

Análisis de riesgos en la producción de los juegos de reactivos liofilizados de anticuerpos monoclonales para la marcación con tecnecio-99m

 Anaís Prats Capote,  Zayda Amador Balbona,  Jorge Cruz Arencibia,  Alejandro Alberti Ramírez,  Gracys García González,  Marilyn Castro Isaac,  Karina Suárez Beyres,  Amed Cruz Morales,  Alejandro Perera Pintado,  Rolando Serra Águila,  Madian Pino Peraza,  René Leyva Montaña
Centro de Isótopos, Dirección de Investigaciones Clínicas.
Calle 34 No. 4501 e/ 45 y 47, Kohly, Playa, La Habana, Cuba. CP 11300.
anaisp@centis.edu.cu, anyprats@gmail.com

Resumen

La obtención de la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas impone contar con el análisis de riesgos a la calidad en el proceso de fabricación de cada producto. El objetivo del presente trabajo fue aplicar esta evaluación al proceso de producción de inyectables liofilizados de anticuerpos monoclonales, que se desarrollan en el Centro de Isótopos, para la marcación con Tecnecio-99m. Se emplearon la técnica de análisis de modos y efectos de fallo, y el código cubano SECURE-MR-FMEA versión 3.0. El levantamiento de los subprocesos, etapas y modos de fallo se realizó mediante tormenta de ideas. Un panel de expertos concilió sus resultados y determinó las causas básicas más influyentes. El modelo consta de diez subprocesos, 28 etapas y 40 modos de fallo. De las 98 posibles, se identificaron 39 combinaciones de Subproceso-Etapa-Modo de fallo-Causa, con número de prioridad de riesgo (NPR) ≥ 100 e índice de severidad (ISev) ≥ 7 . Los subprocesos más contribuyentes fueron: la fabricación, el acondicionamiento e higienización del área limpia, la preparación de cristalería y materiales y la obtención del agua para inyección. Las causas básicas más importantes fueron: la capacitación y el entrenamiento del personal; el incumplimiento de prácticas, protocolos, procedimientos o normas; y el empleo de equipos calificados. Los resultados del análisis de sensibilidad realizado mostraron que, con la solución de estas causas, se logra reducir de forma significativa los riesgos del proceso y contribuir así, el cumplimiento de las buenas prácticas de producción, con la prioridad de las acciones y recursos en estas direcciones.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales; valoración del riesgo; compuestos marcados; tecnecio 99; análisis de tipos de fallo; liofilización

Risk analysis in the production of freeze-dried kits for technetium-99m labeling of monoclonal antibodies

Abstract

The obtention of the Sanitary License for Pharmaceutical Operations requires the risks analysis of quality in the manufacturing process of each product. The main aim of the present work was to apply this evaluation to the production process of freeze-dried kit for labeling with Technetium-99m of monoclonal antibodies, which are developed in the Isotope Center. The failure modes and effects analysis technique and the Cuban code SECURE-MR-FMEA version 3.0 were used. The lifting of the sub-processes, stages and failure modes was carried out through brainstorming. A task group of experts reconciled their results and determined the most influential causes. The model consists of ten sub-processes, 28 stages, and 40 failure modes. Of the 98 possible combinations, 39 Sub-Process-Stage-Failure Mode-Cause ones were identified, with a risk priority number (RPN) ≥ 100 and a severity index (ISev) ≥ 7 . The most contributing sub-processes were: manufacturing, conditioning and sanitizing of the clean area, preparation of glassware and materials, and the obtaining of the water for injection. The most important causes were: qualification and training of the staff; non-compliance with practices, protocols, procedures or standards; and the use of qualified equipment. The results of the sensitivity analysis showed that the solution of these causes makes possible a significant reduction of the risks of the manufacture process and, thus, contributes the compliance with good manufacturing practices, with the priority of actions and resources in these directions.

Key words: monoclonal antibodies; risk assessment; labelled compounds; technetium 99; failure mode analysis; lyophilization.

Introducción

Los anticuerpos monoclonales (AcMs) marcados con ^{99m}Tc pueden servir para garantizar una mejor selección del paciente candidato a inmunoterapia [1]. Existe experiencia de su empleo para este fin, a partir de preparados "in house" [2]. Esta práctica no puede generalizarse, al ser productos no comercializables.

Teniendo en cuenta esta necesidad, el Centro de Isótopos (CENTIS), se ha dado a la tarea de desarrollar juegos de reactivos liofilizados basados en AcMs cubanos para su marcación con ^{99m}Tc , que permitan extender los beneficios de su empleo a un mayor número de pacientes, aumentar la cartera de productos radiofarmacéuticos que se emplean en medicina nuclear y constituir un potencial renglón exportable para la institución y el país.

Las operaciones con medicamentos requieren del cumplimiento de requisitos establecidos en las Buenas Prácticas, con el objetivo de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos y así velar por los intereses del paciente, la sociedad y el Estado. Las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos (BPF), al igual que otros documentos complementarios, forman partes esenciales del Sistema de Gestión de la Calidad, al cual se incorpora, como parte integral, la Administración de Riesgo a la Calidad (ARC) [3], el cual es un proceso sistemático para el establecimiento, el control, la comunicación y la revisión de los riesgos a través del ciclo de vida de un producto.

La aplicación del análisis de riesgo a los procesos es una tendencia actual de los sistemas de gestión de calidad y los organismos reguladores lo incorporan entre los requisitos para el otorgamiento de las licencias. A partir de la aprobación, por la Conferencia Internacional de Armonización sobre Requerimientos Técnicos de los Medicamentos para uso en humanos (ICH), de las guías para el manejo de riesgos a la calidad ICH Q8, Q9 y Q10, la ARC se ha introducido como parte del sistema de gestión en la industria farmacéutica [4]. El mantenimiento de un Sistema de ARC tiene como principal objetivo facilitar, pero no eximir a los productores de medicamentos del cumplimiento de las BPF.

Por todo lo anterior, se hace necesario, como parte del proceso de obtención de la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas de inyectables liofilizados basados en anticuerpos monoclonales (AcMs) para su marcación con Tecnecio-99m, contar con el análisis de riesgo del proceso de fabricación. Esto nos permite, además, identificar los subprocesos claves y las causas básicas de mayor contribución, por lo que constituye un apoyo fundamental en la toma de decisiones y el uso óptimo de los recursos para la mejora de los procesos [5].

El objetivo del presente trabajo fue aplicar el análisis de riesgos a la calidad al proceso de producción de inyectables liofilizados de AcMs, que se desarrollan en el Centro de Isótopos, para la marcación con Tecnecio-99m.

Material y métodos

Para el análisis del riesgo se escogió la técnica de análisis de modos y efectos de fallo (FMEA, por sus siglas en inglés *failure mode and effects analysis*), se realizó la revisión bibliográfica de errores humanos y fallos de equipos en procesos análogos y se empleó el código cubano SECURE-MR-FMEA versión 3.0 [6, 7].

El levantamiento de los modos y efectos de fallo se realizó empleando la tormenta de ideas, con la participación de todo el personal involucrado en el proceso. Un panel de expertos, seleccionado entre los de más experiencia en el proceso, concilió sus resultados.

Para el análisis se adaptó la escala de las variables del FMEA de ocurrencia (O), severidad (S) y probabilidad de no detección (D) y se tuvieron en cuenta los conceptos definidos siguientes [8, 9]:

- La clasificación de la gravedad del fallo o severidad se basa en los efectos (consecuencias) del modo de fallo, en el que el índice de gravedad del fallo valora el nivel de las consecuencias de una mala calidad y es independiente de la detección. El valor de este indicador crece en función de la desviación y su afectación para la calidad.
- La probabilidad de ocurrencia (O) es aquella que provoca que una causa específica se produzca y dé lugar al modo de fallo. El índice de ocurrencia representa un valor intuitivo, sino se disponen de datos históricos de fiabilidad, referentes bibliográficos o estadísticos.
- La probabilidad de no detección (D) es aquella para la que la causa y/o modo de fallo, supuestamente aparecido llegue al cliente. El índice de probabilidad crece a medida que aumenta el riesgo, está relacionado con los controles de detección actuales y la causa.

Se definió, por el grupo de expertos, la escala a emplear en la cuantificación de las variables del FMEA, teniendo en cuenta las características del proceso de fabricación de los juegos de reactivos basados en anticuerpos monoclonales.

Para la determinación de las causas de fallo se empleó el listado estandarizado de causas básicas de fallo, con adaptación al proceso en estudio, teniendo en cuenta la importancia de la calificación de los equipos y la validación de los subprocesos [10].

Una vez definidas las variables para cada subproceso, etapa, modo y efecto de fallo y causa, se calculó el número de prioridad de riesgo (NPR).

$$\text{NPR} = \text{O} \times \text{S} \times \text{D} \quad (1)$$

Para la selección de los modos de fallo, etapas y causas de mayor contribución al riesgo a los valores de los NPR obtenidos en el modelo del proceso en el FMEA, se le aplicó el criterio basado en el principio de Pareto de los pocos vitales, que corresponde al 20% del total de casos en el análisis [11].

Se empleó el código cubano SECURE-MR-FMEA versión 3.0, que permite de forma automática obtener los

parámetros: valor de severidad (Sev), índice de severidad (ISEv) e índice de calidad (IQ), los cuales, en conjunto con el NPR, fueron utilizados en la selección de los principales subprocesos, etapas, modos de fallo (MF) y causas básicas de fallo que contribuyen a un mayor riesgo. [7, 12]

$$(ISEv)_i = \sum_g^4 N_g \times P_g \quad (2)$$

$$IQ_i = (ISEv)_i \times N(NPR \geq 100)_i \quad (3)$$

dónde:

Ng: Cantidad de MF que pertenecen al grupo G (grupo con severidad del MF de igual factor de peso) en el proceso i.

Pg: Factor de peso, que se determina a partir de la tabla 1.

N(NPR≥100)i: Cantidad de MF en el subproceso i con NPR≥100.

Resultados y discusión

El diagrama de flujo del proceso se presenta en la figura 1. Se evaluó el proceso íntegramente, parte de la planificación de la producción y finaliza con la liberación del producto terminado.

Del análisis de la literatura consultada, se observó que otros autores en diferentes procesos biofarmacéuticos han empleado el FMEA para la administración de riesgos de procesos similares [4, 8, 13-16], tal como se decidió por el grupo de trabajo.

Del diagrama de flujo y la tormenta de ideas entre trabajadores y especialistas involucrados en la investigación, se identificaron las etapas y modos de fallo para la producción de los juegos de reactivos liofilizados basados en AcMs para su marcación con ^{99m}Tc en la institución.

El modelo que se obtuvo para el proceso de producción de estos liofilizados en el FMEA consta de 10 subprocesos que se muestran en el diagrama de flujo (figura.1), 28 etapas o actividades y 40 modos de fallo (MF).



Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de producción de inyectables liofilizados de anticuerpos monoclonales, que se desarrollan en el Centro de Isótopos, para la marcación con Tecnecio-99m (Subprocesos).

La tabla 2 muestra la escala que se definió por el grupo de expertos para cuantificar las variables del FMEA en este proceso para cada subproceso-etapa-MF-causa. Se utiliza el término de suceso para referirse al MF.

Como parte del trabajo realizado, a las combinaciones subproceso-etapa-modo de fallo-causa se les asignaron valores de las variables de FMEA y se les calculó el NPR.

La producción de liofilizados basados en AcMs es una línea de desarrollo del CENTIS, por lo que este análisis estuvo basado en la experiencia de más de 30 años del centro en la producción de inyectables liofilizados basados en principios activos diferentes a los AcMs, pero que comparte los mismos subprocesos y la mayoría de las etapas del proceso de fabricación en análisis. De las 28 etapas definidas en el proceso de fabricación de liofilizados basados en AcMs, 23 son comunes al resto de las producciones rutinarias de liofilizados del CENTIS. Por esta razón, a pesar de no disponer de datos estadísticos para establecer los valores de la variable Ocurrencia en todos los casos, en algunos se seleccionaron de forma intuitiva.

Tabla 1. Factor de peso (Pg) para los subprocesos a partir de la severidad de cada modo de fallo

Pg	Rango	Severidad (S)	
		Descripción cualitativa	Categorización
1	1	Ningún efecto	Ningún efecto
	2	Situaciones que crean inconvenientes en el proceso productivo pero no afectan la calidad del producto (no conformidades)	No conformidades no vinculadas con el proceso de producción
	3	Situaciones que crean inconvenientes a clientes o público (no conformidades)	
2	4	Pequeñas desviaciones de alguno de los parámetros de calidad no especificados	Desviaciones que no afectan el desempeño del producto final
	5	Pequeñas variaciones de los límites de calidad especificados.	
	6	Se incumplen parámetros de calidad en los controles de proceso	Resultados que llevan al rechazo del lote antes de su liberación
3	7	Resultados incongruentes del control microbiológico (ambiental, de materiales y agua para inyección)	Resultados que llevan al rechazo durante su liberación
	8	Se exceden los límites de especificación del producto	
4	9	Daño al proceso o producto	Eventos adversos en el paciente por contaminación del producto/Pérdida del registro del producto
	10	Daño potencialmente nocivo para el paciente	

Tabla 2. Escala de las variables del análisis de modos y efectos de fallo (FMEA) para el proceso de producción de inyectables liofilizados de anticuerpos monoclonales para su marcación con ^{99m}Tc.

Severidad (S)	Nivel	Ocurrencia (O)	Nivel	No detección (D)	Nivel
Potencialmente nocivo, o Compromete seguridad del paciente, proceso o producto.	MA (10) Muy alta	1 en 3 Proceso seguro	A (10) Alta	No hay forma de detectar. Controles existentes no fiables, o no hay.	A (10) Alta
Afecta la calidad, o Excede límite de especificación se rechaza el lote.	A (7) Alta	1 en 10 Suceso probable, ocurre ocasionalmente	M (7) Media	No es detectable hasta el final.	M (7) Media
Se acepta, o Excede el límite para algún parámetro no especificado.	M (4) Media	1 en 20 Suceso que se supone puede ocurrir	B (4) Baja	Detectable antes de pasar a la otra etapa del proceso. Puede que el fallo escape al control.	B (4) Baja
Se acepta y requiere investigación, o Se observa tendencia dentro de los límites especificados.	B (1) Baja	1 en 100 No ha sucedido, pero potencialmente posible	MB (1) Muy baja	Detectable antes de comenzar. Fiabilidad completa de los controles.	MB (1) Muy baja

Los valores de los NPR obtenidos en el modelo del proceso en el FMEA, reflejan que del total de combinaciones Subproceso-Etapa-MF-causa (total: 98), el 39,8 % posee valores del $NPR \geq 100$ (suman 39 combinaciones con este comportamiento). Es por esto que, para la selección de los MF, etapas y causas de mayor contribución al riesgo, se toman las combinaciones citadas y en este caso el porcentaje empleado para la evaluación del riesgo fue mayor al criterio establecido por el principio de Pareto de los pocos vitales, que corresponde al 20 % del total de casos en el análisis [15]. De esta manera, se va a priorizar la adopción de las medidas correctivas en aras de la mejora de la calidad y se optimizarán los recursos para dicho propósito. Para este mismo objetivo se selecciona el valor $Sev \geq 7$ [15].

Los datos obtenidos por el grupo de expertos fueron utilizados como entrada en el código cubano SECU-RE-MR-FMEA versión 3.0, para obtener los parámetros ISev e IQ en cada subproceso.

El número total de sucesos evaluados con $NPR \geq 100$ en cada subproceso se presenta en la figura 2. Los sub-

procesos más contribuyentes al riesgo son: la fabricación, el acondicionamiento e higienización del área limpia, la preparación de cristalería y materiales y la obtención del agua para inyección.

Se obtuvieron los mismos resultados al evaluar los subprocesos con sucesos con $ISev \geq 7$ (figura 3) y los valores máximos del IQ, solo que se invierte el orden de los últimos dos identificados. Esto significa que la preparación de la cristalería y materiales ocupa la segunda posición en cuanto a severidad de los fallos.

En el subproceso Fabricación, las etapas más importantes en la contribución a los fallos son el Acondicionamiento de la columna empacada con gel Sephadex G-25 y la Dosificación, Filtración esterilizante y Taponado, pues sus respectivos valores de NPR se encuentran en el 20 % de los más altos. En este subproceso, las causas 2.2- Equipo no calificado con $ISev \geq 7$, 1.3- prácticas, protocolos, procedimientos o normas- incumplidos con NPR en el 20 % mayor y 6.1- Desarrollo de habilidades y conocimientos-falta de entrenamiento u orientación (carencia o inadecuado) con $NPR \geq 100$ e

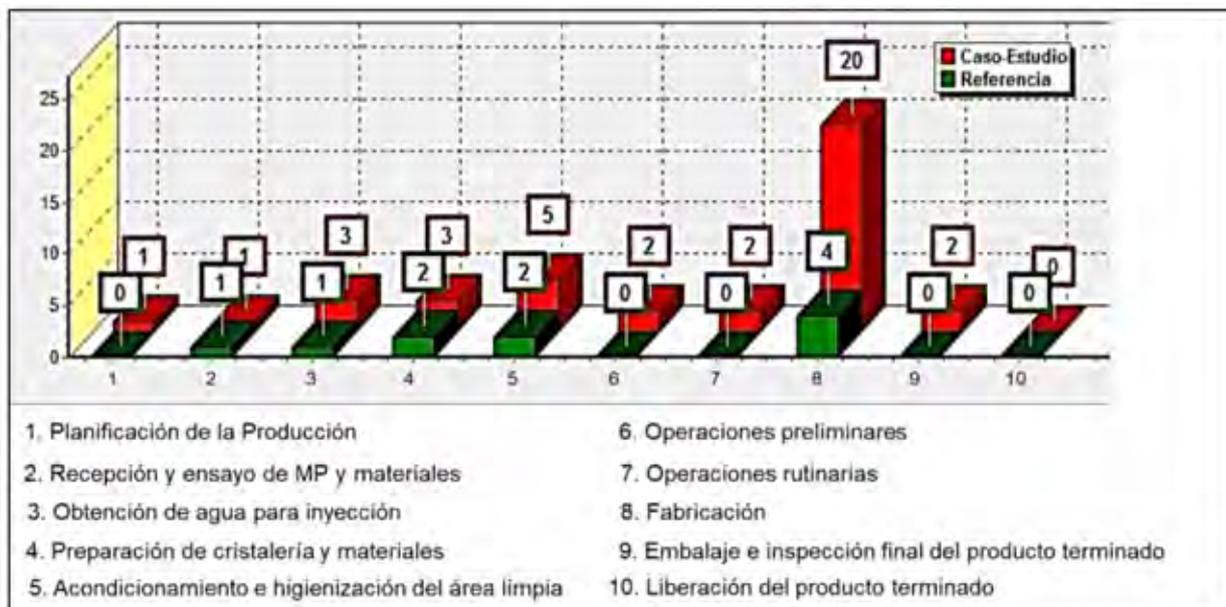


Figura 2. Subprocesos de la producción de los juegos de reactivos liofilizados basados en AcM para su marcación con ^{99m}Tc según el número de sucesos con $NPR \geq 100$

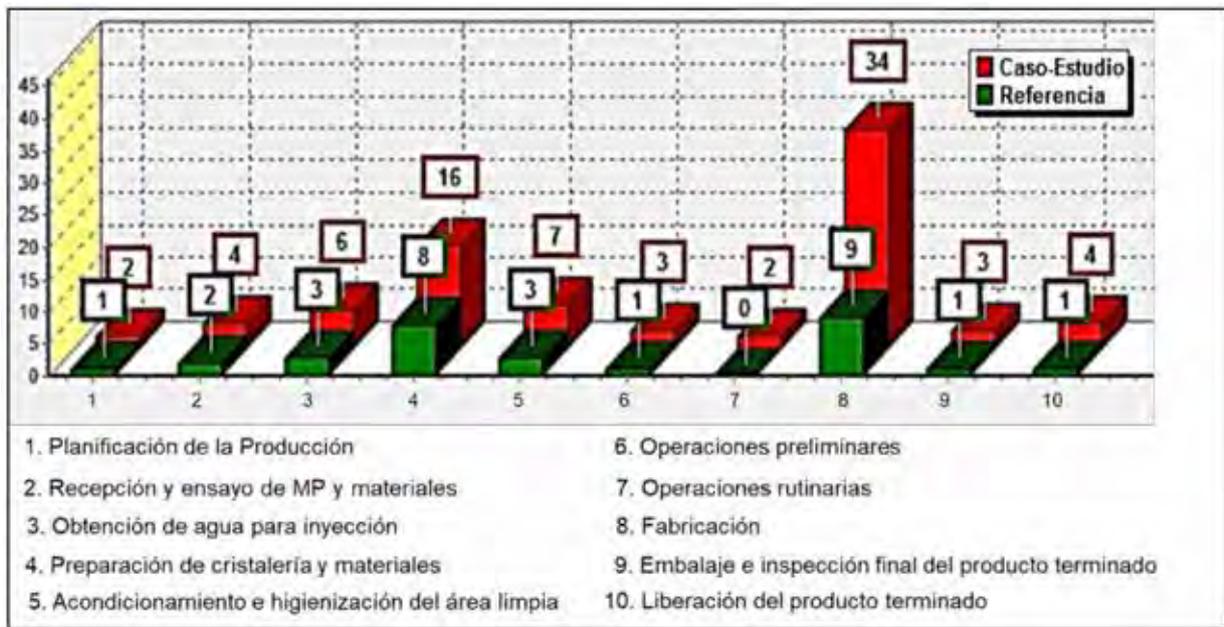


Figura 3. Subprocesos con sucesos con ISev \geq 7 en el proceso de producción de los juegos de reactivos liofilizados basados en AcM para su marcación con ^{99m}Tc

ISev \geq 7, se repiten en la casi todas las etapas que lo conforman.

En el subproceso de Preparación de cristalería y materiales, la etapa más significativa es la de Fregado de la cristalería, en la que el MF más importante es el de emplear cristalería y materiales de partida sucios (con NPR \geq 100 e ISev \geq 7) y tiene como causas más contribuyentes las causas la 2.2-Equipo no calificado y la 13.1-Proceso no validado.

Todas las etapas y modos de fallo del subproceso Acondicionamiento e higienización del área limpia son relevantes para el riesgo (NPR \geq 100 y Sev \geq 7). La causa 13.1 cae en el NPR en el 20 % mayor. Las causas 1.3, 2.7- Materiales y/o infraestructura-material, fármaco vencido, agua e instrumento de medición con parámetros no consistentes, 2.2, 1.6- Procedimiento no implementado (monitoreo continuo de las variables) y 1.2- No validados (métodos analíticos de monitoreo microbiológico- ensayo de esterilidad) caen en el intervalo NPR \geq 100 y Sev \geq 7. Las causas 2.1-No disponibilidad (de medios de limpieza e higienización) y 6.1 corresponden a Sev \geq 7.

En el subproceso Obtención del agua para inyección las etapas más influyentes son la de producción de agua estéril para inyección con el MF Falla de equipo que provoca parámetros de calidad del agua para inyección no consistentes (con los valores del NPR en el 20 % mayor) y la Controles al agua estéril para inyección con NPR \geq 100 y Sev \geq 7. En el primer caso la causa 2.3-Mantenimiento inadecuado o no ejecutado es la más significativa con igual condición que su MF. Le sigue la causa 13.1-Proceso no validado y la 2.1-No disponibilidad (de los insumos gastables) con Sev \geq 7. En el segundo caso se hallan las causas 1.3 y 6.1 (NPR \geq 100 y Sev \geq 7).

La causa 1.3, aparece con NPR en el 20 % mayor en el MF#12 y en los MF# 1-3 y 5-6 con NPR \geq 100 y Sev \geq 7 en el subproceso Fabricación y con esta última condición se encuentra en los subprocesos Preparación de la cristalería y materiales, Acondicionamiento e higienización del área limpia y Obtención del agua para inyección.

La causa 2.2 aparece en el primer subproceso en los MF# 1, 7 y 13, en el segundo en el MF#1 y en el tercero en el MF#2 con NPR \geq 100 y Sev \geq 7. La causa 6.1 está presente en el primer subproceso en los MF# 1-2, 5-6, 8, 10 y 12 y en el cuarto subproceso en el MF#2 con NPR \geq 100 y Sev \geq 7.

De los resultados anteriores, se infirió que las causas básicas más contribuyentes al riesgo identificadas son: la 1.3- Incumplimiento de los procedimientos, la 6.1- Falta de capacitación y el entrenamiento del personal y la 2.2- Falta de calificación de los equipos como la lavadora de bulbos, la autoclave para la esterilización de la cristalería y materiales de partida, el equipo para la producción de agua para inyección, el espectrofotómetro y la liofilizadora.

El estudio permitió modelar el escenario al disminuir la influencia de cada una de estas causas de forma individual (análisis de sensibilidad).

Al eliminar la causa 1.3 (Prácticas, protocolos, procedimientos o normas- incumplidos) se obtiene un cambio en los riesgos con una disminución de los modos de fallo con NPR \geq 100, Sev \geq 7, ISev e IQ en todos los subprocesos. Una situación similar se observa al eliminar la causa 2.2 (Equipo no calificado) y la 6.1 (Desarrollo de habilidades y conocimientos-Falta de entrenamiento u orientación). Por orden de influencia en los cambios del riesgo de los subprocesos, se obtuvieron las causas 6.1, 1.3 y 2.2 como las más contribuyentes.

La eliminación de estas al unísono, condujo a un cambio total del escenario de los riesgos del proceso, lo cual se puede observar en la figura 4. Se eliminan cinco subprocesos con sucesos con NPR \geq 100 del total de 10. Los resultados del análisis de sensibilidad realizado muestran que, con la solución de estas causas, se logra reducir de forma significativa los riesgos del proceso y de esta manera, garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas de producción, con la prioridad de las acciones y recursos en estas direcciones.

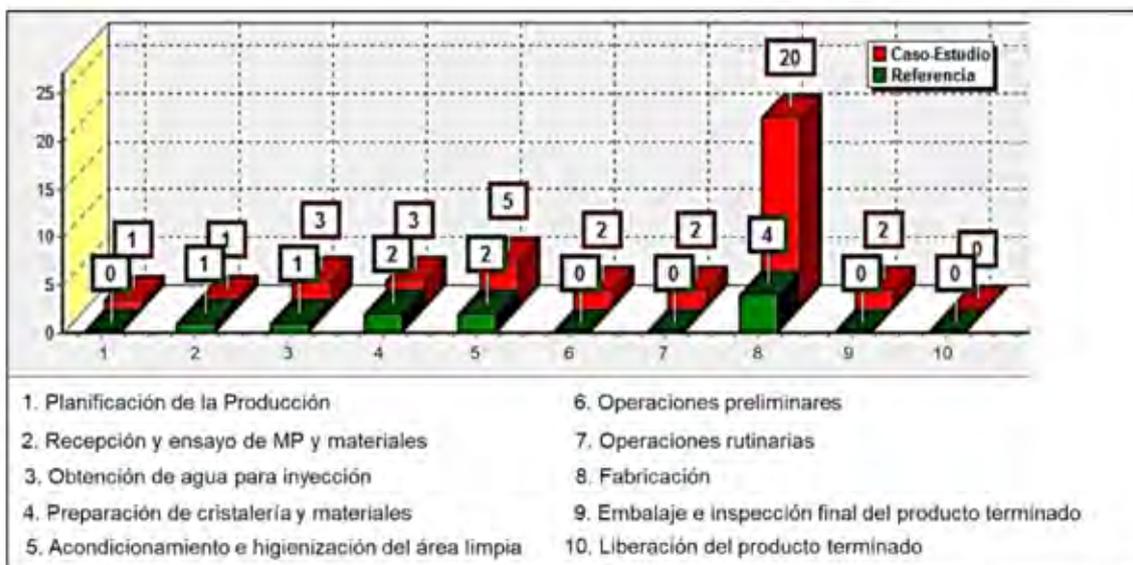


Figura 4. Gráfico comparativo de los subprocesos con $NPR \geq 100$ en el estado inicial del riesgo (color rojo, caso-estudio) y luego de eliminar las causas 1.3, 6.1 y 2.2 (color verde, referencia).

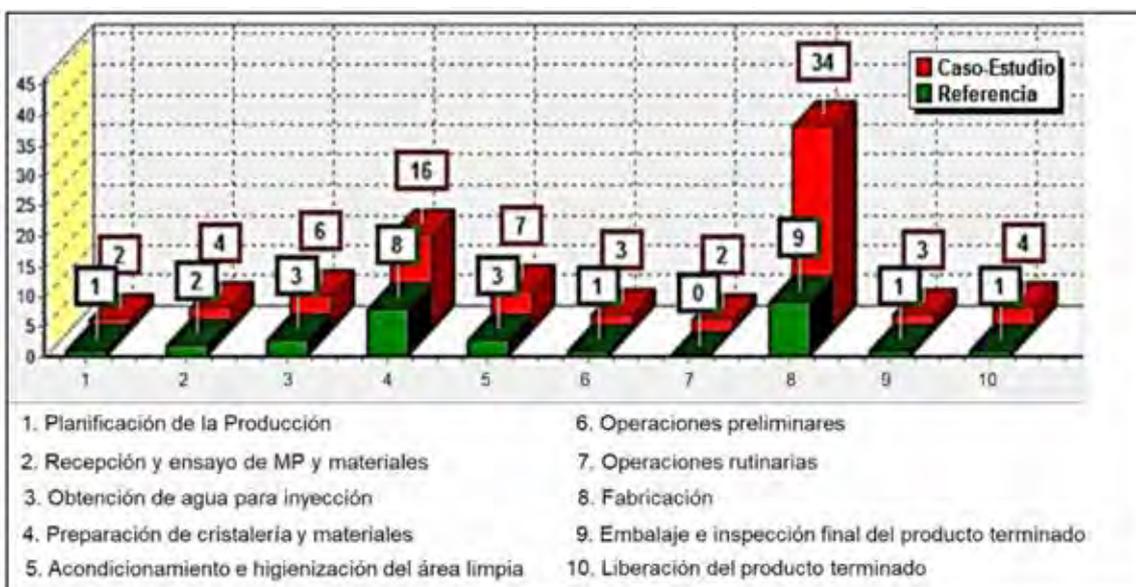


Figura 5. Gráfico comparativo de los subprocesos con ISev en el estado inicial del riesgo (color rojo, caso-estudio) y luego de eliminar las causas 1.3, 6.1 y 2.2 (color verde, referencia)

Para los subprocesos con sucesos con $Sev \geq 7$, se elimina uno del total. En el caso del ISev se puede observar en la figura 5 su disminución en todos los subprocesos. Los valores de IQ por subproceso se anulan también para cinco de éstos, igual comportamiento que para los de $NPR \geq 100$.

El análisis de la importancia de cada componente en el riesgo, permite que se contemplen en el plan de mejora de la calidad, con sus correspondientes acciones correctivas y concentrar los esfuerzos en las combinaciones más importantes para el riesgo, lo que facilita la toma de decisiones y la optimización de los recursos.

Conclusiones

En el presente estudio se evaluaron los riesgos del proceso de producción de los liofilizados de AcMs para la marcación con ^{99m}Tc en el CENTIS, con el empleo del

método FMEA. Se determinaron los subprocesos, etapas, modos de fallo y causas básicas más influyentes en los riesgos. Estos subprocesos son: fabricación, preparación de la cristalería, el acondicionamiento e higienización del área limpia y la obtención del agua para inyección.

Se identificaron 39 combinaciones de Subproceso-Etapa-Modo de fallo-Causa con $NPR \geq 100$.

Las causas básicas más contribuyentes al riesgo son: la capacitación y el entrenamiento del personal, el incumplimiento de prácticas, protocolos, procedimientos o normas y el empleo de equipos calificados. Los resultados del análisis de sensibilidad realizado muestran que, con la solución de estas causas, se logra reducir de forma significativa los riesgos del proceso y de esta forma, garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas de producción. Los resultados de la investigación facilitarán la toma de decisiones para los cambios a ejecutar en el CENTIS en las producciones de los juegos

de reactivos de liofilizados, en general, y en la de los AcM para la marcación con ^{99m}Tc , en particular.

Referencias bibliográficas

- [1]. PRATS A, LEYVA R, ATIES RC, PERERA A. La imagen nuclear con anticuerpos monoclonales radiomarcados, viejas aplicaciones con nuevos enfoques. *Nucleus*. 2020; (67): 22-27.
- [2]. PEÑA Y, PERERA A, BATISTA JF. Immunoscintigraphy and Radioimmunotherapy in Cuba: Experiences with Labeled Monoclonal Antibodies for Cancer Diagnosis and Treatment (1993–2013). *MEDICC Review*. 2014; 16 (3-4): 55-60.
- [3]. Centro para el Control Estatal de Equipos y Medicamentos (CECMED). Resolución CECMED No. 155/2012. Aprueba la Guía de administración de riesgos a la calidad.
- [4]. OJEDA Y, HEYNINGNEZZ L, GARCÍA J, VALDÉS Y, et. al. Aplicación del análisis de riesgo en la preparación de soluciones para producción de Quimi-Hib®. *VacciMonitor*. 2013; 22(2): 19-23. Disponible en: www.finlay.sld.cu/vaccimonitor.htm.
- [5]. Oficina Nacional de Normalización. Sistemas de Gestión de la Calidad. Requisitos. NC ISO 9001. La Habana, 2015. [consulta: 10/10/2019]. Disponible en: <http://www.nc.cubaindustria.cu>.
- [6]. Oficina Nacional de Normalización. Gestión del riesgo-principios y directrices. NC-ISO 31000, 2019. [consulta: 10/10/2019]. Disponible en: <http://www.nc.cubaindustria.cu>.
- [7]. TORRES VALLE A. Programa de análisis de riesgo basado en matriz de riesgo y FMEA. Manual de Usuario SECURE-MR-FMEA 3.0. La Habana, 2017.
- [8]. GARCÍA J, SANTANA Z, ZUMALACÁRREGUI L, QUINTANA M, et. al. Aplicación del análisis de riesgo a la producción de proteínas recombinantes expresadas en *Escherichia coli*. *VacciMonitor*. 2012; 21(2): 35-42. Disponible en: www.finlay.sld.cu/vaccimonitor.htm.
- [9]. AMADOR BALBONA Z, TORRES VALLE A. Causas básicas de fallos aplicadas al análisis de riesgo en práctica médicas con radiaciones ionizantes [Internet]. *Revista Cubana de Salud y Trabajo* 20(2):11-8 2019 [consulta: 03/11/2019]. Disponible en: <http://www.revsaludtrabajo.sld.cu/index.php/revsyt/article/view/99>.
- [10]. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Buenas prácticas farmacéuticas. Sistema regulador en Cuba. Segunda edición. La Habana: CECMED, 2017.
- [11]. GUTIÉRREZ PULIDO H. Calidad total y productividad. México. 3era Edición. McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V., 2010.
- [12]. DA SILVA TEIXEIRA F, DE ALMEIDA C, SAIFUL HUQ M. Failure mode and effect analysis based risk profile assessment for stereotactic radiosurgery programs at three cancer centers in Brazil. *Medical Physics*. 2016; 43(1): 171-8.
- [13]. ROY S, RUITBERG C, SETHURAMAN A. Troubleshooting During the Manufacture of Lyophilized Drug Product- Being Prepared for the Unexpected [Internet]. [consulta: 04/02/2021]. Disponible en: www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/126958.
- [14]. Assure Batch Uniformity for Freeze-Dried Products. [Internet]. [consulta: 04/02/2021]. Disponible en: <https://www.pharmamanufacturing.com/articles/2005/191>.
- [15]. SALAZAR MACIAN R. Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. Apuntes sobre tecnología farmacéutica. Barcelona, 2015. [consulta: 05/03/2021]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2445/68462>.
- [16]. COOKE D, DUBETZ M, HESHMATI R, IFTODY S, et. al. A reference guide for learning from incidents in radiation treatment. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 2006.

Recibido: 15 de julio de 2021

Aceptado: 24 de septiembre de 2021

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en la realización, ni la comunicación del presente trabajo.

CRedit / Gestión de proyectos: Anais Prats Capote. **Análisis formal:** Anais Prats Capote, Zayda Amador Balbona, Jorge Cruz Arencibia, Alejandro Alberti Ramírez, Alejandro Perera Pintado. **Conceptualización:** Anais Prats Capote, Zayda Amador Balbona, Jorge Cruz Arencibia. **Conservación de datos:** Anais Prats Capote, Zayda Amador Balbona. **Redacción - primera redacción:** Anais Prats Capote. **Redacción - revisión y edición:** Anais Prats Capote, Zayda Amador Balbona, Jorge Cruz Arencibia, Alejandro Alberti Ramírez, Gracys García González, Marilyn Castro Isaac, Karina Suárez Beyres, Amed Cruz Morales, Alejandro Perera Pintado, Rolando Serra Águila, Madian Pino Peraza, René Leyva Montaña. **Investigación:** Anais Prats Capote, Zayda Amador Balbona, Jorge Cruz Arencibia, Alejandro Alberti Ramírez, Gracys García González, Marilyn Castro Isaac, Karina Suárez Beyres, Amed Cruz Morales, Alejandro Perera Pintado, Rolando Serra Águila, Madian Pino Peraza, René Leyva Montaña. **Metodología:** Anais Prats Capote, Zayda Amador Balbona. **Obtención de financiación:** Anais Prats Capote, Jorge Cruz Arencibia. **Recursos:** Anais Prats Capote, Zayda Amador Balbona, Jorge Cruz Arencibia, Alejandro Alberti Ramírez. **Software:** Anais Prats Capote, Zayda Amador Balbona. **Supervisión:** Anais Prats Capote, Zayda Amador Balbona, Jorge Cruz Arencibia, Alejandro Perera Pintado, Madian Pino Peraza, René Leyva Montaña. **Validación:** Anais Prats Capote, Zayda Amador Balbona, Jorge Cruz Arencibia. **Visualización:** Anais Prats Capote, Zayda Amador Balbona.