



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

***Propuesta de un procedimiento operativo para el
manejo de resultados fuera de especificación***

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO



PRESENTA:
ARIADNA CHÁVEZ GRANADOS

ASESOR: M EN C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA



MÉXICO. D. F.

OCTUBRE DEL 2008



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.



El día que vivas en la certeza de que la opinión que tienes de ti mismo es más importante que la que tienen los demás de ti y sin que por ello te ufanes; el día que puedas conservar tu paz, cuando alrededor tuyo todos la pierdan y te cubran de reproches; el día que tengas fe en ti mismo aún cuando duden los demás de ti, y comprendas su duda; el día que puedas esperar y esperar y no sentirte cansado con la espera. Cuando no te abatas al ver que no has elegido lo mejor porque descubres, mas bien, que lo mejor te ha elegido a ti.

El día que aún siendo blanco de falsedades, no creas en las mentiras, el día que seas odiado y no devuelvas el odio, sin que por eso te creas ni demasiado bueno ni demasiado cuerdo; el día que puedas soñar sin que los sueños imperiosamente te dominen, y si puedes aguardar sin que los resultados sean tu único objetivo. Cuando puedas afrontar el éxito y el fracaso y tratar de la misma manera a esos dos impostores por igual.

y cuando puedas contemplar que las cosas a que diste tu vida se han deshecho y agacharte y construir las de nuevo, aunque sea con gastados instrumentos, el día que seas capaz de juntar en un solo monto todos tus triunfos y tus ganancias y arriesgarlos al azar de una nueva idea, y si perdieras, empezar de nuevo como cuando empezaste, y nunca mas emitir una palabra sobre la pérdida sufrida;

el día que puedas obligar a tu corazón, a tus fibras y a tus nervios a que te obedezcan aun después de haberte cansado, y que así se mantengan, hasta que en ti no haya otra cosa que tu entusiasta voluntad gritando: ¡persiste!

El día que hables con multitudes y logres conservar tu virtud, o alternar con reyes y no perder tus comunes rasgos; el día que nadie, ni enemigos ni amantes amigos puedan causarte daño porque al fin lograste saber que nadie puede infligirte con herida alguna verdadera sin tu consentimiento. Cuando todos puedan contar contigo porque sabes que en ti siempre anida el franco deseo de ayudar; cuando seas capaz de llenar el eterno minuto con el inmenso valor de los sesenta segundos que lo componen, tuya será la Tierra y cuanto en ella exista.

El día que sepas quien eres de verdad y descubras así a Dios dentro de ti. Entonces, ese día habrás logrado vivir el paraíso de creer en ti.



*Se dice que las personas más felices no siempre tienen lo mejor de todo,
si no que solo buscan lo mejor de todo lo que se encuentran en su camino,
por eso agradezco a Dios la oportunidad de permitirme
que sean parte de mi historia,
por su apoyo, paciencia, confianza y sobre todo amor,
A Santiago Chávez y María de Jesús Granados
Yeya, Isra, Mina, Diany, Viko, Maga, Kari, Vidal, Froy...
a la UÑAM por los buenos Amigos y profesores
QFB. José Luis Trejo, Dr. Vicente Hernández
Dr. Juan Carlos Vázquez, M en F. Idalia Flores,
QFB Ma. Del Lourdes Cervantes
y aquellos que se que aun están en esencia
pero con sus palabras me alentaron a continuar*

¡Gracias!

I CONTENIDO

I	CONTENIDO.....	- I-
II	TABLAS Y FIGURAS	- II-
III	ABREVIACIONES.....	- 1-
IV	RESUMEN.....	- 2-
V	INTRODUCCION.....	- 3-
VI	MARCO TEÓRICO.....	- 5-
VI.I	Antecedentes.....	- 5-
VI.I.I	Definiciones generales.....	- 5-
VI.I.II	Sistema de calidad.....	- 9-
VI.I.III	Historia de las Buenas Prácticas de Fabricación.....	- 9-
VI.I.IV	Principios generales de las Buenas Prácticas de Laboratorio.....	-11-
VI.I.V	Normatividad de resultados fuera de especificación (oos).....	-11-
VI.I.VI	Responsabilidades del personal.....	-13-
VI.I.VII	Posibles errores para generar resultados fuera de especificación....	-14-
VI.II	Clasificación de no conformidades.....	-16-
VI.II.I	No conformidades en sitio (internas).....	-17-
VI.II.II	No conformidades fuera de sitio (externas).....	-21-
VI.III	Investigación de falla.....	-23-
VI.III.I	Principios generales de la investigación.....	-23-
VI.III.II	Propósito, causa más probable y causa raíz de la investigación.....	-25-
VI.III.III	Procedimiento de investigación.....	-26-
VI.III.IV	Tiempo de investigación de desviaciones.....	-27-
VI.III.V	Reporte de investigación.....	-27-
VI.III.VI	Características de los consultores.....	-28-
VI.III.VII	Problemas comunes en la investigación.....	-29-
VI.III.VIII	Concluyendo la investigación.....	-31-
V.III.IX	Promedio de datos.....	-32-
VI.III.X	Remuestreo.....	-33-
V.III.XI	Repetición de pruebas.....	-34-
V.III.XII	Remezcla.....	-36-
VI.IV	Líneas de mejora.....	-37-
VI.IV.I	Autoinspección.....	-37-
VI.IV.II	Forma 483.....	-38-
VI.IV.III	Monitoreo de resultados.....	-38-
VI.IV.IV	Técnicas para identificar posibles causas de Problemas.....	-40-
VI.V	Programa de Acciones Correctivas y Acciones Preventivas (CAPA).....	-41-
VI.V.I	Propósito e importancia del programa CAPA.....	-41-
VII	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	-44-
VIII	OBJETIVOS.....	-45-
IX	METODOLOGÍA GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN DE LA TESINA.....	-46-
X	RESULTADOS.....	-47-
	Procedimiento: Manejo de resultados OOS (fuera de especificación).....	-48-
	Anexo 1.....	-70-
XI	CONCLUSIONES.....	-63-
XII	SUGERENCIAS.....	-64-
XIII	BIBLIOGRAFÍA.....	-65-



II TABLAS Y FIGURA

Tabla 1.	NORMATIVIDAD DE RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN (oos)	-12-
Figura 1.	CLASIFICACION DE NO CONFORMIDADES	-16-
Figura 2.	REPRESENTACIÓN DE DESVIACIÓN	-23-
Figura 3.	INVESTIGACIÓN GENERAL	-24-
Figura 4.	EJEMPLO DE MONITOREO DE RESULTADOS OOS	-39-
Figura 5.	MANEJO DE RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN	-55-



IV RESUMEN

Los factores que conllevan a la liberación de un medicamento deben estar bajo control, ya que este proceso, si se encuentra fuera de especificación (OOS) no solo afecta a los clientes sino también implica altos costos y pérdidas considerables para la empresa, por lo tanto el manejo apropiado de este sistema tiene gran importancia dentro de Aseguramiento de Calidad.^{1,2}

El presente trabajo es una investigación bibliográfica que explica la manera de identificar un resultado OOS, incluye los requerimientos regulatorios, las responsabilidades del personal, además de los pasos para llevar las investigaciones por medio de la propuesta de un procedimiento, incluyó las consideraciones para un reanálisis, un remuestreo, finalmente también se explica la documentación requerida, además se mencionan algunas herramientas para la implementación de acciones correctivas y preventivas para una investigación efectiva.

La verificación de los requisitos de calidad es función del laboratorio de control, incluye el seguimiento de buenas prácticas para el control de medicamentos para garantizar el cumplimiento de especificaciones de calidad de materias primas, productos intermedios y terminados, material de envase y contribuir a la reducción de los riesgos asociados a la fabricación de productos y posibilita la armonización de los procedimientos técnicos y de calidad, así como la incorporación coherente de estos a los Sistemas de Calidad.³

V INTRODUCCIÓN

Definitivamente lo que no se mide no mejora. Sin lugar a duda un nivel más alto de calidad redundará en clientes más satisfechos, producirá nuevos negocios, mayor productividad y mayor seguridad de trabajo.⁴

Las organizaciones se deben dirigir además de controlarse de forma sistemática y transparente para tener éxito, esto se puede lograr no solo con la implementación, sino con el mantenimiento de un sistema de calidad que este diseñado para mejorar continuamente su desempeño, la calidad es el principal cambio, es decir, proveer productos y servicios de calidad considerando las necesidades de todas las partes interesadas.

Una de estas partes son los clientes, quienes necesitan productos con características que satisfagan sus necesidades y expectativas, éstas se expresan en la especificación del producto, las cuales son generalmente denominadas como requisitos del cliente. Debido a las presiones competitivas y a los avances técnicos, las organizaciones deben mejorar continuamente sus productos y procesos.

Los requisitos para los productos, y en algunos casos, los procesos asociados pueden estar contenidos en, por ejemplo especificaciones técnicas, normas de producto, normas de proceso, acuerdos contractuales y requisitos reglamentarios.^{5,6}

El término “fuera de especificación” se refiere al incumplimiento de los requerimientos especificados. Se deben establecer y mantener procedimientos que aseguren que los productos y el sistema de calidad incluyen a todos los resultados que caen fuera de los criterios de aceptación establecidos en compendios oficiales, o por el fabricante, que afecta o puede afectar la calidad.²⁴ De igual manera, este término aplica a pruebas de laboratorio durante la fabricación del ingrediente activo, excipientes, otros componentes durante el proceso de fabricación, también a las pruebas de los productos finales para cumplir con las buenas prácticas de fabricación (BPF), sin embargo, para completar su correcta administración se requieren de acciones correctivas y preventivas.

Por lo anterior, como parte de las regulaciones de la fabricación de medicamentos debe existir un riguroso control en la calidad de los mismos, también con los fabricantes, proveedores y empresas dedicadas al embalaje de medicamentos para que reduzcan al mínimo o eliminen los casos de contaminación, mezclas de productos, de errores, con la finalidad de asegurar que sus productos sean seguros, puros, y eficaces. En caso de que el producto no sea conforme, se debe prevenir su uso y entrega. Los controles, las responsabilidades y autoridades relacionadas deben estar bien definidos.

Esto alternadamente, protege al consumidor en contra de la compra de un producto que no sea eficaz o aún peligroso, la falta de cumplimiento con las regulaciones de BPF puede dar lugar a consecuencias muy serias incluyendo multas y prisión.

Dentro de estas regulaciones se incluyen el mantenimiento de registros, calificaciones del personal, la limpieza, la verificación del equipo, la validación de proceso, y la dirección de la queja. La mayoría de los requisitos de las BPF son muy generales y ampliables, permitiendo que cada fabricante decida individualmente los mejores controles necesarios. Esto proporciona mucha flexibilidad, pero también requiere que el fabricante interprete los requisitos de una forma que tenga sentido para cada negocio individual.⁷

Aunque muchas compañías tienen grandes conocimientos científicos o técnicas a la mano se han encontrado con problemas en los sistemas de investigación dando lugar a productos con calidad deficiente, se sabe que los costos debido a una mala calidad pueden llegar hasta un 40% de las ventas totales y el promedio en la industria es de un 25%.⁸

Desde el punto de vista de las BPM se traducirían en la disminución de: quejas, devoluciones, reprocesos, retrabajos, desviaciones, resultados fuera de especificación, resultados fuera de tendencia y retiro de producto del mercado.⁵

A continuación se presenta una recopilación teórica del manejo de un sistema de documentación de investigación para resultados fuera de especificación dentro del laboratorio de control de calidad. Se dice que al estandarizar el trabajo dentro de una organización se provee a la fundación de un programa de calidad comprensible sobre todo con la implantación de las normas y la correcta fabricación, actualmente se ha producido un profundo cambio en el sistema de trabajo de la industria farmacéutica dando como consecuencia que el personal implicado se adaptó modificando sus hábitos de trabajo para cumplir con las exigencias de calidad que se expresan sobre todo a través de los procedimientos normalizados de operación.

VI MARCO TEÓRICO

VI.I Antecedentes

VI.I.I Definiciones generales

Aseguramiento de Calidad

Es el conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.⁹

Buenas prácticas de fabricación

Es el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.^{9, 11}

Calibración

Es el conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.^{9, 10, 11, 12}

Calidad

Es el cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso, es decir, satisfacer las necesidades explícitas e implícitas. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.^{8, 9, 11}

Calificación

Es la evaluación de las características de los elementos del proceso.⁹

Cliente

Es el receptor de un producto y/o servicio suministrado por un proveedor.⁸

Conformidad

Es el cumplimiento de los requisitos especificados.¹

Control de calidad

Es la parte de las BPM referentes al muestreo, especificaciones, ensayo, procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. No se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.¹⁰



Criterio de aceptación

Son los elementos necesarios que forman parte de la liberación o rechazo de un lote o de unidades fabricadas.⁹

Especificación

Es la descripción o atributos de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.^{9, 11, 12}

Estabilidad

Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas dentro de límites especificados bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.¹³

Fabricación

Es el conjunto de operaciones implícitas en la producción de un medicamento, desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.¹⁰

Falla

Es el incumplimiento, incidencia, discrepancia, es decir, desviación de los límites aceptables de rendimiento.¹⁴

Fármaco (Principio activo, ingrediente farmacéutico activo)

Es la sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.^{9, 10}

Garantía de la calidad

Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados.¹

Investigación

Es la serie de actividades tales como, reunir, analizar y reportar encaminadas a encontrar la causa y el impacto de una no conformidad para establecer acciones correctivas y preventivas.^{12, 15}

Manejo de Desviaciones

Es un sistema en el que se representa la evidencia del no cumplimiento a las GMP's.

Mantenimiento

Es el conjunto de actividades enfocadas a conservar las propiedades (inmuebles, equipos, instalaciones, herramientas, etc.) en condiciones de funcionamiento seguro, eficiente, confiable y económico.¹²



Medicamento

Es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.⁹

Muestreo

Es el proceso que consiste en separar una pequeña porción (muestra) del total, de tal manera que represente el carácter y calidad de la masa de la cual se tomó.²³

Norma

Son las determinaciones, especificaciones y métodos de prueba, que permiten dictaminar, respecto a la calidad de un producto.⁸

Observaciones de Auditorias

Son las desviaciones u oportunidades de mejora detectadas durante una auditoria interna o externa y que lleva a la implementación de las acciones correctivas y preventivas necesarias para su corrección.¹²

Procedimiento Normalizado de Operación

Es el documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.^{9, 11, 12}

Proceso

Es el conjunto interrelacionado de recursos y actividades que transforman elementos de entrada y elementos de salida.⁸

Producción

Es el conjunto de operaciones involucradas en el procesamiento de materias primas para transformarlas en producto hasta su empaque primario.^{8, 12}

Producto

Es el resultado de actividades o procesos específicos.^{9, 12}

Producto no conforme, producto deficiente

Es aquel que no cumple con los requerimientos especificados o establecidos en un documento oficial, resultado de variaciones accidentales, negligentes o aleatorias en el proceso de fabricación (factor humano o proceso) o analítico (reactivos, equipos analíticos, instrumentos, materiales, etc.), incluyen todos los resultados sospechosos o atípicos (fuera de límites internos o fuera de tendencia histórica del producto (Out of Trend)).^{3, 8, 14, 21, 22}

Pureza

Es el grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están exentos de materiales extraños.⁹



Rastreabilidad

Es la capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.⁹

Reanálisis

Son los análisis adicionales que se efectúan en la misma muestra analizada inicialmente.¹²

Registro

Es un documento que provee evidencias objetivas de las actividades ejecutadas o resultados obtenidos.¹⁴

Remuestreo

Es la toma de una nueva muestra después de analizarse una muestra previa.¹²

Retención temporal (Cuarentena)

Es la operación que se realiza a los productos, materias primas o materiales de envase primario y de acondicionamiento que se retienen temporalmente, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones de calidad establecidas y la regulación correspondiente.^{9, 11, 16}

Revalidación

Es la repetición de la validación del proceso para asegurar que cambios introducidos en el proceso / equipo sean de acuerdo con los procedimientos de control de cambios y no afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto.⁹

Revisión anual de producto

Es el análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, y los lineamientos internos de cada empresa.^{9, 17}

Servicio

Es el resultado generado por actividades en la interrelación entre el proveedor y el cliente y por las actividades internas del proveedor para satisfacer las necesidades del cliente.⁸

Sistema

Es un grupo de partes o componentes que trabajan conjuntamente para alcanzar un objetivo en común.^{18, 19}

Validación

Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y atributos de calidad establecidos.^{9, 11, 12}



V.I.II Sistema de calidad

Un sistema de calidad, es un programa que dirige las necesidades y componentes de partes específicas que trabajan conjuntamente una operación para alcanzar un objetivo en común de fabricación, por ejemplo un programa de entrenamiento es un sistema de calidad que define sistemas que a su vez fijan detalles de como la compañía podría asegurar que sus empleados tengan conocimiento para conducir sus responsabilidades.

Incluye procedimientos normalizados de operación, programas de monitoreo, y prácticas de documentación consistentes. Debido a esto, muchos aspectos de inspección de una compañía son los sistemas de calidad, porque son una guía de supervivencia, la cual comienza con la determinación y aseguramiento de prácticas particulares que se implementan y se siguen, por lo tanto, parte de las responsabilidades de la gerencia de una compañía es asegurar que el sistema de calidad se revise periódicamente, se mejore, se implemente y se de seguimiento para asegurar la calidad y eficiencia de los procesos.^{5, 20}

V.I.III Historia de las Buenas Prácticas de Fabricación

A lo largo del siglo XX una serie de sucesos ha propiciado la aparición de leyes para controlar y asegurar que se cumplan los requisitos de calidad y seguridad de los productos farmacéuticos, tales como el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.

Para ello, cada gerencia y supervisor debe proveer frecuentemente recordatorios a través de entrenamientos a todos los empleados y sobre todo para que el personal conozca el “porque”, que encontraron las regulaciones y que las llevo a tener los requerimientos como una respuesta a ciertos eventos y evitar futuras tragedias.

A continuación se mencionan un representativo de la historia:

- 1906** El congreso de los Estados Unidos emite el Acta de alimentos y medicamentos puros (*Food and Drug Act of 1906*), en respuesta a las condiciones poco sanitarias en que se producían medicinas y alimentos en esa época.
- 1938** Un elíxir contaminado (contenía sulfanilamida y dietilenglicol el cual era muy tóxico) causa la muerte de ciento siete personas. La ley autorizó a la FDA a exigir evidencia de que toda nueva droga sea segura.
- 1941** Se registraron dos eventos relacionados:
Una enmieda sobre el uso de la insulina la cual indica que se requieren hacer pruebas para certificar la pureza y potencia de la misma.



Cerca de 300 muertes y perjudicados por la distribución de tabletas de sulfatiazol contaminado con fenobarbital. La FDA revisa la fabricación y el control de calidad drásticamente, y se da el inicio de las llamadas GMP's.

- 1962** El congreso aprueba una enmienda que surge como resultado del uso de talidomida, la cual se asocio con el nacimiento de cientos de niños con deformidades en Europa.
Enmienda: Antes que un medicamento salga al mercado, se debe probar que sea seguro y efectivo. Por lo cual, todas los medicamentos que no demostraron el beneficio real, se sacaron del mercado.
- 1964** Se publican las primeras buenas prácticas de fabricación.
- 1970** Investigaciones revelan muertes en hospitales de Estados Unidos. Se atribuyen a inyectables no estériles. Con esto se introduce el concepto de validación como una forma de medir las deficiencias comunes en las pruebas de calidad en el producto.
- 1978** Se establece el mínimo cumplimiento a las buenas prácticas de procesos de fabricación (CGMP), empaque, o bienes de productos de medicamentos y desviaciones médicas.
- 1979** Se establecen las buenas prácticas de laboratorio para conducir estudios de laboratorio no clínico que apoya aplicaciones de investigación o permisos de venta de medicamentos de humanos o animales, desviaciones de medicamentos de uso humano y productos biológicos.
- 1982** Envenenamiento de cápsulas de acetaminofen con cianuro, causa siete muertes. Como resultado se revisan los requerimientos de GMP's en cuanto a la resistencia del empaque.
- 1993** Se somete una propuesta de cambios a las regulaciones y se añaden diseño, compras, instalaciones y servicio.
- 1995** Se somete la propuesta de cambios revisada, tomando en consideración los comentarios de la industria.
- 1997** Se aprueban enmiendas realizadas a las GMP's.¹⁴

Las nuevas leyes exigen que los productos farmacéuticos cumplan con las pruebas de eficacia y de documentación que demuestre la seguridad relativa del medicamento, en términos de la relación riesgo/beneficio, es decir, en el menor tiempo posible para el beneficio de los pacientes.



V.I.IV Principios generales de Buenas Prácticas de Laboratorio

Las buenas prácticas de laboratorio (BPL) se originan a partir de las GMP's las cuales son un conjunto de reglas, procedimientos, y prácticas establecidas, que se consideran obligatorias y buscan asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones y estudios, basadas en la aplicación de principios científicos, técnicos y de sentido común al administrar el laboratorio de control de calidad.

El análisis de fármacos, aditivos y medicamentos requiere de un proceso analítico, que puede verse afectado por diversas fuentes de error, las cuales pueden atribuirse a factores tales como: personal (analista), muestra, instalaciones o a las condiciones en que se realiza el trabajo por ejemplo: equipo, materiales, documentación, seguridad, auditorias y por lo tanto se ven reflejados en los resultados.

Una de las principales tareas para garantizar los resultados y su confiabilidad es la adecuada implementación de un sistema de calidad definiendo claramente:

- Estructura organizacional.
- Responsabilidades.
- Procedimientos.
- Procesos.
- Recursos.

El control de la calidad no solo se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto. Es importante señalar que las BPL deben examinarse periódicamente para mantener su credibilidad.^{10, 22, 23, 24}

VI.I.V Normatividad de resultados fuera de especificación (oos)

El objetivo de las regulaciones es tener una manera de emerger de las situaciones, con la atención del personal adecuado.

Las situaciones surgen por medio de los propios sistemas de la organización, tales como revisión interna, investigación de quejas del cliente, investigación de desviaciones, o a través de agencias regulatorias.

Las reglamentaciones que rigen las buenas prácticas de fabricación tienen por objeto principal disminuir los riesgos en la producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos.



Las siguientes son normas y guías que hacen referencia a resultados fuera de especificación:

Tabla 1. NORMATIVIDAD DE RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN (OOS)	
Normatividad	Referencia
Los responsables de producción y del área de calidad, deben revisar, documentar, evaluar y aprobar cualquier desviación a la orden de producción y definir las acciones pertinentes.	<i>NOM-059SS1-1993</i> <i>CIPAM Monografía Técnica No. 20</i> <i>21CFR211.22</i> <i>21CFR211.100</i> <i>PROY-NOM-059-SSA1-2004</i>
Por cada desviación, se deben realizar las investigaciones correspondientes y asegurarse de que se implementen las acciones correctivas necesarias, para prevenir que los defectos se repitan. y establecer un sistema para medir la efectividad de dichas acciones.	<i>NOM-059SS1-1993</i> <i>Buenas prácticas de</i> <i>manufactura vigentes OMS</i> <i>PROY-NOM-059-SSA1-2004</i>
Se debe establecer y mantener un sistema de desviaciones que asegure que desviaciones a procedimientos y métodos de análisis (incluyan análisis de datos, valoraciones, problemas existentes, acciones correctivas, remuestreo y/o reanálisis y conclusiones) de la evaluación, y documentación para el tratamiento de productos no conformes.	<i>ISO 9000:2000</i> <i>Anexo 18 Sección 11.15 (ICH</i> <i>Q7a)</i> <i>21CFR211.100</i> <i>Buenas prácticas de</i> <i>manufactura vigentes OMS</i>
La documentación de desviaciones y excepciones se mantendrán de tal manera, que la información pueda ser evaluada periódicamente con el objeto de establecer la necesidad de cambios en las especificaciones, procedimientos y manufactura o de control de calidad.	<i>NOM-059SS1-1993</i>
Mantener registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y en la cantidad y calidad del producto previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente.	<i>Buenas prácticas de</i> <i>manufactura vigentes OMS</i>
Alguna discrepancia inexplicada en los lotes deben ser completamente investigadas y los lotes no pueden distribuirse. Las investigaciones deben extenderse a otros lotes de productos a los que pudieran estar asociados.	<i>21CFR211.100</i>



VI.I.VI Responsabilidades del personal

Responsabilidades del analista

- Conocer los equipos e instrumentos a emplear en el análisis (adecuabilidad del sistema, estándares internos) y estar conciente de los posibles resultados OOS que podrían surgir.
- Efectuar la investigación auxiliado por una segunda persona.
- Esperar la autorización para realizar un reanálisis o remuestreo.
- Cuando durante el análisis se comete un error obvio, no continuar el análisis.
- Documentar lo sucedido.
- Antes de desechar las muestras y/o preparaciones evaluar los resultados para verificar el cumplimiento con las especificaciones.
- Usar métodos validados e instrumentación calibrada y dentro de mantenimiento.
- Usar PNO's de referencias estándar, preparación de reactivos y uso de material de vidrio.

Responsabilidades del supervisor

- Capacitar a los analistas.
- Usar métodos analíticos validados.
- Revisar los datos crudos, incluyendo cromatogramas y espectros.
- Evaluar usando científicamente principios vigentes.
- Verificar el estado de los instrumentos y equipos de laboratorio.
- Verificar la investigación realizada.
- Documentar los resultados de la investigación.
- Evaluar los datos para determinar si los resultados pueden atribuirse a un error de laboratorio.
- Decidir el curso de la acción a tomar: reanálisis, remuestreo, etc.
- Notificar a Aseguramiento de Calidad en caso de confirmar el resultado OOS.
- Una vez identificado un resultado OOS los datos deben ser evaluados con prontitud para determinar la "causa asignable".
- Ser alerta al desarrollo de la tendencia.
- Asegurar que el error del laboratorio es relativamente raro.
- Tomar acciones correctivas y preventivas. ^{18, 21, 25}

Responsabilidades de Aseguramiento de Calidad

- Continuar la investigación de falla cuando la causa asignable de la desviación no sea un error de laboratorio.
- Revisar y archivar la investigación de falla.
- Dar seguimiento a las acciones correctivas hasta su implementación.
- Procurar que no lleguen productos defectuosos a los clientes.



Responsabilidades de otros departamentos

- Cuando la causa de la falla sea asignable al proceso o al personal, otros departamentos deben participar en la investigación de falla para determinar la causa exacta de la desviación.

Responsabilidades de la compañía

- Proveer apropiadas instalaciones, equipos e instrumentos.
- Proveer capacitación a los empleados.
- Asegurarse de que los métodos analíticos empleados, están propiamente validados.
- Proveer tiempo suficiente para efectuar los análisis. ^{14,18, 21,25}

VI.I.VII Posibles errores para generar resultados fuera de especificación

Los errores se determinan mediante una investigación de deficiencia con la cual se identifican el motivo del resultado fuera de especificación. Una vez identificada la naturaleza, el resultado se encuentra en una de las siguientes categorías:

- Errores de laboratorio.
- Error del operador (no relacionado al proceso).
- Error en el proceso de fabricación (relacionado al proceso).

Errores de Laboratorio:

Los errores del laboratorio se refieren a errores en el seguimiento de métodos de análisis, estándares incorrectos de las aplicaciones, uso de normas incorrectas y/o cálculo erróneo de datos.

Si los errores son accidentales, tal como por ejemplo, verter una solución de una muestra o transferencia incompleta de una muestra, el análisis debe documentarse inmediatamente para describir lo ocurrido e identificar si otros productos o lotes pudieran estar afectados. ^{8, 11, 18, 26}

En ocasiones, los resultados OOS son errores analíticos, sin embargo deberían ser raros, errores frecuentes sugieren un problema que se puede deber a deficiencia en el adiestramiento, pobre mantenimiento o calibración inadecuada o problemas de muestras y por lo tanto, la investigación es prioritaria. No se debe adjudicar el resultado a un error de analista sin haber llevado a cabo la investigación. ¹⁴

Error del operador (no relacionado al proceso)

Se recomienda considerar los siguientes puntos al determinar error del operador:

- Cálculos.
- Operaciones.
- Método (PNO, controles en proceso).



- Humano (no seguimiento de los métodos, errónea transcripción de datos, uso de estándares incorrectos, inadecuada toma de muestra).
- Incorrecta adición de las materias primas.

Error en el proceso de fabricación (relacionado al proceso)

Ocurre aunque los operadores y los equipos trabajen correctamente, por ejemplo:

- Tiempo inadecuado de mezclado.
- Tiempo de secado incorrecto.
- Temperatura de secado inapropiada.

Se presenta en las áreas, tales como: granulación, secado, compresión, revestimiento, sorteo, mezclado, ensamblaje, empaque, prueba, almacenaje, y en cada una de ellas hay que tener en cuenta:

- Procedimientos.
- Procesos.
- Operacional.

Puede resultar difícil determinar la causa exacta del error o la equivocación del analista y no es realista esperar que siempre se determine y documente este error sin desarrollar y documentar una investigación, la cual tiene el objeto de identificar la fuente. ^{8, 11, 14, 27}



VI.II CLASIFICACIÓN DE NO CONFORMIDADES

La siguiente clasificación es solo una recomendación, aunque es importante aclarar que los ejemplos aquí mencionados no son exhaustivos ni limitativos, solo son referencias de algunos de los problemas más comunes que se han presentado en empresas farmacéuticas:

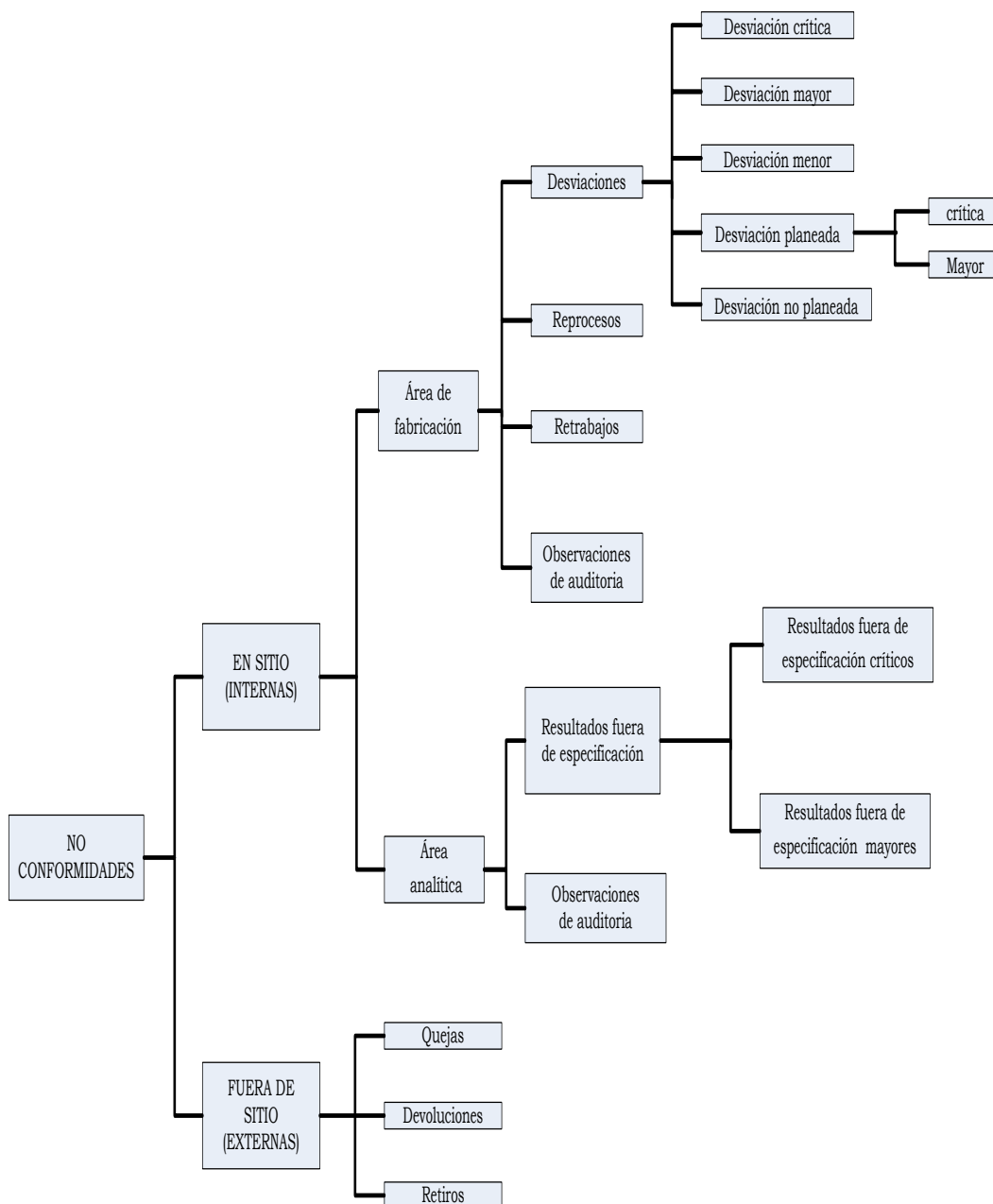


Figura 1. CLASIFICACIÓN DE NO CONFORMIDADES ²



DEFINICIÓN DE NO CONFORMIDAD

Una no conformidad es la falta de cumplimiento de alguna actividad documentada oficialmente en alguno de los siguientes puntos:

- Tener y seguir procedimientos.
- Documentar el trabajo.
- Validar y verificar la producción y el análisis.
- Diseñar, construir, mantener instalaciones y equipos adecuados.
- Ser competente (como resultado de la educación y la capacitación).
- Tener control de procesos.^{8, 27, 29}

VI.II.I NO CONFORMIDADES EN SITIO (INTERNAS)

Son aquellas que se presentan dentro de la planta, antes de que el producto salga al mercado, e incluyen:

- Desviaciones.
- Reprocesos.
- Retrabados.
- Resultados fuera de especificaciones.
- Observaciones de auditorias.

ÁREA DE FABRICACIÓN

Desviación:

Una desviación es la modificación como resultado de variaciones accidentales, negligentes, aleatorias o planeadas en áreas, servicios, procesos o sistemas del procedimiento operativo en planta que implica la falta de cumplimiento de lo establecido en un documento oficial y que puede afectar la calidad del producto, involucra algún cambio en procedimientos, equipos, materiales y personal relacionado en la fabricación o en el lote del producto.^{8, 9, 14, 12, 18}

TIPOS DE DESVIACIONES

Desviación crítica

No conformidad que afecta directamente la calidad de un producto, donde los requerimientos especificados no son aptos para su uso, las cuales producen un producto ineficaz y/o amenazan la salud o vida de una persona.

Algunos ejemplos incluyen:

- Contaminación cruzada. Son sustancias no consideradas en la formulación.
- Identidad o instrucciones de uso incorrectas.
- Diferentes productos en un mismo envase primario.



- Contaminación. Presencia en el producto de impurezas, microorganismos, etc.
- Otros, por ejemplo: omisión o diferente principio activo, dosis incorrecta (sobre-dosificación ó sub-dosificación) del principio activo, omisión de instrucciones en los productos para enfermedades críticas, registro incorrecto de los documentos que conforman el expediente del producto y que no aseguran su rastreabilidad, instrumentos críticos fuera del periodo de calibración.¹²

Desviación mayor

Es la no conformidad que puede poner en riesgo la calidad de un producto, reducir su utilidad o eficiencia, o poner en duda el procedimiento y/o los controles durante su fabricación, en donde los requerimientos especificados incluidos en el contrato de las especificaciones de mercado. Entre las desviaciones mayores se encuentran:

- Datos de impresión omitidos o asignados incorrectamente.
- Defectos funcionales, como: instructivos defectuosos, dosificadores faltantes en el producto, uso de equipo incorrecto, falla en el muestreo y/o análisis.⁹
- Otros, por ejemplo: compra de insumos a proveedores no autorizados, liberación de un insumo para la fabricación de un producto con análisis fisicoquímicos o microbiológico realizado parcialmente, problemas de mantenimiento de instalaciones, retraso en la calibración de instrumentos no críticos.

Desviaciones menores

Es una desviación de los requerimientos del proveedor no incluidos en el contrato de la especificación del mercado. En la cual caben muchos ejemplos ubicados en la sección de desviaciones mayores reflejados principalmente en problemas estéticos.⁸

La naturaleza de la desviación es la que dicta la clasificación por adoptar: crítica, mayor o menor, o sin la clasificación del impacto, existe otra subclasificación:

Desviación planeada

Es la modificación prevista y autorizada que implica la falta de cumplimiento a lo establecido en un documento oficial y que puede afectar la calidad del producto, pueden ser críticas o mayores, dependiendo de su impacto en las buenas prácticas de fabricación. Tales desviaciones se conocen también como cambios temporales; cuando es éste el caso, se documentan directamente en el formato de control de cambios correspondiente.

Este tipo de desviación se presenta principalmente durante la recolección de datos con los que se elabora una relación histórica que



fundamenta posibles modificaciones en algún documento oficial existente; finalmente se trata del fundamento para la evaluación de un posible cambio.¹²

Desviación no planeada

Se incluyen las no conformidades señaladas en las desviaciones mayores como datos de impresión omitidos o asignados incorrectamente y defectos funcionales.

La única diferencia entre desviación planeada y una no planeada es el conocimiento previo y la autorización para ejecutar la misma.¹²

Reproceso:

Consiste en repetir un proceso, usando el mismo método, componentes y condiciones de proceso, que fueron inicialmente aprobados para su aplicación.

Por normatividad deben establecerse procedimientos escritos en donde se provea un sistema de reprocesos y retrabajos del producto, en donde se especifique paso a paso los puntos a considerar para el manejo de lotes que no cumplan con los estándares y las medidas que se tomaran para asegurar que los lotes reprocesados cumplan con las especificaciones establecidas. Es decir, los lotes reprocesados deben inspeccionarse nuevamente de acuerdo con el plan de calidad o los procedimientos documentados.

Los siguientes puntos deben considerarse al contemplar un reproceso:

- Todos los datos analíticos y los resultados del reproceso.
- Tres meses de estabilidad acelerada, incluyendo los perfiles de disolución.
- Monitoreo y análisis adicionales durante la operación de reproceso.
- Fecha de caducidad.
- No realizar reprocesos o retrabajos para cubrir otros errores.
- Responsabilidad de aprobación.
- Requerimientos de documentación.
- El reproceso debe llevarse a cabo con la revisión y autorización de Aseguramiento de Calidad.
- Debe de generarse una orden de producción y acondicionamiento específica para el lote a reprocesar, la cual deberá estar autorizada por el Responsable Sanitario.
- La liberación del producto debe estar autorizada por el Responsable Sanitario.³⁰



Retrabajo:

Es la repetición de una etapa o la totalidad de un proceso de fabricación debido a fallas en las especificaciones, para lograr que el producto cumpla con las especificaciones establecidas. Usando un método, componentes o condiciones de proceso, que son diferentes a los aprobados.^{9, 11, 16}

La diferencia entre reproceso y retrabajo es que, el reproceso forma parte de las actividades ya realizadas con anterioridad, en el retrabajo las actividades adicionales realizadas no son las aprobadas de origen, partiendo del hecho de que todos los procesos están validados.¹²

Observaciones de auditoria:

Son desviaciones u oportunidades de mejora detectadas durante una auditoria interna o externa y que lleva a la implementación de las acciones correctivas y preventivas necesarias para su corrección.¹²

La clasificación depende del criterio del auditor y tipo de auditoria realizada, pudiendo ser: No conformidades críticas, mayores, y menores; con base en una escala numérica: insuficiente (0), regular (1), adecuado (2), excelente (3); también, con el criterio de “cumple” y “no cumple”, o bien, como “suficiente” y “no suficiente”. Estas observaciones también tienen incidencia en el área analítica.

*NO CONFORMIDADES EN SITIO*ÁREA ANALÍTICA**Resultado fuera de especificación:**

Es algún dato, resultado o conjunto de resultados de análisis de un producto, ocasionado por variaciones accidentales, negligentes, aleatorias o planeadas en áreas, servicios, procesos, o sistemas del procedimiento analítico que involucran la falta de cumplimiento a lo establecido en un documento oficial y que puede afectar la calidad del producto.²⁸

Es considerado como un resultado atípico, fuera de límites internos o fuera de tendencia histórica del producto (Out of Trend), pero no todos los resultados atípicos son considerados como OOS, sin embargo, todos los resultados OOS son atípicos.¹²

Un resultado OOS indica que algo no planeado, es decir, que han ocurrido variaciones accidentales, negligentes, aleatorias en alguna parte del proceso de fabricación y/o del laboratorio, que involucran la falta de cumplimiento a lo establecido en un documento oficial y que afecta los resultados de un análisis.³¹



TIPOS DE RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN

Resultados fuera de especificación críticos

Constituyen una no conformidad que afecta directamente la calidad de un producto y pueden llevar a la inutilidad o ineficacia de un producto y/o amenazar la salud o vida de una persona. El producto no puede salir al mercado sin antes emprender las acciones correctivas correspondientes.

Algunos ejemplos incluyen:

- No cumplimiento de la prueba de esterilidad.
- No cumplimiento de la prueba de ausencia de patógenos.
- No cumplimiento de la prueba de valoración.
- No cumplimiento de la prueba de disolución.

Resultados fuera de especificación mayores

Son no conformidades que pueden poner en riesgo la calidad, reducir la utilidad o eficacia de un producto, o poner en duda el procedimiento y/o los controles durante su fabricación.

Por ejemplo:

- No cumplimiento de la prueba de apariencia.
- No cumplimiento de la prueba de solubilidad.
- No cumplimiento de dimensiones de estuche.
- No cumplimiento de altura del frasco.

Depende de la forma farmacéutica, por ejemplo, para algunos productos la prueba de pH no es fundamental y para otros sí. O bien, del tipo de prueba: física, química, microbiológica o biológica ya que no sería el mismo.¹²

VI.II.II NO CONFORMIDADES FUERA DE SITIO (EXTERNAS)

Cuando el sistema de calidad establecido no es suficientemente robusto para detectar una no conformidad, el producto afectado se redistribuye al mercado y da evidencia de las debilidades del sistema ante el cliente y las autoridades sanitarias. Incluyen:

- Quejas.
- Devoluciones.
- Retiros.

Queja

Es la notificación de que un producto, medicamento, material de curación o reactivo de diagnóstico en distribución comercial presenta defectos que atentan la salud del consumidor, tiene una funcionalidad incorrecta o carece de efectividad, o no cumple con las leyes y/o normas de salud establecidas por las autoridades sanitarias del país. Se clasifican en:



Quejas médicas. Son las que indican un daño a la salud tales como efectos secundarios y nocivos no deseables que ocurren a dosis normales, por ejemplo: reacciones mortales, provocan malformaciones congénitas.

Quejas por defectos de calidad. Se clasifican en críticos (clase 1) y mayores (clase 2), en las primeras hay altas probabilidades de que el uso o exposición al producto ponga en riesgo la salud o la vida del paciente, por ejemplo contaminación cruzada, mezcla de “blisters”. Y en la segunda afecta o reducen la actividad terapéutica del producto o no permiten su utilización, por ejemplo: datos de impresión omitidos.

Quejas administrativas. Son ocasionadas por problemas administrativos, existen quejas con impacto y sin impacto en leyes o normas sanitarias y/o de comercio vigentes por ejemplo entrega del producto con algún documento faltante y errores de facturación respectivamente.^{10, 30, 32, 33}

En el *anexo 1* se sugiere un formato de reporte de queja, el cual muestra los requerimientos mínimos para su seguimiento.

Devoluciones y retiro

El retiro y devolución del producto son operaciones que tienen por objeto la recuperación o recolección total y/o parcial de un producto, medicamento, material de curación, reactivo de diagnóstico y/o equipo médico distribuido fuera de la compañía, incluyendo su etiquetado y materiales promocionales, de forma rápida y efectiva.

Las operaciones de devolución y retiro son métodos alternativos apropiados para eliminar o corregir un producto comercializado, que viole las leyes bajo las cuales se rige el país.

- Cuando en la devolución de un producto, y durante el proceso de investigación que realice la compañía, el cliente no desea conservar el producto ya que detectó por medios comprobables, que el producto no cumple con las especificaciones de calidad que él requirió para su adquisición, o bien que existe algún incumplimiento administrativo. Es decir, el proceso surge por iniciativa del cliente hacia la empresa.
- El retiro del producto ocurre cuando se detectan casos por medio de una queja que implique una devolución y, por decisión de la compañía, se establece que es necesario retirar el producto del mercado por encontrarse fuera de las especificaciones establecidas y constituye un riesgo para la salud. Es decir, el proceso surge por iniciativa de la empresa hacia el cliente.^{10, 12}



VI.III Investigación de falla

VI.III.I Principios generales de la investigación

Un problema existe cuando hay una desviación o brecha entre lo que se desea y lo que se observa.

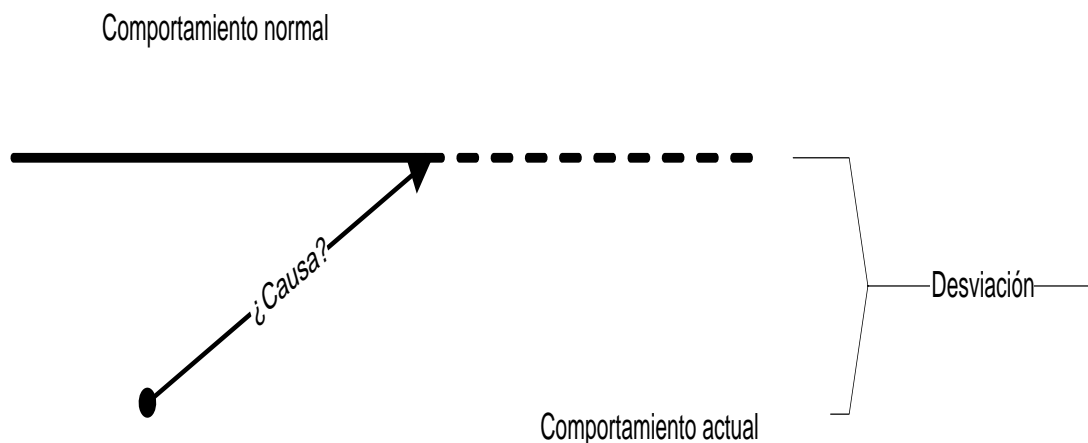


Figura 2. REPRESENTACIÓN DE DESVIACIÓN ³⁴

En la figura 2 se observa que el comportamiento actual se ha desviado del comportamiento normal creando una brecha.

Inherente, en un ambiente de fabricación son potenciales las situaciones de fuera de especificación, fallas y discrepancias. De acuerdo con las buenas prácticas de fabricación se requiere que cada incidente sea completamente investigado y documentado. ³⁵

En el proceso de investigación se requiere evaluar tanto aspectos de calidad, como regulatorios y de cumplimiento, los cuales dan un enfoque más amplio de la importancia de mantener los resultados de los productos dentro de especificaciones, tales como:

- Asegurar la integridad, pureza, seguridad, eficacia, estabilidad del producto.
- Mantener la percepción del cliente y quejas potenciales.
- Verificar desviaciones a registros.
- Evitar violaciones a BPF.
- Evitar desviaciones a las BPF en la industria. ⁹

Una investigación de falla adecuada requiere una revisión oportuna, cuidadosa y bien documentada del problema, teniendo un tiempo minucioso y una buena revisión, pueden incluir los siguientes pasos:



Si el resultado OOS no es asignado al laboratorio, la investigación se debe extender al área de fabricación, de igual manera todas las fallas en pruebas de esterilidad y los OOS válidos requieren la investigación en fabricación.

La figura 3 muestra un panorama general de los pasos a seguir de un proceso de investigación de resultados fuera de especificación:

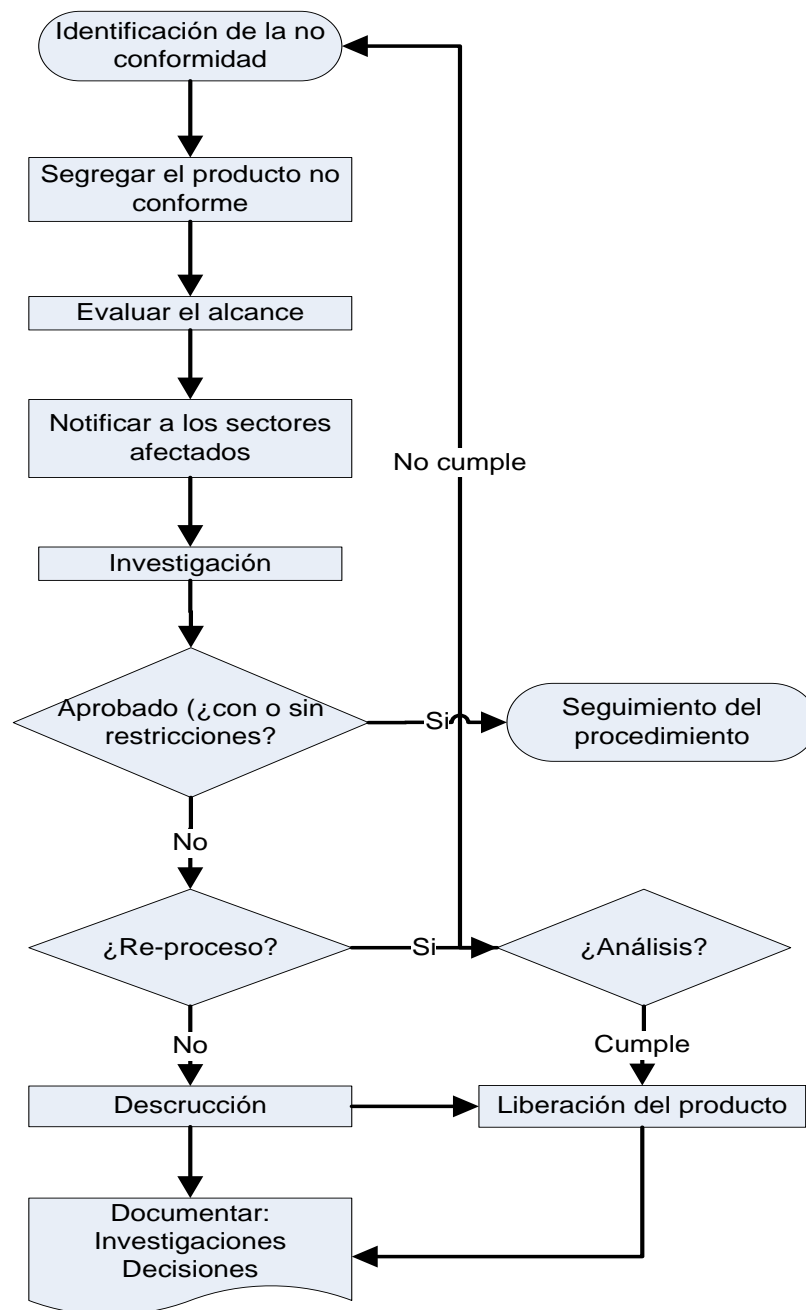


Figura3. INVESTIGACIÓN GENERAL 37



VI.III.II Propósito, causa más probable y causa raíz de la investigación

Propósito

Un buen sistema de investigación empieza con políticas y un procedimiento de investigación de resultados fuera de especificación bien escrito y aprobado por la unidad de calidad. Con esto, se define el propósito de la investigación, identificando los problemas de origen, asignando responsabilidades para los procesos de investigación, y además se describe la preparación de una investigación inicial, incluyendo formatos específicos y reportes, contenido de investigación, e identificando los elementos requeridos de la investigación aprobados y cerrados por la unidad de ASEGURAMIENTO de calidad.

El propósito de la investigación es determinar:

- La validación de los resultados OOS.
- Verificar si otros productos pueden ser similarmente afectados y si la producción y los procesos de análisis son relevantes.^{18, 37}
- Conocer la causa del resultado OOS y sobre todo asegurar que no afecte adversamente la calidad del producto.

Las investigaciones son desarrolladas para determinar la causa más probable, significa que una conclusión puede ser correcta si se alcanza la preponderancia de evidencia. Cabe mencionar que, no todas las investigaciones identifican la causa raíz del origen de un problema, las investigaciones se realizan para hacer mejor el trabajo y son requeridas por ciertas regulaciones, legal u obligaciones morales, las cuales, se conducen para identificar e implementar acciones correctivas.¹⁸

Causa más probable

La clave de solucionar un problema es identificar la causa asignable o causa más probable, paralelamente a esto comienza la investigación de la no conformidad, pero puede que no sea el verdadero origen del problema.

Para identificar la causa mas probable se realiza una prueba que tiene por objetivo verificar el verdadero motivo de la falla, se recomiendan los siguientes puntos para realizar esta prueba:

- Mantener la prueba sencilla.
- La prueba debe ser valida, es decir, los resultados que se obtienen deben establecer si la causa mas probable es la verdadera causa del problema.
- La prueba ideal es observable y no involucra cambios significativos en operaciones o procedimientos.
- Debe incluir la verificación de interpretaciones críticas de otros pasos en su análisis.



El paso de la prueba es una red de seguridad que protege la información falsa que falta o que guían a evitar errores. Las siguientes preguntas ayudan a encontrar la causa más probable: *¿Qué causa posible justifica mejor los hechos?* Si, esta causa posible fuera la verdadera causa, *¿Esperaríamos los siguientes hechos: cuál, dónde, cuándo y magnitud?, ¿Qué causa posible es la mas probable en los hechos de la descripción?*³⁴

Causa Raíz

Mediante la investigación se puede determinar la causa raíz del resultado OOS, para ello, se recomienda a los investigadores preguntarse *¿Por qué y como pudo haber ocurrido este problema?* y establecer un sistema con una fuente o equipo de investigación completo en donde se realicen conclusiones, recomendaciones y acciones correctivas.^{18, 38}

La causa raíz o causa asignable es la razón específica por la que el resultado OOS se generó científicamente justificada y documentada.

A través de la causa raíz se determina si el resultado es “válido” o “inválido”

Válido: Es cuando el resultado es un verdadero resultado OOS.

Inválido: Es cuando es un resultado falso.

La causa raíz se define como una situación o evento pasado que da comienzo a una serie de eventos subsecuentes que forman una cadena causal. Una cadena causal es una serie de eventos que ocurren uno tras otro en secuencia. Un evento es la causa (la cual, es aquel elemento o combinación de factores que una vez establecidos dan como resultado el próximo evento) del evento siguiente, lo cual genera el próximo evento y así consecutivamente. Para llegar a la causa raíz se tiene que seguir hacia atrás la cadena causal, eslabón por eslabón.³⁴

VI.III.III Procedimiento de Investigación

El procedimiento debe cumplir con las regulaciones para documentar las investigaciones. En los resultados se menciona un proceso de investigación de falla aunque las investigaciones pueden no seguir cada paso listado, algunas veces los pasos pueden ser combinados dentro de una parte de la investigación pero se separan para enfatizar que cada punto necesita dirección, es importante, que cada paso de la investigación sea debidamente documentado.

Cabe mencionar que la recurrencia de desviaciones es también la evidencia de un pobre sistema de investigación de falla y/o pobre sistema de calidad (acciones preventivas e ineficientes acciones correctivas).²⁵



VI.III.IV Tiempo de investigación de desviaciones

Las investigaciones van desde identificar errores de laboratorio y las que requieren más extensivas investigaciones y pruebas necesarias cuando los resultados OOS son atribuidos a otras causas, es decir, varían con la naturaleza del problema identificado, de acuerdo a la naturaleza de la situación se determina la intensidad de la investigación, las discrepancias deben ser resueltas en un periodo de tiempo razonable, se recomienda que deba ser llevada a cabo dentro de los 30 días laborables a partir del problema ocurrido, registrado por escrito en un informe de investigación, para cerrar en tiempo las desviaciones de acuerdo a sus procedimientos, o bien si va a exceder este tiempo, entonces emitir un reporte temporal aprobado antes del día.^{18, 21, 38}

En muchos casos, 30 días como objetivo de liberación es una expectativa irrazonable, considerando el grado de requerimientos de las pruebas que son necesarias para las apropiadas investigaciones en eventos. Como resultado de las desviaciones, la liberación frecuentemente se limita a la liberación de componentes de los lotes, y constantemente las desviaciones simples requieren de un promedio de 46 días para cerrar.³⁵

Un factor que contribuye a este gran tiempo de cierre es el tiempo dedicado a esta tarea por parte de los investigadores, ya que tienen otras demandas en su tiempo y existen requerimientos extensos de pruebas de laboratorio, o bien las acciones de seguimiento no son siempre las adecuadas y el proceso de cierre es lento.

Otra contribución del extenso tiempo ciclo es el numero total de desviaciones abiertas. Muchas veces se acumulan un significativo número de desviaciones abiertas y aceleran aquellas de lotes más liberables. El remanente de las desviaciones abiertas en las acumulaciones dejan las listas de prioridad hasta que los lotes puedan ser liberados.³⁸

VI.III.V Reporte de investigación

El objetivo de realizar el reporte de investigación de fallas, es especificar si la variación de los resultados respecto a las especificaciones, fue ocasionada por alguna desviación en el proceso analítico o corresponde al proceso de fabricación.

Se recomienda escribir los reportes de incidentes en el momento de ocurrir, jamás rescribirlo una vez comenzado el proceso ni la aprobación. El siguiente paso, es intentar identificar la causa del resultado OOS (por ejemplo: error en la prueba o deficiencia del producto).

El reporte debe ser completo, comprensivo, revisado y aprobado para asegurar que la pureza y la potencia del producto envuelto sea eficiente con el fin de mantener las GMP's.^{31, 35}



Un reporte debe iniciar cuando:

- El resultado actual no coincide con el especificado, es decir cuando el criterio de aceptación preestablecido no es alcanzado, o los resultados son inconsistentes.
- Se requieren cambios en las especificaciones (ejemplo validación).
- Se presenta un evento inesperado y uno o más pasos de una prueba fallan.
- No siempre un evento inesperado requiere un reporte de incidencia, es decir, incidentes por correcciones menores que no alteran una especificación y no es un resultado fuera del criterio de aceptación.
- Desviaciones en las cuales se tenga que evitar recurrencia.
- Incidentes que requieren una notificación a la gerencia.
- Errores o accidentes.
- Cuando la causa de la desviación no se conoce con certeza.
- Cuando exista la sospecha de que la causa pudo haber afectado otros lotes o productos.
- Cuando la desviación afecte el sistema de calidad (desviaciones críticas).¹⁴

Hay ciertos elementos y procedimientos cruciales para una investigación sistemática y ordenada:

- Procedimientos para probar e identificar la causa de la falla o discrepancia,
- criterios para la determinación de los resultados OOS que pueden ser causados por una muestra de error del laboratorio o errores de la muestra, adición de otros productos, procedimientos y criterios para ampliar la investigación de otros lotes y todos los resultados de las pruebas, por el control de calidad para asegurar que la investigación sea completa y los criterios finales del lote involucrado sean aprobados o desechados y una acción atractiva en otros lotes y productos indicados en la investigación.^{38, 39}

VI.III.VI Características de los consultores

Los consultores se consideran como un recurso adicional, la selección del consultor adecuado en tiempo es importante para el éxito del proyecto debido a que se requiere de una extensa experiencia en el proceso.

- Utilice un consultor cuando sea necesaria una perspectiva objetiva. Esto incluye la revisión del sistema de calidad, y verificación o la certificación de sistemas remediados hechos en lugar, en uso, y eficaz. La compañía puede beneficiarse de un consultor con experiencia significativa con actividades de aplicación, por ejemplo para ayudar a desarrollar una estrategia que se convierten en la preparación de una visita regulatoria de la FDA.



- Un consultor mayor puede servir bien mientras que un "contratista general" ayuda a identificar y a manejar a los otros especialistas para apoyar el esfuerzo. Los cuales son miembros valorados del equipo que trabaja de cerca con el encargado de proceso.
- Utilice a consultores expertos en el tema o la materia, ya que ayudan a desarrollar sistemas de calidad, o realizar el trabajo donde es necesario el conocimiento de la ciencia o experiencia específica. Los consultores nunca deben ser requeridos para sostener un sistema.

Se recomienda que el profesional del proyecto trabaje junto con el equipo de proyecto CAPA para asegurar que la estrategia sea correcta y se reflejen en un plan realizable, por ejemplo, para que nuevos procedimientos sean establecidos en los sistemas si es que son requeridos. ^{29, 34, 39}

VI.III.VII Problemas comunes en la investigación

Los defectos en las investigaciones de resultados OOS, comúnmente son observados en defectos en los procedimientos que son resultados intrínsecos en el producto. Además de la falta de elementos correctos, existen problemas relacionados a investigaciones que generalmente caen dentro de uno o más de las siguientes categorías:

- La causa raíz del problema no se soluciona.

Por ejemplo identificando positivamente a una sustancia desconocida pero no los factores que causaron el problema, o bien en la investigación se identifica el problema, pero no se discute como se va a corregir.

- Conclusiones sin soporte.

No uso frases hipotéticas tales como "es probable que.... O nosotros pensamos que pudo haber pasado porque..... también evitar lenguaje subjetivo.

- Las investigaciones no son completas en tiempo y los recursos son insuficientes.

El procedimiento de investigación puede incluir el tiempo para completar, generalmente son 30 días. Algunos complejos o únicos problemas pueden tomar más tiempo para la investigación. En ese caso, la agencia reguladora puede solicitar la extensión de la investigación si es que no se anoto en el archivo de investigación. Las discrepancias deben ser resueltas en un periodo de tiempo razonable.



- Bajo presión.

Envuelve el efecto de la cultura corporativa en la investigación, esto es la presión en los investigadores para evitar afectar la habilidad del producto o la sincronización de la liberación.

- Las acciones correctivas no son implementadas o no son efectivamente verificadas.

Para solucionar o prevenir el problema, muchas investigaciones, verifican el pasado del proceso. De tal manera, que se producen largos procesos de acciones correctivas. O bien, la implementación de dichas acciones puede no reparar totalmente el problema. Además de que la acción correctiva debe ser dirigida a la causa de la discrepancia, no al síntoma.

- El personal no siguió apropiadamente los procedimientos de investigación

Esto es una deficiencia común relacionada al cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, incluyendo investigaciones.

- Conocimiento de los investigadores.

Requieren de conocimientos y entrenamiento adecuado en los pasos lógicos y sistemáticamente útiles en las acciones para completar y documentar el proceso de falla, tales como organización, entendimiento, ideas claras y las habilidades de mente abierta para un aprovechamiento comprensivo en la situación. El investigador necesita entender el *¿Cómo?*, *¿Qué?* y *¿Por qué?* de la situación y evitar que las acciones tomadas sean inadecuadas e inefectivas.

- Los reportes de investigación están pobremente escritos y organizados.

Una persona no involucrada con la investigación puede ser apto para leer el reporte y entenderlo fundamentalmente que paso y porque, provocando que la descripción del incidente sea imprecisa o confusa. El trabajo debe estar bien organizado, o la información es incompleta y/o incorrecta. Si se encuentra sucio o mal organizado el reporte para ser leído, da como primera impresión de que la investigación no fue bien hecha.^{14, 20, 38}

- Problemas de reanálisis.

Los productos son reanalizados en replicas frecuentemente por un nuevo analista separadamente o en paralelo con el analista original, o bien, si el producto pasa o se reanaliza, el producto es liberado. Si no, se reanaliza otra vez por el nuevo analista o un laboratorio de referencia. Este reanálisis puede ser repetido por tres o más veces. El reanalizar hasta que el resultado obtenido este en cumplimiento es objetable bajo las GMP's.⁴²

- Fallas en el mantenimiento, valoración de los resultados y usando estabilidad que degrada el ensayo o la variabilidad del producto en conexión con resultados OOS.³¹



VI.III.VIII Concluyendo la investigación

El objetivo de la investigación es llegar a dos conclusiones en base a seguimiento de los PNO'S, la evaluación de los resultados y la decisión de la liberación del lote:

- El lote fallo y puede ser retrabajado (esto es, el resultado OOS es confirmado y resultó válido) o,
- el resultado OOS es invalidado y revela la causa, es decir, que el resultado original era inválido.

Los resultados OOS se invalidan solo por observaciones razonables confirmadas y la adecuada documentación de la prueba de los resultados, el lote es rechazado. Por su puesto, es uno de los posibles resultados, cuando a pesar de todos los controles, tales como, cálculos, identificación e investigación de resultados, la investigación de falla queda inconclusa y no se encuentra una causa para los resultados OOS y por lo tanto no se pueden confirmar, el reporte se mantiene en el archivo del lote y se toma en consideración para decidir la disposición del mismo.³⁷

Un OOS no necesariamente representa que el lote falla y que debe ser rechazado, si la investigación revela una causa y el resultado sospechoso es invalidado éste no puede ser utilizado para evaluar la calidad del lote, si la investigación confirma que el OOS es ocasionado por un factor que afecta la calidad del lote el resultado es utilizado para la evaluación del lote.

Si el resultado OOS demuestra que es inválido y el material de prueba se demuestra conforme con las especificaciones, entonces, el material puede liberarse aunque los datos deben estar incluidos en el reporte de la prueba, si es el caso contrario, entonces es juicioso tener un retrabajo o reproceso dentro de lo conforme.

Los resultados OOS son documentados como invalidados y el reanálisis puede servir para liberar datos, sin embargo, los resultados del reanálisis solo pueden ser base de la liberación del producto (aunque el resultado OOS debe ser reportado en el reporte de lote con una explicación).

Por el contrario, si la causa raíz está claramente determinada:

- Los resultados del reanálisis, sustituyen al resultado original, sin embargo, el resultado original debe mantenerse en el reporte de investigación.
- Las acciones correctivas y preventivas deben estar debidamente documentadas.
- Cuando se confirma que el resultado OOS es válido, se debe iniciar una investigación en el área de fabricación.

Finalmente, una investigación debe ser: comprensible, completa, a tiempo (es decir, completada dentro de 30 días calendario), imparcial, objetiva, bien documentada y Justificada científicamente, antes de liberar el lote.¹⁴



VI.III.IX Promedio de datos

El promedio de los datos de las pruebas provee un enfoque racional y válido dependiendo de la muestra, pero como regla general debe evitarse esta práctica porque los promedios esconden la variabilidad entre los resultados de pruebas individuales.^{12, 20}

- No se acepta promediar datos buenos con deficientes para lograr un resultado satisfactorio, este fenómeno es especialmente inquietante si las pruebas generan resultados individuales tanto fuera de especificaciones como aprobatorios que al promediarse entran dentro de la especificación, es una práctica engañosa e inaceptable.²⁵
- Todos los resultados de las pruebas deben estar conforme a las especificaciones de los estándares de calidad.
- Si se permite promediar, debe estar claramente definido en un PNO local y predeterminado bajo un plan estadístico (alta variabilidad de los ensayos biológicos).
- No promediar a menos que así lo especifique el método analítico.
- Nunca promediar los resultados de disolución y uniformidad de contenido para obtener un valor aprobatorio.

En algunas técnicas analíticas los resultados son frecuentemente promediados para reportar los resultados finales. Por ejemplo, en HPLC el resultado puede ser determinado por el promedio de las respuestas de la inyección de los picos duplicados de la misma preparación de la muestra. En este instante, el resultado promedio es considerado una prueba y un resultado. Todos los resultados individuales deben ser reportados con un tratamiento de variabilidad, es común en uniformidad de contenido y pruebas de ensayo, donde la desviación estándar es también reportada.¹⁴

En el caso de ensayos microbiológicos turbidimétricos y de placa se prefiere un promedio. En este caso, es considerado como buena práctica incluir los resultados fuera de especificaciones en el promedio salvo que una prueba externa (ensayos microbiológicos) sugiera que el resultado fuera de especificación sea una anomalía.

Otra práctica inaceptable incluye el promedio de los OOS y los datos de reanálisis para tomar la decisión de liberación. Este procedimiento es inadecuado porque en la investigación OOS se determina si el resultado OOS es uno u otro, pudiendo ser:

- i. válido, (en cualquier caso el producto se descarta), ó
- ii. inválido, en cualquier caso el producto es liberado en el resultado del reanálisis.



El promedio original y los datos de reanálisis no tienen sentido en términos de productos de calidad esto implica que la base estadística del ensayo y/o muestra es inválida. Tal averiguación puede ayudar a hacer estadísticamente comparaciones de datos originales y reanálisis.

El promedio de los resultados de las pruebas son válidos solo donde los análisis o métodos no verifican muestras homogéneas (composición, fuerza, identificación) y los ensayos de variabilidad biológica. Por contraste, no es aceptable en ensayos para demostrar pruebas de uniformidad (por ejemplo: uniformidad de contenido, pruebas de mezclado). Es aceptable, cuando son puntos de datos individuales donde los límites de los rangos seguidos y otros son limitados en los que siguen el rango y otros puntos de datos están fuera del rango. La comparación estadística del OOS y el reanálisis, de tal manera, que siempre es válida e importante en la investigación y asegurar la validez de los PNO's.⁴²

VI.III.X Remuestreo

El remuestreo consiste en tomar una nueva muestra del mismo lote, es decir, realizar un análisis de una diferente muestra del lote en cuestión, con la finalidad de concluir una investigación de falla.

Es diferente del reanálisis porque involucra el análisis de un nuevo espécimen, como opuesto al análisis de la muestra original. Puede ser desarrollado por la misma calificación y validación metodológica usada de la muestra original.¹⁴

No se deben confiar en un remuestro para lanzar un producto en el que ha fallado la prueba a menos de que el remuestro esté de acuerdo con los estándares de USP (uniformidad y disolución).

El remuestreo ocurre después de que la prueba inicial y los reanálisis hayan producido resultados fuera de especificación, indicando un problema más serio, es usado cuando la investigación da evidencia de que el remuestreo es apropiado, es decir, cuando la muestra original no es representativa del lote⁸, por ejemplo:

- Inestabilidades de la muestra original.
- Cantidad de muestra insuficiente, por ejemplo: muestra consumida en el análisis.
- Si sospecha mal manejo de muestras, por ejemplo: contaminación de la muestra original, muestra preparada erróneamente.
- Solo de material homogéneo.

La FDA permite el remuestreo para la prueba de disolución y uniformidad de contenido, o cuando la muestra se degrada por sus características naturales o por alguna reacción.

En el plan de muestreo se documenta cuándo y cómo se remuestrea, así como evaluar cada actividad de muestreo repetido, también se debe describir específicamente el número de reanálisis o replicas a desarrollar, analista



involucrado, método de análisis, análisis estadístico. No obstante, los planes de remuestreo son desarrollados científicamente y validados estadísticamente en el análisis, en los que se debe considerar la naturaleza y el propósito de la prueba, el ensayo y la historia del producto y otros factores relevantes se deben considerar en el desarrollo del plan. Debe ser revisado y aprobado por la unidad de calidad, y por personas de otras áreas quienes desarrollaron el plan de análisis y conducido la prueba inicial o repueba.

Los remuestreos se consideran un suceso raro, (sugiriendo una necesidad para alargar las muestras de retención). El tamaño de la muestra influye en los resultados finales de las pruebas de combinación, se recomienda que se asemeje al tamaño de la dosis. Cualquier otra práctica borraría las diferencias en partes de la combinación y frustraría el objeto de la prueba. Si hay que tomar una muestra mayor de la unidad inicialmente, se deberá remover cuidadosamente alícuotas que se asemejen al tamaño de las dosis para pruebas, repetición de pruebas y muestras de reserva. Es obvio, que la muestra inicial más grande no deberá ser sometida a ninguna mezcla o manipulación adicional antes de remover las partes alícuotas de prueba ya que esto podría oscurecer la no homogeneidad.

Si las empresas muestrean el producto en sitios distintos al de la mezcladora, deberán demostrar mediante validación que su técnica de muestreo es representativa de todas las porciones y concentraciones de la combinación. Esto significa que las muestras deben ser representativas de aquellos sitios que podrían ser problemáticos, por ejemplo, puntos débiles o calientes en la combinación.

No se puede depender de la repetición de muestreos para liberar un producto que no ha aprobado las pruebas y la repetición de pruebas, por lo tanto, no es confiable para liberar un lote.⁴⁰

VI.III.XI Repetición de pruebas

La meta de la repetición de pruebas es aislar los resultados fuera de especificación. Se deben considerar todos los resultados de las pruebas repetidas en la historia global del producto, esto incluye los antecedentes del producto, el tipo de prueba realizada y los resultados de la prueba durante el proceso. También se deben considerar los resultados deficientes en los ensayos en base a resultados de uniformidad de contenido aceptables.

El número de pruebas repetidas realizadas antes de llegar a la conclusión de que un resultado fuera de especificación no explicado es inválido o que un producto es inaceptable es cuestión de juicio científico, pero no puede continuar con la repetición de pruebas indefinidamente.

En el caso de errores ajenos al proceso y relacionados con el proceso, la repetición de pruebas es sospechosa debido a que por si solas no puede contribuir a la calidad del producto, ya que las pruebas iniciales son genuinas, sin embargo la repetición adicional de pruebas con el fin de probar la observancia de un producto no es aceptable.⁴¹



Se considera apropiada la repetición de pruebas tras un resultado fuera de especificación sólo después de que la investigación esté en marcha, y se determine en parte si es apropiado repetir las pruebas, sin embargo, no es la primera etapa que se debe hacer cuando se descubre un resultado fuera de especificación.

El reanálisis frecuentemente es empleado cuando hay problemas con los instrumentos o muestras de análisis (por ejemplo, una sospecha de error en la dilución), cuando es confirmado un error del analista o del laboratorio, pero no es apropiado para errores del operador o al proceso. Algunas veces la investigación involucra reanálisis de una porción de la muestra original, es decir, es una prueba adicional a la realizada de la misma muestra (en la que se produjo el resultado OOS) si es posible (al menos que exista una justificación para remuestrear), es decir, debe ser realizado empleando una segunda alícuota de la misma porción de muestra que fue el origen de la primera alícuota, o bien de la misma muestra entregada en el laboratorio. La causa asignable debe ser identificada y documentada en la investigación inicial.

El reanálisis de la muestra es tomado de un mismo material homogéneo que el original produciendo resultados OOS y obedece a un plan de reensayo predefinido. Si el resultado OOS es debido a un error del laboratorio, el resultado del reanálisis es substituido por los resultados originales, pero se deben archivar junto con todas las explicaciones bien documentadas con las firmas apropiadas de todos los involucrados.

Si el error no es identificado ni por el laboratorio o estadísticamente los resultados OOS originales no pueden ser invalidados y deben ser reportados con los resultados del reanálisis.

Existen ciertas prácticas como reanalizar hasta obtener un resultado satisfactorio (“test into compliance”), promediar el resultado OOS con otro reanálisis aceptado (hay excepciones, por ejemplo: promedio de una serie de medidas especificadas en el método), invalidar el resultado OOS sin un soporte científico (la base científica para invalidar el resultado OOS son por ejemplo: error de laboratorio, método estadístico, muestreo no representativo, etc.) **NO SON ACEPTADAS.**¹⁴



Plan de Reanálisis

La decisión para reanalizar debe ser basada en principios objetivos y científicos soportables y no en los resultados que se obtuvo. La frecuencia de reanálisis y el plazo de vigencia se especifican en el PNO para evitar repetir reanálisis hasta que el resultado pase, el número de reanálisis depende de la variabilidad del método analítico, incluye:

- Número de determinaciones a realizar.
- Criterio de aceptación.
- Nivel de aprobación.
- Razones válidas para el reensayo.
- Indicar los analistas que lo efectuarán (analista original y un segundo analista es decir, no el que originalmente obtuvo el resultado OOS).
- El segundo analista debe estar calificado para realizar el análisis. ^{31, 34}

VI.III.XII Remezcla

La necesidad de remezclar a menudo indica claramente que el proceso es inválido, esta permitida bajo las regulaciones de GMP, sin embargo solo es aceptable de manera ocasional, pero frecuentemente es inaceptable, se presenta durante la etapa de la mezcla cuando la prueba revela problemas con uniformidad de contenido.

La prueba de uniformidad de contenido es conducida con una muestra que se asemeje al tamaño de la dosificación porque asegura una medida más exacta de la uniformidad y esta diseñada para detectar la suficiente mezcla, midiendo variaciones en la potencia de la mezcla.

La prueba de mezclado es necesaria para incrementar la probabilidad de detectar lotes inferiores, y no puede ser eliminada para favorecer la total confianza en la prueba de producto terminado porque es limitada.



VI.IV Líneas de mejora

VI.IV.I Autoinspección

Una de las actividades de suma importancia son las auditorias internas o también llamadas autoinspecciones, las cuales permiten obtener información sobre la calidad y determinar la efectividad del sistema implementado además de evaluar las necesidades de introducir mejoras o acciones correctivas.²⁷

La frecuencia de la autoinspección depende de las necesidades de cada compañía. Las siguientes preguntas son una guía que da un panorama para conocer el nivel en el que se encuentra el sistema de calidad:

- ¿Existe un procedimiento escrito para el manejo de los productos no conformes?
- ¿Existe un proceso documentado de acciones correctivas?
- ¿Como se asegura que un producto no conforme no es usado inadvertidamente?
- ¿Como son identificados los productos no conformes?
- ¿Esta claramente definida la responsabilidad de evaluación de los productos no conformes?
- ¿Como se segregan los productos no conformes?
- ¿Se notifica con prontitud a todas las partes afectadas la existencia de productos no conformes?
- ¿Los productos reprocesados son reanalizados nuevamente?
- ¿Los productos rechazados o desechados son retirados con prontitud?
- ¿El proceso de acciones correctivas incluye la identificación de las causas de los productos no conformes y las acciones para prevenir sus recurrencias?
- ¿Este proceso incluye el análisis del sistema de calidad, registros de calidad y reclamos de clientes?
- ¿Se respetan los equipos indicados en la metodología de los productos para la fabricación de los mismos?
- ¿Antes de efectuar la validación de un proceso se verifica que los equipos estén calificados?
- ¿Los equipos que se califican son ingresados en un plan de recalificación?
- Cuando algún instrumento o función del equipo no funciona correctamente ¿qué medidas se toman con respecto a la fabricación presente y a las anteriores? ^{10, 35, 36 40, 43}



VI.IV.II Forma 483

Después de una investigación de no conformidad, los inspectores de la FDA publican un aviso de la forma 483 de las observaciones de la inspección, en las cuales registran informes sobre las violaciones más serias de GMP en las empresas.

Ejemplos de no conformidades que requieren una forma 483:

- Las investigaciones de falla consistentemente son documentadas de forma superficial, o bien, el PNO no fomenta el realizar una investigación exhaustiva.
- Un lote fue rechazado y reprocesado por no cumplir con la especificación de color y no se realizó ningún reporte de investigación.
- La investigación de fallas es atribuida a “causas no asignables”, y se continúa con la fabricación del producto bajo el mismo proceso, el cual es aprobado para su distribución.
- Los reportes de investigación no son uniformes y las acciones de seguimiento, no son documentadas como parte de la investigación.

Una letra amonestadora por parte de la FDA se puede recibir sin una Fd-483 anterior, no sigue etapas progresivas. En este sentido, cada comunicación de la FDA se debe manejar con un sentido de urgencia, pero no precipitado ni imprudente, sino de una manera estratégica y crítica.

Por ejemplo:

Una firma había recibido varias letras amonestadoras Fd-483's a una de sus plantas de fabricación por varios años. Durante este tiempo, se habían utilizado los servicios de no menos de una media docena de firmas para consultar y dirigir sus problemas. Fue reconocido más adelante que habían utilizado a los consultores para fijar problemas específicos, más que para ayudar a la gerencia a examinar la situación total y a recomendar soluciones sistemáticas e integradas. El trabajo de los consultores había reflejado el estrecho sistema CAPA por la gerencia. La firma conservó más adelante a los consultores que tenían capacidades técnicas y estratégicas con éxito medible.

38, 44

VI.IV.III Monitoreo de resultados (medida de fallas y desviaciones)

A. Grabar las fallas y desviaciones

- Numero total (por mes y año).
- Numero por departamento (por área y por planta).

B. Producto en acción / lotes involucrados

- Auditorias por muestreo para verificar que acciones correctivas son tomadas.



C. Acciones correctivas de la causa raíz

Estas pueden ser una eliminación de fallas debido a las causas para las cuales las acciones correctivas son implementadas.

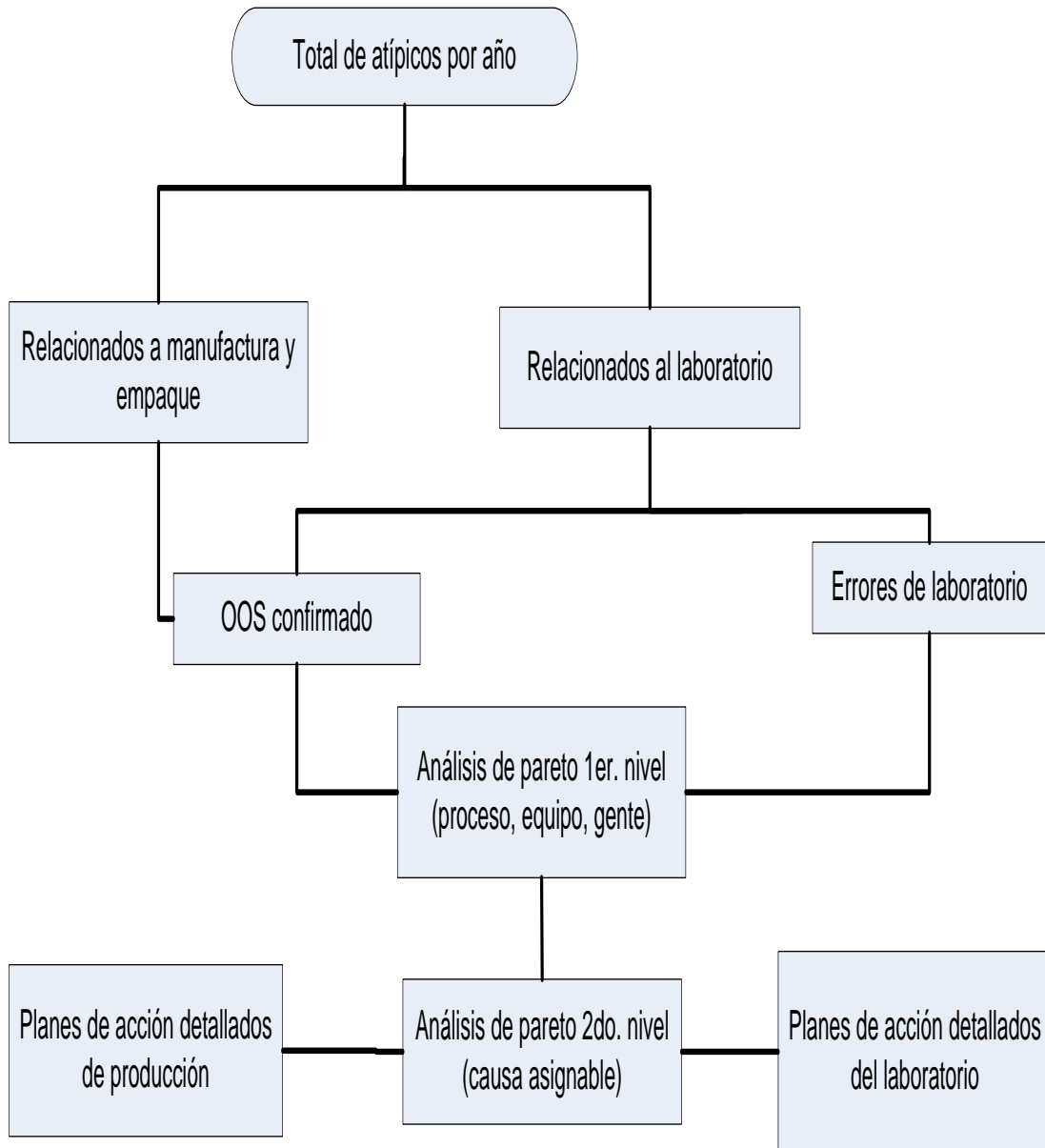


Figura 4. EJEMPLO DE MONITOREO DE RESULTADOS OOS ^{16,19}



V.IV.IV Técnicas para identificar posibles causas de problemas

Estas son algunas consideraciones para incluir en los planes para corregir los problemas:

- Investigue inmediatamente la causa raíz del problema cuando ocurre un incidente, o se observa una tendencia desfavorable. Si no la investiga el problema aparecerá otra vez. ¹⁵
- En un ambiente de GMP, hay procedimientos escritos que dirigen el trabajo y son una parte integral del sistema de entrenamiento. Sin embargo, cuando los procedimientos del sistema de calidad no se diseñan correctamente, o mejorados continuamente por las mismas experiencias, los incidentes se repiten, por lo tanto, requiere de un sistema involucrando la acción preventiva.
- Seguir método científico / estructurado.
- Definir el problema.
- Recopilar datos apropiados.
- Desarrollar acciones correctivas y preventivas. ⁶

El objetivo es completar una lista de alternativas concebibles, observando estrategias las cuales pueden dirigir a la causa raíz y resolver el problema de una vez por todas, a través de métodos para identificar puntos de mejora, porque el buscar soluciones a los problemas, da por resultado el descubrimiento de nuevos y mejores niveles de calidad.

- Tormenta de ideas.
- Análisis de Fuerza-Terreno.
- Análisis de Pareto.
- Análisis y verificación de causa asignable.
- Diagrama de causa ↔ efecto. ⁸
- Diagrama matriz.
- Técnica de los 5 “*por qué*”.

La existencia de indicadores de calidad permite la manipulación e interpretación adecuada de los datos obtenidos en el reporte. ^{30, 45, 46}



VI.V Programa de Acciones Correctivas y Acciones Preventivas (CAPA)

VI.V.I Propósito e importancia del programa CAPA

El objetivo o propósito de las acciones correctivas y preventivas (CAPA) es eliminar la causa raíz o causa verdadera de algún problema, a través de identificar e investigar problemas de calidad del producto para tomar efectivas acciones y prevenir futuros problemas, al coleccionar y analizar la información.^{15, 26, 35}

Los investigadores de agencias regulatorias al verificar reportes de laboratorio pueden solicitar específicamente resultados OOS, incluyendo procedimientos, documentación y acciones correctivas. En un reporte de la FDA sobre resultados obtenidos en auditorias a 49 empresas se detecto que las 483 son relacionados a:

10% Registros de calidad
60% Administración de la producción
30% CAPA²⁹

Una vez que el sistema CAPA existe en la empresa, hay que asegurarse de que:

- ¿El sistema se entiende?
- ¿Esta siendo seguido?
- ¿El sistema trabaja?
- ¿Puede mejorarse?

Las agencias regulatorias consideran a una planta como parte de un todo, cuando encuentra el mismo problema por segunda ocasión se considera observación de repetición de la situación, sin importar si ocurre en otras plantas y en países diferentes y la agencia concluirá que es una deficiencia sistemática a nivel corporativo, no apenas un problema local.^{14, 29, 36, 40}

Acción correctiva

Es una acción que se realiza para manejar un problema de calidad y que incluye corregir y evitar la recurrencia de la no conformidad existente, se enfoca en la causa conocida del problema, tomada para obtener una resolución permanente, ayuda a eliminar la causa raíz, y se implementan una vez que la desviación ocurrió.²⁹

Una corrección se refiere a reparar, retrabajar o ajustar con relación a una no conformidad existente.

Por lo tanto la importancia de las acciones correctivas radican en:

- Prevenir recurrencias de OOS.
- Eliminar causa raíz y los síntomas de una desviación existente.⁵⁶



Acciones Preventivas

Son aquellas que reducen la posibilidad de que un problema o situación indeseada pueda ocurrir, para prevenir su ocurrencia, es decir eliminan las causas de futuros problemas potenciales, se implementan antes de que ocurra otra desviación.

Para cumplir el objetivo de CAPA, es necesario tener un plan que dirija el proceso para asegurar soportar un sistema en el futuro, y considerar los pasos como analizar, convenir, comunicar y ejecutar.^{29, 30}

El procedimiento del sistema CAPA es requerido porque detalla “como” las compañías establecen los requisitos del sistema de calidad y definen el sistema CAPA incluyendo su documentación.

No solo deben existir procedimientos, sino también debe existir:

- Políticas sobre las responsabilidades administrativas de la operación farmacéutica.
- Políticas de compras.
- Políticas de control de proceso y de producción.
- Políticas de inspección y análisis.
- Políticas de muestreo.
- Políticas de validación.
- Políticas de control de insumos y productos no conformes.
- Políticas para auditorías de calidad.
- Políticas para acciones correctivas y preventivas.
- Políticas para manejo de quejas, devoluciones y retiros.^{12, 29}

Así mismo debe considerarse:

1. Determinar si los recursos son apropiados para los problemas de calidad y si el producto ha sido identificado conforme a los datos analizados que puedan requerir acción correctiva.
2. Determinar si los recursos del producto y la información de calidad muestra tendencia desfavorable, y si ha sido identificada conforme a los datos analizados para verificar la identidad del producto y problemas de calidad que pueden requerir acción preventiva.
3. Verificar que los datos recibidos por el sistema CAPA están acorde con procedimientos internos y con información veraz, completa, legible y oportuna.
4. Verificar que los métodos estadísticos sean apropiadamente empleados (cuando es necesario) para detectar problemas de recurrencia de calidad y hacer propuestas de mejora. Determinar si los resultados de análisis son



comparados de diferentes fuentes de datos para identificar si se desarrollan para dimensión, extensión del producto y problemas de calidad.

5. Determinar si las fallas en el procedimiento de investigación son seguidas. Y si el grado para el cual los problemas de calidad o de productos no conformes están investigados y existe peligro de no conformidad, y si es conducidas para determinar la causa raíz (donde es posible) y verificar el control de prevenir la distribución del producto no conforme.
6. Determinar si las acciones son apropiadas considerando los productos significativos y problemas de calidad e identificando el origen de los datos.
7. Determinar si las acciones correctivas y preventivas son efectivas, así mismo, verificar o validar su implementación si no son adversamente afectadas para el producto final.
8. Verificar si las acciones correctivas y preventivas de los productos y problemas de calidad han sido implementadas y documentadas.
9. Determinar si la información recabada del producto no conforme, los problemas de calidad, las acciones correctivas y preventivas han sido propiamente diseminadas, incluyendo manejo de revisión.^{17, 29, 31, 40}



VII PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La calidad es un elemento fundamental en la producción de medicamentos, la falta de un manejo apropiado de resultados fuera de especificación (OOS) no solo afecta la salud del usuario que van desde lesiones leves hasta la muerte, sin olvidar que el rechazo del producto no conforme implica pérdidas económicas considerables, multas, prisión y como consecuencia el desprestigio de la empresa, por tales razones es de gran importancia implementar un sistema adecuado de Manejo de Resultados Fuera de Especificación dentro del área de Aseguramiento de Calidad.

Aunque muchas compañías tienen grandes conocimientos científicos o técnicas a la mano se han encontrado con problemas en los sistemas de investigación desde el punto de vista de las Buenas Prácticas de Fabricación, tales como quejas, devoluciones, reprocesos, retrabajos, desviaciones, resultados fuera de especificación, resultados fuera de tendencia y retiro del producto, dando lugar a productos con calidad deficiente, y los costos debido a una mala calidad pueden llegar hasta un 40% de las ventas totales y el promedio en la industria es de un 25%.^{5, 8}

En consecuencia, es fundamental que el personal implicado conozca, se adapte y modifique sus hábitos de trabajo para cumplir con las exigencias de calidad a través de los procedimientos normalizados de operación, para ello se propone en los resultados un PNO para el manejo de resultados fuera de especificación.



VIII OBJETIVOS

Objetivo general

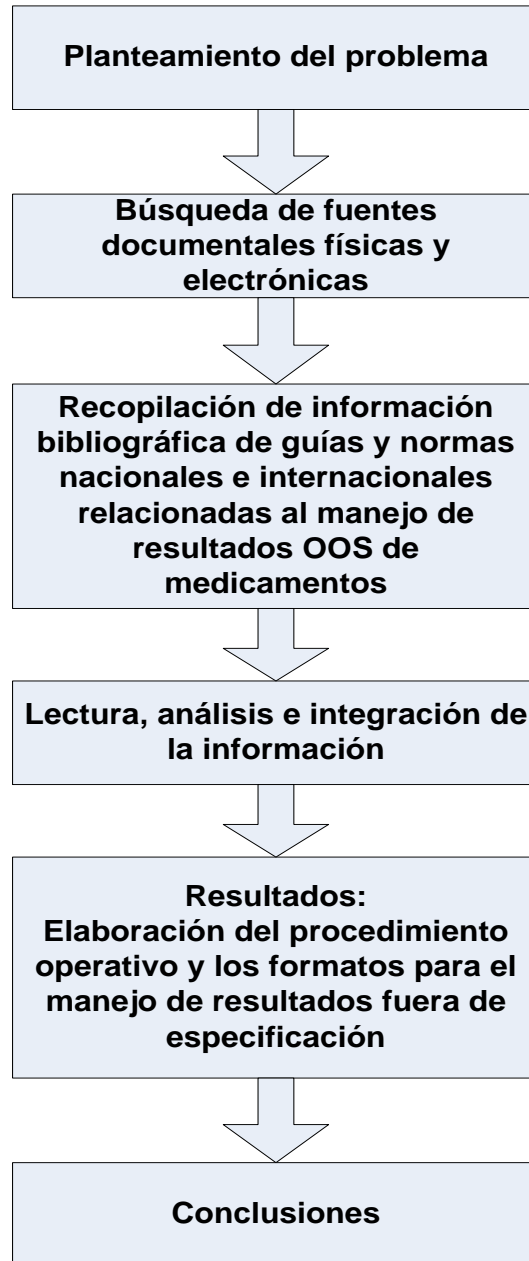
- Proponer un procedimiento para el manejo de resultados fuera de especificación en los medicamentos, a través de la descripción de los requerimientos generales para su identificación, investigación, control y prevención, a fin de contribuir al proceso de mejora continua de la organización.

Objetivos particulares

- Conocer los requerimientos regulatorios de los principales organismos nacionales e internacionales para el manejo de resultados fuera de especificación.
- Describir la metodología empleada de acuerdo con las normas vigentes para aprobar un producto, cuando se tiene una desviación.
- Investigar la metodología para encontrar las causas posibles así como las medidas para establecer y prevenir los resultados fuera de especificación.



IX METODOLOGÍA GENERAL DE INVESTIGACIÓN DE LA TESINA




X RESULTADOS

Con la información recopilada para la presente tesina se pudo describir las responsabilidades de los involucrados al identificar un resultados fuera de especificación, además de saber que la parte más importante encontrar un resultado de este tipo es el adecuado registro y documentación de una manera sistemática, para ello se propone un Procedimiento Operativo, el cual dirige una metodología para el análisis de la causa posible, en los que alguna omisión puede ser debido a una decisión del equipo de investigación no supervisada, también se incluyen sus respectivos formatos de acciones correctivas y preventivas para el mejor seguimiento y cierre de las desviaciones en la organización.

La metodología descrita se encuentra en base al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos en México regulado por Secretaria de Salud a través del seguimiento de la NOM-059-SSA1-1993, sin embargo, dadas las transformaciones en cuanto a fusiones, alianzas estratégicas y las necesidades de exportación de los laboratorios farmacéuticos se consideraron los requerimientos necesarios para la adecuada documentación para la investigación y aprobación y seguimiento de resultados fuera de especificación (OOS) de los principales organismos internacionales regulatorios, tales como FDA de acuerdo al CFR 21, ISO a través de 9001:2000, ICH por Q7a y la OMS.



Datos de la compañía:	Título del Procedimiento:			Código y revisión:
	MANEJO DE RESULTADOS OOS (Fuera de Especificación)			
	Fecha de emisión:	Fecha de expiración:	Fecha de vigencia:	Sustituye a :

Control de páginas: 1 de 8

	Nombre /Título	Posición dentro de la empresa	Firma	Fecha
Emitido por:		Químico Analista		
Revisado por:		Supervisor		
Autorizado por:		Responsable Sanitario		

Resumen de cambios del procedimiento

Fecha	Descripción del cambio
08/Jun/08	Primera edición

1 Índice

1. Resumen de cambios del procedimiento	1
2. Índice	1
3. Objetivo	1
4. Alcance	1
5. Responsabilidades	1
6. Notas	2
7. Procedimiento	3
8. Formatos	7

2 Objetivo

Establecer los lineamientos a seguir para la identificación, investigación, registro, y seguimiento de los resultados OOS.


4. Alcance

Aplica a todo el personal en áreas operacionales que emita ó detecte algún resultado fuera de especificación en el área de laboratorio de calidad.

5. Responsabilidades

Analista

- Detectar, informar, documentar e investigar junto con el supervisor los resultados fuera de especificación de acuerdo al procedimiento vigente.

Datos de la compañía:	Título del Procedimiento:			Código y revisión:
	MANEJO DE RESULTADOS OOS (Fuera de Especificación)			
	Fecha de emisión:	Fecha de expiración:	Fecha de vigencia:	Sustituye a :

Control de páginas: 2 de 8

- Realizar los reanálisis necesarios.

Supervisor de laboratorio / Jefe de Control de calidad

- Iniciar inmediatamente y conducir la investigación de los resultados OOS detectados por los analistas.
- Participar en la resolución de los resultados OOS, en la implementación y cumplimiento de acciones correctivas y preventivas.

Jefe de Aseguramiento de Calidad

- Aprobar el reporte de resultados OOS.
- Participar en la resolución de resultados OOS más complejos.
- Decidir sobre el destino del lote en casos de difícil resolución.


Responsable Sanitario

- Establecer y supervisar la aplicación del procedimiento operativo que permita la liberación de materias primas, medicamentos en proceso y producto terminado.
- Supervisar que se cumplan las BPL.
- Una vez implementadas cada una de las acciones correctivas aprobar el cierre de las mismas.
- Autorizar la liberación de un lote reacondicionado, retrabajado, recuperado o reprocesado.

6. Notas

- El análisis de la muestra de retención es una herramienta que facilita la determinación de la causa asignable, así que es importante aislar el equipo de análisis y materiales empleados.
- El investigador (analista, supervisor, responsable del área) debe estar capacitado, tener mente abierta y noción de la causa del problema para hacer fuerte y completo el trabajo.
- La documentación debe ser simultánea con la investigación.
- Las discrepancias deben ser resueltas en un periodo de tiempo razonable, se recomienda que deba ser llevada a cabo dentro de los 30 días laborables a partir del problema ocurrido, registrado por escrito en un informe de deficiencia o investigación, o bien si va a exceder este tiempo, entonces emitir un reporte temporal aprobado antes del día límite de cierre (ver *Formato 1 "Reporte temporal de resultados OOS"*).

Firma y Fecha	Emitido por:	Revisado por:	Autorizado por:
	Químico Analista	Supervisor	Responsable sanitario

Datos de la compañía:	Título del Procedimiento:			Código y revisión:
	MANEJO DE RESULTADOS OOS (Fuera de Especificación)			
	Fecha de emisión:	Fecha de expiración:	Fecha de vigencia:	Sustituye a :

Control de páginas: 3 de 8

7. Procedimiento


Para la mejor comprensión del manejo de los resultados fuera de especificación consultar la figura 5.

1. Al detectar el resultado OOS por el analista y comunicado al supervisor, iniciar la investigación preliminar para determinar si hay posibilidad de afectar la calidad del producto.
2. Realizar una investigación preliminar de acuerdo *al Formato 2 "Lista de verificación"* antes de desechar las soluciones de análisis, con la finalidad de confirmar el conocimiento y la ejecución del análisis de acuerdo al PNO y descartar error del laboratorio.

Si se confirma error de laboratorio, corregir y continuar con el punto A). El resultado OOS es inválido para la liberación de la muestra.

- A) Sin importar la fuente de error, identificar el problema y tomar acciones correctivas y preventivas. El resultado debe ser guardado a pesar de no ser utilizado para la liberación del lote y documentar en el *Formato 3 "Seguimiento de acciones correctivas y preventivas"*.
 - B) Se implementan las acciones, por ejemplo: Actividades como revalidación o creación de nuevos PNO's, se pueden emprender antes de continuar con la producción y liberación del producto. Para fallas de procesos de productos simples solo es necesario de un plazo corto, pero para problemas mas complejos puede ser necesaria una acción correctiva de largo plazo y algunas veces requiere de una solución provisional, aunque no siempre son posibles, debido a que pueden causar mas fallas y al final solo provee de pequeños beneficios. Continuar con los pasos 6 y 7.
3. Iniciar una investigación formal de acuerdo al *Formato 4 "Reporte de resultados OOS"*, la cual puede ir más allá del laboratorio y es conducida por Aseguramiento de Calidad con la colaboración de otros departamentos (producción, control de calidad, etc.), e identificar el alcance, producto involucrado, sistemas, procedimiento, personal.
 - C) Identificar el alcance. Exponer el motivo de la investigación para asegurar que no se libere el producto hasta que la investigación sea completa. La primera fuente para identificar el problema son sus propios resultados con investigaciones internas y la interpretación de las métricas y tendencias de calidad.

Firma y Fecha	Emitido por:	Revisado por:	Autorizado por:
	Químico Analista	Supervisor	Responsable sanitario

Datos de la compañía:	Título del Procedimiento:			Código y revisión:
	MANEJO DE RESULTADOS OOS (Fuera de Especificación)			
	Fecha de emisión:	Fecha de expiración:	Fecha de vigencia:	Sustituye a :

Control de páginas: 4 de 8

i. Producto involucrado:

Se refiere a considerar discrepancias con el producto involucrado, ya sea un lote o cualquiera de sus componentes, pueden ser los lotes identificados iniciales o el problema, por lo tanto la investigación debe extenderse, específicamente:

- Examinar otros lotes de producto realizadas por el empleado o la máquina en error.
- Examinar otros productos producidos por el proceso o la operación.

Este paso es crítico y debe desarrollarse rápidamente para asegurar que los productos inaceptables sean liberados o distribuidos, si es necesario poner en cuarentena al producto mientras la investigación esta en proceso.

ii. Sistemas

Incluye determinar el soporte sistemático empleado (por ejemplo sistema de agua). Debido a que un problema observado en un sistema puede estar presente en otros sistemas similares, sin aún haber sido detectado, es importante verificar si se extiende el problema, investigar su historia, es decir, si es un solo evento o se tiene una tendencia, revisar si los PNO asociados son apropiados, si esta adecuadamente validado y las operaciones se encuentran bajo las condiciones establecidas durante el proceso de validación.

iii. Procedimiento


La revisión de los PNO's es importante para determinar su relación o contribución al problema, verificar, por ejemplo si la falla del procedimiento causo el problema, (Ver la sección a) procedimiento del *formato 2*.

iv. Personal

Se refiere básicamente a errores realizados por el analista, si es así *¿Como?* y *¿Qué causo el error?*, por ejemplo verificar la carga de trabajo.

D) Determinar la causa raíz. En paralelo con la identificación del problema realizar la determinación de la causa raíz, la cual tiene como mayor objetivo verificar la seguridad y la eficacia del producto. La razón de la investigación debe ser claramente identificada y la investigación científicamente justificada, así mismo concluir si el resultado OOS es válido o debido a un error de laboratorio, si no se determina la razón que ocasiono la falla seguramente se repetirá. Y documentar todas las actividades realizadas para identificar la causa raíz, asignable o más probable. Para ello investigar:

Firma y Fecha	Emitido por:	Revisado por:	Autorizado por:
	Químico Analista	Supervisor	Responsable sanitario

Datos de la compañía:	Título del Procedimiento:			Código y revisión:
	MANEJO DE RESULTADOS OOS (Fuera de Especificación)			
	Fecha de emisión:	Fecha de expiración:	Fecha de vigencia:	Sustituye a :

Control de páginas: 5 de 8

i. Áreas involucradas

Dependiendo del alcance de la investigación y de la información generada determinar que áreas son involucradas en el problema, es importante incluir todos los aspectos del problema antes de la selección de áreas, por ejemplo, que el PNO no sea claro y por lo tanto que algunos equipos no funcionen.

ii. Pasos del proceso

Verificar los reportes de los lotes para asegurar que pasos específicos fueron desarrollados, y entrevistar al personal ya que los comentarios son importantes en las interpretaciones de los reportes de los lotes que pueden ser la causa en una acción incorrecta.

iii. Tendencia del Proceso

Revisar la tendencia del proceso, a veces la tendencia no muestra cambios indicando que la falla ha sido la única. Además considerar si el proceso es validado y si algún parámetro ha sido cambiado, si es así, el proceso debe estar revalidado.

iv. Tendencia de los datos

La tendencia de los datos ayuda a identificar resultados OOS, procedimientos inusuales, por ejemplo, análisis de reactivos de proveedores, por lo tanto, el laboratorio debe mantener datos comprensivos de tendencias de resultados del proceso, incluyendo analista, reactivos, condiciones ambientales y materiales de análisis.

v. Reportes de los lotes

Evaluar el reporte del lote y otros reportes relevantes para identificar ya sea un producto u otros errores ocurridos durante el proceso.


Si la revisión del reporte histórico indica procesos de control inadecuados (por ejemplo: resultados altamente variables o frecuentes fallas en el lote), y es demostrada la ausencia del error analítico y la alta variabilidad de resultados OOS, los planes de reanálisis designados, la implementación y el análisis deben ser muy rigurosos y puede tener un cambio en reejecución de resultados OOS.

Cuando hay un error en el proceso de producción, la investigación continua al final del lote, re-ejecutar o reprocesar (si es posible). La investigación continua, para identificar otros lotes que necesitan investigación y que acciones deban ser tomadas.

vi. Calificación del personal

Para determinar la habilidad, calificación y entendimiento del personal considerar la revisión del inciso b) Entrenamiento de analistas del *Formato 2*. Lista de verificación.

Firma y Fecha	Emitido por:	Revisado por:	Autorizado por:
	Químico Analista	Supervisor	Responsable sanitario

Datos de la compañía:	Título del Procedimiento:			Código y revisión:
	MANEJO DE RESULTADOS OOS (Fuera de Especificación)			
	Fecha de emisión:	Fecha de expiración:	Fecha de vigencia:	Sustituye a :

Control de páginas: 6 de 8

El entrenamiento debe ser completamente entendido, de tal manera que la actividad pueda ser desarrollada, y además usar las métricas correctas en la evaluación del entrenamiento.

vii. Tendencia en el área de investigación

Se refiere a por ejemplo: si existe otra discrepancia ocurrida en el área bajo la investigación, además, considerar si el problema es inherente o fue pasado por alto o ignorado.

viii. Tendencias en otras áreas

Se recomiendan revisar y observar que otras áreas afectan la operación así como verificar si esa interacción ó movimiento entre las áreas es apropiada.

ix. Funcionamiento del equipo

Revisar el inciso e) instrumentación del *Formato 2*. Lista de verificación .

x. Calificación del equipo

Verificar si el proceso esta validado para desarrollar la rutina o bien se revalido y se desarrollo de acuerdo a lo requerido y también verificar si se cambio el proceso de calificación del equipo y si se evaluaron los cambios de aceptación, con una determinación o una recalificación necesaria.

4. Cuando las investigaciones del laboratorio y de fabricación no arrojan una causa determinada (problemas con los instrumentos o muestras de análisis) es apropiado efectuar un reanálisis más extensivo de acuerdo al procedimiento vigente. A través de un diseño estadístico y metodológico, teniendo en cuenta el tipo de análisis, error sospechado, tendencia histórica y otros factores relevantes.


El plan debe incluir:

- No. de análisis.
- Analistas involucrados.
- Método de análisis de datos y control estadístico.
- Aprobación del mismo.

Ejecutar el reanálisis por un analista calificado distinto al que efectuó la primera determinación, y verificar si los resultados cumplen con lo especificado.

5. Verificar el procedimiento operativo de muestreo y su cumplimiento por parte del personal responsable de efectuar dicha tarea. En el caso de comprobarse error de muestreo, inestabilidad y/o mal manejo de la muestra ó muestra insuficiente, se realizará al remuestreo del lote en cuestión para su posterior reanálisis y las respectivas acciones.

Firma y Fecha	Emitido por:	Revisado por:	Autorizado por:
	Químico Analista	Supervisor	Responsable sanitario

Datos de la compañía:	Título del Procedimiento:			Código y revisión:
	MANEJO DE RESULTADOS OOS (Fuera de Especificación)			
	Fecha de emisión:	Fecha de expiración:	Fecha de vigencia:	Sustituye a :

Control de páginas: 7 de 8

6. Documentar todos los pasos de la investigación de acuerdo a las buenas prácticas de fabricación.

Realizar el reporte de investigación de forma concisa y clara, incluyendo todos los datos buenos y malos, sustancialmente con todas las decisiones hechas y conclusiones (justificando la decisión final del lote), acciones correctivas y preventivas, seguimiento y verificación, así como mantener los registros exactos y completos.

Guardar los comentarios y las firmas de todo el personal de producción y control de calidad que haya realizado la investigación y aprobado cualquier material de reproceso tras pruebas adicionales.

7. Archivar la documentación del lote en un lugar seguro.

Dar seguimiento para asegurar que la corrección sea clara y el proceso completo con el problema resuelto junto con la aprobación de los resultados:

Revisar el producto a través de la revisión anual, ensayos de estabilidad, también analizar el producto estadísticamente para ver sus tendencias.

8. Formatos


Formato 1 Reporte temporal de resultados OOS

Formato 2 Lista de verificación

Formato 3 Seguimiento de acciones correctivas y preventivas

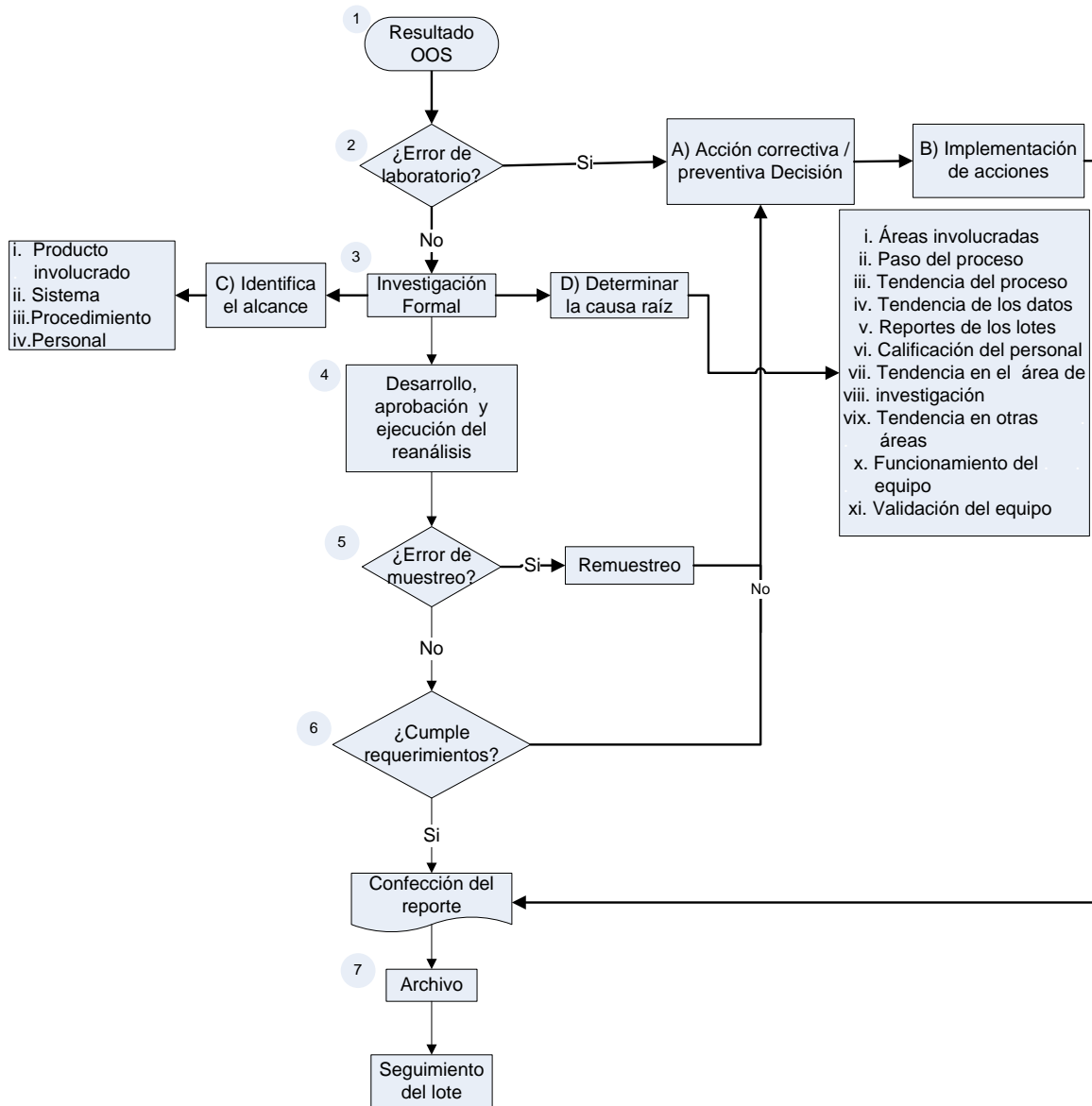
Formato 4 Reporte de resultados (Fuera de Especificación)

Firma y Fecha	Emitido por:	Revisado por:	Autorizado por:
	Químico Analista	Supervisor	Responsable sanitario


Datos de la compañía:	Título del Procedimiento:			Código y revisión:
	MANEJO DE RESULTADOS OOS (Fuera de Especificación)			
	Fecha de emisión:	Fecha de expiración:	Fecha de vigencia:	Sustituye a :

Control de páginas: 8 de 8

Figura 5. MANEJO DE RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN



Firma y Fecha	Emitido por:	Revisado por:	Autorizado por:
	Químico Analista	Supervisor	Responsable sanitario

Datos de la compañía:	Título:	No. de evento:
	FORMATO 1 REPORTE TEMPORAL DE RESULTADOS OOS	

Página: 1 de 1

Fecha de elaboración: _____ Fecha de detección: _____

Clasificación del resultado OOS: Crítico Mayor

I. Datos del producto

Nombre del producto:

Número de lote:

Número de análisis:

Especificación:

Resultado obtenido:

II. Razón de la investigación (Resumen de la desviación)


III. Medidas de acción

IV. Grado de avance de la acción

Fecha de Cierre: _____

_____	_____
Emitido por: (Nombre, firma y fecha)	Gerente del área (Nombre, firma y fecha)
_____	_____
Gerente de Aseguramiento de Calidad (Nombre, firma y fecha)	Responsable Sanitario (Nombre, firma y fecha)



Datos de la compañía:	Título:	No. de reporte:
	FORMATO 2 LISTA DE VERIFICACIÓN	


Página: 1 de 2

Datos del producto	
Nombre del producto:	
Número de lote:	Número de análisis:

Instrucciones: Seleccione Si en caso de haber seguido el punto a verificar, en caso contrario elija No.

PUNTOS A VERIFICAR	SI	NO
LABORATORIO ANALITICO		
a) Procedimiento		
Correcto		
Método vigente		
Procedimiento seguido correctamente		
Contiene errores		
Métodos validados		
b) Entrenamiento de analistas		
Calificado		
Experiencia		
Problemas similares		
c) Revisión de datos		
Cálculos correctos		
Cifras significativas correctas		
Precisión de la transcripción		
Factores de conversión, factor de pureza, diluciones		
Espectrogramas, cromatogramas, curva estándar, valores de referencia y medición		
Interpretación correctiva		
Reportes analíticos		
Revisión de registros en bitácoras de trabajo		
d) Datos históricos		
Análisis de tendencia		
Problemas similares		
e) Instrumentación		
Operación adecuada del equipo incluyendo parámetros operacionales		
Apropiado funcionamiento		
Mantenimiento		
Calificación, adecuabilidad del sistema		
Fallas operacionales (por ejemplo: temperatura, limpieza)		
Sistemas de computo		



Datos de la compañía:	Título:	No. de reporte:
	FORMATO 2 LISTA DE VERIFICACIÓN	

Página: 2 de 2

PUNTOS A VERIFICAR	SI	NO
f) Revisión del método analítico		
Muestra correcta y peso estándar		
Diluciones		
Soluciones, preparación, fecha de caducidad, conservación		
Reactivos, estándar de referencia (calidad, vencimiento, potencia, conservación)		
Integridad de la muestra / tiempos / almacenamiento / preparación		
Material utilizado		

PUNTOS A VERIFICAR	SI	NO
FABRICACIÓN		
Procedimiento de fabricación		
Materiales involucrados		
Revisión del reporte del lote		
Calibración del instrumental		
Calificación y experiencia del personal		
Calificación de equipos utilizados		
Servicios (aire, agua, temperatura, humedad)		
Revisión de registros		

PUNTOS A VERIFICAR	SI	NO
LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA		
Calidad de medios de cultivo		
Calidad de cepas		
Controles utilizados (testigos)		
Recuento de microorganismos en superficie dentro del límite		
Adecuado uso de procedimientos de cambio de ropa		
Funcionamiento correcto del sistema de filtración de aire		
Incremento de monitoreo para demostrar el adecuado funcionamiento de las acciones correctivas		
Organismos objetables (enterobacterias, o alguna especie de pseudomonas, bacterias u hongos formadores de esporas) dentro del área de producción estéril.		


Elaboró: (Nombre, firma y fecha)

Revisó: (Nombre, firma y fecha)

Químico Analista


Supervisor



Datos de la compañía:	Título:	No. de acción:
	FORMATO 3 SEGUIMIENTO DE ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS OOS	

<i>Página: 1 de 1</i>	
No. de evento relacionado: _____	
Acción correctiva <input type="checkbox"/>	Acción preventiva <input type="checkbox"/>
Descripción del problema del surgimiento de la acción:	
Descripción del cumplimiento de la acción:	
Fecha compromiso:	Fecha de cumplimiento:
_____	_____
Emitido por: (Nombre, firma y fecha)	Gerente del área (Nombre, firma y fecha)
_____	_____
Gerente de Aseguramiento de Calidad (Nombre, firma y fecha)	Responsable Sanitario (Nombre, firma y fecha)



Datos de la compañía:	Título	No. de evento
	FORMATO 4 REPORTE DE RESULTADOS OOS (Fuera de especificación)	

Clasificación del resultado OOS:

Crítico

Página: 1 de 3

Mayor

I. Datos del producto	
Nombre del producto:	
Número de lote:	Número de análisis:
Especificación:	Resultado obtenido:
Posibles lotes afectados:	

II. Razón de la investigación
¿Qué sucedió?
¿Cuándo?
¿Dónde?


III. Etapa de identificación de la desviación

IV. Aspecto al que se esta afectando con la desviación

V. Plan de la investigación

VI. Impacto en otros lotes o productos



Datos de la compañía:	Título	No. de evento
	FORMATO 4 REPORTE DE RESULTADOS OOS (Fuera de especificación)	

VII. Causa raíz o causa más probable de la desviación (hombre, materiales, maquina) si se desconoce realizar reporte de investigación

VIII. Acciones correctivas y preventivas, (impacto de la desviación en otras áreas o documentos)

Acción correctiva y preventiva	Fecha de cumplimiento

IX. Justificación científicamente apropiada para invalidar un resultado fuera de especificación, en caso de realizarse

X. Conclusiones y acciones para todos los lotes y productos que pudieron estar asociados con la falla y discrepancia

XI. Resolución en donde se evalúa el impacto de la desviación en el área o documento afectado

XII. Seguimiento involucrando la implementación de los compromisos adquiridos, evaluando el efecto de la acción correctiva



XIII. Referencia de toda la documentación usada (por ejemplo, bitácoras de laboratorio)

--

XIV. Disposición final del producto

Producto Aprobado

Producto Rechazado

Fecha de Cierre: _____

_____ Emitido por: (Nombre, firma y fecha)	_____ Gerente del área (Nombre, firma y fecha)
_____ Gerente de Aseguramiento de Calidad (Nombre, firma y fecha)	_____ Responsable Sanitario (Nombre, firma y fecha)



XI CONCLUSIONES

La falta de un sistema de manejo de resultados fuera de especificación en los medicamentos ocasiona posibles daños a la salud y pérdidas importantes a la empresa, por lo tanto es una gran contribución el implementarse un Procedimiento Operativo para su control y mantenimiento en un laboratorio farmacéutico.

En base a la investigación realizada fue posible dar la propuesta de un procedimiento operativo de manejo de resultados fuera de especificación en el que se definen los pasos y responsables de cada uno de ellos para identificar resultados OOS, realizar una investigación de falla, y mantener un sistema de acciones correctivas y preventivas, con el que se puede cumplir con los requerimientos regulatorios nacionales e internacionales para asegurar la calidad de los productos.

Por lo tanto, una empresa que aspire a competir en los mercados de hoy, deberá tener como objetivo primordial la búsqueda y aplicación de un sistema de Aseguramiento de la Calidad de sus productos, como parte de una filosofía de trabajo en todas sus actividades, es decir, la búsqueda de la calidad, implica aspirar a una excelencia empresarial. Además, la participación activa y comprometida de la Industria Farmacéutica no solo contribuye al proceso de mejora continua en los productos para la salud dando a la sociedad una herramienta que le asegura que la calidad de los medicamentos que se usan son monitoreadas en forma permanente, si no que la favorece notablemente en la disminución de tiempo de inspección y las observaciones de las agencias regulatorias, además de permitir ser más efectivos en tiempo y dinero al emplear los recursos mas eficientemente.



XII SUGERENCIAS

Para que tenga éxito un sistema de calidad como el presentado, se sugiere tener en consideración las siguientes recomendaciones:

- El diseño, implementación y mantenimiento de éste sistema es un proceso de cambio organizacional y se requiere la participación de todo el personal así como todos los niveles de la empresa, es conveniente trabajar desde un sistema de mejora a partir de los análisis de control de calidad.
- Recordar la importancia de las actividades de prevención y destinarles el tiempo y dinero posibles, debido a que causa pérdidas tanto a los clientes como a los productores, por ejemplo mediante la capacitación constante.
- Evaluar continuamente los procesos y resultados relacionados entre si, ya que son los que aseguran tener en control del proceso productivo, desde: ingreso de materias primas, documentación, proceso de elaboración, almacenamiento, transporte y distribución.
- Mantener un compromiso ético basado en las evidencias y mejora continua en los procesos de atención.

Un sistema de calidad de manejo de fuera de especificaciones en la producción de medicamentos no solo busca generar registros comprensibles, bien documentados y en tiempo para asegurar el producto, sino que debe orientarse a detectar y aprovechar las oportunidades de mejora, recordando que en cada falla hay una causa raíz que una vez detectadas debe resolverse y sobre todo prevenir futuros acontecimientos.

Una desventaja en la implementación de este sistema es la resistencia al cambio ya que pudiera considerarse como una complicación innecesaria de la rutina diaria, sin embargo, el trabajar en equipo y comprometer al personal tanto operativo como de supervisión en el diseño y uso de los sistemas es la forma mas adecuada y sobre todo emplear herramientas simples (tales como gestión de documentos, nueva tecnología y tratamientos estadísticos).

XIII BIBLIOGRAFIA

1. Instituto Mexicano de Normalización y certificación A. C. "NMX-CC-9000-IMNC-2000 Sistema de gestión de la calidad – fundamentos y vocabulario" Diario oficial de la Federación 2001:1-42
2. Instituto Mexicano de Normalización y certificación A. C. "NMX-CC-001:1995 IMNC Administración de la calidad y Aseguramiento de la Calidad. Vocabulario" Diario oficial de la Federación 1995:1-23
3. Qassure News. Evaluando la actividad de entrenamiento en GMP [revista en Internet] 2002, volumen 15 (2-5) disponible en: <http://www.qassure.com.ar/sitio/material/QassureNEWS15.pdf>. [Consulta: 22/Oct/07]
4. Qassure News. Herramientas para el trabajo en equipo [revista en Internet] 2004, volumen 25 (4-6) disponible en: <http://www.qassure.com.ar/sitio/material/QassureNEWS25.pdf>. [Consulta: 22/Oct/07]
5. Chinchot M. Sistemas de Gestión de Calidad que Aporten Valor a la Organización. Sistemas de Calidad para la Industria Farmacéutica un Nuevo Enfoque [monografía en Internet] disponible en: <http://www.terrafarma.com.mx/esp/Articulosgratis.php>. [Consulta: 03/Ene/08]
6. Hoyle D. ISO 9000 Manual de sistemas de calidad. 3ª ed. México: paraninfo, 1996:10-27
7. Buhigas M. R. Guías de fabricación, PNT's de apoyo y documentos de liberación. AEFI. Palma de Mallorca 2000 disponible en: <http://www.alcion.es/Download/ArticulosPDF/if/16articulos.pdf>. [Consulta: 10/Ene/08]
8. Asociación Farmacéutica Mexicana. Estadística aplicada para asegurar la calidad Farmacéutica. México: Memorias 2002:1-42
9. Secretaría de Salud. "Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2004 Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos". 24 de noviembre 2005: proyecto de modificación. 16-33. disponible: <http://www.economia-noms.gob.mx/>. [Consulta: 30/Oct/07]
10. Buenas prácticas de fabricación vigentes serie de informes técnicos de la OMS (823) comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 32 Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1996: 8-129

11. CDER, FDA, DHHS. Guidance for industry investigating out of specification (OOS) test results for pharmaceutical production. Bethesda Md: 2006 October. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3634fnl.pdf> [Consulta: 22/Feb/08]
12. Comisión interinstitucional de prácticas adecuadas de fabricación. Manejo de no conformidades. Monografía técnica No. 20. México, 2001 10-50
13. Secretaria de Salud. "NOM 073-SSA1-2005; Estabilidad de fármacos y medicamentos" Diario oficial de la Federación 4 de enero 2006 disponible en: <http://www.economia-noms.gob.mx/> [Consulta: 30/Oct/07]
14. Asociación Farmacéutica Mexicana. Investigación de fallas. México: Memorias junio 2003
15. *Snyde J. E* Corrective and Preventive Action: Planning to Achieve Sustainable GMP Compliance [revista en Internet] 2002 6 (3) disponible en: <http://www.ivtconferences.com/IVTNews/templates/IVTNews.aspx?articleid=1185&zoneid=18> [Consulta: 07/Nov/07]
16. Secretaría de Salud. "NOM-164-SSA-1998 Buenas Prácticas de fabricación para fármacos". *Diario Oficial de la Federación* 15 de noviembre 2000: disponible en: <http://www.economia-noms.gob.mx/> [Consulta: 30/Oct/07]
17. Comisión interinstitucional de prácticas adecuadas de fabricación. Revisión anual de producto, Monografía técnica No. 14. CIPAM. México, 1999 10-49
18. Kieffer G. Robert, Handling. OOS or atypical results and deviations from procedures. San Diego: Memories 2001
19. Kieffer G. Robert, Failures/Deviations. San Diego: Memories 2001
20. Universidad Nacional Autónoma de México. FES Zaragoza. Material didáctico del modulo 4 de sistemas de calidad del diplomado de Administración Farmacéutica. México 2002
21. Qassure News. Manejo de resultados OOS (Out Of Specifications = fuera de especificaciones) [revista en Internet] 2001, volumen 1 (1-3) disponible en: <http://www.qassure.com.ar/sitio/material/QassureNEWS1.pdf> [Consulta: 22/Oct/07]
22. Centro Nacional de Metrología. Manual de buenas practicas de laboratorio, México 2002




23. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los estados unidos mexicanos, 8ª ed. México: secretaria de salud 2004 : 35- 43
24. Garfield F M. Principios de Garantía de calidad para laboratorios Analíticos 4a ed. Madrid: Mc raw- Hill 1993
25. Hoinowski Alex M, Motola Sol, Davis J, Richard, McArdle V. James. Investigation of Out of Specification Results, Pharmaceutical Technology (January) 2002: 40-50
26. CDER, FDA, DHHS. Draft guidance for industry. Investigating out of specification (OOS) test results for pharmaceutical production. Bethesda Md.; 1998 September.
27. Qassure News. Auditorias internas [revista en Internet] 2007, volumen 35 disponible en: <http://www.qassure.com.ar/mail/mail35.html> [Consulta: 22/Oct/07]
28. Qassure News, Soluciones de calidad. Sistema de manejo de desvíos [revista en Internet] 2008, volumen 38 disponible en: <http://www.qassure.com.ar/mail/mail38.html> [Consulta: 22/Oct/07]
29. Martínez F E. Auditorias técnicas de calidad [monografía en Internet] disponible en: <http://www.terrafarma.com.mx/esp/Articulosgratis.php> [Consulta: 11/Ene/08]
30. Comisión interinstitucional de prácticas adecuadas de fabricación Guía de Buenas Practicas de Fabricación: Retiro y devolución de producto en la industria químico-farmacéutica, 1ª ed. Monografía técnica No. 17. CIPAM. México, 1999 10-55
31. Qassure News. Evaluando la actividad de entrenamiento en GMP [revista en Internet] 2002, volumen 15 (2-5) disponible en: <http://www.qassure.com.ar/sitio/material/QassureNEWS15.pdf> [Consulta: 22/Oct/07]
32. Comisión interinstitucional de prácticas adecuadas de fabricación Guía de Buenas Prácticas de Fabricación: Manejo de Quejas en la Industria Químico-Farmacéutica, 1ª ed. Monografía Técnica No. 15. CIPAM. México, 1999 10-56
33. Guía de Practicas Adecuadas de Fabricación Farmacéutica, (1989) 3ª ed. CIPAM. México 1-42
34. Business Process inc. Trabajo sistematico. Estados Unidos: Memorias1994

35. Huxsoll F. Jean. A practical approach to Investigating GMP Failures. BioPharmaceutical (august) 1999: 39-42
36. Qassure News. Control de productos no conformes [revista en Internet] 2001, volumen 2 (2-3) disponible en: <http://www.qassure.com.ar/sitio/material/QassureNEWS2.pdf> [Consulta: 22/Oct/07]
37. Gamerman Gary E, Landa Michel M, Mackler Bruce F, O'Brien Patrick. Resolving out-of-Specification Results, Journal of CGMP Compliance 2001; 14-20
38. Malboni L. Mark, Keys to Quality Systems for Handling investigations, investigating, documenting and resolving problems, BioPharm (august) 2001; 12-17
39. Qassure News. Como mejorar la Performance de las auditorias internas [revista en Internet] 2002, volumen 12 (2-3) disponible en: <http://www.qassure.com.ar/sitio/material/QassureNEWS12.pdf> [Consulta: 22/Oct/07]
40. Qassure, Soluciones en Calidad. Check list para la ejecución de las autoinspecciones [revista en Internet] 2002, volumen 13 (2) disponible en: <http://www.qassure.com.ar/sitio/material/QassureNEWS13.pdf> [Consulta: 22/Oct/07]
41. ISPE and GMP Institute. FDA's Summary of Judge Wolin's Interpretation of GMP Issues Contained in the Court's Ruling in USA vs Barr Laboratories disponible en: <http://www.gmp1st.com/barrsum.htm>
42. Lanese Jerry. A discussion Forum: Out-of-Specification Results. Journal of cGMP Compliance 2001; 5 (2): 77-87
43. Peach Robert W, Peach Bill, Ritter S. Diane. The memory Jogger TM 9000/2000: A pocket guide to Implementing ISO 9001 Quality Systems Standard Baed on BSR/ISO/ASQ Q 9001-2000. Goald /QPC; 2000
44. Qassure News. Intercambiabilidad de equipos [revista en Internet] 2001, volumen 4 (2) disponible en: <http://www.qassure.com.ar/sitio/material/QassureNEWS4.pdf> [Consulta: 22/Oct/07]
45. FDA U.S. Food and Drug Administration. Rockville: U. S. Food and Drug Administration [actualizada en mayo 2008]. Disponible en: <http://www.fda.gov/> [Consulta: 05/May/08]



46. Qassure News. La perspectiva de los cinco porqués [revista en Internet] 2007, volumen 37 disponible en: <http://www.qassure.com.ar/mail/mail37.html>. [Consulta: 22/Oct/07]
47. Qassure News. Monitoreo microbiológico de aire [revista en Internet] 2003, volumen 21 (2-5) disponible en: <http://www.qassure.com.ar/sitio/material/QassureNEWS21.pdf>. [Consulta: 22/Oct/07]
48. Comisión interinstitucional de prácticas adecuadas de fabricación. Guía para el Control Microbiológico de Medicamentos. Monografía Técnica No. 4. CIPAM. México, 1992, 6-61
49. US General Services Administration. Code of Federal Regulations Title 21; parts 210 and 211. Food and Drug Administration, disponible en <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm> [Consulta: 05/May/07]
50. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use, ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE GOOD MANUFACTURING PRACTICE GUIDE FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS Q7 Current Step 4 version dated 10 November 2000 disponible en: www.ich.org/ [Consulta: 05/May/08]
51. ISO, ISO 9001:2000 Sistemas de gestión de la calidad, Suiza 2000, 2-34
52. Comisión interinstitucional de buenas practicas de fabricación. Guía de Buenas Practicas de Fabricación: Documentación, 2ª ed. Monografía técnica No. 13. CIPAM. México, 2004 15-17, 22-24

Datos de la compañía:	Título	No. de queja
	Anexo 1 REPORTE DE QUEJA	

Fecha de reporte: _____

Hora de reporte: _____

Nombre de quien recibe la queja

_____ (Departamento de quejas)

Medio de notificación:

Personal

Vía telefónica

Correo

Otro: _____

Datos de persona que hace la queja	
Nombre del cliente:	
Ocupación:	Compañía u organización:
Teléfono:	Dirección:

Datos del producto				
Nombre del producto:				
Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Lote	Fecha de caducidad
Vía de adquisición del producto:				
Receta <input type="checkbox"/>	Automedicación <input type="checkbox"/>	Obsequio <input type="checkbox"/>	Otro: _____	

Motivo de la queja			
Causa de la queja:			
Actitud del cliente			
Enojado <input type="checkbox"/>	Asustado <input type="checkbox"/>	Nervioso <input type="checkbox"/>	Otro: _____

Tipo de queja		
Medica <input type="checkbox"/>	Por defecto de calidad <input type="checkbox"/>	Administrativa <input type="checkbox"/>
Dirección Medica	Control de calidad	Ventas ó almacén

Acciones a tomar
Producto:
Cliente:
Secretaría de Salud:

Firma y Fecha	Emitido por:	Revisado por:	Autorizado por:
	_____	_____	_____
	Departamento responsable de la queja	Departamento responsable de la queja	Gerente de Aseguramiento de Calidad