

## Enfoque de Buenas Prácticas de Producción basada en riesgos desde la etapa de desarrollo.

*Focus on Good risk-based Production Practices from the development stage.*

Nancy Burguet Lago<sup>a</sup>, Yenilen Troche Concepción<sup>b</sup>, Alen Nils Baeza Fonte<sup>c</sup>

<sup>a</sup> de Unidad de Desarrollo e Innovación de la Empresa Laboratorios AICA. Ave 39A No.4602 e/ 46 y 48, Playa. La Habana, Cuba. nburguet@aica.cu.

<sup>b</sup> Unidad de Desarrollo e Innovación de la Empresa Laboratorios AICA. yenilent@aica.cu.

<sup>c</sup> Instituto de Ciencia y Tecnología de los Materiales Universidad de la Habana.

**Recibido:** 18 de abril de 2019;

**Aceptado:** 18 de noviembre de 2019.

### RESUMEN

En la actualidad, las regulaciones que rigen la industria farmacéutica plantean un nuevo enfoque de Buenas Prácticas de Producción basado en el análisis de riesgos. El objetivo del presente trabajo fue realizar un enfoque basado en el análisis de riesgos en la etapa de desarrollo-transferencia tecnológica del inyectable en solución, heparina sódica 5000 UI/mL. Se realizó una representación visual (mapa del proceso) de todas las etapas del proceso tecnológico. Se identificaron posibles fuentes de fallas mediante un Árbol de Falla. La valoración de riesgos se realizó mediante una matriz cualitativa, se clasificaron en: insignificantes, bajos, moderados y altos; a su vez se definieron como: aceptables, tolerables, inaceptables y despreciables. En cuanto a la aceptación de riesgos se definió aceptar los clasificados como bajos en aceptables, y los insignificantes en despreciables. Los resultados obtenidos se comunicaron a las partes interesadas: la Unidad que Transfiere y la Unidad que Recibe, para su conocimiento y ejecución del plan de acciones correctivas propuesto para minimizar los riesgos clasificados como altos y moderados. El mapa del proceso resultó una herramienta beneficiosa al asegurar que las etapas no fueran olvidadas o ignoradas para la determinación de riesgos potenciales en cada una de ellas. El Árbol de falla reveló las diferentes combinaciones de fallas que pudieran dar lugar a los eventos topes indeseados. Se identificaron 9 fuentes de fallas potenciales en formulación, 2 en filtración y 3 en el llenado aséptico. La identificación de posibles fallas, permitió reducir su ocurrencia e impacto negativo en la calidad de esta nueva formulación inyectable.

**Palabras clave:** análisis de riesgos; mapa del proceso; árbol de falla; acciones correctivas.

### ABSTRACT

At present, regulations governing the pharmaceutical industry pose a new approach to Good Production Practices based on risks. The objective of the present work was to carry out a risk-based approach at the stage of development-technological transfer of the injectable solution, heparin 5000 IU/mL (sodium). A visual representation (process map) of all stages of the technological process was made. Possible sources of failures were identified by a Fault Tree. The risk assessment was carried out through a qualitative matrix, they were classified as: insignificant, low, moderate and high and at the same time they were defined as acceptable, tolerable, unacceptable and negligible. Regarding the acceptance of risks, it was defined to accept those

classified as low in acceptable, and insignificant in negligible. The results obtained were communicated to the interested parties: the Unit that Transfers and the Unit that Receives, for their knowledge and execution of the proposed corrective action plan to minimize the risks classified as high and moderate. The process map was a beneficial tool in ensuring that the stages were not forgotten or ignored for the determination of potential risks in each of them. The Failure Tree revealed the different combinations of failures that could lead to unwanted buffer events. Nine sources of potential failures in formulation, 2 in filtration and 3 in aseptic filling were identified. The identification of possible failures, allowed reducing its occurrence and negative impact on the quality of this new injectable formulation.

**Keywords:** Risk analysis; corrective actions; process map; fault tree.

## INTRODUCCIÓN

Los principios de la gestión de los riesgos se utilizan en muchas áreas de negocios y gobierno, incluyendo finanzas, seguros, seguridad en el trabajo, la salud pública, la farmacovigilancia, y por las agencias que regulan estas industrias (FDA, 2011; ICH Q9, 2005; NC. ISO/IEC 31010, 2015; PDA No.54, 2012). En la industria farmacéutica un enfoque eficaz de gestión de riesgos puede garantizar la calidad del medicamento para el paciente y mejorar la toma de decisiones cuando surge un problema de calidad (CECMED, 2012; ICH Q8, 2009; PDA No.44, 2008).

La Empresa Laboratorios AICA es titular del Registro Médico Sanitario del producto heparina sódica 5000 UI/mL que se produce en la Unidad Empresarial de Base Laboratorios Liorad (Registro de Medicamentos, 2014). En estudio de estabilidad se reporta que con la presentación actual los valores de pH tienden al límite inferior. En la estabilidad vida estante realizada a diferentes lotes de este producto, para corroborar el tiempo de vigencia del mismo durante la renovación del Registro Sanitario, se evidencia disminución del pH a los seis meses, acercándose al límite inferior establecido por especificación.

Es por tal motivo que la Unidad de Desarrollo e Innovación (UDI), de esta empresa se propuso el desarrollo de una formulación de heparina sódica 5000 UI/mL, como parte de la mejora continua de calidad.

Teniendo en cuenta que en la actualidad las regulaciones que rigen la industria farmacéutica plantean un nuevo enfoque de Buenas Prácticas de Producción basado en el análisis de riesgos (Donell, 2007; Ercolano, 2013; ICH Q10, 2009; ISO/IEC, 2002; WHO, 2011), surge el objetivo del presente trabajo: realizar un enfoque de Buenas Prácticas de Producción basado en el análisis de riesgos en la etapa de desarrollo-transferencia tecnológica, del inyectable en solución heparina sódica 5000 UI/mL.

## MATERIALES Y METODOS

El análisis del riesgo se efectuó de la siguiente manera:

### Mapa del proceso

Se realizó una representación de todas las etapas del proceso tecnológico para visualizar los puntos críticos (Burguet *et al*, 2015; Burguet y Cardoza, 2016).

### **Identificación de las posibles fuentes de fallo**

Se empleó el Árbol de Falla como técnica que permitió identificar y analizar los factores que pudieron contribuir a un suceso especificado no deseado (denominado el "suceso superior o principal"). Los efectos causales se identificaron deductivamente, se organizaron de una manera lógica y se representaron gráficamente mediante un diagrama de árbol que describió los factores causales y sus relaciones lógicas con respecto al suceso superior (Australian Standard, 2008). Es decir, en esta etapa se describieron, reconocieron y registraron los riesgos y sus posibles consecuencias. Los pasos seguidos para la aplicación del método Árbol de Falla (Australian Standard, 2008), fueron los siguientes: 1-se estableció un evento tope indeseado. 2-se establecieron de forma descendente todos los eventos causales (posibles eventos de falla que pueden ocurrir en este proceso) 3-se identificaron las causas raíces.

### **Valoración del riesgo**

Se utilizó una herramienta (tabla 1) de gestión del riesgo para determinar causas posibles y "potenciales modos de falla" (Wackerling, 2016). Se analizó de manera cualitativa el riesgo asociado a los peligros identificados de forma previa:

Para lo cual se evaluaron los factores de probabilidad de ocurrencia y parámetros de consecuencia. Este trabajo se basó en el efecto que podía tener en el proceso, la falla detectada (Wackerling, 2016).

Para el análisis de los riesgos se empleó la siguiente estructura y parámetros (tablas 2, 3 y 4).

### **Aceptación del riesgo**

El colectivo de autores tomó la decisión que los riesgos clasificados como bajos (aceptables) y los insignificantes (despreciables) no se especificarían dentro del plan de acciones para erradicar los mismos. El plan de acciones propuesto se enfocó al tipo de causa de las fallas potenciales clasificadas como altas y moderadas (Wackerling, 2016).

### **Comunicación del riesgo**

El resultado del proceso de gestión de riesgos de calidad debe ser debidamente comunicado y documentado (Wackerling, 2016; EMA, 2015).

## **RESULTADOS**

El mapa del proceso (figura 1) permitió realizar una representación visual de todas las etapas del proceso tecnológico completo, paso por paso.

El método empleado para la identificación de las posibles fuentes de fallo (Árbol de falla), se basó de manera general en establecer las interrelaciones causa–efecto en toda su complejidad (Australian Standard, 2008).

La tabla 5 muestra la estructura seguida para el análisis de la evaluación de riesgo estimado a través de una matriz de riesgo, (método cualitativo) donde se tuvo en cuenta los factores de probabilidad de ocurrencia y parámetros de consecuencias (Wackerling, 2016).

Una vez clasificados los riesgos en: insignificantes, bajos, moderados y altos se tuvo en cuenta la figura 2 para definirlos como aceptables, tolerables, inaceptables, despreciables (Wackerling, 2016) y proponer un plan de acciones correctivas para minimizar los riesgos (EMA, 2013) clasificados como altos y moderados. Ver tabla 6.

## DISCUSIÓN

El mapa del proceso, como diagrama detallado resultó útil como ayuda para el análisis de los puntos críticos en cada una de las etapas identificadas. El mismo aseguró que las etapas no fueron olvidadas o ignoradas para la determinación de los riesgos potenciales en cada una de ellas. Se definió que en el área de formulación de la planta de producción se prepara según la formulación evaluada en los lotes a escala de laboratorio, esta es filtrada en el área contigua, después de la filtración se procede al llenado y retape de los bulbos. Una vez culminada esta etapa, se trasladan las muestras a la UDI para realizar el control de calidad en tiempo cero y el estudio de estabilidad vida estante y acelerado, para determinar el tiempo de vida útil del producto.

El mapa del proceso resultó una herramienta beneficiosa, facilitó de forma efectiva examinar críticamente el proceso de la etapa de desarrollo-transferencia tecnológica del producto en solución heparina sódica 5000 UI/mL e identificar los riesgos (Burguet y Cardoza, 2016; Wackerling, 2016).

El Árbol de Fallas, es una técnica que comienza con un suceso no deseado (suceso superior) y determina todos los caminos por los que podría ocurrir este suceso. El empleo del Árbol de Fallas reveló una representación gráfica, en un diagrama lógico, de las diferentes combinaciones de fallos que pudieran dar lugar al evento tope indeseado. Una vez desarrollado el Árbol de Fallas, se tuvo en consideración los caminos para reducir o eliminar las posibles causas u origen del suceso. (Australian Standard, 2008; Burguet *et al*, 2015; Burguet y Cardoza, 2016). El análisis del mismo, con el empleo de una lógica deductiva, permitió conocer las diferentes interrelaciones entre causa y efecto que pudieran conllevar al evento tope indeseado (fallas en la etapa de desarrollo-transferencia tecnológica del inyectable heparina sódica 5000 UI/mL).

La sistematización realizada por los autores sobre cómo hacer uso de un Árbol de Fallas les permitió conocer, su uso cualitativo para identificar las causas potenciales y los caminos por los que se produce un fallo (el suceso superior), o cuantitativamente para calcular la probabilidad del suceso superior, proporcionando conocimiento de las probabilidades de los sucesos causales. En este caso se utilizó de manera cualitativa. Para el análisis cualitativo se requirió conocer el sistema y las causas del fallo, así como el conocimiento técnico de como el desarrollo-transferencia tecnológica del inyectable heparina sódica 5000 UI/mL puede fallar.

Los factores identificados en el árbol fueron sucesos que estaban asociados con fallos de componentes, como es la capacidad inadecuada del reactor, problemas de agitación (problemas con el agitador) para disolver los reguladores de pH, el IFA y el clorobutanol (preservo), problemas con el aforo; con errores humanos como la incorrecta transferencia tecnológica, ciclos de limpieza inadecuados y no validados, mal ajuste del control de velocidad durante el llenado y con cualquier otro suceso pertinente que conduce al suceso no

deseado como la colmatación del filtro, incorporación de betaglucanos, problemas de contaminación microbiológica y tiempo excesivo de llenado.

La matriz de análisis de riesgo cualitativo facilitó la evaluación de los factores de probabilidad de ocurrencia y parámetros de consecuencia. Según la sistematización realizada, el análisis de las consecuencias puede variar desde una descripción simple de estas, hasta un modelo cuantitativo detallado o un análisis de vulnerabilidad, y en la estimación de la probabilidad se emplean tres enfoques generales que se pueden aplicar de forma individual o en conjunto, estos son: 1-la utilización de datos históricos importantes para identificar sucesos o situaciones que han ocurrido en el pasado y que permiten extrapolar la probabilidad de que vuelvan a ocurrir en el futuro, 2-los pronósticos de probabilidad que utilizan técnicas de predicción tales como el análisis del Árbol de Fallas y el análisis del Árbol de suceso, 3- la opinión de expertos. En este trabajo para el análisis de las consecuencias se realizó una descripción simple de estas, y para la estimación de la probabilidad, la técnica de predicción: Árbol de falla (Burguet y Cardoza, 2016; Wackerling, 2016).

La tabla 5 muestra la estructura seguida para el análisis de la evaluación de riesgo estimado a través de una matriz de riesgo, (método cualitativo) donde se tuvo en cuenta los factores de probabilidad de ocurrencia y parámetros de consecuencias. El método cualitativo se encuentra descrito dentro de los métodos que se utilizan en el análisis de riesgo, también pueden ser semicuantitativo o cuantitativo. En este trabajo se seleccionó la apreciación cualitativa, se definió desde los inicios las consecuencias, la probabilidad y el nivel de riesgo indicando niveles de "Insignificante", "Bajo", "Moderado" y "Alto". Es necesario reconocer que todos los niveles de riesgos propuestos fueron estimativos (Wackerling, 2016).

Al evaluar los resultados de la tabla 5 se pudo identificar 9 fuentes de fallas potenciales en formulación, 2 en filtración y 3 en el llenado aséptico. Se debe señalar, que para realizar la apreciación de los riesgos fue necesario requerir un enfoque multidisciplinario dado que los riesgos pueden cubrir una amplia gama de causas y consecuencias. El análisis basado en riesgos implicó desarrollar una comprensión de los mismos, proporcionar elementos de entrada para la apreciación de los riesgos y la toma de decisiones acerca de si es necesario tratar los riesgos, así como las estrategias y los métodos de tratamientos de riesgos más apropiados a seguir. Al quedar definidas en formulación numerosas fallas potenciales, constituye una alerta para el desarrollo de este producto, por ser esta una etapa importante dentro de un proceso productivo. Para el diseño de formulaciones farmacéuticas se requiere de conocimientos y pericia en la aplicación de los principios físicos, químicos y biológicos; por parte del personal que lo precise. Estos conocimientos y experiencias son requeridos para tomar decisiones importantes en la selección del vehículo, adición de excipientes y utilización del envase o contenedor adecuado para el producto final obtenido, así como el proceso de elaboración del mismo (Hussong, 2010).

Al correlacionar los riesgos clasificados en la tabla 5 con la figura 2 (triángulo cualitativo de clasificación de riesgos) se estimó que existen nueve riesgos clasificados como altos, por tanto, pertenecen a la región inaceptable, de los cuales ocho corresponden a la etapa del proceso de formulación y seis de estos con consecuencias graves para el desarrollo de esta nueva formulación. El haber podido detectar estos riesgos potenciales juega un papel fundamental para minimizar los mismos, debido a que se trata del desarrollo tecnológico de un inyectable,

donde los métodos de elaboración de este tipo de formulación farmacéutica, son particulares y definidos. Cada paso del proceso debe ser controlado, fijando para cada uno requerimientos rigurosos de calidad, condición imprescindible para la elaboración de esta forma farmacéutica (CECMED, 2012).

No menos importante, es el riesgo clasificado como alto e inaceptable, detectado en la etapa de llenado, que se corresponde con el tiempo excesivo de llenado. Esto puede afectar la estabilidad del producto, la esterilidad del mismo o del área de formulación por la excesiva manipulación. La esterilidad es un atributo principal para garantizar la seguridad de un producto inyectable, para lograr esta condición es necesario cumplir con requisitos especiales, con vistas a minimizar los riesgos de contaminación microbiológica; la presencia de partículas subvisibles y de endotoxinas bacterianas (Hussong, 2010).

El objetivo de identificar los riesgos más importantes clasificados como altos e inaceptables o excluir los riesgos menos importantes como moderados (tolerables) y bajos (aceptables), se realiza con la finalidad de asegurar que los recursos se dirijan a los riesgos más importantes (Burguet y Cardoza, 2016; Wackerling, 2016).

Aunque, el número de riesgos clasificados como moderados (tolerables) y bajos (aceptables), fueron tres y dos respectivamente, no se le debe restar importancia. Para ello se debe entrenar al personal de esas áreas con vista a minimizar o erradicar estos riesgos, debido a que una parte importante de la calidad depende de la habilidad, formación y actitud del personal implicado en el proceso productivo del inyectable en solución heparina sódica 5000 UI/mL. Se debe tener cuidado con este tipo de riesgos, y no dejar de analizar aunque sean riesgos moderados (tolerables) y bajos (aceptables) ya que pueden ocurrir de manera frecuente y tener un efecto acumulativo importante.

Una vez que los modos y los mecanismos de fallo han sido identificados, las acciones correctivas se pueden definir e implantar para los modos de fallo más importantes. La toma de acciones correctivas propuestas permitirá eliminar o mitigar los riesgos de ocurrencia, identificados en las distintas etapas del proceso (CECMED, 2012).

Los resultados del análisis de riesgos, obtenidos en este trabajo, quedaron documentados y se comunicaron a través de un informe los criterios de riesgo aplicados y la justificación de los mismos; las limitaciones, la metodología aplicada en la apreciación; los resultados de la identificación del riesgo, los datos, y sus orígenes y validación, los resultados del análisis del riesgo y la evaluación de los mismos, la discusión de los resultados, las conclusiones, recomendaciones y las referencias, a las partes interesadas: Unidad que Transfiere (UDI) y Unidad que Recibe (departamento de tecnología) para su conocimiento y ejecución del plan de acciones (CECMED, 2012; Wackerling, 2016).

El proceso de evaluación del riesgo dará importancia al contexto y a otros factores de los que se espera que pudiesen variar con el tiempo y, por tanto, cambiar o invalidar la apreciación del riesgo. Estos factores se deben identificar para que sean objeto de seguimiento y revisión, de manera que la apreciación del riesgo se pueda actualizar cuando sea necesario (Wackerling, 2016).

**Tabla 1.** Matriz de análisis de riesgo cualitativo

<b>Riesgo estimado</b>				
<i>Altamente posible</i>	Bajo	Moderado	Alto	Alto
<i>Posible</i>	Insignificante	Bajo	Alto	Alto
<i>Poco posible</i>	Insignificante	Bajo	Moderado	Alto
<i>Altamente improbable</i>	Insignificante	Insignificante	Bajo	Moderado
	<i>Mínimas</i>	<i>Menores</i>	<i>Intermedias</i>	<i>Graves</i>
	<b>Consecuencias</b>			

**Tabla 2.** Estructura del análisis

Etapas del proceso	Peligro	Probabilidad	Consecuencia	Riesgo
--------------------	---------	--------------	--------------	--------

**Tabla 3.** Parámetros de la probabilidad de ocurrencia

Altamente posible	Se espera que ocurra en cualquier condición bajo la que se realiza la actividad.
Posible	Puede ocurrir bajo condiciones normales de desarrollo de la actividad.
Poco posible	Ocurre solo bajo condiciones inusuales
Altamente improbable	Solo ocurre bajo condiciones excepcionales

**Tabla 4.** Parámetros de consecuencias

Mínimas	La falla detectada es mínima, el efecto no tiene impacto en el proceso
Menores	La falla detectada es ligera. El efecto es menor, puede tener algún impacto en el proceso
Intermedias	La falla detectada impacta en las etapas del proceso. El efecto es significativo
Graves	La falla detectada impacta en el proceso y/o producto. El efecto es mayor

**Tabla 5.** Valoración del riesgo

Etapas del proceso	Peligro	Probabilidad	Consecuencia	Riesgo
Formulación	Incorrecta transferencia tecnológica	Altamente improbable	Grave	Moderado
	Temperatura inadecuada para disolver el IFA	Poco posible	Grave	Alto
	Insuficiente velocidad de agitación para disolver el IFA	Poco posible	Grave	Alto
	Inadecuada agitación para disolver el clorobutanol (preservo)	Posible	Intermedia	Alto
	Inadecuada agitación para disolver los reguladores de pH	Posible	Intermedia	Alto
	Problemas con el aforo	Posible	Grave	Alto

	Capacidad inadecuada del reactor	Posible	Grave	Alto
	Ciclos de limpieza inadecuados	Poco posible	Grave	Alto
	Ciclos de limpieza no validados	Poco posible	Grave	Alto
Filtración	Colmatación del filtro	Poco posible	Menor	Bajo
	Incorporación de betaglucanos	Altamente improbable	Grave	Moderado
Llenado	Mal ajuste del control de velocidad durante el llenado	Posible	Menor	Bajo
	Problemas de contaminación microbiológica	Altamente improbable	Grave	Moderado
	Tiempo excesivo de llenado	Poco posible	Grave	Alto

**Tabla 6.** Clasificación de riesgos y plan de acciones correctivas

Clasificación	Riesgos	Plan de acciones
Inaceptables (Altos)	Temperatura inadecuada para disolver el IFA	Definir la temperatura óptima
	Insuficiente velocidad de agitación para disolver el IFA	Establecer las RPM que garanticen la homogeneidad de la formulación
	Insuficiente velocidad de agitación para disolver el clorobutanol (preservo)	Establecer las RPM que garanticen la homogeneidad de la formulación
	Insuficiente velocidad de agitación para disolver los reguladores de PH	Establecer las RPM que garanticen la homogeneidad de la formulación
	Problemas con el aforo	Preparación de un litraje de formulación tomando en cuenta el modo de aforo en existencia
	Capacidad inadecuada del reactor	Garantizar que el litraje a preparar se ajuste a las capacidades de los reactores en existencia
	Ciclos de limpieza inadecuados	Establecer el ciclo de limpieza para esta nueva formulación

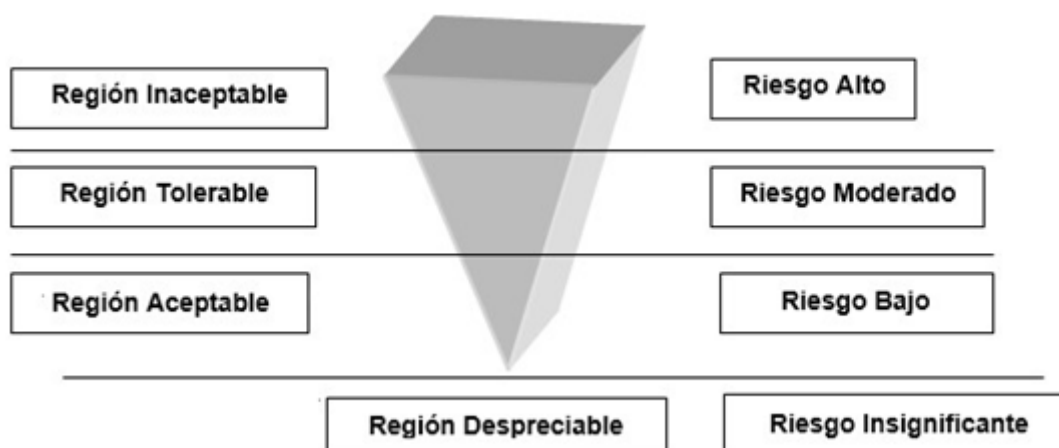
	Ciclos de limpieza no validados	Validar el ciclo de limpieza para esta nueva formulación
	Tiempo excesivo de llenado	Determinar el tiempo que puede estar el producto a temperatura ambiente a partir de los estudios de estabilidad.
Tolerables (Moderados)	Incorrecta transferencia tecnológica	Realizar como parte de la transferencia de tecnología la capacitación y entrenamiento al personal en los requerimientos de las nuevas formulaciones
	Incorporación de betaglucanos	Tener en cuenta el uso de membranas que no incorporan betaglucanos
	Problemas de contaminación microbiológica	Cumplir las BPF durante toda la etapa de llenado
	Mal ajuste del control de velocidad durante el llenado	Determinar la velocidad máxima de dispensación que no permita la formación de espuma

IFA: ingrediente farmacéutico activo

RPM: revoluciones por minuto

BPF: buenas prácticas de fabricación.





**Figura 2.** Triángulo cualitativo de clasificación de riesgos.

## CONCLUSIONES

El enfoque basado en riesgo en la etapa de desarrollo-transferencia tecnológica, del producto en solución heparina sódica 5000 UI/mL, permite la identificación de los posibles fallos, reducir su ocurrencia e impacto negativo en la calidad de esta nueva formulación inyectable y cumplir con las exigencias actuales de Buenas Prácticas de Producción que se basa en análisis de riesgo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Australian Standard. AS IEC 61025. (2008). *Fault Tree Analysis (FTA)*. Recuperado de [http://www.google.com.cu/url?q=http://infostore.saiglobal.com/store/PreviewDoc.aspx%3FsaleItemID%3D1414389&sa=U&ei=JG\\_NUuveM6PL2wX1y4HwBw&ved=0CEcQFjAG&usg=AFQjCNFQ97o25aw4kMQjfi7XEMStRT61iw](http://www.google.com.cu/url?q=http://infostore.saiglobal.com/store/PreviewDoc.aspx%3FsaleItemID%3D1414389&sa=U&ei=JG_NUuveM6PL2wX1y4HwBw&ved=0CEcQFjAG&usg=AFQjCNFQ97o25aw4kMQjfi7XEMStRT61iw)
- Burguet, N., Cardoza, D. (2016). Enfoque basado en riesgo en la etapa de desarrollo-transferencia tecnológica del inyectable succinilcolina 50 mg/mL. *Pharmaceutical Technology Edición Sudamérica*, 141(1), 60-64.
- Burguet, N., Trimiño, J.A., Alfonso, L., Cardoza, D., Muñoz, J.A. (2015). Enfoque basado en riesgo desde la etapa de desarrollo del producto succinilcolina infantil 100 mg. *Revista Cubana de Farmacia*, 49 (3), 416-424.
- CECMED Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (2012). *Resolución No. 167/2012. Anexo No. 1. Regulaciones de Buenas Prácticas. Regulación No. 16-2012. Directrices sobre Buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos*. Recuperado de <https://www.cecmec.com/cu/>

- Donnell, K. (2007). *The development of a Quality Risk Management solution designed to facilitate compliance with the risk-based qualification, validation and change control GMP requirement of the EU* (tesis doctoral). Dublin Institute of Technology, Ireland.
- EMA European Medicines Agency (2013). *Reflection paper on risk based quality management in clinical trials*. Recuperado de: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- EMA European Medicines Agency (2015). *Guidelines on risk management systems for medicinal products for human use*. Recuperado de: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- Ercolano, I. (2013). *Actualización en cGMP*. 1ra ed. Buenos Aires, Argentina: Ediciones VR.
- FDA Food and Drug Administration. (2011). *Guidance Medication Guides. Distribution Requirements and Inclusion in Risk Evaluation and Mitigation Strategies*. Recuperado de <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- Hussong, D. (2010). Sterile Products: Advances and Challenges in Formulation, Manufacturing and Regulatory Aspects - A Regulatory Review Perspective. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* DOI: 10.1208/s12249-010-9503.
- ICH International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (2009). *ICH Q8 Pharmaceutical Development*. Recuperado de <https://www.ich.org/>
- ICH International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (2005). *ICH Q9 Quality Risk Management*. Recuperado de <https://www.ich.org/>
- ICH International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (2009). *ICH Q10 –Sistemas de Calidad Farmacéutica*. Recuperado de <https://www.ich.org/>
- ISO/IEC. (2002). *Guide 73:2002. Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards*. Recuperado de <https://www.iso.org/>
- Norma Cubana NC. ISO/IEC 31010. (2015). *Gestión del riesgo - Técnicas de apreciación del riesgo*. Recuperado de: [www.nc.cubaindustria.cu](http://www.nc.cubaindustria.cu)
- PDA Parenteral Drug Association. (2008). *Technical Report No. 44. Quality Risk Management for Aseptic Processes*. Recuperado de <https://www.pda.org/>
- PDA Parenteral Drug Association. (2012). *Technical Report No. 54 Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations*. Recuperado de <https://www.pda.org/>
- Registro de Medicamentos Heparina sódica 5000 UI/mL. (2014). Solución para inyección IV, SC. No de Reg: 1819.

Wackerling Capacitación SA. (2016). Curso de Buenas Prácticas de Desarrollo. Santiago de Chile, Chile.

WHO World Health Organization. (2011). *Technical Report Series. Forty-fifth report.* Recuperado de [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_961\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf)