

---

**ARTÍCULO ORIGINAL**  
**ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO Y LA PRODUCCIÓN****Gestión de riesgos aplicado al proceso productivo del Poliribosil-Ribitol-Fosfato en el Instituto Finlay de Vacunas**

*Risk Management Applied to the Production Process of Polyribosyl-Ribitol-Phosphate at the Finlay Institute of Vaccines*

Lisandra Fernández Mursulí<sup>1</sup>, \* <https://orcid.org/0009-0004-7954-1359>  
Yovanis Gutiérrez Quintana<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7176-9066>

<sup>1</sup> Instituto Finlay de Vacunas, Biocubafarma, La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [lifernandez@finlay.edu.cu](mailto:lifernandez@finlay.edu.cu)

**RESUMEN**

El Poliribosil-Ribitol-Fosfato (PRP), polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b, constituye el principal antígeno protector las vacunas Quimi-Hib® y Heberpenta® L. Su producción en el Instituto Finlay de Vacunas requiere procesos de síntesis y semipurificación altamente controlados para garantizar trazabilidad y seguridad. Tradicionalmente, la extracción sólido-líquido se realizó mediante el método Soxhlet, técnica de reflujo continuo con limitaciones que afectan la reproducibilidad y el cumplimiento regulatorio.

La presente investigación evalúa la transición hacia un sistema de extracción con agitación mecánica, empleando un reactor encamisado con filtración incorporada. Para sustentar el cambio se aplicaron herramientas de gestión de riesgos reconocidas por la norma ISO/IEC 31010: el diagrama de Ishikawa y el Análisis Modal de Fallos y Efectos. Los resultados mostraron que, aunque se identificaron fallos críticos, los controles efectivos permitieron clasificar el riesgo residual como aceptable, confirmando la utilidad de la gestión de riesgos en la producción de PRP procesado.

**Palabras clave:** Poliribosil-Ribitol-Fosfato; extracción sólido-líquido; gestión de riesgos.

**ABSTRACT**

Polyribosyl-Ribitol-Phosphate (PRP), the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b, constitutes the principal protective antigen in the Quimi-Hib® and Heberpenta® L vaccines. Its production at the Finlay Institute of Vaccines requires highly controlled synthesis and semi-purification processes to ensure traceability and safety. Traditionally, solid-liquid extraction has been performed using the Soxhlet

method, a continuous reflux technique with limitations that compromise reproducibility and regulatory compliance.

This study evaluates the transition to a mechanical agitation extraction system employing a jacketed reactor with integrated filtration. To support this technological shift, risk management tools recognized under ISO/IEC 31010 were applied, including the Ishikawa diagram and Failure Mode and Effects Analysis. The results demonstrate that, although critical failure modes were identified, effective controls allow the residual risk to be classified as acceptable, thereby confirming the value of risk management in the production of processed PRP.

**Keywords:** Polyribosyl-Ribitol-Phosphate solid-liquid extraction, risk management.

Recibido: (lo llena el equipo editorial)

Aceptado: (lo llena el equipo editorial)

## **Introducción**

En la producción de vacunas conjugadas resulta imprescindible garantizar la calidad y seguridad de los antígenos que sirven como base para la inmunización. El Instituto Finlay de Vacunas (IFV), centro de referencia en la biotecnología cubana, ha mantenido a lo largo de más de tres décadas un modelo de innovación que abarca desde la obtención de polisacáridos y productos por síntesis química hasta la producción a gran escala de inmunógenos, reafirmando su papel en la protección de la salud pública cubana [1]. El IFV opera bajo un modelo de plataforma de ciclo cerrado que integra todas las etapas del proceso productivo: desde la investigación básica y aplicada, hasta la producción, comercialización y seguimiento postventa, lo que asegura la calidad y seguridad de sus productos y fortalece el programa nacional de inmunización [2]. En este contexto, el IFV ha desarrollado múltiples proyectos estratégicos que han contribuido de manera decisiva al control de enfermedades prevenibles.

Entre estos proyectos se encuentra la obtención del Poliribosil Ribitol Fosfato (PRP), polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), considerado el principal antígeno protector en vacunas como Quimi-Hib® y Heberpenta® L. Estas formulaciones han constituido hitos internacionales al consolidar la protección infantil frente a infecciones invasivas causadas por este patógeno [3; 4]. En particular, Heberpenta® L combina antígenos frente a difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B y Hib, cuya seguridad y efectividad han sido demostradas en el programa nacional de inmunización [5; 6].

Dada la importancia del PRP, las etapas de síntesis y semipurificación adquieren un papel crítico, pues de su eficiencia depende la trazabilidad y seguridad del producto

final. En este contexto, el método de extracción sólido líquido empleado para semipurificar ha sido históricamente el Soxhlet, técnica clásica que utiliza un sistema de reflujo continuo en el cual un disolvente volátil pasa repetidamente a través de una muestra sólida contenida en un cartucho poroso [7]. Sin embargo, este procedimiento presenta limitaciones técnicas y operativas [8; 9], las cuales restringen su viabilidad económica e industrial y han sido ampliamente señaladas en la literatura como factores que impulsan la búsqueda de alternativas más seguras, eficientes y ambientalmente responsables [10; 11]. Estas limitaciones no solo comprometen la calidad del proceso [12], sino que también dificultan el cumplimiento de regulaciones nacionales como la Resolución 253/2021, sobre el manejo de productos químicos peligrosos, y la Resolución 94/2023, que refuerza la protección ambiental y el uso sostenible de los recursos naturales [13; 14].

La industria farmacéutica se desarrolla en entornos regulatorios cada vez más exigentes, donde la gestión de riesgos constituye un requisito esencial para garantizar la trazabilidad, calidad y seguridad de los medicamentos [15; 16]. En este sentido, para mantener la competitividad en la producción biofarmacéutica resulta imprescindible adoptar un enfoque basado en riesgos, sustentado en el conocimiento científico y alineado con estándares regulatorios preestablecidos [17].

Por tanto, para enfrentar las limitaciones del método Soxhlet, se hace necesario aplicar un enfoque de gestión de riesgos que permita identificar causas raíz y evaluar modos de fallo en el proceso de extracción [18]. Las normas internacionales ISO 9001:2015, ISO 31000:2018 y ISO/IEC 31010:2019 proporcionan principios y técnicas reconocidas para la gestión de riesgos en sistemas de calidad, entre ellas el diagrama de Ishikawa y el Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE), ampliamente utilizados en la industria farmacéutica y biotecnológica [19; 20; 21].

En este marco se evalúa un cambio tecnológico en el proceso de extracción sólido líquido aplicado a las dos etapas intermedias del proceso productivo del PRP procesado. Para ello, se emplea el diagrama de Ishikawa en el análisis del método Soxhlet, con el fin de identificar sus principales deficiencias, mientras que el AMFE se aplica al nuevo sistema de extracción sólido líquido propuesto: un proceso con agitación mecánica, utilizando un reactor encamisado con sistema de filtración incorporado en la descarga. Estas herramientas permiten estructurar el diagnóstico de vulnerabilidades y priorizar acciones de mejora.

## **Métodos**

El estudio se concentra en dos etapas críticas de la síntesis del PRP procesado, donde se generan productos crudos que requieren semipurificación mediante extracción sólido-líquido. El primero corresponde al disacárido desacetilado (Triol) crudo, el cual se obtiene acompañado de impurezas de diferente polaridad. Estas impurezas afectan la calidad intermedia del producto y hacen necesaria su separación para garantizar la trazabilidad en etapas posteriores. El segundo producto es el disacárido dibencilado crudo, caracterizado por la presencia de una mezcla compleja de subproductos. La coexistencia de estas impurezas incrementa la heterogeneidad de la mezcla y obliga

a aplicar un proceso de semipurificación previo, con el propósito de reducir su complejidad y facilitar la eficiencia de las etapas cromatográficas posteriores.

La evaluación del método de extracción sólido-líquido mediante Soxhlet surgió de la necesidad de fortalecer la seguridad, la reproducibilidad y la eficiencia del proceso productivo del PRP. La experiencia acumulada evidenció limitaciones técnicas y operativas que podían comprometer la trazabilidad y el cumplimiento regulatorio, lo que motivó la conformación de un equipo multidisciplinario dedicado a aplicar herramientas de gestión de riesgos reconocidas en la norma ISO 31010.

A partir de este contexto, se desarrolló el presente estudio, enfocado en dos etapas críticas de semipurificación, con el propósito de sustentar técnicamente la transición hacia un sistema más seguro y eficiente. El análisis permitió identificar vulnerabilidades y proponer controles efectivos, orientando la mejora continua del proceso y garantizando la calidad del producto final.

Para asegurar un diagnóstico integral, el equipo técnico multidisciplinario del IFV estuvo conformado por especialistas de aseguramiento de la calidad, control de calidad, investigaciones, desarrollo y producción. La diversidad de perfiles profesionales como es el caso de licenciados en química y farmacia, ingenieros químicos e industriales, así como técnicos en química industrial y farmacia, aportó una combinación de conocimiento normativo, experiencia operativa y capacidad analítica. Esta integración resultó esencial para identificar de manera estructurada las deficiencias del método Soxhlet y sustentar la propuesta de cambio tecnológico hacia un sistema más robusto y sostenible.

De este modo, la evaluación trascendió situaciones específicas y se concibió como un diagnóstico integral y reproducible, capaz de consolidar la seguridad, la eficiencia y la confiabilidad del proceso productivo del PRP en el IFV.

### **Metodología de diagnóstico y priorización de riesgos**

Se empleó la tormenta de ideas como técnica cualitativa inicial para la gestión de riesgos, conforme a la norma ISO/IEC 31010:2019. Su aplicación permitió reunir equipos multidisciplinarios, generar propuestas de manera libre y registrar sistemáticamente los resultados [22]. Este procedimiento, alineado con el pensamiento basado en riesgos de la ISO 9001:2015, contribuye a la sostenibilidad y resiliencia organizacional [23; 24]. A partir de esta primera etapa, se avanzó hacia el empleo del diagrama de Ishikawa, que permitió profundizar en el análisis de causas y efectos asociados a los riesgos identificados.

El diagrama de Ishikawa, o espina de pescado, organiza gráficamente las causas de un problema y facilita el análisis sistemático para orientar soluciones [25; 26]. Aplicado mediante el método de las 6M, permitió identificar con claridad los factores críticos que afectaban la productividad [27].

Posteriormente, se incorporó AMFE aplicado al reactor de vidrio enchaquetado, utilizado como herramienta de gestión de riesgos para identificar, analizar y evaluar

posibles fallos en procesos críticos. Esta técnica permitió clasificar los riesgos según su probabilidad y severidad, priorizando aquellos con mayor impacto y proponiendo estrategias de control para minimizar su ocurrencia [17; 28; 29]. En la ejecución del análisis de riesgo, el AMFE se aplicó según la metodología descrita en el Procedimiento Normalizado de Operaciones (PNO) establecido y aprobado por el Sistema de Aseguramiento de la Calidad del IFV.

Se analizó la probabilidad de cada una de las fallas identificadas con el nuevo método propuesto y se evaluó su impacto en la calidad de los productos intermedios obtenidos. Asimismo, se construyó una matriz de criticidad semicuantitativa utilizada para evaluar los riesgos identificados, en la cual se representa la relación entre la probabilidad y el impacto de cada modo de fallo, calculando el valor de riesgo ( $VR = P \times I$ ).

La matriz de riesgo se muestra en la tabla 1. Se estructuró sobre una escala de 1 a 5 para ambos parámetros. En el caso de la probabilidad (P), se definió como alta (5 puntos) cuando es muy probable que el riesgo se presente y ocurra siempre, media (3 puntos) cuando es probable que se presente en algunas ocasiones y baja (1 punto) cuando es muy poco probable y ocurre raras veces. En cuanto al impacto (I), se consideró alto (5 puntos) cuando afecta en gran medida el proceso, medio (3 puntos) cuando lo afecta en grado intermedio y bajo (1 punto) cuando la afectación es mínima. La escala de criterios para el grado de I y P de ocurrencia es totalmente arbitraria, de modo que la selección se realiza según la experiencia del investigador

**Tabla 1** - Matriz de riesgo para la evaluación de la criticidad del riesgo

Estimación del valor de riesgo (VR)		Impacto (I)		
		Bajo (1)	Medio (3)	Alto (5)
Probabilidad (P)	Baja (1)	1	3	5
	Media (3)	3	9	15
	Alta (5)	5	15	25

De esta forma se pudo estimar el VR o prioridad para cada fallo donde: Si  $VR > 9$ , entonces el riesgo es crítico, por tanto, existe una alta prioridad (A) para investigarlo y accionar sobre él inmediatamente. Si  $3 \leq VR \leq 9$ , entonces el riesgo es mayor, por tanto, existe una prioridad media (B) para accionar sobre él. Si  $VR < 3$ , entonces el riesgo es menor, por tanto, existe una prioridad baja o insignificante (C). Una vez priorizados los riesgos, se identificaron los controles asociados y su efectividad con el fin de determinar el nivel de riesgo. Para ello se consideró si no existen controles (1 punto), si existen, pero no son efectivos (2 puntos), si existen y son efectivos, pero no están documentados (3 puntos), o si los controles están documentados y son efectivos (4 puntos).

Posteriormente, el nivel de riesgo se clasificó en cuatro categorías:

- Extremo: Riesgos con priorización alta (A) y media (B), sin controles (1 punto). Riesgo no aceptable.
- Alto: Riesgos con priorización alta (A) y media (B), y controles no efectivos (2 puntos). Riesgo no aceptable.

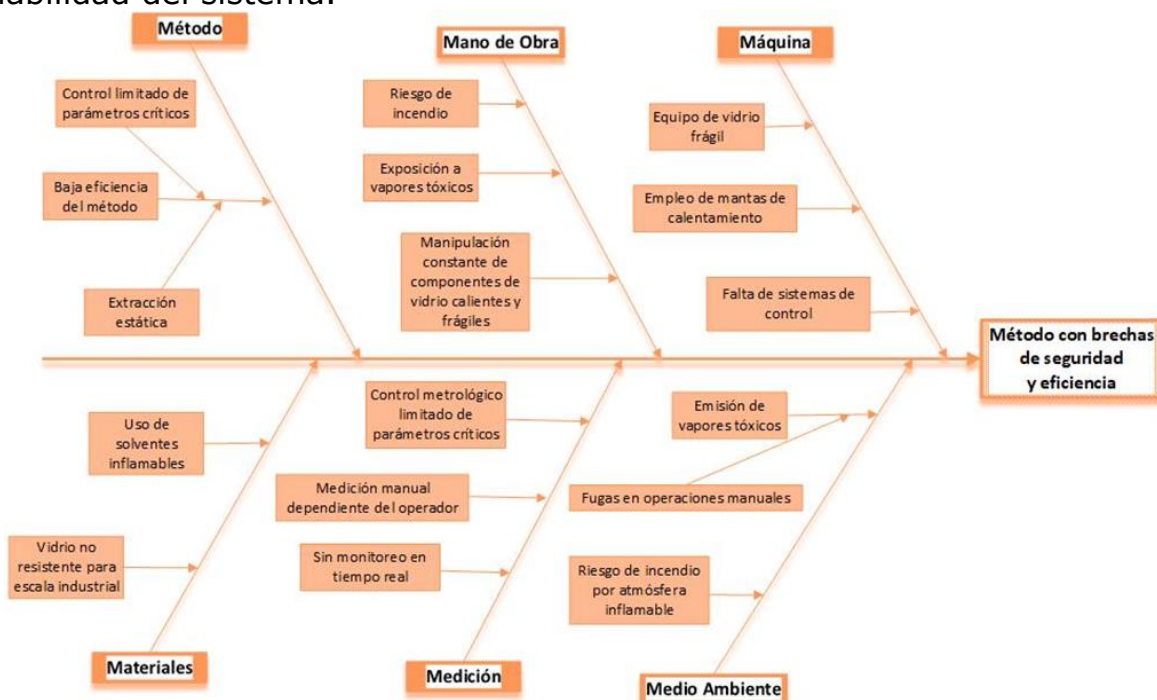
- Moderado: Riesgos con priorización alta (A) y media (B), con controles efectivos, pero no documentados (3 puntos). Riesgo aceptable.
- Bajo: Riesgos con priorización alta (A), media (B) y baja (C), con controles documentados y efectivos (4 puntos). Riesgo aceptable.

Con base en la prioridad asignada y en la verificación de los controles existentes, cada modo de fallo fue clasificado según el nivel de riesgo correspondiente y su grado de aceptación. A partir de esta evaluación se diseñó una estrategia orientada a reducir y gestionar los riesgos detectados.

Dentro del marco del Sistema de Gestión de Riesgos, los resultados obtenidos se ponen en conocimiento de las partes interesadas y se someten a un proceso de revisión continua mediante seguimientos planificados, evaluaciones periódicas y auditorías, garantizando así la mejora sistemática y el control efectivo del proceso

## Resultados

La figura 1 presenta el Diagrama de Ishikawa aplicado al método de extracción Soxhlet, utilizado para identificar las principales causas asociadas a brechas de seguridad y eficiencia en el proceso. Las causas se agrupan en seis categorías: método, mano de obra, máquina, materiales, medición y medio ambiente. Cada categoría recoge factores específicos que contribuyen al problema central, permitiendo una visualización estructurada de los elementos que inciden en la calidad y confiabilidad del sistema.



**Fig. 1** - Diagrama de Ishikawa aplicado al método Soxhlet

Los resultados del AMFE aplicado al método propuesto empelando reactor de vidrio enchaquetado se muestra en la tabla 2 donde se recoge un total de 11 modos de fallo evaluados en el reactor de filtración enchaquetado. De ellos, 7 presentan prioridad alta (A) y 4 prioridad media (B); no se identificaron riesgos con prioridad baja (C). En todos los casos se constataron controles documentados y efectivos, por lo que el nivel de riesgo residual se clasifica como aceptable.

**Tabla 2 - AMFE detallado del reactor de vidrio enchaquetado**

<b>Categoría</b>	<b>Código</b>	<b>Riesgo identificado</b>	<b>Efecto principal</b>	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>VR</b>	<b>Prioridad</b>	<b>Controles</b>	<b>Nivel de riesgo</b>
Método	M1	Fallo en la agitación mecánica	Disminución de la eficiencia de extracción	3	5	15	Alta (A)	Documentados y efectivos	Aceptable
	M2	Obstrucción del sistema de filtración	Interrupción del proceso, pérdida de muestra	3	5	15	Alta (A)	Documentados y efectivos	Aceptable
Mano de Obra	MO1	Manipulación incorrecta del sistema hermético	Riesgo de sobrepresión o fuga	3	5	15	Alta (A)	Documentados y efectivos	Aceptable
	MO2	Falta de capacitación en el uso del sistema	Errores operativos, daños al equipo	3	3	9	Media (B)	Documentados y efectivos	Aceptable
Máquina	MA1	Falla del sistema de control térmico	Desviaciones de temperatura, pérdida de trazabilidad	3	5	15	Alta (A)	Documentados y efectivos	Aceptable
	MA2	Rotura del agitador o acoplamiento mecánico	Parada del proceso, riesgo de contaminación	3	3	9	Media (B)	Documentados y efectivos	Aceptable

## GESTIÓN DE RIESGOS APLICADO AL PROCESO PRODUCTIVO DEL POLIRIBOSIL-RIBITOL-FOSFATO EN EL INSTITUTO FINLAY DE VACUNAS

Materiales	MAT1	Incompatibilidad química con ciertos disolventes	Degradación de componentes , contaminación	1	5	5	Media (B)	Documentados y efectivos	Aceptable
	MAT2	Fragilidad estructural del vidrio ante calor y presión	Fisuras o rotura del reactor; riesgo de exposición, pérdida de muestra y parada	2	5	10	Alta (A)	Documentados y efectivos	Aceptable
Medición	MED1	Falla en la sonda de temperatura	Lecturas erróneas, pérdida de control	3	4	12	Alta (A)	Documentados y efectivos	Aceptable
Medio Ambiente	MAmb1	Fuga de vapores por sellos defectuosos	Riesgo ambiental y de exposición	3	5	15	Alta (A)	Documentados y efectivos	Aceptable
	MAmb2	Acumulación de residuos líquidos en el sistema	Riesgo de derrames o contaminación cruzada	3	3	9	Media (B)	Documentados y efectivos	Aceptable

### Discusión

El análisis realizado mediante el diagrama de causa efecto (figura 1) evidenció que el método Soxhlet presenta limitaciones críticas que comprometen su eficiencia y seguridad. Se constató que la baja eficiencia del sistema Soxhlet obedece a dos factores principales: su carácter estático, que provoca una distribución no homogénea del disolvente, y el control limitado de parámetros críticos, particularmente la temperatura, restringida al punto de ebullición. Estas condiciones reducen la efectividad del proceso y dificultan su adaptación a entornos seguros. La intervención constante del operador introduce variabilidad y aumenta la exposición a vapores tóxicos e inflamables, mientras que el equipo, aunque ampliamente utilizado a escala de laboratorio, resulta inadecuado para aplicaciones industriales debido a su diseño en vidrio frágil, la dependencia de mantas de calentamiento y la ausencia de sistemas de control que garanticen trazabilidad térmica y estabilidad operativa. El uso de solventes inflamables en un sistema abierto genera emisiones peligrosas y atmósferas



explosivas, lo que convierte al riesgo de incendio en el factor más crítico y determinante para la necesidad de un cambio tecnológico. Estas deficiencias, además, dificultan el cumplimiento de regulaciones nacionales como las resoluciones 253/2021 y 93/2023 del CITMA, así como de estándares internacionales como la ISO 14001:2015 y las guías de la OMS, reforzando la urgencia de implementar una alternativa más segura y sostenible

En la aplicación del método AMFE se priorizaron 11 modos de fallo (tabla 2) y se clasificaron como riesgos aceptables. Esta distribución confirma que, aunque existen fallos críticos potenciales (principalmente asociados a agitación, control térmico, hermeticidad y fragilidad del vidrio), el sistema dispone de medidas de mitigación suficientes para operar de forma segura y trazable en contexto industrial. La priorización alta orienta el mantenimiento preventivo, la verificación metrológica y la capacitación operativa como ejes de control continuo, mientras que las prioridades medias requieren seguimiento programado y revisión de eficacia de controles.

### **Estrategia para la implementación del cambio tecnológico**

La metodología propuesta para implementar el cambio de método de extracción sólido líquido en las etapas de semipurificación del Triol y del disacárido dibencilado se describe a continuación:

1. Presentación de la propuesta de cambio a la dirección de Aseguramiento de la Calidad en el IFV.
2. Producción de tres lotes piloto utilizando el nuevo método de extracción sólido líquido implementado.
3. Envío de muestras al área de Control de Calidad de los dos intermedios obtenidos en las etapas analizadas, correspondientes a los tres lotes piloto.
4. Ejecución de los ensayos establecidos en las especificaciones de ambos productos intermedios.
5. Entrega del informe de evaluación de cambio a la dirección de Aseguramiento de la Calidad para su evaluación.
6. Evaluación del cambio por la comisión de cambio del IFV.
7. Aprobación de los lotes de PRP por Aseguramiento de la Calidad.

### **Conclusiones**

El análisis de riesgos aplicado al cambio de método de extracción sólido líquido en el proceso productivo del PRP procesado permitió demostrar, mediante el diagrama de Ishikawa, las limitaciones críticas del Soxhlet y sustentar la necesidad de transición hacia un sistema con agitación mecánica y filtración integrada. Posteriormente, el AMFE confirmó que, aunque existen fallos potenciales en el nuevo sistema, los controles documentados y efectivos aseguran un nivel de riesgo residual aceptable, garantizando mayor seguridad, trazabilidad y cumplimiento regulatorio. Este cambio tecnológico fortalece la seguridad y eficiencia del proceso, consolidando la viabilidad industrial y la sostenibilidad en la producción de vacunas conjugadas.

## **Referencias**

1. Prensa Latina. Instituto Finlay de Vacunas, más tres décadas haciendo historia. Prensa Latina [Internet]. 2023 Dic 3 [citado 2026 Ene 28]. Disponible en: <https://www.prensa-latina.cu>
2. Instituto Finlay de Vacunas. Instituto Finlay de Vacunas. La Habana: Instituto Finlay de Vacunas; 2025. Disponible en: <https://www.finlay.edu.cu>
3. Rodríguez Pelier C, Zúñiga Rosales Y, Torres Rives B, Martínez Perera A, Cruz Albelo DM. Niveles de protección contra Haemophilus influenzae tipo b en niños, adolescentes y adultos cubanos. VaccinMonitor. 2023;32:1–14. ISSN: 1025-0298. Instituto Finlay de Vacunas (La Habana, Cuba)
4. Gilsdorf JR. Hib Vaccines: Their Impact on Haemophilus influenzae Type b Disease. J Infect Dis. 2021;224(Suppl 4):S321–S330. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa537> ISSN: 1537-6613. Oxford University Press (Oxford, United Kingdom)
5. López Ambrón L, Costafreda Blanco MA, Tuero Iglesias Á, Muzio González V, González Díaz O, Galindo Santana BM. Evidencias de seguridad de una dosis de refuerzo de Heberpenta® L a los 18 meses de edad. Cuba 2018–2019. Rev Cub Hig Epidemiol. 2025;62:e1558. ISSN: 1561-3003. Editorial Ciencias Médicas (La Habana, Cuba). Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>
6. Solidade LS, Vieira LD, Takagi M. Improving Haemophilus influenzae Type b Polysaccharide Productivity Through Continuous Culture for Pentavalent Vaccine Manufacturing. Fermentation. 2025;11(11):622. <https://doi.org/10.3390/fermentation11110622> ISSN: 2311-5637. MDPI (Basel, Switzerland)
7. Chongo Y. Extraction methods of bioactive compounds: a sustainability approach. J Food Sci Gastronomy. 2025;3(1):29–37. <https://doi:10.5281/zenodo.14610634> ISSN: 3073-1283. Publis Editorial (Publisciencia S.A.S., Portoviejo, Ecuador)
8. Cao S, Liang J, Chen M, Xu C, Wang X, Qiu L, Zhao X, Hu W. Comparative analysis of extraction technologies for plant extracts and absolutes. Front Chem. 2025;13:1536590. <https://doi:10.3389/fchem.2025.1536590> ISSN: 2296-2646. Frontiers Media S.A
9. Ramalho de Oliveira M, Herrera Cantorani JR, Pilatti LA. Sustainable extraction of bioactive compounds from food processing by-products: strategies and circular economy insights. Processes. 2025;13(11):3611. <https://doi.org/10.3390/pr13113611> ISSN: 2227-9717. MDPI (Basel, Switzerland)
10. Gligor O, Clichici S, Moldovan R, Muntean D, Vlase AM, Nadas GC, Matei IA, Filip GA, Vlase L, Crisan G. The effect of extraction methods on phytochemicals and biological activities of green coffee beans extracts. Plants. 2023;12(4):712. <https://doi:10.3390/plants12040712> ISSN: 2223-7747. MDPI (Basel, Switzerland)

11. Njewa JB, Monjerezi M, Kabanga L, Kumwenda F, Sumani J. A review on extraction, isolation, characterization of bioactive compounds obtained from agri-food waste and their potential for industrial application. *Front Chem.* 2025;13:1669737. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1669737> ISSN: 2296-2646. Frontiers Media S.A. (Basel, Switzerland)
12. Rodríguez Blázquez S, Fernández Ávila L, Gómez Mejía E, Rosales Conrado N, León González ME. Development of a green ultrasound-assisted method for the extraction of bioactive oils from sloe seeds: a sustainable alternative to Soxhlet extraction. *Microchemical Journal* [Internet]. 2025;218:115364. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.115364> ISSN: 1095-9149. Editorial: Elsevier B.V. (Ámsterdam, Países Bajos)
13. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA). Resolución 253/2021. Reglamento para el manejo de productos químicos peligrosos. La Habana: CITMA; 2021
14. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA). Resolución 94/2023. Regulaciones para la protección ambiental y el uso sostenible de los recursos naturales. La Habana: CITMA; 2023
15. Campos de Hinds E, Tejada Gómez S, Chévez Navarro CE. Elaboración de una guía de gestión de riesgos para el aseguramiento de la calidad aplicando la herramienta de análisis del modo y efecto de fallas (AMEF) como instrumento de evaluación en la etapa del proceso de fabricación de soluciones oftálmicas de laboratorio ENFAR S.A. de C.V. [Tesis de maestría]. Universidad Don Bosco; 2023. Disponible en: <https://rd.udb.edu.sv/items/e73fe9c0-3bd0-4807-9437-5e522014afa5>
16. Ciceri C, Borsani C, Guida M, Farinelli M, Caniato F. Impact pathways: navigating risks in the pharmaceutical supply chain – a multi-actor perspective. *Int J Oper Prod Manag.* 2025;45(13):53–62. <https://doi.org/10.1108/IJOPM-06-2024-0458> ISSN: 1758 6593. Emerald Publishing Limited (UK).
17. González-Villanueva L, Gutiérrez-Quintana Y, Gutiérrez-Anillo JM, Baños-Paiffer N, Bolaños-Queral GM, Hall-Puebla N, Troya-Jiménez Y, Benítez-Zamora JD. Gestión de riesgos para cambio de lotes de siembra de trabajo en el Instituto Finlay de Vacunas. *VacciMonitor.* 2022;31(1):15–24. ISSN: 1025-0298. Instituto Finlay de Vacunas (La Habana, Cuba)
18. Prado Mel E, Mejías Trueba M, Reyes González I, Gallego Espina MA, Martín Márquez MT, Alfaro Lara ER. Aplicación de un análisis modal de fallos y efectos para la mejora de la seguridad en la utilización de los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos. *Journal of Healthcare Quality Research* [Internet]. 2021 Mar–Abr;36(2):81–90. <https://doi.org/10.1016/j.jhqr.2020.08.003> ISSN: 2603-9249. Editorial: Elsevier España S.L.U. (Barcelona, España)
19. International Organization for Standardization. ISO 9001:2015 quality management systems—requirements. Geneva: ISO; 2015
20. International Organization for Standardization. ISO 31000:2018 risk management—guidelines. Geneva: ISO; 2018

21. International Organization for Standardization, International Electrotechnical Commission. ISO/IEC 31010:2019 risk management—risk assessment techniques. Geneva: ISO/IEC; 2019
22. Bonnardel N, Didier J. Brainstorming variants to favor creative design. *Applied Ergonomics* [Internet]. 2020 Feb;83:102987. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2019.102987> ISSN: 1872-9126. Editorial: Elsevier Ltd. (Oxford, Reino Unido)
23. Vrtodušić Hrgović AM, Petaković E, Žabčić M. Risk management as a requirement of ISO 9001. En: VIII International Applied Social Sciences Congress (C iasoS 2024); 2024 Oct 25; Peja, Kosovo. Kosovo: International Applied Social Sciences Congress; 2024. ISBN: 978-605-69736-5-0
24. Grgurević D. Overview of risk management tools and methods. *Int J Qual Res.* 2024;18(1):209–18. <https://doi.org/10.24874/IJQR18.01-14> ISSN: 1800-7473. University of Belgrade, Faculty of Mechanical Engineering & Center for Quality (Serbia)
25. Reyes Juárez L, Rivera González G, Ángeles Tovar LC, Canos-Daros L, Castelló-Sirvent F. Diagrama de Ishikawa y las 3 Mu como herramientas para el diagnóstico de la productividad. *CULCyT Cult Cienc Tecnol.* 2025;22(1):13–27. <https://doi.org/10.20983/culcyt.2025.1.2.2> ISSN: 2007-2120. Universidad Politécnica de Victoria (México)
26. Pazhayattil AB, Sharma S. Root Cause Analysis (RCA) Methods in Pharmaceutical Manufacturing Deviation and Failure Investigations. *AAPS Introductions in Pharmaceutical Sciences.* 2025;3:11–31. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-60964-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-031-60964-0_2) ISBN: 978-3-031-60964-0. Springer Nature (Cham, Switzerland)
27. Bello Parra D, Murrieta Domínguez F, Cortes Herrera CA. Análisis de tiempos y movimientos en el proceso de producción de vapor de una empresa generadora de energías limpias. *Ciencia Administrativa.* 2020;1(1):1–12. ISSN: 1870-9427. Universidad Veracruzana (Veracruz, México)
28. Wagh P, Darade R. Quality Risk Management in Pharmaceutical Industry: A Review. *Int J Sci Res Tech.* 2025;2(3):528–540. ISSN: 2394 7063. International Journal of Scientific Research and Technology (India)
29. Anjalee JAL, Rutter V, Samaranayake NR. Application of Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) to improve medication safety: a systematic review. *Postgraduate Medical Journal.* 2021;97(1145):168–174. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137484> ISSN: 1469-0756. BMJ Publishing Group (London, United Kingdom)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no existen conflictos de intereses.

### **Contribución de cada autor:**

**Lisandra Fernández Mursulí:** Realizó la conceptualización de la metodología y el análisis de datos, fue responsable de la redacción del borrador original y la redacción del documento final.

**Yovanis Gutiérrez Quintana:** Realizó la conceptualización de la metodología y el análisis de datos, supervisó el desarrollo del trabajo, participó en la redacción del borrador original y en la revisión del documento final.

**Sobre los autores:**

**Lisandra Fernández Mursulí** es Licenciada en Ciencias Farmacéuticas por la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Se desempeña actualmente como especialista comercial en el Departamento de Importaciones, de la Dirección de Comercial del Instituto Finlay de Vacunas, donde desarrolla actividades vinculadas a la gestión y negociación de procesos de importación en el sector farmacéutico. No posee categoría docente o investigativa.

**Yovanis Gutiérrez Quintana** es Máster en Ciencias en Análisis y Control de Procesos. Se desempeña como Tecnólogo de Alta Calificación B en el Departamento de Proyectos Estratégicos de la Dirección Comercial del Instituto Finlay de Vacunas, donde desarrolla actividades vinculadas a la gestión y negociación de procesos de importación en el sector farmacéutico.