

# Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano

## ANEXO 8

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

El anexo 8 consta de un cuerpo principal y las siguientes secciones:

**Sección I:** Aplicaciones de la gestión de riesgos para la calidad.

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

**Sección III** Glosario

#### 1. Introducción.

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

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

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

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

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

Un enfoque eficaz de la QRM puede incrementar las garantías de una elevada calidad del medicamento destinado al paciente, proporcionando un medio proactivo para identificar y controlar posibles cuestiones relacionadas con la calidad durante el desarrollo y la fabricación. El uso de la QRM puede además facilitar la toma de decisiones si surge un problema de calidad. Una QRM

51 eficaz puede facilitar la toma de mejores decisiones y más fundamentadas, proporciona a las  
52 autoridades más garantías sobre la capacidad de una compañía para tratar riesgos potenciales, y  
53 puede mejorar el alcance y el nivel de la supervisión directa por parte de las autoridades.

54

#### 55 **Metodología para gestionar un riesgo.**

56

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

61

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

67

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

71 - Métodos para la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de control...).

72 - Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE).

73 - Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC).

74 - Análisis por Árbol de Fallos (AAF).

75 - Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC).

76 - Análisis de Peligros de Operatividad (APO).

77 - Análisis Preliminar de Peligros (APP).

78 - Clasificación y filtración de los riesgos.

79 - Herramientas estadísticas de apoyo.

80

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

86

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

89

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

92 • Diagramas de flujo

93 • Listados de verificación

94 • Diagramas de procesos

- 95 • Diagramas de causa-efecto (también denominados diagramas de Ishikawa o diagramas de espina  
96 de pescado).

97

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

99 Con esta sección se pretende identificar los usos potenciales de los principios y de las herramientas  
100 de la QRM por parte de la industria. No obstante, la selección de herramientas concretas para la  
101 gestión de riesgos depende totalmente de los hechos y circunstancias concretas.

102

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

104

#### 105 **Documentación**

106

107 1.1 Revisar las interpretaciones y las aplicaciones actuales de los requisitos normativos. Determinar  
108 la conveniencia y/o desarrollar el contenido de los POE's, directrices, etc.

109

#### 110 **Formación y educación**

111

112 1.2 Determinar la idoneidad de las capacitaciones iniciales y/o continuas en base a la formación,  
113 experiencia y hábitos de trabajo del personal, y en base a una evaluación periódica de la formación  
114 adquirida (por ejemplo, de su efectividad).

115

116 1.3 Identificar la formación, experiencia, cualificaciones y capacidades físicas necesarias para que  
117 el personal lleve a cabo operaciones de forma fiable y sin un impacto negativo sobre la calidad del  
118 producto.

119

#### 120 **Defectos de calidad**

121

122 1.4 Proporcionar las bases para identificar, evaluar y comunicar el posible impacto sobre la calidad  
123 en el caso de una sospecha de defecto de calidad, reclamo, tendencia, desviación, investigación,  
124 resultado fuera de especificaciones, etc.

125

126 1.5 Facilitar las comunicaciones sobre el riesgo y determinar la acción apropiada para abordar  
127 defectos de producto significativos, en colaboración con las autoridades reguladoras (por ejemplo,  
128 una retirada).

129

#### 130 **Auditoría/Inspección**

131

132 1.6 Definir la frecuencia y el alcance de las auditorías, tanto internas como externas, considerando  
133 factores tales como:

134

- 135 a. Los requisitos legales existentes;
- 136 b. El estado general de cumplimiento e historial de la compañía o instalaciones;
- 137 c. La solidez de las actividades de gestión de riesgos para la calidad de la compañía;
- 138 d. La complejidad de la instalación;
- 139 e. La complejidad del proceso de fabricación;
- 140 f. La complejidad del producto y su importancia terapéutica;
- 141 g. El número e importancia de los defectos de calidad (por ejemplo, si se trata de una  
142 retirada);
- 143 h. Los resultados de auditorías/inspecciones previas;

- 144 i. Los cambios importantes de los edificios, equipos, procesos, personal clave;  
145 j. La experiencia relativa a la fabricación del producto (por ejemplo, frecuencia,  
146 volumen, número de lotes);  
147 k. Los resultados de los ensayos realizados en los laboratorios oficiales de control.

148

### 149 **Revisión periódica**

150

151 1.7 Seleccionar, evaluar e interpretar los resultados relativos a las tendencias de los datos, como  
152 parte de la revisión de la calidad del producto (RAP).

153

154 1.8 Interpretar los datos de seguimiento (por ejemplo, para respaldar una evaluación sobre la  
155 idoneidad de realizar una revalidación o algún cambio en el muestreo).

156

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

158

159 1.9 Gestionar los cambios en base al conocimiento y a la información acumulada a lo largo del  
160 desarrollo farmacéutico y durante la fabricación.

161

162 1.10 Evaluar el impacto de los cambios en la disponibilidad del producto final.

163

164 1.11 Evaluar el impacto sobre la calidad del producto de los cambios en las instalaciones, equipos,  
165 materiales, procesos de fabricación o transferencias de técnicas.

166

167 1.12 Determinar con anterioridad a la implementación de un cambio que acciones son las  
168 apropiadas (por ejemplo: ensayos adicionales, (re)calificación, (re)validación o comunicación con  
169 las autoridades).

170

### 171 **Mejora continua**

172

173 1.13 Facilitar una mejora continua de los procesos a lo largo del ciclo de vida del producto.

174

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

176

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

178

179 2.1 Establecer las zonas apropiadas en el momento de diseñar los edificios y las instalaciones, por  
180 ejemplo:

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

188

189 2.2 Determinar qué materiales de contacto con el producto son los apropiados para los equipos y  
190 recipientes (por ejemplo, selección del grado del acero inoxidable, juntas, lubricantes).

191

192 2.3 Determinar qué servicios son los apropiados (por ejemplo, vapor, gases, fuente de energía, aire  
193 comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), agua).

194

195 2.4 Determinar qué tipo de mantenimiento preventivo es el apropiado para el equipo asociado (por  
196 ejemplo: inventario de las piezas de recambio necesarias).

197

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

199

200 2.5 Proteger el producto de los peligros ambientales, entre los que se incluyen peligros químicos,  
201 microbiológicos y físicos (por ejemplo: determinar que vestimenta y que elementos de seguridad  
202 son las apropiados, asuntos de higiene preocupantes).

203

204 2.6 Proteger el ambiente (por ejemplo: personal, posibilidades de una contaminación cruzada) de  
205 los peligros relacionados con la fabricación del producto.

206

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

208

209 2.7 Determinar el ámbito y el grado de la calificación de las instalaciones, edificios y equipos de  
210 producción y/o instrumentos de laboratorio (incluidos los métodos de calibración apropiados).

211

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

213

214 2.8 Diferenciar los esfuerzos y las decisiones en base al uso al que va destinado (por ejemplo:  
215 finalidad múltiple frente a finalidad única, lote frente a producción continua).

216

217 2.9 Determinar cuáles deben ser los límites de la validación de limpiezas aceptables (especificados).

218

#### 219 **Calibración/mantenimiento preventivo**

220

221 2.10 Establecer programas de calibración y mantenimiento apropiados.

222

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

224

225 2.11 Seleccionar el diseño del software y del hardware informático (por ejemplo: modular,  
226 estructurado, tolerancia a los defectos).

227

228 Determinar el alcance de la validación, por ejemplo:

229 a. identificación de los parámetros críticos de la ejecución,

230 b. selección de los requisitos y del diseño,

231 c. revisión de código,

232 d. alcance del análisis y de los métodos de ensayo,

233 e. fiabilidad de los registros electrónicos y de las firmas.

234

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

236

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

238

239 3.1 Proporcionar una evaluación exhaustiva de los proveedores y de los fabricantes contratados (por  
240 ejemplo: auditoria, acuerdos de calidad con los proveedores).

241

242 **Materiales de partida**

243

244 3.2 Evaluar las diferencias y los posibles riesgos de calidad asociados con la variabilidad de los  
245 materiales de partida (por ejemplo: antigüedad, ruta de síntesis).

246

247 **Utilización de los materiales**

248

249 3.3 Determinar si es apropiado utilizar material en cuarentena (por ejemplo: para un procesado  
250 interno posterior).

251

252 3.4 Determinar si resulta apropiado realizar un reprocesado, un retrabajo, una utilización de los  
253 productos devueltos.

254

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

256

257 3.5 Evaluar si las medidas tomadas para asegurar el mantenimiento de unas condiciones de  
258 almacenamiento y de transporte son apropiadas (por ejemplo: temperatura, humedad, diseño de los  
259 contenedores).

260

261 3.6 Determinar el efecto de las discrepancias en las condiciones de almacenamiento o transporte  
262 sobre la calidad del producto (por ejemplo: gestión de la cadena de frío).

263

264 3.7 Disposición de infraestructura apropiada (por ejemplo: capacidad para asegurar unas  
265 condiciones de envío apropiadas, almacenamiento provisional, manipulación de materiales  
266 peligrosos y sustancias controladas, despacho de mercancías).

267

268 3.8 Asegurar la disponibilidad de los productos farmacéuticos (por ejemplo: clasificación de los  
269 riesgos de la cadena de suministro).

270

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

272

273 **Validación**

274

275 4.1 Identificar el alcance y extensión de las actividades de verificación, calificación y validación  
276 (por ejemplo: métodos analíticos, procesos, equipos y métodos de limpieza).

277

278 4.2 Determinar la extensión de las actividades de seguimiento (por ejemplo: muestreo, monitoreo y  
279 re-validación).

280

281 4.3 Distinguir entre las etapas del proceso críticas y no críticas, para facilitar el diseño de un estudio  
282 de validación

283

284 **Muestreo y ensayos durante el proceso**

285

286 4.4 Evaluar la frecuencia y extensión de los ensayos de control realizados durante el proceso (por  
287 ejemplo: justificar una reducción del número de ensayos en condiciones en las que se demuestre  
288 que existe un control).

289

290 4.5 Evaluar y justificar la utilización de tecnologías analíticas de proceso (PAT) junto con la  
291 liberación paramétrica y a tiempo real.

292

**293 Planificación de la producción**

294

295 4.6 Determinar si la planificación de la producción es apropiada (por ejemplo: secuencias de  
296 procesos de producción dedicados, por campañas y concurrentes).

297

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

300

**301 Resultados fuera de especificaciones**

302

303 5.1 Durante la investigación de los resultados de fuera de especificaciones, identificar las causas  
304 raíces potenciales y las acciones correctivas a llevar a cabo.

305

**306 Periodo de reanálisis / fecha de caducidad**

307

308 5.2 Evaluar si el almacenamiento y el análisis de intermedios, excipientes y materiales de partida  
309 son adecuados.

310

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

312

**313 Diseño del acondicionamiento**

314

315 6.1 Diseñar el material de acondicionamiento secundario de forma que éste proteja el producto en el  
316 material de acondicionamiento primario (por ejemplo: asegurar la autenticidad del producto, la  
317 legibilidad de la etiqueta).

318

**319 Selección del sistema de cierre**

320

321 6.2 Determinar los parámetros críticos del sistema de cierre del envase.

322

**323 Control del etiquetado**

324

325 6.3 Diseñar los procedimientos de control del etiquetado, basándose en la posibilidad de que se  
326 produzcan equivocaciones que afecten a las etiquetas de diferentes productos, e incluso, a distintas  
327 versiones de la misma etiqueta

328

**329 SECCIÓN II - APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS DE PELIGROS Y**  
**330 PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS****331 1. INTRODUCCION**

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

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

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

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

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

## 352 **2. PRINCIPIOS**

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

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

357 Los siete principios son:

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

367

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

369 3.1 Los siguientes lineamientos deberían ser utilizados en la aplicación del sistema HACCP:

- 370 • Antes que el sistema HACCP sea aplicado a un determinado sector, este sector debe estar  
371 operando de acuerdo con los principios de las BPF.
- 372 • Es necesario un grupo interdisciplinario de la calidad para implementar un sistema HACCP.
- 373 • El HACCP debe ser aplicado a cada etapa específica separadamente.



374 • Los PCC deben ser identificados para una aplicación específica por ejemplo utilizando un arbol de  
375 decisión.

376 • La implementación del HACCP debe ser revisada y necesariamente cambiada cuando se realice  
377 alguna modificación en el producto, proceso o etapa.

378 • En la implementación del HACCP es necesario tomar en cuenta la naturaleza y el tamaño de la  
379 operación.

380 • El formato de cada plan HACCP puede variar, pero deben ser preferentemente específicos para  
381 cada producto, proceso u operación en particular. Los planes HACCP generales pueden servir como  
382 guías útiles en el desarrollo de planes específicos para productos o procesos; sin embargo, es  
383 esencial que las condiciones únicas dentro de cada uno de ellos sean consideradas durante el  
384 desarrollo de todos los componentes del plan HACCP.

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

386 4.1 Para la efectiva implementación de un plan HACCP, se debe capacitar al personal en lo que  
387 respecta los principios y aplicación del HACCP.

388 4.2 En el desarrollo del entrenamiento específico para sustentar un plan HACCP, las instrucciones  
389 de trabajo y los procedimientos deben formularse por escrito para definir las tareas del personal  
390 operativo destinado a cada PCC. Los encargados de monitorear cada PCC deben recibir  
391 entrenamiento específico.

392 4.3 La capacitación, información y entrenamiento debe ser provista sobre el control de peligros en  
393 todas las etapas de producción y abastecimiento.

394 4.4 El personal debe comprender que el HACCP está implementado, y que el informarse es  
395 necesario para que este funcione de manera adecuada, y también que los materiales y equipamientos  
396 necesarios deben ser provistos para el control de los PCC.

397 4.5 Todo el entrenamiento y capacitación del personal que interviene en el plan HACCP debe ser  
398 registrado.

#### 399 **5. APLICACION**

400 5.1 Principio: La aplicación de los principios del HACCP debe consistir de las siguientes etapas,  
401 como una secuencia lógica para la aplicación del sistema HACCP.

402 5.2 Definir el alcance del Plan HACCP. Se debe definir el alcance del plan HACCP y debe describir  
403 los segmentos de la producción involucrados e identificar las clases de peligros a ser tratados.

404 5.3 Ensamblar un equipo HACCP. La elaboración de productos farmacéuticos debe asegurar que el  
405 conocimiento y la experiencia de productos específicos estén disponibles para el desarrollo de un  
406 efectivo plan HACCP. Esto puede ser alcanzado de mejor manera mediante la elección de un  
407 equipo multidisciplinario. Los miembros del equipo deberían provenir de todas las áreas relevantes,  
408 como ser investigación y desarrollo, producción, control de calidad, aseguramiento de calidad,  
409 microbiología, ingeniería y distribución u otras. Los miembros del equipo deben tener  
410 conocimientos específicos y experiencia relacionada a los productos y los procesos. En las áreas

411 donde no se cuenta con experiencia, pueden ser incorporados asesores externos. Los miembros del  
412 equipo deben ser capaces de:

413 (a) Realizar un análisis de peligros

414 (b) Identificar los peligros potenciales

415 (c) Identificar los peligros que deben ser controlados

416 (d) Recomendar controles y límites críticos

417 (e) Diseñar procedimientos de monitoreo y verificación

418 (f) Establecer las acciones correctivas apropiadas cuando ocurra una desviación

419 (g) Verificar el plan HACCP

420 5.4 Describir los productos y procesos. Se debe realizar una descripción total del producto y de los  
421 procesos involucrados, incluyendo información relevante relacionada con la calidad como ser, la  
422 composición, propiedades físico - químicas, estructura, pH, temperaturas, métodos de limpieza,  
423 tratamientos bacteriológicos o bacteriostáticos (por ejemplo esterilización por calor), secado,  
424 mezclado, combinación de fases, acondicionamiento y condiciones de almacenamiento. El método  
425 de distribución y transporte también debe ser descripto, especialmente cuando los productos son  
426 termolábiles.

427 5.5 Identificar de la intención de uso. La intención de uso debe estar basada en la expectativa de uso  
428 por parte del consumidor final. Deben ser considerados casos específicos como ser grupos  
429 vulnerables, por ejemplo, pacientes geriátricos, pacientes pediátricos e inmunosuprimidos.

430 5.6 Construir un diagrama de flujo. El diagrama de flujo debe ser construido por el equipo HACCP,  
431 y debe cubrir todas las operaciones y decisiones del proceso. Cuando el sistema HACCP es aplicado  
432 a una etapa específica, se deben considerar la etapa anterior y la posterior a esta operación. Un  
433 diagrama de flechas y cuadros puede ser suficientemente descriptivo.

434 5.7 Confirmar el diagrama de flujo. El equipo HACCP debe confirmar el diagrama de flujo en  
435 comparación con las operaciones de producción durante todos los estadios y tiempos de operación.  
436 Las modificaciones al diagrama de flujo deben ser realizadas cuando sea apropiado, lo cual debe  
437 quedar registrado.

438 5.8 Realizar un listado de todos los peligros potenciales asociados a cada etapa, realizar un análisis  
439 de riesgos y considerar alguna medida de control para los peligros identificados. (Principio 1).  
440 Cuando se realiza el análisis de riesgo, los peligros relacionados con la seguridad deben ser  
441 distinguidos de los peligros concernientes a la calidad.

442 5.8.1 El equipo HACCP debe listar todos los peligros que pueden ser razonablemente esperados a  
443 ocurrir en cada etapa considerada de la elaboración, control, depósito y distribución.

444 5.8.2 Se debe realizar un análisis de peligro para identificar que, para los peligros de cada  
445 naturaleza, se elimine o reduzca su riesgo a un nivel aceptable. Se requiere un minucioso análisis de  
446 peligros para asegurar un efectivo punto de control. Se recomienda dos etapas para el análisis de  
447 peligros.

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

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

453 - La probable ocurrencia de peligros y la severidad de sus efectos adversos a la salud

454 - La evaluación cualitativa/cuantitativa de la presencia de los peligros

455 - La supervivencia o multiplicación de microorganismos de preocupación

456 - La producción o persistencia en drogas de toxinas, químicos o agentes físicos

457 - Las condiciones principales para lo anteriormente dicho

458

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

466 - Materiales e ingredientes

467 - Características físicas y composición del producto

468 - Procedimientos productivos

469 - Instalaciones

470 - Equipamiento

471 - Acondicionamiento

472 - Sanitización e higiene

473 - Personal

474 - Riesgos de explosión

475 - Confusión

476 5.9 Determinar los Puntos Críticos de Control. (Principio 2). Se deben determinar los Puntos de  
477 Control que sean Críticos para cada etapa, proceso o segmento de la línea productiva considerada.  
478 Un PCC en el sistema HACCP puede ser más fácilmente determinado mediante el uso de un árbol  
479 de decisiones, que facilita un abordaje lógico. El modo que un árbol de decisiones es usado podría  
480 depender de la operación involucrada, por ejemplo, producción, acondicionamiento,  
481 almacenamiento o distribución. Se debe dar entrenamiento en el uso del árbol de decisiones. Si un  
482 peligro fue identificado en una etapa donde el control es necesario para la seguridad, y la medida de  
483 control no existe en esta etapa, o en alguna otra, el producto o el proceso debe ser modificado en  
484 esta etapa, o en una etapa anterior o posterior, incluyendo en tal una medida de control.

485 5.10 Establecer los parámetros y límites críticos para cada PCC. (Principio 3). Los límites críticos  
486 deben ser especificados y verificados para cada punto crítico de control. Más de un límite crítico  
487 puede, algunas veces, ser establecido para una etapa en particular. Con frecuencia el criterio

488 utilizado incluye mediciones de temperatura, tiempo, nivel de humedad, pH, y parámetros  
489 sensoriales tales como apariencia y textura. Los límites críticos deben estar basados científicamente.

490 5.11 Establecer un sistema de monitoreo para cada PCC. (Principio 4). El monitoreo es el proceso  
491 de mediciones u observaciones de un PCC relativo a sus límites críticos. El monitoreo debe estar  
492 establecido y ser registrado.

493 5.11.1 El procedimiento de monitoreo utilizado debe ser capaz de detectar una pérdida de control de  
494 un PCC, y esta información debe estar disponible en tiempo para realizar ajustes, para asegurar el  
495 control del proceso y prevenir violaciones a los límites críticos. Cuando sea posible, se debe realizar  
496 modificaciones del proceso, cuando los resultados del monitoreo indican una tendencia hacia la  
497 pérdida de control de un PCC. Estos ajustes deben ser realizados antes que ocurra la desviación.

498 5.11.2 Los datos derivados del monitoreo deben ser evaluados por una persona asignada, y con el  
499 conocimiento y autoridad suficiente para llevar a cabo acciones correctivas cuando lo indique.

500 5.11.3 Si el monitoreo es discontinuo, la cantidad o la frecuencia de las mediciones deben ser las  
501 suficientes para garantizar que el PCC está bajo control. Muchos procesos de monitoreo para PCC  
502 podrían necesitar ser realizados rápidamente porque ellos se relacionan a procesos en línea y éstos  
503 no podrían ser largos ensayos analíticos. Por esta razón, mediciones físicas y químicas son  
504 frecuentemente preferidas a ensayos microbiológicos porque ellas pueden ser realizadas  
505 rápidamente y pueden frecuentemente dar idea del estado microbiológico del producto.

506 5.11.4 El personal que realiza el monitoreo de PCC y las medidas de control, deben ser parte del  
507 área o departamento producción (por ej. supervisores de línea, personal de mantenimiento) y,  
508 cuando sea apropiado, personal de control de calidad. Ellos deben ser entrenados en procesos de  
509 monitoreo.

510 5.11.5 Cuando se utilice un monitoreo continuo, se debe establecer su frecuencia de registro y la  
511 recolección de datos debe realizarse de manera estadística o por un sistema de muestreo.

512 5.11.6 Todos los registros y documentos asociados con el monitoreo de PCC deben ser firmados y  
513 fechados mediante la(s) persona(s) que lleva a cabo el monitoreo y revisados por el responsable  
514 correspondiente.

515 5.12 Establecer acciones correctivas (Principio 5). Se deben desarrollar acciones correctivas  
516 específicas para cada PCC para ser implementadas cuando ocurre una desviación de los límites  
517 críticos.

518 5.12.1 Las acciones correctivas deben asegurar que el PCC vuelva a estar bajo control. Las acciones  
519 correctivas deben incluir, al menos, lo siguiente:

- 520 (a) Determinación y corrección de la causa del incumplimiento;
- 521 (b) Determinación del destino del producto fuera de límites;
- 522 (c) Registro de la(s) acción(es) correctiva(s) que ha(n) sido tomada(s);
- 523

524 5.12.2 Las acciones correctivas específicas deben estar definidas por adelantado para cada PCC y  
525 estar incluidas en el plan de HACCP. Como mínimo, el plan HACCP debe especificar: que se debe  
526 hacer cuando ocurre una desviación, quien es responsable de ejecutar las acciones correctivas, y que  
527 el registro de las acciones tomadas sea guardado y mantenido. Se les debe asignar la  
528 responsabilidad de la aplicación de acciones correctivas a los individuos que tienen una  
529 comprensión cuidadosa del proceso, del producto y del plan de HACCP.

530 5.12.3 Los procedimientos de la disposición del producto y las desviaciones deben ser  
531 documentadas en los registros del plan HACCP.

532 5.13 Establecer un sistema de registro y documentación (Principio 6). Se debe establecer un sistema  
533 de registro y documentación eficiente y adecuado, lo cual es esencial para la aplicación de un  
534 sistema HACCP, y debe ser apropiado para la naturaleza y magnitud de la operación.

535 Se debe documentar, como mínimo, las siguientes actividades:

- 536 • Análisis de Riesgos;
- 537 • Determinación de los PCC;
- 538 • Plan HACCP;
- 539 • Determinación de los límites críticos;

540 Se debe registrar, como mínimo, las siguientes actividades:

- 541 • Monitoreo de los PCC;
- 542 • Etapas procesadas;
- 543 • Peligros asociados;
- 544 • Límites críticos;
- 545 • Procedimientos y listados de verificación;
- 546 • Desviaciones;
- 547 • Acciones correctivas asociadas;
- 548 • Modificaciones al sistema HACCP.

549 5.14 Revisar el plan HACCP. Se debe realizar una revisión inicial del plan de HACCP para  
550 determinar si se han sido identificados todos los peligros y, si el plan HACCP se ejecuta  
551 correctamente, estos peligros sean controlados con eficacia.

552 5.15 Establecer los procedimientos de verificación (Principio 7). Se debe establecer procedimientos  
553 para verificar que el sistema HACCP implementado es efectivo.

554 5.15.1 Se pueden utilizar, para determinar si el sistema de HACCP está trabajando correctamente,  
555 los métodos de verificación y auditoría, procedimientos y ensayos, incluyendo el muestreo aleatorio  
556 y su análisis. La frecuencia de la verificación debe ser suficiente para confirmar el funcionamiento  
557 apropiado del sistema HACCP. Ejemplos de las actividades de la verificación incluyen:

- 558 • Revisión del sistema de HACCP y de sus registros;

- 559 • Revisión de desviaciones y las disposiciones del producto;
- 560 • Confirmación que los PCCs son mantenidos bajo control.
- 561 5.15.2 La revisión de la información para verificar el plan de HACCP debe incluir:
- 562 (a) Estudios científicos;
- 563 (b) Observaciones, mediciones y evaluaciones en planta. Por ejemplo, para la verificación del  
564 proceso de esterilización térmica por calor húmedo de inyectables estériles, debe incluir la  
565 justificación científica de una destrucción apropiada de los microorganismos patógenos y que los  
566 estudios de los tiempos de calentamiento, presión y temperaturas, son necesarias para confirmar que  
567 las condiciones de esterilización aseguren que la carga entera esté mantenida a la temperatura  
568 requerida por el tiempo requerido.
- 569 5.15.3 Las verificaciones posteriores se deben realizar y documentar por el equipo HACCP. Las  
570 verificaciones deben hacerse cuando hay un fallo inexplicable del sistema, cuando ocurre un cambio  
571 significativo en el producto, proceso o acondicionamiento, o cuando se reconocen nuevos peligros.
- 572 5.15.4 Se debe realizar una evaluación comprensiva periódica del sistema por una parte imparcial o  
573 terceros independientes del plan HACCP. Esto debe incluir una evaluación técnica del análisis de  
574 peligro y de cada elemento del plan HACCP, así como una revisión en el sitio de todos los  
575 diagramas flujo y los registros apropiados de las operaciones del plan. Esta verificación  
576 comprensiva es independiente de los otros procedimientos de verificación y se debe realizar para  
577 asegurar que el plan HACCP da como resultado el control de los todos los peligros.
- 578 5.15.5 Si los resultados de la verificación comprensiva identifican deficiencias, el equipo HACCP  
579 debe modificar el plan HACCP como sea necesario.
- 580 5.15.6 Los individuos que realicen la verificación deben tener un criterio técnico apropiado para  
581 realizar esta función. En lo posible, la verificación debe incluir acciones para confirmar la eficacia  
582 de todos los elementos del plan HACCP.

583

### 584 **SECCION III- GLOSARIO**

585

#### 586 **ACCIÓN CORRECTIVA**

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

589

#### 590 **ACEPTACIÓN DEL RIESGO**

591 Establecimiento de un nivel de riesgo aceptable.

592

#### 593 **ANÁLISIS DE RIESGOS**

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

595

#### 596 **CAPACIDAD DE DETECCIÓN**

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

598

599

600

**601 CICLO DE VIDA DE UN PRODUCTO**

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

604

**605 COMUNICACIÓN DEL RIESGO**

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

608

**609 CONTROL DEL RIESGO**

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

612

**613 DAÑO**

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

616

**617 DESVIACIÓN**

618 El no cumplimiento de un límite crítico.

619

**620 EVALUACIÓN DEL RIESGO**

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

623

**624 GESTIÓN DEL RIESGO**

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

627

**628 GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD**

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

631

**632 GRAVEDAD**

633 Ponderación de un daño de acuerdo a las posibles consecuencias

634

**635 IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO**

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

638

**639 PARTE INTERESADA**

640 Individuo, grupo u organización afectada, que puede estar afectada o que crea que pueda estar  
641 afectada por un riesgo. Las personas que toman las decisiones también pueden ser partes.

642 Para esta directriz, las partes más importantes son el paciente, el profesional de la salud, la  
643 autoridad reguladora y la industria.

644

**645 PELIGRO**

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

648

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

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

652

653 **PUNTO CRÍTICO DE CONTROL**

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

657

658 **REDUCCIÓN DEL RIESGO**

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

661

662 **REVISIÓN DEL RIESGO**

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

665

666 **RIESGO**

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

668

669 **SISTEMA DE CALIDAD**

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

672

673 **TENDENCIA**

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

676

677 **VALORACIÓN DEL RIESGO**

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

680

681 **VERIFICACIÓN**

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

684

685