

## Gestión de riesgos relativo al cambio de campaña productiva durante la etapa de desarrollo tecnológico en una instalación multiproducto

Isabel Apezteguía Rodríguez\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9939-6911>

Belinda Díaz Montel ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2206-1774>

Yanara García Martínez ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8927-7940>

Lian Trimiño Lorenzo ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8858-6012>

Dayana Soler Sánchez ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5755-320X>

Bárbara Font Echevarría ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-0493>

Lázara Muñoz Hernández ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2524-8216>

Lourdes Hernández Pérez ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5935-2217>

Ilena García Martínez ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8669-3378>

Ramira Dinorah Torres Idavoy ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4514-1881>

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

**email:** [isabel.apetzteguia@cigb.edu.cu](mailto:isabel.apetzteguia@cigb.edu.cu)

---

Los nuevos paradigmas de la industria farmacéutica en el siglo XXI incorporan el uso de las técnicas de gestión de la calidad, necesarias en el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación en el sector biotecnológico. En este caso de estudio, se aplicó la gestión de riesgo en el cambio de campaña entre los ingredientes farmacéuticos activos de futuros candidatos inmunoterapéuticos contra el cáncer, en la etapa de desarrollo tecnológico en una instalación multiproducto certificada. Las causas potenciales de mayor influencia en las fallas son: la calificación del personal de la Dirección de Desarrollo Tecnológico en los procedimientos patrones de operación de la planta, la mezcla entre los componentes y materiales no dedicados utilizados en el proceso de purificación cromatográfica, la documentación en elaboración o aprobación y el establecimiento de las técnicas analíticas en función de la etapa del proyecto. Como resultado se proponen acciones que minimizan los riesgos de la contaminación cruzada y hacen viable un adecuado cambio de campaña entre la fabricación de los inmunoterapéuticos, durante el desarrollo tecnológico en una instalación multiproducto de la industria biotecnológica.

**Palabras clave:** Gestión de riesgo; desarrollo tecnológico; productos biológicos.

---

### Introducción

La “Gestión de Riesgo” es el proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos a la calidad, a través del ciclo de vida del producto.<sup>(1)</sup>

Existen diferentes técnicas y herramientas empleadas en la gestión de los riesgos basadas en un enfoque científico, que permiten la toma de decisiones, con un impacto directo en el logro de procesos más reproducibles y mejor documentados. Entre ellas se encuentran: documentación de ficha de proceso, diagrama de matriz, diagrama de Ishikawa (espina de pescado o diagrama causa y efecto), diagrama de Pareto, gráficos de control, histograma, análisis de modos de fallos y efectos

(AMFE), árbol de causas, análisis de peligros y puntos críticos de control, análisis causa-consecuencia, análisis funcional de operatividad, la técnica de los cinco ¿por qué?, árbol de sucesos, árbol de fallas y mapa de riesgos.<sup>(2)</sup> También hay otras técnicas básicas como: la tormenta de ideas, el diagrama de flujo y la metodología de las 6M (mano de obra, maquinaria, metodología, materiales, medio ambiente y medición), muy usadas para la identificación y evaluación de los riesgos.<sup>(3)</sup>

La aplicación de los principios de las “Buenas Prácticas” en la fabricación de los productos farmacéuticos en investigación es necesaria en su producción, control y distribución, para garantizar la uniformidad de los lotes de producto y asegurar la confiabilidad de los ensayos clínicos y la obtención de resultados adecuados en cuanto

---

\* Máster en Tecnología Farmacéutica y Control de Medicamentos. Investigador Agregado. Tecnólogo de Avanzada de Primer Nivel. Especialista Principal del Grupo de Documentación de Desarrollo Tecnológico.

a eficacia e inocuidad. De esta manera, se protege a los sujetos que participan en los estudios clínicos de una mala calidad, como resultado de errores de fabricación, por omisión de pasos críticos, tales como: esterilización, contaminación y contaminación cruzada, mezclas de productos, rotulado erróneo; por el uso de materias primas y otros componentes con calidad insuficiente o porque no existan evidencias documentadas de todos los cambios que se producen en el proceso de obtención, al no fabricarse siguiendo una serie establecida de pasos y caracterizarse de manera incompleta durante las fases del desarrollo clínico.<sup>(4)</sup>

Durante el desarrollo del producto en investigación y para la producción de lotes destinados a estudios clínicos, los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) deben ser fabricados utilizando procedimientos apropiados de producción y control para garantizar su calidad.<sup>(5)</sup> Así mismo, los volúmenes de trabajo y las exigencias regulatoras deberán ser semejantes a una escala comercial.<sup>(6)</sup>

En el diseño de una planta farmacéutica existen tres aspectos principales a considerar: la protección del producto, del personal y del medio ambiente, colocando especial énfasis en el sistema de acondicionamiento y ventilación del aire. Los riesgos de contaminación microbiana y contaminación cruzada con otro producto deben ser necesariamente evaluados con vistas a determinar su nivel de probabilidad. Se debe tener en cuenta la zonificación del sistema de manejo del aire y un proyecto que permita la limpieza y desinfección efectiva del mismo. El área de los procesos de fermentación y ruptura es de clasificación clase C, con una Unidad Manejadora de Aire (UMA) que toma aire del exterior con prefiltros de Viledón 85% y filtros de alta eficiencia HEPA de 95%. En el techo de los locales están ubicados los filtros terminales. La cascada de presiones está diseñada desde los locales más limpios hacia el exterior, independientes a la planta multiproducto en la cual se purifican los IFA.<sup>(7)</sup>

Las plantas de producción farmacéutica y biofarmacéutica pueden tener tres tipos de clasificación: multiplanta, multipropósito y multiproducto. En esta última, el proceso de obtención de varios productos similares posee la misma secuencia en todas las etapas.<sup>(8)</sup>

La tendencia del estándar de la industria para desarrollar la fabricación de productos biofarmacéuticos, ya sea en su forma terminada o de ingredientes activos, involucra el diseño de instalaciones de producción multiproducto, debido a que resulta inviable, desde el punto de vista

económico, aplicar el concepto de dedicación para cada producto en particular.

La toxicidad y la actividad biológica de los productos biofarmacéuticos empleados en los estudios clínicos no están totalmente evaluadas, lo que confirma la necesidad de minimizar todos los riesgos de contaminación cruzada. Con un proceso de gestión de riesgos a la calidad se pueden evaluar y controlar estos, teniendo en cuenta los siguientes factores: diseño y uso de instalaciones/equipos, flujo de personal y material, controles microbiológicos, características fisicoquímicas del IFA, particularidades del proceso, procesos de limpieza y capacidades analíticas relativas, según los límites relevantes establecidos a partir de la evaluación de los medicamentos en investigación.<sup>(9,7)</sup>

Los requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) establecen la necesidad de instalaciones para el proceso de fabricación de productos en investigación que funcionen bajo el cumplimiento de “Buenas Prácticas de Fabricación” (BPF).<sup>(10)</sup> Mientras que, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) recomienda para la fabricación de los medicamentos en fase de investigación, cualquier instalación con un área de trabajo y equipamiento adecuados, con una unidad manejadora de aire calificada para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada del producto y un equipamiento que permita su limpieza que esté calibrado, calificado y sea higienizado con frecuencia acorde a un procedimiento escrito. Además, de ser identificado y disponer de un registro de uso cuando sea utilizado en un proceso de producción específico.<sup>(11)</sup> En el caso de no disponer de instalaciones dedicadas o autónomas reservados exclusivamente para la fabricación de estos productos, se puede establecer el principio de fabricación en campaña.<sup>(4)</sup>

Cuando el fabricante utilice las instalaciones con la filosofía de campañas de producción contará con: a) un sistema de acondicionamiento y ventilación de aire, diseñado para evitar la transferencia de contaminantes, b) locales para la conservación de los equipos, partes, piezas y materiales dedicados.<sup>(11)</sup>

Los tres procesos de obtención de las proteínas (IFA 1, IFA 2 e IFA 3) para fabricar en la planta multiproducto, presentan una secuencia de pasos similares: fermentación, ruptura mecánica con lavado celular, solubilización, purificación por métodos cromatográficos, filtración

esterilizante y conformación del IFA. Con excepción, del IFA 3, que tiene una etapa de renaturalización del material solubilizado, antes del pulido cromatográfico.

En este trabajo se propuso la fabricación de los IFAs bajo el principio de operación en campaña en una planta multiproducto certificada por la Autoridad Reguladora Nacional, CECMED.<sup>(12)</sup> Las biomoléculas son obtenidas por la tecnología del ADN recombinante y no pertenecen a la familia de los antibióticos, esteroides o citostáticos. En el caso del IFA 1 y el IFA 2 son candidatos a ser vacunas terapéuticas contra el cáncer y el IFA 3 posee un efecto antitumoral. Los productos tienen en común como célula hospedera (*Escherichia coli*) y las tres proteínas se expresan de forma intracelular en cuerpos de inclusión. Las etapas iniciales de ruptura y solubilización transcurren en instalaciones segregadas de los locales, donde se realiza el proceso de purificación teniendo en cuenta la clasificación por zonas del sistema de manejo del aire, que diferencia el ambiente de fabricación. Los productos se purifican por métodos cromatográficos y son sometidos a un proceso de filtración esterilizante por 0,2 µm para conformar el IFA.

A pesar de ser proyectos que se encuentran en etapas tempranas de su desarrollo farmacéutico y uno de los proyectos (IFA 2) con algunos documentos en aprobación, se consideró ejecutar el proceso de obtención bajo el cumplimiento de los principios de las BPF en una planta multiproducto, de modo que se redujeran el tiempo y los costos de la etapa de investigación-desarrollo.<sup>(13)</sup>

La estrategia para la introducción de los productos en la planta se definió siguiendo la secuencia: 1) IFA 1; 2) IFA 2; 3) IFA 3. Se ejecutó un cambio de campaña entre cada producción, que consistió en realizar despejes del área cuando la producción terminaba, continuando con una limpieza de alto nivel empleando la combinación de agentes esporicidas y bactericidas, seguido de un muestreo microbiológico de los locales. Al equipamiento a introducir en la planta se le efectuó una limpieza a las superficies externas de los materiales y envase de los reactivos con etanol al 70%. Por otra parte, la higienización de las superficies interiores de los equipos, las mangueras y las matrices cromatográficas no dedicadas, se efectúa según procedimientos debidamente aprobados, con la finalidad de eliminar los productos intermedios y finales entre un proceso y otro. El autorizo del área para la nueva campaña fue otorgado por la Dirección de Gestión de la Calidad y Asuntos Regulatorios (GCAR), luego de una auditoría de calidad

para autorizar la fabricación de productos en desarrollo en áreas multiproducto.

En este trabajo se muestra la valoración de los riesgos a la calidad, en un proceso de cambio de campaña entre la fabricación de varios IFAs de inmunoterapéuticos contra el cáncer, durante el desarrollo biofarmacéutico en una instalación multiproducto certificada por el CECMED para productos registrados. Para ello, se emplearon técnicas y herramientas de la administración de riesgo a la calidad con el propósito de identificar los riesgos, sus escenarios y diseñar el plan de acciones para mitigarlos.  
(2,14,15,16,17)

## Materiales y Métodos

Para lograr un enfoque multidisciplinario en la identificación de los factores que pudieran influir en un inadecuado proceso de cambio de campaña, se conformó un equipo de trabajo integrado por 11 especialistas, procedentes de diferentes departamentos de la Dirección de Desarrollo Tecnológico, de la Dirección de GCAR y de la planta multiproducto certificada. La selección de los expertos se realizó según la experiencia práctica en el sistema de trabajo por campaña para la obtención de IFA, el conocimiento y habilidades en la purificación de biomoléculas, la posibilidad real de participación, la capacidad de resolución de problemas o flexibilidad, la creatividad, su nivel de abstracción, de comportamiento grupal y la cualidad de orientación y respuesta lógica.<sup>(14)</sup> Las reuniones del equipo permitieron hacer seminarios interactivos, entre los especialistas involucrados en la producción, como concedores de los procesos productivos y el personal de la planta por su vasta noción del sistema operacional de las instalaciones.

El grupo de expertos, según las características de los procesos de obtención de IFA a fabricar en las instalaciones de la planta, definieron los objetivos del proceso del cambio de campaña. Con la aplicación del método 6M, identificaron los riesgos y determinaron la herramienta de la gestión de riesgo a la calidad a emplear.

Las técnicas y herramientas de calidad empleadas para el análisis de riesgo fueron: Trabajo en equipo,<sup>(15)</sup> Diagrama de flujo,<sup>(16)</sup> Método 6M o Análisis de Dispersión,<sup>(17)</sup> Diagrama causa-efecto<sup>(2)</sup> y AMFE.<sup>(2)</sup>

La metodología aplicada del AMFE se realizó con el análisis del tipo y probabilidad de ocurrencia de las fallas en el cambio de campaña, la evaluación del impacto en la calidad del mismo y la probabilidad

de detección de dichas fallas. Se utilizó una escala de 3 puntos para la severidad (S), la probabilidad de ocurrencia (O) y la probabilidad de detección (D). Se evaluó la severidad, la probabilidad de ocurrencia y la probabilidad de detección, con el objetivo de calcular el número de prioridad de riesgo (NPR), mediante la siguiente fórmula:

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

La ventaja del método permite dar prioridad a las acciones a ejecutar en primer lugar para los mayores NPR.

La escala de valores utilizada para calificar cada uno de los parámetros anteriores se muestra en la Tabla 1.

La escala de los criterios del grado de severidad (S), probabilidad de ocurrencia (O) y probabilidad de detectabilidad (D) son totalmente arbitrarios, de este modo la selección ocurre según el interés del investigador.

A cada modo de fallo es necesario asignar un número de NPR que conducirá al grupo de expertos en la selección adecuada de métodos de predicción, prevención o detección de fallos y también las necesidades de mejora.

Cuando los valores del NPR están en el intervalo:  $1 \leq \text{NPR} \leq 3$ , no hay impacto del riesgo sobre el proceso y no requiere validación. Si el NPR se encuentra:  $4 \leq \text{NPR} \leq 9$  no tiene un impacto significativo sobre la calidad del proceso/producto, pero debe ser documentado. Si  $\text{NPR} \geq 9$  tiene un impacto directo en la calidad del proceso/producto.<sup>(18)</sup>

Los valores de NPR pueden variar desde 1 (valor mínimo) hasta 27 (valor máximo). Se definieron tres rangos de NPR para encauzar las decisiones sobre el tipo de acción a tomar.

Los rangos pueden clasificarse:

Bajo:  $\text{NPR} \leq 3$

Medio: De 4 a 9

Alto:  $\text{NPR} > 9$

No obstante, el valor total del NPR para cada modo de fallo, debe conllevar a un análisis por separado de cada uno de los tres factores que lo constituyen: severidad, ocurrencia de fallo y detección para evaluar el impacto, de modo que conduzca a una toma de decisiones que permita mantener el riesgo bajo control.

Una vez que se ha implementado el plan de manejo del riesgo, se debe realizar una revisión sistemática a través de seguimientos programados, evaluaciones o auditorías. Con esto, se evalúa la efectividad de las medidas y si estas han impactado en términos de disminución de la valoración del riesgo o si las circunstancias han podido alterar las prioridades del mismo.<sup>(18,19)</sup>

La frecuencia establecida para revisar las acciones planificadas en el análisis de riesgo fue anual con el objetivo de valorar su eficacia o no.

La planta multiproducto consta de dos áreas: una para la purificación y filtración estéril del IFA y otra para el fregado, preparación de materiales y soluciones, llamada Unidad de Apoyo. Ambas áreas se encuentran segregadas físicamente, con Unidades Manejadoras de Clima independientes, que garantizan todas las cascadas de presión hacia el exterior. La instalación se encuentra clasificada según las normas vigentes de las BPF.

El área de purificación y filtración final disponen cada una de Flujo Unidireccional de Techo (FUT). El FUT del local de filtración final tiene clasificación de Grado A rodeado de un ambiente B, lo que garantiza la esterilidad del producto y el ambiente donde se realiza

**Tabla 1.** Criterios para la clasificación de la Severidad, Ocurrencia y Detección.

Intervalo	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)
3	Afecta la calidad del ambiente, producto o consistencia del proceso.	Ha ocurrido más de una vez en el periodo.	Probabilidad remota o imposible de detectar.
2	Afectación indirecta sobre la calidad del ambiente, producto o consistencia del proceso.	Ha ocurrido al menos una vez en el periodo.	Probabilidad baja de detección.
1	No afecta la calidad del ambiente, producto o consistencia del proceso. No incumple las exigencias regulatorias.	No ha ocurrido antes pero puede ocurrir.	Probabilidad muy grande de detección.

la operación. En el local de purificación, el FUT se encuentra clasificado como Grado B en un ambiente C, donde las operaciones se hacen en sistemas cerrados.

En la Unidad de Apoyo hay un gradiente de clasificaciones desde el Grado D en el local de fregado, pasando por Grado C en preparación de materiales, hasta Grado B en preparación de soluciones. Este local posee dos FUT con clasificación de Grado A para filtrar las soluciones de proceso y realizar la descarga de los materiales estériles y despirogenizados de los equipos de calor: autoclave y horno. Todas las áreas y el equipamiento se encuentran calificados y en buen estado técnico.

## Resultados y Discusión

La identificación de las posibles causas que pudieran repercutir en un inadecuado cambio de campaña entre las producciones de las diferentes proteínas, de los proyectos en fase de desarrollo, en la planta multiproducto certificada, se realizó empleando el método de 6M y el diagrama de causa y efecto (Fig.1).

### Método de 6M

#### Mano de obra

El personal de la planta multiproducto estaba capacitado y calificado en BPF, pero no se encontraba entrenado (calificado) en los Procedimientos Patrones de Operación (PPO) aprobados para la preparación de los materiales y las soluciones y fabricación de los productos de la Dirección de Desarrollo Tecnológico. Por otro lado, los responsables de las campañas de los IFAs, tampoco conocían los PPO para el uso del equipamiento de las instalaciones, ni de los servicios que brindaban las unidades para el pesaje de materias primas y preparación de soluciones, respectivamente.

*Posibles riesgos identificados:* el personal de la planta no está calificado en los PPO de fregado, preparación de materiales, soluciones y de la fabricación de los productos a introducir. Los responsables de campaña de los IFA no están capacitados en el servicio a la Unidad de Apoyo, ni en el servicio a la Unidad de Pesada.

#### Maquinaria

El equipamiento calificado y los instrumentos calibrados empleados para la preparación de materiales y soluciones son propios del sitio de fabricación. Para las etapas de purificación y filtración final en los procesos productivos de las proteínas IFA 1, IFA 2 e IFA 3 se trasladaron equipos calificados, instrumentos calibrados y otros componentes, desde las instalaciones de la Dirección

de Desarrollo Tecnológico. Por lo tanto, se utilizó un equipamiento no dedicado, pues se compartieron para los tres casos: detector UV, sistema de adquisición de datos, pH metro, conductímetro, agitadores magnéticos, bombas peristálticas y de pistón. En la purificación de los IFA 1 y 2 las columnas cromatográficas utilizadas eran dedicadas, aunque sus dimensiones eran similares, por lo que se identificaron para cada producto.

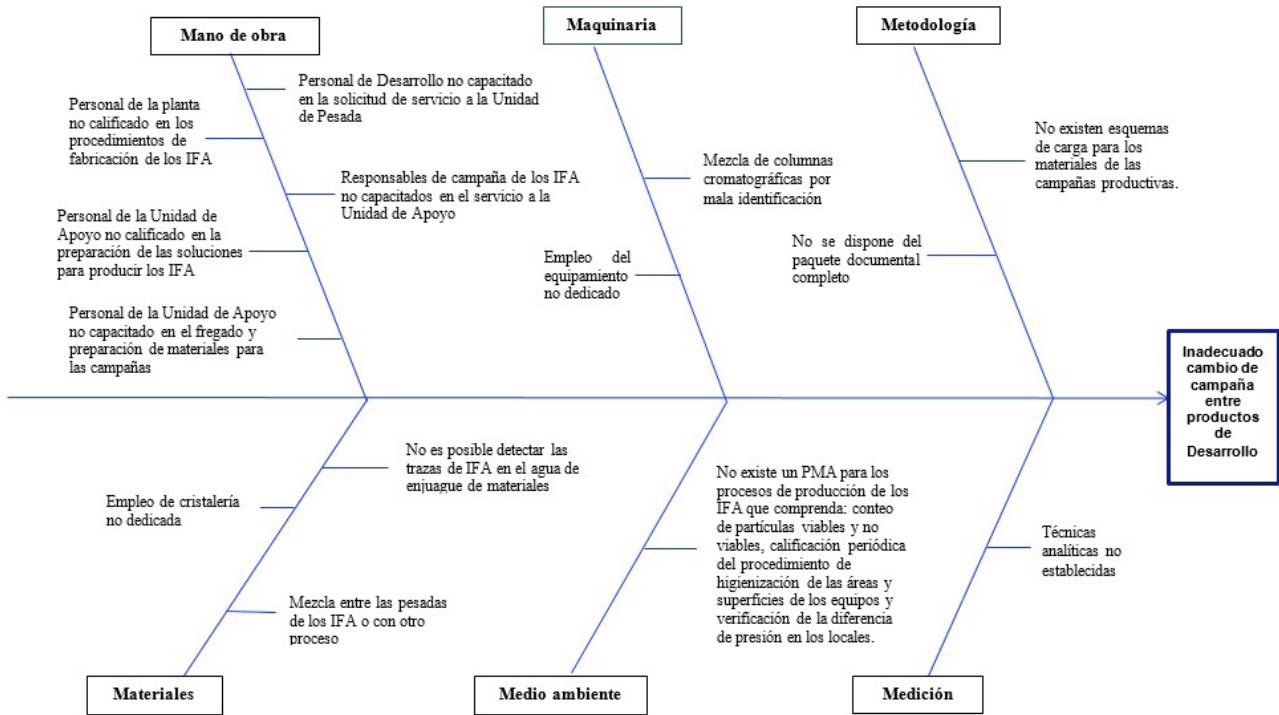
El único proceso de obtención que operó con columnas cromatográficas de dimensiones diferentes fue el IFA 3 y empleó un sistema para concentración de ultrafiltración. Sin embargo, el resto de los equipos calificados e instrumentos calibrados fueron compartidos, aunque se identificaron para cada producto.

*Posibles riesgos identificados:* empleo de equipamiento no dedicado y mezcla de las columnas cromatográficas por mala identificación.

#### Metodología. Sistema de Documentación

La gestión de riesgo para la introducción de los productos en fase de desarrollo para esta planta dedicada fue hecha con anticipación. La misma forma parte de un control de cambio para presentar el trámite de solicitud de Licencia Sanitaria de Operación Farmacéutica para la fabricación del IFA de la vacuna sintética contra el *Haemophilus influenzae* tipo B (Quimi Hib®) y sus posibles combinaciones, bajo el principio de operación en campaña, junto con productos en fase de desarrollo; así como la realización de las actividades de control y aseguramiento de la calidad para la vacuna Quimi-Hib®, producto terminado procesado en el Centro Nacional de Biopreparados.

Los resultados del análisis de riesgo relativo a la producción de los productos en fase de desarrollo en campaña, utilizando la planta dedicada a la fabricación del IFA para la vacuna sintética Quimi Hib®, son verificados periódicamente por la Dirección de GCAR. La revisión de la eficacia de las acciones planificadas para mitigar la posible contaminación cruzada u otros eventos no planificados, se realizó con el objetivo de llevar a un nivel aceptable y controlado los posibles fallos identificados. Por ejemplo, el entrenamiento impartido por los responsables de la planta multiproducto, al personal de la Dirección de Desarrollo Tecnológico en las instrucciones relativas al flujo de personal, materiales, materias primas y de desechos, aprobadas para la instalación, permitió tomar nuevas decisiones teniendo en cuenta los nuevos conocimientos y experiencias para reducir el impacto en la calidad del



**Fig. 1.** Diagrama causa-efecto relativo al cambio de campaña productiva durante la etapa de desarrollo tecnológico en una instalación multiproducto.

producto, la protección del personal y del ambiente de las áreas.

Los responsables de las campañas de los productos de Desarrollo, no estaban entrenados en el mecanismo de solicitud de los servicios para la pesada de materias primas que se brinda a todas las plantas de producción del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), llamada Unidad de Pesada. Tampoco conocían los registros propios de la facilidad dedicada a la preparación de materiales y soluciones, denominada Unidad de Apoyo. Por tanto, el personal de la Dirección de Desarrollo Tecnológico no estaba capacitado en el manejo y uso de los documentos utilizados en ambas áreas.

Las campañas productivas para la purificación de los IFAs en las instalaciones de la planta multiproducto, emplearon grandes volúmenes de materiales que debían ser introducidos en la Unidad de Apoyo para que fuesen fregados, secados, esterilizados o despirogenizados, según cada caso; pero esta área no disponía de los esquemas de carga que respondiesen a estas nuevas necesidades.

*Posibles riesgos identificados:* no se dispone de un paquete documental completo y no existen los esquemas de carga para los materiales de las campañas productivas.

### Materiales

Los materiales empleados para la preparación de soluciones y el trabajo en la etapa de purificación, pertenecían a la Dirección de Desarrollo Tecnológico y se compartían en los procesos de obtención de los productos, es decir, la cristalería no era dedicada, aunque se identificaron las bolsas o frascos empleados en la colección de la proteína de interés con una etiqueta con el nombre del producto. No obstante, para mitigar el riesgo de la contaminación cruzada, se empleó la determinación de la concentración de carbono orgánico total en el agua de enjuague residual de los materiales de cada campaña de IFA, pues no es posible, en la mayoría de los casos, detectar la molécula original por métodos específicos.<sup>(3)</sup>

El sistema de mangueras utilizado en el paso de filtración final para cada proceso fue dedicado y previamente identificado.

Las operaciones de pesada de las materias primas o reactivos se realizaron por la unidad que brinda este servicio a todas las plantas de producción del CIGB, por lo que constituye una fuente de fallo por contaminación cruzada, al ser posible la mezcla entre las solicitudes de pesada para la fabricación de los IFA de la Dirección de

Desarrollo Tecnológico o con otra para un proceso de producción de un producto registrado.

El área de los procesos de fermentación y ruptura son de clasificación clase C. El sistema de ventilación, calefacción y aire acondicionado (HVAC, por sus siglas en inglés) está formado por una UMA que toma aire del exterior con prefiltros de Viledón 85% y filtros de alta eficiencia HEPA de 95%. En el techo de los locales están ubicados los filtros terminales. La cascada de presiones está diseñada desde los locales más limpios hacia el exterior. La biomasa para ser rota con su posterior solubilización se expone a un ambiente grado C. Por tanto, otro riesgo a considerar es la entrada del material roto y solubilizado (debidamente identificado) en los locales (grado B) en que transcurren las operaciones cromatográficas de purificación, aunque ellas están bajo un flujo unidireccional de techo, los sistemas son cerrados y están ubicados dentro de una cabina de flujo laminar y garantizándoles el diferencial de presión, es decir, de mayor a menor presión hacia el exterior. Las facilidades en que transcurren los pasos previos del proceso están segregadas físicamente del local de purificación en la planta multiproducto.

*Posibles riesgos identificados:* la cristalería para las campañas productivas de los productos de la Dirección de Desarrollo Tecnológico no era dedicada por lo que no es posible detectar las trazas de IFA en el agua de enjuague de materiales limpios. La mezcla de las solicitudes de pesada entre los IFA o con otra de otro proceso productivo. La entrada del material roto y solubilizado procedente de un área clasificada con ambiente grado C al local de purificación de IFA (grado B). Estos fallos son fuente de contaminación cruzada.

### **Medio ambiente**

El ambiente de trabajo en la planta multiproducto cumple con las exigencias de las BPF. La instalación se encuentra calificada en reposo y en operación. La planta se limpia diariamente e higieniza una vez a la semana con higienizantes de amplio espectro, según el procedimiento establecido para ejecutar esta operación. La eficacia del procedimiento se encuentra validada y se evalúa a través de los resultados del Programa de Monitoreo Ambiental (PMA). Además, el área se supervisa de forma continua mediante el sistema de supervisión continua automatizado que registra la temperatura, humedad relativa y presión absoluta de cada local. En función de las especificaciones de área establecidas y aprobadas para cada local se emiten

alertas, se investigan las causas de los incumplimientos de estos parámetros y se dictan acciones.

Las operaciones del paso de purificación se hacen en sistemas cerrados. Las columnas cromatográficas se ubicaron en el local de purificación de la instalación multiproducto bajo el FUT que se encuentra clasificado como Grado B rodeado de un ambiente C. Con antelación, se efectuó el monitoreo de las partículas viables y no viables durante la ubicación y ensamblaje de los equipos dedicados procedentes de la Dirección de Desarrollo Tecnológico, siguiendo la recomendación del Anexo No. 4 de la Regulación 16-2012 del CECMED.<sup>(7)</sup> Por ser el local de purificación una zona de grado B, en este local se realizó el conteo de partículas con una frecuencia y un tamaño de muestra semejante al local de filtración final (grado A), pero no se detectó cambio en los niveles de contaminación microbiológica ni el conteo de partículas viables y no viables. Además, el monitoreo continuo del sistema de ventilación y el diferencial de presión entre los locales, no excedieron los límites de alerta detectados por el sistema Biosonik.<sup>(20)</sup>

Los locales de la planta multiproducto: 1) fregado, preparación de materiales y soluciones, 2) purificación y 3) filtración final, se encuentran segregados físicamente con UMA independientes y se garantizan todas las cascadas de presión hacia el exterior. El sistema de ventilación, el diferencial de presión, la temperatura y la humedad de las áreas son seguidos por la supervisión continua automatizada. Además, las instalaciones están calificadas y en buen estado técnico.

No obstante, no se dispone de un PMA rutinario para la producción de los IFAs de los futuros candidatos de inmunoterapéuticos contra el cáncer, que comprenda el conteo de partículas viables y no viables, la calificación periódica del procedimiento de higienización de las áreas y superficies de los equipos y la verificación de diferencia de presión entre locales.

*Posibles riesgos identificados:* no se dispone de un PMA rutinario para las campañas teniendo en cuenta: conteo de partículas viables y no viables, calificación periódica del procedimiento de higienización de las áreas y superficies de los equipos y verificación de diferencia de presión entre locales.

### **Medición**

El proceso de producción IFA 1 se destinó a lotes de producto terminado para el inicio de un estudio clínico fase II autorizado por el CECMED; por lo que sus

**Tabla 2.** Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) cambio de campaña para productos en la etapa de desarrollo en la planta multiproducto certificada.

6Ms	Escenarios de riesgos	Seguimiento										
		S	O	D	NPR	IR	IR					
Mano de Obra	El personal de la planta certificada no está calificado en los procedimientos de fabricación de los IFAs	3	3	3	27	Alto	Capacitación del personal y supervisión del cumplimiento de los procedimientos	3	2	1	6	Medio
	Los responsables de campaña de los IFAs no están capacitados en el servicio a la Unidad de Apoyo	3	3	3	27	Alto		3	1	1	3	Bajo
	El personal de Desarrollo no se encuentra capacitado en el servicio a la Unidad de Pesada	3	3	3	27	Alto		3	1	1	3	Bajo
IFA	El personal de la Unidad de Apoyo no está calificado en la preparación de las soluciones para producir los IFAs	3	3	3	27	Alto		3	2	1	6	Medio
	El personal de la Unidad de Apoyo no capacitado en el fregado y preparación de materiales para las campañas	3	3	3				3	1	1	3	Bajo
Maquinaria	Empleo de equipamiento no dedicado	3	3	2	18	Alto	Calificación de los procesos de limpieza del equipamiento y verificación continuada mediante mediciones de TOC en muestras de enjuague en cada cambio de campaña	3	2	1	6	Medio
	Mezcla de las columnas cromatográficas por mala identificación	3	3	1	9	Alto	Identificar con el nombre del IFA las columnas y dejar una sola por campaña en el área	3	1	1	3	Bajo
Metodología	No se dispone de un paquete documental completo	3	3	1	9	Alto	Aprobar el paquete documental completo	3	2	1	6	Medio
	No existen los esquemas de carga para los materiales de las campañas productivas	3	3	1	9	Alto	Aprobar los esquemas de carga para los materiales	3	2	1	6	Medio
Materiales y materias primas	Empleo de cristalería no dedicada	3	3	2	18	Alto	Calificación de la limpieza manual de forma periódica y diferenciar la cristalería	3	2	1	6	Medio
	Mezcla entre las pesadas de los IFAs o con otro proceso	3	3	1	9	Alto	Capacitación y supervisión del personal en el procedimiento	3	2	1	6	Medio
Medio Ambiente	No se dispone de un PMA rutinario para las campañas que comprenda: conteo de partículas viables y no viables calificación periódica del procedimiento de higienización de las áreas y verificación de diferencia de presión entre locales	3	3	3	27	Alto	Establecimiento del límite máximo de residuos permisible y validación de la técnica analítica de TOC	3	2	3	18	Alto
	No se dispone de un PMA rutinario para las campañas que comprenda: conteo de partículas viables y no viables calificación periódica del procedimiento de higienización de las áreas y verificación de diferencia de presión entre locales	3	3	1	9	Alto	Aplicar un PMA rutinario con conteo de partículas viables y no viables para la producción de los IFAs, calificación periódica del procedimiento de higienización de las áreas y superficies de los equipos y comprobación de la diferencia de presión entre locales	3	2	1	6	Medio
Medición	Técnicas analíticas no establecidas	3	3	1	9	Alto	Establecer los parámetros de exactitud y precisión de las técnicas analíticas	3	2	1	6	Medio

Clasificación de los Escenarios de riesgos: "↑" Altos (NPR≥9), "→" Medios (4≤NPR&lt;9), "↓" Bajos (1≤NPR&lt;3)



especificaciones de calidad, pruebas de estabilidad, preclínica y técnicas analíticas habían sido establecidas.

El producto en investigación IFA 3 había concluido un ensayo clínico fase I y la producción de los lotes sería destinada para completar los ensayos no clínicos y de estabilidad.

El escalado para la fabricación del IFA 2 se probó por primera vez para obtener un producto para estudios de estabilidad, ensayos de farmacología y toxicología, lo cual respondía a un nivel muy temprano del desarrollo del proyecto, incluidas las técnicas analíticas. Por tanto, el desarrollo analítico estaba en estudio de adecuación de parámetros (exactitud y precisión) y las mejoras de las metodologías serán perfeccionadas a medida que aumente el conocimiento de la biomolécula.

*Posibles riesgos identificados:* existencia de técnicas analíticas en proceso de establecimiento.

### **Cuantificación y clasificación de los escenarios de riesgos identificados**

Los escenarios de riesgos identificados por el método 6M se cuantificaron y clasificaron en índice de riesgo (IR): Alto, Medio o Bajo (Tabla 2).

La ponderación del NPR es alto en todos los fallos, pero al realizar el análisis por separado y teniendo en cuenta el factor detección, la toma de decisiones tiene que ser priorizada hacia la falta de capacitación del personal, la mezcla del dispositivo cromatográfico entre los procesos, el uso de cristalería no dedicada y la no detección de las trazas de IFA en el agua de enjuague de materiales limpios en cada cambio de campaña. No obstante, para el resto de los escenarios de riesgo se proponen también medidas, por el impacto que tienen sobre la consistencia de los procesos y calidad de los productos.

El análisis de riesgo se realizó por anticipado identificando las posibles fuentes de contaminación cruzada en cada cambio de campaña para establecer un plan de manejo de los riesgos, el cual recibió un seguimiento anual según recomienda el anexo 2 de la Serie de Reportes Técnicos 981<sup>(21)</sup> conducido por el Departamento de Inspección y Auditoría, Dirección de GCAR.<sup>(22)</sup>

La verificación del estado de cumplimiento del plan de acciones determinó la disminución del IR de nivel alto a medio, en nueve fallos, como se aprecia en la Tabla 2. A pesar de la efectividad de las medidas tomadas, los responsables de las campañas y la dirección de la planta

multiproducto revisan con sistematicidad y periodicidad el análisis de riesgo para conocer si están bajo control e identificar otros posibles fallos.

De la revisión del riesgo se han identificado otras causas potenciales de contaminación cruzada como: problemas técnicos con el sistema de adquisición de datos del sistema de supervisión continua para el diferencial de presión, la humedad relativa, la temperatura y ventilación de los locales, así como que el entrenamiento del personal en el uso de las áreas y los flujos establecidos no es suficiente, los cuales deberán ser atendidos durante la operación en campaña de los procesos en fase de desarrollo biofarmacéutico.

La certificación vigente de la planta multiproducto autorizada por la Autoridad Reguladora Nacional permite la introducción de nuevos productos biotecnológicos, pero este proyecto contemplaría la aplicación de la gestión de riesgo no solo enfocado a la contaminación cruzada, sino a otras fuentes de fallo potenciales a identificar, aunque la evaluación de su impacto posterior sea menor.

### **Conclusiones**

La gestión de riesgos relativa al cambio de campaña productiva durante la etapa de desarrollo biofarmacéutico en una instalación multiproducto, estableció las causas potenciales de fallo de la contaminación cruzada de los procesos de producción de los IFA de inmunoterapéuticos contra el cáncer. Así como, el plan de acciones, enfocado al control de los riesgos a la calidad. Por otra parte, la revisión sistemática y periódica de este análisis de riesgo, identificó otras fuentes de fallo que deberán ser incorporadas en la futura introducción de nuevos productos biotecnológicos en esta facilidad para venideros procesos de certificación.

### **Conflicto de intereses**

Los autores no declaran conflictos de intereses.

### **Referencias**

1. European Medicines Agency. ICH guideline Q9 on quality risk management. Brussels: EMA; 2005. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q9\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf). (Consultado en línea: 12 de noviembre de 2019).
2. Melo JC. Gestión de riesgo en la organización. Teoría y práctica. La Habana: Editorial Academia; 2015.
3. García-Suárez J, Quintana-Esquivel M, Zumalacárregui LM, Rodríguez-Moltó MP, Suárez-Pérez Y, Cruz-Gutiérrez O. Quality risk assessment due to the introduction of a new fermentation

- process in a certified multiproduct facility. *Biotechnol Aplic.* 2015;32:4401-5.
4. Yáñez-Chamizo B, Martínez-Pi Y, González-Cabeza Y, Figueroa-Pérez R, Pérez-Gutiérrez J, Hechavarría-Milá JA, et al. Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos en Investigación (Anexo N° 7 de la Regulación 16-2012). En: Pérez-Cristiá RB y Colectivo de Autores. Buenas Prácticas Farmacéuticas. Sistema Regulador en Cuba. Segunda edición. La Habana: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED); 2017. P.183-98.
  5. Food and Drug Administration. Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Guidance for industry. Silver Spring MD, USA: FDA; 2016. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71518/download>. (Consultado en línea: 12 de noviembre de 2019).
  6. European Medicines Agency. ICH guideline Q8 ON Pharmaceutical Development. Brussels: EMA; 2009. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf) (Consultado en línea: 12 de noviembre de 2019).
  7. Yáñez-Chamizo B, Martínez-Pi Y, González-Cabeza Y, Figueroa-Pérez R, Pérez-Gutiérrez J, Hechavarría-Milá JA, et al. Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles. (Anexo N° 4 de la Regulación 16-2012). En: Pérez-Cristiá RB y Colectivo de Autores. Buenas Prácticas Farmacéuticas. Sistema Regulador en Cuba. Segunda edición. La Habana; Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED); 2017. P.102-42.
  8. Albornas-Carvajal Y, Corsano G, González-Cortés M, González-Suárez E, Verelst H. Procedimiento para la síntesis y diseño óptimo de plantas discontinuas (Parte I). *RTQ.* 2012; 32(3):257-64.
  9. Eudralex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Part 1 Chapter 5: Production. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter\\_3.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_3.pdf) (Consultado en línea: 27 de marzo de 2020).
  10. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Regulacion 21-08. Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos. La Habana: CECMED; 2008. Disponible en: [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg\\_21-08.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_21-08.pdf) (Consultado en línea: 12 de noviembre de 2019).
  11. Yáñez-Chamizo B, Martínez-Pi Y, González-Cabeza Y, Figueroa-Pérez R, Pérez-Gutiérrez J, Hechavarría-Milá JA, et al. Buenas Prácticas de Limpieza en la Fabricación de Productos Farmacéuticos e Ingredientes Farmacéuticos Activos. (Anexo N° 11 de la Regulación 16-2012). En: Pérez-Cristiá RB y Colectivo de Autores. Buenas Prácticas Farmacéuticas. Sistema Regulador en Cuba. Segunda edición. La Habana: CECMED; 2017. P.250-79.
  12. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Resolución No. 34/2018. Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas 001-08-1B. La Habana: CECMED; 2017. Disponible en: [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/ambitor/ar\\_no\\_00-309.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/ambitor/ar_no_00-309.pdf) (Consultado en línea: 26 de mayo de 2020).
  13. Food and Drug Administration. CGMP for Phase 1 Investigational Drugs. Guidance for Industry. Silver Spring MD, USA: FDA; 2008. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/70975/download> (Consultado en línea: 27 de marzo de 2020).
  14. Rey F. Técnicas de resolución de problemas criterios a seguir en la producción y el mantenimiento. Madrid: Fundación Confemetal; 2008.
  15. Verdoy PJ, Mateu-Mahiques J, Sagasta-Pellicer S, Sirvent-Prades R. Manual de control estadístico de calidad: Teoría y aplicaciones. Castelló de La Plana, Valencia, España: Universitat Jaume I; 2006.
  16. Cuesta A. La organización del trabajo en la GRH. En: Tecnología de Gestión de Recursos Humanos. La Habana: Editorial Félix Varela; 2008.P.1-72
  17. Cruz S. Incorporación del área de Investigaciones Biomédicas al Sistema de Gestión de Calidad del Centro de Ingeniería y Biotecnología. [Tesis de Maestría]. La Habana: Centro de Ingeniería y Biotecnología; 2014.
  18. Milá L, Valdés R, Padilla S, Mendoza O, Gómez L, García C, et al. Quality Risk Management Application Review in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Industries. *BioProcess J.* 2010;9(1):26-37.
  19. Paola-Yate D, Pereira-Oviedo A. Guía para la gestión del riesgo y las oportunidades. Versión 01. Bogotá: Colciencias; 2015. Disponible en: [https://www.colciencias.gov.co/sites/default/files/ckeditor\\_files/G102PR06G01-guia-gestion-del-riesgo-colciencias.pdf](https://www.colciencias.gov.co/sites/default/files/ckeditor_files/G102PR06G01-guia-gestion-del-riesgo-colciencias.pdf). (Consultado en línea: 12 de noviembre de 2019)
  20. Bázquez-Martell L, Mompie-Paneque RC, Valdés-Cuesta B. Sistemas SCADA para la automatización de los procesos productivos del CIGB. *RIELAC.* 2016;37(1):20-37.
  21. World Health Organization (WHO) Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 2 WHO guidelines on quality risk management. WHO Technical Reports Series No. 981. Geneva: WHO; 2013. Disponible en: [www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/Annex2TRS-981.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex2TRS-981.pdf).
  22. Carolina-González I, Ávila-Pinzón DC. Guía de administración de riesgos. Versión 2. Bogotá: MINEDUCACIÓN; 2015. Disponible en: [https://www.mineducacion.gov.co/1759/articulos-349495\\_recurso\\_49.pdf](https://www.mineducacion.gov.co/1759/articulos-349495_recurso_49.pdf). (Consultado en línea: 12 de noviembre de 2019).

---

## **Risk-management related to the productive campaign change during technological development stage in a multi-product facility**

### **Abstract**

The new paradigms of the pharmaceutical industry in the 21st century introduce the use of modern quality management techniques to comply with good manufacturing practices in the biotechnological area. In this paper, it was applied the risk management for the campaign change among the process for obtaining the active pharmaceutical ingredients to future immunotherapeutic candidates at the technological development stage in a certified multi-product facility. Particularly, the training for the development personnel in the standard operating procedures of the facility, the mixture between the components and non-dedicated materials used in the chromatographic purification process, the documentation in the preparation or approval, and the establishment of analytical techniques depending on the stage of the project are the potential causes of greater influence. As a result, actions are proposed to minimize risks and carry out an adequate campaign change feasible between the manufacture of immunotherapeutics during the technological development stage in a biotechnological multi-product facility.

**Keywords:** Risk management; technological development; biological products.

---

*Recibido: 18 de Febrero de 2020*

*Aceptado: 30 de Junio de 2020*