

## ANEXO 8

### **GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD** *(en inglés Quality Risk Management -QRM)*

El Anexo VIII consta de un cuerpo principal y las siguientes secciones:

**Sección I** Posibles aplicaciones de la QRM

**Sección II** Aplicación de la Metodología de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control en la Producción de Medicamentos

**Sección III** Glosario

#### **1. Introducción.**

Con la inclusión en los Capítulos de las partes A y B de la Guía de BPF, la gestión de los riesgos para la calidad (QRM) pasa a ser parte integral del sistema de calidad de los fabricantes.

Los métodos y las herramientas que disponen los fabricantes para la gestión de riesgos se deben corresponder a la directriz ICH Q9 u otras herramientas reconocidas a nivel internacional con directrices similares o superiores.

La importancia de los sistemas de calidad ha sido reconocida en la industria farmacéutica, y es evidente que la gestión de riesgos para la calidad, es un componente con un valor añadido en un sistema de calidad eficaz.

Comúnmente se entiende por riesgo, la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. Sin embargo, es difícil alcanzar una posición común entre las distintas partes interesadas en la aplicación de la gestión de riesgos para la calidad, debido a que cada una de estas partes puede detectar diferentes daños potenciales, establecer una probabilidad diferente de que ocurra cada daño y atribuir distinta gravedad a cada daño. En relación con los medicamentos, aunque hay varias partes interesadas, incluidos los pacientes, los médicos, la administración y la industria, debe considerarse de importancia primordial la protección del paciente mediante la gestión del riesgo para la calidad.

La fabricación y la utilización de medicamentos, incluidos sus componentes, entrañan necesariamente algún tipo de riesgo. El riesgo asociado a la calidad es solamente un componente del riesgo total. Es importante comprender que la calidad del producto se debe mantener a lo largo de toda la vida del mismo, de manera que los atributos que son importantes para la calidad del medicamento concuerden con aquellos usados en los ensayos clínicos.

Un enfoque eficaz de la QRM puede incrementar las garantías de una elevada calidad del medicamento destinado al paciente, proporcionando un medio proactivo para identificar y controlar posibles cuestiones relacionadas con la calidad durante el desarrollo y la fabricación. El uso de la QRM puede además facilitar la toma de decisiones si surge un problema de calidad. Una QRM eficaz puede facilitar la toma de mejores decisiones y más fundamentadas, proporciona a las autoridades más garantías sobre la capacidad de una compañía para tratar riesgos potenciales, y puede mejorar el alcance y el nivel de la supervisión directa por parte de las autoridades.

**Metodología para gestionar un riesgo.**

La gestión de riesgos para la calidad proporciona un enfoque científico y práctico a la toma de decisiones. Proporciona métodos documentados, transparentes y reproducibles que son necesarios para llevar a cabo las etapas del proceso de QRM basándose en el conocimiento existente sobre la evaluación de la probabilidad, la gravedad y, en ocasiones, la capacidad de detección del riesgo.

Tradicionalmente, los riesgos para la calidad se han evaluado y gestionado de forma informal con distintos métodos (procedimientos empíricos y/o internos) en base a, por ejemplo, la recopilación de observaciones, las tendencias y otra información. Todo ello sigue proporcionando información útil que puede servir de apoyo para algunas cuestiones tales como la gestión de los reclamos, defectos de calidad, desviaciones y asignación de recursos.

La industria farmacéutica puede, además, evaluar y gestionar los riesgos utilizando herramientas de gestión del riesgo reconocidas y/o procedimientos internos (por ejemplo, procedimientos estándares de trabajo). A continuación se muestra una lista -no exhaustiva- de algunas de estas herramientas:

- Métodos para la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de control...).
- Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA).
- Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (FMECA).
- Análisis por Árbol de Fallos (FTA).
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP).
- Análisis de Peligros de Operatividad (HAZOP).
- Análisis Preliminar de Peligros (PHA).
- Clasificación y filtración de los riesgos.
- Herramientas estadísticas de apoyo.

Podría ser apropiado adaptar estas herramientas para utilizarlas en áreas específicas de la calidad de medicamentos y sustancias medicinales. Los métodos para la gestión de riesgos pueden utilizarse en combinación con las herramientas estadísticas (por ejemplo, evaluación de la probabilidad de un riesgo). Esta combinación proporciona una flexibilidad que facilita la aplicación de los principios para la QRM.

El grado de rigor y de detalle que se le dé a la QRM debe reflejar el conocimiento disponible y ser proporcional a la complejidad y/o criticidad del tema a tratar.

Algunas de las técnicas sencillas que comúnmente se utilizan para estructurar la gestión de riesgos mediante la organización de datos, facilitando la toma de decisiones son:

- Diagramas de flujo
- Listados de verificación
- Diagramas de procesos
- Diagramas de causa-efecto (también denominados diagramas de Ishikawa o diagramas de espina de pescado).

## **SECCION I: POSIBLES APLICACIONES DE LA QRM**

Con esta sección se pretende identificar los usos potenciales de los principios y de las herramientas de la QRM por parte de la industria. No obstante, la selección de herramientas

concretas para la gestión de riesgos depende totalmente de los hechos y circunstancias concretas.

### ***1. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de calidad integrada.***

#### **Documentación**

**1.1** Revisar las interpretaciones y las aplicaciones actuales de los requisitos normativos. Determinar la conveniencia y/o desarrollar el contenido de los POE's, directrices, etc.

#### **Formación y educación**

**1.2** Determinar la idoneidad de las capacitaciones iniciales y/o continuas en base a la formación, experiencia y hábitos de trabajo del personal, y en base a una evaluación periódica de la formación adquirida (por ejemplo, de su efectividad).

**1.3** Identificar la formación, experiencia, cualificaciones y capacidades físicas necesarias para que el personal lleve a cabo operaciones de forma fiable y sin un impacto negativo sobre la calidad del producto.

#### **Defectos de calidad**

**1.4** Proporcionar las bases para identificar, evaluar y comunicar el posible impacto sobre la calidad en el caso de una sospecha de defecto de calidad, reclamo, tendencia, desviación, investigación, resultado fuera de especificaciones, etc.

**1.5** Facilitar las comunicaciones sobre el riesgo y determinar la acción apropiada para abordar defectos de producto significativos, en colaboración con las autoridades reguladoras (por ejemplo, un retiro de producto del mercado).

#### **Auditoría/Inspección**

**1.6** Definir la frecuencia y el alcance de las auditorías, tanto internas como externas, considerando factores tales como:

- a. Los requisitos legales existentes;
- b. El estado general de cumplimiento e historial de la compañía o instalaciones;
- c. La solidez de las actividades de gestión de riesgos para la calidad de la compañía;
- d. La complejidad de la instalación;
- e. La complejidad del proceso de fabricación;
- f. La complejidad del producto y su importancia terapéutica;
- g. El número e importancia de los defectos de calidad (por ejemplo, si se trata de una retirada);
- h. Los resultados de auditorías/inspecciones previas;
- i. Los cambios importantes de los edificios, equipos, procesos, personal clave;
- j. La experiencia relativa a la fabricación del producto (por ejemplo, frecuencia, volumen, número de lotes);
- k. Los resultados de los ensayos realizados en los laboratorios oficiales de control.

#### **Revisión periódica**

**1.7** Seleccionar, evaluar e interpretar los resultados relativos a las tendencias de los datos, como parte de la revisión de la calidad del producto (RAP).

**1.8** Interpretar los datos de seguimiento (por ejemplo, para respaldar una evaluación sobre la idoneidad de realizar una revalidación o algún cambio en el muestreo).

### **Gestión de cambios / control de cambios**

**1.9** Gestionar los cambios en base al conocimiento y a la información acumulada a lo largo del desarrollo farmacéutico y durante la fabricación.

**1.10** Evaluar el impacto de los cambios en la disponibilidad del producto final.

**1.11** Evaluar el impacto sobre la calidad del producto de los cambios en las instalaciones, equipos, materiales, procesos de fabricación o transferencias de técnicas.

**1.12** Determinar con anterioridad a la implementación de un cambio que acciones son las apropiadas (por ejemplo: ensayos adicionales, (re)calificación, (re)validación o comunicación con las autoridades).

### **Mejora continua**

**1.13** Facilitar una mejora continua de los procesos a lo largo del ciclo de vida del producto.

## **2. Gestión de riesgos para la calidad de las instalaciones, equipos y servicios.**

### **Diseño de la instalación / equipos**

**2.1** Establecer las zonas apropiadas en el momento de diseñar los edificios y las instalaciones, por ejemplo:

- a. flujo de material y de personal,
- b. minimizar la contaminación,
- c. medidas de control de plagas,
- d. prevención de contaminaciones cruzadas,
- e. equipos abiertos frente a equipos cerrados,
- f. salas limpias frente a tecnologías de aislamiento,
- g. instalaciones y equipos dedicados o separados.

**2.2** Determinar qué materiales de contacto con el producto son los apropiados para los equipos y recipientes (por ejemplo, selección del grado del acero inoxidable, juntas, lubricantes).

**2.3** Determinar qué servicios son los apropiados (por ejemplo, vapor, gases, fuente de energía, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), agua).

**2.4** Determinar qué tipo de mantenimiento preventivo es el apropiado para el equipo asociado (por ejemplo: inventario de las piezas de recambio necesarias).

### **Aspectos sobre la higiene en las instalaciones**

**2.5** Proteger el producto de los peligros ambientales, entre los que se incluyen peligros químicos, microbiológicos y físicos (por ejemplo: determinar qué vestimenta y qué elementos de seguridad son los apropiados, entre otros temas relacionados a higiene).

**2.6** Proteger el ambiente (por ejemplo: personal, posibilidades de una contaminación cruzada) de los peligros relacionados con la fabricación del producto.

### **Calificación de instalaciones/equipos/servicios**

**2.7** Determinar el ámbito y el grado de la calificación de las instalaciones, edificios y equipos de producción y/o instrumentos de laboratorio (incluidos los métodos de calibración apropiados).

### **Limpieza del equipo y control ambiental**

**2.8** Diferenciar los esfuerzos y las decisiones en base al uso al que va destinado (por ejemplo: finalidad múltiple frente a finalidad única, lote frente a producción continua).

**2.9** Determinar cuáles deben ser los límites de la validación de limpiezas aceptables (especificados).

### **Calibración/mantenimiento preventivo**

**2.10** Establecer programas de calibración y mantenimiento apropiados.

### **Sistemas informáticos y equipos informáticos controlados**

**2.11** Seleccionar el diseño del software y del hardware informático (por ejemplo: modular, estructurado, tolerancia a los defectos).

Determinar el alcance de la validación, por ejemplo:

- a. identificación de los parámetros críticos de la ejecución,
- b. selección de los requisitos y del diseño,
- c. revisión de código,
- d. alcance del análisis y de los métodos de ensayo,
- e. fiabilidad de los registros electrónicos y de las firmas.

## ***3. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de materiales.***

### **Valoración y evaluación de los proveedores y fabricantes contratados**

**3.1** Proporcionar una evaluación exhaustiva de los proveedores y de los fabricantes contratados (por ejemplo: auditoria, acuerdos de calidad con los proveedores).

### **Materiales de partida**

**3.2** Evaluar las diferencias y los posibles riesgos de calidad asociados con la variabilidad de los materiales de partida (por ejemplo: antigüedad, ruta de síntesis).

### **Utilización de los materiales**

**3.3** Determinar si es apropiado utilizar productos intermedios en cuarentena (por ejemplo: en una etapa productiva posterior).

**3.4** Determinar si resulta apropiado realizar un reprocesado, un retrabajo, una utilización de los productos devueltos.

### **Almacenamiento, logística y condiciones de distribución**

**3.5** Evaluar si las medidas tomadas para asegurar el mantenimiento de unas condiciones de almacenamiento y de transporte son apropiadas (por ejemplo: temperatura, humedad, diseño de los contenedores).

**3.6** Determinar el efecto de las discrepancias en las condiciones de almacenamiento o transporte sobre la calidad del producto (por ejemplo: gestión de la cadena de frío).

**3.7** Disposición de infraestructura apropiada (por ejemplo: capacidad para asegurar unas condiciones de envío apropiadas, almacenamiento provisional, manipulación de materiales peligrosos y sustancias controladas, despacho de mercancías).

**3.8** Asegurar la disponibilidad de los productos farmacéuticos (por ejemplo: clasificación de los riesgos de la cadena de suministro).

#### ***4. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la producción.***

##### **Validación**

**4.1** Identificar el alcance y extensión de las actividades de verificación, calificación y validación (por ejemplo: métodos analíticos, procesos, equipos y métodos de limpieza).

**4.2** Determinar la extensión de las actividades de seguimiento (por ejemplo: muestreo, monitoreo y re-validación).

**4.3** Distinguir entre las etapas del proceso críticas y no críticas, para facilitar el diseño de un estudio de validación

##### **Muestreo y ensayos durante el proceso**

**4.4** Evaluar la frecuencia y extensión de los ensayos de control realizados durante el proceso (por ejemplo: justificar una reducción del número de ensayos en condiciones en las que se demuestre que existe un control).

**4.5** Evaluar y justificar la utilización de tecnologías analíticas de proceso (PAT) junto con la liberación paramétrica y a tiempo real.

##### **Planificación de la producción**

**4.6** Determinar si la planificación de la producción es apropiada (por ejemplo: secuencias de procesos de producción dedicados, por campañas y concurrentes).

#### ***5. Gestión de los riesgos para la calidad como parte del control de laboratorio y de los estudios de estabilidad.***

##### **Resultados fuera de especificaciones**

**5.1** Durante la investigación de los resultados de fuera de especificaciones, identificar las causas raíces potenciales y las acciones correctivas a llevar a cabo.

##### **Periodo de reanálisis / fecha de caducidad**

**5.2** Evaluar si el almacenamiento y el análisis de intermedios, excipientes y materiales de partida son adecuados.

#### ***6. Gestión de riesgos para la calidad como parte del acondicionamiento y del etiquetado.***

##### **Diseño del acondicionamiento**

**6.1** Diseñar el material de acondicionamiento secundario de forma que éste proteja el producto en el material de acondicionamiento primario (por ejemplo: asegurar la autenticidad del producto, la legibilidad de la etiqueta).

#### **Selección del sistema de cierre**

**6.2** Determinar los parámetros críticos del sistema de cierre del envase.

#### **Control del etiquetado**

**6.3** Diseñar los procedimientos de control del etiquetado, basándose en la posibilidad de que se produzcan equivocaciones que afecten a las etiquetas de diferentes productos, e incluso, a distintas versiones de la misma etiqueta

## **SECCIÓN II - APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS**

### **1. INTRODUCCION**

Los procedimientos (entre los que se incluyen las BPF), atienden las condiciones de operación y proveen las bases para el sistema HACCP.

El HACCP puede ser utilizado para identificar y gestionar los riesgos asociados a peligros físicos, químicos y biológicos (incluida la contaminación microbiana) El HACCP es más útil cuando el conocimiento del proceso y del producto es lo suficientemente amplio como para basar en él la identificación de los puntos críticos de control. El resultado del HACCP es la información sobre la gestión de riesgos que facilita el control de los puntos críticos no solo en el proceso de fabricación, sino en otras fases del ciclo de vida del producto.

Además, el HACCP puede extender este concepto, incluyendo un análisis de las variables críticas de la calidad al igual que una valoración de los peligros que afectan la seguridad de los trabajadores y peligros de contaminación del medio ambiente directamente relacionado a los procesos concernientes (en particular en sistemas abiertos).

Las BPF para productos farmacéuticos requieren tanto la validación de los procesos críticos como de los cambios en los procesos de manufactura que pueden afectar la calidad del producto final. La experiencia muestra que muchos procesos de manufactura contienen etapas que son críticas desde el punto de vista de la variación en la calidad final.

El HACCP es una herramienta para valorar peligros y establecer sistemas de control centrados en la prevención, en lugar de confiar en acciones correctivas basadas en el control final del producto. Todo sistema HACCP es capaz de adaptarse a cambios, tales como avances en diseño de equipos y procesos productivos u otros desarrollos tecnológicos.

### **2. PRINCIPIOS**

El sistema HACCP se basa en siete principios. Para la aplicación de estos principios, se recomienda desarrollarlos en 14 etapas, las cuales son propuestas en la sección 5.

Algunas etapas están relacionadas con principios específicos, mientras que otras sirven como una introducción a los conceptos.

Los siete principios son:

1. Realizar un Análisis de Peligros
2. Determinar los Puntos Críticos de Control
3. Establecer los parámetros y límites críticos
4. Establecer un sistema de monitoreo de los PCC
5. Establecer las acciones correctivas a realizar cuando el monitoreo indique que un PCC no está bajo control.
6. Establecer documentación concerniente a todos los procesos y conservar los registros apropiados a esos principios y su aplicación.
7. Establecer procedimientos para verificar que el sistema HACCP se ha aplicado efectivamente.

### **3. REQUISITOS PREVIOS PARA LA APLICACION DEL SISTEMA HACCP**

**3.1** Los siguientes lineamientos deberían ser utilizados en la aplicación del sistema HACCP:

- Antes que el sistema HACCP sea aplicado a un determinado sector, este sector debe estar operando de acuerdo con los principios de las BPF.
- Es necesario un grupo interdisciplinario de la calidad para implementar un sistema HACCP.
- El HACCP debe ser aplicado a cada etapa específica separadamente.
- Los PCC deben ser identificados para una aplicación específica por ejemplo utilizando un árbol de decisión.
- La implementación del HACCP debe ser revisada y necesariamente cambiada cuando se realice alguna modificación en el producto, proceso o etapa.
- En la implementación del HACCP es necesario tomar en cuenta la naturaleza y el tamaño de la operación.
- El formato de cada plan HACCP puede variar, pero deben ser preferentemente específicos para cada producto, proceso u operación en particular. Los planes HACCP generales pueden servir como guías útiles en el desarrollo de planes específicos para productos o procesos; sin embargo, es esencial que las condiciones únicas dentro de cada uno de ellos sean consideradas durante el desarrollo de todos los componentes del plan HACCP.

### **4. ENTRENAMIENTO Y CAPACITACION**

**4.1** Para la efectiva implementación de un plan HACCP, se debe capacitar al personal en lo que respecta los principios y aplicación del HACCP.

**4.2** En el desarrollo del entrenamiento específico para sustentar un plan HACCP, las instrucciones de trabajo y los procedimientos deben formularse por escrito para definir las tareas del personal operativo destinado a cada PCC. Los encargados de monitorear cada PCC deben recibir entrenamiento específico.

**4.3** La capacitación, información y entrenamiento debe ser provista sobre el control de peligros en todas las etapas de producción y abastecimiento.



**4.4** El personal debe comprender que el HACCP está implementado, y que el informarse es necesario para que este funcione de manera adecuada, y también que los materiales y equipamientos necesarios deben ser provistos para el control de los PCC.

**4.5** Todo el entrenamiento y capacitación del personal que interviene en el plan HACCP debe ser registrado.

## **5. APLICACION**

**5.1** Principio: La aplicación de los principios del HACCP debe consistir de las siguientes etapas, como una secuencia lógica para la aplicación del sistema HACCP.

**5.2** Definir el alcance del Plan HACCP. Se debe definir el alcance del plan HACCP y debe describir los segmentos de la producción involucrados e identificar las clases de peligros a ser tratados.

**5.3** Ensamblar un equipo HACCP. La elaboración de productos farmacéuticos debe asegurar que el conocimiento y la experiencia de productos específicos estén disponibles para el desarrollo de un efectivo plan HACCP. Esto puede ser alcanzado de mejor manera mediante la elección de un equipo multidisciplinario. Los miembros del equipo deberían provenir de todas las áreas relevantes, como ser investigación y desarrollo, producción, control de calidad, aseguramiento de calidad, microbiología, ingeniería y distribución u otras. Los miembros del equipo deben tener conocimientos específicos y experiencia relacionada a los productos y los procesos. En las áreas donde no se cuenta con experiencia, pueden ser incorporados asesores externos. Los miembros del equipo deben ser capaces de:

- (a) Realizar un análisis de peligros
- (b) Identificar los peligros potenciales
- (c) Identificar los peligros que deben ser controlados
- (d) Recomendar controles y límites críticos
- (e) Diseñar procedimientos de monitoreo y verificación
- (f) Establecer las acciones correctivas apropiadas cuando ocurra una desviación
- (g) Verificar el plan HACCP

**5.4** Describir los productos y procesos. Se debe realizar una descripción total del producto y de los procesos involucrados, incluyendo información relevante relacionada con la calidad como ser, la composición, propiedades físico - químicas, estructura, pH, temperaturas, métodos de limpieza, tratamientos bacteriológicos o bacteriostáticos (por ejemplo esterilización por calor), secado, mezclado, combinación de fases, acondicionamiento y condiciones de almacenamiento. El método de distribución y transporte también debe ser descripto, especialmente cuando los productos son termolábiles.

**5.5** Identificar de la intención de uso. La intención de uso debe estar basada en la expectativa de uso por parte del consumidor final. Deben ser considerados casos específicos como ser grupos vulnerables, por ejemplo, pacientes geriátricos, pacientes pediátricos e inmunosuprimidos.

**5.6** Construir un diagrama de flujo. El diagrama de flujo debe ser construido por el equipo HACCP, y debe cubrir todas las operaciones y decisiones del proceso. Cuando el sistema HACCP es aplicado a una etapa específica, se deben considerar la etapa anterior y la posterior a esta operación. Un diagrama de flechas y cuadros puede ser suficientemente descriptivo.

**5.7** Confirmar el diagrama de flujo. El equipo HACCP debe confirmar el diagrama de flujo en comparación con las operaciones de producción durante todos los estadios y tiempos de operación. Las modificaciones al diagrama de flujo deben ser realizadas cuando sea apropiado, lo cual debe quedar registrado.

**5.8** Realizar un listado de todos los peligros potenciales asociados a cada etapa, realizar un análisis de riesgos y considerar alguna medida de control para los peligros identificados. (Principio 1). Cuando se realiza el análisis de riesgo, los peligros relacionados con la seguridad deben ser distinguidos de los peligros concernientes a la calidad.

**5.8.1** El equipo HACCP debe listar todos los peligros que pueden ser razonablemente esperados a ocurrir en cada etapa considerada de la elaboración, control, depósito y distribución.

**5.8.2** Se debe realizar un análisis de peligro para identificar que, para los peligros de cada naturaleza, se elimine o reduzca su riesgo a un nivel aceptable. Se requiere un minucioso análisis de peligros para asegurar un efectivo punto de control. Se recomienda dos etapas para el análisis de peligros.

(a) Durante la primera etapa el equipo debería revisar los materiales, actividades, equipamiento, acondicionamiento, distribución e intención de uso del producto. Debe ser diseñada una lista de los potenciales peligros (biológicos, químicos y físicos) que pueden ser introducidos, incrementados o controlados en cada etapa.

Cuando sea posible, lo siguiente debe ser incluido en el análisis de peligros:

- La probable ocurrencia de peligros y la severidad de sus efectos adversos a la salud
- La evaluación cualitativa/cuantitativa de la presencia de los peligros
- La supervivencia o multiplicación de microorganismos de preocupación
- La producción o persistencia en drogas de toxinas, químicos o agentes físicos
- Las condiciones principales para lo anteriormente dicho

(b) Durante la segunda etapa, debe realizarse una evaluación de los riesgos, donde deben ser estimada la severidad de los peligros potenciales y la probabilidad de su ocurrencia. El equipo debe luego decidir que peligros potenciales deben ser tratados en el plan HACCP, y que medidas de control pueden ser aplicadas, si existe, para cada peligro. Más de una medida de control puede ser requerida para controlar un peligro específico y más de un peligro puede ser controlado mediante una medida de control específica. Deben ser considerados, como mínimo, peligros potenciales en relación a:

- Materiales e ingredientes
- Características físicas y composición del producto
- Procedimientos productivos
- Instalaciones
- Equipamiento
- Acondicionamiento
- Sanitización e higiene
- Personal
- Riesgos de explosión
- Confusión

**5.9** Determinar los Puntos Críticos de Control. (Principio 2). Se deben determinar los Puntos de Control que sean Críticos para cada etapa, proceso o segmento de la línea productiva considerada. Un PCC en el sistema HACCP puede ser más fácilmente determinado mediante el uso de un árbol de decisiones, que facilita un abordaje lógico. El modo que un árbol de decisiones es usado podría depender de la operación involucrada, por ejemplo, producción, acondicionamiento, almacenamiento o distribución. Se debe dar entrenamiento en el uso del árbol de decisiones. Si un peligro fue identificado en una etapa donde el control es necesario para la seguridad, y la medida de control no existe en esta etapa, o en alguna otra, el producto o el proceso debe ser modificado en esta etapa, o en una etapa anterior o posterior, incluyendo en tal una medida de control.

**5.10** Establecer los parámetros y límites críticos para cada PCC. (Principio 3). Los límites críticos deben ser especificados y verificados para cada punto crítico de control. Más de un límite crítico puede, algunas veces, ser establecido para una etapa en particular. Con frecuencia el criterio utilizado incluye mediciones de temperatura, tiempo, nivel de humedad, pH, y parámetros sensoriales tales como apariencia y textura. Los límites críticos deben estar basados científicamente.

**5.11** Establecer un sistema de monitoreo para cada PCC. (Principio 4). El monitoreo es el proceso de mediciones u observaciones de un PCC relativo a sus límites críticos. El monitoreo debe estar establecido y ser registrado.

**5.11.1** El procedimiento de monitoreo utilizado debe ser capaz de detectar una pérdida de control de un PCC, y esta información debe estar disponible en tiempo para realizar ajustes, para asegurar el control del proceso y prevenir violaciones a los límites críticos. Cuando sea posible, se debe realizar modificaciones del proceso, cuando los resultados del monitoreo indican una tendencia hacia la pérdida de control de un PCC. Estos ajustes deben ser realizados antes que ocurra la desviación.

**5.11.2** Los datos derivados del monitoreo deben ser evaluados por una persona asignada, y con el conocimiento y autoridad suficiente para llevar a cabo acciones correctivas cuando lo indique.

**5.11.3** Si el monitoreo es discontinuo, la cantidad o la frecuencia de las mediciones deben ser las suficientes para garantizar que el PCC está bajo control. Muchos procesos de monitoreo para PCC podrían necesitar ser realizados rápidamente porque ellos se relacionan a procesos en línea y éstos no podrían ser largos ensayos analíticos. Por esta razón, mediciones físicas y químicas son frecuentemente preferidas a ensayos microbiológicos porque ellas pueden ser realizadas rápidamente y pueden frecuentemente dar idea del estado microbiológico del producto.

**5.11.4** El personal que realiza el monitoreo de PCC y las medidas de control, deben ser parte del área o departamento producción (por ej. supervisores de línea, personal de mantenimiento) y, cuando sea apropiado, personal de control de calidad. Ellos deben ser entrenados en procesos de monitoreo.

**5.11.5** Cuando se utilice un monitoreo continuo, se debe establecer su frecuencia de registro y la recolección de datos debe realizarse de manera estadística o por un sistema de muestreo.

**5.11.6** Todos los registros y documentos asociados con el monitoreo de PCC deben ser firmados y fechados mediante la(s) persona(s) que lleva a cabo el monitoreo y revisados por el responsable correspondiente.

**5.12** Establecer acciones correctivas (Principio 5). Se deben desarrollar acciones correctivas específicas para cada PCC para ser implementadas cuando ocurre una desviación de los límites críticos.

**5.12.1** Las acciones correctivas deben asegurar que el PCC vuelva a estar bajo control. Las acciones correctivas deben incluir, al menos, lo siguiente:

- (a) Determinación y corrección de la causa del incumplimiento;
- (b) Determinación del destino del producto fuera de límites;
- (c) Registro de la(s) acción(es) correctiva(s) que ha(n) sido tomada(s);

**5.12.2** Las acciones correctivas específicas deben estar definidas por adelantado para cada PCC y estar incluidas en el plan de HACCP. Como mínimo, el plan HACCP debe especificar: que se debe hacer cuando ocurre una desviación, quien es responsable de ejecutar las acciones correctivas, y que el registro de las acciones tomadas sea guardado y mantenido. Se les debe asignar la responsabilidad de la aplicación de acciones correctivas a los individuos que tienen una comprensión cuidadosa del proceso, del producto y del plan de HACCP.

**5.12.3** Los procedimientos de la disposición del producto y las desviaciones deben ser documentadas en los registros del plan HACCP.

**5.13** Establecer un sistema de registro y documentación (Principio 6). Se debe establecer un sistema de registro y documentación eficiente y adecuado, lo cual es esencial para la aplicación de un sistema HACCP, y debe ser apropiado para la naturaleza y magnitud de la operación.

Se debe documentar, como mínimo, las siguientes actividades:

- Análisis de Riesgos;
- Determinación de los PCC;
- Plan HACCP;
- Determinación de los límites críticos;

Se debe registrar, como mínimo, las siguientes actividades:

- Monitoreo de los PCC;
- Etapas procesadas;
- Peligros asociados;
- Límites críticos;
- Procedimientos y listados de verificación;
- Desviaciones;
- Acciones correctivas asociadas;
- Modificaciones al sistema HACCP.

**5.14** Revisar el plan HACCP. Se debe realizar una revisión inicial del plan de HACCP para determinar si se han sido identificados todos los peligros y, si el plan HACCP se ejecuta correctamente, estos peligros deben ser controlados con eficacia.

**5.15** Establecer los procedimientos de verificación (Principio 7). Se debe establecer procedimientos para verificar que el sistema HACCP implementado es efectivo.

**5.15.1** Se pueden utilizar, para determinar si el sistema de HACCP está trabajando correctamente, los métodos de verificación y auditoría, procedimientos y ensayos, incluyendo el

muestreo aleatorio y su análisis. La frecuencia de la verificación debe ser suficiente para confirmar el funcionamiento apropiado del sistema HACCP. Ejemplos de las actividades de la verificación incluyen:

- Revisión del sistema de HACCP y de sus registros;
- Revisión de desviaciones y las disposiciones del producto;
- Confirmación que los PCCs son mantenidos bajo control.

**5.15.2** La revisión de la información para verificar el plan de HACCP debe incluir:

(a) Estudios científicos;

(b) Observaciones, mediciones y evaluaciones en planta. Por ejemplo, para la verificación del proceso de esterilización térmica por calor húmedo de inyectables estériles, debe incluir la justificación científica de una destrucción apropiada de los microorganismos patógenos y que los estudios de los tiempos de calentamiento, presión y temperaturas, son necesarios para confirmar que las condiciones de esterilización aseguren que la carga **completa** esté mantenida a la temperatura requerida por el tiempo requerido.

**5.15.3** Las verificaciones posteriores se deben realizar y documentar por el equipo HACCP. Las verificaciones deben hacerse cuando hay un fallo inexplicable del sistema, cuando ocurre un cambio significativo en el producto, proceso o acondicionamiento, o cuando se reconocen nuevos peligros.

**5.15.4** Se debe realizar una evaluación comprensiva periódica del sistema por una parte imparcial o terceros independientes del plan HACCP. Esto debe incluir una evaluación técnica del análisis de peligro y de cada elemento del plan HACCP, así como una revisión en el sitio de todos los diagramas flujo y los registros apropiados de las operaciones del plan. Esta verificación comprensiva es independiente de los otros procedimientos de verificación y se debe realizar para asegurar que el plan HACCP da como resultado el control de los todos los peligros.

**5.15.5** Si los resultados de la verificación comprensiva identifican deficiencias, el equipo HACCP debe modificar el plan HACCP como sea necesario.

**5.15.6** Los individuos que realicen la verificación deben tener un criterio técnico apropiado para realizar esta función. En lo posible, la verificación debe incluir acciones para confirmar la eficacia de todos los elementos del plan HACCP.

### **SECCION III- GLOSARIO**

#### **ACCIÓN CORRECTIVA**

Cualquier acción a ser tomada cuando los resultados del monitoreo de un PCC indican una pérdida de control o tendencia inadecuada.

#### **ACEPTACIÓN DEL RIESGO**

Establecimiento de un nivel de riesgo aceptable.

#### **ANÁLISIS DE RIESGOS**

En el contexto del presente Anexo, estimación del riesgo asociado con los peligros identificados.

#### **CAPACIDAD DE DETECCIÓN**

Capacidad de descubrir o determinar la existencia, presencia o circunstancias de un peligro.

### **CICLO DE VIDA DE UN PRODUCTO**

Todas las fases de la vida de un producto, desde el desarrollo inicial pasando por su comercialización hasta el cese del producto.

### **COMUNICACIÓN DEL RIESGO**

Intercambio de información relativa al riesgo y a la gestión del riesgo entre quienes toman las decisiones y otras partes.

### **CONTROL DEL RIESGO**

Acción para reducir un riesgo a nivel aceptable implementando las decisiones de la gestión del riesgo.

### **DAÑO**

Perjuicio para la salud, incluido el perjuicio que pueda derivarse de la pérdida de calidad de un producto o de su disponibilidad.

### **DESVIACIÓN**

El no cumplimiento de un límite crítico.

### **EVALUACIÓN DEL RIESGO**

Comparación del riesgo estimado con los criterios de riesgos establecidos, utilizando una escala cuantitativa o cualitativa, para determinar la importancia del riesgo.

### **GESTIÓN DEL RIESGO**

Aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión de calidad para la valoración, control, comunicación y revisión de riesgos.

### **GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD**

Proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos asociados a la calidad de un producto (por ejemplo medicamentos) a lo largo de su ciclo de vida.

### **GRAVEDAD**

Ponderación de un daño de acuerdo a las posibles consecuencias

### **IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO**

Utilización sistemática de la información para identificar fuentes potenciales de daño (peligros) referentes al riesgo en cuestión o a la descripción del problema.

### **PARTE INTERESADA**

Individuo, grupo u organización afectada, que puede estar afectada o que crea que pueda estar afectada por un riesgo. Las personas que toman las decisiones también pueden ser partes. Para esta directriz, las partes más importantes son el paciente, el profesional de la salud, la autoridad reguladora y la industria.

### **PELIGRO**

Cualquier circunstancia en la producción, control y distribución de un producto que por ejemplo por un desvío crítico de la calidad, puede causar un efecto adverso para la Salud.

### **PERSONA(S) QUE TOMA(N) LAS DECISIONES**

Persona(s) con la competencia y autoridad necesarias para tomar las decisiones convenientes y oportunas en la gestión de los riesgos para la calidad.

### **PUNTO CRÍTICO DE CONTROL**

Variable crítica a la cual se puede aplicar el control y que es esencial su monitoreo para prevenir o eliminar un peligro que puede afectar la calidad del producto o reducir el riesgo a un nivel aceptable.

### **REDUCCIÓN DEL RIESGO**

Acciones realizadas para reducir tanto la probabilidad de que un peligro suceda como la gravedad de ese daño.

### **REVISIÓN DEL RIESGO**

Revisión o control de los resultados del proceso de gestión del riesgo, teniendo en cuenta, si procede, el conocimiento nuevo y la experiencia sobre este riesgo.

### **RIESGO**

Combinación de la probabilidad de que un daño suceda y la gravedad de dicho daño

### **SISTEMA DE CALIDAD**

Es la suma de todos los aspectos de un sistema que implanta la política de calidad y garantiza que se cumplen los objetivos de calidad.

### **TENDENCIA**

Término que se refiere al comportamiento de los valores de una variable registrada en un tiempo determinado. Es simplemente la dirección o el rumbo.

### **VALORACIÓN DEL RIESGO**

Consiste en la identificación de los peligros y en el análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dichos peligros.

### **VERIFICACIÓN**

La aplicación de métodos, ensayos, controles y otras aplicaciones, además del monitoreo, para determinar el cumplimiento del Plan HACCP