y verificar el seguimiento de aquellos disponibles en el sitio.

Lo anterior, teniendo en cuenta todos los aspectos de integridad del personal y confidencialidad.

b. Informes mensuales sobre los avances obtenidos en las reuniones de Aseguramiento de la Calidad. Donde permita informarse a la Alta Dirección, Partes interesadas, Gerente de Producción y Jefes del área de Producción, los avances en materia de gestión del riesgo, así como aquellas actividades de seguimiento y control implementadas.

1.17.4 Identificación

Consiste en la identificación de peligros y los riesgos asociados a la exposición de dichos peligros. Es el uso sistemático de la información, para identificar peligros relacionados con el problema o riesgo.

Además, deberá utilizarse la información disponible como:

- Documentación existente de todos los daños conocidos que hayan afectado la producción.
- Análisis teóricos según la opinión de los expertos informados
- Preocupaciones empresariales de la Alta Dirección

Para esto, deben considerarse peligros potenciales que se relacionen con los siguientes aspectos:

- Materiales y componentes
- Características físicas y microbiológicas del producto.
- Tren de equipo.
- Monitoreos microbiológicos y sus límites de alerta y detección.
- Instalaciones.
- Equipos.
- Material de empaque primario.
- Validación de la limpieza, sistemas críticos, procesos y limpieza.
- Calificaciones de equipos, áreas y personal.

Es importante recordar:

Cuando un riesgo está bien definido, se puede identificar más fácilmente la herramienta de prevención de riesgos más apropiada para su tratamiento.

1.17.5 Análisis

El Análisis de riesgo es la estimación del riesgo asociado al peligro identificado. Es un proceso que se realiza de forma cuantitativa que permite considerar de forma detallada: las incertidumbres, fuentes de riesgo, consecuencias, probabilidades, eventos, escenarios, controles y su efectividad

1.18 Herramienta análisis de Modo de Efectos de Fallas

El Análisis de Modo de Efecto de Fallas (AMEF) es un conjunto sistemático de actividades destinadas a detectar, valorar fallas en un proceso y los efectos que pueden tener, las acciones que se pueden tomar para eliminar o reducir la probabilidad de falla, define quién, qué, porqué, cuándo y cómo en relación con el desempeño de un modo de falla, el análisis de los efectos y el establecimiento de una lista de elementos críticos como pueden ser sistemas, subsistemas, componentes, partes, piezas o procesos que al fallar ponen en riesgo al paciente, los materiales, la integridad del operador o de las instalaciones y equipo, dañar el medio ambiente, interrumpir el proceso o aumentar los costos de operación. Las prioridades de los modos de falla se pueden ajustar de acuerdo con el número de prioridad de riesgo (RPN por sus siglas en inglés).

Se realiza un AMEF cuando se dispone de información suficiente para construir un diagrama de bloques funcionales. Para realizar el AMEF, como mínimo previamente se necesita la siguiente información:

a) Revisión de especificaciones y los requisitos del sistema documental.
b) Recoger toda la información disponible relacionada con el proceso a analizar.
c) Recopilar información sobre los primeros diseños, similares, datos, diagramas de flujo y fiabilidad de los datos de reportes de falla de la empresa, análisis y sistemas de acción correctiva.
d) Elaborar un diagrama de flujo por bloques para mostrar cómo las diferentes partes del sistema interactúan para verificar la ruta crítica. La forma recomendada para analizar el sistema consiste en dividirla en diferentes niveles (es decir, el sistema, subsistema, subconjuntos, unidades sustituibles).
e) La forma en que cada uno de los resultados de salida puede fallar.
f) Representar el impacto o efecto de pérdida de funcionalidad de cada salida en el diagrama de bloques funcional.
g) Las provisiones de compensación diseñadas en el proceso para mitigar los efectos de una falla de salida.

El AMEF se mantiene como un documento vivo en toda la vida de un producto o proceso. Por ejemplo, cuando se realizan cambios en el diagrama de bloques funcional, el AMEF se actualizará para hacer frente a estos cambios.

El formato AMEF debe contener la siguiente información.

Encabezado del AMEF. La información que contenga el encabezado del formato de AMEF contendrá todos los datos necesarios para identificar el proceso al que se está realizando así como la fecha en que se lleva a cabo, quién lo realiza y se deberán anotar todos los nombres de los miembros del equipo y sus funciones:

a) Subsistema / Nombre del componente. Cada elemento del proceso se descompone en sus subsistemas constituyentes, componentes o partes.
b) Subsistemas. Cada subsistema se obtendrá del diagrama de bloques funcionales.
c) Componentes. Los componentes se identificarán en el diagrama de bloques funcionales.
d) Funciones y requisitos de rendimiento de subsistemas / componentes. La(s) función (es) de cada subsistema y sus requisitos de rendimiento se escribirán en el formato de AMEF después del nombre del subsistema / componente.
e) Posibles modos de falla. Para cada función Subsistema / Componente, todos los modos potenciales de falla serán registrados. Los modos de falla potenciales serán numerados secuencialmente e ingresados en el formato de AMEF. Se pueden determinar los posibles modos de falla preguntándose ¿Qué puede salir mal? ¿Qué puede pasar? ¿Cuáles podrían detectar los operadores?
f) Causas potenciales de falla. Son los mecanismos de falla, activados por las cargas aplicadas al sistema, subsistema, componente o parte. Al realizar un AMEF funcional, es posible tener varias causas potenciales de modo de falla.
g) Ocurrencia. Es la frecuencia relativa o probabilidad de ocurrencia de una causa potencial de falla.
h) Efecto (s) potencial (es) de falla. Los efectos potenciales de falla pueden impactar en el subsistema/ componente, el sistema, o en algún otro subsistema, así también las personas involucradas pueden verse impactadas por el efecto de modo de falla. Para cada modo de falla potencial puede haber uno o más efectos potenciales de falla los cuales pueden impactar a todos los niveles del proceso.
i) Severidad. A cada efecto potencial de falla se le asigna un rango de gravedad. El cual debe anotarse en el formato de AMEF.
j) Factores de mitigación o detectabilidad. Para cada posible causa de falla, se identificarán los factores atenuantes (funciones o pruebas establecidas para detectar, prevenir o minimizar el impacto de la falla) y anotarse en el formato de AMEF. A cada factor de mitigación se asigna un valor el cual debe ser registrado en el formato de AMEF.
k) Número de prioridad de riesgo (RPN). Se calcula por medio de la ecuación 1 (normalmente se les asignan valores que van de cero a diez en orden creciente de acuerdo a su importancia). Se puede utilizar un diagrama de Pareto para determinar el orden en el que se desarrollarán las acciones recomendadas para hacer frente a los modos de falla el RPN se debe introducir en el Formato de AMEF funcional. Los niveles resultantes de RPN están dentro de una escala de 1 a 1000 usualmente el RPN más alto es indicativo de la importancia que ha de darse a la falla en cuestión.

(Ecuación 1) RPN = Severidad × Ocurrencia × Detectabilidad.

En donde los rangos del valor de RPN son los siguientes:

- 0 – Sin riesgo de falla
- 1 – 124 Riesgo de falla menor
- 125 – 499 Riesgo medio de falla
- 500 – 1000 Riesgo alto de falla

Si bien el objetivo es eliminar todas las fallas, el objetivo de obtener su valor de prioridad es atacar las más importantes primero. Una vez implementadas las acciones correctivas y preventivas es necesario volver a realizar un nuevo cálculo del RPN para determinar los avances de estas acciones, así como determinar las posibles nuevas fallas.

l) Lista de elementos críticos. En ella se deben incluir los subsistemas / componentes con modos de falla potenciales con severidad tal que pongan en riesgo el producto, proceso, al operador o al paciente.

m) Acción Correctiva.
   - Acción correctiva obligatoria. Todos los modos de falla potenciales de gravedad que se encuentran en la lista de elementos críticos requieren de medidas correctivas para reducir la gravedad a un nivel inferior.
   - Acción Correctiva de alta prioridad. Se lleva a cabo cuando los modos de falla potenciales que se producen se encuentran en el cuadrante C de cualquiera de ambas matrices y el cuadrante B o D de la otra matriz.
   - Acción correctiva de prioridad media. Se lleva a cabo cuando los modos de falla potenciales que se producen se encuentran en los cuadrantes B o D de ambas matrices.
   - Acción Correctiva de prioridad baja. Se realiza con los demás modos de falla.

n) Acciones recomendadas relacionadas con el diseño, pruebas y mitigación. Las cuáles serán tomadas como resultado de un análisis de las mismas, con la intención de reducir los valores de la ocurrencia, gravedad y la detectabilidad; reduciendo con ello el valor del RPN, así como mover el elemento en un cuadrante de menor prioridad. Si el equipo de AMEF determina que no se requiere acción se deberá anotar "No se requiere acción" en el formato AMEF.

o) Departamento y / o la persona responsable y la fecha de finalización. Se asignará un departamento y / o la persona responsable y la fecha de terminación para implementar la (s) acción (es) recomendada (s).

p) Acciones tomadas: las medidas adoptadas, la severidad modificada, la ocurrencia, y la detectabilidad deberán anotarse en las columnas correspondientes. Estas acciones serán priorizadas para el cumplimiento de las acciones con el fin de una mayor reducción del RPN. Para determinar la reducción del RPN, este se vuelve a calcular después de llevar a cabo cada acción. Para determinar el riesgo residual, determinar el RPN resultante con la severidad después de la acción correctiva

recomendada, la ocurrencia después de la acción correctiva recomendada y la detectabilidad después de la acción correctiva recomendada.

MAPA DE CALOR

Riesgo Bajo	**< 40%**
Riesgo Medio	**Entre el 40% y 75%**
Riesgo Alto	**> 75%**

Tabla 1. Mapa de calor

Cabe mencionar también el modelo de gestión de riesgos que va con enfoque a la parte financiera y es la mención del COSO ERM

1.19 Modelo COSO ERM

El modelo COSO-ERM, promulgado por Comité de Organizaciones Patrocinadoras de la Comisión Treadway (COSO), ayuda a las organizaciones de todo tipo y tamaño a gestionar el riesgo con efectividad; el modelo COSO ERM es un enfoque para la administración de riesgos corporativos que incluye los métodos y procesos utilizados por las organizaciones para gestionar los riesgos y aprovechar las oportunidades relacionadas con el logro de los objetivos, define los componentes esenciales de la gestión de riesgos corporativos, que nacen ante la necesidad del apetito y tolerancia al riesgo que tienen los inversionistas; puede ser utilizado por cualquier entidad pública, privada, organización sin fines de lucro, asociación, grupo o individuo; no especifica alguna industria o sector, adicionalmente, este modelo se puede aplicar a todo tipo de riesgo, no importa su naturaleza, causa u origen, puede ser aplicada a lo largo de la vida de la empresa, así como a una variada gama de actividades, incluidas las estrategias y de decisiones, operaciones, procesos, funciones, proyectos, productos, servicios, activos, etc. La administración de los riesgos del modelo COSO ERM, también conocido como COSO II, es una extensión mejorada de COSO I que contaba con 5 componentes; el ERM determinó ocho componentes interrelacionados, que se resumen en la Figura 2.

Figura 2. Componentes del modelo COSO ERM.

Ambiente interno o control	Establecimiento de los objetivos	Identificación de los eventos	Evaluación de riesgos
Respuesta al riesgo	Actividad de control	Información y comunicación	Supervisión.

Estos componentes deben de estar alineado con los objetivos que pueden ser:

Estratégicos	Operacionales	Reporte	De Cumplimiento

Y estos con las actividades de todos los niveles de toda la organización o institución.

Filial	Unidad de Negocio	División	Entidad

Con ello se entrega una respuesta a las necesidades que viven las entidades en la actualidad, las cuales operan en ambientes donde factores como la globalización, la tecnología, reestructuraciones, regulaciones, mercados cambiantes y competencias, crean la incertidumbre[24]

[24] Commitee of Sponsoring Organizations os the Treadway Commission (COSO), traducido al español como Comité de Organizaciones Patrocinadoras de la Comisión Treadway. ERP son las siglas de Enterprise Risk Management que en español se traduce como Administración de Riesgos Empresariales.

2. Capitulo II

2.1 Metodología de la investigación

El presente trabajo de graduación muestra el desarrollo metodológico de una guía de gestión de riesgos (ver anexo I) y análisis de los modos de fallas y efectos de los sistemas para servir de apoyo en el sistema de gestión de riesgos que se lleva en la empresa farmacéutica Laboratorios ENFAR S.A de C.V. el cual está delimitado en los procesos productivos para elaborar soluciones oftálmicas.

Para la implementación del SGR se tomó como guía la Norma ISO 31000:2018 la cual permite sustentar el desarrollo del presente documento por medio de los principios y directrices que la conforman, el Reglamento Técnico centroamericano RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria farmacéutica 11.03.42:07, parte de la guía ICH Q9, en mención el COSO ERM y las herramientas técnicas que ayudarán a realizar un correcto seguimiento de las actividades relacionadas con los riesgos productivos y laborales. Las fases de la gestión de riesgos desarrolladas fueron: identificación, análisis, evaluación y tratamiento de los riesgos. El nombre real de la empresa se ha omitido por acuerdo de confidencialidad entre los estudiantes donde el proyecto ha sido desarrollado

2.2 Nombre y clasificación de la organización

Empresa: Laboratorios ENFAR S.A. de C.V.
Clasificación de la organización: empresa nacional de gran tamaño que pertenece al sector de la industria.

Reseña de la organización y ubicación geográfica

Actividad principal: empresa farmacéutica que se dedica a la producción, importación y distribución de productos farmacéuticos humanos en el mercado regional.
Empresa según la propiedad: Empresa privada.
Número de empleados: 280 empleados
Ubicación de la empresa: Zona Industrial Merliot, La Libertad.

Laboratorios ENFAR S.A. de C.V. es una empresa Farmacéutica dedicada a la fabricación, almacenamiento y distribución de medicamentos para uso humano, cuenta con más de 30 años de ofrecer sus productos en el mercado nacional en establecimientos privados y entidades gubernamentales.
La planta cuenta 2 líneas de fabricación de diferentes especialidades farmacéuticas:

- Fabricación de líquidos en formas farmacéuticas jarabes y suspensiones y
- Fabricación de estériles en formas farmacéuticas soluciones oftálmicas.

Marco estratégico

Laboratorios ENFAR S.A. de C.V. establece como marco estratégico su misión, visión política de la calidad y valores que van orientados a la organización y el camino a seguir para posicionarse siempre a nivel regional como una empresa farmacéutica dedicada a la producción, importación y distribución de productos farmacéuticos humanos, los cuales se describen a continuación:

Misión

Somos un laboratorio farmacéutico que ofrece los mejores productos farmacéuticos para la salud de nuestros clientes, garantizando la excelencia en calidad, innovación, servicio, desarrollo, producción y comercialización de toda nuestra línea. Ser reconocidos por nuestros socios, clientes, competidores y sociedad como una empresa comprometida a velar por el bienestar de la población, apegada a los más altos estándares de calidad.

Visión

Ser reconocidos como una compañía líder en la industria farmacéutica a nivel regional, incrementando nuestra presencia en los países en que operamos, con un modelo de gestión que garantice un servicio de calidad y un crecimiento responsable y sostenible en el tiempo.

Es una empresa farmacéutica Centroamericana radicada en El Salvador, con más de 40 años de experiencia. Dedicada a la producción, importación y distribución de productos farmacéuticos humanos en el mercado regional.

Proveen empleo a más de 280 personas.

Política de Calidad de la organización

En Laboratorios ENFAR S.A. de C.V. garantizamos la satisfacción de nuestros clientes, ofreciendo productos de la más alta calidad internacional y nacional. Nuestro compromiso es ofrecer calidad, servicio y mejora continua e integrar la eficiencia, eficacia y la capacitación continua de nuestros colaboradores, para mejorar de acuerdo a las necesidades de nuestros clientes.

Además se utiliza una técnica para realizar evaluaciones de aspectos internos como externos que es el FODA (Tabla 2) el cual nos ayuda para identificar las fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas de un proyecto dentro de la empresa, y así de esta forma se pueden establecer estrategias y acciones efectivas.

FORTALEZAS	OPORTUNIDADES
Permisos de funcionamiento otorgados por DNM	Cartera de clientes potenciales
Personal técnico y operativo calificado	Proveedores calificados
Conocimiento especializado	Financiamiento bancario largo plazo
Áreas con ambiente controlado en áreas estériles	
Sistema de gestión de calidad	
Cuenta con área de mercado especializada	
DEBILIDADES	AMENAZAS
Falta de experiencia en innovación	Gobierno inestable
Sensible a shock económico	Cumplimientos de calidad cada vez más rigurosos
Lenta actualización en sistema informático	Ciberataques: fuga de información
Falta de experiencia del personal nuevo	Competencia de otros laboratorios farmacéuticos
Procesos sin documentación necesaria	Sujeto a regulación de precios por DNM

Tabla 2. FODA

Valores

Creatividad.

Nos permite como empresa adelantar a la competencia, en la creación de nuevos productos o procesos novedosos, de manera de generar valor a la empresa.

Trabajo en Equipo.

Como equipo nos comprometemos a realizarlo de manera íntegra en cada una de las áreas, aportar conocimientos, compartiendo información, criterios, para conseguir un objetivo común gracias a las tareas que desarrolla cada miembro. De manera que cuando se trabaja en equipo de forma eficiente, muchas variables que afectan a la empresa se ven involucradas positivamente, mejorando el clima laboral.

Respeto.

Es muy importante el valorar el trabajo de cada uno de nuestros colaboradores, por lo que damos el valor a cada puesto de trabajo, al trabajo de todos, y cada uno de los miembros de la organización, a la función de cada uno de ellos y apreciando sus competencias, conocimientos y experiencia en un marco de acatamiento de las normas

Ética.

Nos hace crear y transmitir valores desde la alta dirección hacia todos los niveles de la organización, incluyendo al consejo de administración, el comité directivo y la alta gerencia como los principales ejemplos a seguir. Teniendo un código de ética que plasma en su centro el conjunto de valores, normas y principios a ser adoptados como cultura del negocio, implantando una filosofía y una visión de trabajo que adicionalmente genere armonía entre accionistas, directivos, colaboradores y terceros, involucrados en la organización.

Calidad.

Como empresa nos distinguimos en ofrecer los mejores productos con la más alta calidad a precios competitivos para el cliente y velar por la rentabilidad y sostenibilidad para la empresa, verificando siempre la eficiencia de nuestros procesos productivos, servicios o productos de modo que cumpla con las exigencias requeridas por las normativas y, por supuesto, por nuestros clientes.

Comprometidos a llevar salud y bienestar a nuestros clientes, con medicamentos de calidad y a su alcance.

Puntualidad.

Es una de nuestras disciplinas que forma parte de nuestra ética y cultura empresarial en la cual incide en gran medida nuestra imagen, el cual el estar a tiempo es muy necesario en el ámbito profesional para poder cumplir con obligaciones y compromisos previstos dentro de la empresa.

Mejora Continua.

Nos mantenemos a la vanguardia en el ámbito mundial, actualizando procesos, tecnología, capacitación de recursos humanos, garantizando así la calidad de nuestros productos y servicios.

Personal dispuesto al cambio y a la mejora.

Certificada bajo las normas ISO 9001:2015 en todos sus procesos de operación.
Su planta de producción cumple los estándares de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).

2.3 Estructura Organizativa

En laboratorios ENFAR S.A de C.V. Cuenta con una estructura organizacional que está enfocada a la producción de estériles conformada por tres gerencias: Gerente General, Gerente Industrial y Gerente de Producción, así mismo se tienen a cargo Jefe de estériles, supervisor de estériles y los procesos productivos los realizan los operarios auxiliares de estériles y operarios calificados de estériles.

ESTRUCTURA ORGANIZATIVA DE ESTÉRILES

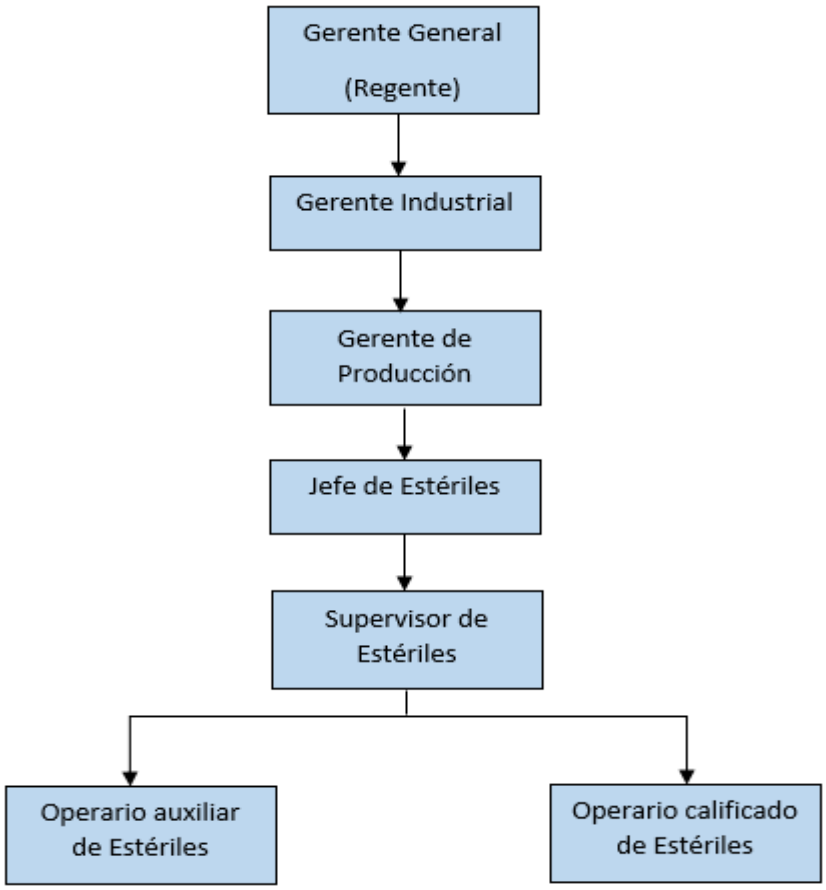


Figura 3. Organigrama ejecutivo y de proceso de productos estériles

2.4 Diagrama de flujo del proceso de fabricación de soluciones oftálmicas

Para efectos de confidencialidad, en el diagrama no se presentan las materias primas específicas de una solución oftálmica determinada, a manera de ejemplo se presenta la acción que generalmente ejercen los excipientes en la forma farmacéutica.

Materia Prima	Equipo	Etapa/Actividad	Control
Principio activo Estabilizantes Buffer Preservante Humectante Regulador PH Agua Destilada c.s.p.	Balanza 897-0	Pesado de materias primas	Verificación de Peso de materias primas
Agua Destilada Caliente (50°C-65°C) Principio activo	Agitador código: E2. Tanque graduado #1 100 Litros.	**Paso 1:** Disolver con agitación hasta completa disolución	Temperatura (50°C-65°C). Tiempo de mezclado 5 minutos. RPM: 40-60 rpm
Buffer	Agitador código: E2 Tanque graduado #1 100 Litros.	**Paso 2:** Agregar a solución anterior la materia prima agitando.	Tiempo de mezclado 5 minutos RPM: 40-60 rpm
Estabilizante	Agitador código: E2 Tanque graduado #1 100 Litros.	**Paso 3:** Agregar a solución anterior la materia prima agitando.	Tiempo de mezclado 5 minutos. RPM: 40-60 rpm

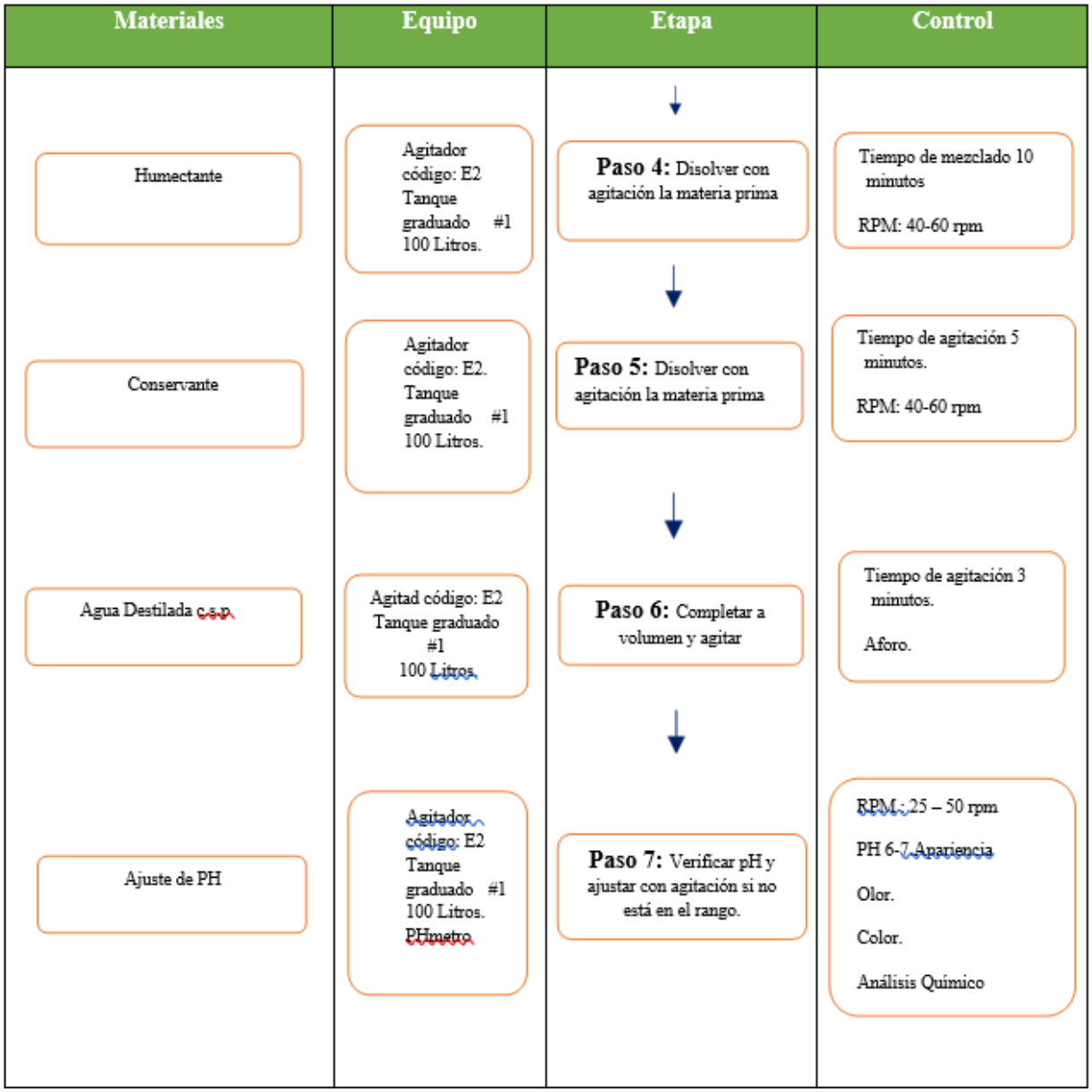


Diagrama 3. Diagrama de flujo del proceso de fabricación de soluciones oftálmicas de Laboratorios ENFAR S.A. de C.V.

2.5 Atributos críticos de calidad de producto terminado

Los medicamentos presentan atributos de calidad que pueden clasificarse en críticos como los siguientes mencionados en tabla 3. esos son algunos, estos se definen como aquellas propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que deben encontrarse dentro de especificaciones (limite, rango o distribución) que garantiza la calidad del producto farmacéutico, los cuales pueden ser la identificación, el contenido del principio activo, la uniformidad de contenido, la presencia de productos de degradación o solventes residuales, la

liberación o disolución del medicamento, el contenido de humedad, los limites microbianos o atributos físicos, tales como forma, tamaño, características organolépticas, entre otros.

Atributos críticos de calidad del producto terminado
Apariencia
Valoración
Identidad
pH
Límites microbianos

Tabla 3. Atributos críticos de calidad de producto terminado

2.6 Parámetros de proceso para productos oftálmicos

Los siguientes parámetros críticos que se muestran en tabla 4 son importantes para los procesos de fabricación de soluciones oftálmicas, en el que interviene el tiempo empleado en filtrar un volumen especifico de fabricación o su misma velocidad, la temperatura de la solución asi como también la velocidad de agitación.

Parámetros críticos del proceso
Velocidad de agitación (rpm)
Temperatura de la solución
Tiempo de mezclado
Velocidad de filtración

Tabla 4. Parámetros críticos del proceso

2.7 Especificaciones de producto terminado

Son las especificaciones que se trabajan bajo Farmacopeas oficiales (USP) en donde se definen los atributos de una materia prima, material, producto, servicio u otro y que determina las variables que deben ser evaluadas en estos, describiendo todas la pruebas, ensayos y análisis utilizados para su determinación y estableciendo los criterios de aceptación o rechazo.

Cabe mencionar que las especificaciones de producto terminado son un importante componente del aseguramiento de la calidad, pero no el único, ya que esta es determinada también por el diseño del producto farmacéutico, su desarrollo, los controles del proceso, las buenas prácticas de manufactura (BPM), lo que en conjunto contribuye a la producción consistente de medicamentos (productos oftálmicos estériles) y por lo tanto, entregar un producto en óptimas condiciones de calidad a la población. Ver tabla 5.

Parámetro	Especificación	Referencia
Apariencia	Solución acuosa, ligeramente viscosa, transparente incolora, libre de partículas extrañas	Especificación del fabricante del medicamento
pH	5.4 – 5.9	USP 43
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra, corresponde con el del estándar en las mismas condiciones cromatográficas	USP 43
Valoración	No menos del 90.0% y no más del 110.0 % de la cantidad declarada	USP 43
Prueba de esterilidad	Estéril	USP 43

Tabla 5. Especificaciones de producto terminado

2.8 Elaboración de guía de gestión de riesgos en proceso de fabricación de productos oftálmicos

Ante las necesidades del rubro farmacéutico, laboratorios ENFAR S.A. de C.V. busca mantener su posicionamiento con la calidad de sus productos de uso humano a nivel internacional por medio de la certificación del sistema de gestión de calidad, basado en las diferentes normativas nacionales como internacionales. Para lograrlo, se requiere la aplicación de acciones para controlar los riesgos inherentes en la operación, siendo necesaria la elaboración de una guía de gestión de riesgos (ver anexo I) que ayuden a minimizar o controlar los riesgos y que permitan gestionarlos y con ello lograr conformidad al requisito normativo para la calidad de los productos. La gestión de riesgos en las empresas debe enfocarse hacia un mismo objetivo tomando en cuenta todos los elementos que la componen, desde las personas hasta los procesos, sincronizando la naturaleza compleja de las actividades habituales de la operación, siempre garantizando coherencia y consistencia entre los riesgos detectados y los planes de acción para controlarlos y en el mejor de los casos eliminarlos.

A continuación se detallan las diferentes actividades que se deben de complementar en dicha guía de gestión de riesgos propuesta (ver anexo I):

1. OBJETIVO
2. ALCANCE
3. RESPONSABILIDADES
4. DOCUMENTOS DE REFERENCIA/MARCO LEGAL O NORMATIVO
5. DEFINICIONES
6. DESARROLLO

6.1 EVALUACION POR EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO
6.2 DETERMINACION DE ATRIBUTOS DE CALIDAD
6.3 IDENTIFICACION DE PARAMETROS DE CALIDAD
6.4 INICIO MANEJO DE RIESGOS
6.5 DETERMINACION DEL RIESGO
6.5.1 IDENTIFICACION DEL RIESGO
6.5.2 ANALISIS DE RIESGO
6.5.3 EVALUACION DEL RIESGO
6.5.4 CONTROL DEL RIESGO
6.5.5 COMUNICACION DEL RIESGO
6.6 REVISION DEL RIESGO
6.7 METODO AMEF
6.8 FLUJO DEL PROCESO
6.9 EVALUACION DE LA SEVERIDAD DEL DAÑO
6.10 EVALUACION DE LA PROBABILIDAD DE OCURRENCIA
6.11 PROBABILIDAD DE OCURRENCIA
6.12 EVALUACION DE LA PROBABILIDAD DE DETECCION
6.13 CRITERIOS DE ACEPTACION DE RIESGO
6.13.1 RIESGO DEL PRODUCTO
6.13.2 RIESGO DEL PROCESO
6.14 MITIGACION DE RIESGO
6.15 MEDIDAS DE MEJORA
6.16 RIESGO RESIDUAL
7. ANEXOS

2.9 Uso de herramienta AMEF para gestión de riesgos en proceso de productos oftálmicos

Para realizar el análisis de modo y efecto de falla es importante determinar que procesos serán sometidos al análisis mediante el AMEF, ya que aunque la metodología puede ser aplicada a cualquier proceso o sistema, se deben seleccionar sistemas que generen un impacto significativo al realizar el análisis

Debido a la naturaleza del trabajo de graduación el cual busca mejorar la rentabilidad de la empresa mediante la elaboración de la guía de gestión de riesgos (ver anexo I) utilizando la herramienta AMEF, se decidió trabajar una AMEF de proceso debido a que los subsistemas por analizar, el sistema como el diseño de los componentes es el adecuado. En el cual se documentan en la matriz AMEF que se presenta en Tabla 6.

Nivel del riesgo inicial

Etapa del proceso	Entrada clave de la etapa	Modo potencial de fallo	Efecto potencial del fallo	Origen del fallo	Severidad	Causas potenciales	Ocurrencia	Controles actuales	Detección	RPN

Tabla 6. Matriz AMEF

Seleccionar el proceso a evaluar.
• Dividirlo en sus diferentes etapas.
• Detallar las entradas claves de las diferentes etapas del proceso.
• Determinar el modo potencial de fallo, el efecto, el origen y proceder a valorar la severidad, probabilidad y detectabilidad:
La severidad desde el punto de vista de la contaminación microbiológica, de partículas, pirógenos al producto y riesgo químico.
La probabilidad de ocurrencia.
La detección en función de los controles establecidos (actuales)

Nivel del riesgo inicial

Etapa del proceso	Entrada clave de la etapa	Modo potencial de fallo	Efecto potencial del fallo	Origen del fallo	Severidad (S)	Causas potenciales	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	RPN

Tabla 6. Matriz AMEF

- En función del rango de valoración escogido, clasificar el RPN en bajo, medio y alto. Por ejemplo para una valoración de 1 a 5:

✓ < 40: riesgo bajo
✓ Entre 40 - 75: riesgo medio
✓ >75: riesgo alto

- En función de la proporción de riesgos bajos, medios y altos, se determinará el nivel de riesgo del proceso analizado.

Nivel del riesgo del proceso analizado

Etapa del proceso	Entrada clave de la etapa	Modo potencial de fallo	Efecto potencial del fallo	Origen del fallo	Severidad (S)	Causas potenciales	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	RPN

Tabla 6. Matriz AMEF

Mapa de Calor

Riesgo Bajo	**< 40%**
Riesgo Medio	**Entre el 40% y 75%**
Riesgo Alto	**> 75%**

Tabla 1. Mapa de calor

Control del riesgo

Control del riesgo					
Acciones adicionales	**Obligado Cumplimiento**	**Severidad (S)**	**Ocurrencia (O)**	**Detección (D)**	**RPN**
					0
					0
					0
					0
					0
					0

= Frecuencia de

= Seguimiento

Tabla 6. Matriz AMEF

Hay distintas herramientas para identificar específicamente el impacto de diversas variables en los atributos críticos de calidad, por ejemplo, de las operaciones unitarias o pasos del proceso, parámetros del proceso (e identificar si son críticos o clave) o los componentes de la formulación. Un ejemplo que se puede utilizar es el siguiente, con la diferencia entre las variables a contrastar.

2.10 Ejemplo de Gestión de riesgo enfocado en la etapa de desarrollo farmacéutico producto oftálmico Estéril

1. **Tabla de efecto, Ocurrencia y capacidad de detección**

VALOR	**EFECTO/SEVERIDAD**	**PROBABILIDAD DE OCURRENCIA**	**CAPACIDAD DE DETECCIÓN**
5	Muy alta: Afecta a producto	Muy alta: Más del 15% de los lotes manufacturados en los últimos 12 meses	Muy alta: En eventos de quejas/reclamos, devoluciones y retiros de producto

4	Alta: Afecta un parámetro crítico de proceso	Alta: Entre el 10 y 15% de los lotes manufacturados en los últimos 12 meses	Alta: En auditorías externas de clientes o agencias sanitarias
3	Moderada: Afecta un parámetro clave de proceso	Moderada: Entre el 6 y 9% de los lotes manufacturados en los últimos 12 meses	Moderada: En auditorías internas o por desviaciones reportadas dentro de la organización o informes de revisión anual de producto o informes posteriores
2	Baja: Afecta secuencia del proceso u operación unitaria	Baja: Entre el 3 y 5% de los lotes manufacturados en los últimos 12 meses	Baja: Durante el monitoreo de los primeros lotes para la elaboración del primer informe o durante la manufactura de los lotes antes de su liberación al mercado
1	Muy baja: Sin efecto	Muy baja: No más del 2% de los lotes manufacturados en los últimos 12 meses	Muy baja: Durante la revisión del informe o previo de la manufactura de un lote

Tabla 7. Tabla de efecto, ocurrencia y capacidad de detección

Estimación del riesgo

Efecto Ocurrencia	Insignificante 1	Menor 2	Moderado 3	Mayor 4	Alto 5
Muy alta 5	No crítico	Potencial	Potencial	Crítico	Crítico
Alta 4	No crítico	Potencial	Potencial	Crítico	Crítico
Moderada 3	No crítico	Potencial	Potencial	Crítico	Crítico
Baja 2	No crítico	No crítico	Potencial	Crítico	Crítico
Muy baja 1	No crítico	No crítico	No crítico	Potencial	Crítico

Tabla 8. Estimación del riesgo

Nivel de riesgo

Estimación del riesgo / Capacidad de detección	No crítico	Potencial	Crítico
Muy alta 5	Bajo	Alto	Alto
Alta 4	Bajo	Alto	Alto
Moderada 3	Bajo	Medio	Alto
Baja 2	Bajo	Medio	Alto
Muy baja 1	Bajo	Medio	Medio

Tabla 9. Nivel del riesgo

Acciones a realizar:

Nivel del riesgo	Acción
Alto (Rechazado)	Controlar / Mitigar el riesgo obligatorio a corto plazo. El lote no se puede comercializar
Medio (Aceptado)	No se requiere controlar el riesgo, puede ser opcional a largo plazo
Bajo (Aceptado)	No se requiere controlar el riesgo

Tabla 10. Acciones a realizar

2. Ejemplo de identificación, análisis y evaluación del riesgo (Valoración del riesgo)

No	Etapa	Peligro o falla potencial	Efecto	S	Justificación	O	Justificación	Estimación del riesgo	D	Justificación	Nivel del riesgo RPN	Dictamen
1	Pesado de materia prima	Peso de principio activo menor o mayor del requerido del requerido	Alto o bajo contenido de principio activo	3	Pone en riesgo la salud del paciente	1	Baja rotación de lote	**3**	1	Inspector de CC verifica peso de materia prima antes de dispensar	**3**	**Aprobado**
2	Fabricación	No hay adecuada homogenización de la mezcla	No uniformidad de p.a.en solución	3	Pone en riesgo la salud del paciente	1	Baja rotación de lote	**3**	1	Se realiza valoración de muestras durante llenado de producto Jefe de área verifica	**3**	**Aprobado**
3	Fabricación	Rango de PH fuera de especificaciones	Fallo en el efecto o ardor en ojo al paciente	3	Pone en riesgo la salud del paciente	1	Baja rotación de lote	**3**	1	Se realiza prueba de pH a producto en proceso y producto terminado según muestreo. Jefe de área verifica resultado. Jefe de área verifica resultado	**3**	**Aprobado**
4	Fabricación	No se ajusta a volumen el granel en tanque	Alto o bajo contenido de p.a. de granel	3	Pone en riesgo la salud del paciente	1	Baja rotación de lote	**3**	1	Se realiza valoración de muestras durante llenado de producto. Jefe de área verifica resultados	**3**	**Aprobado**
5	Fabricación	No cumple la esterilidad	Producto contaminado	3	Pone en riesgo la salud del paciente	1	Baja rotación de lote	**3**	1	Se realiza prueba de esterilidad a muestras en granel(biocarga)y llenado.Prueba de integridad al filtro	**3**	**Aprobado**

										Producto es liberado por CC		
6	Fabricación	No cumple la valoración	Producto potencia no cumple	3	Pone en riesgo la salud del paciente	1	Baja rotación de lote	**3**	1	Se realiza valoracion de muestras durante llenado de producto	**3**	**Aprobado**
7	Fabricación	No hay personal sustituto calificado en fabricación si se ausentan 2 personas	Se atrasa la programación si no hay sustituto calificado	3	Riesgo de un parámetro clave del proceso	3	Se da frecuente con lotes de otros productos a fabricar	**9**	1	Personal en proceso de calificación	**9**	**Mitigar a mediano plazo**

Tabla 11. Identificación, análisis y evaluación del riesgo (valoración del riesgo)

3. Ejemplo de control del riesgo: solo se colocan los riesgos a mitigar

No.	**Etapa**	**Peligro o falla potencial**	**Causa Potencial**	**Análisis de causa**	**Acción**	**Responsable de la acción**	**Fecha compromiso**
1	Fabricación	No hay personal sustituto calificado en fabricación si se ausenta personal calificado	Capacitación ha demorado , aunque dentro del tiempo estipulado	6 M Diagrama de Ishikawa Los 5 porqués	Calificar al personal involucrado programando en el tiempo adecuado. Elaborar política de contratación y jerarquización de capacitación. Contratación de un auxiliar para agilizar capacitación de personal sustituto en áreas de fabricación. Presupuesto: $7000 anuales por contratación de auxiliar en calificación de personal	Asignado de calificación de personal Elena Campos	MARZO-2024 Mediano plazo
2	Fabricación	Aumento en los gastos de producción, sobrepasa el presupuesto del área	No se cuenta con una cifra límite establecida, se autoriza cualquier cantidad	Diagrama de Ishikawa Los 5 porqués	Verificar costos financieros mensualmente, junto con alta gerencia y personal de planificación de la producción. Asesoría externa en análisis de costos de producción Presupuesto : $1000 dólares en asesoría externa	Coordinador de compras y Gerente Financiero Samuel Tejada / Alejandro Gómez	MARZO-2024 Mediano plazo

Tabla 12. Control del riesgo

4. Demostración de la revisión del riesgo (una vez ejecutadas las acciones de control de riesgos y/o habiendo recopilado información que permita demostrar eficacia de las acciones)

No.	Etapa	Peligro o falla potencial	Acción	Forma de verificación	Fecha de compromiso de la verificación	Responsable de la verificación	Resultado de la verificación	Fecha real de verificación	Evidencia
1	Requisitos generales	No hay personal sustituto calificado en fabricación si se personal calificado	Calificar al personal involucrado programando en el tiempo adecuado. Elaborar política de contratación y jerarquización de capacitación. Contratación de un auxiliar para agilizar capacitación de personal sustituto en áreas de fabricación.	Documental	JUNIO-2024	Celina Chévez	Conforme	MES-AÑO	Expedientes de calificación de personal. Registros de capacitación. Registros de lote. Histórico de desviaciones. Contratación de Auxiliar
2	Fabricación	Aumento en los gastos de producción, sobrepasa el presupuesto del área	Verificar costos financieros mensualmente, junto con alta gerencia y personal de planificación de la producción. Asesoría externa en análisis de costos de producción	Documental	JUNIO-2024	Efraín Solís	Conforme	MES-AÑO	Informe de costos Asesoría recibida

Tabla 13. Demostración de la revisión del riesgo

3. Capitulo III

3.1 Resultados y discusión

- Se elaboró la guía de gestión de riesgos (ver anexo I) conteniendo la información que se requiere para realizar la gestión de riesgos, se incluye en ella la forma de ponderar la ocurrencia, la severidad y la detectabilidad, en las cuales se especifica de forma clara el criterio para asignar un valor numérico.
- Dentro del análisis de los controles se debe tener en cuenta al dueño del riesgo (dueño del proceso), ya que la definición de los controles es el resultado de los análisis realizados a través del seguimiento y aplicación de los pasos descritos anteriormente en el tratamiento del riesgo y los cuales deben tener el concurso de todos los interesados**.**
- Al contar con un SGR documentado y su posterior implantación se identificará todos los riesgos a ser evaluados para establecer una matriz de seguimiento en donde se definan los recursos necesarios para su administración, mitigación o eliminación, la coordinación de la ejecución de dicha matriz de seguimientos de los riesgos la tendrá el comité de riesgos cuyo representante o vocero es el oficial de Cumplimiento.

4. Conclusiones

- La guía de gestión de riesgos (ver anexo I) elaborada orienta de una forma sistemática la aplicación efectiva de la herramienta AMEF para evaluar los riesgos en el área de fabricación de soluciones oftálmicas para poder definir si es necesario, acciones correctivas o preventivas para evitar las fallas en forma proactiva evitar impactos negativos.

- La determinación de los atributos de calidad para las soluciones oftálmicas son claves para determinar los riesgos potenciales y sus causas en el producto, comprometiendo la seguridad en la salud del paciente por falla terapéutica o contaminación.

- La identificación de los parámetros de control del proceso de fabricación de las soluciones oftálmicas es importante porque al aplicar el método AMEF para la valoración del riesgo ayuda a identificar otros controles para la mitigación del riesgo, para un mejor aseguramiento de la calidad.

- La identificación realizada de las principales fallas, las causas potenciales y las medidas de control durante la fabricación de la forma farmacéutica soluciones oftálmicas utilizando la herramienta AMEF permitirá definir otras medidas de control y medidas correctivas necesarias

- Una de las acciones correctivas utilizadas más frecuentes en las desviaciones presentadas en laboratorios ENFAR S.A. de C.V., es la necesidad de capacitación del personal que participa en los procesos con impacto en la calidad del producto por lo tanto deben ser identificadas las capacitaciones específicas iniciales y de forma continua durante todo el ciclo de vida del producto como medida de control y de mitigación del riesgo.

- En una planta de un laboratorio farmacéutico es importante la implementación de un sistema robusto de control de cambios basados en conocimiento y a través de una valoración del riesgo, por la frecuencia de cambios como mejora continua para nuevos equipos o nuevos componentes, personal, remodelaciones en la instalación del área de fabricación, materiales y otros, los cuales pueden tener un impacto negativo en otro aspecto en la calidad del producto.

- La implementación de la AMEF para el rubro farmacéutico permite implementar contramedidas y estrategias capaces de disminuir el RPN, garantizando una mejor utilidad de la empresa. La gestión de riesgos siempre estará en constante actualización y son inagotables, las áreas de oportunidad, aunque parezca difícil el camino, con la guía (ver anexo I) se cumplirán dos metas las cuales son: Aportar un conocimiento más amplio al alumno y mejorar la calidad de los productos y procesos.

5. Anexos

Anexo I. Guía de gestión de riesgos para los procesos de fabricación de soluciones oftálmicas.

Laboratorios ENFAR S.A. de C.V.	GUIA	*CÓDIGO: G-AS-005* *VERSIÓN: 0* *FECHA VIGENCIA: JUNIO - 2023* *PRÓX. REVISIÓN: JUNIO–2026* *PAGINA: 1 de 18*
TÍTULO: GUIA DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA LOS PROCESOS DE FABRICACIÓN DE SOLUCIONES OFTÁLMICAS		

1. OBJETIVO:

Proporcionar una guía a manera de orientación para la gestión de riesgos desde la identificación de las fallas y las consecuencias que se pueden esperar en el producto y la aplicación de la herramienta AMEF (Análisis del modo y efecto de fallas) para la evaluación, control, comunicación de cada riesgo identificado y su monitoreo durante la etapa de fabricación de soluciones oftálmicas en Laboratorios ENFAR S.A de C.V.

2. **ALCANCE:**

La Guía aplica desde la identificación de las fallas y sus consecuencias que se pueden esperar en la etapa de fabricación de las soluciones oftálmicas de Laboratorios ENFAR S.A de C.V., utilizando la herramienta AMEF para la valoración del riesgo, y su monitoreo cada vez que sea requerida una evaluación de riesgo.

3. **RESPONSABILIDADES:**

- Gerente de Aseguramiento de la calidad
- Equipo multidisciplinario relacionado con la etapa de fabricación y control de las soluciones oftálmicas: Gerente y/o Jefe de Producción, Gerente y/o jefe de Mantenimiento, Informática, Control de Calidad y Dirección Técnica. Se deberán involucrar otras personas con puestos claves relacionados con el proceso o producto.

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
F.	F.	F.
Documentación Nombre fecha :	Jefe Fabricación Estériles Nombre Fecha:	Gerente Aseguramiento Calidad Nombre Fecha:

4. DOCUMENTOS DE REFERENCIA/MARCO LEGAL O NORMATIVO:

ICHQ9 Quality Risk Management

Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07

ISO 31000 Risk Management – Principles and guidelines

NTS- ISO- 31000-2018 Gestión de riesgos-Principios y directrices

NTS-.ISO- 31010-2019 Técnicas de valoración del riesgo

5. DEFINICIONES:

- **Riesgo:** Combinación de la probabilidad de ocurrencia del daño y la gravedad de ese daño.
- **Peligro:** Fuente de daño potencial
- **Daño:** Daño físico, efecto adverso a la salud de la persona, efecto en la disponibilidad del producto en el mercado, efecto en la trazabilidad e integridad de datos.
- **Análisis de riesgo del producto**

El análisis de riesgo del producto considera la relación funcional de un sistema bajo las características de los componentes y su realización en la producción.

Tiene por objetivo demostrar la seguridad del producto con la aplicación para su uso previsto.

- **Análisis de riesgo del proceso**

El análisis de riesgo del proceso es usado para analizar el flujo de un proceso para producir un sistema en detalle y definir los requerimientos de usuario para procesos y máquinas/ equipos de producción.

El objetivo del análisis de riesgo del proceso es garantizar que el producto sea producido sin defectos y que la eficiencia del proceso no se vea afectada negativamente.

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
F.	F.	F.
Documentación Nombre fecha :	Jefe Fabricación Estériles Nombre Fecha:	Gerente Aseguramiento Calidad Nombre Fecha:

- **Ocurrencia (O):** Probabilidad de que ocurra una falla potencial de una causa identificada considerando los controles y medidas de mitigación actuales.
- **Severidad (S) :** Impacto de la falla
- **Detección (D):** Describe la probabilidad de que una falla potencial y / o causa conduzca a la falla descrita sea detectada y se evite el daño
- **Numero de prioridad de riesgo (RPN):** Multiplicación de la severidad del daño "S" por la probabilidad de ocurrencia "O" y la probabilidad de detección "D":

$$S \times O \times D = RPN$$

6. **Desarrollo:**

6.1 El grupo multidisciplinario para realizar la evaluación de riesgos en la etapa de fabricación de soluciones oftálmicas debe estar capacitado y evaluado en gestión de riesgos.

6.2 Determinar previamente los atributos de calidad de la solución oftálmica (Anexo 7.1).

6.3 Identificar previamente los parámetros de calidad de la etapa de fabricación de la solución oftálmica (Anexo 7.2).

6.4 **Inicio manejo de riesgos**

Toda actividad de análisis de riesgo para la etapa de fabricación de las soluciones oftálmicas debe ser planificada y documentada.

Actividades a realizar:

- Definir el problema y suposición del riesgo potencial, nivel de criticidad y riesgo

- Recolectar datos históricos e información relevante de las soluciones oftálmicas para la evaluación del riesgo
- Utilizar el instrumento de evaluación de riesgos
- Criterios de aceptabilidad del riesgo

6.5 **Determinación del riesgo: Identificación, análisis y evaluación**

6.5.1 **Identificación del riesgo**

Investigar información y utilizarla para identificar peligros potenciales, riesgos y fallas; La información puede incluir datos históricos y opiniones de personal relacionado.

Deben realizarse las siguientes preguntas para identificar riesgos:

¿Qué fallas potenciales pueden ocurrir?

¿Qué peligros o daños se pueden originar por estas fallas?

¿Cuál es la probabilidad de que la causa de la falla pueda ocurrir?

¿Cuáles son las posibles consecuencias?

¿Cuáles peligros potenciales, riesgos y fallas se priorizarán por considerarse un alto impacto en la calidad del producto, desarrollo del proceso, y la seguridad del paciente, o aquellos con alta probabilidad de repetición?

6.5.2 **Análisis de riesgo**

Un análisis de riesgo del proceso debe ser realizado sobre la base de los resultados del análisis de riesgo del producto. Si la experiencia del producto y conocimiento del proceso está disponible, los datos históricos se deben usar como base para el análisis y evaluación de riesgo.

6.5.3 Evaluación del riesgo

En base a los riesgos analizados e identificados se deberá decidir cuándo un riesgo debe ser aceptado (aceptación del riesgo) o debe ser controlado (control del riesgo) así como reducido (reducción del riesgo) con la ayuda de las acciones para minimizar el riesgo en Formato Identificación, análisis y evaluación del riesgo FGR-GMP-003(Anexo 7.4).

. La decisión debe de tomarse considerando el nivel de riesgo y su extensión con los criterios de aceptación del riesgo definido.

6.5.4 Control del riesgo

El control de riesgo incluye la decisión de reducir y/o aceptar el riesgo basado en el criterio de aceptabilidad general del riesgo. El esfuerzo usado para el control de riesgo debe ser proporcional a la significancia del riesgo.

Las medidas de control de riesgo deben ser definidas e implementadas, y las decisiones, acciones (ejemplo CAPAs, indicadores de desempeño) y su implementación deben ser documentadas, verificadas y validadas en cuanto a efectividad en reducir riesgos.

Para peligros y situaciones de peligro donde las medidas de control no pueden ser completamente eliminadas, o solo se puede reducir el riesgo de calidad a ciertos niveles, niveles de aceptación, los niveles de aceptación necesitan ser justificados y documentados.

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
F.	F.	F.
Documentación Nombre fecha :	Jefe Fabricación Estériles Nombre Fecha:	Gerente Aseguramiento Calidad Nombre Fecha:

6.5.5 Comunicación del riesgo

Los resultados de la gestión del riesgo de calidad deberán ser comunicada y documentada en cualquier etapa del proceso a las partes interesadas dentro y fuera de la empresa (autoridades regulatorias, clientes, pacientes).

6.6 Revisión del riesgo

Los resultados de la evaluación del riesgo deben ser revisados periódicamente y después de un cambio o evento (Recall, auditorias)

Los resultados del proceso de revisión de riesgos también deben ser alimentado periódicamente dentro del plan de calidad.

Lo siguiente puede originar revisiones periódicas de evaluación de riesgos basadas en cantidades producidas

- Reevaluación de parámetros críticos de proceso
- Cambios regulatorios
- Cambios en producto/proceso/equipos
- Resultados de auditorias
- Falla en el análisis de causa
- Desviaciones, reclamos, recalls y CAPAS

6.7 Método AMEF

El Método AMEF será usado para la identificación y evaluación de riesgos en el desarrollo del análisis de riesgo.

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
F.	F.	F.
Documentación Nombre fecha :	Jefe Fabricación Estériles Nombre Fecha:	Gerente Aseguramiento Calidad Nombre Fecha:

6.8 Flujo del proceso

D	E	C	I	Flujo del proceso	Entradas	Tareas, actividades & descripción /herramientas	Salidas
Líder del equipo	Equipo de análisis de riesgo			Inicio			
				Función	Función	Requerimientos para los pasos de producto manufactura	Función
Líder del equipo	Equipo de análisis de riesgo			Falla	Falla	Qué clase de problema puede ocurrir	Falla
Líder del equipo	Equipo de análisis de riesgo			Peligro	Peligro	Cuál puede ser el efecto de la falla	Peligro
Líder del equipo	Equipo de análisis de riesgo			Clase	Clase	Clase de defecto	Clase
	Equipo de análisis de riesgo			Causa	Causa	Fue esta la causa de la falla	Causa
	Equipo de análisis de riesgo			Medida actual	Medida actual	Qué medidas actuales se usan para evitar o detectar la falla	Medida actual
Persona involucrada	Líder del equipo	Persona involucrada		RPN 1 SxOxD (SI / NO)	RPN 1 SxOxD	RPN < 25, SxO dentro del Nivel de aceptación	RPN1
Líder del equipo	Líder del equipo		Dueño de proceso	Medidas de mejora (> 75%)	Medidas de mejora	Qué medidas pueden minimizar el riesgo	Medidas de mejora Responsabilidad
	Equipo de análisis de riesgo			Responsabilidad	Responsabilidad	Quien es responsable de Ejecutar las medidas	RPN2
	P			RPN 2 SxOxD (< 40%)	PRN 2 SxOxD		Verificación
	Líder del equipo			Verificación	Verificación	Valor del riesgo luego de las medidas	Aceptación del riesgo
	Líder del equipo	Persona involucrada		Aceptación del riesgo	Aceptación del riesgo	Verificación de la efectividad de las mejoras	
	QM			Fin			

Elaboró:

F.

Documentación
Nombre
fecha :

Revisó:

F.

Jefe Fabricación Estériles
Nombre
Fecha:

Autorizó:

F.

Gerente Aseguramiento Calidad
Nombre
Fecha:

6.9 Evaluación de la severidad del daño

Cuantifica la extensión del daño para pacientes, usuarios, terceros o el medio ambiente al final de una cadena causal.

En caso que la calidad del producto se vea afectada, las evaluaciones dadas en el análisis de riesgo del proceso deben correlacionarse con la evaluación aplicable en el análisis de riesgo del producto.

El nivel de severidad potencial no puede ser mitigado por ninguna medida de mejora, pero en caso de que se considere adecuado, se debe verificar si la descripción del sistema se ha realizado correctamente.

Catálogo de evaluación de la severidad del daño "S" de los riesgos.

Evaluación	Descripción	Clase
Muy alta (5)	Afecta al producto	Critico
Alta (4)	Afecta un parámetro crítico del proceso	Mayor
Moderada (3)	Afecta un parámetro clave del proceso	
Baja (2)	Afecta secuencia del proceso u operación unitaria	Bajo
Sin efecto (1)	Sin efecto en el producto	

Catálogo de evaluación de la severidad del daño "S" de los riesgos del proceso

Esta tabla será aplicada para cálculos de niveles de severidad para riesgos empresariales, por ejemplo: paradas de producción, costos de fallas o costos de mala calidad, así como costos por reinversiones debidos a defectos técnicos.

Evaluación	Total de gastos x año	Relevancia para el mercado*
Muy alta (5)	(Definir valor de acorde a proyecto)	Provisión al mercado sin restricciones
Alta (4)	(Definir valor de acorde a proyecto)	Provisión al mercado con mínimas restricciones
Moderada (3)	(Definir valor de acorde a proyecto)	Provisión al mercado restringida
Baja (2)	(Definir valor de acorde a proyecto)	Provisión al mercado altamente restringida
Muy baja (1)	(Definir valor de acorde a proyecto)	No hay Provisión al mercado

6.10 Evaluación de la probabilidad de ocurrencia (Análisis de riesgo del producto)

Para los análisis de riesgo del producto, este factor describe la probabilidad de ocurrencia de un daño potencial en combinación con la causa descrita, considerando todas las medidas de mitigación actualmente, así como otros factores limitantes (por ejemplo, límites físicos naturales, general requisitos para la aplicación del producto).

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
F.	F.	F.
Documentación Nombre fecha :	Jefe Fabricación Estériles Nombre Fecha:	Gerente Aseguramiento Calidad Nombre Fecha:

6.11 Probabilidad de ocurrencia (Análisis de riesgo del proceso)

Describe la probabilidad de que ocurra una posible causa de falla que conduzca a la falla descrita, teniendo en cuenta todas las medidas de mitigación de riesgos ya implementadas, así como otros factores limitantes (por ejemplo, límites físicos naturales, requisitos generales para la aplicación del producto).

Evaluación	Descripción	Clase
Muy alta (5)	Más del 15% de los lotes manufacturados en los últimos 12 meses	Critico
Alta (4)	Entre el 10 y 15% de los lotes manufacturados en los últimos 12 meses	Mayor
Moderada (3)	Entre el 6 y 9% de los lotes manufacturados en los últimos 12 meses	Mayor
Baja (2)	(Entre el 3 y 5% de los lotes manufacturados en los últimos 12 meses	Baja
Muy baja (1)	No más del 2% de los lotes manufacturados en los últimos 12 meses	Baja

6.12 Evaluación de la probabilidad de detección (Sólo análisis de riesgo de proceso)

Describe la probabilidad de que una falla potencial y / o causa conduzca a la falla descrita sea detectada y se evite el daño. Se aplica solo para análisis de riesgo de proceso e incluye la evaluación del efecto de las medidas de detección totalmente implementadas. Las medidas de detección pueden centrarse en la detección de las causas de falla, la falla misma o ambas.

Para la probabilidad de detección, se realiza una diferenciación entre la probabilidad interna de detección (incluidos, por ejemplo, ensayos en fase de desarrollo, pruebas durante la producción) y la probabilidad externa de detección (que incluye, por ejemplo, seguridad descriptiva de las instrucciones de uso).

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
F.	F.	F.
Documentación Nombre fecha :	Jefe Fabricación Estériles Nombre Fecha:	Gerente Aseguramiento Calidad Nombre Fecha:

Si no se tienen medidas de detección actuales, se debe establecer la probabilidad de detección de un valor de "5".

Se requiere una nueva evaluación de la probabilidad de detección después de la implementación de medidas.

Puntuación	Probabilidad de detección
Muy alta (5)	En eventos de quejas/reclamos, devoluciones y retiros de producto
Alta (4)	En auditorias externas de clientes o agencias sanitarias
Moderada (3)	En auditorias internas o por desviaciones reportadas dentro de la organización o informes de revisión anual de producto o informes posteriores
Baja (2)	Durante el monitoreo de los primeros lotes para la elaboración del primer informe o durante la manufactura de los lotes antes de su liberación al mercado
Muy baja (1)	Durante la revisión del informe o previo de la manufactura de un lote

6.13 Criterios de aceptación de riesgos

6.13.1 Riesgo del producto

Rango aceptable:

Un riesgo se considera aceptable en caso de que la combinación de una probabilidad de ocurrencia de un daño "O" y la gravedad "S" de ese daño se encuentra en el "rango aceptable" (verde claro y / o verde oscuro) del gráfico de riesgos.

Rango de alerta

En caso de que la combinación de una probabilidad de ocurrencia de un daño "O" y la severidad "S" de ese daño se encuentre en el "rango de alerta" naranja (ver figura N° 1), se deben de tomar medidas de optimización adicionales.

Rango no aceptable:

Un riesgo se considera no aceptable en caso de que la combinación de una probabilidad de ocurrencia de un daño "O" y la gravedad "S" de ese daño se encuentre en el "rango no aceptable" rojo de el gráfico de riesgo La implementación de medidas de mitigación de riesgos es obligatoria.

6.13.2 Riesgo del proceso

Es una ayuda para decidir si un riesgo puede ser aceptado o no.

Se calcula multiplicando la severidad de los parámetros cuantificados "S", la probabilidad de ocurrencia"O" y la probabilidad de detección "D".

El RPN sirve como un medio de comparar riesgos y debe ser considerado como una indicación de la relevancia de seguridad de la función analizada.

Representa el riesgo en forma numérica:

$$RPN = S \times O \times D$$

Se considera que un riesgo es aceptable si el número de prioridad de riesgo no supera un valor de "25". Si el número de prioridad de riesgo excede o alcanza un valor de "25", el riesgo es inaceptable. Se deben realizar medidas de optimización para minimizar el riesgo

Nivel del riesgo	Acción
Alto (Rechazado)	Controlar / Mitigar el riesgo obligatorio a corto plazo. El lote no se puede comercializar
Medio (Aceptado)	No se requiere controlar el riesgo, puede ser opcional a largo plazo
Bajo (Aceptado)	No se requiere controlar el riesgo

6.14 Mitigación de riesgos

La probabilidad de ocurrencia de peligros identificados se reduce mediante medidas apropiadas de mitigación, en tanto todas las medidas que estén implementadas deben ser incluidas.

Las medidas de optimización pueden aumentar la probabilidad de detección y / o reducir la probabilidad de ocurrencia. La minimización de riesgos tiene que ser priorizada debiéndose garantizar que la introducción de medidas de reducción del riesgo no introduce nuevos peligros, o que estos peligros permanecen adecuadamente controlados.

Ejemplos de medidas para minimizar riesgos:

· Definición de características del producto o del proceso en documentos controlados tales como dibujos, especificaciones, perfiles de requisitos, requisito de usuario, especificaciones y

especificaciones funcionales (ejem. instalación de sistemas redundantes, instalación de equipos de seguridad / protección)

· Descripciones de procesos en SOP

· Instrucciones de mantenimiento o calibración,

· Actividades de calificación y validación,

· Revisiones de diseño

· Pruebas de desarrollo pruebas de estabilidad, pruebas de esterilidad.

· Control de acceso para sistemas de software

· En los controles del proceso, auto inspección del trabajador

· Monitorización de los parámetros del proceso (por ejemplo, tiempo, presión, temperatura)

Una reevaluación de los riesgos después de la implementación debe hacerse tanto para "O probabilidad de Ocurrencia "y" D probabilidad de detección".

Se debe garantizar que se implemente una reducción de riesgos

6.15 **Medidas de Mejora**

Si el riesgo para el proceso o producto se considera que esta dentro del rango o rango no aceptable, se debe de describir las medidas de mejora, ejecutarlas y verificarlas

Cuando se implementan medidas de mejora se sebe considerar las siguientes prioridades:

Evitar que ocurra la causa de la falla

Minimizar la ocurrencia de la causa de la falla

Alcanzar la detección efectiva de la causa de la falla antes de la ocurrencia del peligro.

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
F.	F.	F.
Documentación Nombre fecha :	Jefe Fabricación Estériles Nombre Fecha:	Gerente Aseguramiento Calidad Nombre Fecha:

Se debe asignar a la persona responsable de la ejecución de las medidas

6.16 **Riesgo residual**

Riesgo que persiste luego de la aplicación de medidas de optimización para un riesgo individual.

7. **ANEXOS:**

Anexo 7.1 Atributos críticos de calidad de la solución oftálmica

Anexo 7.2 Parámetros críticos del proceso de la solución oftálmica

Anexo 7.3 Especificaciones de calidad de la solución oftálmica

Anexo 7.4 Formato Identificación, análisis y evaluación del riesgo FGR-GMP-003

Anexo 7.5 Formato Control de Riesgo FGR-GMP-012

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
F.	F.	F.
Documentación Nombre fecha :	Jefe Fabricación Estériles Nombre Fecha:	Gerente Aseguramiento Calidad Nombre Fecha:

ANEXO 7.1: Atributos de calidad de la Solución Oftálmica

ATRIBUTOS CRITICOS DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO
Apariencia
Valoración
Identidad
pH
Límites microbianos

ANEXO 7.2: Parámetros críticos del proceso de la solución oftálmica

PARAMETROS CRÍTICOS DEL PROCESO
Velocidad de agitación (rpm)
Temperatura de la solución
Tiempo de mezclado
Velocidad de filtración

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
F.	F.	F.
Documentación Nombre fecha :	Jefe Fabricación Estériles Nombre Fecha:	Gerente Aseguramiento Calidad Nombre Fecha:

ANEXO 7.3: Especificaciones de calidad de la solución oftálmica

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	REFERENCIA
APARIENCIA		
PH		
IDENTIFICACIÓN		
VALORACIÓN		
PRUEBA DE ESTERILIDAD		

Anexo 7.4. Identificación, análisis y evaluación del riesgo (Valoración del riesgo)

Etapa del proceso	Entrada clave de la etapa	Modo potencial de fallo	Efecto potencial del fallo	Origen del fallo	Severidad (S)	Causas potenciales	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	RPN

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
F.	F.	F.
Documentación Nombre fecha :	Jefe Fabricación Estériles Nombre Fecha:	Gerente Aseguramiento Calidad Nombre Fecha:

Anexo 6.5 Formato Control de Riesgo FGR-GMP-012

Control del riesgo					
Acciones adicionales	**Obligado Cumplimiento**	**Severidad (S)**	**Ocurrencia (O)**	**Detección (D)**	**RPN**
					0
					0

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
F.	F.	F.
Documentación Nombre fecha :	Jefe Fabricación Estériles Nombre Fecha:	Gerente Aseguramiento Calidad Nombre Fecha:

Anexo II. Herramienta AMEF para gestión de riesgos en proceso de productos oftálmicos

HERRAMIENTA AMEF PARA GESTION DE RIESGOS EN PROCESO DE PRODUCTOS OFTALMICOS

Etapa del proceso	Entrada clave de la etapa	Modo potencial de fallo	Efecto potencial del fallo	Origen del fallo	Severidad (S)	Causas potenciales	Ocurrencia (O)	Controles actuales	Detección (D)	RPN

6. Glosario

Análisis de riesgos: Es comprender la naturaleza del riesgo y sus características incluyendo, cuando sea apropiado, el nivel del riesgo. El análisis del riesgo implica una consideración detallada de incertidumbres, fuentes de riesgo, consecuencias, probabilidades, eventos, escenarios, controles y su eficacia. Un evento puede tener múltiples causas y consecuencias y puede afectar a múltiples objetivos.

Autoridad reguladora: Ente responsable del Registro Sanitario y/o Vigilancia Sanitaria de cada país Centroamericano.

Aseguramiento de la calidad: Es el conjunto de medidas y procedimientos definidos con el fin de asegurar que los productos elaborados sean de la calidad necesaria para el uso al que fueron destinados.

Buenas prácticas de laboratorio: conjunto de normas, procedimientos operativos y prácticas, para garantizar que los datos generados por un laboratorio de Control de Calidad son íntegros, confiables, reproducibles y de calidad.

Buenas Prácticas de manufactura: conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.

Calidad: Naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina.

Causa potencial: Es el porqué de la ocurrencia de la falla. Factores que contribuyen.

Comunicación del riesgo: Intercambio de información relativa al riesgo y a la gestión del riesgo entre quienes toman las decisiones y otras partes.

Contaminación: Presencia de sustancias o agentes extraños de origen biológico, químico o físico, que se consideren indeseables para el producto, nocivos o no para la salud animal y, eventualmente, por extensión, para la salud humana y el medio ambiente.

Consecuencia: Resultado de un evento que afecta a los objetivos.

Control de calidad: Todas las medidas adoptadas, incluyendo el establecimiento de especificaciones, muestreo, análisis, para asegurar que las materias primas, productos intermedios, materiales de embalaje y productos farmacéuticos acabados cumplan con las especificaciones establecidas por la Normas Farmacopéicas como identidad, fuerza, pureza y otras características.

Control operacional: Reúne todas las tareas que desarrollamos para planificar, implementar y controlar los procesos que requerirá el sistema para operar.

Control de proceso: Actividades que permite reúne todas las tareas que desarrollamos para planificar, implementar y controlar los procesos que requerirá el sistema para operar.

Controles actuales (De detección/prevención): Métodos, prácticas, técnicas y pruebas normales utilizadas para detectar/prevenir fallas en un producto.

Desinfección: Acto o efecto de eliminar o reducir los microorganismos nocivos, por medio de agentes químicos o de métodos físicos aplicados a edificios, instalaciones, maquinaria y herramientas, de modo que se impida la contaminación del producto elaborado.

Detección: Calificación para la habilidad de los controles para detectar un modo de falla potencial.

Eficacia: capacidad de un medicamento para producir los efectos terapéuticos propuestos.

Efecto potencial de la falla: Son las consecuencias de que se presente la falla para el cliente, para el usuario final o siguiente operación.

Especificaciones: Descripción de los requisitos que debe satisfacer el material inicial, el material de empaque y los productos intermedios, a granel y terminados. Dichos requisitos incluyen características organolépticas y propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas.
Especificaciones técnicas: Conjunto de características que le confieren a un producto la capacidad de satisfacer las necesidades para las que fueron creadas.

Evento: Ocurrencia o cambio de un conjunto particular de circunstancias.

Fabricación o manufactura: todas las operaciones involucradas en la compra de materiales y productos, producción, control de calidad, aprobación, almacenamiento, distribución del producto terminado y los controles relacionados.

AMEF: El análisis de modos de fallas y efectos (AMEF) es una herramienta valiosa que se usa para el análisis de procesos, principalmente en los procesos de fabricación o montaje, en especial en las industrias de alto riesgo. Se utiliza para evaluar procesos, desglosarlos en pasos individuales y determinar los posibles puntos de fallas. Asignar un número de prioridad de riesgo (RPN) a cada paso les permite a los líderes utilizar los recursos, como tiempo, dinero y mano de obra, de manera más eficiente para lograr el mayor impacto.

Forma Farmacéutica: Es la forma física que se le da a un medicamento, la cual facilita la dosificación del o de los principios activos para que puedan ejercer su acción en el lugar y tiempo en el paciente, tales como cápsulas, tabletas, etc.

Gestión de riesgos: actividades coordinadas para dirigir y controlar la organización con relación al riesgo.

Identidad: presencia del ingrediente activo en un producto farmacéutico, según lo indique su especificación.

Laboratorio fabricante: entidad autorizada con instalaciones diseñadas, para realizar todas las operaciones que involucran la fabricación de productos farmacéuticos.

Libros oficiales: aquellos reconocidos por los países centroamericanos mediante disposiciones reglamentarias vigentes.

Número prioritario de riesgo: Multiplicación de los valores de severidad, ocurrencia y detección.

Manejo de riesgos: Es seleccionar e implementar opciones para abordar el riesgo. Implica un proceso iterativo de: formular y seleccionar opciones para el tratamiento del riesgo; planificar e implementar el tratamiento del riesgo; evaluar la eficacia de ese tratamiento; decidir si el riesgo residual es aceptable; si no es aceptable, efectuar tratamiento adicional.

Medicamento: Sustancia simple o compuesta, de origen natural, sintética o semisintética que tiene propiedades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas y se presenta en una dosis y forma adecuada para su administración. Medicamento Biológico: Todo medicamento obtenido mediante procesos biotecnológicos debidamente registrados, autorizados y que requieren para su expendio el Registro Sanitario correspondiente. Medicamento Esencial: Son los medicamentos que tienen comprobada eficacia, rango de seguridad aceptable, y sirven para satisfacer las necesidades de atención de salud de la mayor parte de la población.

Ocurrencia: Calificación correspondiente a la cantidad de fallas ocurridas o que pudieran ocurrir por una causa determinada, aún con los controles actuales.

Parámetro clave de proceso: Parámetro de proceso cuya variabilidad no impacta a un atributo critico de calidad, pero si a un atributo de productividad o negocio y, por lo tanto, si la organización lo requiere, necesita ser controlado o monitoreado para asegurar que el proceso conduce a la productividad deseada.

Parámetro crítico de proceso: parámetro de proceso cuya variabilidad impacta a un atributo critico de calidad y, por lo tanto, necesita ser controlado o monitoreado para asegurar que el proceso conduce la calidad deseada. Un parámetro de proceso permanece como critico aun si está siendo controlado o no siendo variable.

Principio Activo: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural, humano, animal, vegetal, mineral, microbiológico, químico, biogenético sintético o semisintético que, poseyendo un efecto farmacológico específico, se le atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

Procedimiento: especificada de llevar a cabo una actividad o un proceso.

Producción: todas las operaciones involucradas en la elaboración de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, hasta la obtención del producto terminado.

Producto terminado: producto que ha pasado por todas las fases de producción.

Requisito de la calidad: Grado en el que un conjunto de características inherentes de un objeto cumple con este.

Requisito legal: obligatorio especificado por un organismo legislativo

7. Referencias bibliograficas

[1] Chang, K. H. (2015). A novel general risk assessment method using the soft TOPSIS approach. Journal of Industrial and Production Engineering, 32(6), 408–421. https://doi.org/10.1080/21681015.2015.1070375.

[2] Anep, C. (2020, octubre 20). Carmen Estela Pérez, presidenta de INQUIFAR: "El Salvador tiene una industria farmacéutica robusta y de calidad". ANEP. https://www.anep.org.sv/inquifar/

[3] Ortiz Esparza, Marisa Elena. (2015). Gestión y análisis de riesgo. Editorial Limusa. ISBN 978-607-00-9860-4.

[4] InvestElSalvador. (2023, 15 mayo). Pharmaceuticals - InvestElSalvador. InvestElSalvador - the best place to invest, visit and live. https://investelsalvador.com/es/pharmaceuticals/

[5] Siboney, R., La Habana. CUBA. C. p., L., & p., A. (s/f). De administracion de riesgo la calidad. cecmed.cu. recuperado el 16 de mayo de 2023, de https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Guia%20adm%20de%20riesgos.pdf

[6] C.Faulli i Trillo (1993)

[7] Tait, K. D. (2002). Chapitre 79. L'industrie pharmaceutique. Encycl. Securité Santé Au Trav.[En ligne]. Genève: Bureau Internationale du Travail, 4838.

[8]⟨771⟩ Productos Oftálmicos—Pruebas de Calidad. (s/f). Usp.org. https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M99560_04_02.html

[9] Jato, J. L. V. (1997). Tecnología farmacéutica.

[10] Agrahari V, Agrahari V, Mandal A, Pal D, Mitra AK. How are we improving the delivery to back of the eye? Advances and challenges of novel therapeutic approaches. Expert Opin Drug Deliv. 2017;14(10):1145-62. DOI: 10.1080/17425247.2017.1272569.

[11] Bertens CJF, Gijs M, van den Biggelaar FJHM, Nuijts RMMA. Topical drug delivery devices: A review. Exp Eye Res. 2018;168:149-60. DOI: 10.1016/j.exer.2018.01.010

[12] Castro-Balado A, Gonzalez-Lopez J, Blanco-Mendez J. Requerimientos básicos para la elaboracion de colirios. En: Fernandez-Ferreiro A. Formulacion Magistral Oftalmica Antiinfecciosa. Madrid: Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria; 2019. p. 63-70.

[13] Farmacopea de los Estados Unidos (USP 43).

[14] Mehta S, Armstrong BK, Kim SJ, Toma H, West JN, Yin H, et al. Long-term potency, sterility, and stability of vancomycin, ceftazidime, and moxifloxacin for treatment ofbacterial endophthalmitis. Retina. 2011;31(7):1316-22. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820039af

[15] Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent advances in topical ocular drug delivery. J Ocul Pharmacol Ther. 2016;32(2):67-82. DOI: 10.1089/jop.2015.0047

[16] BSG Institute. (s/f). *Control de Procesos*. Bsginstitute.com. Recuperado el 18 de mayo de 2023, de https://bsginstitute.com/tag/Control-de-Procesos

[17] Euroinnova Business School. (2023, enero 23). *Control en proceso industria farmacéutica - cursos online*. Euroinnova Business School. https://www.euroinnova.sv/blog/control-en-proceso-industria-farmaceutica

[18] Toro, R. (2021, mayo 18). *ISO 31000 ¿Qué significa gestionar los riesgos en las organizaciones?* ISO 9001:2015. https://www.nueva-iso-9001-2015.com/2021/05/iso-31000-que-significa-gestionar-los-riesgos-en-las-organizaciones/

[19] ISO 31000:2018 Capítulo 4. (2020, mayo 12). *Calidad y ADR*. https://aprendiendocalidadyadr.com/iso-31000-capitulo-4/

[20] ISO 31000:2018 Capítulo 5 (Parte I). (2021, mayo 19). *Calidad y ADR*. https://aprendiendocalidadyadr.com/iso-31000-capitulo-5/

[21] ISO 31000:2018 Capítulo 6 (Parte I). (2022, abril 7). *Calidad y ADR*. https://aprendiendocalidadyadr.com/iso-31000-capitulo-6/

[22] *ICH Q9*. (2019, octubre 7). Oqotech. https://www.oqotech.com/ich-q9/

[23] ISO/IEC guide 51:2014

[24] Commitee of Sponsoring Organizations os the Treadway Commission (COSO), traducido al español como Comité de Organizaciones Patrocinadoras de la Comisión Treadway. ERP son las siglas de Enterprise Risk Management que en español se traduce como Administración de Riesgos Empresariales.