|  |  |
| --- | --- |
| **GESTIÓN DE RIESGOS DEL Etiquetadora** | |
| **Código Interno:** | |
| **VAL-RAR-ETI01** | |
| **Fecha de elaboración:** | **24/ABR/2024** |
| COLOCAR SELLO, SEGÚN APLIQUE   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **NOMBRE / PUESTO** | **FIRMA** | **FECHA** | | **Yesenia Guadalupe Pérez Domínguez**  **Auxiliar de Validación** |  | **/ /** | | **José Arturo Castella Lasaga**  **Coordinador de Validación** |  | **/ /** | | **Diego Armando Pérez Rojas**  **Gerente de Planta** |  | **/ /** | | **<Añadir tantas personas como responsables del sistema>** |  | **/ /** | | **Carmen Carolina Pedraza Espinoza**  **Gerente de Aseguramiento de Calidad /**  **Responsable Sanitario** |  | **/ /** | | **<dirección de planta>**  **<Solo necesaria si se acepta un riesgo alto>** |  | **/ /** | | |

1. **OBJETIVO**

Identificar y valorar los riesgos inherentes a la calidad del producto del Etiquetadora, mencionado en el alcance de este documento, para determinar los controles de diseño (CAs / CDEs / Alarmas / Controles de Procedimiento) considerando su naturaleza de diseño (tecnología utilizada, características de los componentes, funcionalidades, etc.). La identificación de estos controles se utilizará para la definición y desarrollo de las pruebas del Etiquetadora durante sus distintas etapas de calificación, las cuales se enfocarán a verificar y/o retar dichos controles, de tal manera que se logre demostrar la funcionalidad, consistencia y robustez del proceso para entregar un producto de calidad.

1. **ALCANCE**

La presente Gestión de Riesgos (identificación, análisis y acciones de mitigación) aplica para el Etiquetadora, marca sin marca, modelo MT500C y con número de serie sin numero de serie. Este equipo y/o sistema se encuentra ubicado ubicado en Laboratorios Cosmedilab S.A. de C.V en Avenida Toluca No. 257, Col. Olivar de los Padres, Delegación Álvaro Obregón en la Ciudad de México.

<<Si es necesario para clarificar y/o delimitar el alcance, mencionar lo que está fuera del alcance>>

1. **RESPONSABILIDADES**

**Auxiliar de Validación:**

* Responsable de realizar y liderar la gestión de riesgos para el aseguramiento de todos los riesgos asociados a la calidad del producto.

**Coordinador de Validación:**

* Liderar la gestión de riesgos para el aseguramiento de todos los riesgos asociados a la calidad del producto.
* Coordinar y facilitar los recursos necesarios para la elaboración de la gestión de riesgos.
* Revisar la gestión de riesgos.

**Responsable Sanitario:**

* Asegurar que los riesgos identificados sean atendidos mediante acciones preventivas o controles actuales para asegurar la calidad de los productos.
* Revisar y autorizar la presente gestión de riesgos.

**Gerente de Planta:**

* Facilitar los recursos necesarios para la elaboración de la presente gestión de riesgos.
* Revisa la gestión de riesgos.

1. **DEFINICIONES Y ABREVIATURAS**

Los siguientes acrónimos y abreviaturas aplican para todo este documento.

<Al terminar de redactar documento sólo dejar los que aplican y agregar cualquiera que haga falta>

| **Acrónimo** | **Definición** | **Acrónimo** | **Definición** |
| --- | --- | --- | --- |
| CA | Critical Aspects  (Aspectos Críticos) | CQA | Critical Quality Attribute  (Atributo Crítico de Calidad) |
| CDE | Elemento Crítico de Diseño  (Critical Design Element) | DI | Data Integrity  (Integridad de Datos) |
| CPP | Critical Process Parameter  (Parámetro Crítico del Proceso) |  |  |

Tabla 1. Definiciones y Abreviaturas usadas

1. **METODOLOGÍA**

Tomando como referencia el modelo del guía ICH Q9 y el procedimiento SGC-PNO-008, Gestión de riesgos, la Gestión de Riesgos la divide en 4 etapas:

Etapa 1 - Valoración del Riesgo: etapa en la cual se identifica, analiza y evalúan las potenciales fallas y su potencial impacto; para esta etapa se utilizan las siguientes herramientas de gestión de riesgos:

* PHA (Process Hazards Analysis): herramienta que de manera sistematizada analiza las etapas y funciones de un proceso con el fin de identificar aquellas etapas o funciones con un potencial impacto a un Atributo Critico de Calidad (CQA), a un Parámetro Crítico de Proceso (CPP) o a la Integridad de Datos (DI).
* AMFE (Análisis de Modos de Falla y sus Efectos): herramienta que se toma como base, y la cuál es rediseñada para analizar aquellas etapas con un potencial impacto a un CQA, CPP o DI, con el fin de identificar los CAs / CDEs (componentes, funciones, alarmas, procedimientos, materiales, etc.) que son críticos y necesarios para mantener el riesgo en un nivel aceptable; esta etapa comprende de 3 actividades:

1. Identificación de las fallas.
2. Análisis de riesgos por medio del entendimiento de las causas probables de las fallas.
3. Valoración de riesgos.

Etapa 2 - Control del Riesgo: Son las medidas de control que reducen a un nivel aceptable el riesgo; también conocida como estrategia de control. La complejidad y alcance de las medidas de control deben ser congruentes con el nivel de riesgo identificado. El control de riesgo comprende dos enfoques básicos:

1. Reducción del riesgo: Se enfoca en disminuir la probabilidad de que ocurra el riesgo identificado y/o aumentar la detección en caso de que el riesgo se haya presentado.
2. Aceptación del riesgo: Se refiere a aceptar el riesgo residual aún después de la implementación de los controles para disminuir la probabilidad y al aumentar la detectabilidad (si es factible).

Etapa 3 - Comunicación del Riesgo: Es la etapa en la cual se da a conocer la información a los usuarios directos e indirectos en cualquier etapa del Sistema de Gestión de Riesgos de Calidad, por ejemplo, las medidas de control a ser implementadas para la reducción del riesgo. Esta etapa se cubre al emitir la presente de gestión de riesgos, así como durante la emisión de los documentos propios de calificación como son: plan de calificación, protocolos y reportes de calificación.

Etapa 4 - Revisión del Riesgo: Es la etapa en la cual se revisan y monitorean la existencia y/o inclusión de nuevos riegos derivados de cambios que se han introducido al sistema, hay dos detonadores que crean la necesidad de la revisión y actualización de la gestión de riesgos, uno es por periodos programados y la segunda es una revisión basada en el evento.

1. Revisión basada en periodos programados: Esta revisión se realiza durante la revisión periódica conforme a lo indicado en el Plan Maestro de Validación en el apartado de mantenimiento al estado validado, en dónde se revisan los riesgos asociados al sistema, con el fin de evaluar si el nivel de riesgo aumenta, se mantiene o disminuye, así como verificar que las medidas de control, como son los CAs, CDEs, Alarmas y Procedimientos identificados en el ejercicio de gestión de riesgos sigan implementados y sean efectivos.
2. Revisión basada en evento: Estas revisiones son detonadas por eventos del sistema de calidad, por ejemplo: Desviaciones, No Conformidades, Quejas, Datos de tendencia, Controles de Cambio, Auditorías, Inspecciones, etc.
3. **ANÁLISIS DE RIESGO**

Etapa I - Valoración del Riesgo:

Fase I: Esta fase se lleva a cabo por medio de la herramienta de gestión de riesgos PHA (Process Hazards Analysis), y la cual se enfoca en desglosar las etapas del proceso y funciones del Etiquetadora para evaluar en cada una de ellas si hay un potencial impacto a un CQA, CPP o a la integridad de datos; eta actividad se encuentra documentada a continuación; para cada etapa y función con potencial impacto, se llevó a la Fase II, para llevar un análisis más detallado.

Los CQAs y CPPs del producto/servicio, y que se toman como referencia para este análisis son:

| **CQA** | **CPP** |
| --- | --- |
| <<Mezcladores>>  Uniformidad de Mezclado | Revoluciones por minuto  Tiempo de mezclado |
| <<Taponadoras>>  Hermeticidad al cerrado | Posicionamiento de Tapón  Presión de cerrado  Torque al cerrado |
| <<Autoclaves>>  Esterilidad  Sequedad de carga | Presión de Vapor  Temperatura de Vapor  Saturación de Vapor  Tiempo de exposición  Presión de vacío  Patrón de carga máxima / mínima |
| <<Sistemas CIP>>  Remoción de principios  Limites microbianos  Remoción de detergentes | Presión o Flujo  Temperatura  Conductividad  TOC |
| <<Sistemas de recubrimiento>>  Grosor de Recubrimiento  Uniformidad de recubrimiento  Humedad | Velocidad de suministro de aire  Temperatura de suministro de aire  Temperatura de salida de aire  Velocidad de aspersión.  Velocidad de rotación del bombo. |
| <<Sistemas de Aire comprimido>>  Humedad  Contenido de Hidrocarburos  Conteo de partículas totales  Conteo de partículas viables  Presión | Punto de rocío  Capacidad de Almacenamiento |
| <<Cámaras climáticas o de control de temperatura y/o humedad>>  Humead  Temperatura | Uniformidad de temperatura / humedad  Set point de temperatura / humedad  Cambios de Aire Por Hora (CAH)  Distribución del Material |
| <<Horno de despirogenización>>  Remoción de endotoxinas | Temperatura de exposición.  Tiempo de exposición.  Distribución de temperatura. |
| <<Llenadoras>>  Volumen / Cuenta / Peso dosificado | Cantidad (volumen, cuenta, peso)  Marbete |
| <<Sistemas de filtrado>>  Concentración de producto  Rendimiento | Flujo  Presión  Tamaño de poro  Material de membrana |
| <<Sistemas HVAC>>  Clasificación del cuarto  Temperatura  Humedad  Partículas totales  Partículas viables | Temperatura de calentamiento  Temperatura de enfriamiento  Presión diferencial entes cuartos  Cambios de aire por hora  Velocidad de inyección de aire  Retorno de aire  Sentido de flujo del aire |
| <<Molido>>  Tamaño de partícula  Disolución | Velocidad del Molienda  Tamaño de malla  Altura de cizallamiento |
| <<Sistemas de generación de agua>>  Conductividad  TOC  Límites microbianos  Metales Pesados  Nitratos  Endotoxinas | Presión de agua  Tempertura del agua  Velocidad de flujo |
| <<Codificado y Etiquetado>>  Identidad / Legibilidad | Velocidad de codificado y etiquetado  Altura de etiquetado  Fuerza de planchado |
| <<Tableteado>>  Peso de tableta  Dureza  Dimensiones de tableta  Friabilidad | Velocidad de alimentación  Fuerza de precompresión  Fuerza de compresión  Velocidad |
| <<Granulación Humeda>>  Tamaño de partícula  Uniformidad de contenido | Velocidad de aspersión  Velocidad de cizallamiento  Humedad |
| <<Los CQA y CPPs son generales para los equipos antes listados se debn detallar según corresponda par los equipos y sistemas a calificar>> | <<Colocar los CQAs CPPs de forma individual en cada celda>> |

Tabla 2 CQAs y CPPs del producto/servicio

| No | Etapa del proceso o función | Descripción del proceso o funcionalidad | CQA | Genera /  Afecta/  Verifica | CPP | Integridad de Datos (DI) | Comentarios |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Operación Básica - ¿para se requiere el equipo? | | | | | | | |
| 1 | <<Listar la secuencia operacional del sistema si es que opera de manera secuencial>>  <<Cuando el equipo o sistema opere continuamente (ej. Sistemas críticos), litar el flujo de proceso>> | << Agregar una breve descripción del proceso o de la funcionalidad>> | <<Listar los CQA que son relevantes para el paso de la secuencia, proceso o función; si no hay colocar “No aplica”>> | <<Indicar si en esta etapa el CQA relevante se genera, afecta o verifica>> | <<Listar los CPPs cuya variación tienen impacto en el CQA y que puede ser monitoreado o controlado por la etapa del proceso; si no hay, escribir “No aplica”>> | <<Indicar si la función tiene impacto en la integridad de los datos (Si / No)>> | <<En caso de que haya información relevante para la etapa, mencionarla en esta sección>> |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Operaciones Secundarias – Por ejemplo, operaciones de habilitación, limpieza, etc. | | | | | | | |
|  | <<Si el equipo/sistema cuenta con operaciones unitarias o de soporte, listarlas, por ejemplo, ciclos de CIP/SIP>> |  |  |  |  |  |  |
| Funciones del sistema de control adicionales a la operación básica y secundarias | | | | | | | |
|  | <<En caso de que el equipo cuente con un sistema de control, incluir las funcionalidades de dicho sistema, por ejemplo, gestión de usuarios, Audit Trail, reportes, etc.>> |  |  |  |  |  |  |

Tabla 3. Identificación de etapas del proceso y funciones del Etiquetadora.

Fase II: El objetivo de esta fase es identificar las potenciales fallas, los controles necesarios para disminuir la probabilidad de que se presente la falla y los controles para detectar la falla si es que esta se llega a presentar. Los controles identificados son los Aspectos Críticos (CAs) y los Elementos Críticos de Diseño (CDEs) que son necesarios para mantener el nivel de riesgo del sistema a un nivel aceptable, por lo tanto, son elementos y aspectos que son entrada para la calificación del Etiquetadora, ya que deberá verificarse durante las distintas etapas de calificación que estén implementados. Esta fase se lleva por medio de la herramienta adaptada de gestión de riesgos AMFE (Análisis de Modos de Falla y su Efecto) y la cual comprende de los siguientes 3 pasos:

1. Identificación de las fallas: En esta etapa se distinguen y reconocen potenciales fallas o peligros que pueden impactar un CQA, CPP o en la Integridad de los Datos.
2. Análisis de riesgo por medio del entendimiento de las causas probables de las fallas: Es la identificación de los Aspectos Críticos (CAs) y Elementos Críticos de Diseño (CDEs), así como la estimación cualitativa para ligar la probabilidad de ocurrencia, su severidad y detectabilidad.
3. Valoración de riesgos: Determina o categoriza la magnitud del riesgo.

En el listado de anexos se encuentra el análisis de modos de fallas en el cual se realiza y documenta la presente actividad.

Identificación de las fallas: De la Fase I se obtuvieron las etapas del proceso o funcionalidades que cuenten con un potencial impacto a un CQA, CPP o a la integridad de datos (DI), y de cada una se identificaron las potenciales fallas que puedan impactar un CQA, CPP o DI, así como se definió su impacto o severidad conforme a la siguiente tabla:

| Severidad | |
| --- | --- |
| 5 | Afecta la seguridad del uso e identidad del producto, poniendo en riesgo la salud del paciente al no cumplir con la seguridad. |
| 4 | Afecta la calidad del producto incumpliendo alguna de sus especificaciones, sin afectar al paciente. |
| 3 | Afecta el control del proceso o la integridad de los datos generados/monitoreados. |
| 2 | Afecta la capacidad del proceso o el rendimiento. |
| 1 | No se espera que el fallo origine un efecto real sobre el producto/proceso. |

Tabla 4 Niveles de severidad

Análisis de riesgo por medio del entendimiento de las causas probables de las fallas: Esta etapa a su vez se divide en dos pasos.

1. Determinar la probabilidad de que se presente la falla que impacta al CQA, CPP o DI: la cual se determina tomando como base los controles que se tienen para evitar que suceda la falla, estos controles son los llamados controles de diseño (CAs/CDEs) y pueden ser componentes, funciones, parámetros del equipo, procedimientos, entre otros elementos que disminuyen o eliminan la probabilidad de que se presente la falla. La probabilidad de que se presente la falla se ponderó conforme a la siguiente tabla.

| Probabilidad | |
| --- | --- |
| 5 | Es altamente probable que se presente la falla ya que de los aspectos evaluados (componentes, funciones, parámetros controlados, procedimientos, etc.), no se cuenta con ningún aspecto para disminuir o eliminar la probabilidad de que se presente la falla. |
| 4 | Es muy probable que se presente la falla ya que de los aspectos evaluados (componentes, funciones, parámetros controlados, procedimientos, etc.), un aspecto está presente para disminuir o eliminar la probabilidad de que se presente la falla o si tiene más de un aspecto, la combinación de los aspectos identificados disminuye parcialmente la probabilidad de que se presente la falla. |
| 3 | Es probable que se presente la falla ya que de los aspectos evaluados (componentes, funciones, parámetros controlados, procedimientos, etc.), dos aspectos están presentes para disminuir o eliminar la probabilidad de que se presente la falla. o si tiene más de dos aspectos existe la posibilidad de que los aspectos identificados en su uso rutinario puedan fallar. |
| 2 | Es poco probable que se presente la falla ya que de los aspectos evaluados (componentes, funciones, parámetros controlados, procedimientos, etc.), tres aspectos están presentes para disminuir o eliminar la probabilidad de que se presente la falla o si tiene menos de tres aspectos es improbable que los aspectos identificados en su uso rutinario puedan fallar. |
| 1 | Es muy poco probable que se presente la falla ya que de los aspectos evaluados (componentes, funciones, parámetros controlados, procedimientos, etc.), cuatro o más aspectos están presentes para disminuir o eliminar la probabilidad de que se presente la falla o si tiene menos de cuatro aspectos es imposible que los aspectos identificados en su uso rutinario puedan fallar. |

Tabla 5 Niveles de probabilidad

Se evaluó el nivel de impacto tomado en consideración el valor obtenido de la Severidad de la falla y la probabilidad, realizando una multiplicación de ambos valores; el resultado se clasifica conforme a la siguiente tabla.

|  |  |
| --- | --- |
| Nivel de Impacto | |
| Alto (12 a 25) | Cuando el nivel de impacto sea mayor o igual a 12. |
| Medio (5 a 10) | Cuando el nivel de impacto sea mayor o igual a 5 y menor o igual a 10. |
| Bajo (1 a 4) | Cuando el nivel de impacto sea mayor o igual a 1 y menor o igual a 4. |

1. Identificar los elementos que se cuentan para detectar la falla que impacta al CQA, CPP o DI: Se identificaros si como parte del proceso o diseño del equipo existe la manera de detectar el peligro mediante, controles automáticos o manuales, de acuerdo con la efectividad de los controles se ponderó la detectabilidad conforme a la siguiente tabla.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Detectabilidad | | |
| Menor detectabilidad  Mayor detectabilidad | 5 | Los controles establecidos no permiten la detección de la falla o bien, no existen controles para su detección. |
| 4 | Se cuenta con controles manuales para detectar la falla, sin embargo, existe la posibilidad de que no sea detectada. |
| 3 | Se cuenta con controles manuales para detectar la falla y el daño producido por la falla es obvio y resulta muy improbable que no sea detectado por los controles existentes. |
| 2 | Se cuenta con controles automáticos (que funcionan por sí solos) que detectan la falla. |
| 1 | Se cuenta con controles automáticos (que funcionan por sí solos) que detectan la falla y de manera automática se corrigen y/o contienen o son características físicas que, a través de una única inspección y confirmación de su cumplimiento, corrigen y/o contienen la falla, y que además a través del tiempo es improbable que sufra variaciones por su uso o desgaste. |

Valoración de riesgos:

Se determinó o categorizó la magnitud del riesgo, a partir del valor obtenido de la Severidad, Probabilidad y Detectabilidad, realizando una multiplicación de cada uno de los valores; el resultado se clasifica conforme a la siguiente tabla.

|  |  |
| --- | --- |
| Magnitud del Riesgo | |
| Alto (12 a 25) | Cuando el nivel de impacto sea mayor o igual a 12. |
| Medio (5 a 10) | Cuando el nivel de impacto sea mayor o igual a 5 y menor o igual a 10. |
| Bajo (1 a 4) | Cuando el nivel de impacto sea mayor o igual a 1 y menor o igual a 4. |

1. **REULTADOS Y CONCLUSIONES**

**Análisis de potencial impacto a un CQA, CPP o DI en las etapas del proceso y funciones:**

* Se documentaron las etapas del proceso y funciones del Etiquetadora, y en dónde para cada etapa y función se identifica si hay CQAs y CPPs relevantes que puedan ser impactados en dicha etapa o función, así como si puede ser impactada la integridad de datos.

**Análisis de fallas e identificación de CAs / CDEs:**

* Se documentan e identifican las potenciales fallas, los controles necesarios para disminuir la probabilidad de que se presente la falla y los controles para detectar la falla si es que esta se llega a presentar. Los controles identificados son los Aspectos Críticos (CAs) y lo Elementos Critiicos de Diseño (CDEs) que son necesarios para mantener el nivel de riesgo del sistema a un nivel aceptable, por lo tanto, son elementos que deberán verificarse durante las distintas etapas de calificación. En la siguiente tabla se encuentra un resumen de las etapas y funciones con potencial impacto a un CQA, CPP o a la integridad de Datos:

Tabla 10. Etapas o funciones con Impacto a la Calidad del Producto

| **Etapa** | **CQA** | **Genera /**  **Afecta/**  **Verifica** | **CPP** | **DI** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Operación Básica - ¿para se requiere el equipo? | | | | |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
| Operaciones Secundarias – Por ejemplo, operaciones de habilitación, limpieza, etc. | | | | |
|  |  |  |  |  |
| Funciones del sistema de control adicionales a la operación básica y secundarias | | | | |
|  |  |  |  |  |

De las potenciales fallas identificadas en las etapas con potencial impacto a un CQA, CPP o a la integridad de datos, se identificaron un total de <<no. riesgos totales>> riesgos, los cuales se categorizaron de la siguiente manera:

* Riesgos Residuales Bajos: <<no. riesgos bajos>> riesgos de tipo bajo.
* Riesgos Residuales Medios: <<no. riesgos medios>> riesgos de tipo medio los cuales no requieren de acciones de mitigación o control. Los controles manuales son suficientes para detectar y prevenir el riesgo.
* Riesgos Residuales Altos: <<no. riesgos altos>> riesgos de tipo alto, las acciones que se proponen para mitigar el riesgo consisten: <<acciones a implementar para mitigar, controlar o reducir los riesgos>>.

**Riesgos Bajos:** Este tipo de riesgo normalmente es considerado aceptable, y no requiere de mitigación a través del Diseño, incluyendo los CAs y CDEs.

**Riesgos Medios:** Este tipo de riesgo normalmente es considerado inaceptable, y requiere mitigación a través del Diseño, incluyendo los CAs y CDEs necesarios para disminuir el riesgo, sin embargo, los expertos en el tema deben considerar un riesgo medio como aceptable para sistemas/procesos específicos y decidir aceptar el riesgo.

**Riesgos Altos:** Este tipo de riesgo es considerado como inaceptable y requiere mitigación a través del Diseño y/o Controles de Procedimiento. En algunas situaciones, los expertos en el tema deben determinar si esos controles no son apropiados, como, por ejemplo, el costo de implementación sobrepasa los costos si el riesgo ocurre, retos operacionales, u otras razones. Los expertos en el tema deben recomendar aceptación del sistema con un alto riesgo; en este caso, la evaluación del riesgo del sistema debe ser aprobada por un alto nivel organizacional (Dirección).

Es necesario que los controles de diseño identificados estén implementados, sean verificados y/o retados durante la calificación del Etiquetadora, así como estos se deben mantener durante la vida operacional del Etiquetadora.

1. **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

| No. | Nombre |
| --- | --- |
|  | NOM-241-SSA1-2021, Buenas prácticas de fabricación de dispositivos médicos. |
|  | US Food & Drug Administration - Code of Federal Regulations, Title 21, part 211, “Current Good Manufacturing Practice (GMP) For Finished Pharmaceuticals” |
|  | ISPE, Commissioning and Qualification, Segunda Edición. |
|  | ICH guideline Q9 – Quality Risk Management |
|  | Handbook of validation in pharmaceutical processes, Agalloco, DeSantis, Grilli and Pavell, 4ta Edición. |

1. **ANEXOS**

* AMEF (Análisis de Modos Efectos y Fallas) del Etiquetadora.

1. **CONTROL DE CAMBIOS**

| **FECHA** | **REALIZADO POR** | **DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO** | **VERSIÓN** | **APROBADO POR** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 24/ABR/2024 | Yesenia Guadalupe Pérez Domínguez | * Documento Nuevo | 00 | Carmen Carolina Pedraza Espinoza |