

Aplicación del análisis modal de fallas y efectos al proceso de encapsulado del Palmex.

Application of the Modal Analysis of Faults and Effects to the Palmex Encapsulation Process

Martha Fernández-Gómez^{a*}, José García-Suárez^{b,c}, Yadira Carmenate-Botíño^a, Lourdes Zumalacárregui-de Cárdenas^c, Yanelys Mora^a

^a Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC).

^b Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).

^c Facultad de Ingeniería Química, Universidad Tecnológica de La Habana “José Antonio Echeverría”, (Cujae).

Recibido: 12 de octubre de 2019;

Aceptado: 18 de abril de 2020;

RESUMEN

En este trabajo se aplicó el análisis de riesgo, empleando la metodología de Análisis modal de fallas y efectos al proceso de producción de cápsulas blandas a partir del principio activo extracto lipídico del fruto de la palma, suplemento nutricional, que se utiliza en la terapia contra la Hiperplasia Prostática Benigna, de alta incidencia en la población masculina mayor de 50 años. Se emplearon herramientas básicas como: tormenta de ideas, trabajo en equipos, diagrama de flujo y esquema de Ishikawa. Se evaluó el impacto de las causas potenciales de fallas sobre el proceso, basado en el Número de Prioridad de Riesgo, calculado a partir de los índices de severidad, probabilidad de ocurrencia y de detección. Los factores de mayor impacto fueron: parámetros físicos ambientales fuera de límite de especificación (temperatura y humedad relativa), insuficiente o incorrecto flujo de aire en el proceso de secado, inadecuado mezclado de los ingredientes de la formulación, cambio de calidad del agua purificada, desajuste o rotura del equipamiento principal e insuficiente capacitación del personal. Se propusieron acciones preventivas para minimizar el riesgo asociado al proceso.

Palabras clave: Análisis de riesgo; hiperplasia prostática benigna; análisis modal de fallas y efectos.

ABSTRACT

In this work the risk analysis was applied, using the methodology of modal analysis of Faults and effects to the soft capsule production process from the active principle lipid extract of the palm fruit, nutritional supplement, which is used in the therapy against Benign Prostatic Hyperplasia, high incidence in the male population over 50 years. Basic tools such as: brainstorming, teamwork, flowchart and Ishikawa scheme were used. The impact of the potential causes of failures on the process was evaluated, based on the Risk Priority Number, calculated from the severity, probability of occurrence and detection rates. The factors with the greatest impact were: physical environmental parameters outside the specification limit (temperature and relative humidity), insufficient or incorrect air flow in the drying process, inadequate mixing of the formulation ingredients, change of purified water quality, mismatch or breakage of the main equipment and insufficient staff training. Preventive actions were proposed to minimize the risk.

Keywords: Risk analysis; Benign Prostatic Hyperplasia; Modal Analysis of Faults and Effects.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una enfermedad crónica muy común en varones, en la que el aumento de tamaño de la glándula produce presión sobre la vejiga urinaria y la uretra, dificultando el flujo de orina. Esto puede desencadenar síntomas del tracto urinario inferior (STUI). Estos síntomas se agrupan en: de llenado, de vaciado, y postmiccionales. A continuación, se refieren algunos de estos síntomas. De llenado, irritativos: micciones nocturnas frecuentes, urgencia miccional e incontinencia. De vaciado, obstructivos: micción intermitente o en regadera, chorro débil, retardo miccional, esfuerzo miccional y goteo terminal. Postmiccionales: sensación de vaciado incompleto y goteo postmiccional.

Las complicaciones más frecuentes son: retención de orina crónica o aguda, incontinencia por rebosamiento, hematuria, infección urinaria, insuficiencia renal, hidronefrosis y litiasis vesical. (Ibarra *et al*, 2018).

El crecimiento prostático es un proceso fisiológico inherente a la edad; en algunos estudios se ha visto que un 50 % de los hombres mayores de 50 años ya presenta histología de HPB y un 90 % de los hombres de más de 85 años (Sánchez *et al*, 2017).

El tratamiento farmacológico de la hiperplasia prostática benigna (HPB) incluye el uso de antagonistas de los adrenorreceptores- $\alpha 1$, los que fundamentalmente reducen los síntomas del tracto urinario inferior, así como los inhibidores de la enzima 5 α -reductase, que resultan más efectivos en la disminución del volumen prostático y la terapia combinada con ambos, recomendada en casos que presentan HPB severa o refractaria (Gutiérrez *et al*, 2015), (Gutiérrez *et al*, 2016). Si no mejora y el crecimiento persiste y complica los síntomas puede llegar a terapia final quirúrgica.

También incluye alternativas fitoterapéuticas, en especial los extractos lipídicos de los frutos de *Serenoa repens* (Saw palmetto) (ELSP) de la familia *Arecaceae*. (Bartram, 2016). En Cuba existen numerosas especies de palmas de la misma familia de *Saw palmetto*, dentro de las cuales se destaca la palma real (*Roystonea regia*) de cuyos frutos se ha obtenido un extracto con efectos similares a los del ELSP (Gutiérrez *et al*, 2016). El mismo se desarrolló en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). El extracto lipídico del fruto de la palma (ELFP), es un ingrediente activo compuesto principalmente por una mezcla de ácidos grasos (AG) libres, saturados e insaturados (Rodríguez *et al*, 2015). Ejerce un efecto secuestrador de los radicales libres y aumenta la respuesta antioxidante del organismo. Las evidencias han demostrado que sus efectos antioxidantes se manifiestan en el plasma, el hígado, el cerebro y la próstata, entre otros tejidos (Pérez *et al*, 2010). Este ingrediente, con potencialidades en la prevención y tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, es un líquido oleoso, del cual se requiere una dosis de 360 mg/día (equivalente a 320 mg de AG), siendo la cápsula blanda de gelatina la forma terminada más idónea (CBG) (Rodríguez *et al*, 2015).

Las CBG están formadas por una sola pieza, de forma esférica u ovoide, en cuyo interior se encuentran los principios activos, habitualmente en forma de dispersión líquida de naturaleza oleosa, aunque también pueden contener productos sólidos. Las cápsulas constituyen, hoy en día, después de los comprimidos, la forma de dosificación sólida más

utilizada, lo cual está justificado por las innegables ventajas que presentan. Entre ellas se pueden mencionar las siguientes:

- Protegen al fármaco de agentes externos, tales como el polvo, el aire, la luz. Se envasan en blíster al vacío para evitar la humedad.
- Presentan, además, una elevada resistencia física, que puede incrementarse mediante el envasado en blíster.
- Enmascaran, de forma eficaz, características organolépticas desagradables.
- Se obtiene una gran exactitud en la dosis.
- Proporcionan estabilidad al fármaco.
- Resultan formas muy versátiles.
- Permiten la elaboración de sistemas de liberación controlada favoreciendo que el efecto del fármaco se prolongue un tiempo mayor.
- La biodisponibilidad es mayor que la de los comprimidos ya que se disgregan rápidamente en el estómago.

No obstante, esta forma farmacéutica, también presenta algunas desventajas:

- Un mayor costo de producción a nivel industrial.
- Necesidad de garantizar unas condiciones determinadas de temperatura y humedad en la conservación de las cápsulas, debido a su sensibilidad a estos factores.
- No pueden fraccionarse.
- Limitaciones en el contenido: fármacos sólidos que sean muy solubles, eflorescentes, delicuescentes o formen eutécticos y aquellas sustancias que reaccionen con la gelatina, la disuelvan, permeabilicen o difundan en la proteína no son adecuadas para su incorporación a este tipo de cápsulas, excepto si son previamente diluidas o microencapsuladas o si se utilizan cubiertas de otros materiales. (Martínez *et al*, 2017)

Para poder suministrar este producto a la población masculina mayor de 50 años, se estableció la tecnología para la producción de CBG, que es la adecuada para envasar ingredientes activos líquidos oleosos. Esta tecnología permitió una nueva forma farmacéutica que no existía hasta enero del 2019, creando una nueva capacidad productiva que generó nuevos empleos y promovió el desarrollo del centro.

La producción de medicamentos requiere de una exigente política de calidad que tenga por objetivo garantizar los intereses del paciente, de la sociedad y del Estado. Las buenas prácticas de fabricación, al igual que otros documentos complementarios, forman partes esenciales del sistema de gestión de la calidad, seguridad y eficacia. Ellas garantizan que los productos sean consistentemente producidos y controlados, de acuerdo con los estándares

de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. (Regulación 16-2012).

A partir del surgimiento de las guías de la ICH Q8, Q9 y Q10 la administración de riesgo se ha introducido como parte del sistema de gestión de la calidad en la industria farmacéutica. Recientemente las producciones biofarmacéuticas han ido utilizando esta herramienta junto al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), con el objetivo de disminuir la cantidad de lotes rechazados y lograr consistencia en los procesos productivos. (García *et al*, 2011).

MATERIALES Y MÉTODOS

Metodología para la aplicación del análisis de modos y efectos de fallas como método para determinar el riesgo

Se aplicó el AMFE, ya que es un método estandarizado para detectar y eliminar problemas de forma sistemática y total, cuyos objetivos son: reconocer y evaluar los modos de fallas potenciales y las causas asociadas con el diseño y fabricación de un producto; determinar los efectos de las fallas potenciales en el desempeño del sistema; identificar las acciones que podrían minimizar o reducir la oportunidad de que ocurra la falla potencial; analizar la confiabilidad del sistema y documentar el proceso.

Entre sus ventajas se encuentran: mejora la calidad, fiabilidad y seguridad de un producto o proceso; aumenta la satisfacción del cliente; recopila información para reducir fallas futuras y profundiza los conocimientos de ingeniería; identifica y elimina tempranamente problemas potenciales y reduce el tiempo y costo de desarrollo del sistema; enfatiza en la solución de los problemas; minimiza cambios a última hora y sus costos asociados, cataliza el trabajo en equipo y el intercambio de ideas entre departamentos.

Con objetivo de facilitar la toma de decisiones debido al posible surgimiento de un riesgo potencial, se aplicaron las siguientes técnicas: (ICH Q9, 2008).

Técnicas de calidad

- Tormenta de ideas, este método es sumamente efectivo en la generación de ideas. Requiere la participación de todos los involucrados y áreas con incidencia en el proceso, creando nuevas ideas y soluciones que sean lo más creativas e innovadoras dejando fuera todos los paradigmas establecidos.
- Diagrama de flujo, es una representación pictórica de los pasos en un proceso. Útil para determinar cómo funciona realmente el proceso para producir un resultado.
- Diagrama de causa-efecto o espina de pescado, de Ishikawa, es una técnica gráfica ampliamente utilizada para ampliar la visión de las posibles causas de un problema, enriqueciendo su análisis y la identificación de soluciones, así como analizar procesos en búsqueda de mejoras.
- Trabajo en equipo: estrategias, procedimientos y metodologías que utiliza un grupo humano para lograr metas propuestas.

Selección de expertos

Se conformó un equipo con siete integrantes, teniendo en cuenta el grado de conocimiento, la experiencia práctica en el entorno de fabricaciones de ingrediente farmacéutico activo (IFA) y cápsulas blandas, la creatividad, la posibilidad de participación, la capacidad de resolución de problemas o flexibilidad, nivel de respuesta rápida a la solución del problema, comportamiento grupal, capacidad de orientación y respuesta lógica.

En el trabajo con los expertos se expusieron los objetivos a cumplir, el proceso a analizar y el propósito de las herramientas a usar. En la tabla 1 se presentan los integrantes del grupo de trabajo.

Procedimiento

La aplicación del método comenzó con el análisis del tipo y probabilidad de ocurrencia de las fallas en el proceso de producción de cápsulas blandas de gelatina, la evaluación del impacto en la calidad del mismo y la probabilidad de detección de dichas fallas. Se empleó una escala de 10 puntos para la severidad (S), la probabilidad de ocurrencia (O) y la probabilidad de detección (P), con el objetivo de determinar el número de probabilidad de riesgo (NPR) (ICH Q10, 2008).

El impacto del NPR se calculó por la ecuación siguiente:

$$\text{NPR}=(S)*(O)*(P) \text{ (Ecuación 1)}$$

Este número es de gran utilidad para dar prioridad a la eliminación o reducción del riesgo, debiendo acometerse primero las acciones que aporten un NPR mayor.

La escala de valores utilizada para calificar cada uno de los parámetros anteriores se muestra en la Tabla 2.

De la Tabla 2 se observa que el valor máximo de NPR que puede alcanzar un evento es de 1000 (10 x10 x 10) y el menor es de 1(1x1x1). Se tomará como umbral para el análisis aquellos eventos que igualen o superen el valor de $\text{NPR} =250$.

A los valores calculados de NPR de cada experto se les halló la media aritmética y el resultado se redondeó al número entero más cercano.

Se realizó un diagrama causa – efecto, basado en los resultados obtenidos de la tormenta de ideas y el diagrama de flujo de proceso. Se confeccionó la matriz de AMFE: modo de falla, efecto de falla, causas potenciales, NPR y acciones a tomar.

RESULTADOS

En la Figura 2 se presenta el diagrama causa-efecto elaborado, aplicando el método de la tormenta de ideas.

Un proceso de producción de cápsulas blandas de Extracto Lipídico del Fruto de la Palma consta en general de las etapas que se presentan en la Figura 1. Con el objetivo de evaluar la influencia que pudiera ejercer cada aspecto del proceso de producción para la obtención de las cápsulas, se realizó un análisis de riesgo, empleando la metodología AMFE, para determinar qué factores del proceso productivo ponen en riesgo la obtención de la forma terminada cápsula blanda con la calidad requerida, disminuyendo el rechazo de lotes. Para realizar la gestión del riesgo de la etapa de producción se siguieron los pasos siguientes (Montalbán *et al*, 2015).

- Definir el alcance del análisis por AMFE.
- Definir problema de interés.
- Definir las escalas de severidad, probabilidad de ocurrencia y probabilidad de detección.
- Desglosar el proceso de producción de CBG en sus eventos relevantes.
- Completar la tabla de análisis por AMFE con los eventos de la producción y sus valores de severidad, probabilidad de ocurrencia y detección, calcular el NPR a partir de ella.
- Analizar los eventos a partir de su NPR y la toma de acciones posteriores para disminuir el riesgo.
- Evaluar una alternativa que valide el análisis realizado.
- Documentar los resultados del análisis y las decisiones que se tomarán para minimizar o mitigar el riesgo.

En la tabla 3 se presenta el resultado del análisis realizado a partir del conocimiento del

flujo tecnológico (Figura 1), del diagrama causa-efecto (Figura 2) y de la selección de los principales modos de falla, efectos de la falla y causas potenciales. La evaluación de la severidad, probabilidad de ocurrencia y probabilidad de detección se realizó por siete expertos de forma individual, y los resultados fueron procesados calculando los valores

promedios de S, O, D, así como la multiplicación de ellos, llamada número de prioridad de riesgo (NPR).

A los valores calculados de NPR de cada experto se les calculó la media aritmética y el resultado se redondeó al número entero más cercano.

Cuando el valor NPR (<40) tiene menor impacto sobre el proceso y no requiere acción inmediata, ya que se garantiza que las causas más severas tengan muy baja probabilidad de ocurrencia y muy alta capacidad de detección.

Si NPR (40-105) no tiene impacto significativo sobre la calidad del proceso/producto, pero debe ser documentado. Si NPR (106-158) no afecta directamente la calidad de la cápsula, pero si NPR (≥ 250) tiene un impacto directo en la calidad del producto obtenido en el proceso productivo, ya que las causas más severas tendrían muy alta probabilidad de ocurrencia y serían prácticamente imposibles de detectar, según se refleja en las escalas de la tabla 2. (Milán et al, 2010).

Como se aprecia en la tabla 3, son cinco las causas potenciales que tienen mayor influencia en las fallas de un proceso de producción de cápsulas blandas:

- Ajuste incorrecto de la temperatura, humedad relativa y flujo de aire en el proceso de secado,
- Mezclado deficiente.
- Cambio de calidad de agua purificada
- Desajuste o rotura de la encapsuladora
- Personal no calificado o con poca o ninguna práctica del proceso.

DISCUSIÓN

Ajuste incorrecto de la temperatura, humedad relativa y flujo de aire incorrecto en el proceso de secado

Se revisó los registros de operaciones de cada local y se verifico in situ por inspección visual, durante varios días los valores de estos parámetros y se comprobó que en ocasiones estaban fuera de especificación, por lo que se debían ajustar estos parámetros siempre al comenzar cada operación y dejarlo evidenciado para evitar dificultades en la preparación de la cubierta de gelatina, en el encapsulado y en la operación de secado.

Mezclado deficiente

Se inspecciono por los expertos, el proceso de preparación de la gelatina y se determinó que se debe mantener el vacío hasta que la mezcla este transparente, o sea tenga color y textura homogénea, evitando así la formación de burbujas en el encapsulado, que la aplicación de vacío depende del equipo y de la cantidad de masa a emplear. La elaboración de la cubierta requiere de un estricto control por parte del tecnólogo o jefe de turno que es el encargado de pesar la materia prima y supervisar el proceso de fabricación de la misma, el operario por su parte debe llenar exhaustivamente el registro para dejar evidencia de la etapa, siendo posible detectar cualquier error en el proceso.

Cambio de calidad del agua purificada

El agua en la formulación de la gelatina ocupa entre el 30-40 % y su presencia es importante para la preparación del gel y su encapsulación, el agua que se utiliza para este tipo de formulaciones debe ser purificada, es decir debe tener algunos tratamientos previos como cloración, ablandamiento, deionización, osmosis inversa, electrodeionización, filtración

fin y luz ultravioleta, obviamente si no cumple con estas especificaciones puede haber problemas en la calidad del producto final. La cantidad de agua a dosificar también está influenciada por la humedad relativa que exista en el ambiente. Se estableció un programa de monitoreo, se determinaron todos los puntos del sistema a los que se les realizaría el análisis, se revisaron todas las entradas y salidas de agua, así como los instrumentos de medición. Se determinó cloro, pH, conductividad y dureza, los datos obtenidos se compararon con las especificaciones, además se vigilan minuciosamente los niveles de alerta del sistema de tratamiento de agua.

Desajuste o rotura de la encapsuladora

El equipo fundamental de este proceso es la encapsuladora y se comprobó que en cada operación se ajustan y controlan los parámetros proporcionados por el proveedor y se tenga suma precaución en la manipulación. Para comenzar el proceso se realiza muestreo de la cápsula hasta que se obtenga el peso del contenido especificado. Las causas principales de la falla, en esta etapa inicial, durante el proceso son debido a ajuste incorrecto del equipo, se debe tener presente que con el transcurso del tiempo podría existir un inadecuado funcionamiento debido al desgaste de los componentes encapsuladora.

Insuficiente capacitación del personal

El personal desempeña un papel clave en las operaciones de la industria biotecnológica, la cual se caracteriza por la existencia de procesos complejos en los que debe trabajarse en ambientes controlados. Al ser una tecnología que se introduce por primera vez en el país y no existir conocimiento de la misma se realiza el adiestramiento por parte del personal calificado a tal efecto, se comprueba mediante pruebas escritas evaluando el nivel de conocimiento del proceso y la práctica en el día a día de todo el personal involucrado en este proceso.

Acciones para reducir el riesgo

Una vez identificadas las causas potenciales que influyeron directamente en la calidad del producto, se procedió a implementar acciones para minimizar el riesgo:

- En el proceso de producción se revisa la documentación elaborada para verificar que el operador realice el procedimiento sin riesgo de errores o desviaciones que afecten de forma adversa el producto y que el respaldo documental del proceso está apegado a la normativa vigente.
- Se realiza muestreo diario para verificar que el agua cumple las especificaciones establecidas.
- Los equipos de medición se ajustan a los parámetros del local tal como humedad relativa y temperatura al comenzar cada operación que dependen también de las condiciones del medio ambiente.
- Se regulan los parámetros operacionales de la encapsuladora. Durante el proceso de encapsulado los seis parámetros que se deben observar son: espesor de la película de gelatina, correcto sellado de la cápsula, dosificado del IFA y envoltura de la cápsula,

simetría de la cápsula que le otorga la resistencia mecánica y nivel de humedad de la envoltura de la cápsula al final del secado.

- Se ejecuta un plan de capacitación continuo para lograr el objetivo deseado que es el correcto funcionamiento de esta planta.
- Se cumple con el Plan de Mantenimiento de los equipos que garantiza el correcto funcionamiento de los mismos y permite detectar fallas antes de comenzar el proceso.

Adicionalmente, de acuerdo con las Tablas 3, existen tres causas potenciales que, si bien no requieren acciones inmediatas, necesitan ser atendidas y son: materias primas de proveedores no evaluados, exceso de humedad de la mezcla, errores al fijar el espesor de la película de gelatina.

Consideraciones generales acerca de las características de los procesos que se realizan en relación con estas causas potenciales de fallas

- Los parámetros de operación en las etapas de preparación de la gelatina, encapsulado, secado inicial y final están perfectamente definidos en los procedimientos y deben ser respetados por los operarios. Los equipos registran automáticamente o en su defecto por registro manual, los parámetros considerados claves en cada etapa del proceso.
- Se trabaja en la formulación de nuevos productos y se gestionan nuevos clientes que puedan introducirse con el objetivo de aumentar la capacidad de explotación de la planta.
- Se realizan estudios de estabildades, tanto aceleradas como de seguimiento del producto en el mercado, una vez fabricado.

Tabla 1. Miembros del comité de expertos en el tema.

Miembros	Competencia profesional	Cargo	Años
Líder	Ingeniero Industrial	Jefe de planta: Cápsulas	5
Miembro	Ingeniero Químico	Directora agrupación	8
Miembro	Ingeniero Automático	Director de Ingeniería	5
Miembro	Ingeniero Químico	Jefe de Planta: IFA	5
Miembro	Licenciado en Farmacia	Especialista principal de calidad	10
Miembro	Licenciado en Farmacia	Especialista	10
Miembro	Licenciado en Farmacia	Especialista en documentación	10

Tabla 2: Escala de severidad, ocurrencia y probabilidad de detección.

Intervalo	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (P)
10-9	Efecto principal/Muy alta severidad	Muy alta probabilidad de ocurrencia	Prácticamente imposible de detectar
8-6	Inconveniente mayor	Alta probabilidad de ocurrencia	Baja capacidad de detección
5-3	Inconveniente menor	Moderada probabilidad de ocurrencia	Alta capacidad de detección
2-1	Mínimo efecto/Sin efecto	Baja probabilidad de ocurrencia	Muy alta capacidad de detección

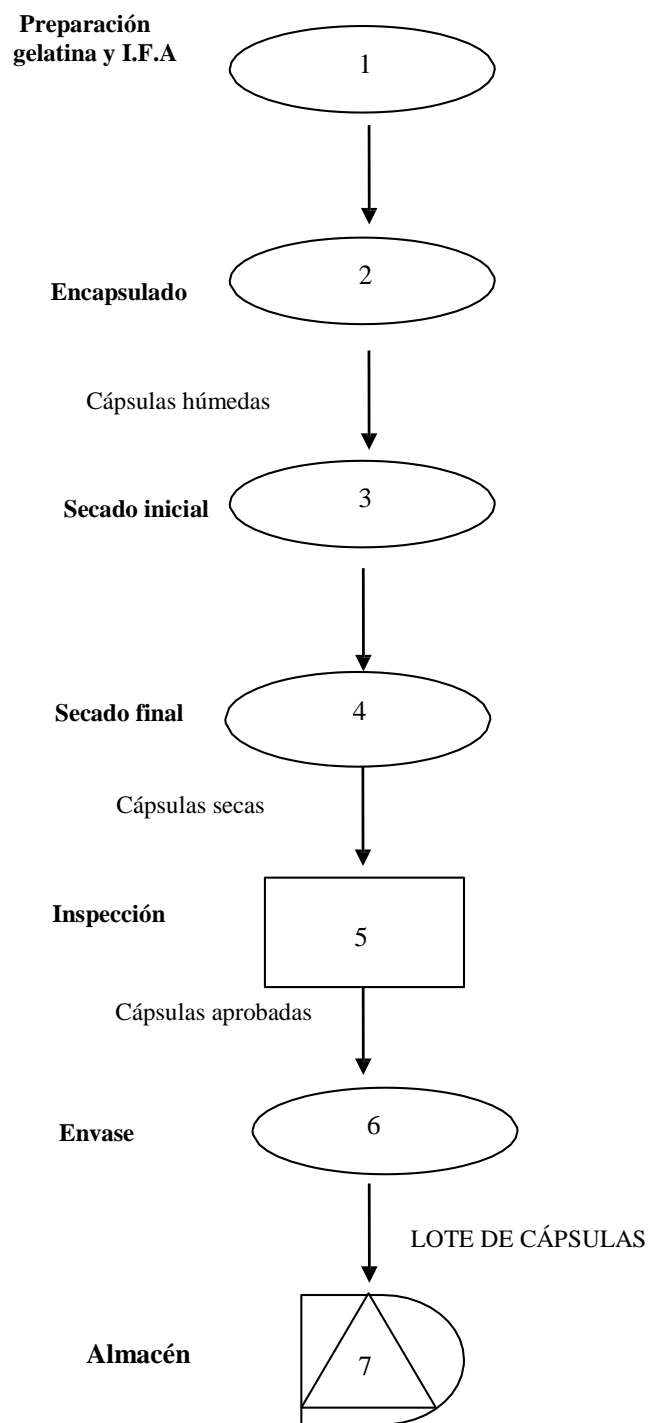


Fig.1. Diagrama de operaciones de un proceso de producción de cápsulas blandas de ELFP.

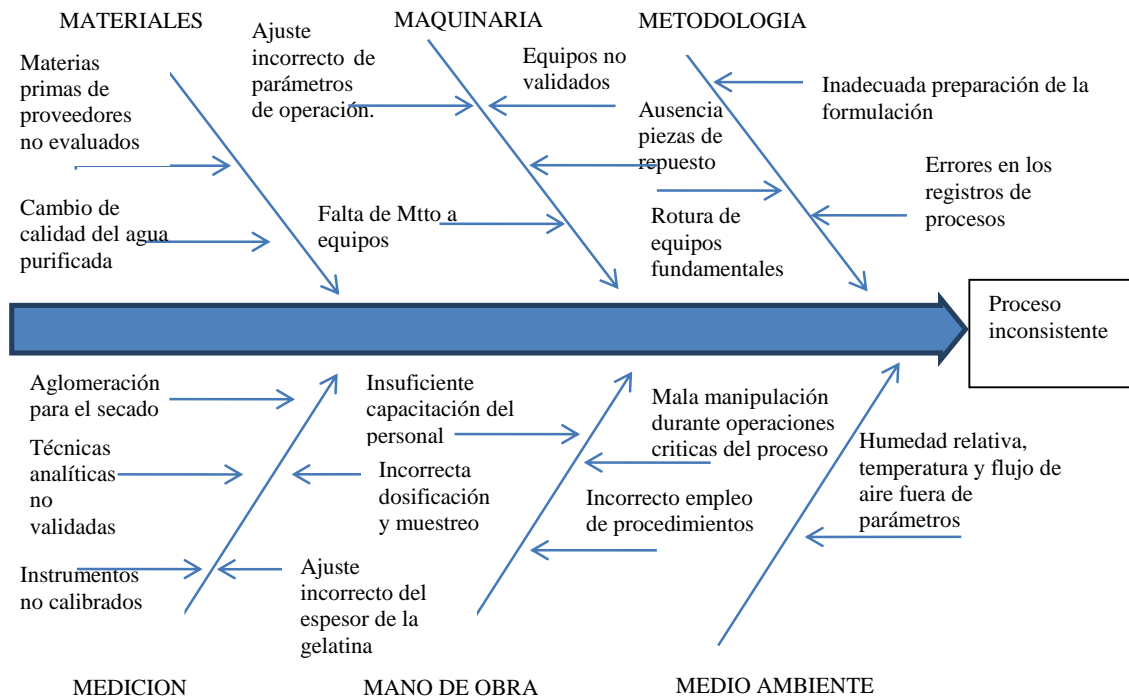


Fig. 2: Diagrama Causa-Efecto

Tabla 3. Resultado del análisis de modos y efectos de fallas

Modo de Falla	Efecto de la Falla	Causas potenciales	S	O	D	RPN
Cápsula suave, doblada o deformada	Espesor de la cinta de gelatina incorrecto	Errores al fijar espesor de la película de gelatina	10	3	4	120
	Temperatura de sellado alta	Ajuste incorrecto de temperatura de sellado	8	3	4	96
	Demasiado o poco espesor de sellado	Ajuste incorrecto del espesor de sellado	9	2	5	90
	Inadecuada consistencia de la cubierta de gelatina	Incumplimiento de los procedimientos de operación	7	4	4	112
No se forma la cápsula	Rotura o desajuste de la encapsuladora	Manipulación inadecuada de los rodillos	10	4	5	200
Roturas de cápsulas en el proceso de producción	Temperatura de sellado baja	Ajuste incorrecto de la temperatura de sellado	8	3	4	96
	Sobredosificado	Control inadecuado del dosificado	8	3	4	96
	Humedad relativa del local inadecuada.	Ajuste incorrecto de la humedad relativa	10	4	5	200
Aglomeración de cápsulas en los secadores	Cápsulas rotas a la salida de los secadores	Incorrecto ajuste de la descarga	8	3	4	96
Aglomeración de cápsulas en las bandejas de secado	Exceso de cápsulas en las bandejas	Control incorrecto del número de cápsulas en las bandejas	7	3	4	84
	Cápsulas pegadas al final del proceso.	Deficiente inspección del operario durante el proceso.	8	3	3	72
Cápsulas fuera de especificación	Errores en la formulación	Materias primas de proveedores no evaluados	10	3	5	150
	Incumplimiento de los procedimientos de preparación de la gelatina	Mezclado deficiente de las materias primas	10	4	5	200
		Insuficiente práctica del personal o calificación del mismo.	9	4	5	200
		Cambio de calidad del agua purificada	10	4	5	200
		Variación de peso del IFA	9	3	4	108
Variación de peso de las cápsulas	Flujo pobre de la mezcla por dosificar	Variación en el tamaño de partículas	9	3	4	108
		Baja lubricación de la mezcla por dosificar	10	3	4	120
		Exceso de humedad de la mezcla	9	4	4	144
		Desajuste o rotura de la encapsuladora	10	4	5	200
Cápsulas con problemas	Inadecuado control de la Humedad relativa en el local de secado	Ajuste incorrecto de temperatura de secado, humedad relativa y flujo de aire	10	5	5	250

CONCLUSIONES

La aplicación del análisis de modos y efectos de fallas, como herramienta del análisis de riesgo, permitió jerarquizar, controlar y mitigar las causas potenciales de riesgo en el proceso de producción de cápsulas blandas del ELFP. Las causas que tienen mayor influencia en la calidad del proceso de producción de cápsulas blandas de ELFP son: Ajuste incorrecto de la temperatura, humedad relativa y flujo de aire en el proceso de secado, mezclado deficiente, cambio de calidad del agua purificada, desajuste o rotura de la encapsuladora y personal con insuficiente calificación o con poca o ninguna práctica del proceso. En menor grado inciden, aunque sin requerir de acciones inmediatas: Materias primas de proveedores no evaluados, exceso de humedad en la mezcla, errores al fijar el espesor de la cinta de gelatina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antúnez, VI., Fernández, MV., & Delgado, M. (2017). Calidad, medio ambiente, seguridad y salud, y control interno en el contexto económico actual: diagnóstico de un laboratorio farmacéutico cubano. [Consultado 15 enero 2019]. Disponible en: www.scielo.sld.cu
- Bartram, W. (2016). Medicamento a base de plantas: Resumen para el público general. Fruto de sabal *Serenoa repens*. European Medicines Agency.
- Castillo, M., Antúnez VI., & Martínez, E. (2017). Mejora del proceso de almacenamiento y distribución de productos comerciales basada en gestión de riesgos en una organización biofarmacéutica cubana. [Consultado 15 de enero 2019]. Disponible en: www.scielo.sld.cu
- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Reg. 16/2012. Guía de administración de riesgo de la calidad [Consultado 2 de diciembre 2018]. Disponible en: www.cecmmed.sld.cu.
- García, I. Diseño e implementación del Sistema de Análisis de Riesgo en el CIGB. [Tesis de Maestría]. La Habana, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; 2011.
- González, Z., Caballero, I., Viada, C., & Argote, E. (2017) Sistema de bioseguridad en el Centro de Inmunología Molecular de La Habana. *Revista Cubana de Salud y Trabajo*, 18(1), 22-34.
- Gutiérrez, A., Gámez, R., Mas-Ferreiro, R., Noa, M., Valle, M., Oyarzábal, A., Pérez, Y., Nodal, C., Bucarano, I., Goicochea, E., Mendoza, N., & Jiménez, S. (2015). Evaluación de la toxicidad de la terapia combinada D-004 + tamsulosin en ratas. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 46 (1), 42-50.
- Gutiérrez, A., Nodal, C., Bucarano, I., & Goicochea, E. (2016). Toxicología aguda oral del extracto lipídico de *Acrocomia crispera* en ratones NMRI. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 47(1), 21-26.
- Ibarra, M., & Carretero, M. (2018). Hiperplasia Benigna de Próstata: Abordaje Integral. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha*, XIX (3).

ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Development Q8. Federal Register 2009.

ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9. Federal Register 2008.

ICH Harmonised Tripartite Guideline pharmaceutical quality system Q10. Federal Register 2008.

Martinez R. (2017). (Tratado de Tecnología Farmacéutica. VOL. III). [Consultado 2 de marzo 2019]. Disponible en: www.sintesis.com

Montalbán, E., Arenas, E., Talavera, M., Magaña, R. (2015). Herramienta de mejora AMEF (Análisis del Modo y Efecto de la Falla Potencial) como documento vivo en un área operativa. *Revista de Aplicaciones de la Ingeniería*, 2 (5), 230-240.

Pérez, Y., Oyarzábal, A., Molina, V., Jiménez, S., Curveco, D., Mas Ferreiro, R. (2010). Estudio del D-004 sobre la defensa antioxidante endógena en ratas con hiperplasia prostática inducida por inyección de testosterona. *Revista Cubana Farmacia* .44 (2).

Rodríguez, E., González, V., Sierra, R., Vicente, R., Morales, C., & Marrero, D. (2015). Estabilidad preliminar de las cápsulas blandas de gelatina con D-004 ingrediente activo. *Revista CENIC Ciencias Químicas*, vol. 46, 132-134.

Sánchez, G. (2017). Hiperplasia prostática benigna, manejo en Atención Primaria