



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

***“ESTRATEGIA PARA IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA
DE ANÁLISIS DE RIESGOS PARA LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA.”***

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE
EDUCACIÓN CONTINÚA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
*QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA***

PRESENTA

ADRIANA ESTEPHANIE ZARAGOZA BELTRÁN



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Georgina Margarita Maya Ruíz

VOCAL: Profesor: Raúl Lugo Villegas

SECRETARIO: Profesor: Pedro Salvador Valadez Eslava

1er. SUPLENTE: Profesor: Ivan Alejandro Franco Morales

2° SUPLENTE: Profesor: Jorge Rafael Martínez Peniche

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: _____

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM CIUDAD UNIVERSITARIA, MÉXICO D.F. C.P 04510

ASESOR DEL TEMA:

(nombre y firma)

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay):

(nombre y firma)

SUSTENTANTE (S):

(nombre (s) y firma (s))

Dedicatoria

A mi madre, por enseñarme el amor al conocimiento, impulsar, velar mis primeros sueños, y enfrentar la vida para lograr todo aquello que me proponga.

A mi padre, por los consejos y la seguridad que sembraste en mí, por tu amistad, por luchar, por el esfuerzo y porque a pesar de las circunstancias he contado con tu apoyo; gracias por creer en mí.

A mis hermanos, por comprender que la distancia, aunque dura y ajena a nosotros, nos hizo fuertes y nos mantendrá unidos.

A Julieta y Sachenka, por ser las mejores amigas y compartir muchos momentos difíciles de olvidar, por todas esas decisiones que juntas emprendimos, y todas esas charlas de sueños que se consolidan.

A mi tan estimado equipo: Ivonne, Ricardo, Maru y Eli, por su amistad y por esos momentos de angustia, desvelo y esos ánimos al final de carrera.

A la Familia Zarraga López, por abrirme las puertas de su hogar con grata confianza, apoyo y debido a las circunstancias tan difíciles me han integrado a su hogar como un miembro más de su familia.

A Gustavo, por mostrarme con todas esas discusiones el interés hacia la calidad. Por compartir, comprender, querer y amar a mi lado, por todo los proyectos que estamos construyendo y porque juntos día a día creceremos como seres humanos, amigos y pareja.

Agradecimiento

A la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Química, por brindarme a través sus aulas, laboratorios, profesores, compañeros y amigos, los mejores años de mi formación profesional.

A mi asesora Georgina Maya, por su disposición y ayuda en la realización de este trabajo.

Índice

Introducción.....	3
Información General:	
1. ICH Q9 Gestión de Riesgos de la Calidad.....	5
2. Principios de Gestión de riesgos de la calidad.....	6
3. Responsabilidades.....	7
4. Inicio de un proceso de Gestión de riesgos de calidad.....	8
5. Evaluación de riesgos.....	8
• Identificación de riesgos.....	8
• El análisis de riesgos.....	8
6. Control de riesgos.....	9
7. Desviaciones.....	11
• Gestión de desviaciones mediante diagrama de flujo.....	12
• EJEMPLO 1. Aplicación de herramientas de gestión de riesgos para la clasificación y el tratamiento de las desviaciones.....	14
8. Estrategia para implementar Análisis Modal de Fallos y Efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés).....	21
9. Gestión del riesgo Métodos y Herramientas:.....	24
• Facilidad de métodos en gestión de riesgos básicos.	
• Análisis Modal de Fallos y Efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés)	
• Modo de Falla, Efectos y Análisis Críticos (Failure Mode, Effects and Criticality analysis: FMECA por sus siglas en inglés)	
• Análisis del Árbol de Fallas (Fault Tree Analysis: FTA por sus siglas en inglés)	
• Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (Hazard Analysis and Critical Control Points: HACCP por sus siglas en inglés)	
• Análisis de Peligros de operatividad (Hazard Operability Analysis: HAZOP por sus siglas en inglés)	
• Análisis Preliminar de Peligros (Preliminary Hazard Analysis: PHA por sus siglas en inglés)	
• Riesgo de clasificación y de filtrado	
• Apoyo a las herramientas estadísticas	
10. Estrategia para implementar Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (Hazard Analysis and Critical Control Points: HACCP por sus siglas en inglés).....	30

11. Ejemplo de un Peligro y Análisis de Puntos Críticos de Control en el Área de Acondicionamiento secundario “Etiquetado”.....	34
• Cuadros de Aplicación.....	36
12. Integración de Gestión de Riesgos de la calidad en la Industria y de Regulación de Operaciones.....	40
13. Calidad de Gestión de Riesgos como parte de la regulación de las operaciones.....	43
14. Gestión de Riesgos de la Calidad de Instalaciones, Equipos y Servicios	43
15. Conclusiones.....	47
16. Bibliografía.....	50

Estrategia para implementación de un sistema de análisis de riesgos para la Industria farmacéutica.

Objetivos generales:

- Evaluar los riesgos de la calidad, basándose en el conocimiento científico y la experiencia industrial.
- Identificar en forma proactiva y sistemática los riesgos que pudieran modificar atributos de la calidad.
- Realizar una estrategia para implementar el sistema de análisis de peligros y puntos críticos de control (Hazard Analysis and Critical Control Point: HACCP por sus siglas en inglés), así como, la herramienta Análisis Modal de Fallos y Efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés)
- Implementar un programa para prevenir o minimizar los eventuales desvíos de calidad del producto.

Objetivos específicos:

- Realizar una evaluación de riesgo mediante la metodología de análisis de peligros y puntos críticos de control (Hazard Analysis and Critical Control Point: HACCP por sus siglas en inglés). A través de un ejemplo de control e identificación de puntos críticos en el área de acondicionado, así como la elaboración de un cuadro de aplicación para poder realizar mejor el análisis.
- Analizar un ejemplo real de la industria basado en el artículo: "Gestión de Desviaciones en un entorno ICH Q9" en donde se utiliza de manera muy práctica la herramienta: Análisis Modal de fallos y efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés) que introduce la probabilidad de no detección de un problema.

Introducción

La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y examen de los riesgos para la calidad de los medicamentos a través del ciclo de vida del producto.

Esta evaluación debe basarse en el conocimiento científico y la experiencia industrial. En la producción farmacéutica se deben identificar en forma proactiva y sistemática los riesgos que pudieran modificar atributos de calidad y a partir de ello implementar un programa para prevenir o minimizar los eventuales desvíos de calidad del producto.

La calidad farmacéutica está determinada por una multidimensional combinación de atributos que deben reunir tanto las instalaciones como el equipamiento, los materiales, los procesos y los recursos humanos.

La fabricación y el uso de un medicamento como producto, incluidos sus componentes, implica necesariamente cierto grado de riesgo. El riesgo para su calidad es sólo un componente del riesgo global. Es importante entender que *la calidad del producto* debe mantenerse durante todo el *ciclo de vida del producto* de tal manera que los atributos que son importantes para la calidad de los medicamentos como productos, siguen siendo compatibles con los utilizados en los estudios clínicos.

Un enfoque efectivo de riesgos de gestión de calidad puede garantizar la más alta calidad de los medicamentos como productos para el paciente, proporcionando un medio dinámico para identificar y controlar posibles problemas de calidad durante el desarrollo y la fabricación. Además, el uso de gestión del riesgo puede mejorar la calidad de la toma de decisiones, si se plantea un problema de calidad.

La gestión efectiva del riesgo de calidad puede facilitar una mejor y más informada decisión, que puede proporcionar a los reguladores una mayor garantía de la capacidad de una empresa para hacer frente a los riesgos potenciales y beneficios que pueden afectar a la amplitud y el nivel de supervisión regulatoria directa.

Específicamente, se proporciona orientación sobre los principios del sistema de análisis de riesgo y algunas de las herramientas de gestión de riesgo de calidad que pueden permitir tomar decisiones coherentes y más eficaces basadas en riesgos, tanto por reguladores como por la industria, sobre la calidad de las sustancias estupefacientes y medicamentos, como productos a lo largo del ciclo de vida, en cumplimiento a los actuales requisitos.

Se propone una estrategia para implementar la metodología de análisis de peligros y puntos críticos de control (Hazard Analysis and Critical Control Point: HACCP por sus siglas en inglés), así como, de la herramienta Análisis Modal de fallos y efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés). Con la finalidad de asegurar los objetivos de evaluar los riesgos de la calidad, para prevenir o minimizar las posibles desviaciones en un proceso

Este trabajo pretende realizar un Análisis de Riesgo, mediante el Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control (Hazard Analysis and Critical Control Point: HACCP por sus siglas en inglés) el cual es un método sistemático para la identificación, evaluación y control de riesgos. Mediante un ejemplo de control e identificación de puntos críticos de control en el área de acondicionado, así como la elaboración de un cuadro de aplicación para poder realizar mejor el análisis.

Se analizará un ejemplo real de la industria basado en el artículo: "Gestión de Desviaciones en un entorno ICH Q9" en donde se utiliza de manera muy práctica la herramienta: Análisis Modal de fallos y efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés) que introduce la probabilidad de no detección de un problema.

Información General

ICH Q9 Gestión de Riesgos de la Calidad

La Conferencia Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) es un proyecto único que reúne a las autoridades reguladoras de Europa, Japón, Estados Unidos y expertos de la industria farmacéutica en esas regiones para discutir la ciencia y aspectos técnicos del registro del producto.

El propósito es formular recomendaciones sobre formas de lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las directrices técnicas y los requisitos para el registro del producto a fin de reducir u obviar la necesidad de duplicar los ensayos realizados durante la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos.

El objetivo de esta armonización es economizar recursos humanos, de animales y materiales, también en la eliminación de las demoras innecesarias en el desarrollo global y la disponibilidad de nuevos medicamentos al mismo tiempo que, asegura la calidad, seguridad, eficacia, y las obligaciones de reglamentación para proteger la salud pública. Esta Misión se encarna en los *Términos de Referencia de la ICH.*

El documento de ICH Q9 sobre Gestión de Riesgos de la calidad fue aprobado el 4 de noviembre del 2005 en la "ICH Reunión del Comité Directivo".

La ICH Q9 propone aplicar el proceso de gestión de riesgos tanto a los procesos productivos como a los procesos del sistema de gestión de la calidad.

La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y examen de los riesgos para la calidad de los medicamentos a través del ciclo de vida del producto.

Comúnmente *el riesgo* se define como la combinación de la probabilidad de ocurrencia de *daño* y la *gravedad* de ese daño. Sin embargo, lograr una comprensión compartida de la aplicación de gestión del riesgo entre *las diversas partes interesadas* es difícil porque cada interesado puede percibir diferentes daños potenciales, colocando una diferente probabilidad en cada atributo que se produzcan daños y la gravedad diferente a cada daño.

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos; el análisis de riesgo, es el método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.

En relación a los productos farmacéuticos, aunque hay una gran variedad de partes interesadas, incluidos los pacientes y los profesionales médicos, así como el gobierno y la industria, la protección del paciente mediante la gestión de los riesgos para la calidad debe ser considerada de importancia primordial.

Ámbito

Se establecerán los principios y ejemplos de herramientas para la gestión de riesgos de la calidad que se puede aplicar a diferentes aspectos de la calidad farmacéutica. Estos aspectos incluyen desarrollo, fabricación, distribución, la inspección y presentación de los procesos del producto en todo el ciclo de vida de las sustancias, medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos (incluyendo el uso de materias primas, disolventes, excipientes, envasado y etiquetado de los medicamentos, productos biológicos y de productos biotecnológicos).

Principios de Gestión de Riesgos de la calidad

Dos principios fundamentales de la gestión de riesgos de la calidad son:

- La evaluación del riesgo para la calidad debe basarse en principios científicos, el conocimiento y el último, enlace sería con la protección del paciente.
- El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos de la calidad debe ser acorde con el nivel de riesgo.

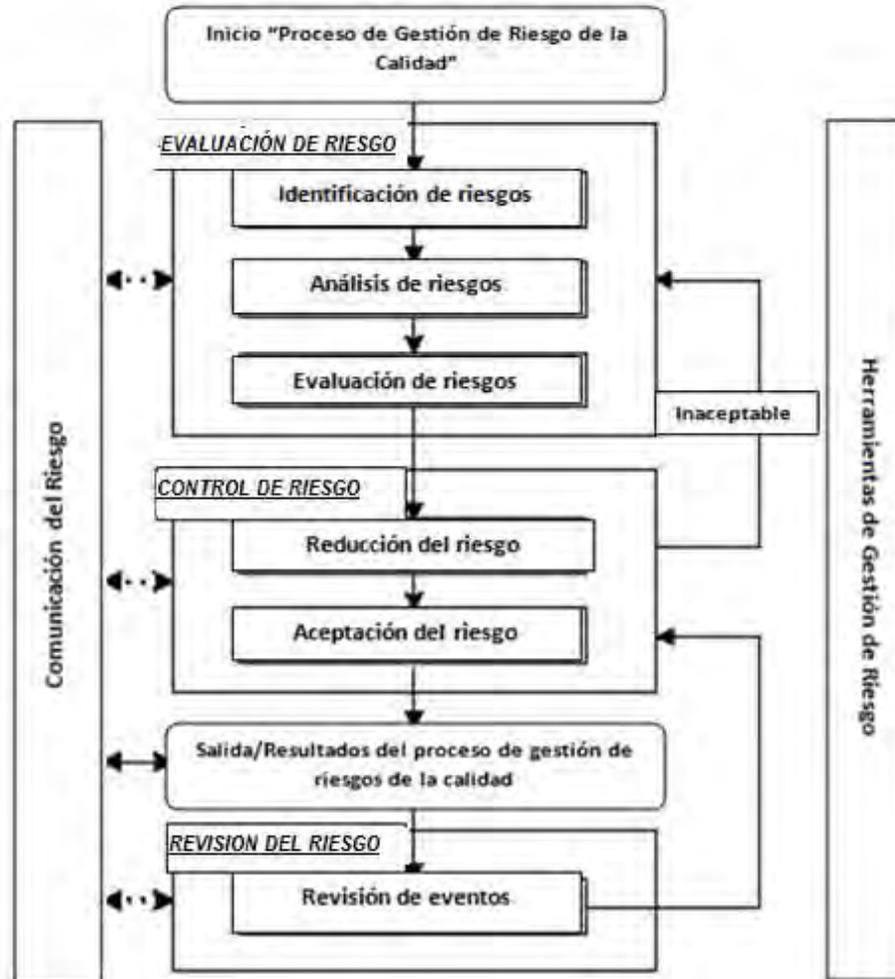
Procesos generales de gestión de riesgos de la calidad

La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y examen de los riesgos para la calidad de los medicamentos, a través de productos y el ciclo de vida del producto. Un modelo de gestión de la calidad del riesgo se describe en el diagrama de (Figura 1). El énfasis en cada componente del marco puede variar según sea el caso, siendo un proceso sólido incorporará la consideración de todos los elementos en un nivel de detalle que está en relación con los riesgos específicos.

Los nodos de decisión no se muestran en el siguiente diagrama, porque las decisiones pueden ocurrir en cualquier punto del proceso. Estas decisiones pueden ser para volver al paso anterior y buscar más información, para ajustar los modelos de riesgo o incluso poner fin al proceso de la gestión del riesgo basado en la información que apoya esa decisión.

Nota: "inaceptable" en el diagrama de flujo no sólo se refiere a los requisitos legales, legislativos o reglamentarios, sino también a la necesidad de revisar el proceso de evaluación de riesgos.

Figura 1: Descripción de un típico proceso de gestión de riesgos de la calidad



Responsabilidades

Las actividades de gestión de riesgos de calidad suelen ser, aunque no siempre, llevadas a cabo por equipos interdisciplinarios. Cuando se forman los equipos, deben incluir expertos de las áreas apropiadas (por ejemplo, la unidad de calidad, desarrollo de negocios, ingeniería, asuntos reglamentarios, las operaciones de producción, ventas y comercialización, estadística, y clínica), además de individuos que son conocedores de la calidad del proceso de gestión de riesgos.

El equipo interdisciplinario debe:

- Asumir la responsabilidad de coordinar la gestión de riesgos de la calidad a través de diversas funciones y departamentos de su organización, y
- Asegurar que los procesos de gestión de riesgo de la calidad se encuentren definidos, implementados y revisados, y que los recursos adecuados estén disponibles.

Inicio de un proceso de Gestión de Riesgos de la calidad

La gestión de riesgos debe incluir procesos de calidad sistemática diseñada para coordinar, facilitar y mejorar la base científica y la toma de decisiones con respecto al riesgo. Las posibles medidas a utilizar para iniciar y planear un proceso de gestión de riesgos de calidad pueden ser las siguientes:

- Definir el problema o cuestión de riesgo, incluyendo los supuestos riesgos, e identificando los riesgos potenciales.
- Reunir información de antecedentes y / o datos sobre el riesgo potencial, daño o impacto en la salud humana relacionados con la evaluación del riesgo.
- Identificar un líder y los recursos necesarios.
- Especificar una línea de tiempo, los resultados y el nivel apropiado de toma de decisiones para el proceso de gestión de riesgos.

Evaluación de Riesgos

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

Las evaluaciones de los riesgos de la calidad comienzan con una descripción del problema definido adecuadamente o del riesgo. Cuando el riesgo en cuestión está bien definido, una herramienta adecuada en la gestión del riesgo y los tipos de información necesarios para abordarlo serán identificables más fácilmente.

Como una ayuda para definir claramente el riesgo (s) para efectos de evaluación, son útiles a menudo cuatro preguntas fundamentales:

1. ¿Qué podría ir mal?
2. ¿Cuál es el riesgo (probabilidad) de que va a salir mal?
3. ¿Cuáles son las consecuencias (gravedad)?
4. ¿Qué tan fácil puedo detectar el riesgo?

Identificación de riesgos es un uso sistemático de la información para identificar los peligros en referencia a la cuestión de riesgo o descripción del problema. La información puede incluir datos históricos, análisis teóricos, opiniones informadas a las preocupaciones de los interesados.

La Identificación de riesgos soluciona el problema de la cuestión "¿Qué podría ir mal?", incluida la identificación de las posibles consecuencias. Esto proporciona la base para nuevas medidas en el proceso de gestión de riesgos de la calidad

El análisis de riesgos es la estimación de los riesgos asociados a los peligros identificados. Es el proceso cualitativo o cuantitativo de vincular la probabilidad de ocurrencia y severidad de daños. En algunas herramientas de gestión de riesgos, la capacidad de detectar el daño (detectabilidad) y también los factores en la estimación del riesgo.

La evaluación de los riesgos compara la identificación y análisis de los riesgos contra los criterios de riesgo dado y consideran la solidez de las pruebas para las preguntas fundamentales ya mencionadas. Al hacer una evaluación eficaz del riesgo, la solidez del conjunto de datos es importante porque determina la calidad de la producción; Revelando los supuestos y las fuentes razonables de la incertidumbre aumentando la confianza en este producto y / o ayudar a identificar sus limitaciones.

La incertidumbre se debe a la combinación de un conocimiento no necesariamente acerca de un proceso y su esperada o inesperada variabilidad. Las fuentes típicas de incertidumbre incluyen las diferencias en las lagunas de conocimientos de la ciencia farmacéutica y la incomprensión de procesos, las fuentes de daño (por ejemplo, los modos de fallo de un proceso, las fuentes de variabilidad), y la probabilidad de detección de los problemas.

El resultado de una evaluación del riesgo es una estimación cuantitativa del riesgo o una cualitativa descripción de una serie de riesgos; cuando el riesgo se expresa cuantitativamente, se utiliza una probabilidad numérica, como alternativa, el riesgo se puede expresar mediante descriptores cualitativos, tales como "alto", "medio", o "bajo", que deben ser definidos con el mayor detalle posible. A veces una "puntuación de riesgo" se utiliza para definir los descriptores en la clasificación de riesgo.

En evaluaciones de riesgo cuantitativo, una estimación del riesgo proporciona la probabilidad de una consecuencia específica, dado un conjunto de riesgo de generación de las circunstancias, por lo tanto, la estimación cuantitativa de los riesgos es útil para una de las consecuencias particulares en un momento. Alternativamente, algunas herramientas de gestión de riesgos utilizan una medida del riesgo relativo para combinar múltiples niveles de gravedad y probabilidad en una estimación global del riesgo relativo. Los pasos intermedios dentro de un marcador de proceso a veces puede emplear la estimación cuantitativa del riesgo.

Control de Riesgos

El control de riesgo incluye la toma de decisiones para reducir y / o aceptar los riesgos, su propósito es reducir el riesgo a un nivel aceptable. La cantidad de esfuerzo empleado para el control de riesgos debe ser proporcional a la importancia del riesgo. El equipo interdisciplinario puede usar diferentes procesos, incluyendo análisis costo-beneficio, para comprender el nivel óptimo de control de riesgos.

El control de riesgos podría centrarse en las siguientes preguntas:

- ¿Es mayor el riesgo por encima de un nivel aceptable?
- ¿Qué puede hacerse para reducir o eliminar los riesgos?
- ¿Cuál es el equilibrio adecuado entre los beneficios, riesgos y recursos?
- ¿Son los nuevos riesgos, incluidos una consecuencia de los riesgos identificados y controlados?

Reducción del riesgo

Se centra en los procesos de mitigación o prevención de riesgos de calidad cuando se supera un determinado (aceptable) nivel superior (ver figura 1). La reducción de riesgos puede incluir acciones

adoptadas para mitigar la gravedad y la probabilidad de daño. Procesos que mejoren la detección de los peligros y los riesgos de calidad también puede ser utilizado como parte de una estrategia de control de riesgos.

La aplicación de medidas de reducción del riesgo puede introducir nuevos riesgos en el sistema o aumentar la importancia de otros riesgos existentes. Por lo tanto, es conveniente revisar la evaluación de riesgos para identificar y evaluar cualquier posible cambio después de la aplicación de un proceso de reducción de riesgos.

La aceptación de riesgos

La aceptación del riesgo puede ser una decisión formal de aceptar el riesgo residual o puede ser una decisión pasiva en el que los riesgos residuales no son específicos. Para algunos tipos de daños, incluso las mejores prácticas de gestión de riesgos de calidad podrían no eliminar por completo el riesgo. En estas circunstancias, cuando la estrategia de gestión de la calidad se ha aplicado a un riesgo adecuado y el riesgo de la calidad se reduce a un nivel (aceptable) especificado el cuál, dependerá de muchos parámetros y debe decidirse caso por caso.

Comunicación de riesgos

La comunicación de riesgos es el intercambio de información sobre el riesgo y la gestión de riesgos entre el equipo interdisciplinario y las áreas involucradas. Ellos pueden comunicar en cualquier etapa del proceso de gestión de riesgo (ver figura 1: flechas discontinuas). La salida / resultado del proceso de gestión de riesgos de la calidad deberá ser debidamente comunicado y documentado (ver figura 1: flechas). La comunicación es entre las partes interesadas, por ejemplo, reguladores y la industria, la industria y el paciente, dentro de una empresa, industria o de reglamentación, la autoridad, etc. Los datos se relacionan con la existencia, naturaleza, forma, la probabilidad, la gravedad, la aceptabilidad, control, tratamiento, detección o de otros aspectos de los riesgos a la calidad.

Entre la industria y las autoridades reguladoras, la comunicación relativa a las decisiones de gestión de riesgos de la calidad podría efectuarse a través de los canales existentes tal como se especifica en reglamentos y guías.

Examen o evaluación del riesgo

La gestión del riesgo debe ser una parte permanente del proceso de gestión de calidad ya que se debe aplicar un mecanismo de revisión o de controlar los eventos, los productos y resultados del proceso deben revisarse para tener en cuenta nuevos conocimientos y experiencias. Una vez que el proceso de gestión de riesgo a la calidad ha sido iniciado, este también debe ser utilizado para eventos que podrían afectar riesgos de la calidad, si estos eventos están previstos (por ejemplo, resultados de la revisión de producto, inspecciones, auditorias, control de cambio) o planificados (por ejemplo, de investigaciones de causa raíz). La frecuencia de cualquier examen debería basarse en el nivel de riesgo. La evaluación de riesgos puede incluir la reconsideración de las decisiones de aceptación de riesgos.

Metodología de Gestión de Riesgos

La gestión de riesgos de Calidad apoya un enfoque científico y práctico para la toma de decisiones, proporcionando documentos, transparentes y reproducibles de los métodos para llevar a cabo los pasos de la gestión de riesgos de la calidad basado en los conocimientos actuales sobre la evaluación de la probabilidad, la gravedad y la detectabilidad de las veces el riesgo. Tradicionalmente, los riesgos para la calidad han sido evaluados y gestionados en una variedad de formas informales (empíricos y / o procedimientos internos) sobre la base, la compilación, por ejemplo, de las observaciones, las tendencias y otra información. Estos enfoques seguirán proporcionando información útil que podría apoyar temas tales como las reclamaciones, defectos de calidad, desviaciones y la asignación de recursos

Desviaciones

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos; una desviación o no conformidad, es el no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

El concepto de desviación es tan amplio que la gestión de desviaciones presenta algunos problemas de aplicación en la industria farmacéutica como:

- Tendencia a la sobrecarga de desviaciones debido a que “todo se reporta”. Esto puede desencadenar una pobre investigación de la causa raíz y un pobre análisis de efectividad de las acciones correctivas y preventivas (Corrective Actions and Preventive Actions: CAPA por sus siglas en inglés) implementadas.
- La evaluación individualizada de la criticidad de las desviaciones también consume recursos importantes y si previamente no están definidos los puntos críticos del proceso y los atributos de calidad críticos del producto, cada nueva desviación que se genere será una nueva investigación.
- La dificultad de realizar una evaluación cuantitativa de la efectividad de las acciones correctivas/preventivas efectuadas, así como de su comunicación al resto de la organización.

La ICH Q9 propone aplicar el proceso de gestión de riesgos tanto a los procesos productivos como a los procesos del sistema de gestión de la calidad. La gestión de desviaciones es uno de estos últimos y se puede ver optimizado aplicando las herramientas de gestión de riesgos en dos aspectos fundamentales:

1. Priorización:

La herramienta se utiliza para conseguir clasificar los eventos no deseados en función de unos criterios preestablecidos. El objetivo es adaptar el tratamiento de la desviación en función del riesgo que suponga para la calidad del producto. Esta es una fase previa de “criba” que permite simplificar el tratamiento posterior de aquellos eventos irrelevantes.

2. Toma de decisiones:

La herramienta se utiliza para estudiar el impacto de la desviación en la calidad del producto y para justificar las acciones preventivas y correctivas que se deriven. Este en realidad es el análisis de riesgos del proceso en el cual se ha producido la desviación. De este modo los eventos no se valoran de manera aislada sino que su gravedad y probabilidad que ya están parametrizados o estandarizados en el histórico. Las nuevas entradas actualizan la matriz de riesgos del proceso facilitando la evaluación del riesgo.

Más adelante se propone un ejemplo (tomado del artículo “Gestión de Desviaciones en un entorno ICH Q9”) de aplicación de herramientas de gestión de riesgos para la clasificación y el tratamiento de las desviaciones, donde se utiliza:

- Diagrama de flujo para decidir sobre la criticidad de las desviaciones.

- Análisis Modal de fallos y efectos (Failure Mode Effects Análisis: FMEA por sus siglas en inglés) que introduce la probabilidad de no detección de un problema.

De las múltiples herramientas descritas en la ICH Q9, el Análisis Modal de Fallos y Efectos (Failure Mode Effects Análisis: FMEA por sus siglas en inglés), es una herramienta usada en un sector afín como es la industria de los productos sanitarios (*Medical Devices*). En los ejemplos se da por supuesto que el proceso, en el que se ha producido la desviación, tiene asociado su análisis de riesgos correspondiente con lo cual se conocen:

- El histórico de fallos (desviaciones) con los criterios de valoración de la gravedad asociados.
- Los datos de probabilidad de ocurrencia de los fallos (desviaciones) más frecuentes.
- Los puntos críticos y/o etapas críticas del proceso.
- La definición de los atributos de calidad críticos del producto.

En el ejemplo se trabaja con la misma metodología:

- Fase de análisis (que se diferencia por la herramienta usada en cada caso).
- Fase de clasificación.
- Fase de tratamiento.

Gestión de Desviaciones mediante diagrama de flujo

Para clasificar y definir el tratamiento de eventos (potenciales desviaciones) se puede establecer una sistemática como la que se define a continuación:

1. Fase de Análisis: La finalidad de esta fase es encuadrar el evento acontecido en una de las categorías establecidas previamente.

Se trabaja a través de un “árbol de decisión” basado en una serie de preguntas dicotómicas (de tipo sí o no), cuyas respuestas llevan, de forma directa, a la definición de la categoría del evento:

P1: ¿Las acciones correctivas a realizar se encuentran descritas en un procedimiento?

P2: ¿La desviación afecta a los atributos de calidad críticos?

P3: ¿La desviación afecta a las etapas o parámetros críticos del proceso?

P4: ¿La desviación afecta a la calibración de instrumentos que miden atributos de calidad o parámetros críticos del proceso?

2. Fase de Clasificación: Una vez desarrollada la estrategia, se obtiene la clasificación del evento en una de las siguientes categorías:

- Incidencia.
- Desviación No Crítica.
- Desviación Crítica.

3. Fase de Tratamiento: Con base en la categoría en la que se defina al evento, se realizarán las siguientes acciones:

3.1. Incidencia:

Si el evento es clasificado como “Incidencia” se procederá a su cierre, ya que se encuentran descritas las acciones a realizar para su resolución.

3.2. Desviación No Crítica:

Se consulta la base de datos de las desviaciones de proceso y se comprueba el número de veces que ésta se ha producido. Si no supera el número estipulado como repetición máxima admisible, se mantendrá la categoría de “Desviación No Crítica” para el evento. A continuación se aplican las medidas correctivas oportunas y se procede a cerrar la desviación como un hecho puntual. Posteriormente se introduce este evento en la base de datos de desviaciones del proceso para que actualice y alimente al Análisis Modal de Fallos y Efectos (Failure Mode Effects Análisis: FMEA por sus siglas en inglés) general del proceso.

3.3. Desviación crítica:

Adquiere esta categoría, aquel evento donde:

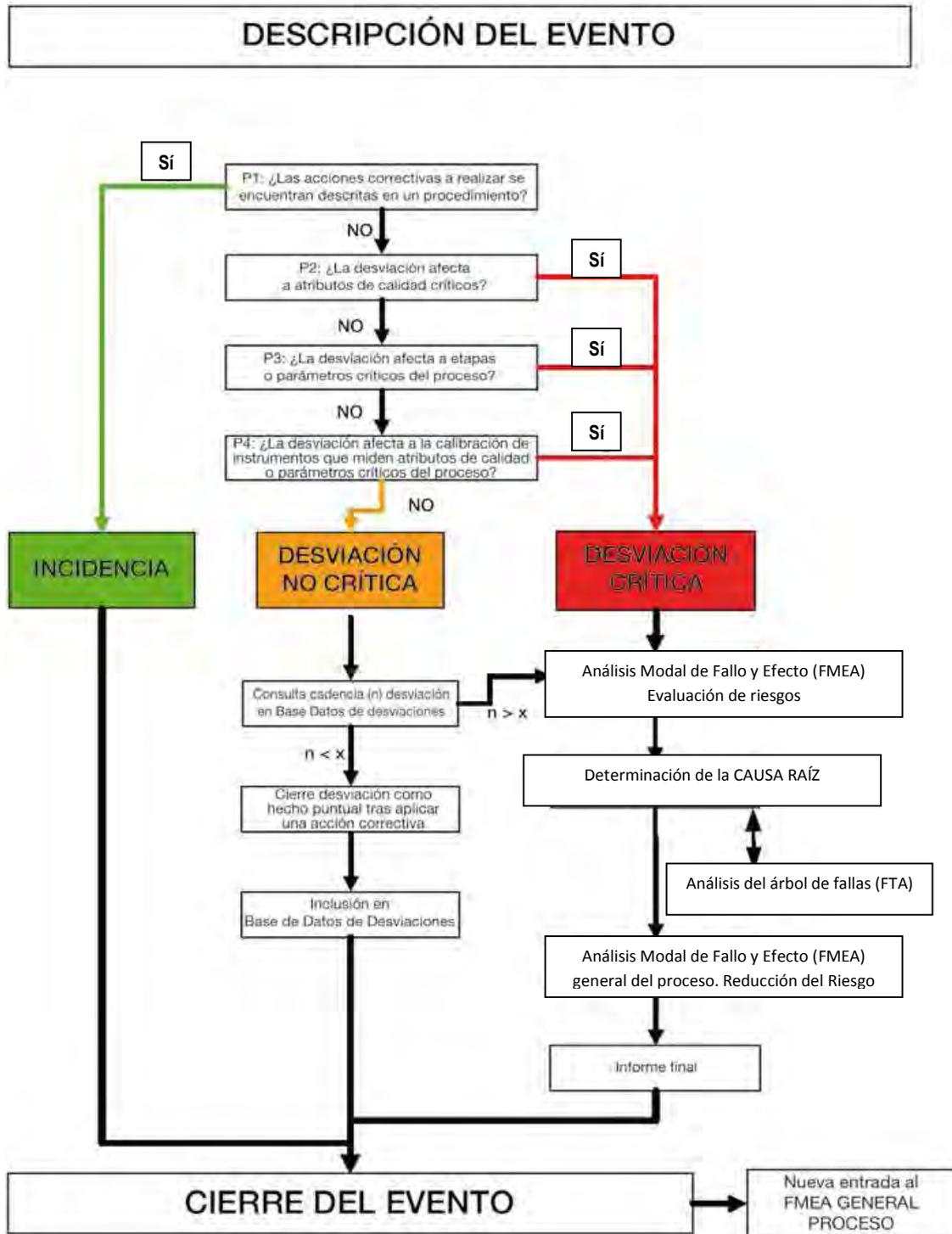
3.3.1. Las respuestas del árbol de decisión conducen la definición de “Desviación Crítica”.

3.3.2. Aquella primeramente clasificada como “No crítica”, pero que sobrepasa el número de repeticiones máximas admisibles.

Ante una desviación crítica se tiene que realizar un proceso de valoración completo de su impacto en la calidad del producto, con la herramienta que tengamos establecida para el análisis de riesgos general del proceso. Cabe destacar que para determinar de la causa raíz de cualquier tipo de desviación se pueden emplear otras herramientas como por ejemplo, el Análisis del árbol de fallas (Fault Tree Análisis: FTA por sus siglas en inglés) Una vez conocida la causa, se establecen las medidas correctoras y preventivas oportunas y se recalculan los niveles de riesgo. Finalmente se redacta el informe final y se procede al cierre del evento. Esta información servirá para actualizar y re-alimentar el análisis de riesgos general del proceso cuando proceda la evaluación del riesgo.

En diagrama de flujo de la Figura 2 se esquematiza la gestión de un evento descrita anteriormente

Figura 2. Diagrama de Flujo



EJEMPLO 1. Aplicación de herramientas de gestión de riesgos para la clasificación y el tratamiento de las desviaciones (Gestión de desviaciones en un entorno ICH Q9/Q10. R. Canadell Heredia., E. García Vidal, S. Herrero Sas, J. Llaja Villena, L. Noguera Salvans, A. Piñas Llagostera, D. Puñal Peces, E. Tardío Pérez y A. Tébar Pérez. (Grupo de trabajo “Gestión de los riesgos de calidad ICH Q9” de la Comisión de Garantía de Calidad de la Sección Catalana de AEFI)

Descripción del evento:

Contaminación de una superficie de trabajo en la sala de dosificación de inyectables. Fuera de los límites de acción.

Área aséptica: Lugar donde se lleva a cabo el dosificado de productos estériles

Notas a destacar:

- Se dosifica un producto que se somete a esterilización terminal con un ciclo *overkill* (sin incidencias).
- Se controla la biocarga del producto lote a lote.
- Monitorización de la sala semanal.
- Otras superficies de trabajo en la misma sala están dentro de los límites de control.
- Microorganismo identificado *Staphylococcus aureus* en una área aséptica

Clasificación	Partículas < a 0.5µ	Microorganismos
Clase 100 (crítica)	3530/m ³ 10/ft ³	No más de 1 UFC/ft ³
Clase 10,000 (aséptica)	353,000/m ³	Menos de 20 UFC/ft ³
Clase 100,000 (área limpia)	3,530,000/m ³	Menos de 100 UFC/ft ³

- Es la primera ocasión en que se detecta.

Una vez que se dispone de la descripción completa del evento se procede a su análisis:

1. Fase de análisis y clasificación

P1: ¿Las acciones correctivas a realizar se encuentran descritas en un procedimiento?

No, no están descritas en un procedimiento las acciones.

P2: ¿La desviación afecta a atributos de calidad críticos?

No se considera la contaminación de una superficie un atributo crítico del producto.

P3: ¿La desviación afecta a etapas o parámetros críticos del proceso?

No se considera que afecte a una etapa crítica ya que el proceso finaliza con una esterilización terminal.

P4: ¿La desviación afecta a la calibración de instrumentos que miden atributos de calidad o parámetros críticos del proceso?

No afecta a la calibración.

A través de las preguntas formuladas en el anterior árbol de decisión junto con la premisa que es la primera vez que se detecta dicha contaminación, el evento se clasifica como desviación no crítica.

2. Fase de tratamiento

Al tratarse de una desviación no crítica en la que no se supera el número estipulado como repetición máxima admisible (n), únicamente se aplicaría una medida correctora como por ejemplo realizar una limpieza extraordinaria de la zona. Además la desviación se debe incluir dentro de la base de datos de desviaciones para su recuento.

Ejemplo 2: Gestión de Desviaciones mediante el Análisis modal de fallos y efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés)

En este ejemplo se propone el uso de una herramienta de análisis de riesgos basada en FMEA para la clasificación y tratamiento de las desviaciones.

1. Fase de Análisis y Clasificación

Se valoran la severidad de las consecuencias del evento, la probabilidad que ocurra y la probabilidad de no detección para determinar el nivel de riesgo. En función del nivel de riesgo se clasifican los eventos en desviación crítica, no crítica o incidencia y se toman las acciones correspondientes. El análisis se realiza tomando como referencia las escalas de valoración (Tabla 1). Con los criterios mostrados en la Tabla 1 se construye la matriz de riesgo de la Figura 3.

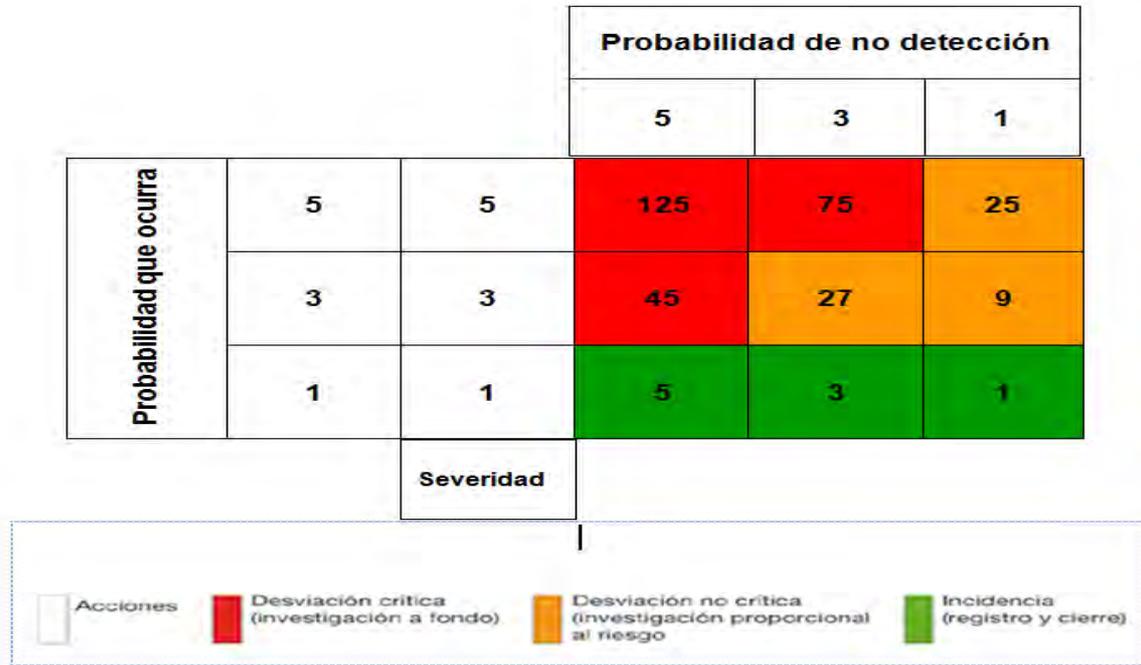
Tabla 1. Escalas de Valoración

SEVERIDAD	5= La desviación afecta a un atributo o parámetro crítico para la calidad 3= La desviación afecta a un atributo o parámetro no crítico para la calidad 1= La desviación no afecta a la calidad del producto pero se debe documentar
PROBABILIDAD QUE OCURRA	5= La falla es casi inevitable 3= Fallas aisladas asociadas con procesos similares. 1= Falla improbable
PROBABILIDAD DE NO DETECCIÓN	5= No hay controles implementados 3= Solo control final cuando el producto ya está elaborado 1= Control en proceso

Los eventos valorados con la matriz obtienen una puntuación de nivel de riesgo que se agrupan en tres categorías:

- Nivel de riesgo >27 (zona en rojo): **Desviación crítica**: se debe investigar a fondo, causa raíz y valoración de impacto.
- Nivel de riesgo ≥ 9 (zona en naranja): **Desviación no crítica**: investigación proporcional al riesgo.
- Nivel de riesgo ≤ 5 (zona en verde): **Incidencia**: registro y cierre

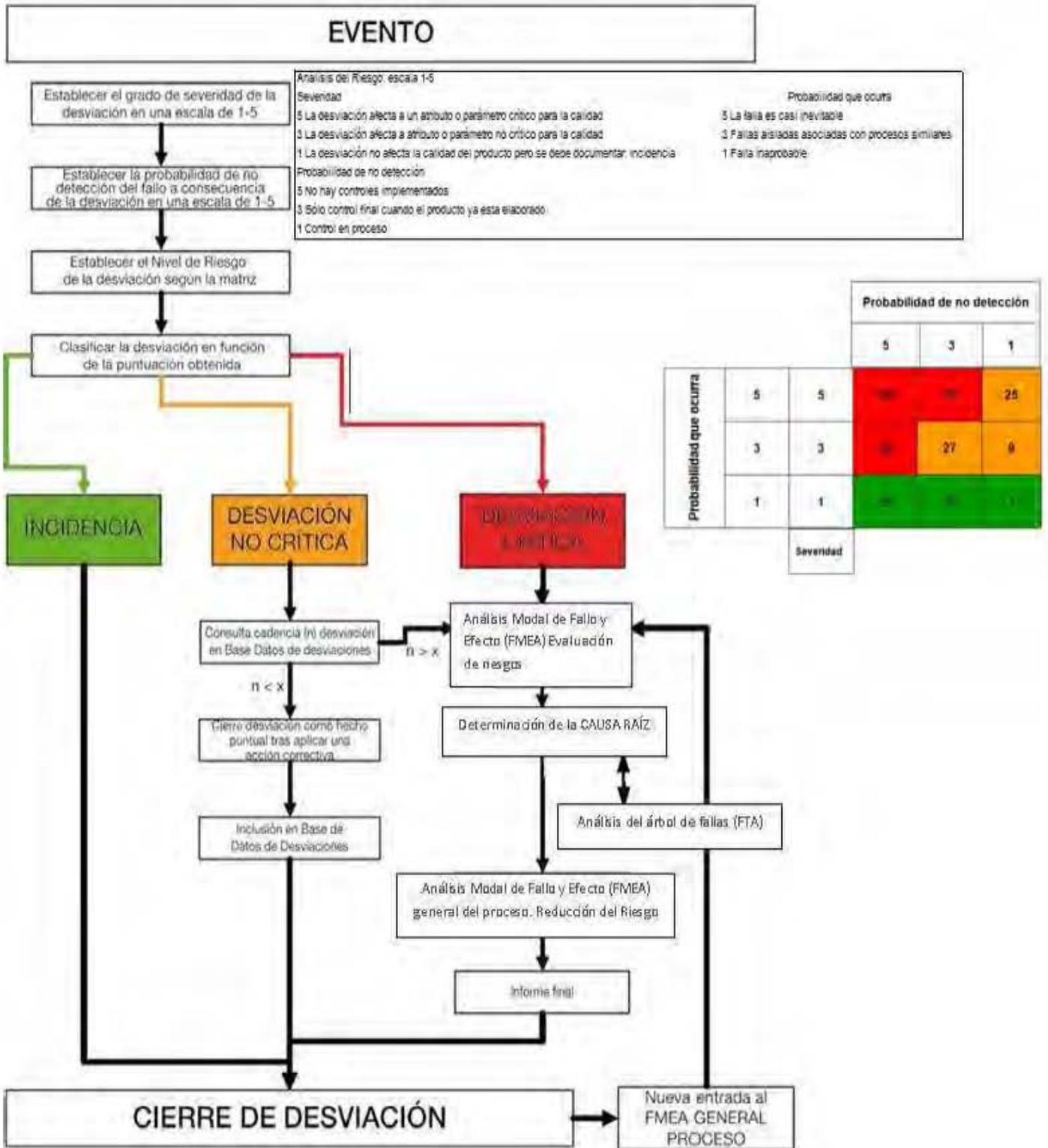
Figura 3 Matriz de Riesgo



2. Fase de Tratamiento

En función de la puntuación del “nivel de riesgo” obtenido se toman las acciones descritas anteriormente (si se trata de una desviación crítica, no crítica o una incidencia). Esta fase sería idéntica a la descrita en el ejemplo anterior. Todo el proceso se esquematiza en el siguiente diagrama de flujo (Figura 4).

Figura 4. Diagrama de Flujo



Evaluación del riesgo de: Análisis Modal de Fallos y Efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés)

“El AMFE o Análisis Modal de Fallos y Efectos es un **método** dirigido a lograr el Aseguramiento de la Calidad, que mediante el análisis sistemático, contribuye a identificar y prevenir los modos de fallo, tanto de un producto como de un proceso, evaluando su gravedad, ocurrencia y detección, mediante los cuales, se calculará el Número de Prioridad de Riesgo, para priorizar las causas, sobre las cuales habrá que actuar para evitar que se presenten dichos modos de fallo”

Es el "Análisis de modos de fallos y efectos" potenciales de un proceso de fabricación, para asegurar su calidad de funcionamiento y, en cuanto de él dependa, la fiabilidad de las funciones del producto exigidos por el cliente.

En el AMFE de proceso se analizan los fallos del producto derivados de los posibles fallos del proceso hasta su entrega al cliente. Se analizan, por tanto, los posibles fallos que pueden ocurrir en los diferentes elementos del proceso (materiales, equipo, mano de obra, métodos y entorno) y cómo éstos influyen en el producto resultante.

Descripción del método

A continuación se indican los pasos necesarios para la aplicación del método AMFE de forma genérica, tanto para diseños como para procesos. Los pasos siguen la secuencia indicada en el formato AMFE que se presenta a continuación.

ANÁLISIS MODAL DE FALLOS Y EFECTOS											HOJA	REVI. Nº	FECHA	POR			
DE PROCESO <input type="checkbox"/> DE DISEÑO <input type="checkbox"/>											de						
PRODUCTO:				PROCESO:							RESPONSABLE:						
ESPECIFICACIÓN:				OPERACIÓN:							FECHA:						
FECHA DE EDICIÓN:				ACTUAR SOBRE NPR> QUE:							REVISADO:						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	VALORACIÓN N			18
														15	16	17	

- 1 Nombre del producto
- 2 Operación o función
- 3 Modo de fallo
- 4 Efectos del fallo
- 5 Gravedad del fallo
- 6 Características críticas
- 7 Causa del fallo
- 8 Probabilidad de ocurrencia
- 9 Controles actuales

- 10 Probabilidad de no detección
- 11 Número de prioridad de riesgo
- 12 Acción correctora
- 13 Definir responsables
- 14 Acciones implantadas
- 15 Nuevo valor de gravedad del fallo
- 16 Nuevo valor de probabilidad de ocurrencia
- 17 Nuevo valor de probabilidad de no detección
- 18 Nuevo número de prioridad de riesgo

Paso 1: Nombre del producto y componente

En la primera columna del formato AMFE se escribe el nombre del producto sobre el que se va a aplicar. También se incluyen todos los subconjuntos y los componentes que forman parte del producto a analizar, bien sea desde el punto de vista de diseño del producto o del proceso que se vaya a utilizar para la fabricación.

Paso 2: Operación o función

La segunda columna se completa con distinta información según se esté realizando un AMFE de diseño o proceso.

- Para el AMFE de diseño se incluyen las funciones que realiza cada uno de los componentes, además de las interconexiones existentes entre los componentes.

- **Para el AMFE de proceso** se reflejan todas las operaciones que se realizan a lo largo del proceso de fabricación de cada componente incluyendo las operaciones de aprovisionamiento, de producción, de embalaje, de almacenado y de transporte.

Paso 3: Modo de fallo

Para la tercera columna se recomienda comenzar con una revisión de los informes realizados en AMFEs anteriores, relacionados con el producto o proceso que se está analizando. Un modo de fallo significa que un elemento o sistema no satisface o no funciona de acuerdo con la especificación, o simplemente no se obtiene lo que se espera de él. El fallo es una desviación o defecto de una función o especificación. Con esa definición, un fallo puede no ser inmediatamente detectable por el cliente y sin embargo hemos de considerarlo como tal.

Paso 4: Efecto/s del fallo

Suponiendo que el fallo potencial ha ocurrido, en esta columna se describirán los efectos del mismo. Los efectos corresponden a los síntomas. Generalmente hacen referencia al rendimiento o prestaciones del sistema.

Cuando se analiza una parte o componente se tendrá también en cuenta la repercusión en todo el sistema, lo que ofrecerá una descripción más clara del efecto. Si un modo de fallo tiene muchos efectos, a la hora de evaluar, se elegirá el más grave. Entre los efectos típicos de fallo podrían citarse los siguientes:

- diseño: ruido, acabado basto, inoperante, olor desagradable, inestable, etc.
- proceso: no puede sujetar, no puede alinearse, no puede perforar, no se puede montar, etc.

Para la obtención de los efectos se utiliza mucho el "Diagrama causa-consecuencia" entendiéndose por consecuencia el efecto.

Paso 5: Gravedad del fallo

Este índice está íntimamente relacionado con los efectos del modo de fallo. El índice de gravedad valora el nivel de las consecuencias de una mala calidad. Esta clasificación está basada únicamente en los efectos del fallo. El valor del índice crece en función de:

- La desviación y que tanto afecta para la calidad

El índice de gravedad o también llamado de **Severidad** es independiente de la detección. Para utilizar criterios comunes ha de utilizarse una tabla de clasificación de la severidad de cada efecto de fallo, de forma que se objetivice la asignación de valores de **S**.

Paso 7: Causa del fallo

En esta columna se reflejan todas las causas potenciales de fallo atribuibles a cada modo de fallo. La causa potencial de fallo se define como indicio de una debilidad del diseño o proceso cuya consecuencia es el modo de fallo. Las causas relacionadas deben ser lo más concisas y completas posibles, de modo que las acciones correctoras y/o preventivas puedan ser orientadas hacia las causas pertinentes. Entre las causas típicas de fallo podrían citarse las siguientes:

- en diseño: porosidad, uso de material incorrecto, sobrecarga.
- en proceso: daño de manipulación, utillaje incorrecto, sujeción, amarre..

Decir que al igual que en la obtención de los efectos se hacía uso del diagrama "causa-efecto", a la hora de detectar las causas de un fallo se hace uso del "Árbol de fallos" que permitirá obtener las causas origen de un fallo.

Paso 8: Probabilidad de ocurrencia

Ocurrencia se define como la probabilidad de que una causa específica se produzca y dé lugar al modo de fallo. El índice de la ocurrencia representa más bien un valor intuitivo más que un dato estadístico matemático, a no ser que se dispongan de datos históricos de fiabilidad o se haya modelizado y previsto éstos. En esta columna se pondrá un valor de probabilidad de ocurrencia de la causa específica.

Cuando se asigna la clasificación por ocurrencia, deben ser consideradas dos probabilidades:

- La probabilidad de que se produzca la causa potencial de fallo. Para esto, deben evaluarse todos los controles actuales utilizados para prevenir que se produzca la causa de fallo en el elemento designado.
- La probabilidad de que, una vez ocurrida la causa de fallo, ésta provoque el efecto nocivo (modo) indicado. Para este cálculo debe suponerse que la causa del fallo y de modo de fallo son detectados antes de que el producto llegue al cliente.

Paso 9: Controles actuales

En esta columna se reflejarán todos los controles existentes en la actualidad para prevenir las causas del fallo y detectar el efecto resultante.

Paso 10: Probabilidad de no Detección

Este índice indica la probabilidad de que la causa y/o modo de fallo, supuestamente aparecido, llegue al cliente. Se está definiendo la "no-detección", para que el índice de prioridad crezca de forma análoga al resto de índices a medida que aumenta el riesgo. Tras lo dicho se puede deducir que este índice está íntimamente relacionado con los controles de detección actuales y la causa.

Para mejorar este índice será necesario mejorar el sistema de control de detección, aunque por regla general aumentar los controles signifique un aumento de costo, que es el último medio al que se debe recurrir para mejorar la calidad. Algunos cambios en el diseño también pueden favorecer la probabilidad de detección.

Paso 11: Número de Prioridad de Riesgo (NPR) o Matriz de Riesgo

El Número de Prioridad de Riesgo (NPR) es el producto de la probabilidad de ocurrencia, la gravedad, y la probabilidad de no detección, y debe ser calculado para todas las causas de fallo. El NPR es usado con el fin de priorizar la causa potencial del fallo para posibles acciones correctivas.

Paso 12: Acción correctiva

En este paso se incluye una descripción breve de la acción correctiva recomendada. Para las acciones correctivas es conveniente seguir un cierto orden de prioridad en su elección. El orden de preferencia en general será el siguiente:

1. Cambio en el diseño del producto, servicio o proceso general.
2. Cambio en el proceso de fabricación.
3. Incremento del control o de la inspección.

Paso 13: Definir responsables

En esta columna se indicarán los responsables de las diferentes acciones propuestas y, si se cree preciso, las fechas previstas de implantación de las mismas.

Paso 14: Acciones implantadas

En esta columna se reflejarán las acciones realmente implantadas que pueden, en algunos casos, no coincidir con las propuestas inicialmente recomendadas.

Paso 15: Nuevo Número de Prioridad de Riesgo o Reducción del riesgo

Como consecuencia de las acciones correctivas implantadas, los valores de la probabilidad de ocurrencia (O), la gravedad (S), y/o la probabilidad de no detección (D) habrán disminuido reduciéndose, por tanto, el Número de Prioridad de Riesgo. Los nuevos valores de S, O, D y NPR se reflejarán en las columnas 15, 16, 17 y 18.

Si a pesar de la implantación de las acciones correctivas, no se cumplen los objetivos definidos en algunos Modos de Fallo, es necesario investigar, proponer el implantar nuevas acciones correctivas, hasta conseguir que el NPR sea menor que el definido en los objetivos. Una vez conseguido que los NPR de todos los modos de fallo estén por debajo del valor establecido, se da por concluido el AMFE.

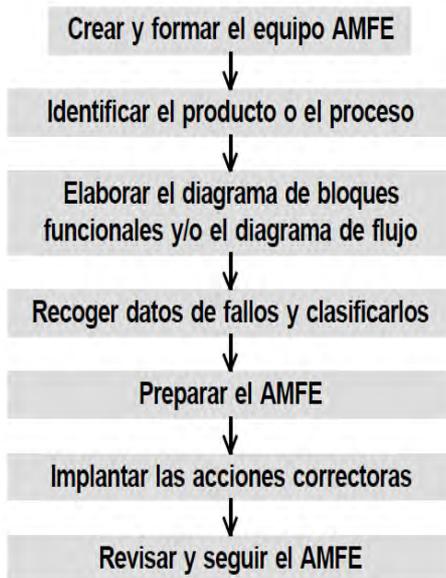
Estrategia para implementar Análisis Modal de Fallos y Efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés)

Como requisito previo necesario para implantar el AMFE hay que contar con el apoyo de la gerencia. Conseguir el apoyo de la gerencia es muy importante, ya que la elaboración del AMFE:

- se realiza en horas de trabajo;
- implica cambios (y los cambios cuestan dinero y no son fáciles de hacer);
- se llega a conclusiones que requieren el apoyo de la dirección.

La gerencia tiene que conocer el método, apoyar su aplicación y animar al equipo de trabajo, ya que la persistencia en el esfuerzo es uno de los factores de éxito.

Las etapas para la implantación sistemática del AMFE en la empresa son las siguientes:



1. *Equipo.* Los miembros del grupo deben formarse específicamente en el método AMFE y también en las técnicas de análisis y solución de problemas. La práctica más usual es formar un grupo base como máximo de 6 personas, de las áreas de, Métodos, Producción y Calidad para que luego éstas sean capaces de formar a los miembros que se incorporen a los grupos de AMFE.

2. *Identificare el proceso.* El grupo base se ocupa de identificar sobre qué producto y/o proceso se va a aplicar el AMFE y quién va a ser el responsable de dirigirlo y realizarlo. Cuando se quiera utilizar el AMFE sobre un proceso producto y no se tenga claro sobre cual hacerlo, una buena técnica a utilizar puede ser la tormenta de ideas, seguido de una labor de priorización de las oportunidades de mejora que surjan.

3. El **diagrama de flujo** es como una fotografía del proceso. Es la representación esquemática y cronológica de las operaciones que componen la elaboración del producto. Además, sirve para tomar como punto de partida la documentación del proceso: gamas de control, puntos críticos. Para su realización se utilizan una serie de símbolos con su significado correspondiente.

El **diagrama de bloques funcionales** representa de forma esquemática las partes que componen un sistema y sus relaciones físicas o funcionales. Conviene simplificarlo cuando el producto a estudiar sea muy complejo, para que los integrantes del equipo puedan comprenderlo sin problemas.

4. *Recoger datos de fallos y clasificarlos*

Para la realización del AMFE es necesario dirigir al grupo hacia la identificación de los problemas potenciales de calidad del producto o del proceso, de una forma estructurada.

Para ello, antes de comenzar el análisis exhaustivo del producto o del proceso, es necesario que el responsable del AMFE disponga de toda la información relevante del producto o del proceso implicado.

5. *Preparar el AMFE*

El grupo de AMFE, mediante una o varias reuniones y haciendo uso de la documentación aportada por el responsable del AMFE, de sus conocimientos y de las técnicas de análisis y solución de problemas más adecuadas en cada caso, comienza la aplicación del AMFE al producto o al proceso designado. Para ello, completa en primer lugar el encabezamiento del formato AMFE con los datos correspondientes (producto, proceso, especificación, fecha, etc.).

Se completan también las columnas 1 y 2 del formato, asegurando que no se olvida ningún componente. A continuación, y haciendo uso del método más adecuado (por ejemplo la tormenta de ideas, el diagrama causa-efecto), se comienzan a identificar los diferentes Modos de Fallo. Para cada uno se determina:

- el efecto del fallo,
- la causa del fallo,
- la probabilidad de ocurrencia,
- la gravedad,

- la probabilidad de no detección,
- el índice de prioridad de riesgo,
- las acciones correctoras,
- la responsabilidad de implantar las acciones correctoras;

todo ello, siguiendo la metodología expuesta en la pregunta anterior y reflejando la información correspondiente en las columnas 3 a 12 del formato.

Con la definición de las acciones correctoras concluye la etapa inicial de aplicación del AMFE.

6. Implantar las acciones correctivas

El responsable de implantar cada una de las acciones correctivas propuestas es el encargado de planificar y asegurar su realización práctica. Si es preciso efectúa los ajustes o las modificaciones oportunas, con objeto de optimizar el resultado.

7. Revisar y seguir el AMFE

Una vez implantadas las acciones correctivas, con objeto de mejorar los Números de Prioridad del Riesgo en los modos de fallos seleccionados, el equipo AMFE se debe reunir con los responsables de la implantación, para evaluar los resultados.

El responsable de la implantación de cada una de las acciones correctivas propuestas informa al grupo sobre cuáles han sido implantadas y cuándo, así como de los resultados obtenidos en la evaluación de las acciones tomadas.

Con estos datos, el equipo AMFE comienza a redefinir la probabilidad de ocurrencia, la gravedad y la probabilidad de no detección de aquellos modos de fallo sobre los que se hayan tomado acciones correctoras, con objeto de calcular el nuevo Número de Prioridad del Riesgo (NPR). Estos datos se reflejan en las columnas 14 a 18.

Si con los nuevos NPR se cumplen los objetivos definidos en el AMFE para el producto o proceso afectado, el AMFE puede ser dado por concluido.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que el AMFE es un proceso dinámico y requiere revisiones periódicas, con objeto de tenerlo siempre actualizado. Especialmente, es conveniente en los siguientes casos:

- Cuando se realicen modificaciones que afecten al producto o al proceso estudiado.
- Cuando se encuentren nuevas aplicaciones para el producto o proceso actual.
- Cuando existan reclamaciones importantes por parte de los clientes.
- Cuando corresponda por la periodicidad establecida.
- Cuando interese realizar mejoras sobre el producto o proceso.

La industria farmacéutica y los reguladores pueden evaluar y gestionar el riesgo mediante herramientas de gestión de riesgo y / o procedimientos internos (por ejemplo, operación de procedimientos estándar). A continuación se muestra una lista no exhaustiva de algunos de estos instrumentos:

- Facilidad de métodos en gestión de riesgos básicos. (Diagramas de flujo, hojas de verificación, etc)
- Análisis Modal de Fallos y Efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés)
- Modo de Falla, Efectos y Análisis Críticos (Failure Mode, Effects and Criticality analysis: FMECA por sus siglas en inglés)
- Análisis del Árbol de Fallas (Fault Tree Analysis: FTA por sus siglas en inglés)
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (Hazard Analysis and Critical Control Points: HACCP por sus siglas en inglés)
- Análisis de Peligros de operatividad (Hazard Operability Analysis: HAZOP por sus siglas en inglés)
- Análisis Preliminar de Peligros (Preliminary Hazard Analysis: PHA por sus siglas en inglés)
- Riesgo de clasificación y de filtrado
- Apoyo a las herramientas estadísticas

Podría ser conveniente para adaptar estas herramientas para su uso en áreas específicas relacionadas con medicamentos en la calidad del producto. Los métodos de gestión de la calidad del riesgo y el apoyo a las herramientas estadísticas se pueden utilizar en combinación (por ejemplo, en evaluación probabilísticas de riesgo). El uso combinado proporciona la flexibilidad que puede facilitar la aplicación de la calidad los principios de gestión de riesgos.

El grado de rigor y la formalidad de la gestión de la calidad del riesgo debe reflejar conocimientos disponibles y ser acorde con la complejidad y / o criticidad de la cuestión de la desviación

Gestión del riesgo Métodos y Herramientas

Se proporciona una visión general y referencias para algunos de las principales herramientas que podrían utilizarse en la gestión de la calidad de riesgo de la industria y las regulaciones.

Las referencias se incluyen como una ayuda para obtener más conocimiento y detalle sobre la herramienta en particular. Esto no es una lista exhaustiva. Es importante señalar que ninguna herramienta o un conjunto de herramientas son aplicables a toda situación en la que un procedimiento de calidad de gestión de riesgos es utilizado.

1.1 Métodos de Facilitación de Gestión de Riesgos Básicos

Algunas de las técnicas simples que se utilizan comúnmente para la estructura de gestión del riesgo utilizando datos de la organización y facilitando la toma de decisiones son:

1. Diagramas de flujo:

Los diagramas de flujo son una manera de representar visualmente el flujo de datos a través de sistemas de tratamiento de información. Los diagramas de flujo describen que operaciones y en que secuencia se requieren para solucionar un problema dado. Un diagrama de flujo u organigrama es una representación diagramática que ilustra la secuencia de las operaciones que se realizarán para conseguir la solución de un problema.

2. Hojas de verificación:

Una Hoja de Verificación (también llamada "de Control" o "de Chequeo") es un impreso con formato de tabla o diagrama, destinado a registrar y compilar datos mediante un método sencillo y sistemático, como la anotación de marcas asociadas a la ocurrencia de determinados sucesos. Esta técnica recoge datos que se preparan de manera que su uso sea fácil e interfiera lo menos posible con la actividad de quien realiza el registro.

3. Proceso de asignación

4. Diagramas de causa y efecto (también llamado diagrama de Ishikawa o diagrama de espina de pescado):

El Diagrama de causa y Efecto (o Espina de Pescado) es una técnica gráfica ampliamente utilizada, que permite apreciar con claridad las relaciones entre un tema o problema y las posibles causas que pueden estar contribuyendo para que él ocurra.

Se usa para:

- Visualizar, en equipo, las causas principales y secundarias de un problema.
- Ampliar la visión de las posibles causas de un problema, enriqueciendo su análisis y la identificación de soluciones.
- Analizar procesos en búsqueda de mejoras.
- Conduce a modificar procedimientos, métodos, costumbres, actitudes o hábitos, con soluciones - muchas veces - sencillas y baratas.
- Educa sobre la comprensión de un problema.
- Sirve de guía objetiva para la discusión y la motiva.
- Muestra el nivel de conocimientos técnicos que existe en la empresa sobre un determinado problema.
- Prevé los problemas y ayuda a controlarlos, no sólo al final, sino durante cada etapa del proceso.

1.2 Análisis Modal de Fallos y Efectos (Failure Mode Effects Análisis: FMEA por sus siglas en inglés)

FMEA (IEC 60812) prevé una evaluación de los modos de falla potencial de los procesos de y su posible efecto en los resultados y / o rendimiento del producto. Una vez que los modos de fallo se han establecido, la reducción del riesgo se puede utilizar para eliminar, contener, reducir o controlar los fracasos potenciales.

El análisis modal de fallos y efectos (FMEA) se basa en el producto y la comprensión del proceso. FMEA metódicamente rompe con el análisis de procesos complejos en pasos manejables, es una

herramienta poderosa para resumir los modos importantes de fracaso, los factores que causan estas fallas y los probables efectos de estos fallos.

Áreas potenciales de uso (s)

El modo de fallo y análisis de efectos (FMEA) se puede utilizar para priorizar los riesgos y monitorear la eficacia de las actividades de control de riesgos

Se puede aplicar a los equipos e instalaciones, y podría utilizarse para analizar una operación de fabricación y su efecto sobre el producto o proceso. Identifica elementos y operaciones dentro del sistema que la hacen vulnerable. La salida / resultados de FMEA se puede utilizar como base para el diseño o el análisis adicional o para guía de recursos de implementación.

1.3 Modo de Falla, Efectos y Análisis Críticos (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis : FMECA por sus siglas en inglés)

FMECA podría ampliarse para incorporar una investigación del grado de severidad de sus consecuencias, sus respectivas probabilidades de ocurrencia, y su detección, convirtiéndose en un Modo de Falla, Efectos y Análisis (FMECA, IEC 60812). Para que este tipo de análisis se pueda realizar, las especificaciones del producto o el proceso deben estar establecidas; FMECA puede identificar los lugares donde medidas preventivas adecuadas pueden minimizar los riesgos.

Áreas potenciales de uso (s)

La aplicación de la FMECA en la industria farmacéutica en su mayoría debe ser utilizada para los fracasos y los riesgos asociados con los procesos de fabricación, sin embargo, no se limita a esta solicitud. La salida de un FMECA es un riesgo relativo de "puntaje" para cada modo de fallo, que se utiliza para clasificar los modos en función del riesgo relativo.

1.4 Análisis del Árbol de Fallas (Fault Tree Analysis: FTA por sus siglas en inglés)

La herramienta de libre comercio (IEC 61025) es un enfoque que asume el fracaso de la funcionalidad de un producto o proceso. Esta herramienta evalúa el sistema (o subsistema) las deficiencias de uno en uno, y también puede combinar múltiples causas de fracaso identificando cadenas causales. Los resultados se representan gráficamente en forma de un árbol de modos de fallo. En cada nivel en el árbol, las combinaciones de modos de falla se describen con operadores lógicos (AND, OR, etc.) FTA se basa en la comprensión de los expertos, para identificar los factores causales del proceso.

Áreas potenciales de uso (s)

Puede ser utilizado para establecer el camino a la causa de la falla. También para investigar las denuncias o las desviaciones con el fin de comprender plenamente su causa raíz y de asegurar que las mejoras destinadas plenamente resolverán el problema, y no darán lugar a otras cuestiones (es decir, resolver un problema, causa un problema diferente). El análisis del árbol de fallas es una efectiva herramienta para evaluar cómo los factores múltiples afectan a un tema determinado. La salida de un FTA incluye una representación visual de los modos de fallo. Es útil tanto para la evaluación del riesgo y del desarrollo de programa de monitoreo.

I.5 Análisis de Peligros de operatividad (Hazard Operability Análisis: HAZOP por sus siglas en inglés)

HAZOP (IEC 61882) se basa en una teoría que supone que los eventos de riesgo son causados por las desviaciones desde el diseño o funcionamiento. Se trata de un proceso sistemático de intercambio de ideas técnica para identificar las amenazas, utilizando la llamada "Guía de las palabras" (por ejemplo, no mas, distintas de, parte de, etc.) y se aplican parámetros pertinentes (por ejemplo, la contaminación, la temperatura) para ayudar a identificar posibles desviaciones del uso normal o intenciones de diseño. Se requiere un equipo de gente con experiencia que abarque el diseño del proceso o producto y su aplicación.

Áreas potenciales de uso (s)

HAZOP se puede aplicar a los procesos de fabricación, incluida la producción subcontratada y la formulación, así como los proveedores de materias primas, equipos e instalaciones, de sustancias y medicamentos como productos. También ha sido utilizado principalmente en la industria farmacéutica para la evaluación de riesgos y la seguridad del proceso. Como es el caso con el sistema HACCP, la salida de un Análisis HAZOP es una lista de operaciones críticas para la gestión de riesgos, esto facilita regular el monitoreo de puntos críticos en el proceso de fabricación.

I.6 Análisis Preliminar de Peligros (Preliminary Hazard Análisis: PHA por sus siglas en inglés)

Es una herramienta de análisis basado en la aplicación de la experiencia previa o conocimiento de un peligro o falta de identificación de los peligros futuros, situaciones de riesgo y los acontecimientos que puedan causar daño, así como, para estimar su probabilidad de ocurrencia de una determinada actividad, servicio, producto o sistema. La herramienta consta de:

- 1) la identificación de las posibilidades de que el evento de riesgo ocurre,
- 2) la evaluación cualitativa de la magnitud de posibles lesiones o daños a la salud que podrían resultar
- 3) una clasificación relativa del riesgo utilizando una combinación de gravedad y la probabilidad de ocurrencia
- 4) la identificación de posibles medidas correctivas

Áreas potenciales de uso (s)

El análisis preliminar de peligros (PHA) puede ser útil en el análisis de los sistemas existentes o dar prioridad a los riesgos en que las circunstancias impiden utilizar una técnica más amplia. Puede ser utilizado para productos, procesos e instalaciones de diseño, así como para evaluar los tipos de peligros generales de los productos. (la clase de producto, y, finalmente, las especificaciones del producto). PHA es más comúnmente usado en el desarrollo de un proyecto cuando hay poca información sobre detalles de diseño o los procedimientos operativos, por lo que será a menudo un precursor de nuevos estudios. Por lo general, los peligros identificados en el PHA son evaluados con otras herramientas de la gestión de riesgo.

I.7 Clasificación de riesgo y de filtrado

Es una herramienta para la comparación y clasificación de riesgos. La clasificación de riesgo de sistemas complejos normalmente requiere de una evaluación cuantitativa de los múltiples y diversos factores cualitativos para cada riesgo. La herramienta consiste en romper un riesgo de base en

cuestión de tantos componentes como sea necesario para capturar los factores que influyen en el riesgo. Estos factores son combinados en una única puntuación de riesgo relativo que puede ser utilizado para los riesgos de clasificación. "Filtros", en la forma de los factores de ponderación o cortes de los puntajes de riesgo, se puede utilizar para el ajuste de escala o de clasificación de riesgo a la gestión o la política de objetivos.

Áreas potenciales de uso (s)

Los riesgo de clasificación y filtrado pueden ser utilizados para dar prioridad a los sitios de fabricación, para la inspección o auditoria por los reguladores o la industria. Los métodos de clasificación de riesgo son particularmente útiles en situaciones en las que la cartera de riesgos y las consecuencias subyacentes a ser gestionados son diversas y difíciles de comparar con una sola herramienta. La clasificación de los riesgos es útil cuando la gestión de tiene que evaluar tanto cuantitativa como cualitativamente los riesgos, en el marco de la organización misma.

I.8 Herramientas de Apoyo Estadístico

Las herramientas estadísticas pueden apoyar y facilitar la gestión de riesgos de calidad. Se pueden permitir datos de evaluación, que ayudan en la determinación de la importancia del conjunto de datos (s), y facilitan la toma de decisiones más fiable. Una lista de algunas de las principales herramientas estadísticas comúnmente utilizadas en la industria farmacéutica es:

- Gráficos de control, por ejemplo:
 - Aceptación de Control de Listas (véase ISO 7966)
 - Gráficos de control con la media aritmética y los límites de aviso (ver ISO 7873)
 - Suma acumulativa de listas (véase ISO 7871)
 - Listas de control de Shewhart (véase ISO 8258)
 - Weighted Moving Average

- Diseño de experimentos (DOE)
- Histogramas
- Diagramas de Pareto
- Proceso de Análisis de Capacidad

1.5 Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (Hazard Analysis and Critical Control Points: HACCP por sus siglas en inglés)

HACCP es una herramienta sistemática, proactiva y preventiva para garantizar la calidad del producto, la fiabilidad y seguridad (OMS, Serie de Informes Técnicos n ° 908, de 2003 Anexo 7). Se trata de un enfoque estructurado que aplica los principios técnicos y científicos para analizar, evaluar, prevenir y controlar los riesgos o consecuencia negativa (s) de peligro (s) debido a la concepción, desarrollo, producción y utilización de los productos.

El Análisis de peligros y Puntos Críticos de Control (Hazard Analysis and Critical Control Point: HACCP por sus siglas en inglés) no debe sustituir a las buenas prácticas de fabricación, sin embargo, su aplicación puede ser utilizado como un primer paso hacia prácticas correctas de fabricación

Enlaces con otros programas

Deben proporcionarse las condiciones necesarias, en cada etapa de la fabricación de productos farmacéuticos y el suministro de estos para garantizar su calidad. Este ha sido tradicionalmente realizado a través de la aplicación de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), Buenas prácticas de fabricación (BPF) y otras directrices, que se consideran esenciales para el desarrollo y la aplicación efectiva de los planes de análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP). Los planes de HACCP se centran en los peligros, con el objetivo general de garantizar que los medicamentos son seguros para su uso. La existencia y la eficacia de las BPL, BPC y BPF deben evaluarse en la elaboración de planes de HACCP.

5. Guía para la aplicación del sistema Análisis de peligro y puntos críticos de control (HACCP)

Las siguientes directrices se encontraron útiles en la aplicación del sistema HACCP:

- Antes de que el sistema de HACCP se aplique a cualquier sector, este debería estar en funcionamiento, de conformidad con los principios de buenas prácticas y la legislación pertinente.
- La gestión de compromiso es necesario para que se aplique un sistema eficaz de HACCP.
- HACCP debe aplicarse a cada operación específica por separado.
- La aplicación de HACCP debe ser revisada y realizar los cambios necesarios cuando se introduzca alguna modificación en el producto o proceso, o en cualquier paso.
- Es importante, al aplicar el sistema HACCP, tener en cuenta la naturaleza y el tamaño de la operación.
- Debe haber un plan HACCP. El formato de estos planes puede variar, pero es preferible que sean específicos de un determinado producto, proceso u operación. HACCP pueden servir como guía útil en el desarrollo del producto y de los planes de Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control del

proceso, sin embargo, es esencial que las condiciones únicas dentro de cada una de las instalaciones sean consideradas durante el desarrollo de todos los componentes del plan HACCP

Estrategia para implementar Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (Hazard Analysis and Critical Control Points: HACCP por sus siglas en inglés)

La capacitación y la educación

Como el Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control es un concepto relativamente nuevo en la industria farmacéutica, la formación de personal en la industria, el gobierno y las universidades, los principios HACCP y las aplicaciones son esenciales para su aplicación efectiva.

En el desarrollo de la formación específica de apoyo a un plan de HACCP, deben elaborarse instrucciones y procedimientos de trabajo los que se definen las tareas del personal de operación a ser estacionados en cada punto crítico de control. Habría que impartir capacitación especial en las tareas de los empleados monitoreando cada punto crítico de control.

La cooperación entre productores, comerciantes y autoridades responsables, es de vital importancia. Deberían proporcionarse oportunidades para la formación conjunta de personal de la industria y las autoridades de control para estimular y mantener un diálogo permanente y crear un clima de entendimiento en la aplicación práctica del sistema del sistema de Análisis de peligro y puntos críticos de control.

El éxito de un sistema HACCP depende de la educación y formación de directivos y empleados en la importancia de su papel en la producción de productos farmacéuticos seguros. También debe facilitarse información sobre el control de los riesgos en todas las fases de producción y suministro.

Los empleados deben entender el sistema de análisis de peligro y puntos críticos de control, es decir, aprender las habilidades necesarias para hacerlo funcionar correctamente, y también debe darse en los materiales y equipos necesarios para el control de los Puntos Críticos de Control.

Aplicación

La aplicación de los principios del Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control se compone de los siguientes 12 etapas, tal como se identifica en la secuencia lógica para la aplicación del sistema HACCP.

1 Prepare un equipo de trabajo

Los miembros del equipo deben tener conocimientos específicos y experiencia sobre el producto y proceso. Si la experiencia requerida no se encuentra disponible en el sitio, el asesoramiento de expertos se debe obtener de otras fuentes.

Los miembros del equipo deben ser capaces de:

- (a) realizar un análisis de riesgos;
- (b) identificar los peligros potenciales;
- (c) identificar los riesgos que deben ser controlados;
- (d) recomendar los controles y límites críticos;
- (e) elaborar procedimientos para la supervisión y verificación;
- (f) recomendar las medidas correctivas cuando se produzcan desviaciones;
- (g) verificar el plan HACCP.

El ámbito de aplicación del plan HACCP debe ser definido. El alcance debe describir el segmento de los procesos involucrados y las clases de peligros que han de abordarse deberían ser identificados

2 Describir el producto y proceso

Se debe elaborar una descripción completa del producto y el proceso que incluya la información de calidad como la composición, propiedades físicas y químicas, la estructura, el pH, la temperatura, método de limpieza, bactericida / bacteriostático tratamientos (por ejemplo, tratamiento térmico), el secado , cribado, mezcla, el envasado, y las condiciones de almacenamiento. El método de distribución y transporte también debe estar descrito, en especial cuando los productos son termolábiles.

3 Identificar el uso

El uso debe basarse en los usos previstos del producto por parte del usuario final o consumidor. En determinados casos, los grupos de población vulnerables, por ejemplo, pacientes geriátricos, los lactantes y los pacientes inmunocomprometidos, tiene que ser considerado.

4 Construir un diagrama de flujo

El diagrama de flujo debe ser construido por el equipo de trabajo, y debe cubrir todas las operaciones y decisiones en un proceso.

HACCP se compone de los siguientes siete pasos:

- (1) Realizar un análisis de riesgos.

El equipo HACCP debe enumerar todos los peligros que pueden presentarse en cada etapa de la producción, los ensayos y la distribución hasta el punto de uso. Es esencial que se deba llevar a

cabo un análisis de riesgos para determinar el plan HACCP para que los riesgos sean de tal naturaleza que permiten su eliminación o reducción a niveles aceptables.

(2) Determinar los puntos críticos de control.

Si un riesgo se ha identificado en una etapa donde el control es necesario para la seguridad, y no existe medida de control en ese paso, o cualquier otro, el producto o proceso debe ser modificado en ese paso, o en uno anterior o posterior, a fin de incluir tal medida de control.

(3) Establecer límites críticos;

(4) Establecer un sistema para vigilar los puntos críticos de control; y determinar las medidas preventivas para cada paso del proceso;

El personal de la realización de la vigilancia de los Puntos Críticos de Control y las medidas de control deben participar en la producción (por ejemplo, línea de supervisores, personal de mantenimiento) y, en su caso, el personal de control de calidad. Estos deben ser entrenados en los procedimientos de vigilancia.

En caso de que la vigilancia continua sea posible, un procedimiento de monitoreo fiable y la frecuencia debe realizarse y utilizar la recopilación de datos estadísticamente diseñados o sistemas de toma de muestras.

Todos los registros y documentos relacionados con la vigilancia de los Puntos Críticos de Control deben estar firmados y fechados por la persona (s) que llevan a cabo el seguimiento y una revisión por un funcionario responsable (s) de la empresa.

(5) establecer las medidas correctivas que deben adoptarse cuando la vigilancia indique que los puntos críticos de control no se encuentran en un estado de control;

Las acciones correctivas específicas deben desarrollarse para cada Punto Crítico de Control en el sistema HACCP, a fin de hacer frente a las desviaciones cuando se produzcan. Estas acciones deben garantizar que el Punto Crítico de Control está bajo control. Deben incluir como mínimo las siguientes Acciones correctivas:

- (a) Determinación y corrección de la causa de incumplimiento;
- (b) Determinación de la disposición de los productos no conformes;
- (c) El registro de las acciones correctivas que se han adoptado.

Deben elaborarse acciones correctivas específicas con antelación para cada Punto Crítico de Control y se incluirán en el plan HACCP. Como mínimo, este plan debe especificar qué se debe hacer cuando se produce una desviación, quien es responsable de la aplicación de las medidas correctivas, y llevar un registro de las medidas adoptadas. Se deben asignar los individuos que tienen una comprensión profunda del proceso, del producto y del plan HACCP, para vigilar con responsabilidad las medidas correctivas. Se pueden consultar expertos que revisarán la información disponible para ayudar a determinar la disposición de productos de incumplimiento. Las medidas

adoptadas deben incluir también la correcta disposición del producto afectado. La desviación y disposición de productos y procedimientos debe ser documentada en el sistema de registros HACCP.

(6) Establecer un sistema para verificar que el sistema HACCP funciona con eficacia; Se deben establecer procedimientos para determinar si el sistema HACCP está trabajando correctamente. Verificaciones y auditorias de los métodos, procedimientos y pruebas, que incluirán muestreos aleatorios y análisis. La frecuencia de la verificación debe ser suficiente para confirmar el correcto funcionamiento del sistema HACCP.

Ejemplos de las actividades de verificación incluyen:

- Revisión del sistema HACCP y sus registros;
- El examen de las desviaciones y las disposiciones del producto;
- Confirmación de que los Puntos Críticos de Control se mantienen bajo control

(7) Establecer un sistema de registro.

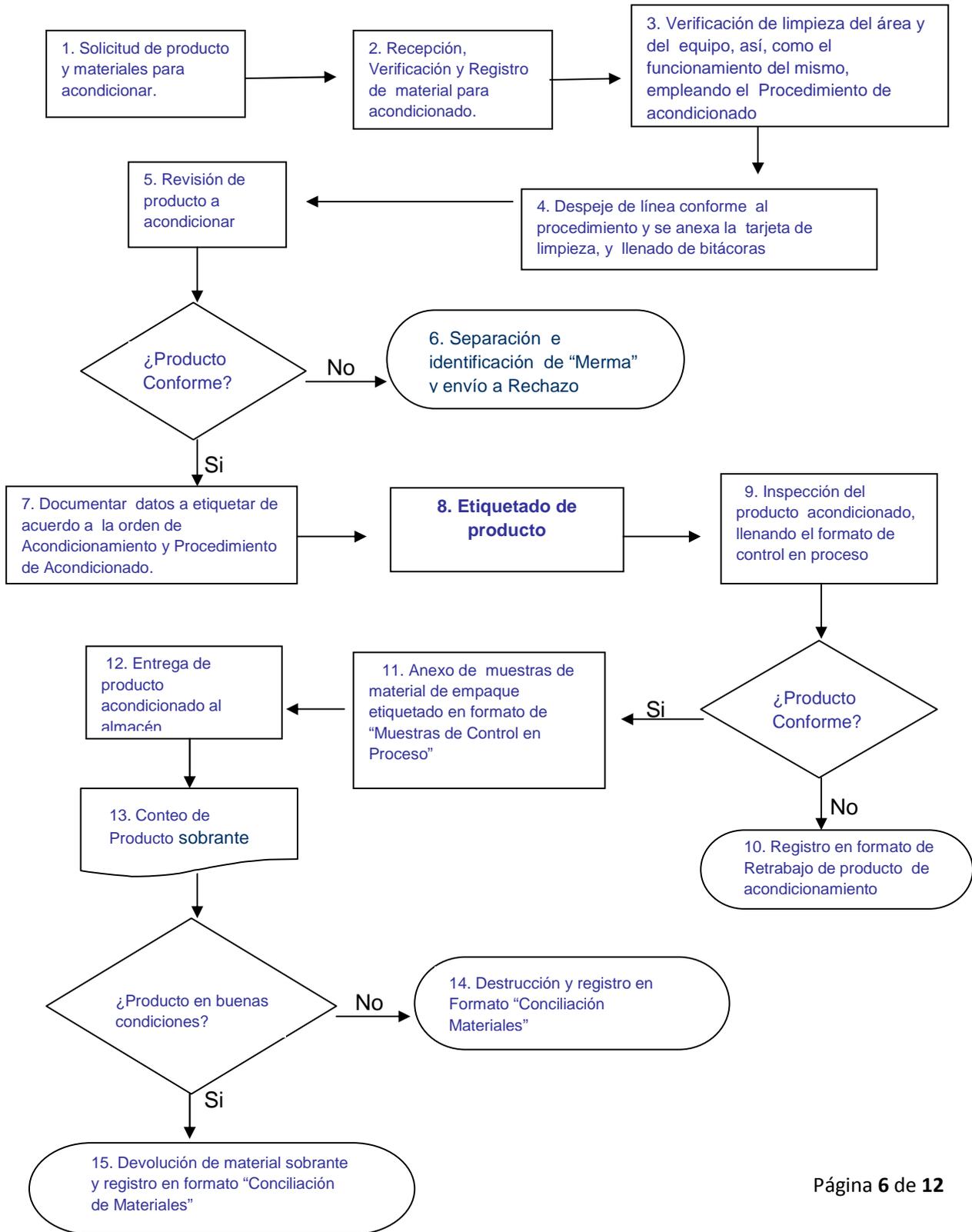
Se debe tener un sistema eficiente y preciso para el registro y resguardo de la documentación lo cual es esencial para la aplicación de un sistema HACCP y debe ser adecuado a la naturaleza y el tamaño de la operación.

Ejemplo de un Peligro y Análisis de Puntos Críticos de Control en el Área de Acondicionamiento secundario “Etiquetado”

Las operaciones de acondicionamiento farmacéutico se realizan con una serie de máquinas integradas y tareas manuales repetitivas (Gennaro 1990; Swarbick y Boylan 1996). Las formas farmacéuticas en la industria se acondicionan en distintos tipos de recipientes (p. ej., frascos de vidrio o plástico, blisters de aluminio, bolsas o sobres, tubos y viales estériles). Los equipos: llenan, tapan, etiquetan, embalan en cajas de cartón y acondicionan los productos terminados en recipientes para el transporte. La proximidad del trabajador a los equipos de acondicionamiento requiere la instalación de protecciones de barrera en las piezas móviles de las máquinas, en los interruptores de control accesibles y en los cables de parada de emergencia, así como la capacitación de los trabajadores sobre los riesgos de la maquinaria y prácticas seguras de trabajo. El cierre y el aislamiento del equipo reducen los niveles de vibraciones y ruidos. El uso de dispositivos de protección auditiva (p. ej., tapones para los oídos) reduce las exposiciones a los ruidos. Un buen diseño industrial promueve la productividad, la comodidad y la seguridad de los trabajadores considerando los riesgos ergonómicos originados por las malas posturas, la manipulación del material y las tareas muy repetitivas.

A continuación se presenta el diagrama de flujo del proceso de etiquetado en el área de acondicionamiento.

Diagrama de Flujo de Línea de acondicionamiento: Proceso Central "ETIQUETADO"



Cuadros de aplicación

Puntos críticos de control	Riesgos	Medidas Preventivas	Medidas correctivas	Registros
1. Solicitud de producto y materiales para acondicionar	Errores de datos que conllevan a pérdida de tiempo por cuestiones de rectificación	El personal designado al área de insumos debe contar con amplio conocimiento y capacitación para el manejo del producto a acondicionar, insumos y los formatos que se requieren para dicha área.	Mayor capacitación al personal del almacén de suministros e insumos, así como la corrección de los formatos mal empleados y el registro de la incidencia	Formato de solicitud de producto
2. Recepción, Verificación y Registro de material para acondicionado.	Verificación incorrecta de material de acondicionado comparada con la orden. Materiales para acondicionar incompletos	Se debe asignar al personal adecuado por el jefe de línea para monitorear la documentación emitida como la orden de acondicionado contra los formatos de almacén en proceso	Rechazo de material no apto. Evaluación del personal apto para una mejor verificación y control sobre el producto a acondicionar	Registros y formatos de la correcta entrega del producto
3. Verificación de limpieza del área y del equipo, así, como el funcionamiento del mismo, empleando el Procedimiento de acondicionado.	Limpieza incorrecta del equipo, así, como del área Verificación incorrecta de funcionamiento	Asegurar que la limpieza del equipo se encuentre documentada en la bitácora respectiva así como una inspección visual por parte del operador. Con tiempo anticipado al momento de comenzar, checar el equipo a utilizar por el técnico y el operador así como cumplir con el mantenimiento preventivo semanal. Asegurar la limpieza del área inmediatamente después de haberla realizado así como su correcta documentación por parte del personal asignado.	Rechazo del área no limpia, así, como del equipo sucio. Asignar al personal capacitado para realizar las labores de limpieza en el área, esto es en cada cambio de lote.	Formatos de limpieza del área, bitácoras de limpieza y mantenimiento del equipo

Puntos críticos de control	Riesgos	Medidas Preventivas	Medidas correctivas	Registros
4. Despeje de línea conforme procedimiento y anexo de tarjeta de limpieza, y llenado de bitácoras	Despeje incorrecto. Se deja en la línea material ajeno al proceso Anexo incorrecto o nula de tarjeta de limpieza, e información incorrecta.	Una vez concluido el despeje de línea el jefe de área se encargara de examinar su correcta realización, así como del formato empleado para dicha actividad, a su vez el correcto uso de las tarjetas de limpieza y las bitácoras respectivas	Rechazo del área mal despejada, así, como de la documentación mal empleada. Realizar una segunda despeje de línea y firmar el formato de aceptado hasta que esta actividad se encuentre correctamente realizada.	Formatos de despeje de línea, tarjetas de limpieza y bitácoras
5.Revisión de producto a acondicionar	Incorrecta verificación del producto	La inspección se realizará por lote, en primera estancia por parte del personal de almacén, una segunda revisión será antes de comenzar a acondicionar el producto por parte de un inspector de calidad capacitado de acuerdo al procedimiento de acondicionado.	Rechazo de producto no apto. Realizar una segunda revisión por parte del inspector así como por el jefe de área.	Procedimiento de Acondicionado. Formatos de entrada de producto al almacén.
6. Separación e identificación de "Merma" y envío a Rechazo	Mezcla de producto en buen estado con merma	El personal encargado para ala separación e identificación de mermas debe contar con la información adecuada del producto, así como las características y especificaciones requeridas para su correcta identificación. Capacitación para el uso correcto del formato en conciliación de materiales.	Rechazo de producto no apto para acondicionar	Formato de conciliación de materiales

Puntos críticos de control	Riesgos	Medidas Preventivas	Medidas correctivas	Registros
7. Documentar datos a etiquetar de acuerdo a la orden de Acondicionamiento y Procedimiento de Acondicionado.	Confusión en el registro de datos por falta de atención.	Asegurar el correcto uso de los documentos empleados, así, como de los datos que se están manejando. Capacitación en el uso correcto de los documentos y formatos, y el correcto resguardo de los mismos.	Corrección de los documentos mal empleados,	Formatos de acuerdo al procedimiento de acondicionado
8. Etiquetado de producto	No corresponde la etiqueta con el producto descrito Pérdida de tiempo y dinero al re-etiquetar el producto	El jefe de área, deberá estar capacitado para la correcta verificación y aprobación de todos los documentos y formatos empleados en el área. El procedimiento de acondicionado debe ser elaborado previo al inicio del trabajo, así como, la inspección de cada uno de los documentos que serán utilizados. La documentación se maneja por cada cambio de lote.	Re-etiquetar el producto Documentar la desviación crítica en el formato de no conformidades	Formato de control en proceso. Procedimiento de acondicionado.
9. Inspección del producto acondicionado, llenando el formato de control en proceso.	Formato de control en proceso con errores o confusiones de escritura	Verificar el formato de control antes de emplearlo. El formato de control en proceso debe ser manejado por una persona capacitada y que lleve únicamente este registro para un mejor uso	Corrección de los documentos mal empleados.	Formato de control en proceso

Puntos críticos de control	Riesgos	Medidas Preventivas	Medidas correctivas	Registros
10. Anexo de muestras de material de empaque etiquetado en formato de "Muestras de Control en Proceso"	Muestra de material de empaque que no coincide con lo establecido en el formato: "muestra de control en proceso".	Asegurar que las muestras a anexar y el formato son los correctos. Las muestras se anexan en el transcurso del trabajo de acondicionado y estas serán revisadas por el jefe de área antes de su documentación.	Corrección de los documentos empleados, así como el uso adecuado de las muestras a anexar en el formato.	Formato de "muestras de control en proceso"
11. Conteo de Producto sobrante	Error en el conteo de producto o mezcla con alguna merma	Capacitación en el manejo adecuado del material sobrante, así como del conteo del mismo. El personal asignado para dicha tarea debe conocer la documentación y las identificaciones a utilizar.	Corrección en la inspección del material sobrante. Segundo conteo por parte del personal encargado del almacén de producto terminado.	Formato de conciliación de materiales y procedimiento de acondicionado
12. Devolución de material sobrante y registro en formato "Conciliación de Materiales"	Nula devolución del material, y mal registro en el formato de conciliación de materiales	La inspección y monitoreo en la devolución de material debe ser realizada por el jefe de área, así como del correcto uso de la documentación que se requiere para dicho proceso.	Corrección de los documentos mal empleados y monitoreo adecuado del material no devuelto	Formato de conciliación de materiales y procedimiento de acondicionado

Limites Críticos para el etiquetado
1. Presencia de etiqueta: Precio/Lote
2. Codificado: Precio/Lote/Fecha de Caducidad

Los cuadros sinópticos de aplicación, tienen como objetivo identificar los puntos críticos de un proceso, en este caso se ha descrito el proceso de “etiquetado”, en el área de Acondicionamiento.

Se describen los principales riesgos que se pueden presentar, así como las medidas preventivas a tener en cuenta para minimizar o eliminar dicho riesgo. También se han propuesto las medidas correctivas para cada riesgo posible en cada fase. Por último, se enumeran las pruebas documentales que se deben registrar, para poder tener evidencia documentada y así poder saber que ha ocurrido en nuestro proceso en un momento de riesgo.

Áreas potenciales de uso (s)

HACCP puede ser utilizado para identificar y gestionar los riesgos asociados con la física, química y los riesgos biológicos (incluida la contaminación microbiológica). HACCP es más útil cuando el producto y proceso de la comprensión es lo suficientemente amplio para la identificación de los puntos críticos de control. El resultado de un análisis HACCP es la información de gestión de riesgos que facilita el seguimiento de los puntos críticos no sólo en el proceso de fabricación, sino también en otras etapas del ciclo de vida.

Integración de Gestión de Riesgos de la calidad en la Industria y de Regulación de Operaciones

La gestión de riesgos de calidad es un proceso que apoya la base científica y práctica de las decisiones cuando se integra en los sistemas de calidad. El uso adecuado de la gestión de la calidad de riesgos no exime a la industria de cumplir con los requisitos reglamentarios. Sin embargo, la gestión eficaz del riesgo de calidad puede facilitar mejores decisiones que proporcionen seguridad y que permita conocer la capacidad de la empresa para hacer frente a los riesgos potenciales, lo cual podría afectar la amplitud y el nivel de la supervisión normativa directa. Además, la gestión de riesgos de calidad puede facilitar un mejor uso de los recursos.

La formación del personal en la gestión de riesgos de la calidad en los procesos otorgan una mayor comprensión de los mismos y la toma de decisión refuerza la confianza de resultados en gestión de calidad.

La gestión de riesgos de calidad debe ser integrada en las operaciones existentes y adecuadamente documentadas.

Ejemplos de la industria y las operaciones de regulación:

- Gestión de la calidad

Ejemplos de las operaciones de la industria y actividades:

- Desarrollo
- Instalaciones, equipo y servicios públicos
- Gestión de materiales
- Producción
- De control de laboratorio y pruebas de estabilidad
- Envasado y etiquetado

Ejemplos de las operaciones de regulación:

- Inspección y evaluación de las actividades

Aunque las decisiones de reglamentación seguirán siendo tomadas sobre una base regional, un entendimiento común y aplicación de los principios de gestión de la calidad del riesgo podría facilitar la confianza mutua y promover decisiones más coherentes entre los reguladores sobre la base de la misma información. Esta colaboración podría ser importante en el desarrollo de las políticas de y las directrices para integrar y apoyar las prácticas de riesgo de gestión de calidad.

Aplicaciones potenciales para Gestión de Riesgos de la calidad

Se determinarán los posibles usos de los principios de gestión de riesgos de la calidad, herramientas de la industria y los reguladores. Sin embargo, la selección de las herramientas en la gestión de riesgo es completamente dependiente de los hechos y circunstancias específicas. Estos ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y sólo sugieren usos potenciales de la gestión de riesgos de calidad.

Calidad de Gestión de Riesgos como parte del Sistema Integrado de Gestión de Calidad

Documentación

Para revisar las interpretaciones actuales y la aplicación de las expectativas de reglamentación
Para determinar la conveniencia y / o desarrollar el contenido en los Procedimientos Normalizados de Operación, directrices, etc.

Capacitación y educación

Para determinar la idoneidad de la formación inicial y / o sesiones de formación continua sobre la base de la educación, la experiencia y los hábitos de trabajo del personal, así como en una evaluación periódica de los anteriores (por ejemplo, formación, su eficacia)
Para identificar la formación, experiencia, calificación y capacidades físicas que permiten personal para realizar una operación confiable y sin efectos negativos sobre la calidad del producto

Defectos de calidad

Proporcionar la base para identificar, evaluar y comunicar el impacto de potencial de calidad de la sospecha de un defecto de calidad, la denuncia, la tendencia, la desviación, la investigación, de un resultado fuera de las especificaciones, etc. Para facilitar la comunicación de riesgos y determinar las medidas apropiadas para hacer frente a importantes defectos del producto, en relación con las autoridades reguladoras.

Auditoría / Inspección

Para definir la frecuencia y el alcance de las auditorías, tanto internas como externas, teniendo en cuenta factores tales como:

- Los requisitos legales existentes
- Estado de cumplimiento general y la historia de la empresa
- La robustez de una empresa en las actividades de gestión de riesgo de calidad
- La complejidad del sitio
- La complejidad del proceso de fabricación
- Complejidad del producto y su importancia terapéutica
- Número e importancia de los defectos de calidad.
- Los resultados de anteriores auditorías e inspecciones
- Los cambios importantes de la construcción, equipos, procesos, personal clave.
- La experiencia con la fabricación de un producto (por ejemplo, frecuencia, volumen, número de lotes)
- Resultados de las pruebas oficiales de laboratorios de control

Examen periódico

- Seleccionar, evaluar e interpretar los resultados de la tendencia de los datos dentro de la revisión de la calidad del producto

- Para interpretar los datos de seguimiento (por ejemplo, para apoyar una evaluación de la idoneidad de revalidación o cambios en la toma de muestras)

Gestión del cambio / cambio de control

- Gestionar los cambios basados en el conocimiento y la información acumulada en desarrollo de productos farmacéuticos y durante la fabricación.
- Evaluar el impacto de los cambios en la disponibilidad del producto final
- Evaluar el impacto sobre la calidad del producto de los cambios a las instalaciones, equipo, material, proceso de fabricación o técnica transferencias
- Determinar las medidas adecuadas antes de la aplicación de un cambio, por ejemplo, pruebas adicionales, capacitación, validación o la comunicación con los reguladores

La mejora continua

Para facilitar la mejora continua en los procesos de todo el ciclo de vida del producto.

Calidad de Gestión de Riesgos como parte de la regulación de las operaciones

Inspección y evaluación de las actividades

- Evaluar la importancia de, los defectos de calidad, y los resultados de inspección. determinar la conveniencia y el tipo de la inspección post-regulador de seguimiento
- Evaluar la información presentada por la industria farmacéutica, incluyendo la información del desarrollo
- Evaluar el impacto de las variaciones o cambios propuestos
- Identificar los riesgos que deben ser comunicados entre los inspectores y evaluadores para facilitar una mejor comprensión de, los riesgos que pueden ser o son controlados (liberación paramétrica, Proceso tecnológico analítico (Process Analytical Technology: PAT por sus siglas en inglés).

Calidad de Gestión de Riesgos como parte del desarrollo

- Para diseñar un producto de calidad y su proceso de fabricación y entregar constantemente el rendimiento previsto del producto (ICH Q8)
- Mejorar el conocimiento de rendimiento del producto sobre una amplia gama de atributos de material de (por ejemplo, distribución de tamaño de partícula, contenido de humedad, propiedades de flujo), las opciones de tratamiento y los parámetros del proceso.
- Evaluar los atributos críticos de las materias primas, solventes, ingredientes farmacéuticos activos de los materiales de partida, excipientes, o el embalaje de materiales.
- Establecer las especificaciones adecuadas, identificar los parámetros críticos del proceso y establecer controles de fabricación (por ejemplo, utilizando la información de estudios de desarrollo farmacéutico respecto a la importancia clínica de los atributos de calidad y la

capacidad para controlarlos en el proceso).

- Para disminuir la variabilidad de los atributos de calidad:
 - reducir los defectos de producto y material
 - reducir los defectos de fabricación
- Evaluar la necesidad de estudios adicionales (por ejemplo, de bioequivalencia, estabilidad), relativa a ampliar la transferencia de tecnología
- Para hacer uso del concepto "espacio del diseño" (ICH Q8)

Gestión de Riesgos de la Calidad de Instalaciones, Equipos y Servicios

Diseño de instalaciones y de equipos

Para determinar las zonas apropiadas en el diseño de edificios e instalaciones, por ejemplo,

- Flujo de material y de personal
- Minimizar la contaminación
- Las medidas de control de plagas
- La prevención de desorden
- Equipo abierto / cerrado
- Habitaciones limpias frente a las tecnologías de aislamiento
- Instalaciones especializadas o separados / equipos

Para determinar los materiales en contacto con los productos adecuados para los equipos y contenedores (por ejemplo, selección de tipo de acero inoxidable, juntas, lubricantes).

Para determinar los servicios públicos adecuados (por ejemplo, vapor, gas, fuente de energía, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), agua).

Para determinar el mantenimiento preventivo adecuado para los equipos asociados (por ejemplo, el inventario de piezas de recambio necesarias).

Aspectos de la higiene en las instalaciones

Para proteger el producto de los peligros ambientales, incluidos los químicos, microbiológicos, y los riesgos físicos (por ejemplo, la determinación de la ropa adecuada y prendas de vestir, y la higiene)

Para proteger el medio ambiente (por ejemplo, el personal, el potencial de contaminación cruzada) de los riesgos relacionados con el producto fabricado.

Calificación de la instalación, equipo, servicios públicos

Determinar el alcance y el grado de cualificación de las instalaciones, edificios, y la producción de los equipos y / o instrumentos de laboratorio (incluidos los métodos de calibración adecuada)

Limpieza de equipos y control ambiental

Para determinar aceptable (sin especificar) los límites de la validación de limpieza

De calibración / mantenimiento preventivo

Para el conjunto necesario de calibración y mantenimiento de horarios

Los sistemas informáticos y equipo de control

Para seleccionar el diseño de hardware y software (por ejemplo, modular, estructurado, la tolerancia)

Para determinar el alcance de la validación, por ejemplo,

- de identificación de parámetros críticos de rendimiento
- selección de los requisitos y de diseño
- revisión del código
- el alcance de las pruebas y métodos de ensayo
- la fiabilidad de los registros electrónicos y firmas

Gestión de Riesgos de la Calidad como parte de la Administración de Materiales

Evaluación y valoración de los proveedores y fabricantes por contrato

Para proporcionar una evaluación completa de los proveedores y fabricantes por contrato (por ejemplo, auditando acuerdos con proveedores de calidad).

Material de partida

Evaluar las diferencias de calidad y riesgos posibles asociados a la variabilidad en el inicio de materiales (por ejemplo, la edad, la vía de síntesis).

El uso de materiales

Para determinar si es conveniente utilizar el material bajo cuarentena (por ejemplo para procesamiento interno).

Para determinar la adecuación del reproceso, reelaboración, y el uso de las mercancías de retorno.

Almacenamiento, logística y condiciones de distribución

Evaluar la adecuación de las medidas y garantizar el mantenimiento de almacenamiento apropiada y de las condiciones de transporte (por ejemplo, temperatura, humedad, y diseño del envase).

Para determinar el efecto sobre la calidad del producto de las discrepancias en el almacenamiento o las condiciones del transporte (por ejemplo, la gestión de la cadena de frío), en relación con otras directrices de ICH.

Mantener la infraestructura (por ejemplo, la capacidad de garantizar las condiciones de transporte, almacenamiento, manipulación de materiales peligrosos y sustancias controladas, despacho de aduana).

Proporcionar información para garantizar la disponibilidad de los productos farmacéuticos (por ejemplo, clasificación y riesgos a la cadena de suministro).

Gestión de Riesgos de la Calidad como parte de la producción

Validación

Identificar el alcance y la magnitud de la verificación, calificación y validación de las actividades (por ejemplo, los métodos de análisis, procesos, equipos y métodos de limpieza).

Para determinar el grado de seguimiento de las actividades (por ejemplo, muestreo, control y re - validación).

Distinguir entre los pasos críticos y no críticos del proceso para facilitar el diseño de un estudio de validación.

En el proceso de toma de muestras y de pruebas

Evaluar la frecuencia y el alcance de las pruebas en el control de procesos (por ejemplo, para justificar la reducción de las pruebas bajo condiciones de control de eficacia comprobada).

Para evaluar y justificar el uso de tecnologías de proceso de análisis (PAT), en relación con el tiempo, y los parámetros.

Planificación de la producción

Para determinar la apropiada planificación de la producción.

Gestión de Riesgos de la calidad como parte del Laboratorio de Control y Estudios de Estabilidad

Resultados fuera de especificación:

Para identificar las causas potenciales y las medidas correctivas durante la investigación fuera de los resultados de especificación.

Periodo de recontrol / fecha de vencimiento:

Para evaluar la adecuación de almacenamiento y pruebas de productos intermedios, excipientes y de materia prima.

Gestión de Riesgos de la calidad como parte de envasado y el etiquetado

Diseño de envases:

Para el diseño del envase secundario y la protección del producto envasado primario (por ejemplo, para garantizar la autenticidad del producto, la legibilidad de etiqueta).

Selección de sistema de cierre del envase:

Determinar los parámetros críticos del sistema de cierre del envase.

Controles de etiqueta:

Para diseñar los procedimientos de control del etiquetado basados en el potencial de las mezclas de productos que impliquen a distintas etiquetas de los productos, incluyendo las diferentes versiones de la misma etiqueta.

Conclusiones

Se evaluaron los riesgos de calidad, basados en la investigación bibliográfica, el conocimiento científico y la experiencia industrial. Se identificaron de manera sistemática, tanto operacional como documental, los riesgos que modifican atributos de la calidad de un producto.

Se analizó un ejemplo real de la industria basado en el artículo: "Gestión de Desviaciones en un entorno ICH Q9" en donde se utiliza de manera muy práctica la herramienta: Análisis Modal de fallos y efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés) que introduce la probabilidad de no detección de un problema.

Se realizó una estrategia para implementar el sistema de análisis de peligros y puntos críticos de control (Hazard Analysis and Critical Control Point: HACCP por sus siglas en inglés), El desarrollo para esta implementación comienza con una capacitación al personal involucrado, posteriormente se realiza un equipo de trabajo; este equipo de trabajo es el encargado del sistema y de cumplir estos puntos, como son: la descripción del proceso, la construcción de un diagrama de flujo, así como de los siete pasos de HACCP; en donde se realiza un análisis de riesgo en cada etapa del proceso en donde se implementará. Se determinan los puntos críticos de control, los límites críticos del proceso, un sistema para vigilar los puntos críticos, establecer las medidas correctivas, el sistema para verificar el sistema y su eficacia. Por último se establece un sistema de registro.

La estrategia para implementar la herramienta Análisis Modal de Fallos y Efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés) consiste en los siguientes pasos: crear y formar un equipo, identificar el proceso, elaborar un diagrama de flujo del proceso, recoger datos de posibles fallos y clasificarlos, preparar la documentación, implantar acciones correctivas, revisar y seguir el sistema.

Se implementó un programa para prevenir o minimizar los eventuales desvíos de calidad del producto, mediante una evaluación de riesgo valorando análisis de peligros y puntos críticos de control (Hazard Analysis and Critical Control Point: HACCP por sus siglas en inglés) para la identificación, evaluación y control de riesgos.

Realizando un ejemplo de control e identificación de puntos críticos en el área de acondicionamiento secundario "Etiquetado", así como la elaboración de un cuadro de aplicación para identificar estos puntos críticos y realizar un análisis para una mejora continua del proceso.

Específicamente, se proporciona orientación sobre los principios del sistema de análisis de riesgo y algunas de las herramientas de gestión de riesgo de calidad que pueden permitir tomar decisiones coherentes y más eficaces basadas en riesgos, tanto por reguladores como por la industria, sobre la calidad de las sustancias estupefacientes y medicamentos, como productos a lo largo del ciclo de vida, en cumplimiento a los actuales requisitos.

Los beneficios de un análisis de riesgos y una exitosa implementación son varios; ya que la filosofía de la prevención y de la mejora continua ayuda a eliminar las ineficiencias existentes, algunos de los beneficios son los siguientes:

- La reducción de costos operativos,
- La reducción de tiempo y dinero, al detectar puntos críticos de control.
- Traslada el esfuerzo de control de calidad ya realizado a la garantía o aseguramiento preventivo de la calidad.
- Proporciona medios para prevenir errores e implementar acciones preventivas.
- Un enfoque efectivo de riesgos garantiza la más alta calidad de los medicamentos como productos para el paciente.
- Trabajo en equipo, sobre cultura de la prevención.

Abreviaturas

- Análisis Modal de Fallos y Efectos (Failure Mode Effects Analysis: FMEA por sus siglas en inglés)
- Modo de Falla, Efectos y Análisis Críticos (Failure Mode, Effects and Criticality analysis: FMECA por sus siglas en inglés)
- Análisis del Árbol de Fallas (Fault Tree Analysis: FTA por sus siglas en inglés)
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (Hazard Analysis and Critical Control Points: HACCP por sus siglas en inglés)
- Análisis de Peligros de operatividad (Hazard Operability Analysis: HAZOP por sus siglas en inglés)
- Análisis Preliminar de Peligros (Preliminary Hazard Analysis: PHA por sus siglas en inglés)
- Conferencia Internacional sobre armonización guía de Calidad 9 (International Conference on Harmonization Q9: ICH Q9 por sus siglas en ingles)
- Conferencia Internacional sobre armonización guía de Calidad 8 (International Conference on Harmonization Q8: ICH Q8 por sus siglas en ingles)
- Acciones preventivas-Acciones correctivas (Correctiva actions- Preventive actions: CAPA por sus siglas en inglés)
- Comisión Electrotécnica Internacional 60812 análisis de FMEA (The International Electrotechnical Commission: IEC 60812 por sus siglas en ingles)
- Comisión Electrotécnica Internacional 61025 análisis de FTA (The International Electrotechnical Commission: IEC 61025 por sus siglas en ingles)
- Comisión Electrotécnica Internacional 61882 análisis de HAZOP (The International Electrotechnical Commission: IEC 61882 por sus siglas en ingles)

Bibliografía

- “Estrategia de producción”. Esteban Fernández Sánchez. Mc Graw Hill. 1era Edición. Madrid España 2003. Pp. 496-500, 502-503, 550-557.
- “Retos y riesgos de la calidad”. Alfredo Acle Tomasi. Editorial Grijalbo, 1era edición 1994. México D.F.

Artículos:

- “ICHQ9 Gestión de riesgos de la calidad”. Agencia Europea de Medicamentos. Westferry Circus, Canary Wharf, Londres, E14 4HB, Reino Unido Londres, 19 de enero 2006. Doc. Ref.: EXT/24235/2006
- Anexo 7 Solicitud de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP) a la metodología de los productos farmacéuticos. © Organización Mundial de la Salud WHO Technical Report Series, No. 908, 2003
- Gestión de desviaciones en un entorno ICH Q9/Q10. R. Canadell Heredia., E. García Vidal, S. Herrero Sas, J. Llaja Villena, L. Noguera Salvans, A. Piñas Llagostera, D. Puñal Peces, E. Tardío Pérez y A. Tébar Pérez. (Grupo de trabajo “Gestión de los riesgos de calidad ICH Q9” de la Comisión de Garantía de Calidad de la Sección Catalana de AEFI)