

Aspectos a considerar para la introducción de un nuevo proceso de fabricación en una planta multiproducto certificada

Yohanix López *, Ilena García, Oleg Evio Alegret, Oscar Cruz, Julio César Sánchez, Daniel González, Ronald de Oro, Luciano Francisco Hernández, Yalina Ordaz, Jacssel Zaldívar, Ernesto Urrutia, Julio César Yanes
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave 31 e/ 158 y 190. CP 10600. La Habana, Cuba.

email: yoanix.lopez@cigb.edu.cu

En este trabajo se aplicó la identificación de riesgos para la introducción de un nuevo proceso de fabricación que usa *Saccharomyces cerevisiae* como célula huésped en una planta multiproducto certificada, donde se fabrican productos intermedios provenientes de *Escherichia coli* y se proponen acciones para su control. Para ello se aplicó el análisis de riesgos de la calidad, con apoyo de herramientas y técnicas básicas de observación, trabajo en equipo, tormenta de ideas y las 6 M. Como resultado se identificaron los riesgos asociados a las diferentes operaciones del proceso, a la instalación y al procedimiento de cambio de campaña. Todas las acciones de control de riesgos se implementaron con una misma prioridad para la introducción de este nuevo proceso como parte del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Palabras clave: análisis de riesgos, plantas multiproductos, cambio de campaña, contaminación cruzada.

Introducción

La operación de las plantas multiproductos ofrece ventajas para los sistemas de fabricación de biológicos, al disponer de instalaciones que permitan un mejor aprovechamiento de las capacidades instaladas, la disminución de los costos de inversión con la introducción de nuevos procesos productivos, una mayor rapidez en la inserción en el mercado y el aprovechamiento de la mano de obra (1, 2).

Regulatoriamente, la aplicación del análisis de riesgos de la calidad en el ciclo de vida de un producto es un punto a considerar, lo que lleva a la industria a estudiar y disponer de la información más completa y detallada sobre el conocimiento de sus productos y sus operaciones de fabricación (3, 4). El proceso de la administración de riesgos de la calidad (ARC) no exime del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y sí direcciona los recursos y esfuerzos disponibles hacia aquellos aspectos que se consideren con mayor riesgo.

El objetivo de este trabajo fue identificar los riesgos que implica la propuesta de introducción de un proceso para la fabricación de un producto biológico como *Saccharomyces cerevisiae* (microorganismo 2) en plantas multiproductos certificadas, donde se fabrican ingredientes farmacéuticos activos (IFA) que utiliza como célula huésped *Escherichia coli* (microorganismo 1).

Con la identificación de los riesgos en este nuevo escenario se proponen y ejecutan acciones de control para determinar la viabilidad de la propuesta, siempre cumpliendo con las normativas de las BPF.

Métodos

Para la identificación de los riesgos presentes en la propuesta para la introducción del nuevo proceso de fabricación, el cual llamaremos proceso X, en una planta multiproducto con la certificación de las BPF en sus procesos establecidos y lograr el objetivo del trabajo, se aplica el análisis de riesgo (5-8) con las herramientas de observación (9), formación de equipos de trabajo (10, 11), tormenta de ideas (12,13) y las 6 M (11, 12, 14).

Se seleccionó y conformó un equipo de trabajo con 11 integrantes. Se tuvo en cuenta el grado de conocimiento, la experiencia práctica en el entorno de fabricación de biológicos, la creatividad, la posibilidad real de participación, la capacidad de solución de los problemas o flexibilidad, nivel de abstracción, nivel de respuesta, comportamiento grupal, capacidad de orientación y respuesta lógica. En el trabajo con los expertos se determinaron los objetivos a cumplir, el proceso a analizar y el propósito de las herramientas de uso. Se resumieron las características del proceso a introducir.

Resultados y Discusión

Conociendo las características generales del proceso X, se realizó el análisis de riesgos (AR) para la identificación de aquellos que pudiesen comprometer las operaciones y en consecuencia la calidad del producto. En la Tabla 1 y 2 se indicaron los elementos analizados para la identificación de estos riesgos, los cuales fueron agrupados por impacto hacia el proceso, las instalaciones y las operaciones del cambio de campaña, aplicándoles la metodología de las 6 M.

* Dr en Medicina Veterinaria, MSc Tecnología y Control de Medicamentos. Responsable del Grupo de Documentación del Bloque Liofilizado del CIGB.

Tabla 1. Elementos analizados para la identificación de los riesgos de proceso X.

Nº	Operaciones	Máquinas y equipos	Métodos de trabajo	Personal	Material	Medio ambiente	Medición
1	BCT	Congelador Calibrado y calificado (ubicado en planta Z)	Traslado del vial Manipulación del vial PPO	Calificación	-	Entorno mediato: Clase D PMA aprobado	Temperatura controlada
2	Preinóculo e inóculo	CFL y ZOT (no crítico, no dedicado) calibradas y calificadas	Control de temperatura y agitación. Manipulación del preinóculo e inóculo PPO	Calificación	Cristalería dedicada	Entorno inmediato: Clase A Entorno mediato: Clase D	Temperatura Agitación Pureza microbiológica
3	Fermentador 1 F1	Biorreactor (Crítico y no dedicado) calibrado y calificado	Control de la temperatura, agitación, pH PPO	Calificación	Materiales dedicados (Filtros de venteo, juntas y diafragma) y mangueras de los sistemas	Entorno inmediato: Ambiente controlado Entorno mediato: Clase D	Temperatura Agitación pH Peso húmedo Conductividad Pureza microbiológica Concentración de proteínas totales y de proteínas de interés
4	Fermentador 2 F2	Biorreactor (Crítico y no dedicado) calibrado y calificado	Control del flujo de alimentación PPO	Calificación	Materiales dedicados (Filtros de venteo, juntas y diafragma) y mangueras de los sistemas	Entorno inmediato: Ambiente estéril Entorno mediato: Clase D	Flujo de incremento Esterilidad
5	Ajuste del crudo automático F3	Biorreactor (Crítico y no dedicado) calibrado y calificado	Conductividad pH PPO	Calificación	Materiales dedicados (Filtros de venteo, juntas y diafragma)	Entorno Inmediato: Ambiente controlado Entorno Mediato: Clase D	Conductividad pH
6	Cromatografía de adsorción en lecho expandido	Sistema de recobrado (Crítico y dedicado)	-	Calificación	-	-	-
7	Colecta del material no adsorbido R1 y R3	*Reactores (Crítico y no dedicado)	Inactivación PPO	Calificación	Materiales dedicados (juntas y diafragma)	Entorno Inmediato: Ambiente controlado Entorno mediato: Clase D	pH Concentración de proteínas viabilidad
8	Colecta de la elución R2	Reactor (Crítico y no dedicado)	Colecta PPO	Calificación	Materiales dedicados (juntas y diafragma)	Entorno inmediato: Ambiente controlado Entorno mediato: Clase D	Temperatura
9	Traslado del producto del recobrado de Planta A a B	-	Lineamientos para el traslado PPO	Calificación	-	-	-
10	Purificación	Dedicados	PPO	Calificación	-	Entorno mediato: Clase A, B y C	-

*Equipamiento en contacto con material biológico durante los procesos de fabricación de los lotes productivos.

BCT: Banco de células de trabajo. CFL: Cabina de flujo laminar. ZOT: Zaranda orbital termostatada. PPO: Procedimiento patrón de operación.

Tabla 2. Resumen de elementos analizados para la identificación de riesgos para el cambio de campaña.

Nº	Operaciones de cambio de campaña	Máquinas y equipos	Métodos de trabajo	Personal	Material	Medio ambiente	Medición
1	Limpieza del equipamiento	Tabla 3	Tabla 3: parámetros de proceso para la limpieza, ciclos de limpieza, tipo de solución higienizante, concentración de esta solución y tiempo de exposición, PPO	Capacitado Motivado Calificado	Materia prima liberada Solución higienizante dentro del período de validez	Entorno inmediato: Ambiente controlado Entorno mediato: Clase D	COT
2	Revisión y acondicionamiento de equipos y área	Tabla 3	Cambios de elementos	Capacitado Motivado Calificado	Materiales dedicados (Filtros de venteo, juntas y diafragmas) y mangueras de los sistemas	Entorno inmediato: Ambiente controlado Entorno mediato: Clase D	-
3	Prueba de esterilidad del proceso de fermentación (PEP)	Biorreactores	PPO	Capacitado Motivado Calificado	Sifón y sistema de inóculo	Entorno Inmediato: Ambiente controlado Entorno mediato: Clase D	Esterilidad

PPO: Procedimiento Patrón de Operación

Dentro de los riesgos para la introducción de las operaciones del proceso X fueron identificados los siguientes:

- El personal que opera las plantas A y B, aunque calificado en las BPF, no está capacitado para la implementación de la producción X.
- Materiales no adecuadamente identificados o de forma no perdurable para la implementación del proceso X.
- En términos de ambiente, no están establecidos los puntos de monitoreo en la ubicación del nuevo equipamiento que interviene en el proceso X, independientemente de que exista un procedimiento de limpieza de áreas y esté establecido un programa de muestreo ambiental (PMA) con desempeño satisfactorio para las plantas A y B.
- Metodológicamente, no existe el paquete documental aprobado para el proceso X, acorde con las instalaciones donde se mantienen las escalas productivas y equipos de las plantas A y B, incluido el traslado del material biológico y las soluciones de proceso, independientemente de que estén establecidos los procedimientos generales de operación para estas plantas.
- Para maquinaria existe la posibilidad de contaminación cruzada por uso de equipamiento no dedicado, al tratarse de una planta multiproducto.
- En medición no se identifican riesgos, al estar todas las técnicas analíticas validadas.
- Para la operación de las instalaciones no deben quedar identificados riesgos, pues al tratarse de plantas certificadas y operadas bajo estándares de BPF, los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (CVAA) están validados y con mantenimiento continuo de control.

Para la identificación de los riesgos durante las operaciones de cambio de campaña se tuvieron en cuenta algunos elementos claves de las tecnologías de fabricación para definir el peor caso como: la concentración celular (fermentación) en *E. coli* con max. de 20 g/L y en *S. cerevisiae* de 200 g/L; forma de expresión, en *E. coli* es intracelular en forma de cuerpos de inclusión, mientras que en *S. cerevisiae* es extracelular y soluble; con una duración de la fermentación máxima de 18 h en *E. coli* y 40 h en *S. cerevisiae*.

El proceso que se propone introducir supera diez veces la concentración celular, comparándolo con los procedimientos ya establecidos, además de tener una forma de expresión extracelular y soluble con actividad biológica y mayor tiempo de fabricación por lote de fermentación, 40 h.

Considerando estos elementos, el proceso X constituye el peor caso en las operaciones de la planta multiproducto.

Los riesgos asociados a los cambios de campaña se identificaron mediante la herramienta de las 6 M. Se consideró la inclusión del proceso X en las operaciones de dicha planta.

En términos de metodología, independientemente de la existencia de un paquete documental aprobado, la implementación del proceso X, considerado como el peor caso, condujo a mayores acciones de limpieza y estudios de validación que demostraron la efectividad real del procedimiento de limpieza. Por lo tanto, el riesgo sería la no existencia de un procedimiento de cambio de campaña aprobado para comenzar el proceso X, pues no existen evidencias sobre la efectividad de este procedimiento para eliminar los residuos de levadura.

Tabla 3. Equipos no dedicados instalados en la planta A.

Equipos/sistema	Parámetros de limpieza	Ciclos de higienización		
		1	2	3
F1 F2	Agitación (rpm)	400	400	400
	Temperatura (°C)	80	80	80
	Tiempo de exposición (min)	20	20	20
	Solución higienizante	NaOH 0,2 mol/L	H ₃ PO ₄ 0,5%	AP
Sistema de cosecha				
R1 Centrífuga tubular semicontinua	Agitación (rpm)	153	153	153
	Temperatura (°C)	16 - 24	16 - 24	16 - 24
	Velocidad de centrifugación (rpm)	15 000	15 000	15 000
	Tiempo de exposición (min)	70	70	70
	Flujo de alimentación (L/h)	250	250	250
	Solución higienizante	NaOH 0,2 mol/L	AP	AP
Sistema de ruptura celular				
R2 Homogenizador de alta presión	Agitación (rpm)	153	153	153
	Temperatura (°C)	16 - 24	16 - 24	16 - 24
	Tiempo de exposición (min)	70	70	70
	Solución higienizante	NaOH 0,2 mol/L	AP	AP
Sistema de lavado celular				
R2 Centrífuga tubular semicontinua	Agitación (rpm)	153	153	153
	Velocidad de centrifugación (r.p.m)	15 000	15 000	15 000
	Temperatura (°C)	16 - 24	16 - 24	16 - 24
	Tiempo de exposición (min)	70	70	70
	Flujo de alimentación (L/h)	50	50	50
	Solución higienizante	NaOH 0,2 mol/L	AP	AP

AP: Agua purificada

Tabla 4. Parámetros de operación de limpieza en un cambio de campaña alternativo.

Equipos/sistema	Parámetros de operación	Ciclos de higienización				
		1	2	3	4	Esterilización
Fermentadores F1 F2 F3	Agitación (rpm)	400	400	400	400	350
	Temperatura (°C)	80	80	80	80	121,1
	Tiempo de exposición (min)	20	20	20	20	30
	Higienización	AP	NaOH 0,25 mol/L	H ₃ PO ₄ 0,5%	AP	AP
Tanques/reactores R1 R2 R3	Agitación (rpm)	155	155	155	-	-
	Temperatura (°C)	60	60	60	-	-
	Tiempo de exposición (min)	10	10	10	-	-
	Higienización	NaOH 0,2 mol/L	H ₃ PO ₄ 0,5%	AP	-	-

AP: Agua purificada

En maquinaria, el equipamiento no dedicado es un punto crítico durante el cambio de campaña. En la Tabla 3 se muestran las condiciones del procedimiento de limpieza para este equipamiento en las producciones ya establecidas para la planta A. Por lo tanto, el riesgo identificado sería que el procedimiento de limpieza para los productos establecidos no pueda garantizar la eliminación de residuos vinculado al proceso X.

Personal: Los operadores que ejecutarán el cambio de campaña están calificados en BPF; el riesgo constituye la no apropiada capacitación de este personal para las nuevas condiciones de ejecución del cambio de campaña en correspondencia con la implementación del proceso X.

Materiales: Todos los materiales críticos están declarados como dedicados y los gastables se desechan concluida la

campaña; el riesgo radica en la no identificación perdurable de los materiales para la implementación del proceso X.

Medio ambiente: Independientemente de que el procedimiento de limpieza haya demostrado efectividad y exista un PMA con desempeño satisfactorio, el riesgo identificado sería el no establecimiento de puntos de muestreo en la ubicación del nuevo equipamiento que interviene en el proceso X.

Medición: Se realiza inspección visual de superficies; en el agua del último enjuague se muestrean las superficies de contacto midiendo el pH, conductividad y determinando el carbono orgánico total (COT); se realiza el hisopado a las áreas de difícil acceso, como el puerto de inoculación, toma de muestras y puerto de cosecha en el caso de los fermentadores, y para las centrifugas el muestreo se realiza en la entrada al inyector, determinando el COT.

Tabla 5. Riesgos y acciones de control de riesgos en la introducción de la nueva producción en las plantas A – B.

Nº riesgo	Riesgo identificado	Acciones de control
1	No capacitado el personal para la implementación del proceso X.	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitar y calificar al personal para la implementación del proceso X
2	No identificado de forma no perdurable los materiales para el proceso X.	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar los materiales para la fabricación del proceso X
3	No está establecido los puntos del monitoreo de la ubicación del nuevo equipamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar un análisis de riesgo de calidad para el establecimiento de los nuevos puntos del monitoreo ambiental. • Capacitar al personal e implementar los nuevos puntos del PMA.
4	No existe el paquete documental aprobado para la implementación del proceso X acorde con la nueva instalación y equipos (proceso, traslado del material biológico y soluciones).	<ul style="list-style-type: none"> • Establecer el paquete documental para el proceso X en la planta A y B teniendo en cuenta las características de estas plantas. Establecer el traslado del vial del BCT de la nueva producción, traslado del producto del recobrado de planta A hasta planta B y de las soluciones concentradas. • Validar el proceso productivo del proceso X.
5	Posibilidad de contaminación cruzada por uso de equipamiento no dedicado.	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar la validación de/los procedimientos de limpieza de equipos no dedicados para la demostración de que no queden residuos de producto.
6	No se ajusta el cambio de campaña aprobado para la fabricación del proceso X.	<ul style="list-style-type: none"> • Establecer un cambio de campaña alternativo condicionado a la culminación o inicio de un proceso de fabricación que utilice como célula huésped la levadura. • Se establecerán los parámetros del proceso de limpieza, el higienizante, su concentración, tiempo de exposición y ciclos de limpieza definidos (Tabla 4). • Establecer para los fermentadores: LEL con NaOH 0,25 mol/L, EFVL, una higienización del sello mecánico; para los reactores: LEL con NaOH 0,2 mol/L y temperatura de 60 °C. • Capacitar y calificar al personal para ejecutar el proceso de cambio de campaña alternativo. • Evaluar la consistencia del cambio de campaña.
7	El procedimiento de limpieza del equipamiento no dedicado no está acorde al nuevo proceso, no se encuentra validado.	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar un estudio para establecer técnicas específicas para la determinación de residuos de producto por CLAR-EM, EC, inmunoidentificación y otros. • Realizar la validación del procedimiento de limpieza de equipos no dedicados para la demostración de la remoción de residuos de producto, de la nueva producción en las ya establecidas.
8	El proceso de higienización para la <i>E. coli</i> no pueda garantizar la eliminación del producto vinculado a la nueva producción.	<ul style="list-style-type: none"> • Se establecerán los nuevos parámetros de proceso de la limpieza, el higienizante, concentración del higienizante, tiempo de exposición y ciclo de higienización definidos para esta nueva producción (Tabla 4). • Realizar un estudio para establecer técnicas específicas para la determinación de residuos de productos como: CLAR-EM, EC, inmunoidentificación, etc. • Validar las nuevas técnicas. • Implementar al menos una técnica específica para la determinación de residuos de producto.
9	No capacitado ni calificado el personal para las nuevas condiciones de operación del cambio de campaña del nuevo producto.	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitar y calificar al personal la ejecución del cambio de campaña alternativo.

PMA: Plan de monitoreo ambiental; BCT: Banco de células de trabajo; LEL: Limpieza en el lugar; EFVL: Esterilización del fermentador, vacío en el lugar; CLAR-EM: Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas; EC: Electroforesis capilar.

Independientemente de estar validada la técnica analítica inespecífica del COT, el riesgo identificado sería no tener establecido un método específico para la determinación de residuos del IFA.

Los riesgos identificados para la introducción de un nuevo proceso de fabricación en una planta multiproducto de biológicos como: capacitación del personal, apropiada identificación de los materiales de trabajo, monitoreo ambiental, documentos vigentes y aprobados, validación de los procedimientos de limpieza, están en correspondencia con los lineamientos reguladores vigentes (16, 17).

El personal constituye un papel clave en las operaciones de la industria biofarmacéutica, por lo tanto, debe ser estrictamente seleccionado, capacitado, calificado y tener un alto nivel de responsabilidad para la actividad que desempeña (17, 18).

Este personal es el que garantizará en los procesos productivos la obtención de productos adecuados para proporcionar un uso seguro en cuanto a sus dimensiones, formas, cantidades, elementos de calidad, incorporados desde el inicio del ciclo de vida del producto. Por ello, una de las acciones de control debe ir dirigida específicamente al personal técnico vinculado directamente a la producción.

Para el análisis realizado todos los riesgos identificados deben ser tratados con similar nivel de prioridad, considerando el objetivo final propuesto: introducir un nuevo proceso de fabricación en una planta ya certificada. Durante la identificación de los riesgos es importante aplicar herramientas estadísticas que soporten los resultados con mayor confiabilidad, específicamente para evaluar el nivel de concordancia entre los expertos, aunque se implementen acciones que mitiguen la ocurrencia de fallos que puedan llevar a incumplimiento de las BPF o rechazo de los lotes fabricados (Tablas 4 y 5).

Se lograron identificar todos los riesgos asociados al proceso, instalación y cambio de campaña, con un total de nueve y se propusieron 15 acciones de control. Todos los riesgos identificados fueron tratados con un mismo nivel de prioridad, teniendo en cuenta que se implementará un nuevo proceso en una planta multiproducto. El enfoque de este trabajo puede ser aplicado a cualquier planta farmacéutica que opere con un esquema de campañas, donde los riesgos para la introducción de una nueva producción sean muy similares y deben tomarse en consideración como parte del cumplimiento de las BPF.

Agradecimientos

Al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, por el apoyo en la realización de este trabajo; al colectivo de autores, por los aportes para la realización del trabajo; al DrC Alejandro Beldarraín Iznaga, por su contribución en la

revisión del trabajo y al MC. Denis Álvarez Betancourt por la revisión de la traducción al inglés.

Referencias

1. Pearson S. Multiproduct Manufacturing Facilities. *Genetic Engineering and Biotechnology* 2006;26(6). Disponible en: <http://www.genengnews.com/gen-articles/multiproduct-manufacturing-facilities/1447/>
2. Dutton G. Designing & Running Multiproduct Facilities. *Genetic Engineering and biotechnology* 2007;27(6). Disponible en: <http://www.genengnews.com/gen-articles/designing-running-multiproduct-facilities/2066/>
3. Milá L, Valdés R, García C, Tamayo A, Padilla S, Ortega M. Quality risk Management Application review in Pharmaceutical and Biopharmaceutical industries. *Bioprocessing Journal* 2010;9(1):25-34.
4. Agencia Europea de Medicamentos. Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos para Uso Humano. Guía ICH Q9 Gestión de riesgos. London: EMEA; 2006.
5. Martines J. Introducción al análisis de riesgos. México, DF: Editorial LIMUSA; 2007.
6. ISO 14971. Medical devices-Application of risk management to medical devices. Boston: ISO; 2007.
7. European Medicinal Evaluation Agency. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 20 Quality Risk Management. London: EMEA; 2008.
8. European Medicines Agency. Quality Risk Management (ICH Q9). London: EMA/INS/GMP/79766; 2011.
9. Guerra I. Evaluación y mejora continua: Conceptos y herramientas para la medición y mejora del desempeño. Bloomington, Indiana: Editorial AuthorHouse; 2007.
10. Malevski Y, Rozotto A. Manual de gestión de la calidad total a la medida. Guatemala: Editorial Piedra Santa; 1995.
11. Cruz Lezama O. Indicadores de Gestión; 2009. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos55/indicadores-de-gestion/indicadores-de-gestion3.shtml>.
12. Rey F. Técnicas de resolución de problemas. Madrid: Editorial Fundación Confemetal; 2003.
13. Mateu J, Sirvent R y Sagasta S. Manual de Control Estadístico de Calidad: Teoría y aplicaciones. Castellón de la Plana: Universitat Jaume I; 2006.
14. Sánchez E, Palomino A, Rivero J. Manual para la Integración de sistemas de gestión. Madrid: Editorial Fundación Confemetal; 2006.
15. Organización Mundial de la Salud (OMS), Serie de informes técnicos. No. 822. Anexo 1, Buenas Prácticas Farmacéuticas en Productos Biológicos. Ginebra: OMS; 1992.
16. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), Anexo No. 09: Buenas Prácticas para la Fabricación de Ingrediente Farmacéuticos Activos de la Regulación No. 16-2006. Directrices sobre Buenas Prácticas para la fabricación de Productos Farmacéuticos. La Habana: CECMED; 2006.

17. World Health Organization (WHO). No. 908. Technical Report Series. Annex 4, Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles. Geneva: WHO; 2003.
18. WHO/IVB/05.24. A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements, Part 3 training. Geneva: WHO; 2006.

Aspects to consider for the introduction of a new manufacturing process in a multiproduct certified plant

Abstract

In this study, a risk identification method is applied for introducing a new manufacturing process using *Saccharomyces cerevisiae* as host cell, in a certified multiproduct plant, where intermediate products are manufactured using *Escherichia coli*, in addition risk control actions are proposed. The quality risk analysis was applied, with the support of basic tools and techniques as observation, teamwork, brainstorming and 6M analysis. As a result, the risks associated to the process, to the facility and to the changeover were identified. All risk control actions were implemented with the same priority during the introduction of this new process as part of Good Manufacturing Practices compliance.

Key words: Risk analysis, multiproduct plant, changeover, cross contamination.

Recibido: Abril de 2012

Aceptado: Septiembre de 2012