Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Desempeño profesional en la industria farmaceutica en el area de control de calidad: enfoque gestion de riesgos en la investigacion de resultados fuera de especificacion (OOS)

TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica

AUTOR

Katherine Beatriz SALAZAR AGÜERO

ASESOR

Fritz Fedor CHOQUESILLO PEÑA

Lima, Perú

2025



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Salazar K. Desempeño profesional en la industria farmaceutica en el area de control de calidad: enfoque gestion de riesgos en la investigacion de resultados fuera de especificacion (OOS) [Trabajo de suficiencia profesional de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2025.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Katherine Beatriz Salazar Agüero
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	46674143
URL de ORCID	-
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Fritz Fedor Choquesillo Peña
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	06203655
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-1248-4204
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	-
Tipo de documento de identidad	-
Número de documento de identidad	-
URL de ORCID	-
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Elena Rafaela Benavides Rivera
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08561544
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	María Elena Montoya Alfaro

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07300450
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Daniela Milagros Landa Acuña
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	43811089
Datos de investigación	
Línea de investigación	TECNOLOGÍA Y GESTIÓN FARMACÉUTICA: PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, SANITARIOS, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y COSMÉTICOS
Grupo de investigación	NINGUNO
Agencia de financiamiento	NINGUNO
Ubicación geográfica de la investigación	LIMA - PERÚ
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2025

URL de disciplinas OCDE	https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05 https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#5.06.03

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

Los miembros del Jurado Evaluador del Trabajo de Suficiencia Profesional titulado:

DESEMPEÑO PROFESIONAL EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA EN EL AREA DE CONTROL DE CALIDAD: ENFOQUE GESTION DE RIESGOS EN LA INVESTIGACION DE RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACION (OOS)

Presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

KATHERINE BEATRIZ SALAZAR AGÜERO

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** del **TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL** y absolución del balotario de preguntas, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

Dieciocho (18) aprobada con mención honrosa.

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 21 de julio de 2025

Dra. Elena Rafaela Benavides Rivera
Presidente

Dra. María Elena Montoya Alfaro
Miembro

Dra. Daniela Milagros Landa Acuña
Miembro

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Fritz Fedor Choquesillo Peña en mi condición de asesor acreditado con EL DICTAMEN N° 00034-FFB-EPFB-2025 de fecha 17 de julio**,** del trabajo de suficiencia profesional, cuyo título es **DESEMPEÑO PROFESIONAL EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA EN EL AREA DE CONTROL DE CALIDAD: ENFOQUE GESTION DE RIESGOS EN LA INVESTIGACION DE RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACION (OOS)**, presentado por el bachiller **KATHERINE BEATRIZ SALAZAR AGÜERO** para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico,

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el 2 % de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del título correspondiente.

Lima, 17 de julio de 2025



Fritz Fedor Choquesillo Peña
DNI N° 06203655

DEDICATORIA

El presente Trabajo está dedicado:

A Dios por guiar mis pasos a través de diferentes caminos profesionales, que hoy reconozco como cimientos valiosos para desarrollar y culminar este trabajo con éxito.

A mis amados padres, Don Nicolas Salazar García y Doña Beatriz Yolanda Agüero Cortez, por su amor incondicional, su sacrificio incansable en todo este proceso. Gracias por darme todo lo necesario desde mi niñez, así como brindarme una educación superior y velar siempre por mi crecimiento personal y profesional.

A la hermosa familia que he formado, mis amados Gianmarco Lipa Huayta y mi pequeño Bruno Iker Lipa Salazar, quienes con su paciencia, apoyo constante y el amor que me demuestran cada día, son un pilar fundamental en mi vida y mi mayor fortaleza.

A mi hermanita Jhosselin y a mis bellos sobrinitos Santiago y Hanna León Salazar, por su apoyo incondicional, su compañía y su cariño que siempre me demuestran.

A quienes despertaron en mí la vocación por esta carrera: mi tía Anita Salazar García, por invitarme a su ceremonia de graduación, donde nació mi vocación para convertirme en profesional de la salud, y por su constante apoyo; y a mi abuelito Antonio Salazar Gómez, quien me acercó al fascinante mundo de la química a través de los instrumentos de laboratorio que me rodearon desde mi niñez alimentando así mi pasión por la ciencia y la parte analítica.

A mis abuelitas, Irene una mujer fuerte y consentidora; y a Olga porque en vida fue un ejemplo de lucha y perseverancia, y ahora sé que me protege y cuida desde el cielo.

A toda mi familia Salazar García y Agüero Cortez, quienes han estado presentes desde mi nacimiento, compartiendo alegrías, desafíos y enseñanzas, siempre con amor y sabiduría.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento:

A mi Alma Mater UNMSM que fue mi segundo hogar durante toda mi formación profesional.

A los docentes, por compartir su conocimiento, orientar mi formación profesional y motivarme a desarrollar un pensamiento crítico.

A los docentes responsables y colaboradores del Ciclo de Actualización para la titulación extraordinaria, por permitir el desarrollo de esta modalidad que brinda la oportunidad a los bachilleres de alcanzar el título académico profesional.

De manera especial, a mi asesor Dr. Fritz Choquesillo Peña por su apoyo y acompañamiento en el desarrollo del TSP, y al Dr. Edwin Huallpa, por su valiosa orientación en la elaboración del presente TSP. A ambos docentes, agradezco profundamente su comprensión y disposición a lo largo de todo el proceso, lo cual fue fundamental para la culminación de este trabajo.

INDICE

1 INTRODUCCIÓN 1

2 INFORMACIÓN DEL LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ LA ACTIVIDAD 3

2.1 Institución donde se desarrolló la actividad: 3

2.2 Periodo de duración de la actividad: 3

2.3 Finalidad y objetivos de la entidad: 3

2.3.1 Finalidad: 3

2.3.2 Objetivos de la entidad: 3

2.3.3 Misión: 3

2.3.4 Visión: 4

2.3.5 Valores Organizacionales: 4

2.3.5.1 Trabajo en equipo 4

2.3.5.2 Compromiso 4

2.3.5.3 Diligencia 4

2.4 Razón social: 4

2.5 Dirección postal: 4

3 DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD 5

3.1 Organización de la actividad (profesional a cargo): 5

3.2 Finalidad y objetivos de la actividad: 6

3.2.1 Objetivo general: 6

3.2.2 Objetivos específicos: 6

3.3 Problemática: 6

3.3.1 Identificación del problema especifico 6

3.3.2 Contexto 7

3.3.3 Impacto 7

3.3.4 Relevancia del Tema 8

3.4 Metodología, procedimientos: 8

3.4.1 Selección de la Metodología: 8

3.4.1.1 Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos, según el D.S. N° 021-2018 S.A 8

3.4.1.2 Investigating Out Of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production Guidance for Industry emitida por el Centro de Evaluacion e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA 9

3.4.1.3 Out of Specification & Out of Trend Investigations – MHRA. 10

3.4.2 Método de Investigación: 11
3.4.3 Diseño de Investigación: 12
3.4.4 Recolección de Datos: 12
3.4.5 Procedimiento: 13
3.4.5.1 Responsabilidades 14
3.4.5.2 Del Reporte 14
3.4.5.3 Investigación de resultados fuera de especificación: 15
3.4.5.4 Investigación de resultados fuera de tendencia 16
3.4.5.5 Investigación de resultados por error analítico 17
3.4.5.6 Conclusiones de la investigación: 17
3.4.5.7 Acciones Por Tomar: 18
3.4.5.8 Verificación: 18
3.4.6 Análisis de Datos: 18
3.4.7 Validación de Datos 21
3.5 Resultados de la actividad: 22
3.5.1 Clasificación de los resultados fuera de especificación 22
3.5.1.1 Resultados fuera de especificación según su origen 22
3.5.1.2 Resultados Fuera de Especificación según el área de detección 23
3.5.1.3 Resultados Fuera de Especificación según la validez del resultado 24
3.5.2 Casos representativos de investigaciones OOS documentadas 24
3.5.2.1 CASO 1: Tabletas de Metformina Clorhidrato 850 mg – OOS Error Analítico 24
3.5.2.2 CASO 2: Tabletas de Atorvastatina 40 mg – OOS Verdadero 26
3.5.2.3 CASO 3: Tabletas de Prednisona 10 mg USP – Error Instrumental 27
3.5.2.4 CASO 4: Solución Oral de Levocetirizina Diclorhidrato 2,5 mg/5mL – OOS por Contaminación 29
3.5.2.5 CASO 5: Capsulas de Celecoxib 200 mg – Resultado no concluyente 30
3.5.3 Análisis de riesgo asociado a los casos de OOS identificados 39
3.5.4 Implementación del Plan CAPA asociado a los casos de OOS identificados 51
4 CONCLUSIONES 59

4.1 Justificación 59
4.2 Metodología aplicada 59
4.3 Descripción de la implementación 60
5 RECOMENDACIONES 62
5.1 Para el laboratorio farmacéutico 62
5.2 Para el profesional Químico farmacéutico 62
5.3 Para la Universidad 63
6 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 64
7 ANEXOS 68

ABREVIATURAS

BPM : Buenas Prácticas de Manufactura
BPL : Buenas Prácticas de Laboratorio
Cp : Índice de capacidad del proceso
Cpk : Índice de capacidad del proceso ajustado
CAPA : Acciones Correctivas y Acciones Preventivas
CDER : Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos
%CV : Coeficiente de Variación Porcentual
DIGEMID : Dirección General de Medicamentos, insumos y drogas
FDA : Administración de Alimentos y Medicamentos
FMEA : Análisis de Fallos de Modos y Efectos
GC : Cromatografía de Gases
GM : Media Geométrica
HEPA : Aire particulado de alta eficacia
HMRA : Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios
HPLC : Cromatografía Liquida de Alta Performance
HVAC : Sistema de calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado
ICH : Conferencia Internacional de Armonización
ICH Q9 : Guía de Gestión de Riesgos de Calidad
LIMS : Sistema de Gestión de información de laboratorio
OMS : Organización Mundial de Salud
OOS : Resultados fuera de especificación
OOE : Resultados fuera de Expectativa
OOT : Resultados fuera de Tendencia
POE/SOP : Procedimiento Operativo Estándar
PVT : Prueba de Verificación de Desempeño
RPN : Número de Prioridad de Riesgo
SPC : Control Estadístico del Proceso
UFC : Unidades Formadoras de Colonias
USP : Farmacopea de los Estados Unidos
UV : Ultravioleta

RESUMEN

Los resultados fuera de especificación (OOS) constituyen un desafío critico en la Industria farmacéutica, ya que requieren investigaciones rigurosas para garantizar la calidad del producto y la seguridad del paciente. Este trabajo se enfocó en la investigación de resultados OOS mediante un enfoque integral de gestión de riesgos, con el objetivo de identificar las causas raíz y aplicar herramientas analíticas como el diagrama de Ishikawa, análisis de Pareto, los 5 porqués y matriz FMEA, permitiendo evaluar la severidad, frecuencia y detectabilidad de los eventos.

Se documentaron y analizaron 20 casos reales, los cuales fueron clasificados según su origen, área de detección y validez. Los errores analíticos e instrumentales representaron el mayor porcentaje de OOS, seguidos de casos por contaminación, errores técnicos y eventos no concluyentes. A partir de esta muestra, se seleccionaron cinco casos representativos para realizarles un análisis detallado que incluyó la identificación de causas raíz, análisis de riesgo, criticidad y la implementación de planes CAPA específicos proporcionales al impacto detectado, mejorando la trazabilidad, la robustez del sistema y la capacidad de prevención de recurrencias.

Este trabajo evidenció que el Químico Farmacéutico, mediante la aplicación de competencias técnicas, éticas y analíticas, cumple un rol fundamental en el aseguramiento de la calidad y la mejora continua, contribuyendo a la protección de la salud pública.

PALABRAS CLAVE:

Resultados fuera de especificación (OOS), Análisis de riesgo, FMEA, Plan CAPA, Control de Calidad

ABSTRACT

Out-of-specification (OOS) results are a critical challenge in the pharmaceutical industry, as they require rigorous investigation to ensure product quality and patient safety. This study focused on investigating OOS results using a comprehensive risk management approach, with the aim of identifying root causes and applying analytical tools such as the Ishikawa diagram, Pareto analysis, the 5 Whys, and FMEA matrix, allowing for the evaluation of the severity, frequency, and detectability of events.

Twenty real cases were documented and analyzed, which were classified according to their origin, area of detection, and validity. Analytical and instrumental errors accounted for the highest percentage of OOS, followed by cases of contamination, technical errors, and inconclusive events. From this sample, five representative cases were selected for detailed analysis, which included the identification of root causes, risk analysis, criticality, and the implementation of specific CAPA plans proportional to the detected impact, improving traceability, system robustness, and the ability to prevent recurrences.

This work showed that the pharmaceutical chemist, through the application of technical, ethical, and analytical skills, plays a fundamental role in quality assurance and continuous improvement, contributing to the protection of public health.

KEYWORDS:

Out-of-specification results (OOS), Risk analysis, FMEA, CAPA plan, Quality control

ACTA DE SUSTENTACIÓN

1 INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es un sector innovador que genera valor, no solo en términos de salud, sino también por su capacidad productiva y generación de puestos de trabajo directos e indirectos [(1)]. Su objetivo es garantizar medicamentos seguros y eficaces, cumpliendo con los estándares de calidad establecidos. En este contexto, el área de Aseguramiento de la Calidad desempeña un papel fundamental, ya que busca minimizar o eliminar errores durante el diseño, desarrollo, fabricación, control, liberación y distribución del producto, en cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) [(2)]. Sin un sistema sólido de Aseguramiento de la Calidad, la industria farmacéutica enfrenta el riesgo de producir medicamentos de calidad inferior o contaminados, lo que puede derivar en reclamaciones, retiradas de productos, desperdicio económico y, lo más grave, poner en riesgo la salud y seguridad de los pacientes[(3)] .

El proceso productivo de un medicamento comienza con la recepción y aprobación de materias primas, y culmina con la liberación del producto terminado. Todos estos procesos son desarrollados por el área de control de calidad, donde cada etapa es esencial: pues de fallar una de ellas podría comprometer toda la cadena productiva. Por ello, la importancia del área de Control de Calidad radica en su rigurosidad dentro de la cadena de valor y está conformado por personal debidamente entrenado para garantizar que todos los controles en el proceso de manufactura de medicamentos sean efectuados correctamente, respaldado por procedimientos aprobados para el muestreo y análisis de materias primas, productos intermedios y terminados[(2)].

En el ámbito farmacéutico, organismos reguladores consideran esencial la gestión de riesgo como un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos relacionados con la calidad del medicamento[(4)]. Aunque la industria ha avanzado significativamente, aún no es una realidad global. Ejemplo de ello son los incidentes ocurridos en 2022, donde se reportaron muertes de niños por lesión renal aguda en Gambia, seguidas de casos similares en Indonesia y Uzbekistán, cuya causa fue jarabes para la tos que contenían niveles inaceptables

de dietilenglicol o etilenglicol. Estos casos representan fallos flagrantes en la gestión de riesgo del control de calidad en países en vías de desarrollo[5].

La guía ICH Q9 destaca que la gestión de riesgos debe ser parte integral del sistema de calidad farmacéutico, facilitando decisiones basadas en la criticidad del riesgo. Un desafío significativo que enfrenta la industria farmacéutica son los resultados fuera de especificación (OOS), los cuales requieren investigaciones exhaustivas para garantizar la calidad del producto, el cumplimiento normativo y la seguridad del paciente. Un OOS ocurre cuando el resultado de una prueba no cumple con los criterios de aceptación predefinidos. Investigar estos resultados es crucial para identificar las causas raíz, prevenir recurrencias y garantizar la consistencia del proceso de fabricación. Organismos reguladores como la FDA han establecido directrices claras para el manejo de OOS, enfatizando la necesidad de investigaciones sistemáticas tanto en laboratorio como en el proceso de fabricación. Una gestión eficaz de los OOS requiere documentación detallada, colaboración interdepartamental, capacitación del personal y acciones correctivas proactivas para mejorar la calidad y el cumplimiento normativo del producto[6].

Cabe resaltar, que el químico farmacéutico debe ser un profesional multifacético, competentemente preparado, que cuente con valores éticos, con pensamiento crítico y habilidades de gestión para la resolución de problemas en los diferentes campos de desempeño, con el objetivo de garantizar medicamentos seguros y eficaces que contribuyan a la salud de los pacientes. Por ello, es vital que el profesional químico farmacéutico esté en constante actualización y aprendizaje, impulsando la mejora continua de los procesos dentro del sector farmacéutico.

El presente informe se enfoca en la forma de abordar la investigación de los resultados fuera de especificación, utilizando un enfoque basado en la gestión de riesgos y sustentado en las normativas internacionales, con el respaldo de la experiencia de los profesionales a cargo del área de control de calidad y los conocimientos adquiridos durante mi formación en la Facultad de Farmacia y Bioquímica. A través de este trabajo, he desarrollado competencias en gestión de riesgos, análisis crítico para la resolución de problemas, asimismo como habilidades en toma de decisiones, comunicación e investigación [7],

comprometiéndome con la mejora continua y la calidad del producto final, para contribuir a la disponibilidad de medicamentos seguros, eficaces y accesibles.

2 INFORMACIÓN DEL LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ LA ACTIVIDAD

2.1 Institución donde se desarrolló la actividad:

Laboratorio farmacéutico con sede y planta productiva en Lurín – Perú.

La empresa se especializa en la fabricación de medicamentos sólidos, semisólidos y líquidos, siguiendo estándares de calidad.

2.2 Periodo de duración de la actividad:

El ejercicio profesional se llevó a cabo desde mayo 2022 hasta diciembre del 2023.

2.3 Finalidad y objetivos de la entidad:

2.3.1 Finalidad:

Liderar el mercado farmacéutico nacional e internacional comprometidos con el cumplimiento de la normativa vigente, asegurando con ello la calidad de nuestros productos y servicios

2.3.2 Objetivos de la entidad:

Cumplir los requisitos legales y/o regulatorios a fin de evitar No conformidades criticas durante inspecciones por la entidad regulatoria.

Expandir hacia nuevos mercados tanto nacionales como internacionales a través del lanzamiento de nuevos productos.

2.3.3 Misión:

Impulsar un cambio positivo en la industria farmacéutica, mejorando la calidad de vida de las personas, promoviendo un mundo más saludable y equitativo, asegurando la accesibilidad

a precios justos . Basamos nuestro desarrollo en dos pilares fundamentales: la orientación al paciente y la excelencia en la calidad de nuestros productos.

2.3.4 Visión:

Liderar la innovación en el sector farmacéutico contribuyendo la transformación en la atención médica a través de soluciones farmacéuticas que mejoren la calidad de vida de las personas.

2.3.5 Valores Organizacionales:

2.3.5.1 Trabajo en equipo

Fomentamos el espíritu colaborativo, de interacción y sentido de unidad en el logro de objetivos de la organización.

2.3.5.2 Compromiso

Nos comprometemos con la excelencia y la calidad en todo lo que hacemos. Demostrando un compromiso inquebrantable con nuestros clientes, colaboradores y la sociedad en general, cumpliendo con nuestras responsabilidades de manera ética y profesional.

2.3.5.3 Diligencia

Nos esforzamos por mantener altos estándares de trabajo y dedicación en cada tarea que emprendemos. Nos comprometemos a ser diligentes en nuestras acciones, demostrando responsabilidad, atención al detalle y perseverancia en la búsqueda de la excelencia.

2.4 Razón social:

Laboratorio farmacéutico con sede en Lurín - Perú

2.5 Dirección postal:

No se especifica por derechos de privacidad

3 DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

3.1 Organización de la actividad (profesional a cargo):

La actividad se desarrolló en el área de Control de calidad, la cual se encuentra estructurada de manera jerárquica y funcional, garantizando el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y la normativa vigente.

El área está a cargo del Jefe de Control de Calidad y se organiza en subáreas especializadas: análisis fisicoquímico, análisis microbiológico, validación de técnicas analíticas, instrumentación y gestión de documentación **(ver anexo A)**.Cada sub-área cuenta con personal capacitado y especializado, asignado a funciones específicas.

El Jefe de Control de Calidad se encarga de la aprobación y/o rechazo de todos los insumos y productos que ingresan para análisis, así como de la gestión general del área. Los supervisores revisan los resultados, validan los ensayos y aseguran el cumplimiento de los procedimientos e instructivos internos establecidos. Los analistas fisicoquímicos y microbiológicos realizan los ensayos necesarios para verificar la calidad de materias primas, productos intermedios y productos terminados; los analistas documentarios son responsables de la gestión y control de toda la información documentaria. Los analistas de instrumentación se encargan del mantenimiento y calibración de equipos (HPLC y GC), configuración del método analítico, ejecución de análisis en los equipos, interpretación y validación de resultados.

La estructura organizacional del área permite una adecuada segregación de funciones, garantizando la trazabilidad, transparencia y consistencia en la toma de decisiones, aspectos fundamentales para asegurar la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos.

En el marco de la actividad, mi participación profesional no solo se centró en la investigación y control de Resultados Fuera de especificación (OOS), sino también en la actualización y optimización de técnicas analíticas utilizadas en el laboratorio. Contribuí tanto a la gestión de OOS, garantizando la integridad y disponibilidad de la documentación requerida conforme a las BPM y a los estándares regulatorios, fortaleciendo así la

trazabilidad y fiabilidad del proceso de control de calidad; así como a la mejora continua del sistema analítico, asegurando que las técnicas utilizadas fueran actualizadas, validadas y conforme a los estándares internacionales de calidad.

Para el desarrollo de la actividad se interactuó con las diferentes áreas internas de Control de Calidad, así como con los departamentos de Sistema Integral de Gestión, Asuntos Regulatorios, Aseguramiento de Calidad y dirección técnica.

3.2 Finalidad y objetivos de la actividad:

3.2.1 Objetivo general:

Abordar la gestión de riesgos en las investigaciones de resultados fuera de especificación (OOS) en productos farmacéuticos, con la finalidad de prevenir la recurrencia de desviaciones en el área de control de calidad.

3.2.2 Objetivos específicos:

- Investigar las principales causas de resultados fuera de especificación por en productos farmacéuticos en el área de control de calidad.
- Aplicar herramientas de gestión de riesgo para identificar y evaluar los factores críticos asociados a los resultados fuera de especificación.
- Aplicar acciones correctivas o preventivas para reducir los riesgos asociados a los resultados fuera de especificación en el área de control de calidad.

3.3 Problemática:

3.3.1 Identificación del problema especifico

El sector farmacéutico, fuertemente regulado, busca garantizar de manera continua productos de alta calidad, seguros y eficaces. Uno de los requisitos más estrictos es la adecuada investigación de resultados fuera de especificación (OOS), los cuales se presentan cuando un producto terminado, materia prima o

producto intermedio no cumple con los criterios de aceptación establecidos durante las pruebas de control de calidad[5].

En el área de Control de Calidad se han identificado retrasos significativos en la investigación de OOS, asociados a la complejidad que implica determinar la causa raíz, mitigar el impacto sobre el lote del producto y prevenir recurrencias. Además, la investigación se ve afectada por la gran cantidad de variables que pueden influir en el resultado final. En esta actividad se aborda específicamente la investigación de OOS originados por errores analíticos cometidos por los analistas.

3.3.2 Contexto

La actividad se centrará en las OOS ocurridos dentro del área de Control de Calidad. Estas situaciones pueden deberse a diversos factores como: ingreso de nuevos analistas sin experiencia, falta de formación adecuada, deficiencias en la aplicación de procedimientos establecidos, exceso de confianza por parte de analistas con experiencia, omisión en la verificación de condiciones de pesaje y análisis, uso inadecuado de reactivos, estándares y material volumétrico a utilizar, desconocimiento del manejo de nuevos equipos y omisión de los tiempos establecidos para cada ensayo.

3.3.3 Impacto

La investigación de un OOS puede paralizar la liberación de productos, generando retrasos que afectan la cadena de suministro y la disponibilidad del medicamento. Además, conlleva un impacto financiero significativo, que incluye costos asociados a reanálisis, investigaciones, uso de equipos, reactivos, estándares, energía, horas de trabajo, y eventualmente, la destrucción del lote en caso de rechazo[8]. Desde el punto de vista regulatorio, una investigación inadecuada de un OOS puede derivar en advertencias regulatorias o incluso la retirada del producto del mercado[9]. Finalmente, el impacto en la Salud

Pública es crítico, ya que un producto con resultados fuera de especificación puede comprometer su eficacia terapéutica y seguridad del paciente[10].

3.3.4 Relevancia del Tema

Frente a esta problemática, resulta esencial fortalecer la gestión de OOS, integrando un enfoque de gestión de riesgos. Esta estrategia permitirá optimizar los procesos de investigación, garantizar la confiabilidad de los resultados analíticos y reforzar el sistema de calidad farmacéutico para asegurar la calidad y seguridad del producto.

3.4 Metodología, procedimientos:

3.4.1 Selección de la Metodología:

La metodología empleada para abordar la Investigación de Resultados Fuera de Especificación (OOS) se basó en el instructivo interno del laboratorio de control de calidad, titulado "Investigación de Resultados de Laboratorio", el cual integra lineamientos de normativas y guías internacionales reconocidas:

3.4.1.1 Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos, según el D.S. N° 021-2018 S.A

Este manual establece que todo OOS y toda desviación de procedimientos o registros deben ser identificados, investigados y documentados cuidadosamente antes de liberar cualquier producto. La investigación debe determinar la causa raíz, ya sea atribuible a errores analíticos, de muestreo, problemas en el proceso u otros factores, y definir la criticidad e impacto potencial sobre la calidad del producto y la seguridad del paciente. Así mismo, requiere la implementación de acciones correctivas y preventivas (CAPA) y la documentación

completa del análisis, conclusiones, medidas adoptadas y aprobación por parte de Garantía de Calidad. Toda investigación debe concluir antes de liberar el lote afectado, priorizando la integridad de los datos y la calidad del producto terminado[11].

3.4.1.2 Investigating Out Of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production Guidance for Industry emitida por el Centro de Evaluacion e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA

Esta guía, complementaria al Manual de BPM de la OMS, proporciona criterios específicos para abordar las OOS en el laboratorio. Establece que todo OOS debe ser investigado exhaustivamente y documentado antes de liberar un lote. Divide la investigación en dos fases: La primera, aborda la **Investigación en el laboratorio**, revisa el método, equipos, estándares, procedimientos y entrevistas con el analista para identificar errores humanos, del sistema o del equipo; la segunda, engloba una **Investigación más amplia,** se realiza cuando el laboratorio no identifica la causa, evaluando el proceso de fabricación completo, para determinar si el OOS refleja un problema real del producto o un error aislado. El OOS inicial no puede ser descartado sin evidencia documentada. Si se confirma que el OOS es válido, se deben tomar medidas como el rechazo del lote afectado y la implementación de acciones correctivas y preventivas (CAPA) para evitar recurrencias. Esta guía enfatiza la necesidad de una documentación detallada y trazable, incluyendo la revisión del método analítico, el análisis de causas, conclusiones y todas las acciones adoptadas[12].

3.4.1.3 Out of Specification & Out of Trend Investigations – MHRA

Esta guía complementa las directrices del CDER al incluir lineamientos para la investigación de resultados fuera de tendencia y establece una gestión integral del riesgo asociado a estos hallazgos. Relaciona dos parámetros importantes: los resultados fuera de tendencia (OOT) y los resultados fuera de especificación (OOS), indicando que cualquier resultado fuera de tendencia (OOT), aunque esté dentro de especificación, debe ser identificado, investigado y documentado cuidadosamente, ya que puede indicar problemas subyacentes de proceso o control de calidad. Si un OOT progresa o deriva en un OOS, se debe realizar una investigación exhaustiva que incluya revisión sistemática de datos, evaluación del método analítico, análisis de condiciones del laboratorio y etapas del proceso. Si se confirma el OOS, es obligatorio implementar acciones correctivas y preventivas (CAPA) efectivas, documentar cada paso y garantizar la trazabilidad completa, además de tomar decisiones informadas sobre la liberación o rechazo del lote, asegurando la consistencia del sistema de calidad y la protección de la seguridad del paciente[13].

El instructivo interno, al integrar estas guías internacionales, proporciona una metodología sistemática, uniforme, documentada y observacional porque se aplicó a casos reales ocurridos en el área de Control de calidad, fortaleciendo la capacidad del laboratorio para identificar, investigar y resolver OOS de manera efectiva y conforme a las normativas vigentes.

3.4.2 Método de Investigación:

El método de investigación aplicado en este proyecto fue descriptivo y analítico-explicativo[14], ya que mi función principal consistió en hacer un seguimiento del proceso y verificar el cumplimiento del instructivo interno del laboratorio de Control de Calidad, que integra las normativas nacionales e internacionales para la investigación de OOS y desviaciones.

El enfoque descriptivo se fundamenta porque mi actividad consistió en documentar y describir el desarrollo del proceso de investigación, asegurando que cada etapa (revisión del análisis, determinación de causa raíz, aplicación de CAPA y verificación) se llevara a cabo según los procedimientos establecidos. Esto implicó la revisión de los formatos utilizados, los registros generados y el cumplimiento de los plazos.

El enfoque analítico se sustenta en que mi función no solo fue describir lo observado, sino también interpretar la información recopilada, identificar posibles debilidades en el proceso y garantizar que las acciones correctivas y preventivas fueran aplicadas efectivamente.

Y el enfoque explicativo porque participaba de manera ocasional en la interpretación de las relaciones entre los hallazgos, determinar las causas raíz de las OOS, así como en proponer las acciones correctivas y preventivas que permitieran prevenir las recurrencias.

Si bien mi participación en la identificación directa de causas raíz y en la elaboración de CAPA fue de manera ocasional y de apoyo, mi responsabilidad principal fue verificar que estos elementos se completaran adecuadamente, conforme a las normativas. Por tanto, mi rol no implicó establecer relaciones de causa-efecto de

forma sistemática, sino asegurar que los procesos de análisis y documentación se desarrollaran conforme al instructivo.

3.4.3 Diseño de Investigación:

Este trabajo presenta un diseño de investigación no experimental y transversal, porque se analizaron datos y registros correspondientes a un periodo determinado[15].

3.4.4 Recolección de Datos:

La recolección de datos se realizó mediante observación estructurada[16] respaldada por instrumentos como una guía de observación (checklist) que incluye categorías previamente codificadas y formatos internos específicos, los cuales permitieron obtener información controlada, clasificada y sistemática. Estos formatos fueron:

a. **Investigación de Laboratorio:** Este formato estructurado se maneja durante todo el proceso de investigación, el cual inicia con:
    i. **Reporte:** Aquí se coloca el nombre de la materia prima o producto terminado que está en investigación, lote o número de ingreso, el ensayo, la especificación, la metodología analítica, la fecha y el nombre de la persona que lo detecto.
    ii. **Motivo:** Indica el motivo de la investigación, si es una OOS, OOT, OOE o un error analítico.
    iii. **Investigación**: Consiste en un checklist donde se verifica las condiciones generales, metodología analítica, reactivo, material volumétrico, equipos e instrumentos, estándar, muestra, ensayo, sistema cromatográfico, reporte y cálculos marcando si o no según corresponda y colocando una pequeña observación y/o comentario si es que lo hubiera.
    iv. **Análisis:** Consta de tres tablas independientes, cada una indica los resultados del primer análisis,

segundo análisis y/o tercer análisis y se identifica debido a que fue el error atribuido.

v. **Causa- Raíz:** En base a lo detectado se coloca cual fue la causa raíz del problema y si este problema genera una no conformidad, si necesita una acción correctiva y/o acción preventiva

vi. **Acciones por tomar:** Se describe que acciones se debería tomar para mitigar la desviación y designar quien es la persona encargada de llevar a cabo estas acciones.

b. **Lista de Investigación de resultados de laboratorio:** Todos los resultados obtenidos de las investigaciones que se presenten en el área de control de calidad serán registradas en este formato.

c. **Desviación de Análisis de Laboratorio:**
En este formato se registra la desviación presentada en el proceso analítico, con la finalidad de identificar oportunamente la no conformidad y dar inicio al proceso de investigación.

d. **Lista de Desviación de Análisis del Laboratorio**
Se registra cronológicamente todas las desviaciones de análisis presentadas en el laboratorio anualmente.

3.4.5 Procedimiento:

Una investigación de laboratorio por OOS inicia cuando se obtiene un resultado que no cumple con las especificaciones establecidas. Este proceso, considerado una función compleja y critica dentro del sistema de calidad, tiene como objetivo principal identificar la causa raíz de la desviación y su ejecución es obligatoria, tal como lo exige la normativa vigente.

Esta investigación se desarrolló de manera estructurada, en mi caso se tomó como base el instructivo interno del laboratorio de control de calidad “Investigación de resultados de Laboratorio”:

3.4.5.1 Responsabilidades

- **Analistas:** Responsable de ejecutar el instructivo
- **Supervisor:** Responsable de cumplir y supervisar el cumplimiento del instructivo. Reportar la desviación e iniciar la investigación.
- **Supervisor de Laboratorio:** Responsable del seguimiento, verificación de la investigación y de las acciones correctivas y preventivas de la revisión del informe de investigación.
- **Jefe de Control de Calidad:** Garantizar el cumplimiento del instructivo y aprobación de la investigación de laboratorio.
- **Jefe de Aseguramiento de la Calidad:** Aprobación de la investigación de laboratorio.

3.4.5.2 Del Reporte

Durante la ejecución de un ensayo se detecta una desviación o error que podría ser por análisis, técnica analítica, personal e instrumentación, el supervisor reporta el hallazgo en el formato de “Desviación de Análisis de Laboratorio”. Si el resultado de análisis se encuentra fuera de especificación (OOS), fuera de tendencia (OOT) y/o expectativa (OOE), el supervisor reportara el hallazgo en el formato “Investigación de Laboratorio”. Si el resultado es OOT y/o OOE, deberá ser trazado con el historial detallado en la revisión periódica de productos de Aseguramiento de Calidad o con la revisión de ensayos de los últimos cinco lotes y los resultados de estabilidades. Los re-análisis deben

ser supervisados utilizando el formato “Lista de verificación de supervisión”.

3.4.5.3 Investigación de resultados fuera de especificación:

Cuando un resultado fuera de especificación es detectado por el supervisor o analista, el supervisor comunica al jefe de Control de Calidad y al Supervisor de Laboratorio los resultados no conformes obtenidos, el supervisor de la sección y el supervisor de laboratorio inicia la investigación. El supervisor junto con el supervisor de laboratorio y el analista procederán a realizar una revisión de todo el proceso analítico según el ítem 3 del formato “Investigación de Laboratorio”. Según los resultados de la investigación, el jefe de control de calidad dispondrá si se realiza un reanálisis.

Si en caso se demuestre que el primer análisis no cumplió en algún ítem de la investigación se procederá conforme a:

- Si es un error obvio o evidente (error de cálculo, falla de equipo, error de diluciones, error de tratamiento de muestras, error de programación de equipo) que genera una OOS, se corrige o se corre nuevamente el mismo sistema cromatográfico dependiendo de la estabilidad de las soluciones o en su defecto el mismo analista u otro analista del mismo nivel procede nuevamente a ejecutar el reanálisis aplicando todas las correcciones en la revisión del ensayo. Si el resultado está dentro de especificación se considera Conforme. Si el resultado esta fuera de especificación se procede de la siguiente manera.

- Si el resultado es incierto o no conforme según resultado final del punto anterior, el mismo analista u otro analista de mayor nivel procede nuevamente a ejecutar el reanálisis aplicando todas las correcciones encontradas en la revisión del ensayo y en paralelo con una muestra control. Si el segundo resultado obtenido se encuentra nuevamente fuera de especificación y la muestra control dentro de especificación, se considera el producto o insumo no conforme y se rechaza. Si el segundo resultado obtenido se encuentra dentro de especificación y la muestra control dentro de especificación, se considera el producto o insumo conforme y se aprueba. La muestra control debe tener resultados similares al obtenido originalmente.

Los resultados obtenidos serán reportados en el ítem 4 del formato “Investigación de Laboratorio”

3.4.5.4 Investigación de resultados fuera de tendencia

Se considera fuera de tendencia cuando los resultados de los productos terminados se encuentran fuera del historial de los resultados de estabilidad y producto liberado. Cuando un resultado fuera de tendencia es detectado por el supervisor, inmediatamente es comunicado los resultados a el jefe de control de calidad y al supervisor de laboratorio. El supervisor y el supervisor de laboratorio inician la investigación. Se procederá realizando una revisión de todo el proceso analítico tal y como se describió en la investigación para OOS, hasta el reporte de los resultados obtenidos en el formato de “Investigación de laboratorio”.

3.4.5.5 Investigación de resultados por error analítico

Si durante la investigación se identifica un error analítico que ha causado un resultado aberrante, invalidara el resultado y será necesario el reanálisis de la muestra. Los resultados dudosos pueden ser invalidados solo si fueron debidos a un error identificado. Si el resultado de la investigación no es concluyente sin ninguna causa obvia que pueda ser identificada en cuyo caso un ensayo de confirmación debe ser realizado por otro analista de mayor nivel. Un valor similar indicaría u resultado OOS o OOT o OOE, se documenta y se reporta en el formato “Investigación de Laboratorio”.

- El supervisor comunica al jefe de control de calidad y al supervisor de laboratorio, la generación del error analítico y se procede a reanalizar el insumo o producto empleando en paralelo una muestra control.

3.4.5.6 Conclusiones de la investigación:

En base a los resultados obtenidos en la investigación de laboratorio, el supervisor determina la causa raíz del hallazgo y lo reporta en el ítem 5 del formato “Investigación de Laboratorio”, Considerando si se genera:

- **No Conformidad:** Se concluye que no se debe a un error de laboratorio, se debe generar la no conformidad a las áreas involucradas.
- **Acción Correctiva:** Cuando se determina error analítico, se debe tomar acciones para eliminar la causa raíz.
- **Acción Preventiva:** Se debe de tomar una acción para eliminar la causa potencial del error de los resultados analíticos, a fin de prevenir que suceda.

3.4.5.7 Acciones Por Tomar:

Se registra las acciones correctivas y/o preventivas a implementar considerando responsable y plazo de implementación en el ítem 6 del formato “Investigación de laboratorio”, la cual será verificada por el Supervisor de laboratorio o personal asignado. Luego se aprobara la investigación de laboratorio por el jefe de control de calidad y el jefe de aseguramiento de calidad.

3.4.5.8 Verificación:

El supervisor de laboratorio o personal asignado se encarga de confirmar el cumplimiento de las acciones correctivas y/o preventivas implementadas, solicitando las evidencias correspondientes dentro del plazo establecido y adjuntándolas al informe de laboratorio. En caso de que existiera riesgo de incumplimiento del CAPA en la fecha programada, se realizaba un análisis de las causas, se justificaba la nueva fecha de implementación y se detallaban las actividades necesarias para garantizar el cumplimiento, documentándose todo en el formato de “Lista de Investigación de Resultados de Laboratorio”, donde cada investigación se codificaba para su trazabilidad. Asimismo, se llevaba un registro sistemático y controlado de todas las desviaciones mediante la “Lista de Desviaciones de Análisis”.

3.4.6 Análisis de Datos:

Para la actividad se llevó a cabo una evaluación de riesgo utilizando herramientas como Diagrama de Ishikawa, Pareto, 5 por qué y FMEA, detallados a continuación.

- **Diagrama de Ishikawa:** Para la identificación de las posibles causas se utilizó el diagrama de Ishikawa o diagrama de causa y efecto, el cual nos muestra las causas

que generaron un problema específico. Este diagrama se divide en 6 categorías, material, método, mano de obra, medio ambiente, medición y máquina, para una evaluación mas detallada de las posibles causas que pueden haber derivado el problema. Para construir un Diagrama de Ishikawa, nos planteamos el problema en forma de pregunta, por ejemplo: ¿Por qué el análisis derivó en un resultado fuera de especificación?, esto nos ayudara a generar una lluvia de ideas sobre la causa raíz para responder esta pregunta. El grafico 1 es un ejemplo de este diagrama, donde en la cabeza de la espina de pescado se colocara el problema especifico y en cada espina las posibles causas respecto a cada categoría, finalmente con todas las posibles causas identificadas determinamos la causa raíz principal del problema, el cual se colocará en la espina dorsal.



GRAFICO 1: Modelo de desarrollo del Diagrama de Ishikawa. identificación del problema es “cabeza de la espina de pescado”, determinación de las posibles causas en base a las 6 categorías (Método, Material, Personal, Medición, Maquina, Medio Ambiente) y en la espina dorsal se colocará la causa raíz principal.

- **Análisis de Pareto:** Esta herramienta lo aplicamos para determinar el tipo de resultados OOS con más recurrencia en el área de control de calidad (Grafico 2) y asi darle

prioridad para la toma acciones y mitigar su impacto. Este análisis se basa en la regla 80/20 (El 80% de los efectos proviene del 20% de las causas).

- **La técnica de los 5 porqués:** Esta herramienta se basa en que mediante la pregunta ¿Por qué?, vamos desglosando progresivamente el problema en capas hasta encontrar su causa raíz principal (la fuente real que ocasiono el evento no deseado). Esta herramienta se puede utilizar con el diagrama de Ishikawa.
- **Matriz FMEA:** Para la evaluación de riesgos se utilizó la Matriz de Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA), el cual se desarrollo con preguntas especificas como por ejemplo ¿Qué podría salir mal?, ¿Cuál es la probabilidad de que ocurra algo mal?, ¿Cuál es la gravedad?, ¿Cuál es la capacidad de detección?. Esta matriz puede identificar las calificaciones de gravedad, probabilidad de ocurrencia y el nivel de detección en base a una escala de 1 al 10. Donde el 1 se atribuye al riesgo mas bajo y el 10 al de mayor riesgo para el producto y/o paciente. El numero de prioridad de riesgo (NPR) se determina multiplicando la Gravedad del efecto, probabilidad de aparición y el nivel de detección, este resultado se coloca en una tabla para determinar el nivel de riesgo (alto, medio, bajo).

		OCURRENCIA										
SEVERIDAD		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	10	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000	10
	9	81	162	243	324	405	486	567	648	729	810	9
	8	64	128	192	256	320	384	448	512	576	640	8
	7	49	98	147	196	245	294	343	392	441	490	7
	6	36	72	108	144	180	216	252	288	324	360	6
	5	25	50	75	100	125	150	175	200	225	250	5
	4	16	32	48	64	80	96	112	128	144	160	4
	3	9	18	27	36	45	54	63	72	81	90	3
	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	2
	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1
												DETECTABILIDAD

Tabla 1: Matriz de Riesgo
Fuente: Elaboración propia

NPR		NIVEL DE RIESGO	
1	63	BAJO	RIESGO ACEPTABLE
64	324	MEDIO	RIESGO MODERADO. PUEDE SER ACEPTABLE. REDUCIR EL RIESGO TANTO COMO SEA POSIBLE
325	1000	ALTO	EL RIESGO NO PUEDE ACEPTARSE. ES NECESARIO REDUCIR Y MITIGAR EL RIESGO

Tabla 2: Nivel de Riesgo
Fuente: Elaboración propia

- **Matriz de Criticidad:** Tomando como base la puntuación colocada para determinar el nivel de riesgo, se elaboro la matriz de criticidad. Donde el nivel de criticidad se determinó multiplicando la gravedad del efecto y la probabilidad de aparición, este resultado determina el nivel de criticidad (bajo, manejable, crítico y muy crítico).



Tabla 3: Matriz de criticidad
Fuente: Elaboración propia

3.4.7 Validación de Datos

Se hizo mediante un formato de verificación de cumplimiento, asegurando que cada acción se implementó según lo planificado, también se hizo auditorías internas para verificar la evidencia de documentación.

3.5 Resultados de la actividad:

3.5.1 Clasificación de los resultados fuera de especificación

Durante el desarrollo de la investigación se identificaron un total de 20 casos de resultados fuera de especificación (OOS). Para facilitar su análisis, dichos resultados fueron clasificados conforme a tres criterios: el origen del OOS (la causa – raíz identificada), el área donde se detectó y la validez del resultado.

3.5.1.1 Resultados fuera de especificación según su origen

Para clasificar las OOS según su origen se utilizó como herramienta el análisis de Pareto, donde del total de OOS registrados, 12 (60%) de los casos fueron atribuidos a errores analíticos siendo la causa más significativa de OOS, 3 (15%) a errores instrumentales, 2 (10%) a contaminación, otros 2 (10%) correspondieron a OOS verdaderos y solo 1 (5%) fue clasificado como OOS no concluyente, debido a que no se logró identificar una causa – raíz clara.

Como podemos evidenciar en la tabla 1, la mayoría de las causas registradas en el laboratorio son provenientes en su mayor parte por error analítico y error instrumental, si logramos controlar estas dos principales causas estaríamos controlando el 75% de los OOS registrados.

Causa raíz	Frecuencia	Porcentaje individual	Porcentaje acumulado
Error analítico	12	60%	60%
Error instrumental	3	15%	75%
Contaminación	2	10%	85%
OOS verdadero	2	10%	95%
No concluyente	1	5%	100%

TABLA 4: Clasificación de OOS utilizando el Análisis de Pareto.
Fuente: Elaboración propia



GRAFICO 2: **Análisis de Pareto de OOS.** Las barras azules representan la frecuencia individual de cada causa de OOS; mientras que la línea roja representa el porcentaje acumulado, donde muestra cómo se acumula el impacto al considerar las causas más frecuentes primero.

Fuente: Elaboración propia

3.5.1.2 Resultados Fuera de Especificación según el área de detección

Respecto al área donde fueron detectados, 10 (50%) casos de OOS se presentaron durante el control de producto terminado y/o producto intermedio, 7 (35%) en el análisis de las materias primas, 2 (10%) casos en el área de estabilidades y solo 1 (5%) caso fue detectado en el área de microbiología.



GRAFICO 3: Clasificación según el área donde se detectó. Las barras azules indican el porcentaje de hallazgos por las áreas del Control de Calidad.

Fuente: Elaboración propia

3.5.1.3 Resultados Fuera de Especificación según la validez del resultado

En relación con la validez de los resultados, se determinó que el 90% de los OOS fueron considerados inválidos debido a errores evidentes u errores obvios que justificaron su descarte; en tanto que el 10% restante fueron confirmados como OOS reales tras el proceso de investigación, lo cual requirió la implementación de medidas correctivas y/o rechazo del lote correspondiente.

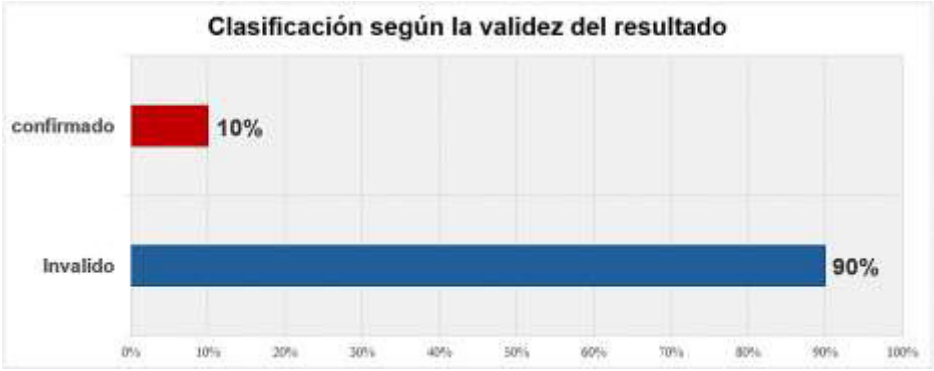


GRAFICO 4: Clasificación según validez del resultado. La barra azul indica los OOS que después de la investigación de laboratorio se consideraron como resultados inválidos, debido a causas que no involucraban la calidad del producto; mientras que la barra roja indica OOS confirmados ya que la investigación de laboratorio indica fallas en la calidad del producto lo que implica el rechazo del lote defectuoso o retiro del producto defectuoso del mercado.

Fuente: Elaboración propia

3.5.2 Casos representativos de investigaciones OOS documentadas

Los siguientes casos representativos de investigación para mejor desarrollo se van a abordar debido a su origen:

3.5.2.1 CASO 1: Tabletas de Metformina Clorhidrato 850 mg – OOS Error Analítico

Uno de los casos representativos de OOS por error analítico fue identificado durante el análisis del contenido de principio activo mediante Espectrofotometría UV en

tabletas de Metformina Clorhidrato 850 mg, correspondientes al lote 2011621. El resultado obtenido fue de 85%, valor inferior al límite mínimo establecido en las especificaciones del producto.

Para dar inicio al proceso de investigación, se empleó el formato de investigación de laboratorio, conforme a los lineamientos establecidos en el instructivo interno. Asimismo, se empleó el diagrama de Ishikawa como herramienta de análisis para determinar la causa raíz del desvío. El análisis evidenció como causa principal una incorrecta preparación de los estándares de la curva de calibración y muestras durante el ensayo, así como errores en los cálculos al momento de realizar las lecturas por espectrofotometría UV. Se evidenció que, debido a la realización de diluciones sucesivas tanto en los estándares como en las muestras, se generaron variaciones significativas en los resultados. Además, se observó que el coeficiente de determinación (r^2) era inferior a 0.990, lo cual indicaba que la curva de calibración no cumplía con los criterios de linealidad requeridos para proceder con la cuantificación. Como consecuencia, se obtuvo una lectura incorrecta del contenido del principio activo, concluyéndose que el resultado OOS fue atribuible a un error analítico.

Como acciones correctivas y preventivas implementadas, se procedió con el reentrenamiento del analista involucrado, enfocado en la correcta preparación de estándares y muestras, el uso adecuado de material volumétrico y la aplicación precisa de técnicas de dilución sucesiva. Asimismo, se llevó a cabo la revisión y actualización de la técnica analítica aplicada al producto terminado, con el objetivo de clarificar los procedimientos relacionados para la preparación de soluciones estándar

y muestras. Se actualizó el Procedimiento Operativo Estándar (POE), incorporando recomendaciones específicas sobre los criterios de aceptación de la curva de calibración y se estableció la verificación obligatoria de dicha curva antes de proceder con la lectura de las muestras, asegurando que cumpla con los parámetros estadísticos establecidos. Adicionalmente, se validaron las hojas de cálculo utilizadas durante el análisis, a fin de minimizar errores de cálculo manual. Como parte de la acción correctiva directa, se procedió con el reanálisis del lote investigado, aplicando todos los puntos de mejora identificados durante la investigación.

3.5.2.2 CASO 2: Tabletas de Atorvastatina 40 mg – OOS Verdadero

Un caso representativo de resultado fuera de especificación verdadero fue identificado durante los estudios de estabilidad a largo plazo en tabletas de atorvastatina cálcica 40 mg, correspondiente al lote 2008321. La prueba de disolución realizada por HPLC evidenció una tendencia decreciente en el perfil de liberación del principio activo: como producto terminado se obtuvo un valor de 91%, a los 6 meses descendió a 80% y, finalmente, a los 12 meses se reportó 75% valor por debajo del límite especificado de no menos del 80% (Q) disuelto en 30 minutos. Cabe destacar que el estudio de estabilidad esta programado hasta 36 meses, por lo que este hallazgo representa una falla crítica de desempeño a lo largo del tiempo.

La investigación se ejecutó utilizando el formato de investigación de laboratorio, complementando con un diagrama de Ishikawa. El análisis permitió identificar como causa raíz la fuerza de compresión elevada

aplicada durante el proceso de manufactura, lo cual afectó negativamente la porosidad de los comprimidos, reduciendo su capacidad de disolución progresiva. Este defecto se agravó debido al uso de atorvastatina cálcica amorfa, conocida por su alta solubilidad, pero baja estabilidad fisicoquímica, lo cual contribuyó a la perdida de desempeño durante el almacenamiento.

Como acciones tomadas, se procedió con el retiro del producto del mercado y la generación de una no conformidad. La acción correctiva consistió en ajustar el parámetro critico de fuerza de compresión en la tableteadora, validando el método de compresión directa para asegurar la disolución esperada en condiciones reales. A nivel preventivo, se planteó una reformulación del producto, reemplazando la forma amorfa del principio activo por atorvastatina cálcica trihidrato, con mejor perfil de estabilidad a largo plazo, asegurando el cumplimiento de especificaciones durante toda la vida útil del medicamento.

3.5.2.3 CASO 3: Tabletas de Prednisona 10 mg USP – Error Instrumental

Uno de los casos representativos de resultados fuera de especificación atribuible a error instrumental fue identificado durante la verificación de desempeño del equipo de disolución TESTER N° 3, modelo BK-RC8 con código interno 0202F1905, utilizando el aparato 2 (paletas). Para la verificación de desempeño del disolutor (PVT) se empleó el diseño de estudio “Optional Two-Stage Test”, conforme a los criterios de aceptación establecidos por la USP.

En la primera etapa del análisis, se evaluaron ocho (8) recipientes, obteniéndose un valor de disolución media

geométrica (GM) de 40,4% y un coeficiente de variación porcentual (% CV) 3,9%. Estos resultados fueron comparados con los criterios de aceptación establecidos para esta etapa, los cuales son: GM entre 47% y 54%, y %CV no mayor a 4.1%. Al encontrarse el valor de GM fuera de rango especificado, se procedió con la segunda etapa del ensayo, analizando ocho (8) tabletas adicionales de prednisona USP.

En la evaluación conjunta de las 16 tabletas, se obtuvo un valor de GM de 41,3%, cuyo criterio de aceptación estaba comprendido entre 45% y 56%, y un %CV de 4,4%, siendo el límite máximo permitido 5,2%. A pesar de que el %CV se mantuvo dentro del rango permitido, el valor de GM persistió fuera del rango especificado, por lo cual la verificación fue clasificada como No Conforme.

Se inició entonces una investigación de laboratorio, en la que se descartaron errores analíticos tanto en el sistema UV como en la preparación de las soluciones estándar. Asimismo, se consideró que los resultados obtenidos con el aparato 1 (canastilla) en la verificación de desempeño sí se encontraban dentro de especificación.

Para la identificación de la causa raíz, se aplicó la herramienta de análisis de causa “los 5 porqués”, y un diagrama de Ishikawa, concluyéndose que se trató de un resultado fuera de especificación de tipo técnico, atribuible a una mala alineación del eje del aparato 2, afectando el desempeño hidráulico del sistema de paletas, provocando una agitación no uniforme y alterando la hidrodinámica de la disolución. La acción correctiva inmediata fue realizar un mantenimiento técnico y recalibración del aparato 2 (paletas), incluyendo la verificación del centrado, nivelación y alineación de ejes, como medida preventiva fue implementar una

verificación previa del centrado y altura de paletas antes de cada calificación, utilizando herramientas de validación especificas (medidor de altura, disco de centrado, herramienta de alineación de eje, tacómetro).

3.5.2.4 CASO 4: Solución Oral de Levocetirizina Diclorhidrato 2,5 mg/5mL – OOS por Contaminación

Se identificó un caso representativo de resultado fuera de especificación por posible contaminación microbiana durante la prueba de recuento microbiano en el producto Solución Oral de Levocetirizina Diclorhidrato 2,5 mg/5mL, correspondiente al lote 1040619.

Durante el análisis microbiológico, el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras tuvo como resultado 7 UFC/mL , valor que se encuentra dentro del límite máximo permitido (10 UFC/mL), pero excede la tendencia habitual del proceso, la cual suele ser menor a 1 UFC/mL. Por este motivo, se dio inicio al proceso de investigación a través del formato “Investigación de Laboratorio”, con el fin de determinar si el resultado se debía a un error analítico o contaminación durante el análisis. Al no encontrarse evidencia de fallas en el procedimiento, se procedió a revisar los resultados de calidad de las materias primas involucradas, las cuales se encontraban dentro de especificación.

Cabe señalar que las soluciones orales, al contener altas concentraciones de azucares pueden favorecer el desarrollo de hongos si no se controlan adecuadamente las condiciones ambientales durante el proceso de fabricación, así como las prácticas del personal a cargo. Por ello se evaluaron las condiciones ambientales de la sala de fabricación, así como las practicas del personal a cargo. Por ello, se evaluaron las condiciones ambientales

de la sala de fabricación mediante recuento microbiológico en placas expuestas.

El producto fue elaborado en una sala tipo C, cuya especificación establece que el número máximo de unidades formadoras de colonias (UFC) viables – hongos y bacterias – no debe superar las 100 UFC por placa expuesta durante 4 horas. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron de 3,2 x 10^2 UFC/placa, lo cual evidenció una contaminación significativa en el ambiente de fabricación.

Para identificar la causa raíz del desvío, se utilizó el diagrama de Ishikawa, determinándose que el filtro HEPA del sistema de aire estaba deteriorado debido a la acumulación de partículas, y además, no contaba con un registro de inspección o mantenimiento reciente.

Como medida correctiva, se procedió al cambio del filtro HEPA y reprocesamiento del producto seguido de un nuevo análisis microbiológico. En cuanto a las acciones preventivas, se implementó un checklist semanal de mantenimiento para el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) y se instalaron prefiltros, con el objetivo de reducir la acumulación de partículas y prolongar la vida útil del filtro HEPA.

3.5.2.5 CASO 5: Capsulas de Celecoxib 200 mg – Resultado no concluyente

Un caso de resultado fuera de especificación no concluyente se presentó durante el ensayo de contenido de capsulas de Celecoxib 200 mg, correspondiente al lote 2011620, utilizando el método de cromatografía liquida de alta resolución (HPLC). El valor obtenido fue de 94,2% del contenido declarado, ubicándose por debajo del limite inferior de especificación establecido (95,0% - 105.0%).

Conforme a los procedimientos internos se inició una investigación de laboratorio, que incluyó una revisión integral del sistema analítico, los cálculos, la técnica analítica empleada y las condiciones operativas del ensayo. Posteriormente, se repitió el análisis utilizando la misma muestra original, obteniéndose un resultado de 95,2%, valor dentro rango especificado, aunque muy próximo del límite inferior. No obstante, esta repetición no permitió invalidar ni explicar el resultado OOS original.

Dado que no se identificó una causa raíz confirmada, el caso fue clasificado como un OOS técnico no concluyente. Debido a que la investigación no justificó la invalidación del resultado inicial y considerando que el análisis repetido fue conforme, aunque al límite, el comité de calidad determinó que el lote no debía ser liberado sin una reevaluación complementaria. En consecuencia, se implementó un plan de muestreo ampliado, mediante el cual se analizaron capsulas adicionales del mismo lote, obteniéndose valores similares al segundo análisis. Todos los resultados se encontraron dentro de las especificaciones, lo que sugirió que el resultado OOS inicial correspondía probablemente a una variación puntual no sistemática, es decir, un evento aislado sin recurrencia identificada.

Con base en la evidencia recopilada, el historial del producto y el análisis de riesgo asociado, el comité de calidad autorizó la liberación condicionada del lote, estableciendo como medida complementaria el monitoreo de este lote durante el estudio de estabilidad post-liberación. Esta decisión se sustentó en la ausencia de causa raíz comprobada, así como en la conformidad del análisis repetido. Como parte de las acciones preventivas, se reforzó la capacitación del personal en técnicas de

muestreo y preparación de soluciones, además de una evaluación retrospectiva del historial del lote con fines de mejora continua.

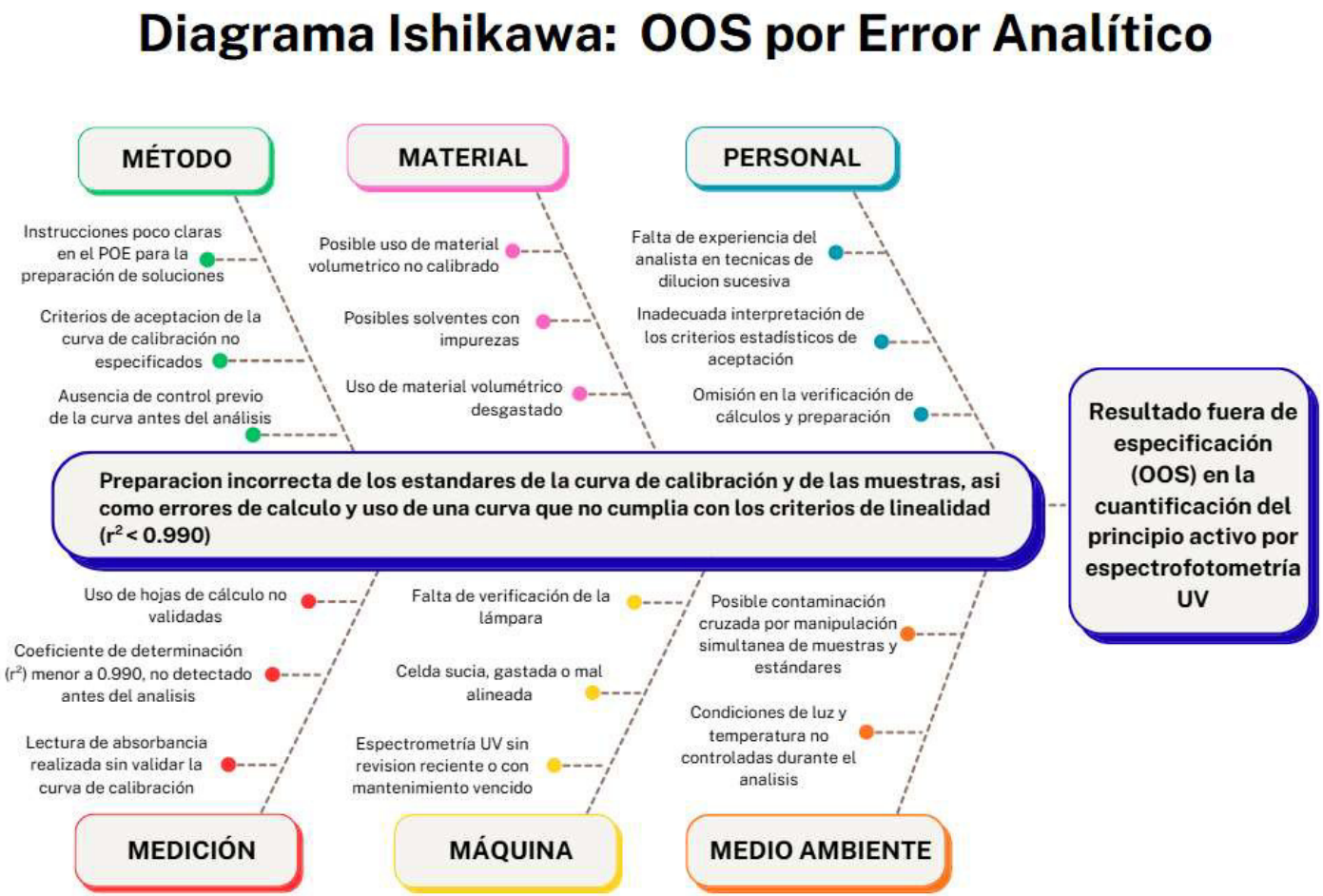


GRAFICO 5: Diagrama de Ishikawa. OOS por Error Analítico. El problema principal fue el resultado fuera de especificación en la cuantificación del principio activo por espectroscopía UV, se analizaron las posibles causas que pueden haber ocasionado este problema, identificándose como causa raíz principal una preparación incorrecta de los estándares de la curva de calibración y de las muestras, asociado con errores de cálculos y usando una curva que no cumplía con los criterios de linealidad.

Fuente: Elaboración propia.

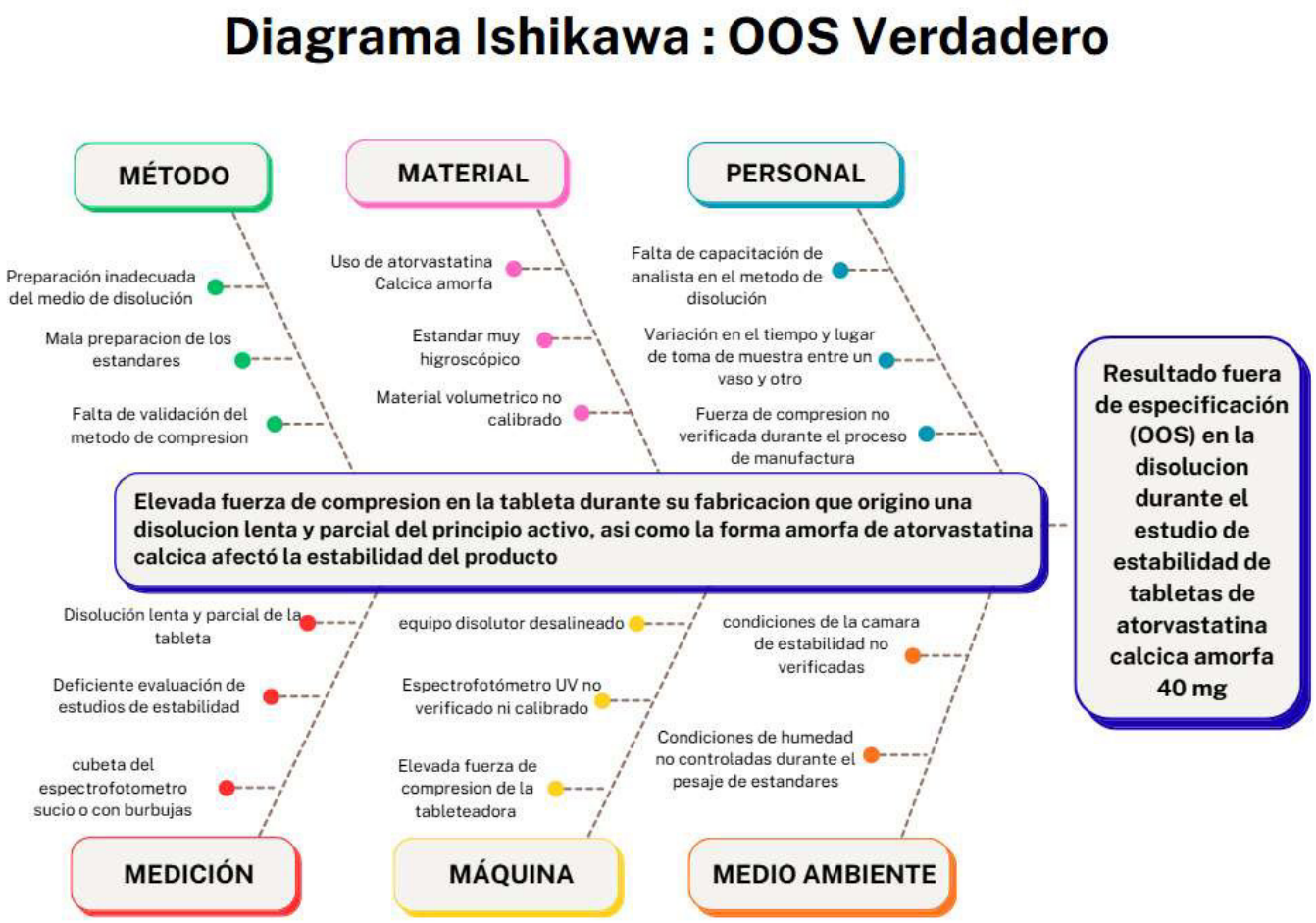


GRAFICO 6: Diagrama de Ishikawa: OOS Verdadero. El problema principal fue el resultado fuera de especificación en la disolución durante el estudio de estabilidad de las tabletas de atorvastatina cálcica amorfa 40 mg. Se analizaron las posibles causas que pueden haber ocasionado este problema, identificándose como causa raíz principal una elevada fuerza de compresión en la tableta durante su fabricación lo que originó una disolución lenta y parcial del principio activo, así como la forma amorfa de atorvastatina cálcica afectó la estabilidad del producto.

Fuente: Elaboración propia.



GRAFICO 7: Cuadro de los 5 Por qué aplicado al Caso 3: OOS por error instrumental. **Causa raíz identificada** fue una mala alineación del eje del aparato 2, lo que provocó una agitación no uniforme y resultados fuera de especificación durante la verificación de desempeño
Fuente: Elaboración Propia

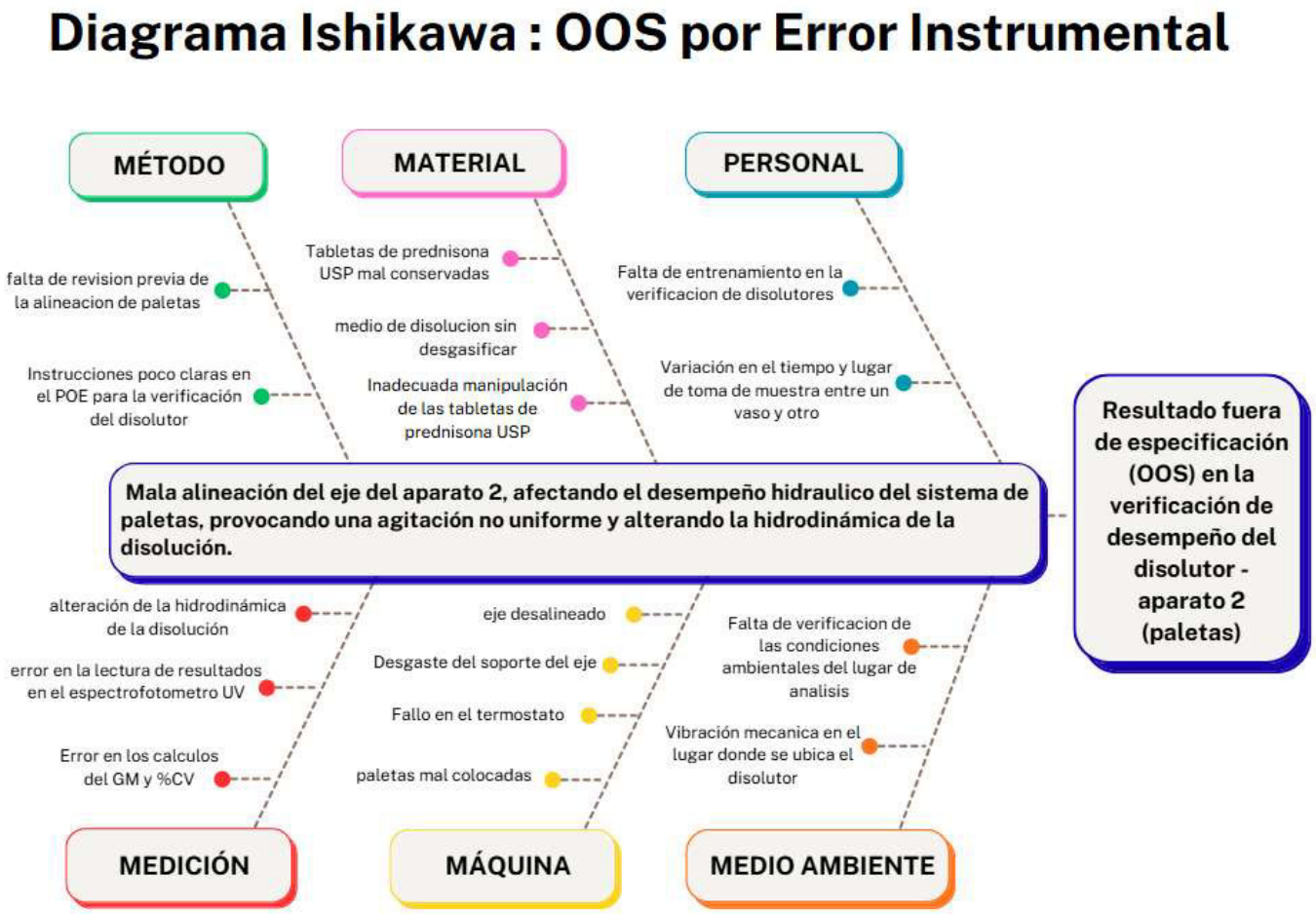


GRAFICO 8: Diagrama de Ishikawa: OOS por error instrumental. El problema principal fue el resultado fuera de especificación en la verificación de desempeño del disolutor – aparato 2 (paletas). Se analizaron las posibles causas que pueden haber ocasionado este problema, identificándose como causa raíz principal una mala alineación del eje del aparato 2, afectando el desempeño hidráulico del sistema de paletas, provocando una agitación no uniforme y alterando la hidrodinámica de la disolución.

Fuente: Elaboración propia.

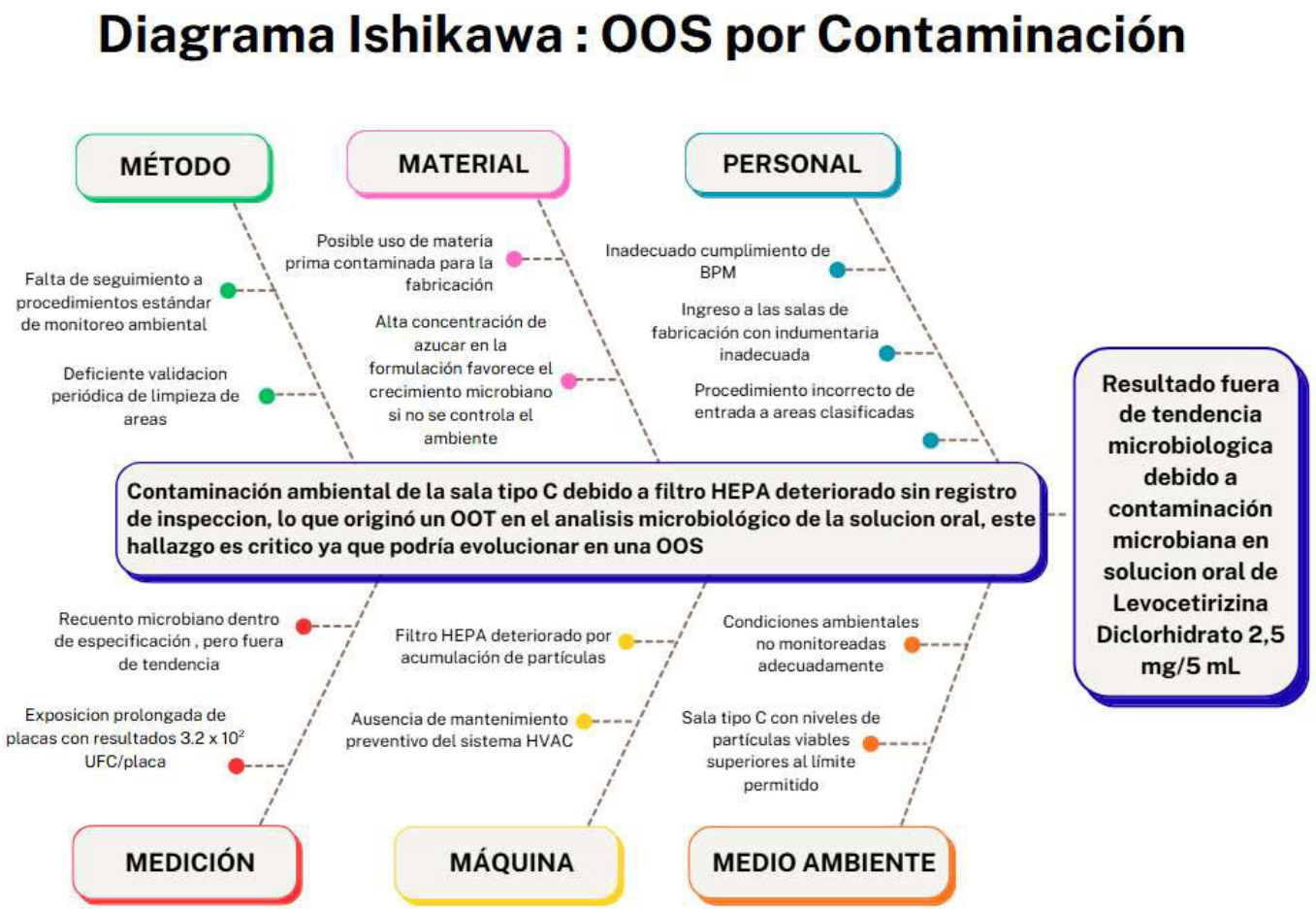


GRAFICO 9: Diagrama de Ishikawa: OOS por contaminación. El problema principal fue el resultado fuera de tendencia microbiológica debido a contaminación microbiana en solución oral de Levocetirizina Diclorhidrato 2,5 mg/5 mL. Se analizaron las posibles causas que pueden haber ocasionado este problema, identificándose como causa raíz principal una contaminación ambiental de la sala tipo C debido a filtro HEPA deteriorado sin registro de inspección, lo que originó un OOT en el análisis microbiológico de la solución oral, este hallazgo es crítico ya que podría evolucionar en una OOS.

Fuente: Elaboración propia.

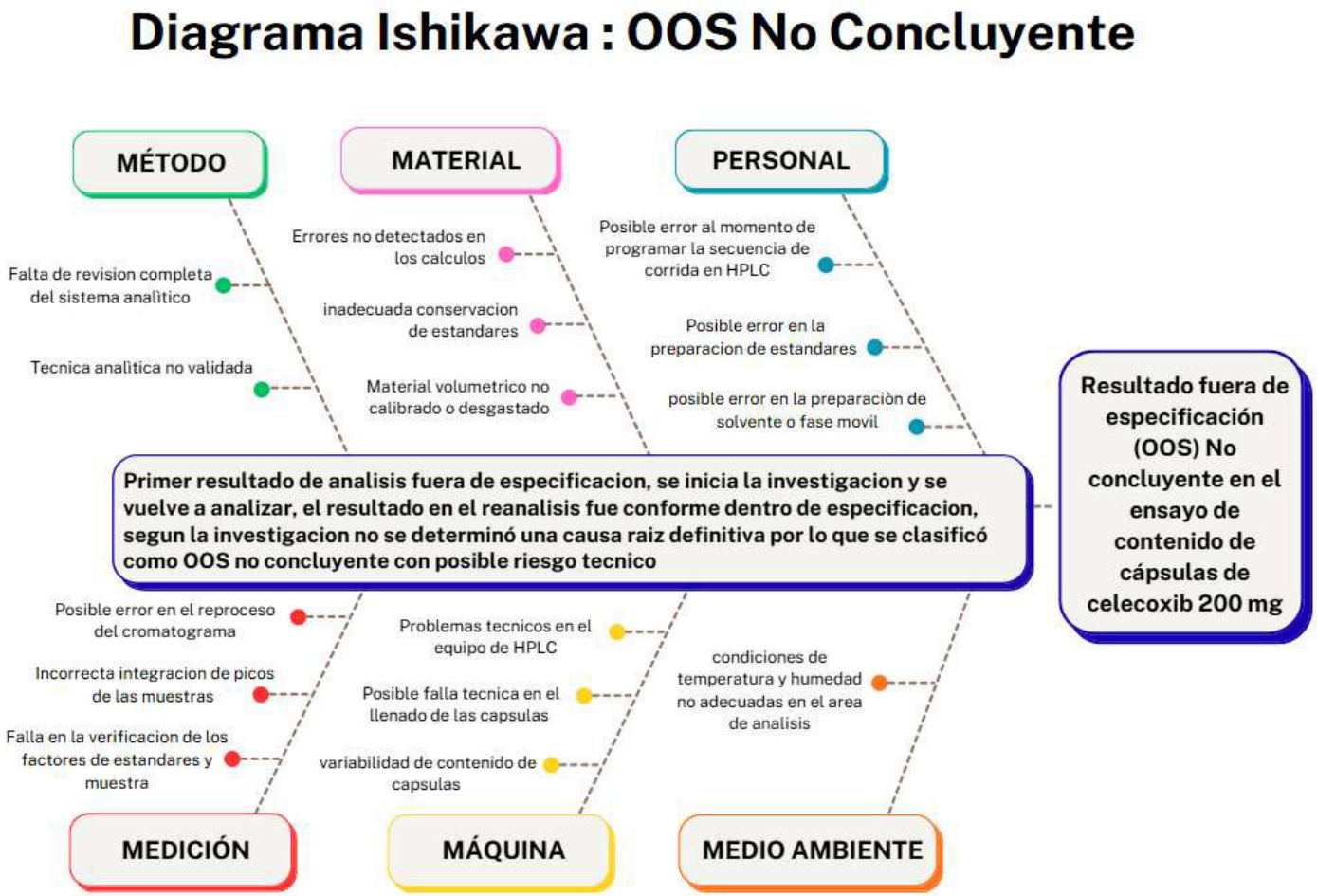


GRAFICO 10: Diagrama de Ishikawa: OOS no concluyente. Resultado fuera de especificación (OOS) no concluyente en el ensayo de contenido de capsulas de Celecoxib 200 mg. Se analizaron las posibles causas que pueden haber ocasionado este problema y se hizo un reanálisis del producto dando como resultado conforme dentro de especificación, este segundo resultado no invalido al primer resultado porque no se determinó una causa raíz definitiva por lo que se clasificó como OOS no concluyente con posible error técnico.

Fuente: Elaboración propia.

3.5.3 Análisis de riesgo asociado a los casos de OOS identificados

Como parte de la gestión integral de los resultados fuera de especificación (OOS) detectados durante el desarrollo del estudio, se llevó a cabo una evaluación de riesgo mediante la aplicación de la herramienta FMEA. Este enfoque permitió identificar y priorizar los modos de falla potenciales, así como sus causas, efectos y acciones necesarias para mitigar su ocurrencia.

Para el caso de OOS por error analítico en tabletas de metformina clorhidrato 850 mg, el análisis de riesgo se centró en la evaluación de las fallas relacionadas con la preparación de soluciones y la aplicación de la técnica espectrofotométrica. Se identificó que el error analítico derivado de una incorrecta preparación de los estándares de la curva de calibración y de las muestras, sumando a errores en los cálculos, representa un riesgo alto. Este se calificó de la siguiente manera: respecto a los riesgos en la lectura de cuantificación del principio activo y que el valor del coeficiente de determinación fue bajo se calificó con un RPN mayor a 325 por tanto su nivel de riesgo fue alto y se debían tomar acciones inmediatas; para los riesgos de cálculo manual y uso incorrecto de material volumétrico tuvieron un RPN mayor a 64 pero menor a 325 por tanto se calificaron como riesgo medio y se debían implementar controles para evitar que estos fallos se repitan nuevamente. Usando una matriz de criticidad, este caso fue catalogado como un modo de falla muy crítico ya que tiene alta severidad y ocurrencia, lo que refuerza su clasificación como riesgo alto justificando acciones correctivas urgente, los modos de falla moderados como el uso incorrecto de material volumétrico y error de cálculos justifican acciones preventivas y de control, pero no detención del proceso.

Respecto al caso 2, que fue un OOS verdadero en tabletas de atorvastatina 40 mg, se identificó un modo de falla sistémico

asociado a la fuerza de compresión excesiva aplicada durante la manufactura, lo cual comprometió la porosidad y la capacidad de disolución del producto a lo largo del tiempo. La severidad del impacto se consideró muy alta debido a que hay un incumplimiento del perfil de disolución y por ende compromete la calidad del producto y la seguridad del paciente, moderada a alta ocurrencia ya que la desviación no se evidenció en la liberación inicial, pero la desviación se volvió a repetir al momento del reanálisis a pesar que se controlaron todos los parámetros que involucran al análisis a excepción de los parámetros correspondiente al proceso de manufactura de compresión, y nivel de detección bajo debido a que no se detectó en el control de calidad del producto terminado sino en estabilidad, resultando un RPN mayor a 324 catalogándose un riesgo alto . El riesgo se agravo porque las tabletas se fabricaban con atorvastatina amorfa, lo cual aumentaba la inestabilidad del producto. En base a la matriz de criticidad, este caso cae en una zona roja lo que indica un modo de falla muy crítico y por tanto requiere acciones inmediatas como el retiro del producto del mercado, generación de una no conformidad y su respectivo Plan CAPA.

El análisis de riesgo para el caso 3, detectado en PVT del disolutor 3 utilizando tabletas de prednisona USP, se centró en las variables críticas del equipo de disolución. El OOS atribuido a una mala alineación de ejes del aparato 2 (paletas), lo cual afecto la homogeneidad de la agitación y genero resultados fuera de especificación durante la PVT. Según la evaluación de riesgo con la matriz FMEA, el grado de severidad fue alto debido a que comprometió la confiabilidad del equipo del área de control de calidad; al dar una verificación no conforme impide el uso del equipo, cuyo impacto implica una invalidez de los lotes previamente analizados, respecto al grado de ocurrencia fue moderada debido a que la desalineación de los ejes puede ocurrir si es que no se aplican procedimientos de verificación de ejes y

centrado antes de cada uso, el grado de detectabilidad fue mediana debido a que el fallo fue detectado en la ejecución completa del PVT, además que la desalineación de los ejes no es visible a simple vista y requiere de herramientas específicas para su detección, resultando un RPN de 180 siendo un riesgo medio. Respecto a la evaluación con la matriz de criticidad, aunque la ocurrencia es moderada, la severidad es alta porque compromete la calidad de los productos a analizar afectando el sistema de aseguramiento de la calidad de los productos, por tanto, su modo de falla es crítico y estos es justificable debido a que el equipo de disolución es un equipo critico en el control de productos solidos orales.

Para el caso de OOS atribuido a la contaminación microbiana en el área de fabricación debido a la falla del filtro HEPA del sistema HVAC. Según la evaluación de riesgo con la matriz FMEA, el grado de severidad fue alta debido a que la contaminación microbiológica en productos líquidos orales puede afectar la seguridad del paciente, específicamente en la población vulnerable que son niños y pacientes inmunocomprometidos, además que compromete la integridad del proceso de fabricación; respecto al grado de ocurrencia fue moderado debido a una falla puntual que fue la ausencia de mantenimiento del sistema HVAC, lo que podría facilitar su recurrencia si no se interviene; respecto al grado de detectabilidad fue baja debido a que no había un registro actualizado del estado de filtro HEPA, por tanto la falla no fue detectable a simple vista, el resultado RPN fue de 378, siendo un riesgo alto. La evaluación de criticidad indica que, si bien el resultado microbiológico del producto se encontraba dentro de los limites permisibles, pero fuera de tendencia, el hallazgo representa una señal temprana de desviación critica debido a un fallo de sistema HVAC y a la naturaleza del producto alto en azúcar que es susceptible a crecimiento fúngico.

Finalmente, el análisis de riesgo para el último caso se llevó a cabo empleando la herramienta FMEA con el fin de evaluar los modos de falla potenciales relacionados con el resultado fuera de especificación no concluyentes, se identificaron como modos de falla principales: variabilidad analítica no controlada y posible desviación en la preparación de la muestra. La puntuación obtenida para este caso indico un riesgo moderado (RPN 84), con un grado de severidad alta debido a que el contenido del principio activo impacta directamente la eficacia terapéutica del producto; respecto al grado de ocurrencia, esta fue baja porque no se identificaron causas recurrentes; se consideró un evento aislado, ya que el producto tenía un historial conforme; el grado de detectabilidad fue media debido a que el error no fue evidente en el procedimiento analítico, ni se detectaron anomalías instrumentales o de preparación, por ende el riesgo se consideró controlado pero no completamente detectable. Con respecto a la matriz de criticidad, se sitúa en la zona amarilla lo cual indica criticidad manejable requiriendo acciones de control y monitoreo, pero no justifica una acción de retiro o rechazo inmediato, sobre todo cuando no hay evidencia de fallo sistémico.

ANALISIS DE RIESGO											CONTROL DE RIESGO						
IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO					ANALISIS DE RIESGO						RESOLUCION DEL RIESGO	RE-EVALUACION DEL RIESGO					
N°	Actividad/ Proceso	Modo de Falla Potencial	Efectos Potenciales de Falla	Causa Potencial	Severidad (S)	medidas de control	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)	Accion Recomendada	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)
1	Preparacion de los estándares de la curva de calibracion	Curva de calibracion inválida	Resultados fuera de especificacion en la cuantificacion del principio activo	Pesada de los estandares	9	registro de verificacion de balanza antes de su uso	7	6	378	ALTO	MUY CRITICO	Reanálisis de la cuantificación del producto, corrigiendo los puntos donde hubo fallo	9	2	3	54	BAJO	CRITICO
				Diluciones de las soluciones estandar	9	Uso de pipetas volumetricas	5	8	360	ALTO	CRITICO							
				Estandar mal conservado o Vencido	9	Registro de ingreso y condiciones de almacenamiento del estandar	9	4	324	MEDIO	MUY CRITICO							
						Etiquetado correcto y Certificado de analisis	9	5	405	ALTO	MUY CRITICO							
				Material volumetrico no calibrado o desgastado	9	registro de verificacion de material volumetrico	8	3	216	MEDIO	MUY CRITICO							
2	Lectura de muestras con curva de calibración	Coeficiente de determinación ($r^2 < 0.990$) invalida	Lectura de resultados de muestras inválidadas	Lectura de absorbancias sin verificación previa del r^2 y sin validar la curva de	9	verificación obligatoria por el supervisor u otro analista	8	7	504	ALTO	MUY CRITICO	revision obligatoria de los criterios de aceptacion en la curva de calibracion	8	3	2	48	BAJO	MANEJABLE
				Criterios de aceptación no especificados	9	Incluir los criterios de aceptacion en el POE O Tecnica Analitica	7	6	378	ALTO	MUY CRITICO	Actualizacion de POE y tecnica Analítica	8	2	2	32	BAJO	MANEJABLE

TABLA 5: Análisis de Riesgo asociado al Caso 1: Tabletas de Metformina Clorhidrato 850 mg – OOS Error Analítico
Fuente: Elaboración Propia

ANALISIS DE RIESGO												CONTROL DE RIESGO						
IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO					ANALISIS DE RIESGO							RESOLUCION DEL RIESGO	RE-EVALUACION DEL RIESGO					
Nº	Actividad/ Proceso	Modo de Falla Potencial	Efectos Potenciales de Falla	Causa Potencial	Severidad (S)	medidas de control	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)	Accion Recomendada	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)
3	Uso de la hoja de Calculo	Error de Fórmula por calculo manual	Resultado fuera de especificación en la cuantificación	Hoja de calculo no validada	8	Hojas de cálculos validadas y protegidas	8	2	128	MEDIO	CRITICO	Implementar una biblioteca de hojas de calculo validadas especificas para cada producto	8	3	2	48	BAJO	MANEJABLE
4	Uso POE y tecnica Analitica	POE errado o Tecnica analitica no validada	variabilidad en la ejecucion del metodo analítico	error o informacion no precisa	8	Revision del POE y tecnica analitica, redaccion mas detallada	7	3	168	MEDIO	CRITICO	Hacer una verificación peródico entre la T.A. y las validaciones o los libros de referencia	8	4	3	96	MEDIO	CRITICO
5	Uso del Espectrofotómetro UV	Equipo sin revision o mantenimiento	Variabilidad instrumental de los resultados de lectura UV	Celda sucia, gastada o mal alineada	9	Utilizar celdas de cuarzo y limpieza despues de cada uso	6	3	162	MEDIO	CRITICO	Cronograma de mantenimiento y verificacion del espectrofotómetro UV	9	4	2	72	MEDIO	CRITICO
				mantenimiento vencido	9	Plan de mantenimiento preventivo	4	4	144	MEDIO	CRITICO							
				Espectrofotometro UV sin verificacion	9	Plan de verificacion trimestral incluido en el POE	4	5	180	MEDIO	CRITICO							

TABLA 5: Análisis de Riesgo asociado al Caso 1: Tabletas de Metformina Clorhidrato 850 mg – OOS Error Analítico **(Continuación)**
Fuente: Elaboración Propia

ANALISIS DE RIESGO												CONTROL DE RIESGO						
IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO					ANALISIS DE RIESGO							RESOLUCION DEL RIESGO	RE-EVALUACION DEL RIESGO					
N°	Actividad/ Proceso	Modo de Falla Potencial	Efectos Potenciales de Falla	Causa Potencial	Severidad (S)	medidas de control	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)	Accion Recomendada	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)
1	Ensayo de Disolucion de Tabletas de Atorvastatina Calcica Amorfa 40 mg	Disolucion fuera de especificacion	Resultados fuera de especificacion para el ensayo de disolucion	Preparación inadecuada del medio de disolución	9	Especificar la preparación del medio en la tecnica analítica	8	6	432	ALTO	MUY CRITICO	Reanalisis del ensayo de disolución del producto, corrigiendo los puntos donde hubo fallo.	9	8	7	504	ALTO	MUY CRITICO
				Falta de capacitacón de analista	9	supervision del analisis por parte de un analista con mayor experiencia	8	5	360	ALTO	MUY CRITICO							
				Variacion en el tiempo y lugar de toma de muestra entre un vaso y otro	9	Controlar el tiempo con cronómetro y utilizar cánulas de muestreo	7	6	378	ALTO	MUY CRITICO							
		Error en la curva de calibración		Error en la preparación de los estandares	9	Especificar detalladamente la preparacion de estandares en la tecnica analitica	8	7	504	ALTO	MUY CRITICO							
				Material volumetrico no calibrado	9	verificacion de material de vidrio	6	6	324	MEDIO	CRITICO							
				Estandar muy hidroscopico	9	Verificación de las condiciones de almacenamiento de la cabina de estandares	7	7	441	ALTO	MUY CRITICO							
		Falla de Equipo disolutor		Equipo disolutor desalineado	9	Plan de mantenimiento de equipo disolutor	6	3	162	MEDIO	CRITICO							
		Falla del espectrofotometro UV		Celda del espectrofotometro sucio o con burbujas	9	Uso de celdas de cuarzo	7	3	189	MEDIO	MUY CRITICO							
				Espectrofotómetro UV no verificado ni calibrado	9	Plan de mantenimiento de espectrofotómetro	6	3	162	MEDIO	CRITICO							

TABLA 6: Análisis de riesgo asociado al Caso 2: Tabletas de Atorvastatina 40 mg - OOS verdadero
Fuente: Elaboración Propia

ANALISIS DE RIESGO												CONTROL DE RIESGO						
IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO					ANALISIS DE RIESGO							RESOLUCION DEL RIESGO	RE-EVALUACION DEL RIESGO					
N°	Actividad/ Proceso	Modo de Falla Potencial	Efectos Potenciales de Falla	Causa Potencial	Severidad (S)	medidas de control	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)	Accion Recomendada	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)
2	Estudio de Estabilidad de la Tableta	Naturaleza del principio activo	No cumple los estudios de Estabilidad	Uso de Atorvastatina Calcica Amorfa	9	Evaluacion por parte del area de Investigacion y Desarrollo	6	7	378	ALTO	CRITICO	Rechazo del lote de producto	9	1	1	9	BAJO	BAJO
		Control de estudios de estabilidad		Condiciones de la camara de estabilidad no verificadas	9	Plan de control de verificacion de las camaras de estabilidades	6	5	270	MEDIO	CRITICO							
				Deficiente evaluación de estudios de estabilidad	9	Revision detallada de la tendencia de resultados del producto	5	4	180	MEDIO	CRITICO							
3	Proceso de fabricación de la tableta	Tabletas duras y con poca porosidad	Tableta no pasa el ensayo de disolucion	Fuerza de compresion no verificada	9	Control del Equipo de Compresion	8	5	360	MEDIO	CRITICO	mantenimiento y calibracion del equipo de compresion	9	4	2	72	BAJO	BAJO

TABLA 6: Análisis de riesgo asociado al Caso 2: Tabletas de Atorvastatina 40 mg - OOS verdadero **(Continuación)**
Fuente: Elaboración Propia

ANALISIS DE RIESGO												CONTROL DE RIESGO						
IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO					ANALISIS DE RIESGO							RESOLUCION DEL RIESGO	RE-EVALUACION DEL RIESGO					
N°	Actividad/ Proceso	Modo de Falla Potencial	Efectos Potenciales de Falla	Causa Potencial	Severidad (S)	medidas de control	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)	Accion Recomendada	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)
1	Verificación de desempeño del disolutor	Valor de GM fuera de especificación	Resultados fuera de especificación en la verificacion de desempeño del disolutor	Error en los calculos de GM y % CV	9	los calculos realizarlos bajo supervision	7	2	126	MEDIO	MUY CRITICO	Verificación del centrado de ejes antes de PVT	9	3	2	54	BAJO	CRITICO
				Falta de revision previa de la alineacion de paletas	9	uso de tacómetro	4	3	108	MEDIO	CRITICO							
				Desalineacion del eje	9	plan de mantenimiento del equipo	6	3	162	MEDIO	CRITICO							
				Alteraciones en la hidrodinámica de la disolución	9		5	4	180	MEDIO	CRITICO							
				Desgaste del soporte del eje	9		5	3	135	MEDIO	CRITICO							
				variación en el tiempo y toma de muestra entre un vaso y otro	9	utilizar cánulas para la toma de muestra	3	2	54	BAJO	CRITICO							
				vibracion mecanica en el lugar donde se ubica el disolutor	9	colocarlo en un lugar antivibraciones	2	2	36	BAJO	CRITICO							
		Tabletas de Prednisona USP		Estandar mal conservado	9	Verificar las condiciones de almacenamiento y manipulación según la USP	4	4	144	MEDIO	CRITICO							
				inadecuada manipulación de las tabletas estandar	9		2	3	54	BAJO	CRITICO							

TABLA 7: Análisis de riesgo asociado al Caso 3: Tabletas de Prednisona USP - OOS por error instrumental
Fuente: Elaboración Propia

ANALISIS DE RIESGO												CONTROL DE RIESGO						
IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO					ANALISIS DE RIESGO							RESOLUCION DEL RIESGO	RE-EVALUACION DEL RIESGO					
N°	Actividad/ Proceso	Modo de Falla Potencial	Efectos Potenciales de Falla	Causa Potencial	Severidad (S)	medidas de control	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)	Accion Recomendada	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)
2	Curva de calibracion con el estandar	Error en la ejecucion de la verificación	Curva de calibración inválida	Instrucciones poco claras en el POE	7	Actualizacion del POE	3	3	63	BAJO	MANEJABLE	Capacitación reforzada	7	2	2	28	BAJO	MANEJABLE
				Falta de entrenamiento en la verificación de disolutores	7	Reentrenamiento en el ensayo de verificacion del disolutor	4	4	112	MEDIO	CRITICO							

TABLA 7: Análisis de riesgo asociado al Caso 3: Tabletas de Prednisona USP - OOS por error instrumental **(Continuación)**
Fuente: Elaboración Propia

ANALISIS DE RIESGO												CONTROL DE RIESGO						
IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO					ANALISIS DE RIESGO							RESOLUCION DEL RIESGO	RE-EVALUACION DEL RIESGO					
N°	Actividad/ Proceso	Modo de Falla Potencial	Efectos Potenciales de Falla	Causa Potencial	Severidad (S)	medidas de control	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)	Accion Recomendada	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)
1	Contaminación por ambiente inadecuado	Contaminación microbiana del producto	Riesgo para el paciente, rechazo del lote	Filtro HEPA deteriorado	9	verificacion de filtros diariamente	7	6	378	ALTO	MUY CRITICO	reemplazo del filtro HEPA	9	4	3	108	MEDIO	CRITICO
		Aumento del recuento microbiologico en sala tipo C	Producto fuera de Tendencia	Falta de mantenimiento HVAC	9	Plan de mantenimiento de HVAC	6	6	324	MEDIO	CRITICO	Reforzar el control de verificacion de mantenimiento del sistema HVAC	9	3	2	54	BAJO	CRITICO
		Sala tipo C fuera de especificacion	contaminación del producto		9		7	6	378	ALTO	MUY CRITICO							
		Inspeccion ineficiente del sistema HVAC	Dificultad para identificar fallas en el sistema HVAC	No hubo registro de la inspeccion	7	capacitacion al personal sobre las BPM	5	6	210	MEDIO	CRITICO	Establecer rutina de inspeccion y registro bajo supervision	7	4	3	84	MEDIO	CRITICO
2	Analisis de presencia de microorganismos en el producto	Desarrollo de hongos durante la contaminación	Producto conforme para analisis microbiológico pero fuera de tendencia	Mala condicion ambiental en sala tipo C	8	Programa de control microbiologico en salas mas continuo	5	5	200	MEDIO	CRITICO	Mejorar el sistema de filtrado colocando pre filtros	8	4	2	64	MEDIO	CRITICO

TABLA 8: Análisis de riesgo asociado al Caso 4: Solución Oral de Levocetirizina Diclorhidrato - OOS por contaminación
Fuente: Elaboración Propia

ANALISIS DE RIESGO												CONTROL DE RIESGO						
IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO					ANALISIS DE RIESGO							RESOLUCION DEL RIESGO	RE-EVALUACION DEL RIESGO					
N°	Actividad/ Proceso	Modo de Falla Potencial	Efectos Potenciales de Falla	Causa Potencial	Severidad (S)	medidas de control	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)	Accion Recomendada	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Deteccion (D)	RPN (S x O x D)	Nivel de riesgo	Evaluación de criticidad (S x O)
1	Analisis por HPLC	Variabilidad analítica no controlada	Resultado fuera de especificación	Posible error analítico	7	reanalisis del producto por presentarse un evento aislado	3	4	84	MEDIO	MANEJABLE	monitoreo del producto al ser un evento aislado	7	2	4	56	MEDIO	MANEJABLE
2	Preparación de muestras y estandar	Posible desviacion por concentración inexacta			7		2	5	70	MEDIO	MANEJABLE							
3	verificación de resultados	error en calculos			7		2	6	84	MEDIO	MANEJABLE							
4	problema tecnico del equipo HPLC	Datos imprecisos		Falta de verificación del equipo HPLC	7		2	4	56	BAJO	MANEJABLE							

TABLA 9: Análisis de riesgo asociado al Caso 5: Cápsulas de Celecoxib 200 mg - Resultado no concluyente
Fuente: Elaboración Propia

3.5.4 Implementación del Plan CAPA asociado a los casos de OOS identificados

Para abordar los resultados fuera de especificación (OOS) detectados durante la actividad de manera integral, se desarrollaron e implementaron planes CAPA. El objetivo de estas acciones fue eliminar las causas raíz identificadas y prevenir su reaparición, y la evaluación de su implementación fue fundamental para el sistema de aseguramiento de calidad del laboratorio.

Las implementaciones de los planes CAPA se organizaron según el tipo de OOS:

- **OOS por Error Analítico:** Reentrenamiento del analista sobre técnicas de análisis de muestras, revisión de cálculos y verificación de curva de calibración. Capacitación del analista en el uso de equipos como espectrofotómetro UV y sistemas HPLC. Actualización del POE y técnica analítica.
- **OOS verdadero:** Respecto a la alta fuerza de compresión en las tabletas de atorvastatina lo que impidió la completa liberación del principio activo en un tiempo determinado, la acción tomada fue validar la fuerza de compresión del equipo, capacitación del personal en el monitoreo de parámetros críticos durante el proceso de manufactura, respecto a la característica amorfa del principio activo se solicitó al área de Investigación y desarrollo hacer una reformulación del producto con la forma más estable de atorvastatina que es la trihidrato, también se incluyó una evaluación estadística periódica y minuciosa de estabilidad de este producto, y finalmente al detectarse el fallo de la estabilidad del producto en el tiempo, se levantó una No conformidad respecto a la seguridad del producto y se procedió a retirar el producto del mercado.

- **OOS por Error Instrumental:** Para el caso de una desalineación de ejes del equipo disolutor, se corrigieron las fallas mecánicas mediante mantenimiento y se estableció una rutina de verificación instrumental antes de cada uso, en el POE de calificación del disolutor se incorporó el uso obligatorio de herramientas de alineación de ejes.
- **OOS por Contaminación:** Como medida de contingencia, se retuvo el lote y se bloqueó la liberación del producto hasta el cierre de la investigación. Se actualizaron los protocolos de limpieza en la sala tipo C y se reemplazaron los componentes críticos como filtros HEPA en el área de fabricación y envasado, también se formalizó el mantenimiento preventivo del sistema HVAC con la implementación de un checklist semanal. se capacitaron al personal de fabricación en buenas prácticas de higiene, flujo y comportamiento en salas blancas.
- **OOS no concluyente:** En este caso debido a que los resultados conformes del segundo análisis no invalidaron los resultados del primer análisis y al no encontrarse una causa raíz, como medidas correctivas inmediatas se aplicó un plan de muestreo ampliado para el lote involucrado, se liberó el lote condicionando a un monitoreo en sus estudios de estabilidad, como acciones preventivas se hizo un reentrenamiento a los analistas en la preparación de muestras para análisis, una revisión y ajuste de los criterios de aceptación para resultados al límite. Mejora de la trazabilidad y controles de revisión.

Para la verificación del cumplimiento del plan CAPA, se establecieron indicadores de seguimiento y plazos de verificación para cada acción implementada, los más resaltantes incluyeron repetición de análisis bajo condiciones controladas, auditorías

internas para verificar el cumplimiento de los nuevos procedimientos, evaluación de tendencias del historial de cumplimiento analítico, revisión de los informes de estabilidad en productos liberados con acciones preventivas aplicadas. Estos resultados demostraron una reducción significativa de recurrencias, confirmando la eficacia de las acciones implementadas y reforzando el control del proceso.

N°	DESCRIPCION DE LA NO CONFORMIDAD	ACCION CORRECTIVA	ACCION PREVENTIVA	RESPONSABLE	PLAZO DE EJECUCION	EVIDENCIA DE CUMPLIMIENTO	ESTADO
1	Resultado OOS por cuantificación incorrecta del principio activo	Reanalisis del lote afectado bajo condiciones controladas con curva de calibración válida	verificación obligatoria de la curva antes de cada analisis	Analista y supervisor	2 días	Registro de reanalisis y curva valida	completado
2	Curva de calibración invalida (r2 <0.990)	Reentrenamiento del analista sobre la preparación de estandares y validación de curva de calibración	Capacitación periódica en diluciones sucesivas	Supervisor	5 dias	registro de capacitación y una evaluación practica	completado
3	Criterios de aceptacion poco definidos en el POE	Revision y actualización del POE del metodo UV	Inclusion de criterios de aceptación y advertencias en el POE	Analista de Gestión documentaria	10 dias	POE actualizado con control de cambios	En ejecución
4	Errores en cálculos manuales durante la lectura UV	Validación y proteccion de hojas de cálculos utilizadas en el analisis	Implementación de revision obligatoria antes de liberar resultados	Supervisor de validaciones e ingeniero de sistemas	5 dias	Informe de validación de Excel y checklist firmados	Completado
5	Tecnica deficiente en la preparacion de diluciones sucesivas	entrenamiento del analista en preparacion de diluciones sucesivas	Implementar un checklist de pasos criticos en la preparación de soluciones estandar y muestras	Supervisor de Laboratorio	7 dias	Registro de entrenamiento y evaluación	En ejecución
6	Riesgo por uso de material volumetrico potencialmente no calibrado	Revision de estado de calibracion del material volumetrico utilizado	Plan de calibracion de material volumetrico de manera periodica y documentada	Area de Validaciones	3 dias	registro de verificacion y calibracion de material de vidrio	completado

TABLA 10: Implementación del Plan CAPA asociado al Caso 1: Resultados OOS por error analítico.
Fuente: Elaboración Propia

N°	DESCRIPCION DE LA NO CONFORMIDAD	ACCION CORRECTIVA	ACCION PREVENTIVA	RESPONSABLE	PLAZO DE EJECUCION	EVIDENCIA DE CUMPLIMIENTO	ESTADO
1	Valor de disolución por debajo del límite especificado (<80%) a los 12 meses en estabilidad	Retiro inmediato del lote afectado del mercado y generación de No Conformidad	Monitoreo anticipado del perfil de disolución en puntos intermedios del estudio de estabilidad	Supervisor de estabilidad y Supervisor de Laboratorio	3 días	Registro de retiro, informe de no conformidad	Completado
2	Compresión excesiva durante manufactura redujo la porosidad de las tabletas.	Ajuste del parámetro crítico de fuerza de compresión en la tableteadora, validando el nuevo rango operativo	Capacitación del personal de manufactura en monitoreo de parámetros críticos	Producción y validacion de procesos	7 días	Informe de validación y registros de capacitación	En ejecución
3	Uso de forma amorfa de atorvastatina, menos estable a largo plazo	Solicitud formal a I+D para reformular con atorvastatina cálcica trihidrato, de mejor estabilidad.	Evaluación de compatibilidad fisicoquímica con excipientes, y reformulación del producto	Investigación y Desarrollo (I+D)	30 días	Informe de reformulación y resultados de estabilidad acelerada	En ejecución
4	Fallo no detectado en el control de calidad inicial del producto terminado	Validación extendida del método de disolución en condiciones forzadas para detectar diferencias no visibles en liberación inicial	Incorporación de perfil de disolución discriminante en desarrollo y liberación	Control de Calidad e I+D	15 días	Informe de validación y protocolo de análisis actualizado	En ejecución
5	Baja detectabilidad del problema, ya que se presentó solo en estabilidad a largo plazo	Evaluación estadística retrospectiva de tendencias en los estudios de estabilidad previos de atorvastatina.	Implementación de evaluación estadística periódica de datos de estabilidad de productos con riesgo de inestabilidad a lo largo del tiempo	Supervisor de estabilidad, supervisor de laboratorio y Aseguramiento de la Calidad	10 días	Informe de análisis de tendencias y revisión de estrategias	En ejecución

TABLA 11: Implementación del Plan CAPA asociado al Caso 2: Resultado OOS Verdadero.
Fuente: Elaboración Propia

N°	DESCRIPCION DE LA NO CONFORMIDAD	ACCION CORRECTIVA	ACCION PREVENTIVA	RESPONSABLE	PLAZO DE EJECUCION	EVIDENCIA DE CUMPLIMIENTO	ESTADO
1	Resultado fuera de especificación (GM < 45%) en PVT del aparato 2 (paletas) del disolutor Tester N° 3	Mantenimiento técnico y recalibración del equipo: centrado, alineación de ejes, verificación de altura y nivel	Verificación de la alineación de eje antes de cada calificación del equipo	Analista / Área de Mantenimiento	3 días	Informe de mantenimiento y recalibración	Completado
2	No detección oportuna del defecto mecánico (alineación de eje) que afectó la agitación hidrodinámica	Incorporación de herramientas de verificación específicas: disco de centrado, regla de altura, tacómetro, herramienta de alineación de ejes	Incluir estas verificaciones como pasos obligatorios en el POE de calificación y rutina del equipo de disolución	Control de Calidad / Mantenimiento	5 días	POE actualizado y evidencia de uso de herramientas	En ejecución
3	Riesgo de pérdida de confiabilidad del equipo y de los análisis realizados previamente	Evaluación retrospectiva de los lotes analizados con el aparato 2 para determinar impacto en resultados históricos	Establecer programa de revisión y revalidación de equipos críticos según desempeño histórico	Jefe de Control de Calidad	10 días	Informe de revisión de impacto en lotes anteriores	En ejecución
4	Baja detectabilidad del fallo (no visible a simple vista) hasta la ejecución completa del PVT	Entrenamiento del personal analista y técnico en identificación de signos mecánicos sutiles de desalineación y uso correcto de herramientas de verificación	Capacitación continua y certificación cada 6 meses en verificación de equipos de disolución	Jefe de Control de calidad	7 días	Registro de capacitación y plan de entrenamiento	En ejecución
5	El POE de calificación del disolutor no contemplaba el uso obligatorio de herramientas de alineación	Actualización del POE de calificación para incluir verificación física obligatoria antes de cada PVT	Control documental y revisión anual de POEs que involucran equipos críticos	Analista de Gestión Documentaria	5 días	Informe de actualizacion de Documentacion	En ejecución

TABLA 12: Implementación del Plan CAPA asociado al Caso 3: Resultado OOS por error instrumental.
Fuente: Elaboración Propia

N°	DESCRIPCION DE LA NO CONFORMIDAD	ACCION CORRECTIVA	ACCION PREVENTIVA	RESPONSABLE	PLAZO DE EJECUCION	EVIDENCIA DE CUMPLIMIENTO	ESTADO
1	Resultado microbiológico fuera de tendencia (7 UFC/mL) en producto terminado	Retención del lote y bloqueo de liberación hasta el cierre de investigación	Monitoreo intensificado de tendencias microbiológicas en productos líquidos orales y revisión de historial ambiental	Supervisor de Microbiología y Aseguramiento de la Calidad	Inmediato	Reporte de retención y cierre de investigación	Completado
2	Alta carga microbiana en sala tipo C (320 UFC/placa en 4 h), superando límite de 100 UFC/placa	Cambio inmediato del filtro HEPA dañado del sistema HVAC	Instalación de prefiltros y renovación del sistema de mantenimiento del HVAC	Área de Mantenimiento	3 días	Registro de cambio de filtro y mantenimiento documentado	Completado
3	Filtro HEPA sin registro de mantenimiento reciente	Implementación de checklist semanal para mantenimiento preventivo del sistema HVAC	Registro físico obligatorio de revisión de filtros HEPA con trazabilidad	Produccion	5 días	Checklist implementado y verificado en auditoría interna	En ejecución
4	Riesgo de contaminación cruzada por partículas en el ambiente de fabricación	Actualización de protocolo de limpieza de la sala tipo C, reforzando frecuencia y agentes fungicidas	Validación del nuevo procedimiento de limpieza y capacitación del personal en la nueva rutina	Control de calidad y Produccion	10 días	Procedimiento actualizado	En ejecución
5	Personal sin formación específica reciente en prácticas en salas blancas	Capacitación al personal de fabricación en BPM, higiene, flujo unidireccional, entradas y permanencia en áreas clasificadas	Inclusión en plan anual de capacitación y seguimiento con evaluación práctica	Aseguramiento de la calidad y Produccion	7 días	Registros de capacitación y evaluaciones	En ejecución
6	Producto susceptible por contenido de azúcares (mayor riesgo de proliferación fúngica si no hay control ambiental estricto)	Reprocesamiento del lote con nuevo análisis microbiológico y liberación solo tras resultado conforme	Evaluación de riesgo adicional para productos líquidos con excipientes propensos a contaminación; ajustar condiciones ambientales según matriz de riesgo	Control de Calidad / Aseguramiento de la calidad	5 dias	Informe de reprocesamiento, análisis microbiológico y decisión final	En ejecución

TABLA 13: Implementación del Plan CAPA asociado al Caso 4: Resultado OOS por contaminación
Fuente: Elaboración Propia

N°	DESCRIPCION DE LA NO CONFORMIDAD	ACCION CORRECTIVA	ACCION PREVENTIVA	RESPONSABLE	PLAZO DE EJECUCION	EVIDENCIA DE CUMPLIMIENTO	ESTADO
1	Resultado fuera de especificación en el ensayo de contenido (94,2%), sin causa raíz confirmada	Aplicación de un plan de muestreo ampliado para confirmar la uniformidad del contenido del lote	Establecer criterios de activación de muestreo ampliado ante resultados OOS no concluyentes	Aseguramiento de la Calidad y Control de calidad	2 días	Reporte de resultados del muestreo ampliado	Completado
2	Imposibilidad de invalidar resultado inicial pese a análisis repetido conforme	Liberación condicionada del lote con monitoreo específico durante estudios de estabilidad	Inclusión obligatoria de lotes con liberación condicionada en programa de estabilidad con puntos de evaluación anticipados	Control de Calidad	7 días	Plan de estabilidad ajustado y autorizado	En ejecución
3	Potencial variabilidad en preparación de soluciones o en técnica analítica HPLC	Reentrenamiento del personal analista en técnica de muestreo, preparación de soluciones, estándares y lectura por HPLC	Programa anual de calificación de competencia de analistas para técnicas críticas (cuantificación, HPLC, disolución)	Supervisor de Laboratorio	5 días	Registro de capacitación firmada por participantes	En ejecución
4	Criterios de aceptación al límite sin margen de seguridad operacional	Revisión y ajuste de criterios internos para aceptación de resultados limítrofes; inclusión de intervalos de alerta	Actualización del POE de gestión de resultados limítrofes y uso de tendencia estadística como herramienta de decisión	Aseguramiento de la Calidad y Control de Calidad	10 días	Planificado	En ejecución
5	Dificultad para detectar fallas sutiles en el sistema analítico	Mejora en la trazabilidad y revisión cruzada de datos de integración cromatográfica y preparación de soluciones	Verificación doble obligatoria en integración de picos críticos y validación cruzada de resultados en concentraciones cercanas a límites de especificación	Analista y Supervisor de Laboratorio	5 días	Formatos de revisión cruzada implementados	En ejecución
6	Producto susceptible por contenido de azúcares (mayor riesgo de proliferación fúngica si no hay control ambiental estricto)	Reprocesamiento del lote con nuevo análisis microbiológico y liberación solo tras resultado conforme	Evaluación de riesgo adicional para productos líquidos con excipientes propensos a contaminación; ajustar condiciones ambientales según matriz de riesgo	Control de Calidad y Aseguramiento de la calidad	5 dias	Informe de reprocesamiento, análisis microbiológico y decisión final	En ejecución

TABLA 14: Implementación del Plan CAPA asociado al Caso 5: Resultado OOS no concluyente
Fuente: Elaboración Propia

4 CONCLUSIONES

4.1 Justificación

Esta actividad se centró en fortalecer la investigación de resultados fuera de especificación (OOS) en productos farmacéuticos a través de un enfoque sistémico basado en la gestión de riesgos, asegurando decisiones técnicas documentadas, trazables y alineadas a estándares internacionales, con el propósito de prevenir la recurrencia de desviaciones en el área de control de calidad. Esta línea de acción se justifica debido a que los OOS constituyen un factor crítico que compromete la confiabilidad de los resultados analíticos, afecta la liberación de productos y representa un riesgo potencial para la salud del paciente ya que impacta directamente en la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos. Una identificación temprana, investigación rigurosa y documentación sistemática de cada caso se convierte en una necesidad prioritaria para garantizar la calidad del producto farmacéutico.

En cumplimiento con el primer objetivo, se investigaron las principales causas de OOS documentadas en el laboratorio, determinándose que los errores analíticos e instrumentales representaban una proporción significativa del total de casos evaluados, lo que resalta la importancia de investigar las causa raíz con un enfoque técnico, estructurado y preventivo. Esta información fue clave para establecer patrones y priorizar acciones de mejora.

4.2 Metodología aplicada

La metodología aplicada fue de carácter descriptivo, analítico y explicativo, con un diseño no experimental y transversal. Se empleó el instructivo interno de investigación de laboratorio como eje de trabajo, el cual incorpora lineamientos de guías internacionales como las emitidas por la FDA y la MHRA. Respecto al segundo objetivo específico, se aplicaron herramientas de gestión como el análisis FMEA, Diagrama de Ishikawa, Pareto y los 5 porqués, lo que permitió identificar, clasificar y

priorizar los factores críticos asociados a cada tipo de desviación, evaluar su severidad, frecuencia y capacidad de detección, y clasificarlos según su nivel de riesgo. La recolección de información se realizó mediante observación estructurada, lo que aseguró la objetividad y trazabilidad del proceso investigativo. Esta metodología permitió establecer una base objetiva para tomar decisiones correctivas informadas y coherentes con la criticidad del evento.

4.3 Descripción de la implementación

En cuanto a la implementación, se analizaron 20 casos reales de OOS ocurridos en el laboratorio. Como resultado y en concordancia con el tercer objetivo específico, se diseñaron e implementaron planes CAPA específicos, los cuales incluyeron reentrenamiento de los analistas, mejora de procedimientos analíticos, mantenimiento de equipos, revisión de parámetros de manufactura, reformulación de productos y fortalecimiento del sistema HVAC.

Así por ejemplo para el primer caso, la criticidad del caso se justifica tanto desde el punto de vista cuantitativo (valor de RPN > 325) como desde el enfoque cualitativo (matriz de criticidad), permitiendo implementar un Plan CAPA en función del impacto potencial del producto y la confiabilidad de los resultados analíticos, en tanto que para el segundo caso presenta alta criticidad debido al incumplimiento de un atributo critico de calidad como es el perfil de disolución, una elevada severidad debido al impacto directo en la eficacia clínica, por una capacidad de detección baja durante la liberación del producto final, además del uso de la forma amorfa de atorvastatina que tiene baja estabilidad. Por tanto, las acciones tomadas como el retiro del producto del mercado, ajuste de parámetros de compresión y reformulación de principio activo a su forma trihidratada son justificadas desde el punto de vista de gestión de calidad. Para el tercer caso, la criticidad es alta debido a que la severidad del impacto compromete la validez de resultados analíticos, la causa raíz no es fácilmente detectable sin

herramientas específicas y el equipo de disolución es un instrumento clave en la evaluación del perfil de disolución de productos farmacéuticos solidos orales. Respecto al cuarto caso, la criticidad es alta debido a la gravedad del modo de falla, al riesgo potencial de contaminación progresiva, a la baja capacidad de detección temprana y el hecho de que el sistema de soporte critico (HVAC) no contaba con evidencia de mantenimiento. Y finalmente para el quinto caso, la criticidad fue clasificada como moderada debido al impacto sobre un atributo crítico del producto como lo es el contenido del principio activo, a que fue un evento aislado sin registro de recurrencia, a que no se identificó un error analítico concreto por ende no se detectó una causa raíz, por tanto, la liberación del lote fue condicionada a un seguimiento de su estudio de estabilidad post-liberación.

Estas acciones implementadas fueron verificadas a través de auditorías internas, análisis de recurrencia y seguimiento de indicadores de cumplimiento, demostrando su eficacia en la prevención de nuevos eventos similares.

En conclusión, el trabajo permitió aplicar de manera efectiva un enfoque integral de gestión de riesgos en la investigación de OOS, cumpliendo con todos los objetivos planteados de la actividad. Esta experiencia contribuyó a mejorar la calidad del proceso analítico, fortalecer el sistema de aseguramiento de calidad y reforzar el rol del químico farmacéutico como agente clave en la protección de la salud pública y la mejora continua dentro de la industria farmacéutica.

5 RECOMENDACIONES

5.1 Para el laboratorio farmacéutico

- Fortalecer el sistema de calidad, incorporando sistemas robustos de integridad de datos (Data Integrity), a fin de prevenir y gestionar de manera eficaz los resultados OOS. La integridad de datos constituye un principio fundamental en la industria farmacéutica, ya que garantiza exactitud, confiabilidad y coherencia de la información generada durante todo el ciclo de vida del producto.
- Implementar el uso software especializados, como el sistema LIMS (Laboratory Information Management System), que permite gestionar de manera segura, trazable y eficiente la documentación, los registros de análisis y el historial de investigaciones de OOS, facilitando la toma de decisiones.
- Incorporar pruebas estadísticas en la rutina de análisis, especialmente para la evaluación de resultados limítrofes o dudosos, estudios de capacidad del proceso (Cp, Cpk) y control estadístico del proceso (SPC), con el fin de anticipar desviaciones y mejorar la robustez del sistema analítico.

5.2 Para el profesional Químico farmacéutico

- Capacitarse de manera continua en herramientas de análisis de riesgo (FMEA) y en metodologías de investigación de causa raíz, fortaleciendo su rol en la gestión de OOS y asegurando decisiones fundamentadas y alineadas a las BPM y BPL.
- Actualizarse en el uso de tecnologías digitales y análisis estadísticos aplicados con el fin de adaptarse a las exigencias actuales de la industria farmacéutica y participar activamente en la transformación hacia laboratorios mas automatizados, trazables y orientados a la calidad por Diseño.

5.3 Para la Universidad

- Incorporar en la malla curricular cursos orientados a los análisis estadísticos aplicado en la industria farmacéutica, abordando temas como el control de procesos, la interpretación de resultados analíticos y el análisis de estudios de estabilidad, con el fin de fortalecer las competencias técnicas de los futuros profesionales.
- Desarrollar cursos especializados en mejora continua, calidad por diseño, gestión de riesgos y elaboración de planes CAPA, permitiendo que los estudiantes se familiaricen con herramientas clave utilizadas en la práctica profesional.
- Establecer convenios de cooperación con laboratorios farmacéuticos para facilitar pasantías o practicas preprofesionales, promoviendo la integración temprana de los estudiantes al entorno laboral y el desarrollo de habilidades aplicadas en situaciones reales.
- Organizar talleres de liderazgo y oratoria como parte de la formación transversal, con el propósito de preparar a los estudiantes para participar activamente en entornos profesionales, asumir roles de responsabilidad y tomar decisiones con criterio técnico y comunicacional solido.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

(1) Figueras À. La industria farmacéutica: impacto sanitario, social y económico. Barcelona: School of Health Management de OBS; 2020 Nov [citado 14 de mayo del 2025]. Disponible en: https://marketing.onlinebschool.es/Prensa/Informes/Informe_OBS_Impacto%20social%20y%20economico%20de%20la%20industria%20farmaceutica.pdf

(2) Daste R. Control de calidad en la industria farmacéutica [Título de licenciado en Ciencias Químicas, especialidad en química analítica]. Quito: Pontificia Universidad Católica de Ecuador; 2015. Recuperado a partir de: https://repositorio.puce.edu.ec/handle/123456789/20983

(3) Organización Mundial de la Salud, Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Fondo de Población de las Naciones Unidas, Banco Mundial, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Un sistema modelo de garantía de calidad para organismos de adquisiciones: recomendaciones para sistemas de garantía de calidad centrados en la precalificación de productos y fabricantes, la compra, el almacenamiento y la distribución de productos farmacéuticos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 [citado 17 de mayo del 2025]. Disponible en: https://iris.who.int/handle/10665/69721

(4) Gutiérrez J. Influencia de la gestión de riesgos en las buenas prácticas de manufactura (BPM) en la industria farmacéutica [tesis de maestría]. Medellín: Universidad EAFIT; 2022. Disponible en: https://repository.eafit.edu.co/items/155eb669-7207-4fb6-b812-9584c4f5053b

(5) Adulapuram A, Akuthota K, Mudhadapu S, Mandapati H, Nagula A. Evolution of quality assurance in pharmaceutical industry. World J Biol Pharm Health Sci. 2024;20(2):656–661. doi:10.30574/wjbphs.2024.20.2.0937. Disponible en: https://wjbphs.com/sites/default/files/WJBPHS-2024-0937.pdf

(6) Sawant A, Bhosale A, Kamble T, Chougule N. Investigating an out of specifications results – the most challenging function in pharmaceutical industries. Int J Pharm Sci. 2024;2(11):711–725. doi:10.5281/zenodo.14170457. Disponible en: https://zenodo.org/records/14170457

(7) Ministerio de Salud (Perú), Dirección General de Personal de la Salud, Dirección de Planificación de Personal de la Salud. Perfil de competencias esenciales que orientan la formación de los profesionales de la salud. Segunda fase: Químico(a) Farmacéutico(a), Psicólogo(a), Nutricionista y Cirujano(a) Dentista peruano(a). Lima: Ministerio de Salud; 2022 Nov. Serie Bibliográfica Recursos Humanos en Salud N° 32. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/3994071-documento-tecnico-perfil-de-competencias-esenciales-que-orientan-la-formacion-de-los-profesionales-de-la-salud-segunda-fase

(8) Cano Molano JS, Palacios Abril LA, Torres Herrera EP. Guía metodológica para la identificación de costos de calidad en la industria farmacéutica colombiana [tesis de especialización]. Bogotá D.C.: Universidad El Bosque; 2022. Disponible en: https://repositorio.unbosque.edu.co/server/api/core/bitstreams/ea072ea5-a25e-4cba-a996-61a6306a469c/content

(9) European Medicines Agency (EMA). Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions [Internet]. London: EMA; 2014 [citado 20 de mayo del 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-and-data-be-provided-regulatory-submissions-revision-1_en.pdf

(10) U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21, Part 211 – Current Good Manufacturing Practice for Finished

Pharmaceuticals [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; [citado 20 de mayo del 2025]. Disponible en: https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211?toc=1

(11) Ministerio de Salud (MINSA). Decreto Supremo N.º 021-2018-SA que aprueba el Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos y afines [Internet]. Lima: DIGEMID; 2018 [citado 20 de mayo 2025]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2018/decreto-supremo-n-021-2018-sa/

(12) U.S. Food and Drug Administration (FDA). Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production – Level 2 Revision [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; [citado 20 mayo 2025]. Disponible en: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigating-out-specification-oos-test-results-pharmaceutical-production-level-2-revision

(13) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Out of Specification Guidance [Internet]. Londres: MHRA; 2018 [citado 20 de mayo 2025]. Disponible en: https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2018/03/02/out-of-specification-guidance

(14) López Niño D. El hexágono de la investigación [Internet]. Bogotá: Ediciones Universidad de América; 2015 Oct [citado 25 de mayo del 2025]. Recuperado a partir de: https://repository.uamerica.edu.co/server/api/core/bitstreams/9a6ab34d-916f-4e73-b33f-501aa5842ded/content

(15) Valle EGY. Metodología de la investigación [Internet]. 2009 [citado 2025 May 31]. Disponible en: https://es.slideshare.net/usmac2005/metodologa-de-la-investigacin-proyecto-de-grado-12506310

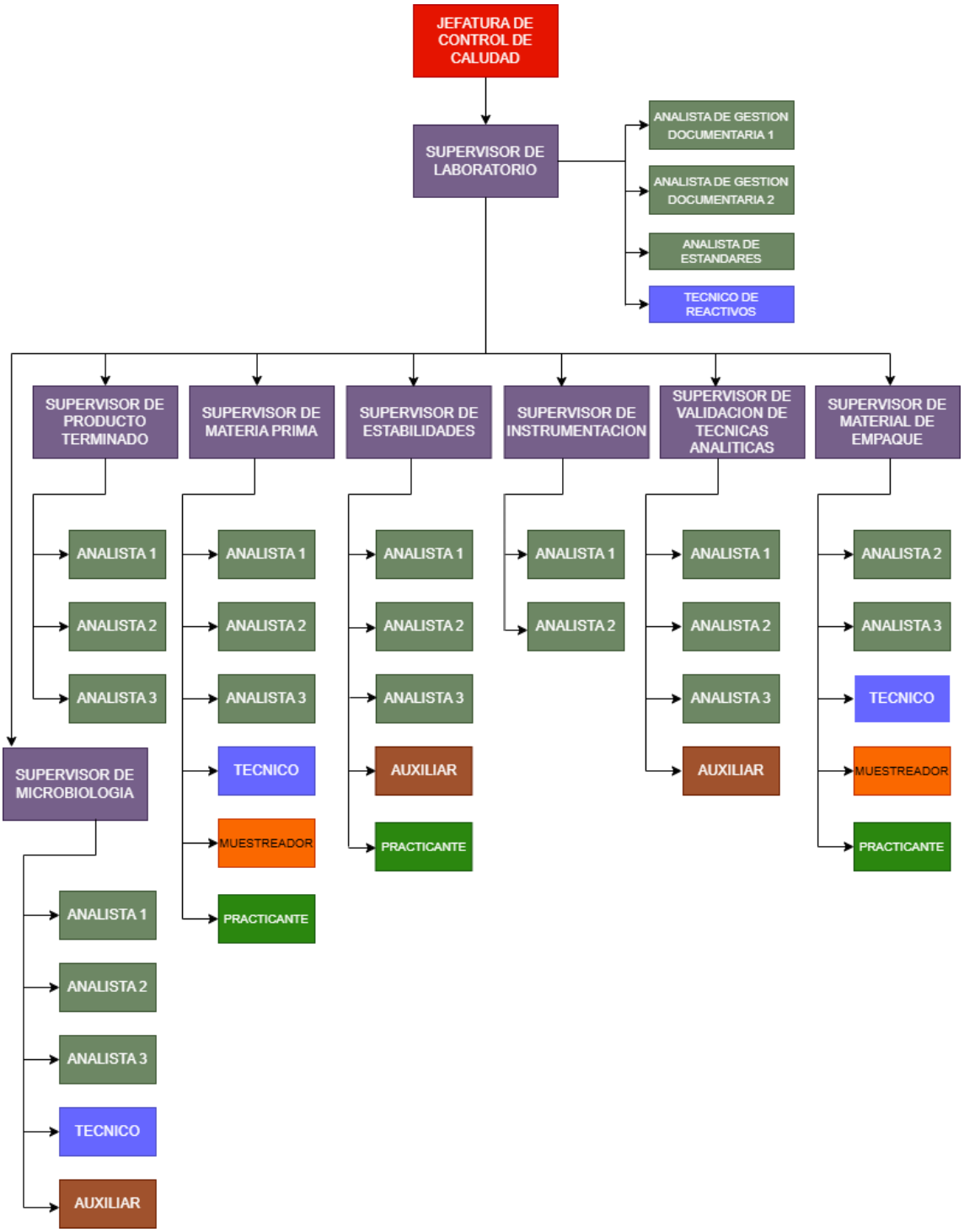
(16) Campos G, Lule N. La observación, un método para el estudio de la realidad. Xihmai. 2012;7(13):45–60. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3979972

7 ANEXOS

INDICE DE ANEXOS

Anexo A. Organigrama del laboratorio de control de calidad……..69
Anexo B. Formato de desviación de análisis de laboratorio……70
Anexo C. Formato de lista de investigación ……..71
Anexo D. Formato de verificación ……...72
Anexo E. Calificación de gravedad……..75
Anexo F. Calificación de ocurrencia……76
Anexo G. Calificación de detectabilidad……77
Anexo H. Objetivos educacionales……78
Anexo F. Perfil del egresado (competencias) ……80

Anexo A. Organigrama del laboratorio de control de calidad



Anexo B. Formato de desviación de análisis de laboratorio

LOGO	CONTROL DE CALIDAD LISTA DE VERIFICACION

Nº DL:.....

☐ Mano de obra ☐ Método ☐ Materiales ☐ Equipo ☐ Ambiente

1.- DATOS

MATERIA PRIMA / PRODUCTO TERMINADO: .....

LOTE: ..... Nº DE ANÀLISIS: .....

ENSAYO: ..... TÈCNICA ANALÌTICA: .....

HALLAZGO: .....

.....

REPORTADO POR: ..... FECHA: .....

2 .- DESCRIPCION DE LA DESVIACIÒN

¿Què sucediò? ¿Còmo sucedió?

Aplica Reanàlisis ☐ SÍ ☐ NO

¿Cuàl fue la accion correctiva?

¿Cuàl es la accion preventiva?

NO APLICA: OOS,OOT,OOE ☐

Observaciones:

RESPONSABLE DE LA INVESTIGACIÒN:		Fecha:	
VERIFICADO POR:		Fecha:	
APROBADO POR:		Fecha:	

Leyenda:

DL: Desviacion de laboratorio

OOS: Fuera de especificación / **OOT:** Fuera de Tendencia / **OOE:** Fuera de expectativa

Fuente: Elaboración Propia

Anexo C. Formato de lista de investigación

LOGO	CONTROL DE CALIDAD LISTA DE INVESTIGACION DE RESULTADOS DE LABORATORIO

N° IL	TIPO DE IL	FECHA DE EMISION	SECCION	PRODUCTO TERMINADO / MATERIA PRIMA	LOTE / N° INGRESO	ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	HALLAZGO	ERROR ATRIBUIDO A	CAUSA RAIZ	SE GENERA NC/AC/AP	FECHA DE APROBACION DE IL

LEYENDA:
IL= Investigacion de laboratorio **NC=** No Conformidad **AC=** Accion Correctiva **AP=** Accion Preventiva
TIPO DE IL = OOS: Fuera de especificación / **OOT:** Fuera de Tendencia / **OOE:** Fuera de expectativa / **ERR:** Error analitico
SECCIÓN = PT: Producto Terminado / **MP:** Materia Prima / **EST:** Estabilidades / **VT:** Validacion de Tecnicas / **INS:** Instrumentacion / **MB:** Microbiología

Fuente: Elaboración Propia

Anexo D. Formato de verificación

LOGO	CONTROL DE CALIDAD LISTA DE VERIFICACION

Personal evaluado :	**Evaluador :**
Producto / Insumo :	**Seccion :**
Lote / N° de Analisis :	**Fecha :**

		PUNTAJE MAXIMO	PUNTAJE OBTENIDO
1	**IMPLEMENTOS DE SEGURIDAD**	2	
	Se encuentra completamente uniformado		
	Utiliza guantes apropiados durante el analisis		
	Utiliza mascarilla apropiada para el analisis		
	Utiliza lentes de seguridad		
	Utiliza protector de oidos		
	Obeservaciones :		
2	**VERIFICACION DE LA TECNICA ANALITICA**	3	
	Ejecuta sus analisis con tecnica analitica		
	Analiza con tecnica analitica vigente		
	El codigo registrado en el reporte de analisis corresponde al de la tecnica analitica		
	El codigo del proyecto cromatografico corresponde al de la tecnica analitica		
	La tecnica analitica cuenta con protocolo de validacion o verificacion		
	El codigo del proyecto cromatografico corresponde al del protocolo de validacion o verificacion		
	Observaciones:		
3	**VERIFICACION DE REACTIVOS**	2	
	Utiliza reactivos vigentes		
	En el reporte analitico registra los lotes de los reactivos utilizados		
	Los reactivos preparados se encuentran debidamente etiquetados		
	Cuenta con registro de preparacion de soluciones volumetricas		
	Cuenta con registro de preparacion de soluciones reactivo		
	Las soluciones preparadas para HPLC se encuentran vigentes		
	Las soluciones preparadas para HPLC se encuentran etiquetadas correctamente		
	Observaciones:		

Fuente: Elaboración propia

Anexo D. Formato de verificación (continuación)

		PUNTAJE MAXIMO	PUNTAJE OBTENIDO
4	**VERIFICACION DE MATERIALES DE VIDRIO**	1	
	Materiales de vidrio correctamente codificados		
	Materiales de vidrio se encuentran en buen estado		
	Materiales de vidrio con verificacion vigente		
	Materiales de vidrio en condiciones optimas de limpieza		
	Observaciones:		
5	**EQUIPOS**	3	
	Limpia los equipos antes de utilizarlos		
	Verifica las condiciones ambientales del area antes de su uso		
	Verifica si el equipo se encuentra calificado, calibrado y/o con verificacion vigente		
	Conoce el manejo correcto del equipo		
	Se registra de forma inmediata en el formato de uso de equipos y de equipos de cromatografia		
	Se realizó un lavado integral del sistema del equipo de HPLC		
	Registra los equipos utilizados en el reporte analitico		
	Observaciones:		
6	**ESTANDARES Y/O SUSTANCIAS DE REFERENCIA**	2	
	Estandares primarios cuentan con certificado de analisis y hoja de seguridad		
	Material de referencia cuenta con certificado analitico y hoja de seguridad		
	Los estandares secundarios cuentan con protocolo analitico		
	Los estandares se encuentran vigentes		
	Se registra en el formato de apertura de estandares		
	Se registra en el formato de uso de estandares		
	Registra la informacion de los estandares en uso en el reporte analitico		
	Observaciones:		
7	**COLUMNAS CROMATOGRÀFICAS**	1	
	La columna cromatogràfica cuenta con protocolo de desempeño		
	Se registra en el formato de uso de columnas cromatogràficas		
	Realizò el lavado de la columna cromatogràfica al tèrmino de la corrida		
	Observaciones:		

Fuente: Elaboración propia

Anexo D. Formato de verificación (continuación)

		PUNTAJE MAXIMO	PUNTAJE OBTENIDO
8	ANÀLISIS	3	
	El area de trabajo està ordenada y limpia		
	Los materiales de trabajo estan identificados		
	Los enrases en los materiales volumetricos son exactos		
	Los materiales son trasladados con cuidado		
	Realiza los càlculos acorde a lo solicitado en la tècnica y/o instructivo		
	Realiza la verificaciòn de los factores acorde a lo solicitado en la tècnica y/o instructivo		
	Observaciones:		

9	ELABORACION DEL REPORTE ANALÌTICO Y/O REPROCESAMIENTO DATA CROMATOGRÀFICA	3	
	Utiliza el formato vigente		
	Registra codigo de columna, equipo y precision en el formato vigente		
	Realiza una correcta integracion		
	La escritura es legible y clara		
	Los datos ingresados originales y trasvasados son los correctos		
	Los factores de dilucion son los correctos acorde a la tècnica analitica		
	Los factores de dilucion son los correctos de acuerdo al paràmetro desarrollado		
	El uso de unidades es acorde al expresado en las especificaciones		
	Los calculos son correctos		
	Observaciones:		

NOTA

ANALISTA	SUPERVISOR	JEFE DE CONTROL DE CALIDAD
Fecha:	Fecha:	Fecha:

Fuente: Elaboración propia

Anexo E. Calificación de la Severidad

CRITERIO DE GRAVEDAD O SEVERIDAD

GRAVEDAD	CRITERIO	VALOR
Muy Baja (imperceptible)	Fallo de pequeña importancia que puede originar un efecto real (desviación) sobre el proceso.	**1**
Baja (poco perceptible)	El tipo de fallo origina una ligera desviacion, que puede afectar al producto final, pero facilmente subsanable .	**2 - 3**
Moderada	El fallo afecta la calidad del producto y produce un disgusto e insatisfaccion en el cliente	**4 -6**
Alta	El fallo puede ser critico afectando la calidad del producto y puede afectar la seguridad del paciente	**7 - 8**
Muy Alta	Modalidad de fallo potencial muy critico que afecta el funcionamiento de seguridad del producto o proceso e involucra el incumplimiento de normas reglamentarias.	**9 -10**

Anexo F. Calificación de la Ocurrencia

CRITERIO DE OCURRENCIA O FRECUENCIA

FRECUENCIA	CRITERIO	VALOR
Muy Baja (improbable)	Ningun caso se asocia a procesos casi identicos, no se ha dado en el pasado, pero puede ocurrir	1
Baja	Fallos aislados en procesos similares o casi identicos. Es esperable que suceda en el proceso , aunque de manera poco probable	2 - 3
Moderada	Fallo que aparece ocasionalmente en procesos similares. Probablemente aparecerà algunas veces en la vida del sistema	4 -6
Alta	El fallo se ha presentado con cierta frecuencia en el pasado en procesos similares o previos procesos que han fallado	7 - 8
Muy Alta	Fallo casi inevitable. Es seguro que el fallo se producira frecuentemente	9 -10

Anexo G. Calificación de la Detectabilidad

CRITERIO DE DETECTABILIDAD

DETECTABILIDAD	CRITERIO	VALOR
Muy Alta	El defecto es obvio. Resulta muy improbable que no sea detectado por los controles existentes.	1
Alta	El defecto, aunque es obvio y facilmente detectable, podria en alguna ocasion escapar a un primer control, aunque seria detectado con toda seguridad a posterior	2 - 3
Mediana	El defesto es detectable y posiblemente no llegue al cliente. Posiblemente se detecte en los ultimos estadios de produccion	4 -6
Baja	El defecto es de tal naturaleza que resulta dificil detectarlo con los procedimientos establecidos hasta el momento.	7 - 8
Indetectable	El defecto no puede detectarse.	9 -10

ANEXO H. Objetivos educacionales de la carrera´

OE1 ASISTENCIAL: Promueve el uso adecuado de productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios, recursos y productos naturales, alimentos y el manejo de tóxicos para la mejora de la calidad de vida de las personas, la familia y la comunidad; proponiendo, dirigiendo y ejecutando planes y programas de prevención de la enfermedad y promoción de la salud, en el marco de las normas vigentes, en coordinación con otros profesionales y considerando criterios de calidad, eficacia, eficiencia, seguridad y costo beneficio.

OE2 ANÁLISIS: Desarrolla procesos analíticos relacionados con productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios, recursos naturales, alimentos, productos naturales, tóxicos y muestras biológicas, para asegurar su calidad y contribuir al diagnóstico y tratamiento de problemas de la salud; interpretando los resultados con rigurosidad científica y de acuerdo con las normas vigentes.

OE3 INDUSTRIAL: Desarrolla los procesos de diseño y elaboración de productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios, recursos y productos naturales y alimentos para la mejora de la calidad de vida de los usuarios; considerando criterios de calidad, eficacia, seguridad, funcionalidad, las normas vigentes, gestión de la calidad y proponiendo mejoras o innovaciones en el diseño, formulación o los procesos productivos.

OE4 ADMINISTRATIVA: Administra el diseño, funcionamiento y desarrollo de organizaciones que prestan servicios de salud o que producen bienes, con el propósito de asegurar la calidad, el acceso y el uso adecuado de los mismos; con eficacia y eficiencia, en el marco del sistema de salud, su objeto social (público, privado) y considerando las normas vigentes.

OE5 INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN: Desarrolla investigación básica y aplicada e innovación científica y tecnológica de procesos y productos farmacéuticos,

dispositivos médicos, productos sanitarios, recursos y productos naturales, alimentos y tóxicos para aportar al desarrollo de la sociedad; respetando las normas vigentes, los derechos de las personas, la propiedad intelectual, la protección de la salud y del medio ambiente y en coherencia con la política nacional.

OE6 REGULATORIA: Gestiona la formulación y aplicación de normas relacionadas con el registro, promoción, publicidad, comercialización, acceso, uso, control, vigilancia, entre otros, de productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios, recursos naturales, alimentos y tóxicos; considerando las buenas prácticas nacionales e internacionales y priorizando la mejora de la calidad de vida de las personas y el desarrollo de un medioambiente sostenible.

OE7 DOCENCIA: Realiza docencia en la educación superior para contribuir a la formación integral y desarrollo de las personas; aplicando enfoques educativos y estrategias metodológicas pertinentes, utilizando las tecnologías de la información y la comunicación y propiciando la investigación formativa.

OE8 ASESORÍA Y CONSULTORÍA: Resuelve consultas relacionadas a productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios, alimentos, recursos naturales, tóxicos, procesos analíticos y otros temas de su competencia para contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas y a la protección de la salud y del medioambiente; con rigurosidad científica, responsabilidad, ética y considerando las normas vigentes.

ANEXO I. Perfil del egresado (Competencias)

COMPETENCIAS GENÉRICAS

Ética y ciudadanía

Desempeña su profesión con ética y ciudadanía; comprometido con la paz, el medio ambiente, la equidad de género, la defensa de los derechos humanos y los valores democráticos, en el ámbito local, nacional y mundial.

Pensamiento crítico y resolución de problemas

Resuelve problemas a partir del análisis de situaciones y toma decisiones con responsabilidad, sentido crítico y autocrítico.

Trabajo en equipo

Trabaja en equipo con una perspectiva transdisciplinaria para comprender y transformar la realidad compleja.

Comunicación

Gestiona la información y la difusión de conocimientos de su campo profesional, a través de la comunicación oral y escrita, ejerciendo el derecho de libertad de pensamiento con responsabilidad.

COMPETENCIAS ESPECÍFICAS

Asistencial

Evalúa las características y propiedades de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios, recursos y productos naturales, alimentos y el manejo de tóxicos, para promover su uso adecuado, en beneficio de la mejora de la calidad de vida de las personas; considerando criterios de calidad, eficacia, seguridad y costo beneficio.

Procesos analíticos

Aplica técnicas y metodologías analíticas relacionadas con productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios, alimentos, productos naturales, tóxicos y muestras biológicas para asegurar su calidad y contribuir al diagnóstico y tratamiento de problemas de la salud; con rigurosidad científica y de acuerdo con las normas vigentes.

Elaboración de productos

Aplica procesos tecnológicos para el diseño y elaboración de productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios, productos naturales y alimentos para la mejora de la calidad de vida de los usuarios; seleccionando las materias primas, las operaciones y procesos tecnológicos; considerando las buenas prácticas de manufactura, criterios de calidad y las normas vigentes.

Administrativa

Elabora proyectos para el diseño, funcionamiento y desarrollo de organizaciones que prestan servicios de salud, que producen bienes (productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios, alimentos, entre otros) y vinculadas a estas, con el propósito de asegurar la calidad, el acceso y el uso adecuado de los mismos, generar valor para el usuario y rentabilidad (económica o social); en el marco del sistema de salud, su objeto social (público, privado) y considerando las normas vigentes.

Investigación

Publica los resultados de un proyecto de investigación científica (básica y aplicada en el campo de la salud), desarrollo tecnológico o innovación tecnológica de procesos y productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios, productos naturales y alimentos para la generación de conocimientos que aporten al desarrollo de la sociedad; respetando las normas vigentes, los derechos de las personas, la propiedad intelectual, la protección del medio ambiente y en coherencia con la política nacional.