División Metrología

WEBINARIO GESTIÓN DE RIESGOS:

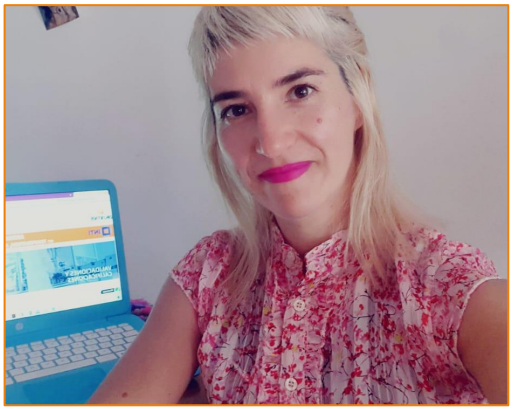
"Conceptos y Aplicaciones en la Industria Farmacéutica"

Buenos Aires 14 de Mayo de 2020

info@akrimet.com | www.akrimet.com

¿QUIENES SOMOS?

Mi nombre es Sonia Rodríguez soy Responsable del área de Validaciones en AKRIBIS.
Poseo más de 15 años de experiencia en el ejercicio de prácticas de Calidad dentro de la industria farmacéutica, habiendo hallado mi pasión especialmente en el área de Validaciones





El sector de validaciones de AKRIBIS forma parte de la división metrológica AKRIMET, que incluye al laboratorio de calibraciones, aprobado como laboratorio N° 61 por INTI-SAC.

INTRODUCCIÓN

- A partir del año 1960, la industria aeroespacial comenzaba a aplicar las herramientas de gestión de riesgos en sus misiones al espacio. Hoy, la gestión de riesgos en las actividades automotrices, alimenticias y farmacéuticas se convirtió en un requerimiento fundamental (Disposición ANMAT 3827/2018, Anexo 8: Gestión de riesgos para la calidad).

- Gestionar un riesgo consiste en identificar y analizar los peligros asociados a fin de poder evaluar el riesgo de exposición a los mismos. El objetivo final del conocimiento de estos riesgos, es poder tomar medidas de reducción, que resulten eficaces y se encuentren justificadas en un documento sólido

- Con base en los fundamentos de normativas ICH Q8, ICH Q9 e ICH10, en este seminario abordaremos el uso de herramientas que nos permitirán realizar la gestión de riesgos. Veremos la aplicación de dichas herramientas en ejemplos concretos de la industria farmacéutica.

CONTENIDO DE SEMINARIO:

1. **GESTIÓN DE RIESGOS**
   - 1.1. La era de la gestión de riesgos
   - 1.2. Normativas Vigentes: ICH Q8, ICH Q9 e ICH Q10.
   - 1.3. Etapas en la Gestión de Riesgos: Identificar-Reducir-Aceptar-Monitorear
   - 1.4. Es el análisis de riesgos una herramienta objetiva?

2. **HERRAMIENTAS PARA EFECTUAR ANÁLISIS DE RIESGOS**
   - 2.1. Diagrama de Ishikawa y Esquema de 6M
   - 2.2. Análisis de Riesgo Preliminar (PHA)
   - 2.3. HAZARD y HAZOP
   - 2.4. FMEA y FMECA
   - 2.5. HACCP

3. **EJEMPLOS DE APLICACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**
   - 3.1. Análisis de Riesgos en Calificación de Equipos
   - 3.2. Análisis de Riesgos en Validación Microbiológica de Áreas
   - 3.3. Análisis de Riesgos en Validación de Llenado Aséptico
   - 3.4. Análisis de Riesgos en Validación de Software
   - 3.5. Análisis de Riesgos en Liberación de Productos

4. **OTRAS APLICACIONES**

5. **BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA**

6. **PREGUNTAS**

1.1.-LA ERA DE LA GESTIÓN DE RIESGO

- ANMAT 3827/2018-Anexo 8, Gestión de Riesgos para la Calidad. “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

- ANMAT 3827/2018-Anexo 8, Gestión de Riesgos para la Calidad. “Una QRM eficaz puede facilitar la toma de mejores decisiones y más fundamentadas, proporciona a las autoridades más garantías sobre la capacidad de una compañía para tratar riesgos potenciales, y puede mejorar el alcance y el nivel de la supervisión directa por parte de las autoridades”.

- ANMAT 3827/2018-Anexo 5, Ítem 1.7. “Se debe utilizar un enfoque de gestión de riesgos para la calidad para las actividades de calificacion y validacion [...] Debe estar claramente documentada la manera en que las evaluaciones de riesgo se usan para apoyar las actividades de calificacion y validacion”.

1.2.-NORMATIVAS VIGENTES: ICH Q8/Q9/Q10

- ICH Q8: Desarrollo Farmacéutico
  - → La calidad se construye desde el diseño
- ICH Q9: Gestión de Riesgos en Calidad (QRM)
  - → AR como estrategia de control integral
- ICH Q10: Sistemas de Calidad Farmacéutico
  - → Mejora Continua (Q8,Q9:Herramientas)

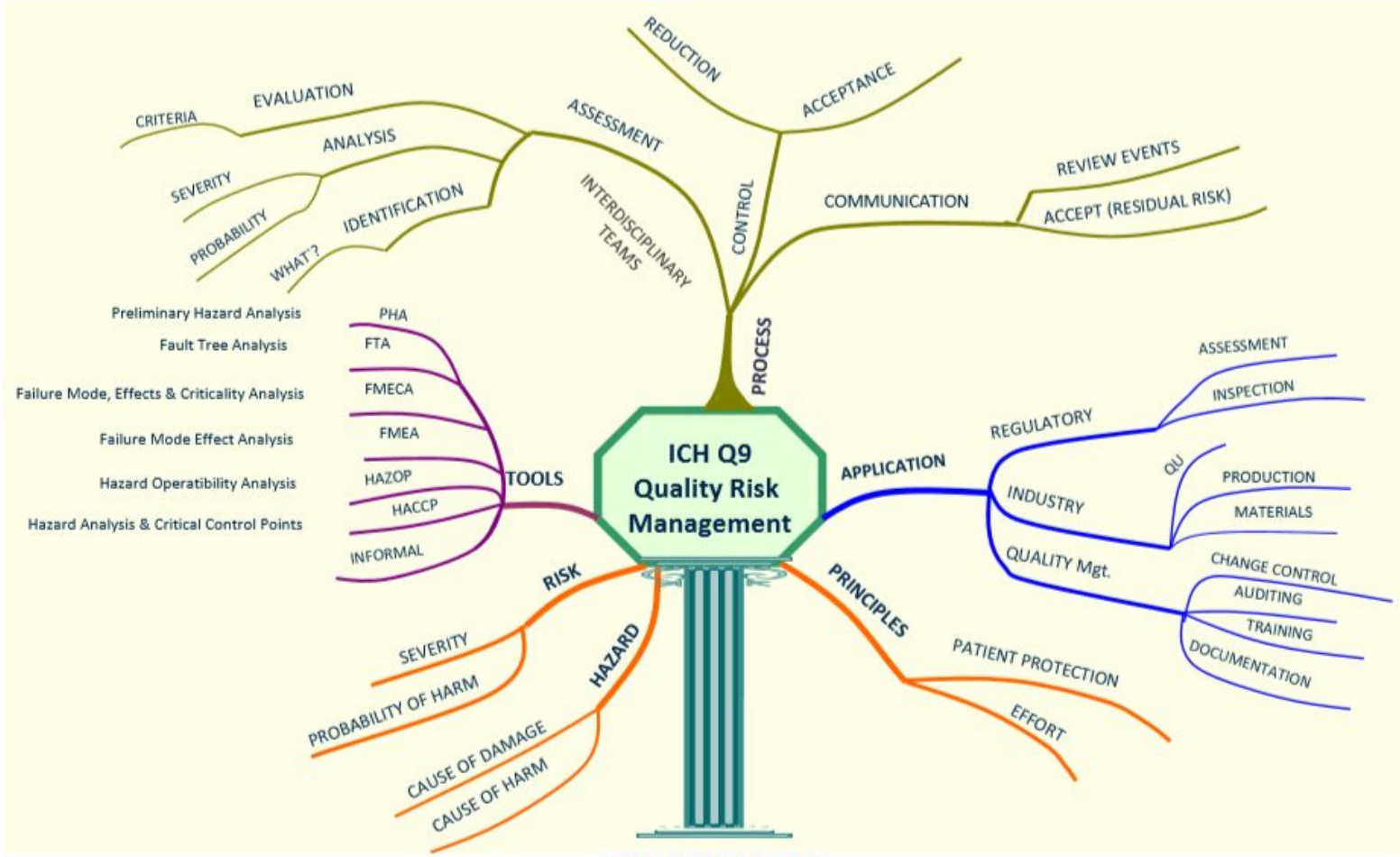


1.2.-NORMATIVAS VIGENTES: ICH Q9

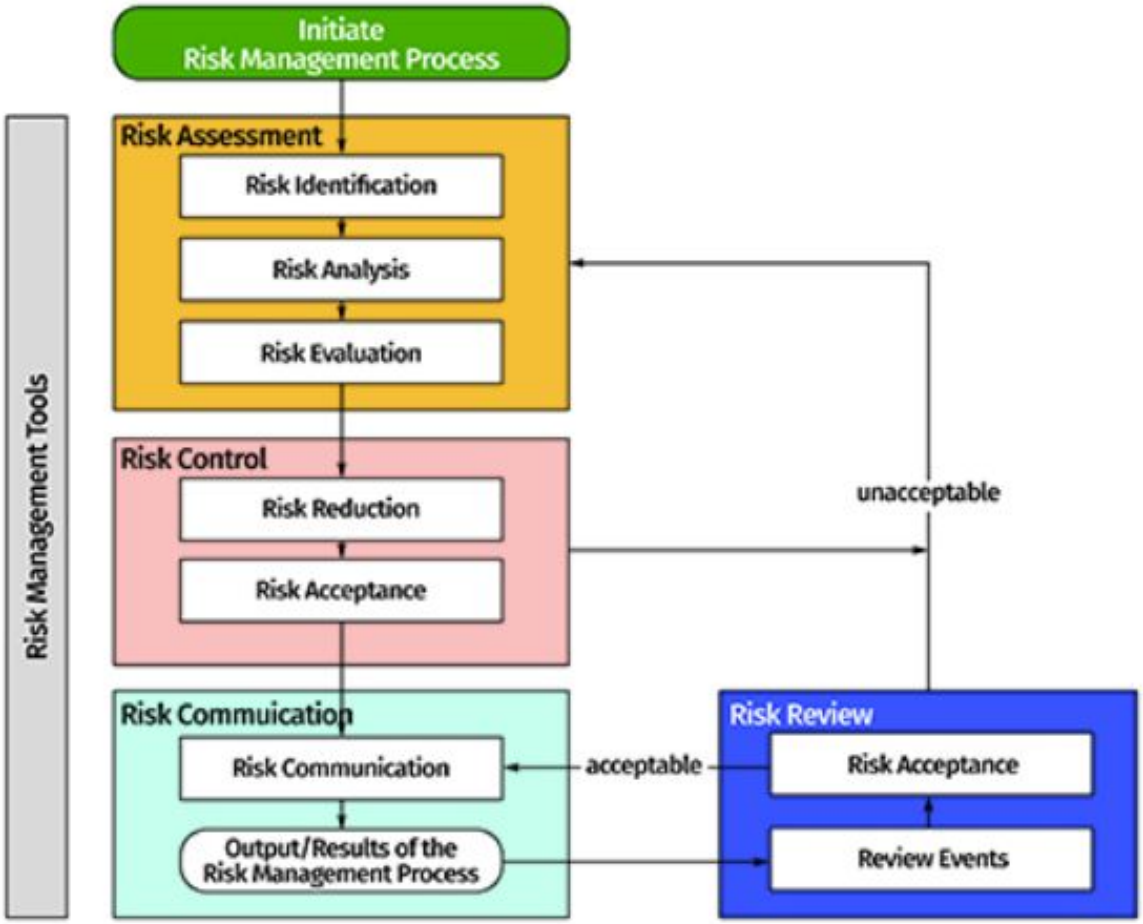
"Mediante la ICH Q9: Risk Management, se dispone de una guía para establecer especificaciones y los parámetros durante la manufactura, señalar y mitigar el riesgo de cambios durante el proceso o sus especificaciones y determinar la extensión de investigaciones de discrepancia y de acciones correctivas"

Fuente:"El análisis de Riesgo en la Operatividad Farmacéutica-Capitulo 2 cGMP, Irma Ercolano.

1.2.-NORMATIVAS VIGENTES: ICH Q9



1.2.-NORMATIVAS VIGENTES: ICH Q9



<u>Las Etapa Básicas en la Gestión de Riesgos son:</u>

1) Análisis de Riesgos: para poder gestionar primero es necesario identificar/analizar/evaluar el riesgo existentes

2) Control de Riegos: Únicamente conociendo el riesgo puedo controlarlo de forma efectiva, ya sea reduciendolo o evaluando consecuencias de su aceptación

3) Comunicación del Riesgo: El riesgo seguirá en control bajo medidas de monitoreo continuas

1.3.-ETAPAS DE LA GESTIÓN DE RIESGOS

1) Evaluación del Riesgo

- ¿Qué podría salir mal?
- ¿Qué probabilidad existe de que ocurra?
- ¿Qué consecuencias podría tener? (severidad)

Identificación del Riesgo: se realiza a partir del análisis sistemático de la información

Análisis del Riesgo: estimación del riesgo, valoración de la probabilidad de ocurrencia y la severidad del daño

Evaluación: ponderación del riesgo – probabilidad de ocurrencia y severidad del daño

2) Control del Riesgo

Reducir el riesgo a un nivel aceptable
El esfuerzo de control del riesgo debe ser proporcional a la significación del riesgo

- ¿El riesgo sobrepasa los niveles aceptables?
- ¿Qué podría hacerse para reducir o eliminar el riesgo
- ¿Cuál es el balance entre riesgo – recursos?

3) Comunicación del Riesgo

Se trata de la etapa de retroalimentación del Riesgo en función de los resultados observados posterior a la implementación de medidas de control. Implica CCAM.

1.4.ES EL ANALISIS DE RIESGO UNA HERRAMIENTA OBJETIVA?

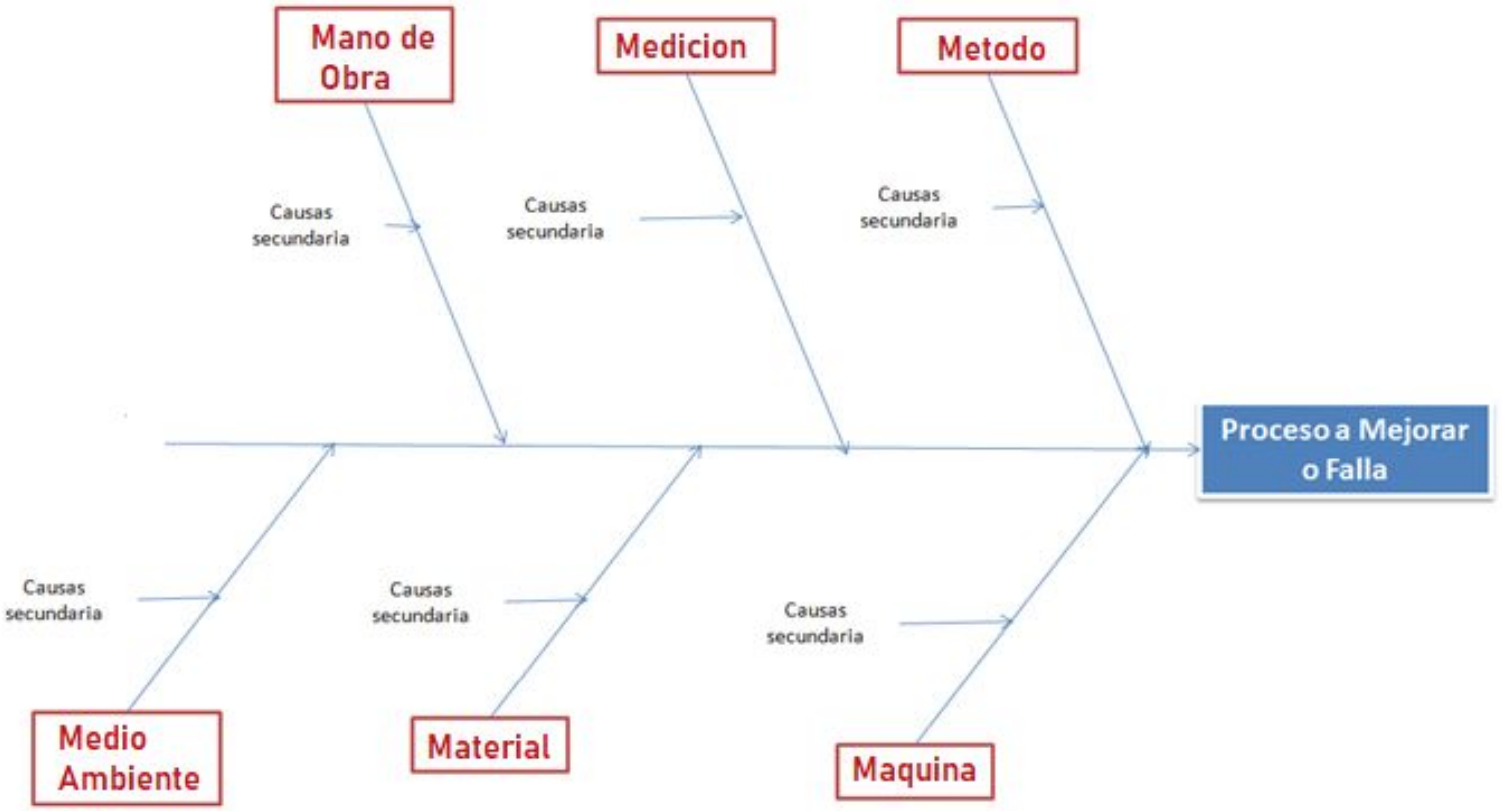
- ANMAT 3827/2018-ANEXO 8. “Tradicionalmente, los riesgos para la calidad se han evaluado y gestionado de forma informal con distintos métodos (procedimientos empíricos y/o internos) en base a, por ejemplo, la recopilación de observaciones, las tendencias y otra información.

- ANMAT 3827/2018-ANEXO 8.“El grado de rigor y de detalle que se le de a la QRM debe reflejar el conocimiento disponible y ser proporcional a la complejidad y/o criticidad del tema a tratar”.

- ANMAT 3827/2018-ANEXO 8, Ítem 5.3. “La elaboración de productos farmacéuticos debe asegurar que el conocimiento y la experiencia de productos específicos están disponibles para el desarrollo de un efectivo plan HACCP. Esto puede ser alcanzado de mejor manera mediante la elección de un grupo multidisciplinario. Los miembros del equipo deben tener conocimientos específicos y experiencia relacionada a los productos y los procesos.



2.1.-DIAGRAMA DE ISHIKAWA +6M



Ambas herramientas combinadas dar lugar a un diagrama de Causa-Efecto en donde el ejercicio de brain storming puede ser esquematizado de forma lógica y sencilla

2.2.-ANÁLISIS DE RIESGO PRELIMINAR (PHA)



Para cada riesgo se establece:

***G:** gravedad*

***O:** Probabilidad de Ocurrencia*

***D:**Detectabilidad*

***Índice o Clase de Riesgo:** Valor numérico asignado al riesgo final*

Se trata de una herramienta basada en el conocimiento y la experiencia previa de fallas para anticipar sucesos futuros. Herramienta cualitativa/cuantitativa sencilla.

2.3.-HAZARD Y HAZOP

- Métodos que se basan en palabras clave para la busqueda e identificacion de riesgos.
- Basado en la premisa de riesgos se producen como consecuencia de desvíos.
- Frecuentemente aplicado a riesgos en seguridad operacional.
- Se apoya en el uso de diagramas de flujo o guías de fabricación de los procesos de análisis.

Operación	Palabra Guía	Desviación de la variable	Posibles causas	Consecuencias	Señalización	Acción requerida	Observaciones
Lavado de reactor	NO	No lavado	Fallo operador	Contaminación cruzada	Comprobar visualmente	-	Antes de empezar el siguiente lote controlar visualmente el reactor
	OTRO	Lavado con otro fluido	Fallo operador	Dependerá de naturaleza del producto	-	-	-
	MENOS	Menos lavado	Fallo operador	Contaminación cruzada	Comprobar visualmente	-	Antes de empezar el siguiente lote controlar visualmente el reactor

Ejemplo de aplicación de HAZOP- proceso de lavado de reactor

2.4.-FMEA y FMECA

Es un procedimiento que se basa en el conocimiento de un proceso, por lo cual permite descomponer un sistema complejo en partes manejables.

Los errores potenciales son identificados, controlándolos, reduciéndolos o eliminándolos.

Se construye una matriz en donde se puntúan Gravedad, Probabilidad de Ocurrencia y Detectabilidad, para luego calcular el numero de riesgo o RPN.

SEVERIDAD	
NIVEL	
1	SIN IMPACTO / MÍNIMO IMPACTO (Severidad: Baja)
2	*-Se tiene impacto indirecto en la calidad del producto. *- La decision de liberar el producto no se ve comprometida. (Severidad Menor)
3	*-La inspeccion de la entidad regulatoria puede identificarlo como un problema, afecta la calidad del producto. *- Podria ocasionar rechazo con posibilidad de reproceso o retrabajo. (Severidad: Mayor)
4	*-La inspeccion de la entidad regulatoria puede identificarlo como un incumplimiento grave. *- Ocasiona el rechazo definitivo del producto (Severidad: Critico)

OCURRENCIA	
NIVEL	CRITERIOS
1	Nunca se ha presentado, no existe probabilidad que se presente. (Improbable: > a 1 año)
2	Ha ocurrido alguna vez (Poco probable)
3	Es probable que pase o se repita (Probable: mensual)
4	Ocurre constantemente, manera frecuente. (Muy probable: semanal)

DETECCIÓN	
NIVEL	CRITERIOS
1	Se detecta de manera inmediata o antes de iniciar proceso. (Detección: Alta)
2	Se detecta durante controles en proceso o al finalizar una etapa o parcial. (Detección: Moderada)
3	Se detecta al finalizar el proceso. (Detección: Baja)
4	No es posible la detección. (Detección: Nula)

NIVELES DE RIESGO		
16-64	ROJO	INTOLERABLE: NO TOME RIESGO
7-16	NARANJA	MODERADO: REQUIERE VERIFICACIONES Y CONTROLES ESPECÍFICOS PARA GARANTIZAR QUE EL PROCESO SE MANTIENE BAJO CONTROL
2-6	AMARILLO	ACEPTABLE: PROCEDER CON CUIDADO Y CON MEJORA CONTINUA
1	VERDE	INSIGNIFICANTE: ES SEGURO DE PROCEDER

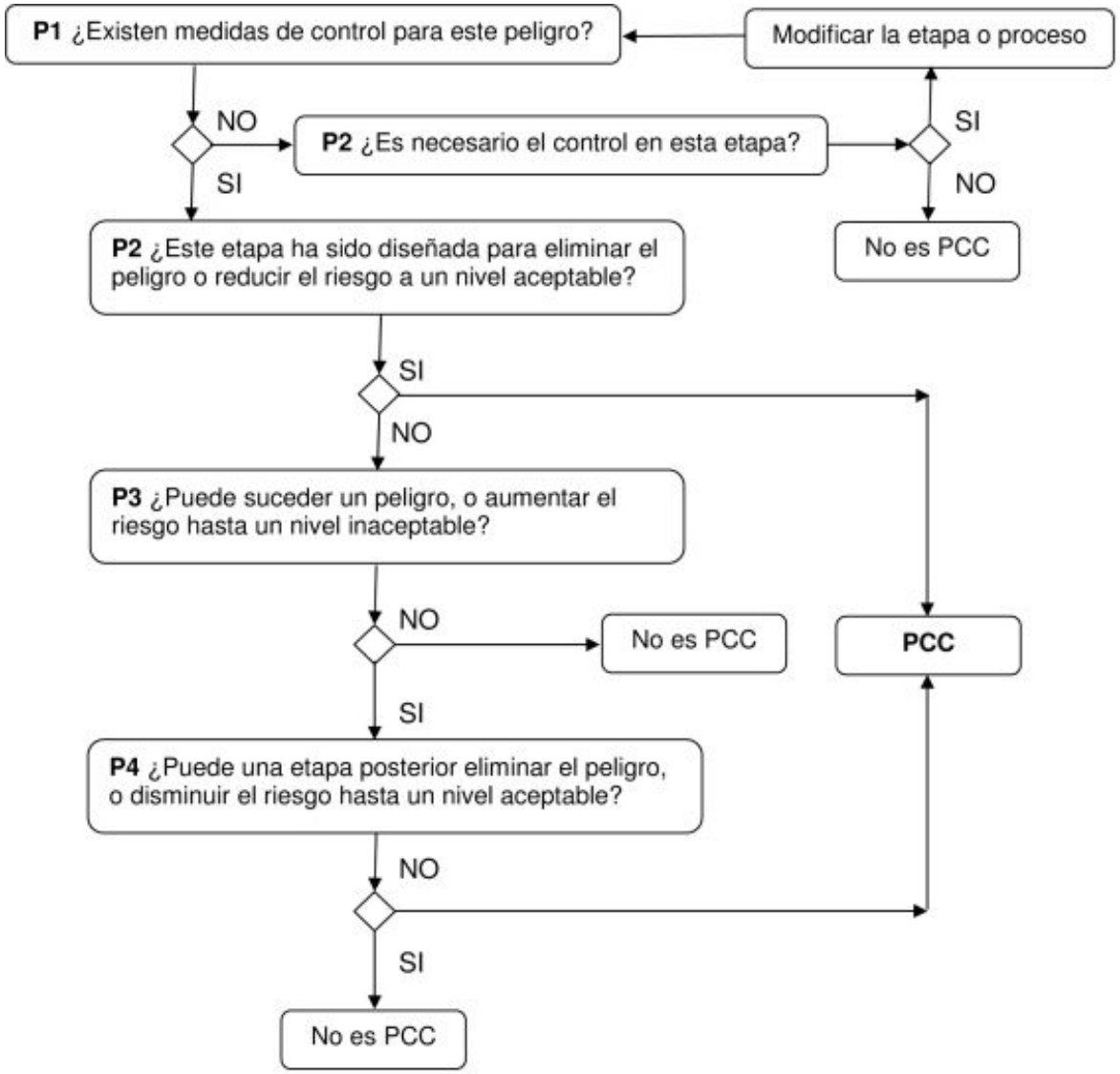
2.5.-HACCP

La finalidad del sistema HACCP es lograr que el control se centre en los “Puntos Críticos de Control” o PCC

La aplicación de esta herramienta se realiza a través de la confección de un documento llamado Plan HACCP, implementado en 14 etapas:

- **ETAPA 1:** Definir el alcance del plan
- **ETAPA 2:** Integrar un equipo multidisciplinario
- **ETAPA 3:** Describir productos y procesos
- **ETAPA 4:** Identificar la intención de uso
- **ETAPA 5:** Construir un diagrama de flujo
- **ETAPA 6:** Confirmar la validez del diagrama de flujo
- **ETAPA 7:** Confeccionar el AR
- **ETAPA 8:** Determina los PCC empleando el árbol de decisiones.
- **ETAPA 9:** Establecer los parámetros y límites para PCCs.
- **ETAPA 10:** Establecer un sistema de monitoreo para PCCs.
- **ETAPA 11:** Establecer un plan de acciones correctivas a tomar cuando un PCC no esté bajo control.
- **ETAPA 12:** Establecer un sistema de registro y documentación.
- **ETAPA 13:** Revisar el plan HACCP.
- **ETAPA 14:** Establecer procedimientos de verificación de implementación efectiva.

2.5.-HACCP


P1 ¿Existen medidas de control para este peligro?
Modificar la etapa o proceso
NO
SI
P2 ¿Es necesario el control en esta etapa?
SI
NO
No es PCC
P2 ¿Este etapa ha sido diseñada para eliminar el peligro o reducir el riesgo a un nivel aceptable?
SI
NO
P3 ¿Puede suceder un peligro, o aumentar el riesgo hasta un nivel inaceptable?
NO
No es PCC
PCC
SI
P4 ¿Puede una etapa posterior eliminar el peligro, o disminuir el riesgo hasta un nivel aceptable?
NO
SI
No es PCC

3.1.-AR EN CALIFICACIÓN DE EQUIPOS

- ANMAT 3827/2018 ANEXO 6-Ítem 1.1, Gestión de Riesgos.“La gestión de riesgos debe aplicarse durante el ciclo de vida del sistema informatizado teniendo en cuenta la seguridad del paciente, la integridad de datos y la calidad del producto”

ID Riesgo	Función o Componente	Descripción de la falla o riesgo	G	P	D	RPN	Acciones a tomar	G	P	D	RPN
1	Cuerpo	El equipo posee una capacidad que no corresponde a la requerida	2	1	3	6	I.Q.: verificar la capacidad útil del tanque	2	1	3	2
2		Falla en la hermeticidad del reactor	2	2	3	4	I.Q.: verificar realización de prueba hidráulica y resultado	2	2	3	2
3	Manómetro	Falla en la medición de presión	3	2	3	18	Calibración periódica del instrumentos e inclusión en el PMP	3	2	3	3
4	Materiales en contacto con producto	Material que reacciona con el producto	3	2	3	18	I.Q.: verificar que exista la certificación de materiales inertes o bien, indicar en qué casos se podrá emplear	3	2	3	3
5	Válvula de seguridad	Falla de apertura de la válvula	3	2	3	18	I.Q.: verificar que la válvula este incluida en los planes de calibración y mantenimiento preventivo	3	2	3	3

Ejemplo de aplicación FMEA para análisis en calificación de reactor

3.2.-AR EN VALIDACIÒN MICROBIOLÓGICA DE ÁREAS

MATRIZ DE ANALISIS DE RIESGO DE PUNTOS DE MUESTREO PARA MONITOREO MICROBIOLOGICO DE AIRE

N°	Área / Máquina	Punto a muestrear	Clasificación de área	Criticidad de operatoria	Cantidad de personal de rutina en el área	Exposición de producto	Cantidad de puertas de ingreso/egreso de personal y materiales en el área	Score	Muestra Monitoreo
1	AREA 1	Área de llenado Centro del area	3	9	3	1	9	729	Si
2	AREA 1	Llenadora- Sobre la tapa de la zona de carga	9	3	3	1	9	729	Si
3	AREA 1	Llenadora- Zona de dosificado dentro de cabinado	9	9	1	9	9	6.561	Si
4	MAQUINA 001	Llenadora - Zona de dosificado sobre piso de dosificadora bajo flujo laminar	9	9	1	9	9	6.561	Si
5	AREA 2	Área de procesamiento aséptico - Centro del área	3	9	1	3	3	243	Si
6	AREA 3	Área de enfriamiento- Centro del área	3	3	1	1	1	9	Si

3.3.-AR EN VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO

ANMAT 3827/2018 ANEXO 1-Ítem 118, Procesamiento Aséptico.“El proceso aséptico debe estar claramente definido. Los riesgos asociados con el proceso aséptico, y cualquier requerimiento asociado, deben estar identificados, evaluados y apropiadamente controlados”

Producto	Formato de frasco ampolla	Valoración									
		Volumen de llenado	Relación altura de frasco y diametro del cuerpo del frasco	Relacion entre diametro del cuerpo y diametro interno de la boca de la ampolla	Peso del frasco	Tamaño de lote	Frecuencia productiva	Complejidad del proceso	Tiempo de proceso	Velocidad de llenado	Total
Producto 1	50	9	3	3	1	3	9	9	3	3	177147
Producto 2	15	1	3	9	9	9	1	9	9	3	531441
Producto 3	50	9	3	3	1	3	9	9	3	3	177147
Producto 4	25	3	3	9	9	9	3	9	9	3	4782969
Producto 5	50	9	3	3	1	3	9	9	3	3	177147
Producto 6	25	1	3	9	9	9	3	9	9	3	1594323
Producto 7	100	9	9	1	1	3	3	9	3	3	59049
Producto 8	50	3	3	3	1	3	9	9	3	3	59049
Peor caso:	Formato Relacionado a Producto 4										

Consideraciones para la valoración /parametrización								
Volumen de llenado	Relación altura de frasco y diametro del cuerpo del frasco	Relacion entre diametro del cuerpo y diametro interno de la boca de la ampolla	Peso del vial	Tamaño de lote	Frecuencia productiva	Complejidad del proceso	Tiempo de proceso	Velocidad de llenado
Un mayor volumen de llenado se asocia con un mayor tiempo en el punto de dosificado y un mayor riesgo de contaminación	Una relación más grande se asocia con menor estabilidad y mayor propensión a caída de los frascos.	A menor relación, hay mayor superficie de bocas expuestas y por ende mayor riesgo de contaminación	A menor peso, menor estabilidad de los frascos	A mayor número de unidades, la probabilidad de contaminación es mayor	A mayor porcentaje del total de la producción, mayor es el riesgo asociado a ese producto	Procesos con mayor cantidad de pasos, se asocian a mas probabilidades de sufrir una contaminación	Tiempos mas largos se asocian a mayor fatiga del personal y más posibilidades de contaminación.	Una menor velocidad se asocia con mayor tiempo de exposición en el punto de llenado y a mayor contaminación.

3.4.-AR EN VALIDACIÓN DE SOFTWARE

- ANMAT 3827/2018 ANEXO 6-Ítem 1.1, Gestión de Riesgos.“La gestión de riesgos debe aplicarse durante el ciclo de vida del sistema informatizado teniendo en cuenta la seguridad del paciente, la integridad de datos y la calidad del producto”

Ítem: Ponderación del Riesgo de Funciones de Reporte Electrónico

ID	Descripcion	Sección de Manual Operativo	Probabilidad	Severidad	Clase	Detectabilidad	Prioridad del Riesgo	Actividad a realizar en:
ELR-01	El sistema debe tener una Guía del usuario provista por el Proveedor.	**12.1.2.3**	1	2	3	1	4	IQ
ELR-02	El sistema debe incluir una verificación operativa o lógica para garantizar que los datos informados por el sistema provienen solo de los dispositivos asociados.	**5.5.1, 6.1.3.5**	1	3	4	1	5	OQ
ELR-03	El sistema debe incluir comprobaciones operativas para evitar el acceso al sistema por parte de usuarios no autorizados.	**11.5.1, 11.5.2**	1	3	4	3	7	PQ
ELR-04	El Sistema debe proporcionar diferentes niveles de autoridad en el sistema, de modo que algunos usuarios tengan más capacidades que otros, dependiendo de sus deberes y responsabilidades	**11.3, 11.4**	2	3	5	3	8	PQ
ELR-05	El Sistema debe proporcionar una pista de auditoría para registrar instancias en las que un usuario crea, modifica o elimina un registro. Este registro de seguimiento de auditoría debe incluir los datos originales, los nuevos datos, la hora / fecha del cambio y el usuario responsable del evento	**6.5, 10.1**	1	3	4	3	7	OQ



3.5.-AR EN LIBERACIÓN DE PRODUCTOS

MATRIZ DE GESTION DE RIESGOS-AR.001.00

PRODUCTO / MATERIAL: CALMOLIN INYECTABLE
PROCESO: LIBERACION DE PRODUCTO COMERCIAL
SUBPROCESO: LLENADO
LOTE/REF: VER ANEXO
CANTIDAD: 10 LOTES

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA: LIBERACION DE PRODUCTOS FABRICADOS EN AREA DOSIFICADO PB

RESPONSABLE DEL ANALISIS: Juan Perez FECHA 20/01/2000

ITEM	ACTIVIDAD	IDENTIFICACION Y ANALISIS				EVALUACION				REDUCCION - MITIGACION DEL RIESGO		RIESGO DE ACEPTACION			
		PELIGRO O FALLA POTENCIAL	EFECTOS POTENCIALES (RIESGO)	CAUSA	CONTROL ACTUAL	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECCION	NPR	ACCIONES RECOMENDADAS	RESPONSABLE	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECCION	NPR RESIDUAL
1	Liberacion de producto entre Noviembre 1999 y Enero 2000	Contaminacion de producto	Liberacion de Producto contaminado	Contaminacion de producto por transferencia de contaminacion presente en el area/maquina/personal	Se verificaron los registros de controles microbiologicos de personal y areas desde Noviembre de 1999 a Enero de 2000 en dosificado PB, para la fabricacion de cada lote comprometido en liberacion. Se cuenta con esterilidad de producto terminado al momento de su liberacion.	4	1	2	8	Se realizan lotes de MFT donde se verifica estado microbiologico de ambiente/personal y maquinaria mediante impementacion de Procedimiento 005 Revision 01	N/A	4	1	1	4
2		Contaminacion de producto	Liberacion de Producto contaminado	Contaminacion de producto por transferencia de contaminacion durante intervenciones no asepticas en proceso de llenado	Se realizan eventos de Media Fil Test con resultados variables, donde se realizan acciones de contingencia sobre maquina y area. Se re-entrena periodocamente al personal en procedimiento de intervenciones.	4	2	2	16	La ubicación del tanque con solucion de TSB utilizada solo para MFT no existe en los lotes de rutina del area	N/A	1	1	1	1
3		Contaminacion de producto	Liberacion de Producto contaminado	Contaminacion por empleo de guante montado en cabinado de maquina	A partir del MFT se comenzo monitoreo de superficies Guantes (dosificado PB) en el Procedimiento 005 Revision 01	4	1	1	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

4-OTRAS APLICACIONES

- HACCP en Validación de Procesos de fabricación de Medicamentos
- FMEA o HACCP en Validación de Transporte de Medicamentos en Temperatura Controlada
- Ishikawa + 6M en Investigación de Causa Raíz (OOS)
- PHA o FMEA en Validación de Limpieza
- PHA en Evaluación de Proveedores

BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

- ICH Q8 Pharmaceutical Development
- ICH Q9 Quality Risk Management
- ICH Q10 Pharmaceutical Quality Systems
- World Health Organization (2003): “Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals,” WHO Technical Report Series No 908, Annex 7, World Health Organization, Geneva, 2003.
- PICs 007-06 “Validation of Aseptic Processing”
- ISO 14971:2019 “Application of Risk Management for Medical Devices”.
- “El Análisis de Riesgo en la Operatividad Farmacéutica”, Irma Ercolano-Ediciones VR S.A., Año 2012.
- “Review of Hazard Identification Techniques”, John Gould-Health and Safety Laboratory (HSL/2005/58)
- “Aseptic Transfer Risk Assessment: A Case Study | IVT”, Tim Sandle-May 2015
- “Risk Assessment for Intervention Scoring in Relation to Aseptic Processing | IV”, Tim Sandle-

PREGUNTAS…





Para más información técnica y cursos visite nuestra página web

www.akrimet.com