

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias e Ingenierías**

**Evaluación y homologación de aceite  
de girasol como excipiente en formulación de crema tópica**

**Melanie Brigitte Falcón Guerrero**

**Ingeniería Química**

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito  
para la obtención del título de INGENIERA QUÍMICA

Quito, 04 de diciembre de 2024

# **UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias e Ingenierías**

## **HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA**

**Evaluación y homologación de aceite  
de girasol como excipiente en formulación de crema tópica**

**Melanie Brigitte Falcón Guerrero**

**Nombre del profesor, Título académico**

**José Álvarez Barreto, PhD**

Quito, 04 de diciembre de 2024

**© DERECHOS DE AUTOR**

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Melanie Brigitte Falcón Guerrero

Código: 00215929

Cédula de identidad: 1751804608

Lugar y fecha: Quito, 04 de diciembre de 2024

## **ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN**

**Nota:** El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

## **UNPUBLISHED DOCUMENT**

**Note:** The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

## RESUMEN

El presente proyecto aborda el proceso de calificación de aceite de girasol de un nuevo fabricante para Grünenthal Quito Site debido a problemas de calidad con el fabricante actual. Se analizó la factibilidad de implementar este cambio desde un punto de vista galénico y analítico, evaluando todos los riesgos probables en el proceso de homologación para el aceite de girasol utilizado en una crema tópica. Se realizó un análisis de riesgo para evaluar el proceso de cambio de fabricante, determinando un nivel de cambio 1, lo que indica un riesgo bajo. El aceite de girasol del nuevo fabricante fue evaluado bajo la normativa de la farmacopea europea para tres lotes, cumpliendo con todos los parámetros de calidad, como identificación de compuestos del aceite, composición de ácidos grasos, índice de acidez, materia insaponificable, entre otros. Los resultados muestran que el aceite de girasol del nuevo fabricante cumple con los parámetros de calidad descritos en la farmacopea europea, garantizando un procesamiento adecuado. Además, se analizó la factibilidad galénica del proceso de producción de crema tópica con el nuevo aceite de girasol, determinándose que es factible la realización del proceso. De esta forma, se concluye que el cambio de fabricante es factible y que el aceite de girasol del nuevo fabricante cumple con los estándares de calidad necesarios para su uso en la producción de crema tópica.

**Palabras clave:** farmacopea, galénico, homologación, estándares, crema tópica.

## ABSTRACT

The present project addresses the qualification process of sunflower oil from a new manufacturer for Grünenthal Quito Site due to quality problems with the current manufacturer. The feasibility of implementing this change was analyzed from a galenic and analytical point of view, evaluating all probable risks in the qualification process for sunflower oil used in a topical cream. A risk analysis was performed to evaluate the manufacturer change process, determining a change level of 1, indicating a low risk. The sunflower oil from the new manufacturer was evaluated under the European Pharmacopoeia standards for three batches, complying with all quality parameters, such as identification of oil compounds, fatty acid composition, acidity index, unsaponifiable matter, among others. The results show that the new manufacturer's sunflower oil complies with the quality parameters described in the European pharmacopoeia, guaranteeing adequate processing. In addition, the galenic feasibility of the production process of topical cream with the new sunflower oil was analyzed, determining that the process is feasible. Thus, it is concluded that the change of manufacturer is feasible and that the sunflower oil from the new manufacturer meets the quality standards necessary for its use in the production of topical cream.

**Key words:** pharmacopoeia, galenic, homologation, standards, topical cream.

**TABLA DE CONTENIDO**

1. Introducción.....	11
2. Metodología.....	14
2.1. Análisis de riesgo .....	14
2.2. Comparación monografías USP y EP .....	15
2.3. Caracterización fisicoquímica del aceite de girasol .....	17
2.3.1. Identificación de aceites grasos por cromatografía en capa fina (TLC) .....	18
2.3.2. Composición de los ácidos grasos por cromatografía de gases .....	19
2.3.1. Índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): máximo 0,5. ....	20
2.3.2. Materia insaponificable (Ph. Eur. 2.5.7): máximo 1,5 por ciento. ....	20
3. Resultados y discusiones .....	23
3.1. Análisis de riesgo de la homologación del excipiente aceite de girasol .....	23
3.1.1. Selección del nuevo fabricante.....	23
3.1.2. Índice de yodo .....	24
3.1.3. Liberación del producto terminado .....	24
3.2. Resultados caracterización fisicoquímica del aceite de girasol.....	25
3.2.1. Identificación de aceites grasos por cromatografía en capa fina (TLC).....	25
3.2.2. Composición de los ácidos grasos por cromatografía de gases (Ph. Eur. 2.4.22) ....	27
3.2.3. Índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): máximo 0,5. ....	29
3.2.4. Materia insaponificable (Ph. Eur. 2.5.7): máximo 1,5 por ciento. ....	30
3.3. Análisis factibilidad galénica .....	32
4. Conclusiones.....	35

5.	Referencias bibliográficas .....	38
6.	Anexos: .....	41
6.1.	ANEXO A: Comparación de USP vs CoA antiguo fabricante vs CoA nuevo fabricante .	561
6.2.	ANEXO B: Guía SUPAC (Scale Up and Post Approval Changes) .....	38
6.3.	ANEXO C: Certificado de análisis de aceite de girasol nuevo fabricante .....	51
6.4.	ANEXO D: Análisis de riesgo cambio de aceite de girasol nuevo fabricante .....	56

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de los parámetros para el cálculo del NPR.....	16
Tabla 2. Metodología análisis fisicoquímicos para el aceite de girasol .....	17
Tabla 3. Resultados análisis aceite de girasol conforme a especificación provisional. ....	31

## ÍNDICE DE FIGURAS

Fig 1. Cromatograma de referencia para aceites. ....	19
Fig 2. Cromatograma aceite de girasol por TLC para 3 lotes de aceite de girasol.....	26
Fig 3. Cromatograma de ácidos grasos de aceite de girasol nuevo fabricante con sol. B.....	28
Fig 4. Cromatograma de ácidos grasos de aceite de girasol nuevo fabricante con sol. C.....	28
Fig 5. Diagrama de bloque del proceso de manufactura de crema tópica. ....	33

## 1. INTRODUCCIÓN

La innovación es crucial en la industria farmacéutica, impulsando el desarrollo de nuevos productos y mejoras, pero requiere un enfoque cuidadoso y una evaluación exhaustiva. Cualquier cambio, como la sustitución de un ingrediente o la modificación de procesos, debe contar con datos científicos sólidos para garantizar la seguridad, eficacia y competitividad en un mercado exigente [1]. Grünenthal, una multinacional farmacéutica alemana fundada en 1946, se destaca por su compromiso con la innovación y la calidad. Con una planta de producción en Ecuador, una de las más grandes a nivel nacional, la empresa sigue adaptándose a un entorno regulatorio dinámico y demandas [1][2][3]

Las agencias regulatorias son entidades gubernamentales que establecen un marco normativo que garantiza la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos que llegan al mercado [4]. A nivel internacional, existen numerosas agencias regulatorias con mandatos y alcances específicos. Entre las más destacadas se encuentran la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [5]. En el caso de materias primas, las agencias establecen criterios rigurosos que deben cumplir para ser utilizadas en la fabricación de productos farmacéuticos. Estos criterios incluyen la identidad, pureza, potencia y seguridad de la sustancia [4]. Además, las agencias suelen exigir que los fabricantes presenten documentos que validen que la materia prima no representa un riesgo para la salud humana.

En este sentido, para la homologación de un excipiente, la guía SUPAC (Scale-up and Post Approval Changes) de la FDA establece los procedimientos para realizar cambios durante y después del proceso de aprobación de medicamentos [1]. Esta guía proporciona recomendaciones y lineamientos para la fabricación, control de calidad y registro de productos farmacéuticos.

En Ecuador, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) es la entidad encargada de comprobar la calidad en la industria farmacéutica. ARCSA realiza inspecciones a las instalaciones de fabricación para verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación (BPF), además de realizar programas de vigilancia post-comercialización para detectar posibles efectos adversos de los productos una vez que están en el mercado. [6], [7]. Estas inspecciones tienen como objetivo asegurar que los productos se fabrican bajo condiciones controladas y que se siguen los procedimientos establecidos.

Además, en la industria farmacéutica, existen dos monografías vigentes a las cuales se hace referencia cuando se requiere evaluar una materia prima: la farmacopea USP (United States Pharmacopeia) y la farmacopea EP (European Pharmacopeia). Las monografías farmacopeicas son documentos técnicos que establecen los estándares de calidad, pureza y seguridad de las sustancias farmacéuticas, incluyendo materias primas, describen las características físicas, químicas y biológicas de cada sustancia [4].

Se entiende por materia prima en la industria farmacéutica a los elementos esenciales para la elaboración de medicamentos. Estas se dividen en la sustancia activa (API), responsable de los efectos terapéuticos, y los excipientes, que, aunque carecen de actividad farmacológica, se utilizan para obtener la forma farmacéutica deseada. Los excipientes aportan propiedades específicas, como diluyentes, emolientes, colorantes y saborizantes, entre otras [5].

En este proyecto, el enfoque se encuentra en el excipiente de una crema tópica utilizada para la pañalitis: el aceite de girasol. Este aceite es rico en los ácidos grasos insaturados oleico y linoleico,

lo que se corresponde con casi un 90% de su composición y el resto un 10% se corresponde con los ácidos grasos saturados palmítico y esteárico. [6].

La variabilidad en la calidad de las materias primas puede afectar la eficacia de un producto final, reduciendo su capacidad para tratar la enfermedad para la cual se ha indicado. Esto puede tener consecuencias graves para la salud de los pacientes, especialmente en el caso de medicamentos para enfermedades críticas. Además, la presencia de impurezas o la variabilidad en la composición pueden provocar reacciones adversas en los pacientes, desde leves molestias hasta efectos secundarios graves [8]. La falta de controles de calidad en las materias primas puede llevar al retiro de productos del mercado, generando pérdidas económicas significativas para la empresa y dañando su reputación [9].

Actualmente, en Grünenthal Quito Site, el actual fabricante de la materia prima aceite de girasol ha presentado varios problemas relacionados a la calidad; además se ha recibido lotes que no cumplen con el valor de índice de yodo y se tienen certificados de análisis (CoAs) en el que constan valores por debajo del límite de especificación. Por esta razón se ve la necesidad de realizar la calificación de un nuevo fabricante que cumpla con los requerimientos de materia prima.

En consecuencia, el presente proyecto de investigación tiene como objetivo analizar la factibilidad, desde un punto de vista galénico/analítico, la implementación de un proceso cambio de fabricante analizando el riesgo de cambio de la monografía de referencia de USP a EP, para la materia prima aceite de girasol de homologación para una crema tópica.

Para ello, se realizó un análisis de riesgo que determine el nivel de cambio que implica la homologación de aceite de girasol de un nuevo fabricante y monografía, y la caracterización

fisicoquímica de la materia prima para finalmente determinar la factibilidad del cambio en el producto terminado.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Análisis de riesgo.

Para el análisis de cambio de fabricante de materia prima en una formulación farmacéutica, se realizó un análisis de riesgo exhaustivo. Este proceso permitió identificar y evaluar los potenciales impactos en la calidad del producto final, la seguridad del proceso de manufactura y el cumplimiento normativo.

Para este paso del proyecto, se llevó a cabo el análisis FMEA (Análisis de Modos de Falla y Efecto), el cual es una herramienta para identificar y evaluar los riesgos asociados al cambio de fabricante, donde se construyó una matriz donde se detallan parte de la función o proceso donde existe un riesgo. A cada uno de estos elementos se le asignó un valor de severidad, probabilidad y detectabilidad, donde al combinarse generan un número de prioridad de riesgo (NPR). Este número permite priorizar las acciones a tomar, enfocándose en aquellas fallas que presentan un mayor riesgo y generando acciones que puedan reducir o eliminar la ocurrencia de los mismos [10].

Las acciones de mitigación deben definirse si se supera el umbral de seguridad:  $NPR > 12$ , Severidad  $\geq 4$  o si cualquier valoración es igual a 5. Una vez generadas las acciones de mitigación, se realizó una nueva valoración de todos los factores. Debe realizarse una declaración de aceptación de riesgo si éste excede el umbral de seguridad:  $NPR > 12$ , Severidad  $\geq 4$  o si cualquier valoración es  $> 5$  luego de la implementación de acciones y la reevaluación [10]. Si el nuevo nivel de umbral (NPR') continúa siendo  $\geq 64$  ( $4*4*4$ ) o dos factores de valoración permanecen iguales a 5, el riesgo no es aceptable. La siguiente tabla define los factores de análisis y la descripción para cada nivel:

Tabla 1. Descripción de los parámetros para el cálculo del NPR. [10]

	<b>Severidad (S)</b>	<b>Probabilidad (P)</b>	<b>Detectabilidad (D)</b>
<b>1</b>	Insignificante, no hay impacto sobre el sujeto de protección	Muy Baja	Muy alta, detección inmediata luego de la ocurrencia.
<b>2</b>	Menor, bajo impacto sobre el sujeto de protección.	Baja	Alta, detección inmediata en el proceso definido.
<b>3</b>	Considerable, el sujeto de protección está en riesgo	Moderada, puede ocurrir	Moderada, detección durante el proceso definido.
<b>4</b>	Relevante, sujeto de protección se encuentra en alto riesgo	Alta	Baja, detección indirecta en el proceso definido.
<b>5</b>	Mayor, impactos en el objeto de protección.	Muy alta	Muy baja, no se puede detectar en el proceso definido.

## 2.2. Comparación monografías USP y EP.

Como parte del proceso de homologación se realizó una revisión bibliográfica de la materia prima a homologar, donde se realizó una tabla comparativa con la especificación actual, el certificado de análisis (CoA) de la materia prima del fabricante actual y del anterior, además de una comparación con los parámetros que pide evaluar la farmacopea europea. De esta forma, se obtuvo una visión clara de los parámetros que comparten las monografías y si la documentación emitida por los fabricantes cumple con los mismos. Posteriormente, se creó una especificación provisional bajo la monografía EP para la nueva materia prima a homologar, de forma que se pueda garantizar la calidad de la misma.

### 2.3. Caracterización fisicoquímica del aceite de girasol.

Una vez realizado el análisis de riesgo, como parte del proceso de homologación y de acuerdo al procedimiento interno de la empresa PROC-000524, y la guía SUPAC [1], se determinó que se debía realizar análisis a 3 lotes de materia prima del nuevo fabricante al 100% . Para esto, se detallan diferentes metodologías referentes a composición, identificación y análisis como solubilidad, índice de acidez, saponificación, peróxidos, composición de ácidos grasos, entre otros. Uno de los desafíos cuando se analiza un excipiente sin calificar es que no todos los análisis se pueden realizar internamente, sino que algunos de ellos se enviaron a externalizar en otro laboratorio en México.

A continuación se detallan las metodologías a seguir para los análisis anteriormente descritos:

Tabla 2. Metodología análisis fisicoquímicos para el aceite de girasol [11].

<b>Análisis</b>	<b>Metodología</b>	<b>Laboratorio</b>
Apariencia de la solución	EP 11.5	Interno
Solubilidad	EP 11.5	Interno
Identificación de aceites grasos mediante cromatografía de capa fina	EP 11.5 Método A (2.3.2 )	Externo
Impurezas alcalinas	EP 11.5 (2.4.19 )	Interno
Índice de refracción	EP 11.5	Interno
Densidad específica	EP 11.5	Interno
Índice de acidez	EP 11.5 (2.5.1 )	Interno
Composición de ácidos grasos	EP 11.5 Método A (2.4.22)	Externo
Material insaponificable	EP 11.5 (2.5.7 )	Interno
Peróxidos	EP 11.5 Método A (2.5.5)	Externo
Humedad	EP 11.5 (2.5.32 )	Interno

**2.3.1. Identificación de aceites grasos por cromatografía en capa fina (TLC) (Ph. Eur. Método A 2.3.2).**

Para el proceso de cromatografía en capa fina se realizó la preparación de las soluciones de prueba y referencia. Para la solución de prueba, se disolvió aproximadamente 20 mg (equivalente a 1 gota) de aceite de girasol en 3 mL de cloruro de metileno. De manera similar, para la solución de referencia, se disolvió aproximadamente 20 mg (1 gota) de aceite de maíz en 3 mL de cloruro de metileno.

La cromatografía se realizó sobre una lámina recubierta con un gel de sílice octadecilsilfílico adecuado para cromatografía de capa fina de alto rendimiento, que sirvió como fase estacionaria. La fase móvil se compuso de dos partes: fase móvil A, que fue éter, y fase móvil B, una mezcla de cloruro de metileno, ácido acético glacial y acetona en proporciones de 20:40:50 (V/V/V).

Para la aplicación de la muestra, se utilizó un volumen de 1  $\mu$ L de cada solución (de prueba y referencia). El desarrollo de la cromatografía se llevó a cabo en dos etapas: primero, se desarrolló con fase móvil A sobre un recorrido de 0,5 cm, repitiendo esta etapa dos veces. Luego, se desarrolló con fase móvil B sobre un recorrido de 8 cm, también repitiendo el proceso dos veces.

Después del desarrollo, la placa se dejó secar al aire. Para la detección de los componentes separados, se roció la placa con una solución de ácido fosfomolibdico en etanol (100 g/L). Posteriormente, se calentó la placa a 120 °C durante unos 3 minutos y se examinó a la luz del día para observar las marcas correspondientes a las diferentes sustancias presentes en la muestra.

De esta forma, para la identificación de aceite de girasol por TLC, el cromatograma obtenido debe mostrar típicamente manchas comparables a las de la Figura 1 correspondiente.

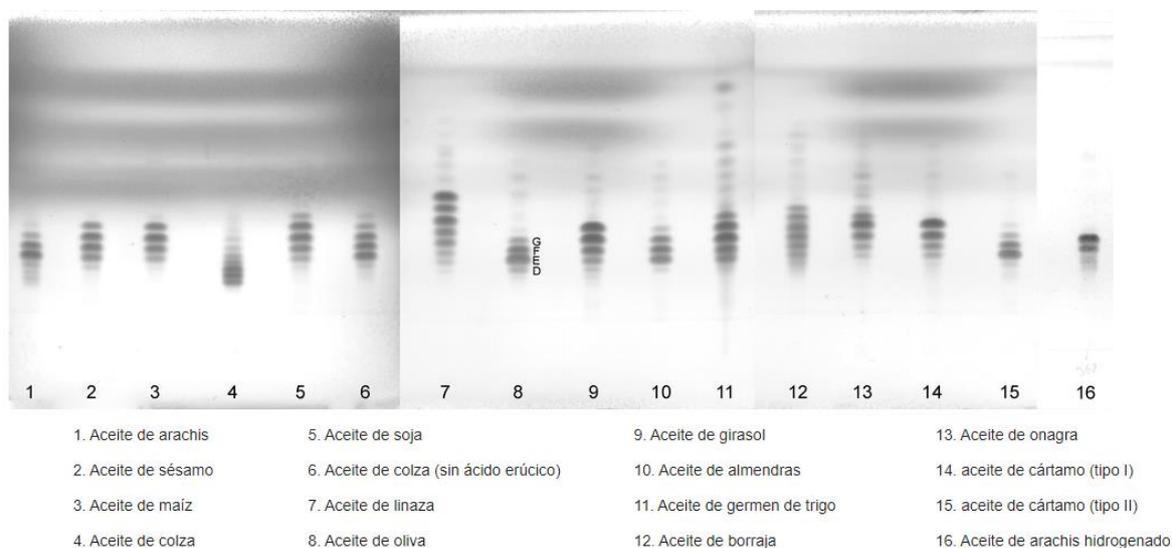


Fig 1. Cromatograma de referencia para aceites.

Donde, la interpretación de los resultados en cromatografía de capa fina (TLC) se basó principalmente en la comparación de las posiciones y el número de manchas que aparecen en la placa, donde cada tipo de componente en el aceite de girasol (triglicéridos, ácidos grasos saturados, insaturados, etc.) se distribuye a lo largo de la misma, siendo que se los identifica en base al recorrido realizado por el compuesto.

### 2.3.2. Composición de los ácidos grasos por cromatografía de gases (Ph. Eur.

#### Método A 2.4.22).

##### Método A

Este método no es aplicable a los aceites que contienen glicéridos de ácidos grasos con un grupo epoxi-, hidroepoxi-, hidroperoxi-, ciclopropilo o ciclopropenilo, ni a los que contienen una gran proporción de ácidos grasos de longitud de cadena inferior a 8 átomos de carbono ni a aceites con un índice de acidez superior a 2,0.

Análisis cualitativo.

Se utilizó el procedimiento de normalización de áreas de los picos, en el que la suma de las áreas de los picos en el cromatograma, excepto la del disolvente, se establece en el 100 %. El contenido de un constituyente se calculó determinando el área del pico correspondiente como porcentaje de la suma de las áreas de todos los picos. No se tiene en cuenta ningún pico con una superficie inferior al 0,05% de la superficie total [11].

En ciertos casos, por ejemplo, en presencia de ácidos grasos con 12 átomos de carbono o menos, se pueden prescribir factores de corrección en la monografía individual para convertir las áreas de pico en porcentaje m/m.

### **2.3.3. Índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1).**

El índice de acidez es el número que expresa, en miligramos, la cantidad de hidróxido de potasio necesaria para neutralizar los ácidos libres presentes en la sustancia. Para medir el índice de acidez del aceite de girasol, se realizó una titulación ácido-base. Primero, se mezclaron 5-10 gramos de aceite con alcohol etílico neutralizado y unas gotas de fenolftaleína, que sirve como indicador. Luego, se titula la mezcla con una solución de hidróxido de sodio (NaOH) al 0.1 N, agregándola gota a gota hasta que la solución adquiera un color rosado estable. El índice de acidez se calcula usando el volumen de NaOH consumido en la titulación y representa la cantidad de ácidos grasos libres, lo cual indica el estado de frescura del aceite. De forma que se puede calcular mediante la ecuación (1), donde el valor no debe ser mayor a 0,5:

Ecuación 1:

$$I_A = \frac{5,611 n}{m} \quad (1)$$

Donde,

n = Cantidad en mL de titulante.

m = Cantidad en g de aceite de girasol.

#### **2.3.4. Materia insaponificable (Ph. Eur. 2.5.7).**

Se utilizaron 5 g de aceite de girasol en un matraz de 250 mL provisto de un condensador de reflujo. Se añadieron 50 mL de hidróxido de potasio alcohólico 2 M y se calentó al baño María durante 1 hora, agitando con frecuencia. Después, se enfrió a una temperatura inferior a 25 °C y se transfirió el contenido del matraz a un embudo de decantación añadiendo 100 mL de agua. Se agitó el líquido cuidadosamente con 3 cantidades, cada una de 100 mL, de éter libre de peróxido. Las capas de éter se combinaron en otro embudo de decantación que contenía 40 mL de agua, se agitó suavemente durante unos minutos, se dejó separar y se rechazó la fase acuosa.

La fase de éter se lavó con 2 cantidades, cada una de 40 mL, de agua, luego se lavó sucesivamente con 40 mL de una solución de 30 g/L de hidróxido de potasio y 40 mL de agua, repitiendo este procedimiento 3 veces. Se lavó la fase etérea varias veces, cada vez con 40 mL de agua, hasta que la fase acuosa dejó de ser alcalina con fenolftaleína. La fase etérea se transfirió a un matraz tarado, lavando el embudo de separación con éter libre de peróxido.

El éter se destiló con las precauciones adecuadas y se añadió 6 mL de acetona al residuo. Se retiró con cuidado el disolvente en una corriente de aire. Se secó hasta masa constante a 100-105 °C, se dejó enfriar en un desecador y se pesó (a en gramos).

Se disolvió el residuo en 20 mL de alcohol, previamente neutralizado con solución de fenolftaleína, y se tituló con hidróxido de sodio etanólico 0,1 M. Si el volumen de hidróxido de sodio etanólico 0,1 M utilizado es mayor de 0,2 mL, se concluye que la separación de las capas ha sido incompleta, y el residuo pesado no puede considerarse como "materia insaponificable". El resultado se calcula como % m/m, como se plantea en la ecuación (2), donde el valor no debe ser mayor a 1,5%:

Ecuación 2:

$$\text{Materia insaponificable} = \frac{100 a}{m} \times 100\% \quad (2)$$

Donde,

a = Masa residual en g después de la saponificación y separación de fases.

m = Masa total en g de muestra inicial.

Este valor indica la calidad y pureza del aceite de girasol, ya que un porcentaje elevado de materia insaponificable puede señalar la presencia de impurezas o aditivos.

### **3. RESULTADOS Y DISCUSIONES**

#### **3.1. Análisis de riesgo de la homologación del excipiente aceite de girasol.**

En este análisis de riesgo se identificaron, analizaron y evaluaron riesgos en todas las etapas del proceso de cambio. Además, se determinaron acciones de mitigación para reducir los mismos en el proceso de cambio de fabricante y el riesgo del cambio de la monografía de referencia de USP a EP de la materia prima.

Como se puede observar en el Anexo C, una vez evaluado el riesgo y con las acciones propuestas se confirma que hay bajo impacto en la generación de la especificación para la materia prima aceite de girasol referenciando la monografía EP y en el cambio de fabricante, tomando en cuenta lo siguiente:

##### **3.1.1. Selección del nuevo fabricante.**

En la selección del nuevo fabricante, para asegurar el Grado Farma del material, se comparó el CoA de la nueva materia prima con la monografía de la Farmacopea USP vigente (véase Anexo A). De esta forma, se encontró que la materia prima del nuevo fabricante se encuentra alineada con la monografía EP y reporta la mayoría de los parámetros de la monografía correspondiente a la USP vigente. Por lo tanto, se creó la especificación para el material referenciando la monografía EP, determinando que no existe impacto en la calidad.

Por otro lado, dado que el fabricante actual presenta problemas de calidad, se realizó un análisis para determinar si el producto del fabricante actual cumple con los requerimientos de la EP, teniendo

como resultado que no cumple con lo solicitado. Por consiguiente, se determinó que el fabricante actual no es apto por temas de calidad.

### **3.1.2. Índice de yodo.**

El índice de yodo es una medida del grado relativo de insaturación en los componentes del aceite, determinado por la absorción de un halógeno [12], el cual proporciona una estimación de estos factores de calidad, cuanto mayor es el valor de índice de yodo, mayor es la insaturación y mayor la susceptibilidad a la oxidación [13]. Para este caso, el índice de yodo referenciado por el fabricante actual se encuentra entre [128-148], y figura como genérico según lo reportado en la monografía USP; sin embargo, anteriormente, en los análisis realizados a diferentes lotes de aceite de girasol del antiguo fabricante, se obtuvieron valores entre [120–126], que no cumplen con la especificación USP y razón por la cual se requiere un cambio de fabricante.

Por otro lado, la monografía EP no reporta el índice de yodo dentro de las pruebas para la materia prima y el CoA del nuevo fabricante en proceso de calificación tampoco reporta este parámetro; sin embargo, al tratarse de un emoliente dentro de la formulación y representar el 5% v/v de la formulación farmacéutica, no se prevee un impacto significativo en el cambio de fabricante y actualización de especificación referenciando la monografía EP.

### **3.1.3. Liberación del producto terminado.**

El cambio de fabricante se clasifica como nivel 1 según la SUPAC debido a que no tiene un impacto alto en la calidad y desempeño de la formulación. El porcentaje del excipiente en la formulación se mantiene igual, el cual representa el 5,0% v/v de la formulación del producto y, considerando que se trata de la misma composición según lo reportado en el CoA del fabricante y lo descrito en la

monografía individual de la EP, no se prevee un impacto negativo en los resultados analíticos para liberación del producto terminado. Es necesario mencionar que se tienen controles en proceso que brindan información acerca del comportamiento del producto, y dado que sería la única variable en cuanto a cambio de fuente de excipientes, el nivel de detectabilidad es alto.

### **3.2. Resultados caracterización fisicoquímica del aceite de girasol.**

#### **3.2.1. Identificación de aceites grasos por cromatografía en capa fina (TLC) (Ph. Eur. Método A 2.3.2).**

Este análisis de identificación es un análisis cualitativo, donde se determinó que el cromatograma obtenido muestra típicamente manchas comparables con le cromatorama para la identificación de ácidos grasos para los tres lotes de aceite de girasol del nuevo fabricante. Los cromatogramas obtenidos para 3 lotes diferentes se muestrans la Figura 2.

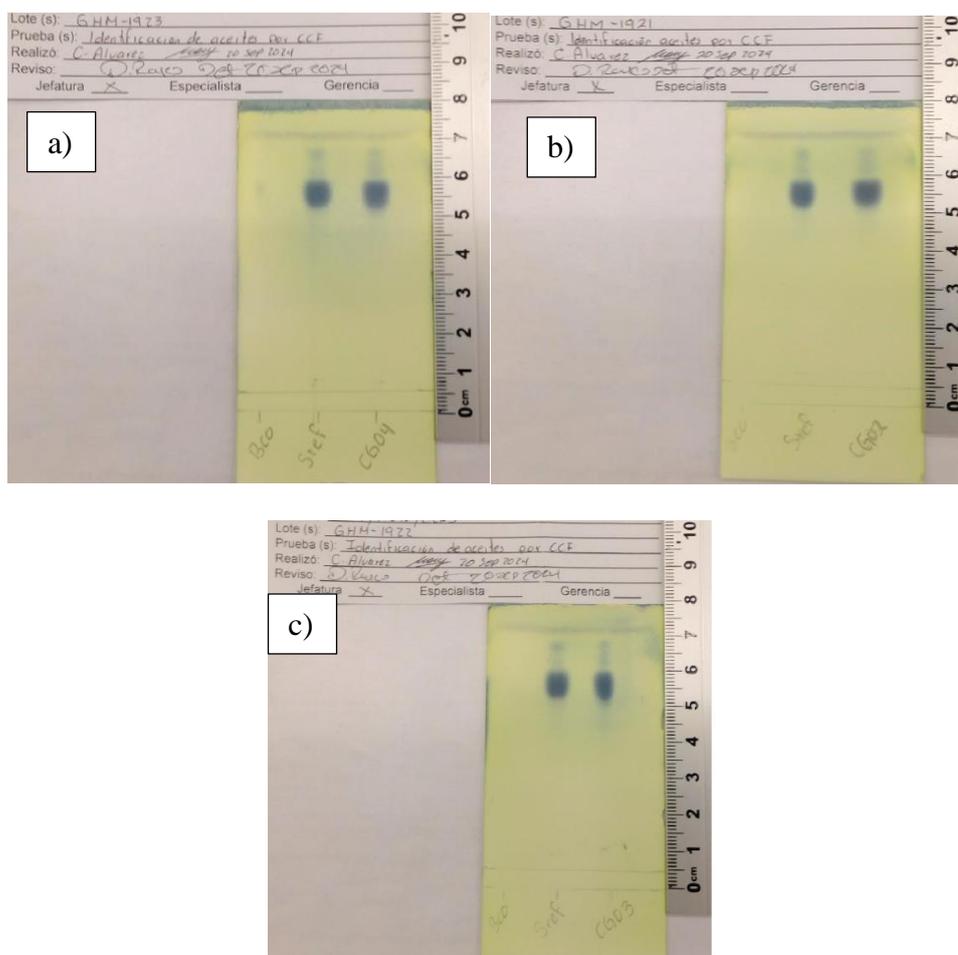


Fig 2. Cromatogramas aceite de girasol po TLC para 3 lotes a), b) y c).

Después de desarrollar la placa de TLC, se visualizaron las manchas correspondientes a los diferentes componentes del aceite de girasol. Estas manchas pueden ser visibles a simple vista, donde cada mancha representa un componente específico del aceite, como ácidos grasos, triglicéridos o fosfolípidos [14].

Las posiciones de las manchas en la placa (Figura 2) se compararon con un cromatograma de referencia que contiene los mismos componentes conocidos (Figura 1). Esto permite identificar cada

mancha en la muestra analizada. La coincidencia en la posición y la intensidad de las manchas con las del cromatograma de referencia indica que los componentes presentes en el aceite de girasol son los esperados y están en las proporciones correctas [15].

La presencia de todas las manchas esperadas y la ausencia de manchas adicionales o inesperadas indican que el aceite de girasol cumple con los estándares de calidad. Si el cromatograma muestra manchas adicionales, podría indicar la presencia de impurezas o contaminantes [16]. Aunque el análisis TLC es principalmente cualitativo, la intensidad de las manchas puede proporcionar una estimación relativa de la concentración de cada componente. Comparar la intensidad de las manchas con las del cromatograma de referencia puede ayudar a evaluar si las concentraciones de los componentes están dentro de los límites aceptables [17].

En conclusión, el aceite de girasol cumple con el cromatograma de referencia, lo que significa que los ácidos grasos y otros componentes están presentes en las proporciones correctas y que no hay contaminantes significativos. Esto asegura que el aceite es de alta calidad y adecuado para su uso en formulación farmacéutica.

### **3.2.2. Composición de los ácidos grasos por cromatografía de gases (Ph. Eur. 2.4.22).**

Mediante en el método A se obtuvieron los cromatogramas para los 3 lotes de aceite de girasol del nuevo fabricante, mostrados en las figuras 5 y 6.

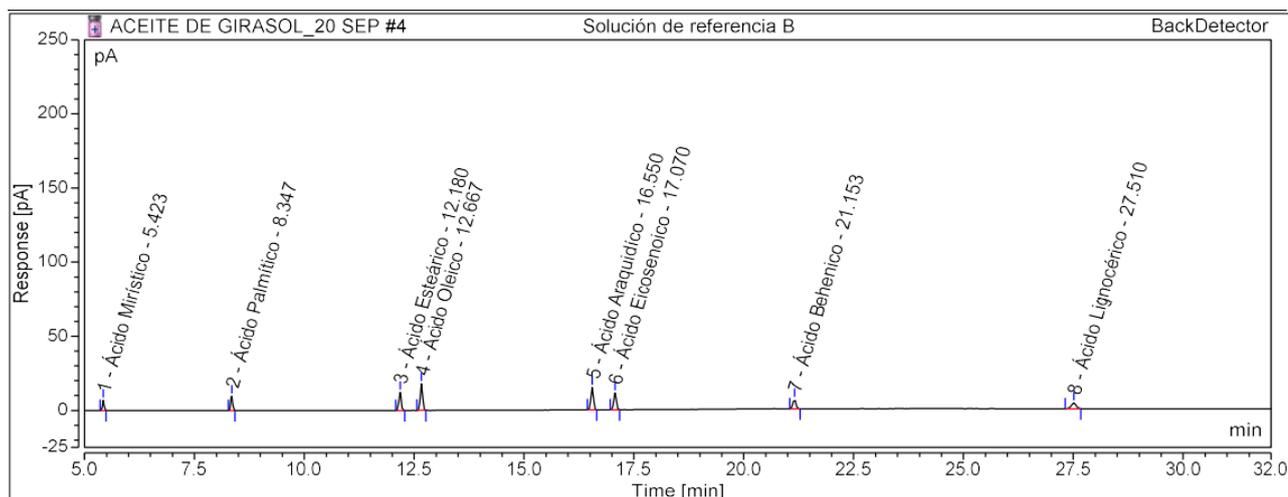


Fig 3. Cromatograma de ácidos grasos de aceite de girasol nuevo fabricante con solución de referencia B.

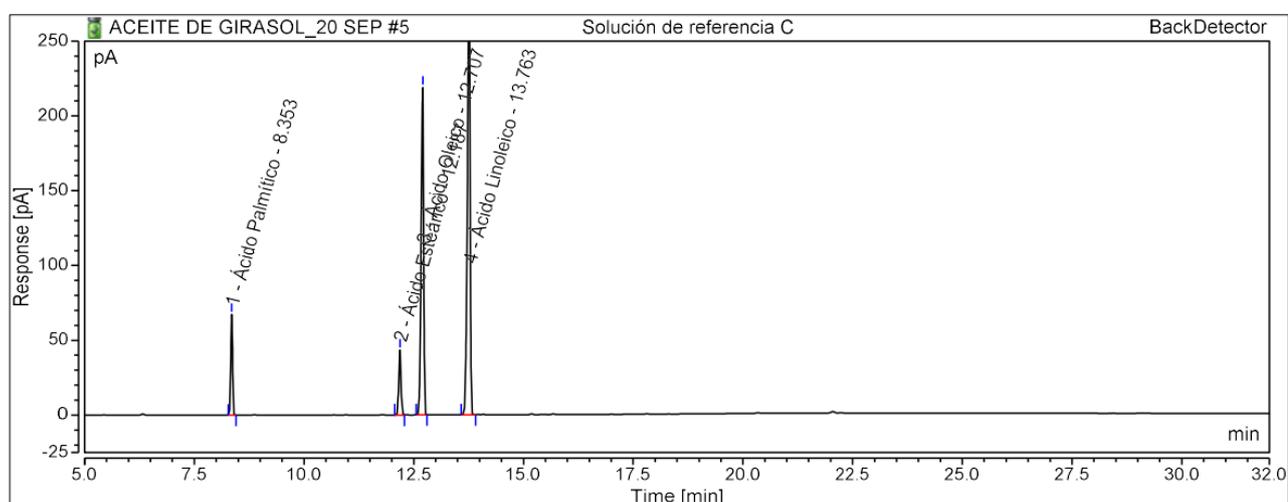


Fig 4. Cromatograma de ácidos grasos de aceite de girasol nuevo fabricante con solución de referencia C.

Como se observa en la figuras 3 y 4, se obtuvieron picos en el cromatograma que corresponden a los diferentes ácidos grasos presentes en el aceite de girasol. Cada pico representa un ácido graso específico, identificado por su tiempo de retención en la columna cromatográfica [18].

La comparación de los tiempos de retención de los picos obtenidos con los de estándares conocidos permite identificar los ácidos grasos presentes en la muestra. En el caso del aceite de girasol, los

ácidos grasos más comunes son el ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico y ácido linoleico [19].

La cuantificación de los ácidos grasos se realizó midiendo el área bajo cada pico en el cromatograma, comparar estas áreas con las de los estándares permite determinar la concentración de cada ácido graso en la muestra. En este análisis, se obtuvo que la composición de ácidos grasos en el aceite de girasol es la siguiente: ácido palmítico 6,7%, ácido esteárico 3,7%, ácido oleico 31,7% y ácido linoleico 54,9%.

La presencia de estos ácidos grasos en las proporciones esperadas indica que el aceite de girasol cumple con los estándares de calidad [18]. El ácido palmítico y el ácido esteárico son ácidos grasos saturados, mientras que el ácido oleico es monoinsaturado y el ácido linoleico es poliinsaturado [20]. Determinando que el aceite de girasol del nuevo fabricante cumple de forma satisfactoria con el análisis de composición de ácidos grasos por cromatografía de gases.

### **3.2.3. Índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1).**

El índice de acidez, con un valor promedio obtenido de 0,2% indica que cumple dado que el límite máximo permitido es de 0,5%. El índice de acidez mide la cantidad de ácidos grasos libres presentes en el aceite, lo cual es un indicador de la calidad y el grado de descomposición del aceite [21]. Un valor bajo de acidez sugiere que el aceite de girasol es de alta calidad y ha sido bien manejado y almacenado, sin sufrir una degradación significativa [22].

Un índice de acidez bajo también indica que el aceite tiene una menor cantidad de ácidos grasos libres, lo cual es deseable porque estos ácidos pueden afectar negativamente el sabor y la estabilidad

del aceite [16]. Además, un bajo índice de acidez implica que el aceite es menos propenso a la oxidación y rancidez, lo que prolonga su vida útil [21].

En la formulación de una crema tópica, un bajo índice de acidez es crucial. Los ácidos grasos libres pueden causar irritación en la piel, especialmente en productos destinados a pieles sensibles. Un aceite con un índice de acidez bajo asegura que la crema será más suave en contacto con la piel y menos propensa a causar irritaciones [22]. Además, la estabilidad del aceite contribuye a la estabilidad general de la crema, evitando que se degrade rápidamente y manteniendo su eficacia y seguridad durante más tiempo [23].

#### **3.2.4. Materia insaponificable (Ph. Eur. 2.5.7).**

El análisis de contenido de materia insaponificable en el aceite de girasol arrojó un valor de 0,7%, el cual se encuentra significativamente por debajo del límite máximo permitido de 1,5% establecido por las normativas internacionales. La materia insaponificable está compuesta por sustancias que no participan en el proceso de saponificación, tales como esteroides, hidrocarburos, alcoholes y pigmentos naturales [24]. Estos componentes, aunque presentes en pequeñas cantidades, son indicadores clave de la calidad y pureza del aceite.

Un bajo porcentaje de materia insaponificable, como el 0,7% obtenido en este análisis, es un parámetro que evidencia la alta calidad del aceite de girasol. Dicho resultado implica una menor presencia de impurezas y garantiza que el producto final mantiene características favorables, tales como una mayor estabilidad química y una capacidad adecuada para formar emulsiones homogéneas y estables. Asimismo, la reducción en la concentración de materia insaponificable contribuye a

preservar las propiedades organolépticas y oxidativas del aceite, aspectos esenciales para su uso tanto en la industria farmacéutica [25].

En el contexto específico de la formulación de productos cosméticos tópicos, el contenido de materia insaponificable adquiere una relevancia particular. Un aceite con un bajo porcentaje de estos compuestos, como es el caso del 0,7% reportado, permite obtener cremas con una textura homogénea y suave, así como una mayor estabilidad frente a la separación de fases o la descomposición a lo largo del tiempo [26].

Con estos análisis es posible determinar si la materia prima a calificar cumple con los estándares de calidad y puede ser apta para la producción del producto terminado. A continuación, en la Tabla 4 se observa una tabla resumen de los resultados obtenidos:

Tabla 3. Resultados análisis aceite de girasol conforme a especificación provisional.

<b>Parámetro</b>	<b>Ensayo</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>	<b>Laboratorio</b>
<b>Apariencia</b>	Líquido transparente de color amarillo claro	Cumple	Cumple	Quito Site
<b>Solubilidad</b>	Petróleo	Cumple	Cumple	
	Agua	Cumple	Cumple	
	Etanol 96%	Cumple	Cumple	
<b>Identificación</b>	Ácidos grasos	Cumple	Cumple	Externo
<b>Pruebas específicas</b>	Índice de acidez	Máx 0,5	0,2	Quito Site
	Índice de peróxidos	Máx 10,0	1,5	
	Material insaponificable	Máx 1,5%	0,70%	

	Impurezas alcalinas	Cumple	Cumple	
	Determinación de agua	Máx 0,1%	0,01%	
<b>Composición de ácidos grasos</b>	Ácido Palmítico	[4,0-9,0]%	6,7%	Externo
	Ácido Esteárico	[1,0-7,0]%	3,7%	
	Ácido Oleico	[14,0-40,0]%	31,7%	
	Ácido Linoleico	[48,0-74,0]%	54,9%	

Con base en los resultados, se determinó que la materia prima del nuevo fabricante cumple con todos los estándares de calidad que pide la Farmacopea Europea, esto quiere decir que el aceite de girasol puede ser utilizado como excipiente en la formulación de la crema tópica, actuando como emoliente en la formulación.

Por otro lado, cumplir con estos estándares también respalda la calidad del aceite en términos de rendimiento y eficacia. En el ámbito farmacéutico, por ejemplo, un aceite que cumpla con las normativas de la farmacopea será adecuado para su uso en formulaciones de medicamentos, cremas o ungüentos, ya que se asegura su compatibilidad con otros ingredientes activos, sin riesgos de interacciones negativas o alteraciones químicas que puedan afectar la eficacia del producto [8].

### **3.3. Análisis factibilidad galénica.**

Debido a que los resultados fisicoquímicos de la nueva materia prima resultaron favorables, se puede determinar que es utilizable en la formulación del producto final, el laboratorio Grünenthal Quito Site cuenta con el equipamiento requerido para llevar a cabo la manufactura del proceso a escala industrial, además de contar con instalaciones de equipamiento analítico para los análisis en el

producto terminado. Siendo que el proceso de manufactura consta de una operación unitaria (mezclado), este proceso se divide en tres etapas principales, como se muestra en la Figura 5.

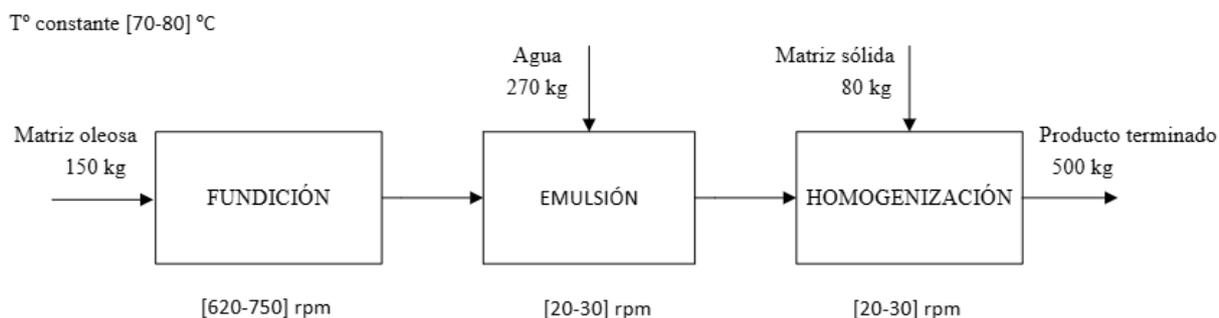


Fig 5. Diagrama de bloque del proceso de manufactura de crema tópica.

El aceite de girasol se incorpora en la primera etapa del proceso, es decir, en la fundición. En esta etapa, la estabilidad del aceite de girasol frente a altas temperaturas es un aspecto crítico. Este proceso consiste en calentar el aceite de girasol hasta una temperatura adecuada para su mezcla con otros componentes oleicos sin que se degraden sus propiedades. Por lo tanto, el rango de temperatura se mantiene constante durante todo el proceso entre 70 y 80°C, lo que permite su mezcla con otros componentes oleicos al disminuir su viscosidad [27].

En la emulsión, los resultados fisicoquímicos del aceite de girasol tienen un papel relevante, dado que una emulsión es una mezcla estable de dos fases no miscibles, como el aceite y el agua. Para que esta mezcla sea estable y homogénea, el aceite debe tener un contenido adecuado de materia insaponificable y un índice de acidez bajo, lo que reduce el riesgo de que las impurezas interfieran en la estabilidad de la emulsión. La compatibilidad del aceite con agentes emulsionantes es esencial para que se formen gotas finas y estables de aceite en agua, que no se separen con el tiempo [28].

Esto es importante en productos farmacéuticos, donde se busca una emulsión uniforme que mantenga su textura y eficacia a lo largo del tiempo.

Finalmente, en la homogenización, se añaden los compuestos sólidos que terminan por darle la textura a la crema. Esta operación aplica fuerzas mecánicas para reducir el tamaño de las gotas de aceite dentro de una emulsión, creando una distribución uniforme que da lugar a una textura consistente en el producto [29]. Un aceite que cumple con los parámetros de calidad tendrá una viscosidad y estabilidad adecuadas para soportar el proceso de homogenización sin separarse o degradarse. Esto permite una homogenización más eficiente, asegurando que el producto final tenga un tamaño de partícula reducido y una estructura homogénea que resista la separación de fases [30].

En conjunto, los resultados indican que el aceite de girasol se mantendrá estable, no reaccionará de manera inesperada y permitirá una fabricación más eficiente y de mayor calidad en las operaciones de fundición, emulsión y homogenización. Estos parámetros de calidad aseguran que el aceite conservará sus características funcionales y contribuirá a la uniformidad y estabilidad del producto final.

Sin embargo, una forma de asegurar la calidad del mismo a lo largo del tiempo es sometiendo el producto final a análisis de estabilidad. Los análisis de estabilidad acelerada son pruebas diseñadas para evaluar cómo un producto mantiene sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas y sensoriales durante un período de tiempo bajo condiciones de almacenamiento específicas [31]. Estos estudios son esenciales para garantizar que el producto seguirá siendo seguro, eficaz y de alta calidad durante toda su vida útil.

Durante el análisis de estabilidad acelerada, el producto se somete a condiciones controladas de temperatura, humedad y luz similares a las que experimentará en el almacenamiento cotidiano. Se toman muestras periódicamente (generalmente a intervalos de 3, 6, 12 meses, etc.) para evaluar cambios en parámetros como el color, olor, pH, contenido de principios activos, viscosidad, posibles contaminantes y crecimiento microbiano [1]. Estos parámetros se miden y comparan con los estándares iniciales del producto para determinar si sigue cumpliendo con los requisitos de calidad y seguridad establecidos .

El propósito de los estudios de estabilidad es también determinar la fecha de caducidad o vida útil del producto, que es el tiempo durante el cual este conserva sus propiedades dentro de límites aceptables. Estos análisis son particularmente importantes en productos farmacéuticos, donde cualquier cambio en la composición o actividad de los ingredientes puede impactar en su efectividad o seguridad [22].

#### 4. CONCLUSIONES

Los problemas de calidad identificados con el fabricante actual de aceite de girasol en Grünenthal Quito Site, especialmente el incumplimiento de parámetros críticos como el índice de yodo, evidenciaron la necesidad de homologar un nuevo proveedor que cumpla con los estándares establecidos. Este proyecto permitió evaluar la factibilidad técnica y regulatoria del cambio de fabricante, asegurando la continuidad de la calidad y el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado.

El análisis realizado confirmó que el aceite de girasol del nuevo fabricante cumple con los estándares de calidad definidos por la Farmacopea Europea (EP). Su idoneidad como excipiente emoliente en la formulación de una crema tópica fue corroborada mediante pruebas de caracterización fisicoquímica realizadas en tres lotes consecutivos, demostrando compatibilidad con otros ingredientes activos, estabilidad química y ausencia de riesgos significativos de interacciones o alteraciones que pudieran comprometer la eficacia del producto. Asimismo, este aceite facilita procesos de fabricación eficientes y consistentes, como la fundición, emulsión y homogenización, contribuyendo a la uniformidad y estabilidad del producto final.

El análisis de riesgos realizado determinó que el cambio de monografía (de USP a EP) y la homologación del nuevo fabricante representan un nivel de cambio bajo, con un impacto mínimo en la calidad del producto final. En este sentido, se concluye que el cambio es factible y alineado con las normativas actuales de calidad y buenas prácticas de manufactura (GMP).

No obstante, se recomienda complementar esta calificación con estudios de estabilidad acelerada en el producto terminado. Estas pruebas permitirían evaluar la conservación de las propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y sensoriales bajo condiciones controladas durante un período

prolongado. Aunque estos estudios no son indispensables para la liberación inicial del producto, proporcionarán información adicional sobre su desempeño a largo plazo, fortaleciendo su perfil de calidad y seguridad.

En conclusión, los resultados del proyecto respaldan la calificación del nuevo fabricante de aceite de girasol y su incorporación en formulaciones farmacéuticas, garantizando productos seguros, eficaces y de alta calidad que cumplen con las exigencias regulatorias y las expectativas de los usuarios finales.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] S. Pund, M. Dhande, S. Jayatpal, A. Tupe, S. Deore, and H. Tare, “Scale-up and postapproval changes (SUPAC) guidelines for industry: A comprehensive review,” *Multidisciplinary Reviews*, vol. 7, p. 2024071, Jan. 2024, doi: 10.31893/multirev.2024071.
- [2] A. Wixmerten *et al.*, “Good Manufacturing Practice–compliant change of raw material in the manufacturing process of a clinically used advanced therapy medicinal product—a comparability study,” *Cytotherapy*, vol. 25, no. 5, pp. 548–558, May 2023, doi: 10.1016/J.JCYT.2023.01.003.
- [3] “Grünenthal Company History.”
- [4] V. Salib, “Regulación Internacional Medicamentos: Comparación entre la FDA y la EMA (Medicines: A Comparison of the FDA and EMA).” [Online]. Available: <https://pharmanewsintel.com/features/regulating-and-authorizing-medicines-a-comparison-of-the-fda-and->
- [5] “Contrapartes internacionales English (/about-fda/cvm-offices/international-counterparts).” [Online]. Available: <https://www.fda.gov/about-fda/cvm-offices/contrapartes-internacionales>
- [6] “Medicamentos-biologicos-presente-y-futuro-de-la-terapeutica”.
- [7] “ARCSA,” ARCSA. Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria, Ecuador. [controlsanitario.gob.ec](http://www.controlsanitario.gob.ec). [En línea] [Citado el: 19 de Enero de 2016.] <http://www.controlsanitario.gob.ec/inscripcion-de-registro-sanitario-de-medicamentosbiologicos/>.
- [8] J. M. A.-H. 4, A. M. M. de R.-C. 4 Beatriz Ramos-Martínez<sup>1 4</sup>, “La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral,” vol. 44, no. 1, Jul. 2020.

- [9] N. Abhinaya *et al.*, “A Research on effective Management of Manufacturing defects to avoid Product Recalls: A Challenge to Pharmaceutical Industry,” *Res J Pharm Technol*, vol. 12, no. 12, p. 6124, 2019, doi: 10.5958/0974-360X.2019.01064.3.
- [10] W. Gilchrist, “Modelling Failure Modes and Effects Analysis,” *International Journal of Quality & Reliability Management*, vol. 10, no. 5, May 1993, doi: 10.1108/02656719310040105.
- [11] “Monografía aceite de girasol”.
- [12] S. Muniategui, P. Paseiro, and J. Simal, “Medida del grado de insaturación de aceites y grasas comestibles por espectroscopia infrarroja y su relación con el índice de yodo,” *Grasas y Aceites*, vol. 43, no. 1, pp. 1–5, Feb. 1992, doi: 10.3989/gya.1992.v43.i1.1188.
- [13] B. Saad, W. T. Wai, and B. P. Lim, “Comparative Study on Oxidative Decomposition Behavior of Vegetable Oils and Its Correlation with Iodine Value Using Thermogravimetric Analysis,” *J Oleo Sci*, vol. 57, no. 4, pp. 257–261, 2008, doi: 10.5650/jos.57.257.
- [14] O. Ernesto *et al.*, “Aplicación de Metodos Cromatograficos en el estudio de la Composición Química del Aceite de Girasol Ozonizado "OLEOZON ®",” 2005.
- [15] A. A. Bele, A. Khale, M. Archana, and A. Bele, “AN OVERVIEW ON THIN LAYER CHROMATOGRAPHY,” *IJPSR*, vol. 2, no. 2, pp. 256–267, 2011, [Online]. Available: [www.ijpsr.com](http://www.ijpsr.com)
- [16] 0000-0003-3435-3763Gabriela Guerra-Collazoa, 0000-0002-1457-9717Manuel Eduardo Cordero-Hernández, 0000-0002-7980-2764Cheila Cabrera-Pérez, 0000-0003-3253-4632Eliet Veliz-Lorenzo, 0000-0002-1043-5505Lidia Asela Fernández García, 0000-0001-9106-9502Dania Hakim-Rodríguez \*, “OBTAINING AND CHARACTERIZING OZONATED SUNFLOWER AND OLIVE OIL,” *Scielo*, vol. 53, no. 2, Jul. 2022.
- [17] A. Zeb and M. Murkovic, “High-performance thin-layer chromatographic method for monitoring the thermal degradation of  $\beta$ -carotene in sunflower oil,” *Journal of Planar*

*Chromatography – Modern TLC*, vol. 23, no. 1, pp. 35–39, Feb. 2010, doi:

10.1556/JPC.23.2010.1.6.

- [18] L. Mondello *et al.*, “Evaluation of fast gas chromatography and gas chromatography–mass spectrometry in the analysis of lipids,” *J Chromatogr A*, vol. 1035, no. 2, pp. 237–247, May 2004, doi: 10.1016/j.chroma.2004.02.058.
- [19] K. D. Petersen, K. K. Kleeberg, G. Jahreis, and J. Fritsche, “Assessment of the oxidative stability of conventional and high-oleic sunflower oil by means of solid-phase microextraction-gas chromatography,” *Int J Food Sci Nutr*, vol. 63, no. 2, pp. 160–169, Mar. 2012, doi: 10.3109/09637486.2011.609158.
- [20] B. Reiter and E. Lorbeer, “Analysis of the wax ester fraction of olive oil and sunflower oil by gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry,” *J Am Oil Chem Soc*, vol. 78, no. 9, pp. 881–888, Sep. 2001, doi: 10.1007/s11746-001-0359-z.
- [21] *Food Lipids*. CRC Press, 2002. doi: 10.1201/9780203908815.
- [22] V. Soni, V. Pandey, S. Asati, and R. K. Tekade, “Impact of Pharmaceutical Product Quality on Clinical Efficacy,” *Dosage Form Design Considerations: Volume I*, pp. 731–771, Jul. 2018, doi: 10.1016/B978-0-12-814423-7.00021-6.
- [23] P. J. Gallegos-Infante, N. Rocha-Guzmán, R. González-Laredo, and F. S. Zuno-Floriano Vidaña Martínez, “Caracterización de dos variedades de girasol con potencial para la producción de aceite extraídos con hexano e isopropanol.”
- [24] L. Alejandra and M. Contreras, “Contribución al desarrollo de una formulación tópica a base de panela con posible actividad cicatrizante,” 2023.
- [25] “Sustancias ricas en productos insaponificables y métodos de uso de las mismas”.
- [26] “Selected Evidence-Based Health Benefits of Topically Applied Sunflower Oil,” *Applied Science Reports*, vol. 10, no. 1, Apr. 2015, doi: 10.15192/pscp.asr.2015.10.1.4549.

- [27] M. L. Laz Mero, M. A. Tuárez Párraga, and R. A. Córdova Mosquera, “Estabilidad oxidativa del aceite de girasol en diferentes condiciones de almacenamiento,” *La Técnica: Revista de las Agrociencias*. e-ISSN 2477-8982, vol. 11, no. 2, pp. 92–99, Jul. 2021, doi: 10.33936/la\_tecnica.v0i26.4108.
- [28] C. Yan *et al.*, “Fabrication and characterization of sunflower oil-in-water emulsions stabilized with sunflower stem pith cellulose nanofibril,” *Int J Biol Macromol*, vol. 224, pp. 919–926, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.177.
- [29] Barkat Ali Khan, “Basics of pharmaceutical emulsions: A review,” *Afr J Pharm Pharmacol*, vol. 5, no. 25, Dec. 2011, doi: 10.5897/AJPP11.698.
- [30] J. Kluge, G. Muhrer, and M. Mazzotti, “High pressure homogenization of pharmaceutical solids,” *J Supercrit Fluids*, vol. 66, pp. 380–388, Jun. 2012, doi: 10.1016/j.supflu.2012.01.009.
- [31] “Stability Testing of Pharmaceutical Products,” *J Appl Pharm Sci*, 2021, doi: 10.7324/JAPS.2012.2322.

## 6. ANEXOS:

## 6.1. ANEXO A. Comparación de USP vs CoA antiguo fabricante vs CoA nuevo fabricante.

Parameters	USP41-NF36	CoA antiguo fabricante	CoA nuevo fabricante
Appearance	clear, light-yellow liquid.	clear, light-yellow liquid.	No reporta
Solubility	Oil at a boiling point between 40°C and 60°C: Miscible Water: practically insoluble Alcohol: practically insoluble	practically insoluble in water and in ethanol (96 percent), miscible with light petroleum (bp: 40-60 °C).	No reporta
Identification	<p><b>A. IDENTITY BY FATTY ACID COMPOSITION</b></p> <p>Analysis: Proceed as directed in the test for <i>Fats and Fixed Oils, Fatty Acid Composition &lt;401&gt;</i>.</p> <p>Acceptance criteria: It meets the composition profile of fatty acids in <i>Table 2</i>.</p> <p><b>• B. IDENTITY BY TRIGLYCERIDE PROFILE</b></p> <p>Analysis: Perform this test for generic oil only. Proceed as directed in <i>Identification of Fixed Oils by Thin-Layer Chromatography</i> á202ñ.</p>	<p>To pass test</p> <p>To pass test</p>	No reporta, ver composición

	Acceptance criteria: It meets the requirements in the chapter.		
<b>Alkaline impurities</b>	NMT 0.1 mL of 0.01 N hydrochloric acid is required.	No more than 2,5 mL	EP
<b>Refractive Index</b>	1,472 – 1,474 a 25°C	1,472 – 1,474	Ca. 1,474 a 20°C
<b>Specific gravity</b>	0,914 – 0,924 a 20°C	0,914 – 0,924	Ca. 0,921 a 20°C
<b>Acid Value</b>	NMT 2.5 mL of 0.020 N sodium hydroxide is required for neutralization.	To pass test	Máx. 0,5 mg KOH/g
<b>Parameters</b>	<b>USP41-NF36</b>	<b>CoA antiguo fabricante</b>	<b>CoA nuevo fabricante</b>
<b>Fast and Fixed Oils Fatty acid Composition</b>	C16: 0 Ácido Palmítico C18: 0 Ácido Esterárico C18: 1 Ácido Oleico C18: 2 Ácido Linoleico	To pass test	C16: 0 Ácido Palmítico %: 4,0 – 9,0 C18: 0 Ácido Esterárico%: 1,0 – 7,0 C18: 1 Ácido Oleico%: 14,0 – 40,0 C18: 2 Ácido Linoleico%: 48,0 – 74,0
<b>Iodine Value</b>	Acceptance criteria Generic oil: 128–148 Mid-oleic oil: 98–118 High-oleic oil: 78–98	128-148	No reporta

<b>Unsaponifiable matter</b>	NMT 1.0%	Not more than 1,0%	Máx. 1,5 % (m/m)
<b>Limit of peroxide</b>	NMT 10.0 mEq/kg	Not more than 10,0 mEq/kg	Máx. 10,0 meq O <sub>2</sub> /kg
<b>Water determination</b>	NMT 0.1%	Not more than 0,1%	Máx. 0,1%

# Postapproval Changes to Drug Substances Guidance for Industry

*Additional copies are available from:*  
*Office of Communications, Division of Drug Information*  
*Center for Drug Evaluation and Research*  
*Food and Drug Administration*  
*10001 New Hampshire Ave., Hillendale Bldg., 4<sup>th</sup> Floor*  
*Silver Spring, MD 20993-0002*  
*Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353*  
*Email: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)*

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>  
*and/or*

*Office of Communication, Outreach and Development*  
*Center for Biologics Evaluation and Research*  
*Food and Drug Administration*  
*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128*  
*Silver Spring, MD 20993-0002*  
*Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010*  
*Email: [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)*

<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>  
*and/or*

*Policy and Regulations Staff, HFV-6*  
*Center for Veterinary Medicine*  
*Food and Drug Administration*  
*7519 Standish Place, Rockville, MD 20855*

<https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>

**U.S. Department of Health and Human Services**  
**Food and Drug Administration**  
**Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**  
**Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**  
**Center for Veterinary Medicine (CVM)**

**September 2018**  
**Pharmaceutical Quality/CMC**

*Contains Nonbinding Recommendations*

*Draft — Not for Implementation*

501 **V. TYPES OF CHANGES AND DOCUMENTATION**

502

503 The discussion of the change being reported should be accompanied by (1) a risk assessment for  
504 FDA review (see section III, General Considerations) and (2) recommended documentation as  
505 outlined in sections VI–XI below. These sections contain general recommendations for the types  
506 of data that should be submitted to support a proposed change in facility, scale, and equipment;  
507 specification; manufacturing process; starting materials and container closure system as well as  
508 general recommendations to consider when making multiple changes.

509

510 The amount of data submitted to justify a change and the type of reporting category chosen  
511 should be fully supported by the outcome of the risk assessment. The risk assessment need not be  
512 a lengthy, complex document but should show how the risk was evaluated and explain how the  
513 accompanying data demonstrate the risk was addressed or mitigated to support the selected  
514 reporting category.

515

516 Recommended drug substance documentation should be submitted as an amendment to the  
517 referenced master file, or in the drug substance section (3.2.S) in a supplement to the approved  
518 application when no master file is referenced. Recommended drug product documentation should  
519 be submitted as an annual report or supplement to the approved application depending on the risk  
520 associated with the change. For more information on reporting categories, see section XII.

521

522

523 **VI. FACILITY, SCALE, AND EQUIPMENT CHANGES**

524

525 The manufacturing facility, scale, and equipment changes discussed in this section do not include  
526 modifications to the synthetic pathway (i.e., the same starting materials, intermediates, and  
527 unfinished drug substances are involved with only minor variations in solvents and reagents).  
528 Adjustments in process parameters should be limited to those needed to accommodate new  
529 equipment.

530

531 **A. Facility Changes**

532

533 Facility changes involve changes in location of the site of manufacture of intermediates  
534 (including the final intermediate) and unfinished and final drug substances for both company-  
535 owned and contract manufacturing facilities. FDA must be notified when a drug substance  
536 manufacturer uses a manufacturing facility that differs from that which is specified in the  
537 approved application.<sup>27,28</sup> The new facility, which may be in the same or different campus,  
538 should have similar environmental controls (e.g., temperature, humidity, cross contamination) as  
539 the previous facility. The applicant or DMF holder is responsible for ensuring that any new  
540 manufacturing facility is operating in accordance with CGMP regulations. Some types of facility  
541 changes include, but are not limited to:

542

<sup>27</sup> See 21 CFR 314.70(a) and 514.8(b)(1).

<sup>28</sup> If this change also includes a withdrawal of a facility, the Agency should be notified which facilities are being withdrawn in the submission, and which existing or new facility will take over the withdrawn facility's operations.

*Contains Nonbinding Recommendations*

*Draft — Not for Implementation*

- 758           ○ Replacing an existing analytical procedure with a new procedure.  
759
- 760           ○ Revising specifications associated with changes in supplier/grade of reagents or  
761           solvents, including the use of recycled solvents.  
762
- 763   Some specification changes would not be expected to affect the quality of downstream  
764   intermediates or the drug substance and therefore no evaluation of equivalence would be needed.  
765   Examples include the following:  
766
- 767           • Elimination of redundant testing (e.g., deletion of a boiling point test for a solvent if a  
768           chromatographic assay test is routinely performed).  
769
  - 770           • Elimination of testing that is no longer required (e.g., testing for an impurity that is no  
771           longer present because of a change in the supplier of a starting material).  
772
  - 773           • Minor specification changes (e.g., change in the concentration of a reagent that would  
774           subsequently be diluted before use).  
775
- 776   The common factor in these three examples is that the ability to assess the chemical purity of the  
777   material is not adversely affected by the change and therefore evaluation is not needed.  
778
- 779           **B.    Specification Changes to Drug Substances**  
780
- 781   Specification changes to the drug substance or unfinished drug substance, including additions,  
782   deletions, or changes to analytical procedures, are covered in this section.  
783
- 784   When a USP monograph becomes available or is updated, the drug substance's specifications  
785   should be updated to comply with the compendial standards as appropriate. Deleting an existing  
786   test or changing from the routine test to a skip test should be justified. Relaxing an acceptance  
787   criterion in final drug substance specifications should be justified as appropriate. Impurities that  
788   are listed in the compendium but cannot be formed in the manufacturing process do not need to  
789   be included in the specification; however, a footnote should be added to the specification and  
790   COA of the final drug substance that states that the impurity cannot be formed. If compendial  
791   impurities are controlled upstream or as unknown impurities in the drug substance, a footnote  
792   should also be added to the specification and COA of the final drug substance.  
793
- 794           **C.    Recommended Documentation for the Drug Substance in a Master File or an  
795           Approved Application**  
796
- 797           1.    *Documentation for Specification Changes to Raw Materials and Intermediates*  
798
- 799   For specification changes involving raw materials and intermediates, submissions to master files  
800   or to the drug substance section of approved applications should include the following  
801   documentation:  
802
- 803           • A description of and rationale for the proposed change.

*Contains Nonbinding Recommendations*

*Draft — Not for Implementation*

- 804
- 805 • A brief description of new or revised analytical procedures and method
- 806 validation/verification, as appropriate.
- 807
- 808 • An updated COA with the revised specification for raw materials or intermediates.
- 809
- 810 • Evaluation of the impurity profile (for intermediates or drug substance) and physical
- 811 properties (for drug substance), including:
- 812
- 813 ○ A report on the evaluation of changes in impurities with a description of the new or
- 814 revised analytical procedures, with appropriate method validation/verification.
- 815
- 816 ○ COAs for the three pilot or commercial scale batches made using the material with
- 817 the revised specification, historical data for comparison, and a description of the
- 818 source of the historical data.
- 819
- 820 ○ Data to justify changes in intermediate specifications or to illustrate when
- 821 manufacturing steps have been shown to remove or reduce the level of impurities to a
- 822 specified level. In this case, spike/purge study data should be submitted. The
- 823 additional data that should be submitted will depend on the individual case. Contact
- 824 the regulatory project manager or regulatory business project manager assigned to the
- 825 application for guidance.
- 826
- 827 ○ Rationale for not providing an evaluation of intermediate or drug substance
- 828 equivalence, if appropriate.
- 829
- 830 If impurity equivalence is demonstrated in an intermediate or in the drug substance, the
- 831 submission should also include a commitment to put, at a minimum, the first commercial-scale
- 832 batch of drug substance into the stability program.
- 833
- 834 If impurity equivalence is not demonstrated in an intermediate or at the drug substance, the
- 835 submission should also include 3 months of accelerated and 3 months of long-term stability data
- 836 from three batches. A commitment to continue the stability study through the retest/expiry date
- 837 of the drug substance should also be included.
- 838

2. *Documentation for Specification Changes to Drug Substances*

840

841 For specification changes involving drug substances, submissions to master files and the drug

842 substance section of approved applications should include the following documentation:

843

- 844 • A description of and rationale for the proposed specification change.
- 845
- 846 • A brief description of new or revised analytical procedures and method
- 847 validation/verification package, as appropriate.
- 848

*Contains Nonbinding Recommendations*

*Draft — Not for Implementation*

- 849           ○ If the original analytical procedures are changed to compendial methods for assay  
850           and/or related substances, the method verification for the compendial methods should  
851           be provided. If an impurity is included in the original specification but not in the  
852           compendial impurity profile, it should be demonstrated that this impurity is controlled  
853           appropriately. A method validation report showing that the analytical procedure is  
854           appropriate for the noncompendial impurity should be provided.  
855
- 856           ○ If in-house methods are used for assay and/or related substances, method equivalency  
857           should be established between the in-house and compendial methods. All  
858           compendial-specified impurities should be included in the method equivalency study  
859           or justify its exclusion, if appropriate.  
860
- 861           • If a test is deleted or changed from a routine test to a skip test, the rationale for the  
862           proposed change, historical data, and a description of the source of the historical data.  
863
- 864           • An updated COA with a revised drug substance specification.  
865
- 866           • Justification for new or revised acceptance criteria with supporting data.  
867
- 868           • Evaluation of physical properties, if appropriate.  
869
- 870           • If such changes involve stability-indicating tests or methods, stability data using the new  
871           specification to support the retest/expiry period of the drug substance.  
872

**D. Recommended Documentation for the Drug Product in an Approved Application**

876 This information would be submitted by the applicant only if the specification change requires  
877 the submission of a supplement or inclusion in an annual report.

878           1. *Documentation for Specification Changes to Raw Materials and Intermediates*  
879

880 For specification changes involving raw materials and intermediates, submissions for  
881 applications should include the following documentation:  
882

- 883
- 884           • A general description of the specification change.
  - 885
  - 886           • The drug substance manufacturer's COA for the drug substance made with the  
887           intermediate that was manufactured in accordance with the proposed specification  
888           change, if available.  
889

890           2. *Documentation for Specification Changes to Drug Substances*  
891

892 For specification changes involving drug substances, submissions for applications should include  
893 the following documentation:  
894

*Contains Nonbinding Recommendations*

*Draft — Not for Implementation*

- 895     • A description of the specification changes.  
896  
897     • The drug substance manufacturer's COA for the drug substance tested according to the  
898       proposed specification changes.  
899  
900     • An updated COA from the drug product manufacturer for the drug substance using the  
901       revised specification.  
902  
903     • Method description and transfer report for a drug substance manufacturer's analytical  
904       procedure adopted by the drug product manufacturer.  
905  
906     • The updated drug product specification and COAs, if the new or revised drug substance  
907       acceptance criteria impacts the drug product specification.  
908  
909

**VIII. MANUFACTURING PROCESS CHANGES**

910  
911  
912     This category encompasses a wide range of process-related changes, such as a change in the  
913     route of synthesis or an addition of a reprocessing procedure. Changes to the manufacturing  
914     process at or after the final solution step are considered to have a high potential to adversely  
915     affect the impurity profile and physical properties of the drug substance.  
916

917     New specifications may be needed when new solvents, reagents, starting materials, or  
918     intermediates are involved in a change to the manufacturing process. (See also section VII).  
919     When the process changes involve concurrent facility, scale, or equipment changes (e.g.,  
920     changing the method of isolating the drug substance from filtration to centrifugation, changing  
921     from tray to fluid bed drying), the changes are considered a multiple change (see section XI).  
922

**A. Changes That Do Not Involve the Route of Synthesis**

923  
924  
925     Examples include the following types of changes that might be made in one or more steps of the  
926     synthetic procedure, in purification processes, or in reprocessing operations:  
927

- 928     • Changes in unit operations (e.g., addition, deletion, change in the order, or repetition of  
929       an existing unit operation on a routine basis).  
930  
931     • Addition or deletion of raw materials (e.g., solvents, reagents) or ancillary materials (e.g.,  
932       resins, processing aids).  
933  
934     • Changes in solvent composition (other than for an analytical procedure, which is covered  
935       in section VII, Specification Changes).  
936  
937     • Changes to process parameters (e.g., temperature, pH, reagent stoichiometry, time). See  
938       section VI for changes to operating conditions that are scale or equipment related.  
939

Validation necessarily includes process qualification (the qualification of materials, equipment, systems, buildings, and personnel), but it also includes the control of the entire processes for repeated batches or runs.

### III. COMPONENTS AND COMPOSITION

This section of the guidance focuses on changes in excipients in the drug product. Changes in the amount of drug substance are not addressed by this guidance. Changes in components or composition that have the effect of adding a new excipient or deleting an excipient are defined at Level 3 (defined below), except as described below.

#### A. Level 1 Changes

##### 1. Definition of Level

Level 1 changes are those that are unlikely to have any detectable impact on formulation quality and performance.

Examples:

- a. Deletion or partial deletion of an ingredient intended to affect the color or flavor of the drug product; or change in the ingredient of the printing ink to another approved ingredient.
- b. Changes in excipients, expressed as percentage (w/w) of total formulation, less than or equal to the following percent ranges:

**6.3. ANEXO C: CERTIFICADOS DE ANÁLISIS NUEVO FABRICANTE ACEITE  
DE GIRASOL**

**CERTIFICADO DE ANÁLISIS  
ACEITE DE GIRASOL REFINADO PH. EUR.**

<b>Muestra N° GHM-1921</b>	<b>Artículo N° 3045</b>
<b>Fecha de fabricación: 13-05-2024</b>	

<b>PARÁMETROS</b>	<b>UNIDADES</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADOS</b>
Densidad	20°C	ca. 0.921	ca. 0.921
Índice de refracción	20°C	ca. 1.474	ca. 1.474
Índice de acidez	mg KOH/g	Máx. 0.5	0.14
Índice de peróxidos	meqO <sub>2</sub> /kg	Máx. 10.0	< 5.0
Insaponificable	% (m/m)	Máx. 1.5	< 1.5
Impurezas alcalinas	--	Ph. Eur.	Cumple
Contenido en agua	%	Máx. 0,1	Cumple

**COMPOSICIÓN DE ÁCIDOS GRASOS**

<b>PARÁMETROS</b>	<b>UNIDADES</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADOS</b>
C 16 : 0 Ácido Palmítico	%	4.0 – 9.0	6.53
C 18 : 0 Ácido Esteárico	%	1.0 – 7.0	3.56
C 18 : 1 Ácido Oleico	%	14.0 – 40.0	32.07
C 18 : 2 Ácido Linoleico	%	48.0 – 74.0	55.60

**Cumple con los parámetros de la Edición vigente de Farmacopea Europea Ph. Eur.**

# CERTIFICADO DE ANÁLISIS

## ACEITE DE GIRASOL REFINADO PH. EUR.

<b>Muestra N° GHM-1922</b>	<b>Artículo N° 3045</b>
<b>Fecha de fabricación: 23-05-2024</b>	

PARÁMETROS	UNIDADES	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Densidad	20°C	ca. 0.921	ca. 0.921
Índice de refracción	20°C	ca. 1.474	ca. 1.474
Índice de acidez	mg KOH/g	Máx. 0.5	0.14
Índice de peróxidos	meqO <sub>2</sub> /kg	Máx. 10.0	< 5.0
Insaponificable	% (m/m)	Máx. 1.5	< 1.5
Impurezas alcalinas	--	Ph. Eur.	Cumple
Contenido en agua	%	Máx. 0,1	Cumple

### COMPOSICIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

PARÁMETROS	UNIDADES	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
C 16 : 0 Ácido Palmítico	%	4.0 – 9.0	6.53
C 18 : 0 Ácido Estéarico	%	1.0 – 7.0	3.54
C 18 : 1 Ácido Oleico	%	14.0 – 40.0	33.37
C 18 : 2 Ácido Linoleico	%	48.0 – 74.0	54.29

<b>Cumple con los parámetros de la Edición vigente de Farmacopea Europea Ph. Eur.</b>
---

# CERTIFICADO DE ANÁLISIS

## ACEITE DE GIRASOL REFINADO PH. EUR.

<b>Muestra N° GHM-1923</b>	<b>Artículo N° 3045</b>
<b>Fecha de fabricación: 23-05-2024</b>	

PARÁMETROS	UNIDADES	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Densidad	20°C	ca. 0.921	ca. 0.921
Índice de refracción	20°C	ca. 1.474	ca. 1.474
Índice de acidez	mg KOH/g	Máx. 0.5	0.13
Índice de peróxidos	meqO <sub>2</sub> /kg	Máx. 10.0	< 5.0
Insaponificable	% (m/m)	Máx. 1.5	< 1.5
Impurezas alcalinas	--	Ph. Eur.	Cumple
Contenido en agua	%	Máx. 0,1	Cumple

### COMPOSICIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

PARÁMETROS	UNIDADES	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
C 16 : 0 Ácido Palmítico	%	4.0 – 9.0	6.65
C 18 : 0 Ácido Estearico	%	1.0 – 7.0	3.56
C 18 : 1 Ácido Oleico	%	14.0 – 40.0	34.25
C 18 : 2 Ácido Linoleico	%	48.0 – 74.0	53.81

**Cumple con los parámetros de la Edición vigente de Farmacopea Europea Ph. Eur.**

#### **6.4. ANEXO D: ANÁLISIS DE RIESGO CAMBIO DE FABRICANTE ACEITE DE GIRASOL**

#ID	Función / Proceso	Posible falla	Posible causa de fallo	Efecto de fallo (Daño)	Evaluación				Mecanismo de detección	Acciones Propuestas	Re-Evaluación				Declaración de Aceptación
					GxP/EHS/negocio	Severidad (S)	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)			NPR = S x P x D	Severidad (S')	Probabilidad (P')	Detectabilidad (D')	
	¿Qué función o proceso está bajo análisis?	¿Qué puede fallar en esta función o proceso?  * Si hay más de un posible fallo en el mismo proceso, describa en líneas separadas	¿Cuáles son las causas y / o factor contribuyente para cada fallo?	¿Qué efectos son o pueden ser generados por el fallo?						¿Cuáles son los controles existentes para evitar y detectar la ocurrencia de fallo?	¿Cuáles son las acciones que pueden reducir / eliminar la ocurrencia o aumentar la detección de fallos?				

1.	Especificación vigente de la materia prima	El Aceite de girasol no cumple los criterios de calidad internos, valores fuera de especificación durante el análisis de la materia prima	La especificación vigente de la materia prima referencia la monografía de la USP (Sunflower oil) e incluye el parámetro de índice de yodo, el cual no es necesario testear según la EP	Rechazo de la calificación del material	GMP/Negocio	3	2	2	12	Revisión del Certificado de Análisis de la materia prima del nuevo fabricante, según PROC-000520 “Proceso de calificación (homologación) de API - Excipientes y Material de Envase Empaque”	Comparar el CoA de Gustav Heess y Penta International Corporation con la especificación y farmacopea vigentes, tanto en USP como en EP  Generación de especificación según monografía de la EP en lugar de USP  Generación de especificación de planta según monografía de la EP en lugar de USP.	3	2	1	6	Riesgo controlado
----	--	---	--	---	-------------	---	---	---	----	---	---	---	---	---	---	-------------------

2.	Selección del nuevo fabricante de Aceite de Girasol	<p>El Aceite de Girasol no cumple los criterios de calidad internos, valores fuera de especificación durante el análisis de la materia prima.</p> <p>La evaluación del costo del cambio de fabricante es desfavorable.</p>	Posibles cambios en el proceso de manufactura de la materia prima del nuevo fabricante	No se realiza el cambio de fabricante y se genera reproceso hasta buscar otro fabricante	GMP/Negocio	3	2	2	12	<p>Revisión del Certificado de Análisis de la materia prima del nuevo fabricante, según PROC-000520 “Proceso de calificación (homologación) de API - Excipientes y Material de Envase Empaque”</p>	<p>Comparar el CoA de Gustav Heess y Penta International Corporation con la especificación y farmacopea vigentes, tanto en USP como en EP</p> <p>Generación de especificación provisional según monografía de la EP en lugar de USP</p> <p>Consultar a supply sobre evaluación de costo de cambio de fabricante.</p>	3	2	1	6	Riesgo controlado
----	---	--	--	--	-------------	---	---	---	----	--	--	---	---	---	---	-------------------

											Generación de especificación de planta según monografía de la EP en lugar de USP.					
3.	Selección del nivel de cambio para la homologación	Procesos innecesarios o faltantes para sustentar el tipo de cambio de excipiente	No se realiza una revisión bibliográfica adecuada para categorizar el cambio	Proceso de homologación incompleto	GMP/Negocio	4	2	2	16	Realizar el proceso de homologación de material según PROC-000520 "Proceso de	Identificar la función y el impacto del Aceite de Girasol en el producto final para poder categorizar el nivel de cambio de	4	1	1	4	Riesgo aceptado

	Función / Proceso	Posible falla	Posible causa de fallo	Efecto de fallo (Daño)	Evaluación					Mecanismo de detección	Acciones Propuestas	Re-Evaluación				
					GxP/EHS/negocio	Severidad (S)	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)	$NPR = S \times P \times D$			Severidad (S')	Probabilidad (P')	Detectabilidad (D')	$NPR' = S' \times P' \times D'$	
#ID	¿Qué función o proceso está bajo análisis?	¿Qué puede fallar en esta función o proceso? * Si hay más de un posible fallo en el mismo proceso, describa en líneas separadas	¿Cuáles son las causas y / o factor contribuyente para cada fallo?	¿Qué efectos son o pueden ser generados por el fallo?						¿Cuáles son los controles existentes para evitar y detectar la ocurrencia de fallo?	¿Cuáles son las acciones que pueden reducir / eliminar la ocurrencia o aumentar la detección de fallos?					Declaración de Aceptación
										calificación (homologación) de API - Excipientes y Material de Envase Empaque"	acuerdo con la norma SUPAC.					

4.	Ingreso a planta del Aceite de Girasol del nuevo fabricante Gustav Heess	La materia prima no tiene trazabilidad para continuar el flujo de ingreso	No se ha asignado un código para la nueva materia prima	Retraso en el inicio del flujo de ingreso de la materia prima a planta	GMP	3	2	2	12	Para la recepción en bodega se requiere que la materia prima de nuevo fabricante tenga un código que la identifique, según PROC-000520 “Proceso de calificación (homologación) de API - Excipientes y Material de Envase Empaque”	Creación de código en SAP y BOM alterno  Abrir control de cambios para el excipiente del nuevo fabricante	3	1	1	3	Riesgo controlado
----	--	---	---	--	-----	---	---	---	----	---	---	---	---	---	---	-------------------

#ID	Función / Proceso	Posible falla	Posible causa de fallo	Efecto de falla (Daño)	Evaluación				Mecanismo de detección	Acciones Propuestas	Re-Evaluación				Declaración de Aceptación	
					GxP/EHS/negocio	Severidad (S)	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)			NPR = S x P x D	Severidad (S')	Probabilidad (P')	Detectabilidad (D')		NPR' = S' x P' x D'
	¿Qué función o proceso está bajo análisis?	¿Qué puede fallar en esta función o proceso? * Si hay más de un posible fallo en el mismo proceso, describa en líneas separadas	¿Cuáles son las causas y / o factor contribuyente para cada fallo?	¿Qué efectos son o pueden ser generados por el fallo?					¿Cuáles son los controles existentes para evitar y detectar la ocurrencia de fallo?	¿Cuáles son las acciones que pueden reducir / eliminar la ocurrencia o aumentar la detección de fallos?						
5.	Aprobación del Aceite de Girasol del fabricante Gustav Heess	No se puede liberar la materia prima para su uso en la fabricación	No hay especificación que detalle los parámetros, métodos y criterios para la aprobación de la materia prima	Retraso en el proceso de homologación	GMP/ Negocio	4	2	2	16	Homologación de acuerdo con PROC-000520 “Proceso de calificación (homologación) de API - Excipientes y Material de	Generación de especificación provisional según monografía de la EP en lugar de USP. Generación de especificación de planta según	4	1	1	4	Riesgo aceptado

#ID	Función / Proceso	Posible falla	Posible causa de fallo	Efecto de falla (Daño)	Evaluación					Mecanismo de detección	Acciones Propuestas	Re-Evaluación				Declaración de Aceptación
					GxP/EHS/negocio	Severidad (S)	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)	NPR = S x P x D			Severidad (S')	Probabilidad (P')	Detectabilidad (D')	NPR' = S' x P' x D'	
	¿Qué función o proceso está bajo análisis?	¿Qué puede fallar en esta función o proceso?  * Si hay más de un posible fallo en el mismo proceso, describa en líneas separadas	¿Cuáles son las causas y / o factor contribuyente para cada fallo?	¿Qué efectos son o pueden ser generados por el fallo?						¿Cuáles son los controles existentes para evitar y detectar la ocurrencia de fallo?	¿Cuáles son las acciones que pueden reducir / eliminar la ocurrencia o aumentar la detección de fallos?					
										Envase Empaque”	monografía de la EP en lugar de USP.					
6.	Procesos de trazabilidad en SAP	No se puede iniciar la fabricación del producto con el material en proceso de homologación	Falla en la alineación del nuevo código en SAP	Retraso en el proceso de fabricación del producto	GMP	3	2	2	12	Abrir control de cambio (MOC-2024- 0357)	Evaluación e implementación del control de cambio	3	1	1	3	Riesgo controlado

#ID	Función / Proceso	Posible falla	Posible causa de fallo	Efecto de falla (Daño)	Evaluación					Mecanismo de detección	Acciones Propuestas	Re-Evaluación				Declaración de Aceptación
					GxP/EHS/negocio	Severidad (S)	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)	NPR = S x P x D			Severidad (S')	Probabilidad (P')	Detectabilidad (D')	NPR' = S' x P' x D'	
	¿Qué función o proceso está bajo análisis?	¿Qué puede fallar en esta función o proceso? * Si hay más de un posible fallo en el mismo proceso, describa en líneas separadas	¿Cuáles son las causas y / o factor contribuyente para cada fallo?	¿Qué efectos son o pueden ser generados por el fallo?						¿Cuáles son los controles existentes para evitar y detectar la ocurrencia de fallo?	¿Cuáles son las acciones que pueden reducir / eliminar la ocurrencia o aumentar la detección de fallos?					
7.	Calificación del fabricante Gustav Heess y del material	El fabricante no cumple los atributos de calidad requeridos  La materia prima no cumple con los estándares de calidad requeridos	Posibles cambios en el proceso de manufactura de la materia prima del nuevo fabricante	Retraso en la disponibilidad del material	GMP	4	2	2	16	PROC-000520  “Proceso de calificación (homologación) de API - Excipientes y Material de Envase Empaque”	Calificar al fabricante  Realizar los análisis al 100% de 3 lotes de acuerdo con la especificación para calificar el material	4	2	1	8	Riesgo aceptado

#ID	Función / Proceso	Posible falla	Posible causa de fallo	Efecto de falla (Daño)	Evaluación					Mecanismo de detección	Acciones Propuestas	Re-Evaluación				Declaración de Aceptación
					GxP/EHS/negocio	Severidad (S)	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)	NPR = S x P x D			Severidad (S')	Probabilidad (P')	Detectabilidad (D')	NPR' = S' x P' x D'	
	¿Qué función o proceso está bajo análisis?	¿Qué puede fallar en esta función o proceso?  * Si hay más de un posible fallo en el mismo proceso, describa en líneas separadas	¿Cuáles son las causas y / o factor contribuyente para cada fallo?	¿Qué efectos son o pueden ser generados por el fallo?						¿Cuáles son los controles existentes para evitar y detectar la ocurrencia de fallo?	¿Cuáles son las acciones que pueden reducir / eliminar la ocurrencia o aumentar la detección de fallos?					
8.	Entrega de producto para venta	No cumplimiento de los parámetros analizados para el producto terminado  Retraso en la fabricación del producto terminado	Materia prima de nuevo fabricante  Proceso complejo para activación de código y creación de BOM	Back order del producto	Negocio	4	3	2	24	Realizar los controles en proceso y de liberación del producto, PROC-000176  "Inspección, Arranque y Control en Línea	Fabricar el producto terminado con el Aceite de girasol de la homologación  Liberar al mercado el producto terminado con los resultados conformes en T0	4	2	2	16	Riesgo aceptado

#ID	Función / Proceso	Posible falla	Posible causa de fallo	Efecto de falla (Daño)	Evaluación					Mecanismo de detección	Acciones Propuestas	Re-Evaluación				Declaración de Aceptación
					GxP/EHS/negocio	Severidad (S)	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)	NPR = S x P x D			Severidad (S')	Probabilidad (P')	Detectabilidad (D')	NPR' = S' x P' x D'	
	¿Qué función o proceso está bajo análisis?	¿Qué puede fallar en esta función o proceso?  * Si hay más de un posible fallo en el mismo proceso, describa en líneas separadas	¿Cuáles son las causas y / o factor contribuyente para cada fallo?	¿Qué efectos son o pueden ser generados por el fallo?						¿Cuáles son los controles existentes para evitar y detectar la ocurrencia de fallo?	¿Cuáles son las acciones que pueden reducir / eliminar la ocurrencia o aumentar la detección de fallos?					
										de Procesos de Envase- Empaque”, PROC-000376  “Análisis Químico: Procedimiento para su realización”						

#ID	Función / Proceso	Posible falla	Posible causa de fallo	Efecto de fallo (Daño)	Evaluación				Mecanismo de detección	Acciones Propuestas	Re-Evaluación				Declaración de Aceptación	
					GxP/EHS/negocio	Severidad (S)	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)			NPR = S x P x D	Severidad (S')	Probabilidad (P')	Detectabilidad (D')		NPR' = S' x P' x D'
	¿Qué función o proceso está bajo análisis?	¿Qué puede fallar en esta función o proceso?  * Si hay más de un posible fallo en el mismo proceso, describa en líneas separadas	¿Cuáles son las causas y / o factor contribuyente para cada fallo?	¿Qué efectos son o pueden ser generados por el fallo?					¿Cuáles son los controles existentes para evitar y detectar la ocurrencia de fallo?	¿Cuáles son las acciones que pueden reducir / eliminar la ocurrencia o aumentar la detección de fallos?						
9.	Estabilidad del producto terminado	Cambio en los atributos de estabilidad del producto terminado	El nuevo excipiente altera la estabilidad del producto terminado	Recall	GMP/ Negocio	4	2	3	24	NA	Ingresar el producto terminado a estudio de estabilidad en condiciones aceleradas	4	2	2	16	Riesgo aceptado