Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Determinación de las causas principales de no conformidades por incumplimiento de las BPM de parte de los Laboratorios Farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022

TRABAJO ACADÉMICO

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Industria Farmacéutica

AUTOR

Julio César BAUTISTA COLOS

ASESOR

Gustavo Vladimir BRAVO ORELLANA

Lima - Perú

2023



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

Bautista J. Determinación de las causas principales de no conformidades por incumplimiento de las BPM de parte de los Laboratorios Farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022 [Trabajo académico de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Julio César Bautista Colos
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	42274957
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0005-2864-3934
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Gustavo Vladimir Bravo Orellana
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10541754
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-2227-3213
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Félix Veliz, Luis Miguel Visitación
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07371298
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Ana María Virginia Chávez Fernández de Amaranto
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07514130
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Inostroza Ruiz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	18089817
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Oscar Herrera Calderón
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	44789288
Datos de investigación	
Línea de investigación	A.1.3.1. Salud Pública
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Centro poblado: Ciudad Universitaria Dirección: Calle Germán Amézaga Latitud: -12.055968931903386 Longitud: -77.08450887336188
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Agosto 2023 - noviembre 2023
URL de disciplinas OCDE	Salud pública, Salud ambiental http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.05 Políticas de salud, Servicios de salud http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.02

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Siendo las **19:00 hrs. del 24 de noviembre de 2023** se reunieron en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de Trabajo Académico, presidido por el Dr. Félix Veliz, Luis Miguel Visitación e integrado por los siguientes miembros: Dra. Ana María Virginia Chávez Fernández de Amaranto, Dr. Luis Alberto Inostroza Ruiz y el Dr. Oscar Herrera Calderón, para la sustentación oral y pública del trabajo Académico intitulada: **Determinación de las causas principales de no conformidades por incumplimiento de las BPM de parte de los Laboratorios Farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022,** presentado por el **Q.F. Julio César Bautista Colos.**

Acto seguido se procedió a la exposición del trabajo Académico, con el fin de optar al Título de la **Segunda Especialidad Profesional en Industria Farmacéutica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

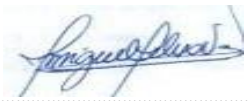
A continuación, el Jurado de Trabajo Académico procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

Dieciséis (16) Bueno

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue el **Q.F. Julio César Bautista Colos,** el Título de **Segunda Especialidad Profesional en Industria Farmacéutica.**

Siendo las 19:30 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 19:30 hrs. del 24 de noviembre de 2023.



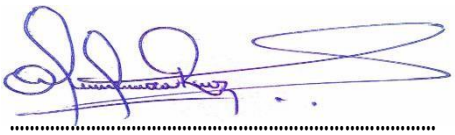
……

Dr. Félix Veliz, Luis Miguel Visitación (P.P, T.C.)
Presidente



……

Dra. Ana María Virginia Chávez Fernández (P. Asoc., D,E.)
Miembro



……

Dr. Luis Alberto Inostroza Ruiz (P. Asoc, T.P.)
Miembro



……

Dr. Oscar Herrera Calderón (P. Asoc., T.C.)
Miembro

Observaciones:……

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Mg. Gustavo Vladimir Bravo Orellana en mi condición de asesor acreditado con Dictamen N°00111-FFB-UPG-2023 del trabajo académico, cuyo título es: **Determinación de las causas principales de no conformidades por incumplimiento de las BPM de parte de los Laboratorios Farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022,** presentado por el Q.F. **Julio Cesar Bautista Colos** para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Industria Farmacéutica 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 el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **12%** de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuarcon 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 grado correspondiente.

Firma de la Asesor

DNI: 10541754

Mg. Gustavo Vladimir Bravo Orellana



ÍNDICE GENERAL

RESUMEN **4**
ABSTRACT **5**
ÍNDICE DE TABLAS **6**
ÍNDICE DE FIGURAS **7**
SIGLAS Y ABREVIATURAS 8
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN **9**
1.1 Objetivos 10
1.1.1. Objetivo general 10
1.1.2. Objetivos específicos 10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO **11**
2.1 Antecedentes de la investigación 11
2.2 Bases teóricas 13
2.2.1. Industria farmacéutica 14
2.2.2 Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) 14
2.2.3. Normativa nacional 15
2.2.3.1 Ley N° 29459 - Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios 15
2.2.3.2 Decreto Supremo 014-2011-SA y sus modificatorias - Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos 16
2.2.3.3 Decreto Supremo 016-2011-SA y sus modificatorias - Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios 16
2.2.4 Buenas Prácticas de Manufactura 17
2.2.5 Manual BPM 17
2.2.6 No conformidad 17
2.2.7 Diagrama de Ishikawa 18
2.3 Glosario de términos 18
CAPÍTULO II: METODOLOGÍA **20**
3.1 Tipo de investigación 20
3.2 Consideraciones éticas 20

3.3 Diseño metodológico 20
3.4 Unidad de análisis 20
3.5 Población de estudio 20
3.6 Tamaño de muestra 21
3.7 Criterios de selección de muestra 21
3.7.1. Criterios de inclusión 21
3.7.2. Criterios de exclusión 21
3.8 Técnicas de recolección de datos 21
3.8.1. Materiales digitales 21
3.8.2. Equipos de trabajo 21
3.8.3. Procedimiento de la recolección de los datos 22
3.8.4 Recolección de los datos 22
3.9 Procesamiento de la información 23
CAPÍTULO IV: RESULTADOS 24
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN 51
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES 53
CAPÍTULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 54
CAPÍTULO VIII: ANEXOS 57

RESUMEN

Las normas de calidad farmacéutica establecen que debe examinarse toda no conformidad que pueda repercutir directa o indirectamente en la eficacia o la calidad del medicamento; El objetivo principal del estudio es identificar las principales razones por las que los laboratorios farmacéuticos que la ANM inspeccionó y sancionó entre 2018 y 2022 no siguieron las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), según normativa sanitaria peruana vigente; el diseño del estudio es observacional de corte prospectivo transversal, se tomó como muestra de las resoluciones directorales de sanción- DICER a 10 laboratorios farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018 – 2022; se identificaron las no conformidades que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados, las causas principales de las no conformidades se identificaron mediante el diagrama de Ishikawa. Además, se empleó el enfoque de las seis "M", comúnmente conocido como Matriz de Priorización, para garantizar la eficacia del diagrama; concluyendo en la determinación de las causas principales (causa raíz) que originaron las no conformidades, que conllevaron al incumplimiento de las BPM; se realizó la clasificación de las no conformidades según los criterios basados en el riesgo obteniéndose como resultado (menor 3%, mayor 63% y crítico32%) así mismo, se realizó una comparación de las secciones/capítulos del manual de BPM que presentaron mayor incidencia de no conformidades, siendo esta, la sección de productos estériles.

Palabras claves: No conformidad, Buenas Prácticas de Manufactura, inspección, sanción

ABSTRACT

The pharmaceutical quality standards establish that any nonconformity that may directly or indirectly impact the efficacy or quality of the drug must be examined; The main objective of the study is to identify the main reasons why the pharmaceutical laboratories that the ANM inspected and sanctioned between 2018 and 2022 did not follow the Good Manufacturing Practices (GMP), according to Peruvian health regulations in force; the design of the study is observational of cross-sectional prospective cut, 10 pharmaceutical laboratories inspected and sanctioned by the ANM in the period 2018 - 2022 were taken as a sample of the Directorial Resolutions of sanction- DICER; the nonconformities presented by the inspected pharmaceutical laboratories were identified, the main causes of the nonconformities were identified using the Ishikawa diagram, in addition, the six "M" approach, commonly known as the Prioritization Matrix, was used to ensure the effectiveness of the diagram. In addition, the six "M" approach, commonly known as the Prioritization Matrix, was used to ensure the effectiveness of the diagram; concluding in the determination of the main causes (root cause) that originated the nonconformities, which led to noncompliance with the GMP; the classification of nonconformities was made according to the criteria based on risk, obtaining as a result (minor 3%, major 63% and critical 32%) and a comparison was made of the sections/chapters of the GMP Manual that presented the highest incidence of nonconformities, this being the section of sterile products.

Keywords: non-conformity, Good Manufacturing Practices, inspection, sanction

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.0. Laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el año 2018-2022, que fueron sancionados en el año 2021 - 2022, se identificó las no conformidades de cada laboratorio y se determinó la causa raíz de dicha no conformidad, utilizando el diagrama de Ishikawa. 24

Tabla 2.0. Relación de las secciones o capítulos del manual de BPM con la cantidad de incidencias que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el periodo 2018-2022, las mismas que originaron no conformidades. 48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de los productos según Ley N° 29459..... 16
Figura 2. Relación de las secciones/capítulos del manual de BPM con la cantidad de incidencias que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el periodo 2018-2022, las mismas que originaron no conformidades. 49
Figura 3. Clasificación de no conformidades que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el periodo 2018-2022, sancionados en el 2021-2022, de acuerdo con el riesgo (crítico, mayor, menor e informativo). 49
Figura 4. Clasificación porcentual de no conformidades que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el periodo 2018-2022, sancionados en el 2021-2022, de acuerdo al riesgo (crítico, mayor, menor e informativo). 50

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ADIFAN	: Asociación de Industrias Farmacéuticas Nacionales.
DIGEMID	: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.
BPM	: Buenas Prácticas de Manufactura.
INVIMA	: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MINSA	: Ministerio de Salud.
ANM	: Autoridad Nacional del Medicamento
NC	: No conformidad
AC/AP	: Acción correctiva/Acción preventiva
DICER	: Dirección de Inspección y Certificación
D.S.	: Decreto Supremo
R.M	: Resolución Ministerial
R.D.	: Resolución Directoral
OMS	: Organización Mundial de la Salud
POE	: Procedimiento Operativo Estándar

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica viene realizando nuevas aplicaciones para el uso del procesamiento continuo para la fabricación de nuevas terapias actualmente en desarrollo. Los organismos reguladores han apoyado este cambio, impulsado por el abaratamiento de los costos, la aceleración de los plazos de desarrollo, la facilidad de acceso a nuevos productos químicos, el aumento de la seguridad y la mejora del control de calidad de los productos [(1)] . En el Perú, el mercado farmacéutico es muy competitivo. Alberga más de 200 laboratorios nacionales e internacionales [(2)]. Los laboratorios farmacéuticos para desarrollar actividades de fabricación, importación, almacenamiento, distribución de productos farmacéuticos, deben de estar certificados en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) [(3)], estas son un conjunto de directrices que garantizan que los productos farmacéuticos se produzcan y gestionen regularmente de acuerdo con unas normas de calidad adecuadas para su uso previsto y en consonancia con los requisitos previos necesarios para su comercialización [(4)]. Las BPM en la industria farmacéutica dirigen la gestión técnica de los laboratorios, tomando en cuenta el conjunto de normas que cada laboratorio debe poner en práctica. Esto, con la finalidad de asegurar la calidad de los productos y medicamentos, así como su seguridad [(5)].

La Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) o ANM en Perú, es un organismo técnico y regulador que actúa como órgano de línea del Ministerio de Sanidad. Su principal objetivo es garantizar que todo el mundo tenga acceso a medicamentos de alta calidad, seguros y eficaces, para ello propone y evalúa las políticas en materia de productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios y establecimientos farmacéuticos [(6)]. La Dirección de Inspección y Certificación (DICER) de la DIGEMID, es la encargada de realizar actividades de fiscalización, control y vigilancia de establecimientos farmacéuticos, dentro de estos se encuentran los laboratorios farmacéuticos [(7)]. Durante las inspecciones realizadas por la autoridad sanitaria en los establecimientos que requieren de la certificación en Buenas Prácticas de Manufactura farmacéutica, generalmente, se detectan desviaciones que no dan cumplimiento a la normatividad sanitaria vigente o al sistema de calidad de la organización; por tal razón, dichas “no conformidades” son informadas y descritas en las respectivas actas de inspección [(8)].

En el presente trabajo queremos determinar las causas principales de las no conformidades que conllevaron al incumplimiento de las BPM por parte de los laboratorios farmacéuticos que fueron inspeccionados y sancionados por la ANM (DIGEMID) en el periodo 2018-2022, con el fin de que sirva como material de consulta para fortalecer el sistema de aseguramiento de la calidad de estos establecimientos farmacéuticos.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo general

- Determinar las causas principales que originaron las no conformidades que conllevaron al incumplimiento de las BPM por parte de los laboratorios farmacéuticos que fueron inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022.

1.1.2 Objetivos específicos

1. Identificar las no conformidades que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022 y establecer una relación con las secciones/capítulos del manual en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) que incumplieron.
2. Realizar una comparación de las secciones /capítulos del manual en BPM que presentaron mayor incidencia de incumplimiento por parte de los laboratorios farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022, e identificar que secciones/capítulos del manual en BPM es la que más incumplieron los laboratorios farmacéuticos.
3. Realizar una clasificación de acuerdo a los criterios basados en el riesgo (menor, mayor y crítico) de las no conformidades que conllevaron al incumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) a los laboratorios farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Antón AP. [9], en el excellence blog: ¿cómo garantizar la seguridad y calidad de los medicamentos en la industria farmacéutica mediante las no conformidades y CAPA?, enfatiza la importancia de la gestión de no conformidades y la incorporación en el sistema de calidad farmacéutica (SCF); para ello describe que los principales organismos de inspección de la industria farmacéutica imponen normas estrictas. Las normas de calidad farmacéutica obligan a examinar cualquier no conformidad que pueda comprometer la calidad o la eficacia del medicamento y poner en peligro la seguridad del usuario; en consecuencia, mediante la integración del sistema CAPA y la gestión de no conformidades, el sector farmacéutico mejora su sistema de calidad farmacéutica (SCF). Juntos, estos sistemas pueden detectar, evaluar y corregir errores, así como establecer medidas preventivas para garantizar la seguridad de los medicamentos y el cumplimiento de la normativa.

Guliaev I. [10], en el análisis de las tendencias de no conformidades con las normas GMP identificadas durante las inspecciones de los fabricantes extranjeros durante las inspecciones rusas realizadas por el Instituto Federal Estatal «Instituto Estatal de Medicamentos y Buenas Prácticas», años 2017-2019, desarrollado en Moscú - Rusia en nov -2019; señala que los incumplimientos hallados en inspecciones GMP o a través de auditorías, son indicadores de la realidad de un establecimiento, destacando los principales problemas relacionados con la producción farmacéutica; analizando las no conformidades y las tendencias en el porcentaje de no conformidades detectadas permiten identificar los aspectos "más débiles" que necesitan un cuidado especial. Así mismo el estudio refleja las tendencias positivas relacionadas con la reducción del porcentaje de no conformidades de los capítulos 3 (locales y equipos), capítulo 5 (producción), capítulo 6 (control de calidad), capítulo 7 (actividades subcontratadas) y anexo 19 (muestras de referencia y retención), probablemente esto se deba a que los fabricantes están modernizando gradualmente sus equipos, aumentando la automatización de la producción y, por supuesto, poniendo más énfasis en estas áreas; sin embargo el estudio también refleja un aumento en la proporción de no conformidades, en el capítulo 1 (sistema de calidad farmacéutica), el anexo 1 (fabricación de medicamentos estériles), el anexo 8

(toma de muestras de materiales de partida y de almacenamiento), el anexo 11 (sistemas informatizados), el anexo 15 (cualificación y validación); una parte considerable (aproximadamente el 50%) del capítulo 1 (sistema de calidad farmacéutico), está relacionada con no conformidades de registro del dosier. Muchas de las no conformidades encontradas están directamente relacionadas con las no conformidades encontradas en otros capítulos de GMP (capítulos 2 -personal y 4-documentación), están también relacionados con el capítulo 1 (sistema de calidad farmacéutica) de la empresa [(10)] .

Martínez Flores E. [(11)], señala en el correcto enfoque del control de cambios, sistemas de gestión del riesgo y no conformidades desarrollado en España, para Farmaindustrial, el 20/11/2020, que en el sector farmacéutico se discuten las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) y su cumplimiento porque implican un sistema de gestión de calidad (SGC) que ha sido adecuadamente establecido, implementado y que continuamente demuestra ser confiable, adecuado, apropiado y efectivo; por consiguiente, la seguridad calidad y eficacia son imposibles, si no se puede demostrar objetivamente el cumplimiento de las BPM y el SGC pertinentes, dentro de ellos hay 3 sistemas que son fundamentales para lograr los objetivos técnicos y regulatorios; esto refiere al control de cambios (CC), sistema de gestión del riesgo (SGR) y no conformidades (NC) o desviaciones [(11)].

Además, sostiene que utilizar un enfoque basado en el riesgo para categorizar las no conformidades es muy beneficioso. Esto no significa que se confunda riesgo con no conformidad; significa que además de considerar su impacto o gravedad, las no conformidades también deben clasificarse en función de la frecuencia con la que han ocurrido durante un período de tiempo específico. El alcance del programa de acciones inmediatas (también conocidas como acciones correctoras), acciones correctivas y acciones preventivas (también conocidas como CAPA), junto con la investigación de la causa principal. [(11)].

En conclusión, los tres sistemas son esenciales y vitales para un sistema de gestión de la calidad, por lo que nunca debe haber confusión sobre su propósito o uso. Se pueden lograr reducciones en las no conformidades mediante una gestión eficaz de los incumplimientos que se presenten y del CAPA, esto permitirá la asignación de recursos hacia mejoras (control de cambios) y gestión de riesgos [(11)].

De la Fuente Grimaldo R. [12], el capítulo 6, del libro "Las Buenas Prácticas de Fabricación en la Industria Farmacéutica", publicado en la ciudad de México, México 2020, trata de la resolución de las no conformidades y control de cambio, en la que el autor afirmaba que la gravedad de una no-conformidad puede tener como consecuencia "detener la línea". Para ello las no-conformidades tienen que ser evaluadas para determinar en qué nivel se encuentran: nivel 1 menor, nivel 2 mayor o nivel 3 crítica. Se debe evaluar la repetibilidad o reincidencia. A si mismo afirmaba que la causa raíz es tan obvia que no requiere mayor investigación, sobre todo en las no-conformidades nivel 1. Para los niveles 2 y 3, la detección de las causas raíz es fundamental para determinar las acciones correctivas/preventivas apropiadas [12].

En el año 2022 el grupo técnico de medicamentos de la dirección de medicamentos y productos biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) [8], elaboró la guía para la clasificación de no conformidades en inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), que es de alcance para todo establecimiento que realice actividades y/o procesos relacionados con la fabricación y/o acondicionamiento de medicamentos, incluyendo cualquier proceso unitario requerido para la obtención del producto terminado; con el fin de establecer las bases para la clasificación según un análisis de riesgo de los incumplimientos en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para productos farmacéuticos [8].

En la sección XIV del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos, aprobado con D.S. Nº 021-2018-SA, la cual trata de las correcciones, acciones correctivas y preventivas que deben de adoptar los laboratorios farmacéuticos, para ello indican que para cada no conformidad descubierta durante las auditorías calidad e inspecciones, se debe crear un programa de correcciones, acciones correctivas y acciones preventivas; así mismo para fin de prevenir futuras no conformidades, el fabricante debe hacer ajustes (correcciones) para eliminar futuras no conformidades, o controlar su causa. Estos ajustes deben ser adecuados dada la gravedad de las no conformidades descubiertas [4].

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Industria farmacéutica

La fabricación, preparación y comercialización de productos químicos medicinales con el fin de tratar o prevenir enfermedades es competencia de la industria farmacéutica [13].

La industria farmacéutica viene realizando nuevas aplicaciones para el uso del procesamiento continuo para la fabricación de nuevas terapias actualmente en desarrollo. La transformación ha sido alentada por los organismos reguladores e impulsada por la reducción de costos, la disminución de los ciclos de desarrollo, el acceso a nuevos productos químicos, la mejora de la seguridad y la mejora de la garantía de calidad del producto [(1)].

En el Perú, el mercado farmacéutico es muy competitivo. Alberga más de 200 laboratorios nacionales e internacionales [(2)].

La Asociación de Industrias Farmacéuticas Nacionales (ADIFAN), Está formado principalmente por capital peruano y la mayoría de las principales corporaciones fundadas en el Perú. Los laboratorios miembros de la asociación, producen medicamentos seguros y eficaces utilizando instalaciones de producción y sistemas de control de calidad para brindar tranquilidad y alivio a los clientes [(14)].

2.2.2 Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID)

Creado el 18 de abril de 1990, mediante Decreto Legislativo N° 584, es el órgano de línea del Ministerio de Salud, dependiente del Viceministerio de Salud [(6)]. Es considerado la Autoridad Nacional del medicamento (ANM) en Perú.

Además de proponer regulaciones y normas dentro de su competencia, es la autoridad técnico-normativa a nivel nacional y sectorial. También tiene a su cargo la evaluación, realización, supervisión, seguimiento, auditoría, certificación y acreditación en lo relativo a lo dispuesto en la Ley N° 29459, Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios [(7).]

Regula la actuación de las personas físicas o jurídicas involucradas en la fabricación, importación, exportación, almacenamiento, distribución, comercialización, promoción, publicidad, prescripción, atención farmacéutica, dispensación, acceso, uso y destino final de los productos mencionados, también la regulación abarca el control de las sustancias activas, excipientes y materiales utilizados en su fabricación, de conformidad con las normas nacionales e internacionales. Cuando se trata de asuntos de su competencia, es la última instancia administrativa [(7)].

Dado que el objetivo primordial de DIGEMID es garantizar que el público tenga acceso a medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad y que éstos se utilicen de forma responsable, se ha establecido como política [(6)].

El D.S. Nº008-2017-SA la cataloga con cuatro unidades orgánicas: Dirección de Productos Farmacéuticos; Dirección de Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios; Dirección de Inspección y Certificación; y Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso [7].

2.2.3 Normatividad nacional:

2.2.3.1 Ley N° 29459 - Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios

En cumplimiento de la política nacional de medicamentos y de la política nacional de salud, esta ley define y crea las normas, criterios y requisitos fundamentales para los productos farmacéuticos, productos sanitarios y dispositivos médicos destinados al uso en seres humanos, las cuales deben ser consideradas prioridades por el estado, dentro del conjunto de políticas sociales que permitan un acceso oportuno, equitativo y con calidad a los servicios de salud. Además de los deberes y capacidades de la Autoridad Sanitaria Nacional (ANS), los Órganos Desconcentrados de la Autoridad Sanitaria Nacional (OD), la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos (ANM, actualmente DIGEMID), las Autoridades Sanitarias Regionales (ARS) y las Autoridades de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios de nivel regional (ARM), esta ley regula los procesos de fabricación, importación, exportación, almacenamiento, distribución, comercialización, promoción, publicidad, prescripción, atención farmacéutica, dispensación, uso y destino final de los productos mencionados [15].

La ley actual divide los productos farmacéuticos, los dispositivos médicos y los productos sanitarios en las siguientes categorías en el artículo 6 del CAPÍTULO III:

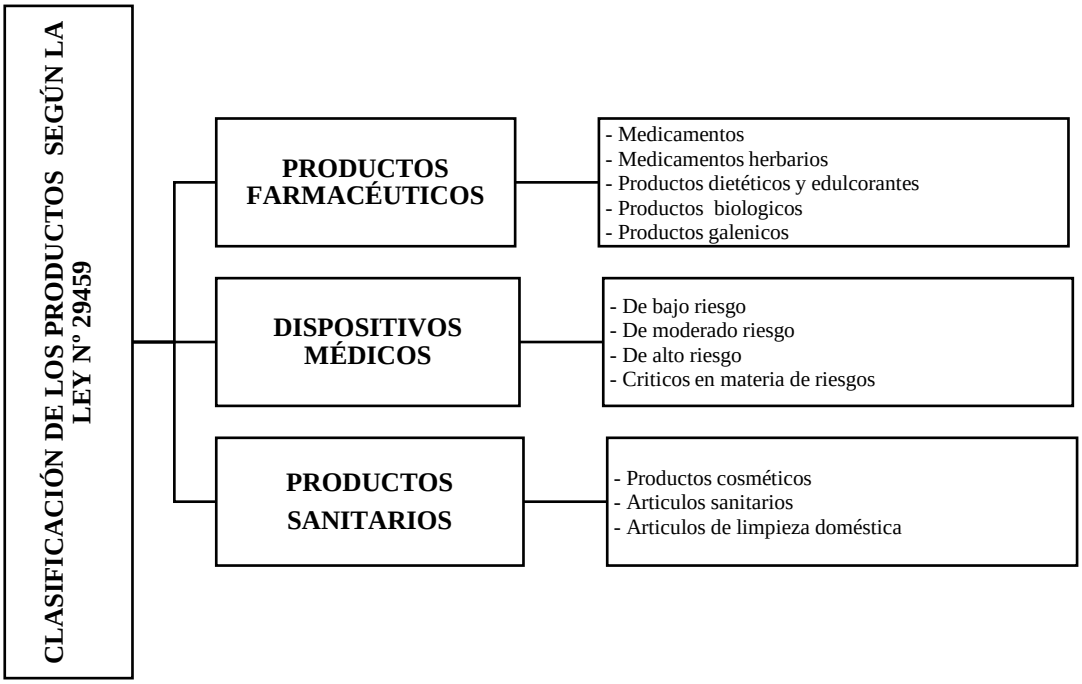


Figura 1: Clasificación de los productos según Ley N° 29459

Elaboración propia

La presente ley establece las disposiciones reglamentarias en concordancia con los lineamientos de la política nacional de medicamentos a través de:

2.2.3.2 Reglamento de establecimientos farmacéuticos- aprobado mediante Decreto Supremo Nº 014-2011-SA y sus modificatorias

Esta normativa establece los requisitos técnicos e higiénicos para el funcionamiento de las empresas dedicadas a la producción, importación, exportación, almacenamiento, comercialización, distribución, dispensación y venta de medicamentos y equipos médicos [(3)].

2.2.3.3 Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios – aprobado mediante Decreto Supremo Nº 016-2011-SA y sus modificatorias

El reglamento vigente y sus modificatorias establecen las disposiciones reglamentarias de la Ley Nº 29459, Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios; regula el registro, control y vigilancia sanitaria de estos productos en cumplimiento de la política nacional de medicamentos [(16)].

2.2.4 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):

Es un sistema conocido como "Buenas Prácticas de Fabricación" (BPF), garantiza que los productos se fabriquen y controlen sistemáticamente de conformidad con las normas de calidad [17].

Son un conjunto de directrices que garantizan que los productos farmacéuticos se produzcan y gestionen de forma coherente, cumpliendo las normas de calidad adecuadas para su uso previsto y los requisitos previos necesarios para su comercialización [4].

2.2.5 Manual de buenas prácticas de manufactura:

Manual aprobado mediante Decreto Supremo Nº 021-2018 –S.A., ha sido elaborado para mantener la eficacia, la seguridad y la calidad de los productos farmacéuticos, con referencia a fuentes mundiales como los informes técnicos del comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre las especificaciones para las preparaciones farmacéuticas [4]. Regula las especificaciones mínimas para el ciclo de fabricación de un producto farmacéutico, basadas en la ciencia y el riesgo sanitario, centrándose en la eficacia y el desarrollo continuo de los laboratorios farmacéuticos [4].

2.2.6 No conformidad:

Se define como el incumplimiento de un requisito establecido oficialmente [4].

Las no-conformidades tienen que ser evaluadas para determinar el esfuerzo y la profundidad de la investigación que se desarrollará. Para ello es indispensable la evaluación del impacto en la calidad [12].

Una de las clasificaciones sobre el impacto de la calidad de más uso es la siguiente, en la que cada no-conformidad puede caer en uno de tres niveles:

Nivel 1 o menor. No tiene impacto en los valores de calidad del producto: un ejemplo podría ser cuando no se cancela un registro que no contiene valor por no haberse presentado la condición que requería para ser requisitado [12].

Nivel 2 o mayor. De impacto potencial en la calidad: siguiendo con un ejemplo de la misma línea, un registro no concuerda con los valores esperados, por ejemplo, cuando se reporta una medición de un factor diferente, como puede ser una temperatura en lugar de

humedad, cuando esta puede ser muy importante, digamos en la fabricación de tabletas efervescentes [12].

Nivel 3 o crítica. La calidad ya fue impactada. En el mismo tenor, aparece un dato que refleja un error, como puede ser la desviación en alguna de las mediciones de las propiedades fisicoquímicas del producto. Las decisiones van más allá del nivel de responsabilidad del operador. Da origen a acciones inmediatas, como detener la producción, enviar a cuarentena el producto elaborado [12].

2.2.7 El diagrama de Ishikawa:

También se le denomina como espina de pescado, es una herramienta visual que tiene una forma gráfica. Su finalidad principal también es apoyar el análisis organizativo. Su uso más habitual es identificar la causa subyacente de un problema [18].

Toda acción tiene una respuesta, ya que esta metodología se basa en la idea de causa y efecto. En otras palabras, podemos decir que su propósito es desenmascarar situaciones no deseadas exponiendo su verdadero motivo [18].

La matriz de priorización —o método de las seis "M"— es necesario para garantizar la eficacia del diagrama de Ishikawa [18]; se basa en los siguientes parámetros: mano de obra, maquinaria, material, método, madre naturaleza, medición [18].

2.3. Glosario de términos

Acción correctiva: acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad detectada u otra situación indeseable, la acción correctiva se toma para prevenir que algo vuelva a producirse [4].

Calibración: conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas la relacionante los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, registro y control, o los valores representados por una medición del material y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia [19].

Calificación (aplicado a instalaciones, sistemas y equipos): acción de demostrar que cualquier instalación, sistema y equipo, trabaja correctamente y conduce a la obtención de resultados esperados [4].

Certificado de análisis: es un informe técnico suscrito por el profesional responsable de control de calidad, en el que se señala los análisis realizados a todos sus componentes, los límites y los resultados obtenidos en dichos análisis, con arreglo a las exigencias contempladas en la farmacopea o metodóloga declarada por el interesado a la autoridad sanitaria. Mediante el certificado de análisis se garantiza la calidad del producto. Cuando se haga mención a protocolo de análisis se refiere a certificado de análisis [16].

Control de cambios: sistema que describe la(s) acción(es) a tomar si se propone realizar un cambio en instalaciones, insumos, sistemas, equipos y/o procesos usados en la manufactura o análisis de un producto farmacéutico que puedan afectarla calidad del producto, seguridad del paciente, consistencia del proceso algún otro elemento de las buenas Prácticas de manufactura [4].

Esclusa: lugar cerrado, con dos o más puertas que se interponen entre dos o más recintos, con distinto grado de limpieza, a fin de controlar el flujo de aire entre ellos. Una esclusa es diseñada para ser usada por el personal como para los equipos y/o materiales [4].

Estudios de estabilidad: conjunto de pruebas y ensayos a que se somete un producto en condiciones preestablecidas y que permitirá establecer su periodo de eficacia [21].

Liberación: autorización para la puesta en el mercado de cada lote de producto farmacéutico una vez verificada su conformidad con las especificaciones aprobadas y actualizadas en su registro sanitario [4].

Validación: acción que demuestra en forma documentada, que un proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce los resultados previstos [19].

Trazabilidad: conjunto de acciones, medidas o procedimientos que permitan identificar y registrar cada producto desde su nacimiento hasta el final de la cadena de comercialización o ciclo de vida permite rastrear el producto, otorgar la certeza de origen, y las distintas etapas del proceso [20].

Buenas Prácticas de Distribución y Transporte: establece un conjunto de normas mínimas obligatorias, destinadas a garantizar el mantenimiento de la calidad e integridad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios en todos los aspectos del proceso de distribución y transporte [22].

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo de investigación

Es un tipo de investigación aplicada [23].

3.2 Consideraciones éticas

Por temas empresariales, el análisis del presente trabajo guardará la confidencialidad y anonimato de los laboratorios farmacéuticos seleccionados para el estudio, estos serán solo de orden interno y académico, por lo cual, cada laboratorio farmacéutico estudiado recibirá la denominación LABORATORIO FARMACÉUTICO X, siendo X: A, B, C, D, E, F, G, F……etc.; además cualquier duda o consulta académica la pueden realizar al autor al correo: cesbauti@gmail.com

3.3 Diseño metodológico

Es observacional de corte prospectivo transversal [23].

Cabe precisar, que se trata de una propuesta de causa raíz, ya que a que el análisis de causa raíz, implica una investigación que se realiza en el laboratorio farmacéutico a cargo del área de aseguramiento de la calidad con la participación de otras áreas, a partir de la recopilación y el análisis de las evidencias. En este caso para propósitos de la investigación del trabajo académico, se ha realizado a través del "análisis documental" de las Resoluciones Directorales de sanción de los establecimientos farmacéuticos inspeccionados por la DIGEMID.

3.4 Unidad de análisis

La unidad de análisis se realizará a través de las Resoluciones Directorales de sanción de los establecimientos farmacéuticos inspeccionados por la DIGEMID, se obtendrá la información a través de la página web de DIGEMID en consultas de Resoluciones Directorales → sanciones DICER, disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/establecimientos/resoluciones-de-sancion-dicer/ [24]

3.5 Población de estudio

Laboratorios farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la DIGEMID (ANM) en el periodo 2018-2022.

3.6 Tamaño de muestra

Utilizaremos como tamaño de muestra a 10 laboratorios farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la DIGEMID (ANM) en el periodo 2018-2022, por incumplimiento de las buenas prácticas de manufactura. Por conveniencia, el tipo de muestra es no probabilístico.

3.7 Criterios de selección de la muestra

Se utilizará el portal de transparencia de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para analizar la información antes de elegir la muestra, mediante la ruta: Portal institucional (DIGEMID) → consultas → Resoluciones Directorales → sanciones DICER → Resolución Directoral de sanción DICER.

3.7.1 Criterios de inclusión

- Laboratorios farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022.
- Inspecciones reglamentarias y por verificación para el cumplimiento de las BPM, realizadas por la ANM.

3.7.2 Criterios de exclusión

- Establecimientos farmacéuticos sancionados en el año 2021 y 2022 pero no cumplen la condición de 3.7.1.

3.8 Técnicas de recolección de datos

3.8.1 Materiales digitales

Base de datos de las Resoluciones Directorales de sanción DICER, emitidas en los años 2021 y 2022, del portal de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID.

3.8.2 Equipos de trabajo

Equipo de cómputo.

3.8.3 Procedimiento de la recolección de los datos. - la recolección de datos para el presente estudio, se llevó a cabo en los meses de julio a noviembre del 2023 y se realizó de la siguiente manera:

1. Búsqueda de la base de datos Resoluciones Directorales de sanción DICER, emitidas en los años 2021 y 2022 del portal de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID.

2. Selección de los laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el año 2018-2022, que fueron sancionados en el año 2021 - 2022.

3. Selección de laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el año 2018-2022, que fueron sancionados en el año 2021 - 2022, ascendente a un total de 10 laboratorios farmacéuticos. disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/establecimientos/resoluciones-de-sancion-dicer/ [24].

3.8.4 Recopilación de datos

Se consideran las actividades siguientes:

1. Identificación de las no conformidades suscitadas el día de la inspección por parte de los laboratorios farmacéuticos.

2. Identificación de las secciones /capítulos del manual BPM relacionadas con el incumplimiento de parte de los laboratorios farmacéuticos en estudio.

3. Clasificación de las no conformidades de acuerdo al riesgo en (Menor, Mayor y Crítico).

4. Determinación de la causa raíz de las no conformidades para encontrar la causa de un problema en su raíz.

3.9 Procesamiento de la información

La información obtenida se ingresó a hojas de cálculo del programa Microsoft Office Excel 2007, dichas hojas de cálculo fueron creadas específicamente para este fin.

Se empleó el diagrama de Ishikawa para encontrar la causa raíz de las no conformidades suscitadas el día de la inspección por parte de los laboratorios farmacéuticos.

Para crear las tablas y los gráficos se utilizó el software Microsoft Office Excel 2007.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Tabla 1.- Laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM (DIGEMID) en el año 2018-2022, que fueron sancionados en el año 2021 - 2022, se identificó las no conformidades de cada laboratorio y se determinó la causa raíz de dicha no conformidad, utilizando el diagrama de Ishikawa.

Nº	Establecimiento	# de NC	No Conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
1	LABORATORIO FARMACÉUTICO A	1	No se controlaba el acceso y uso de las áreas, ni se controlaba el tránsito de personas no autorizadas.	Sección III Instalaciones	3.9	DS-021-2018 SA	Mayor	Mayor	Las puertas de ingreso al vestuario que comunica con planta, no tienen señalización "prohibido el ingreso, solo personal autorizado"
		2	Falta de orden y limpieza en el ingreso a la planta, pasadizo, el vestuario y el área de reacondicionado, pisos manchados.	Sección III Instalaciones	3.7	DS-021-2018 SA	Mayor	Mayor	Personal de limpieza no está entrenado para realizar de manera efectiva sus funciones
		3	No contaba con reporte de desviaciones correspondiente a las observaciones detectadas en la autoinspección de fecha junio 2019.	Sección III Instalaciones	7.3	DS-021-2018 SA	Mayor	Mayor	No cuenta con POE para desviaciones
		4	En el área de reacondicionado se observó: la falta de mantenimiento a las paredes y cortinas de plástico.	Sección III Instalaciones	3.101	DS-021-2018 SA	Mayor	Mayor	No cuentan con un programa de mantenimiento de instalaciones
		5	No se ha establecido un programa de seguimiento de documentos para evaluar todas las acciones resultantes de la devolución y las quejas, ni se ha establecido evaluar la eficacia de las acciones correctivas y preventivas y que se realice un análisis de tendencia cuando aplique por defectos de calidad.	Sección IX Quejas	9.9,	DS-021-2018 SA	Mayor	Mayor	Personal de aseguramiento de la calidad no elaboró el programa para el seguimiento de las quejas y devoluciones
				Sección X Devoluciones	10.8	DS-021-2018 SA	Mayor		
		6	No contaba con extracción adecuada para el manejo de los aditivos utilizados en los equipos de inkjet, los cuales indican que contiene vapores inflamables.	Sección IV Equipos instrumentos, sistemas accesorios	4.8	DS-021-2018 SA	Mayor	Mayor	Equipo extractor no se encuentra distribuido cerca del cañón del codificador inkjet

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
2	LABORATORIO FARMACÉUTICO B	7	En el reporte técnico de validación esterilización y despirogenización por aplicación de calor seco en el horno HERAEUS: no se realizan pruebas de integridad de filtros HEPA del horno; no se cuenta la calificación del tiempo máximo permitido desde la preparación de los materiales (ampollas vacías) hasta su utilización (envasado); no se cuenta con la calificación sobre la presión positiva que debe circular dentro del horno, que impida el ingreso del aire no estéril, durante el proceso de enfriamiento, posterior al esterilizado y despirogenado.	Sección XXIX Productos estériles	29.19	DS-021-2018 SA	Mayor	Crítico	El tener personal no calificado sumado al incumplimiento de programas de mantenimiento, calificaciones
				Sección XXIX Productos estériles	29.117	DS-021-2018 SA	Crítico		
				Sección XXIX Productos estériles	29.142	DS-021-2018 SA	Mayor		
		8	En el reporte “Reporte técnico de calificación de ambientes de la sección líquidos estériles", las ampollas esterilizadas y despirogenadas son manipuladas en un área de grado B (pasadizo de zona estéril) antes de proceder al envasado (área clase A), lo que no corresponde por constituir un riesgo de contaminación al material esterilizado.	Sección XXIX Productos estériles	29.1	DS-021-2018 SA	Crítico	Crítico	Personal no calificado, sumado a un layout incorrecto
				Sección XXIX Productos estériles	29.3	DS-021-2018 SA	Crítico		
				Sección XXIX Productos estériles	29.5	DS-021-2018 SA	Crítico		
				Sección XXIX Productos estériles	29.6	DS-021-2018 SA	Crítico		
				Sección XXIX Productos estériles	29.15	DS-021-2018 SA	M		
				Sección XXIX Productos estériles	29.89	DS-021-2018 SA	Crítico		
				Sección XXIX Productos estériles	29.9	DS-021-2018 SA	Crítico		
				Sección XXIX Productos estériles	29.94	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.108	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.114	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.166	DS-021-2018 SA	Crítico		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
2	LABORATORIO FARMACÉUTICO B	9	En los files de producto de fabricación de lotes estériles, y el reporte de validación de llenado aséptico, se evidencia que el diseño del proceso de llenado aséptico (área crítica) no es el adecuado: no se evita la entrada de aire menos limpio que el grado A; no se evalúa el impacto del tiempo máximo de exposición de los materiales (ampollas) estériles en condiciones de operación; no se optimiza el flujo del personal y de insumos en zona crítica debido a que el pasadizo de zona estéril, presenta cruce de flujos de personal, materiales e insumos, teniéndose que el personal ingresa del vestuario a la pre sala de envasado, se descarga las ampollas estériles y son transportadas a la pre sala de envasado o sala de materiales estériles, el flujo del personal para ingreso y salida del área de materiales estériles también es realizado por dicho pasillo.	Sección XXIX Productos estériles	29.1	DS-021-2018 SA	Crítico	Crítico	Personal no calificado, sumado a un layout incorrecto y la falta de mantenimiento de los sistemas de apoyo crítico
				Sección XXIX Productos estériles	29.3	DS-021-2018 SA	Crítico		
				Sección XXIX Productos estériles	29.5	DS-021-2018 SA	Crítico		
				Sección XXIX Productos estériles	29.6	DS-021-2018 SA	Crítico		
				Sección XXIX Productos estériles	29.15	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.94	DS-021-2018 SA	Crítico		
				Sección XXIX Productos estériles	29.68	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.108	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.109	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.114	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.166	DS-021-2018 SA	Crítico		
		10	En el reporte de validación de llenado aséptico, no se realiza la simulación de los procesos de fabricación reales, teniendo que durante la fabricación de líquidos estériles, se realiza dos cargas de esterilización de ampollas y la primera carga tiene un tiempo de espera antes del envasado en la sala denominada "Materiales estériles"; los ajustes que suelen tener lugar durante la producción regular no se reconocen, asimismo, no se establece en el protocolo ni en el reporte las intervenciones atípicas y/o no programadas.	Sección XXIX Productos estériles	29.97	DS-021-2018 SA	Mayor	Mayor	Personal no calificado, sumado a la capacidad del equipo, generan un mal diseño en el proceso de llenado aséptico
				Sección XXIX Productos estériles	29.98	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.100	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.109	DS-021-2018 SA	Mayor		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
2	LABORATORIO FARMACÉUTICO B	11	No contaban con la calificación de ambientes de la sección líquidos estériles correspondientes al año 2019; no se evidenció la realización de la calificación del equipo cabina de flujo laminar Atmos-tech correspondiente al año 2019; no se evidenció en las áreas críticas la prueba de fugas de los filtros HEPA correspondiente al año 2019, lo cual debe realizarse de manera semestral.	Sección XXIX Productos estériles	29.12	DS-021-2018 SA	Mayor	Crítico	Personal no calificado, sumado al incumplimiento de programas de mantenimiento, generan incumplimiento del programa de calificación
				Sección XXIX Productos estériles	29.67	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.68	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.96	DS-021-2018 SA	Crítico		
				Sección XXIX Productos estériles	29.118	DS-021-2018 SA	Mayor		
		12	En el reporte de validación de llenado aséptico realizado del medio aerobio, se evidenció que no cumple con las especificaciones establecidas observándose que el primer parcial tiene 1 ampolla con turbidez, segundo parcial 39 ampollas con turbidez y el tercer parcial 864 ampollas con turbidez así mismo dicha no conformidad no cuenta con una investigación donde se determine la causa raíz de la contaminación.	Sección XXIX Productos estériles	29.96	DS-021-2018 SA	Crítico	Crítico	Personal no calificado, conlleva a un mal diseño del proceso de validación del llenado aséptico
				Sección XXIX Productos estériles	29.101	DS-021-2018 SA	Mayor		
				Sección XXIX Productos estériles	29.104	DS-021-2018 SA	Mayor		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
3	LABORATORIO FARMACÉUTICO C	13	Durante la revisión del control de cambios generado para el cierre temporal del área de líquidos estériles oncológicos se observó que en el listado de productos que se manufactura en dicha área se encuentra el producto (hormona no sexual), el cual no correspondería ser manufacturado en dicha área.	Capítulo XI Instalaciones	11.4.7	RM-055-99- SA	Crítico	Crítico	Personal no toma las medidas necesarias para minimizar riesgos de contaminación cruzada
		14	En la validación del proceso de limpieza de línea de solidos no estériles, se observó: el producto peor caso, producto que actualmente no utiliza el equipo lecho fluido Glatt y las mangas de poliéster (accesorio de uso compartido); en el estudio de porcentaje de recobro de la técnica analítica de trazas solamente se realizó en superficie de acero inoxidable y no el material de las mangas de poliéster; El método de limpieza del equipo y las mangas del lecho fluido Glatt, han sido modificadas en volúmenes de agua, tiempos, entre otros.	Capítulo V Validación	20.4	RM-055-99 -SA	Mayor	Mayor	Personal no documentan ni verifican a tiempo cada alteración significativa realizada en el proceso de fabricación, incluidos los cambios de materiales o equipos que puedan afectar a la repetibilidad del proceso o a la calidad del producto final.
		15	Durante la revisión de la validación del proceso de limpieza del área de solidos no estériles oncológicos, se observó que no se encuentra validada; evidenciándose que tampoco se encuentra validada para cada ruta, sin embargo en el listado de productos fabricados en los años 2018 y 2019, se puede encontrar que existen lotes manufacturados de los productos posteriores a la aprobación de los protocolos de validación de limpieza.	Capítulo V Validación	20.5	RM-055-99 -SA	Mayor	Mayor	Los protocolos e informes relativos a las validaciones no se registran, evalúan ni conservan.

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
3	LABORATORIO FARMACÉUTICO C	16	En la validación concurrente del proceso de manufactura, no se evidencia la evaluación de los parámetros críticos del proceso, ni los atributos de calidad del producto establecidos en el protocolo de validación con anterioridad para cada fase del proceso de manufactura, constatándose que los lotes elegidos para la validación, han sido liberados.	Capítulo V Validación	20.3	RM-055-99-SA	Inform	Inform	POE de validación no contempla los parámetros críticos del proceso ni los atributos de calidad
		17	Durante la revisión de los sobres técnicos de un producto oncológico solución inyectable, el cual es esterilizado por filtración y llenado aséptico (producto sin esterilización terminal), se observó que para el proceso de filtración y llenado del producto se utilizan un prefiltro de 0.5 micras y un filtro 0.45 micras; asimismo, el protocolo y reporte de validación de llenado aséptico de la envasadora y taponadora Flexicón (Área de productos sólidos y líquidos no betalactámicos estériles) no fue realizado considerando variables particulares del proceso de manufactura del producto antes mencionado, como tipo de filtro, velocidad de envase, tipo de envase, etapa de esterilización del producto.	Capítulo V Validación	20.6.2	RM-055-99 -SA	Mayor	Mayor	POE de validación de esterilización por filtración y llenado aséptico, no considera variables particulares del producto, tipo de filtro, velocidad de envase, etapa de esterilización del producto.

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
4	LABORATORIO FARMACÉUTICO D	18	No se les permitió realizar la inspección a los inspectores	DS Nº 014-2011-SA	art. 136º,137º	DS Nº 014-2011-SA	N/A	N/A	Personal no conoce las facultades de los inspectores
5	LABORATORIO FARMACÉUTICO F	19	En la sala de fabricación de productos farmacéuticos líquidos (Yodo Povidona), se encontró un ventilador tipo pedestal; el punto de agua purificada se encuentra conectada a una manguera de silicona, la misma que contenía agua estancada. Asimismo, los registros de controles ambientales de las áreas de planta, se encuentra registrada hasta el día 16-03-2020, evidenciándose que están generando registros posteriores a la fecha actual y el termohigrometro, se encuentra malogrado.	Sección IV Equipos, instrumentos	4.1	DS-021-2018-SA	Mayor	Crítico	Personal no interpreta bien el POE de control de temperatura, realizando un mal registro; los equipos y sistemas no están ubicados, diseñados de conformidad a las operaciones que se realiza
				Sección IV Equipos, instrumentos	4.3	DS-021-2018-SA	Mayor		
				Sección V Sistemas de apoyo crítico	5.10	DS-021-2018-SA	Mayor		
				Sección XX Documentación	20.1	DS-021-2018-SA	Crítico		
				Sección XX Documentación	20.2	DS-021-2018-SA	Mayor		
				Sección XX Documentación	20.5	DS-021-2018-SA	Crítico		
				Sección XX Documentación	20.25	DS-021-2018-SA	Mayor		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
5	LABORATORIO FARMACÉUTICO F	20	En la sala de envasado de productos farmacéuticos líquidos (Yodo Povidona) se observó que las paredes, techo y piso se encuentran desprendidas y deteriorados, evidenciándose que no se realizan el mantenimiento preventivo ni correctivo de las instalaciones. Asimismo, los registros de humedad y temperatura de las áreas de planta, se encuentra registradas hasta el día 18-01-2020, los mismos que contienen registros de temperatura superiores a lo especificado (15ºC-25ºC), además, el termohigrometro, no se encuentra en el lugar.	SECCIÓN III INSTALACIONES	3.5	DS-021-2018- SA	Mayor	Crítico	Personal no calificado no registra, ni mantiene la documentación al día, no se cumple el programa de mantenimiento de instalaciones y equipos, sumado a la falta del sistema de apoyo crítico.
				SECCIÓN III INSTALACIONES	3.99	DS-021-2018- SA	Mayor		
				SECCIÓN III INSTALACIONES	3.100	DS-021-2018- SA	Mayor		
				SECCIÓN III INSTALACIONES	3.106	DS-021-2018- SA	Crítico		
				SECCIÓN XX DOCUMENTACION	20.1	DS-021-2018- SA	Crítico		
				SECCIÓN XX DOCUMENTACION	20.2	DS-021-2018- SA	Mayor		
				SECCIÓN XX DOCUMENTACION	20.5	DS-021-2018- SA	Crítico		
				SECCIÓN XX DOCUMENTACION	20.25	DS-021-2018- SA	Mayor		
				SECCIÓN IV EQUIPOS, INSTRUMENTOS	4.1	DS-021-2018- SA	Mayor		
				SECCIÓN IV EQUIPOS, INSTRUMENTOS	4.3	DS-021-2018- SA	Mayor		
		21	En la sala de envasado de productos farmacéuticos líquidos (Yodo Povidona) se observó que dicha área es utilizada para el almacenamiento de caja de cartón, cajas con productos, entre otros, asimismo se observó que el diferencial de presión de las esclusas de personal y materiales, se encuentran por debajo de lo especificado (> 0.03 pulgadas de agua).	SECCIÓN III INSTALACIONES	3.5	DS-021-2018- SA	Mayor	Mayor	Personal no entrenado, el tamaño del almacenamiento no es acorde a la capacidad de almacenamiento del establecimiento; no se ha realizado la calificación de salas blancas del establecimiento.
				SECCIÓN III INSTALACIONES	3.9	DS-021-2018 SA	Mayor		
				SECCIÓN III INSTALACIONES	3.50	DS-021-2018- SA	Inform		
				SECCIÓN III INSTALACIONES	3.51	DS-021-2018- SA	Mayor		
				SECCIÓN XX SISTEMAS APOYO CRITICO	5.49	DS-021-2018- SA	Mayor		
				SECCIÓN XX SISTEMAS APOYO CRITICO	5.50	DS-021-2018- SA	Mayor		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
5	LABORATORIO FARMACÉUTICO F	22	Al realizar la trazabilidad de la materia prima amonio cuaternario, (según el certificado y la guía de remisión), se observó que el lote de la etiqueta de la materia prima en físico ubicado en el almacén Nº 04 no se corresponde.	SECCIÓN XXIII ALMACENAMIENTO	23.35	DS-021-2018- SA	Mayor	Mayor	Personal no calificado en recepción no verifican los rotulados de etiquetas no cumplen lo establecido por la normativa sanitaria vigente
		23	La materia prima Alcohol destufado, que tiene el estado de cuarentena, sin embargo, 09 contenedores se encuentran almacenados en las áreas de aprobado del almacén Nº 03, sin ninguna identificación de su estado real, asimismo, las materias Soda Caustica, y Propeg 600 DS, identificados con etiquetas de aprobados, se encuentran ubicados en las áreas de cuarentena, evidenciándose que no se almacenan en las ubicaciones que le corresponden.	SECCIÓN III INSTALACIONES	3.3	DS-021-2018 -SA	Mayor	Mayor	Personal del almacén no calificado en BPA, el almacén Nº 3 no cumple las especificaciones autorizadas
				SECCIÓN XXIII ALMACENAMIENTO	23.26	DS-021-2018- SA	Mayor		
				SECCIÓN XXIII ALMACENAMIENTO	23.29	DS-021-2018- SA	Mayor		
		24	En el almacén de materia prima climatizada (15ºC-25 ºC), se encuentra en trabajos de mantenimiento e instalación de un equipo de aire acondicionado, para ello trasladaron las materias primas aprobadas a las ubicaciones de cuarentena y rechazados, sin embargo, algunas materias primas se encuentran sin identificación de su estado real, evidenciándose que existe un riesgo de confusión.	SECCIÓN III INSTALACIONES	3.3	DS-021-2018 -SA	Mayor	Mayor	Personal del almacén no calificado en BPA, el almacén no cumple las especificaciones autorizadas
				SECCIÓN XXIII ALMACENAMIENTO	23.26	DS-021-2018- SA	Mayor		
				SECCIÓN XXIII ALMACENAMIENTO	23.29	DS-021-2018- SA	Mayor		
		25	Se solicitó los estudios de mapeo térmico de los almacenes de materias primas, sin embargo, el responsable indica que a la fecha no han realizado el mapeo térmico de los almacenes materias primas Nº 01, 02, 03, 04.	SECCIÓN XXIII ALMACENAMIENTO	23.38	DS-021-2018 -SA	Mayor	Mayor	Personal responsable no realizo las gestiones, No cuentan con dataloger calibrados, no cuentan con POE para realizar mapeo térmico, ni cuentan con programa de calificación de instalaciones
				SECCIÓN XXIII ALMACENAMIENTO	23.39	DS-021-2018- SA	Mayor		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
6	LABORATORIO FARMACÉUTICO G	26	Desde agosto del 2020, el director técnico ha asumido el papel de responsable de control de calidad del laboratorio.	SECCIÓN II PERSONAL	2.9	DS-021-2018-SA	Crítico	Crítico	No hay personal clave, personal desconoce el manual de funciones y responsabilidades.
		27	Se verificó las ordenes de servicio de los productos: Extracto de valeriana 500 mg capsula frasco x 50 caps., Collageno para mujeres tableta frasco 180 tabs, y Collageno mejorado pastilla de goma (goma) bolsa x 30 unid, donde se ha realizado el rotulado de los productos de acuerdo a la hoja de trabajo remitida por el cliente, observándose que el rotulado de nombre del fabricante no corresponde con las actividades de reacondicionado especificadas en el contrato y este no está autorizado por la ANM.	SECCIÓN XII CONTRATO DE MANUFACTURA Y OTRAS ACTIVIDADES	12.1	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	No se cumple las especificaciones de reacondicionado establecidas en el contrato
7	LABORATORIO FARMACÉUTICO H	28	Se observó que el tanque de LOX contaba con el cartel de aprobado, sin embargo, el operador procedió a cambiar el número de lote, no contando con el protocolo de análisis correspondiente cuando fue solicitado, ni procedimiento que indique que la materia prima deba ser analizada antes de su uso.	CAPÍTULO XIV DOCUMENTACIÓN	15.8.2.1	RM-055-99-SA	Crítico	Crítico	No existen especificaciones y procedimientos de prueba efectuadas y autorizadas para materias primas

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
7	LABORATORIO FARMACÉUTICO H	29	En el área de producción donde se estaba llevando a cabo el llenado de oxígeno medicinal en los racks, no contaba con el número de lote que se estaba procesando, orden de fabricación, ni registro de manufactura y en ausencia de la jefatura de producción.	CAPÍTULO XV BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN	15.8.6.2	RM-055-99-SA	Mayor	Crítico	Al no haber un personal responsable del área, el personal no hace cumplir las Buenas Prácticas de Manufactura
				CAPÍTULO XV BUENAS PRACTICAS DE PRODUCCIÓN	12.8	RM-055-99-SA	Crítico		
		30	En el área de cuarentena/acondicionado se encontraron cilindros vacíos, sin identificación de estado, indicando el operario que correspondía a cilindros vacíos ubicados en esa área por falta de espacio.	CAPÍTULO XV BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN	14.1	RM-055-99-SA	Mayor	Mayor	Falta de personal capacitado, para identificar los materiales en el almacén, y almacenarlos de acuerdo a su POE
		31	Los materiales de empaque para producción son remitidos por el almacén central, debiendo estar bajo custodia y control documentario de la jefatura de control de calidad, según procedimiento “Fabricación de oxígeno gaseoso medicinal", sin embargo, estos no cuentan con el protocolo de análisis y se encuentran en cajones de un mueble sin llave, en el área de producción, los cuales son utilizados por el personal operario de planta sin llevar el control del stock.	CAPÍTULO XI INSTALACIONES	8.3.5	RM-055-99-SA	Crítico	Crítico	No hay una buena gestión de materiales de empaque (etiquetas); el personal responsable no controla la emisión y el almacenamiento de estas.
				CAPÍTULO XI INSTALACIONES	8.3.6	RM-055-99-SA	Mayor		
				CAPÍTULO XI INSTALACIONES	8.3.7	RM-055-99-SA	Crítico		
				CAPÍTULO XI INSTALACIONES	12.1	RM-055-99-SA	Mayor		
				CAPÍTULO XIII MATERIALES	13.2	RM-055-99-SA	Mayor		
				CAPÍTULO XIII MATERIALES	13.4	RM-055-99-SA	Mayor		
				CAPÍTULO XIII MATERIALES	13.5	RM-055-99-SA	Crítico		
				CAPÍTULO XIII MATERIALES	13.8	RM-055-99-SA	Crítico		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
7	LABORATORIO FARMACÉUTICO H	32	Los cilindros que estaban siendo utilizados en el proceso de fabricación, no contaban con el registro de conformidad de los cilindros vacíos, mediante el registro de sorting, según procedimiento "Sorting de Cilindros de Alta Presión".	CAPÍTULO X PERSONAL	16.8	RM-055-99-SA	Crítico	Crítico	No hay personal clave, el personal operario no está entrenado en manufactura (envasado y control de calidad)
		33	Se encontraron ordenes de fabricación y batch records vacíos, de oxígeno medicinal, gas comprimido, solo contaban con resultados de control de calidad.	CAPÍTULO X PERSONAL	13.7	RM-055-99-SA	Mayor	Crítico	Personal operario no ha sido entrenado para realizar registros de los procesos que realiza en la planta, personal de aseguramiento de la calidad no revisa los batch records, una vez terminada la producción de un lote.
				CAPÍTULO X PERSONAL	15.8.5.1	RM-055-99-SA	Crítico		
				CAPÍTULO X PERSONAL	15.8.5.3	RM-055-99-SA	Mayor		
				CAPÍTULO X PERSONAL	15.8.6.1	RM-055-99-SA	Mayor		
				CAPÍTULO X PERSONAL	15.8.6.2	RM-055-99-SA	Mayor		
		34	No contaba con procedimiento ni registro de inducción al personal antes de iniciar su trabajo.	CAPÍTULO X PERSONAL	5.1.9	RM-055-99-SA	Mayor	Mayor	Personal de aseguramiento de la calidad no vela por la existencia de un POE de inducción, ni de los registros
		35	No contaban con registros de capacitación al personal en las labores específicas de su trabajo en aquellas áreas que exigen precauciones especiales.	CAPÍTULO X PERSONAL	5.1.10	RM-055-99-SA	Mayor	Mayor	Personal de Q.A. no proporciona a los empleados la formación necesaria para realizar determinadas tareas y trabajar en zonas que exigen mayor precaución.
		36	No contaban con programas de mantenimiento preventivo de las instalaciones.	CAPÍTULO X PERSONAL	6.1	RM-055-99-SA	Menor	Menor	Personal de Q.A. no realiza el programa de mantenimiento preventivo de instalaciones

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
7	LABORATORIO FARMACÉUTICO H	37	El director técnico y jefe de aseguramiento de la calidad analizaba y liberaba los lotes de los productos que se envasan, cuando los jefes de control de calidad y de producción se encontraban ausentes.	CAPÍTULO X PERSONAL	17.3	RM-055-99-SA	Menor	Menor	No están definidas las funciones y responsabilidades del personal clave
		38	El laboratorio de control de calidad no contaba con POEs para la operación de los equipos instalados en dicha área.	CAPÍTULO XIV DOCUMENTACIÓN	15.8.7.4	RM-055-99-SA	Mayor	Mayor	No se han implementado POEs para el uso adecuado de los equipos de control de calidad
		39	Se evidenció que el jefe de control de calidad no se encontraba presente durante el proceso de envasado del producto oxigeno medicinal gaseoso ni durante el horario de funcionamiento del laboratorio.	CAPÍTULO X PERSONAL	16.4	RM-055-99-SA	Crítico	Crítico	No se ha capacitado en temas como MOF y ROF al personal de control de calidad
		40	No contaba con procedimientos para la validación de los procesos de envasado, ni procedimientos escritos sobre validación, no cuenta con protocolos ni reportes de validación, solo presentaron protocolos y reportes de calificación de instalación y operación.	CAPÍTULO V VALIDACIÓN	20.1	RM-055-99-SA	Mayor	Mayor	No se han elaborado POE de validación para los procesos de envasado
				CAPÍTULO V VALIDACIÓN	20.2	RM-055-99-SA	Mayor		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
8	LABORATORIO FARMACÉUTICO I	41	No realizaban análisis completos a los insumos, aceptando resultados del certificado del proveedor y no se llevaba a cabo la validación periódica de los resultados de las pruebas realizadas por el fabricante de los insumos.	SECCIÓN XXII BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD	22.17	DS-021-2018-SA	Crítico	Crítico	No realizan calificación de proveedores de materias primas, mediante auditorías externas para garantizar la confiabilidad de los resultados obtenidos en los análisis de las especificaciones de control de calidad
		42	El área de pesada no contaba con equipos para el control y/o extracción de polvo, ni contaba con cabina de flujo de aire unidireccional para proporcionar adecuada protección de las materias primas y al personal durante el proceso de pesada, estas áreas no contaban con indicadores de diferencial de presión versus el pasadizo común de producción.	SECCIÓN III INSTALACIONES	3.42	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	No han realizado la calificación de áreas de la planta (área de pesada)
				SECCIÓN III INSTALACIONES	3.57	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN V SISTEMA DE APOYO CRÍTICO	5.45	DS-021-2018-SA	Mayor		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
8	LABORATORIO FARMACÉUTICO I	43	Durante la inspección al sistema de tratamiento de agua purificada, se observó que el tramo de conducción de agua purificada desde la salida del desionizador, filtro de 1u y lámpara ultravioleta, hasta la conexión con la tubería de acero de ingreso al tanque son de PVC y uniones que no son de tipo sanitaria.	SECCIÓN V SISTEMA DE APOYO CRÍTICO	5.12	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	Mala gestión de compra de los materiales correspondientes al sistema de tratamiento de agua de uso farmacéutico, e incumplimiento del personal de QA en el cumplimiento del programa de calibración e identificación de instrumentos
		44	En el URS Sistema de producción de agua purificada e informes de calificación de Diseño, Instalación y Operación del sistema de producción de Agua purificada, se da conformidad a los materiales y accesorios de acero inoxidable, válvulas tipo mariposa de acero, uniones universales tri clamp, lo cual no era concordante con lo evidenciado en la inspección, desde la salida de agua purificada en el último paso (desionizador), filtro y lámpara UV hasta la unión con la tubería que conduce el agua purificada al tanque de almacenamiento.	SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.17	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	Personal de QA, en el programa de calificación, no ha mantenido las especificaciones con las cuales se calificó el sistema de tratamiento de agua de uso farmacéutico
				SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.18	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.22	DS-021-2018-SA	Mayor		
		45	El personal de control de calidad no verifica los certificados de análisis de las materias primas proporcionadas por los proveedores.	SECCIÓN XXII BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD	22.18	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	No se valida la información requerida según normativa sanitaria vigente del certificado o protocolo de análisis proveniente de los proveedores

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
8	LABORATORIO FARMACÉUTICO I	46	El estudio de estabilidad del producto, con material de envase primario semipermeable se realizaba, a condiciones aceleradas de 40 ºC +/-2ºC y 75% +/-5% HR y los estudios a largo plazo en condiciones de 30 ºC +/-2ºC y 75% +/-5% HR no realizándose a las condiciones establecidas para productos contenidos en envases permeable y semipermeables.	SECCIÓN XXII BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD	22.7	DS-021-2018-SA	Crítico	Crítico	Personal de CC, no considero el tipo de material de envase para los estudios de estabilidad.
		47	En el informe revisión periódica de los productos, no se evidenció la consistencia del proceso ni la evaluación de tendencias, toda vez que el estudio estaba incompleto, no consideraron los atributos de calidad (solo consideran valoración y PH), los parámetros críticos del proceso de manufactura, no reportan desviaciones, el mantenimiento del estado validado, el estado de calificación de los sistemas de apoyo crítico. Así mismo el estudio no fue conducido por un comité de trabajo correspondiente.	SECCIÓN XVII REVISION PERIODICA DE PRODUCTO	17.4	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	No se tomaron en consideración las especificaciones que establece la normativa sanitaria vigente para la elaboración del informe de revisión periódica.
				SECCIÓN XVII REVISIÓN PERIODICA DE PRODUCTO	17.5	DS-021-2018-SA	Inform		
		48	En el registro de desviación, reportado como hallazgo del personal del equipo de control de calidad, al detectar que un producto presentaba baja concentración (43%), indicaron que de la evaluación efectuada por los responsables de control de calidad, producción, almacén, aseguramiento de calidad y mantenimiento; atribuyen la causa raíz principal a que el "Operario no realizó correctamente la fabricación del producto" y determinan acción correctiva la calificación al personal operario, la validación de procesos y validación de limpieza.	SECCIÓN XIV CORRECCIONES, ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS	14.3	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	Personal de QA, no ha difundido el procedimiento para la investigación de un resultado fuera de especificación al personal de CC y personal operario.

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
8	LABORATORIO FARMACÉUTICO I	49	En el reporte de investigación referido a la valoración fuera de especificación, se observó que el analista responsable, no contaba con inducción específica para realizar el ensayo de valoración HPLC.	SECCIÓN VIII RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIONES	8.3	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	No cuentan con personal analista de control de calidad competente y experimentado en el procedimiento de ensayo.
		50	En la revisión de la validación de proceso de manufactura, no consideraron en la evaluación: los parámetros críticos del proceso, la evaluación de la temperatura en la disolución del activo y el tiempo de agitación indicado en el batch record.	SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.36	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	En el procedimiento de validación no se consideró los parámetros críticos ni los atributos críticos de calidad del proceso de manufactura.
		51	En la calificación del agitador tipo pedestal, se observó que el equipo tiene un regulador de velocidad manual con etiquetas de papel; además el ultimo certificado de calibración del agitador tipo pedestal, no tiene trazabilidad a la empresa que realizó la calibración (hoja no membretada). Así mismo, no contaba con una calibración actual. La calificación de desempeño fue realizada con un tanque de 600 litros, mas no con el tanque de 400 litros, que utilizaban para fabricar.	SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.26	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	No se mantiene las especificaciones con las que se realizó la calificación de desempeño CD, así mismo no se cumple con el programa de calibración de instrumentos.

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
8	LABORATORIO FARMACÉUTICO I	52	No se evidenció la eficacia del método de limpieza, toda vez que en la matriz del peor caso" no se han considerado ciertos productos.	SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.51	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	Personal que elaboró el procedimiento de validación de limpieza, no consideró ciertos productos, para el desarrollo de la matriz del peor caso.
				SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.54	DS-021-2018-SA	Mayor		
		53	No contaban con calificación de proveedores de insumos, presentaron un documento de otro proveedor, indicando que es el mismo fabricante, pero cambió de razón social, no presentando el sustento del cambio.	SECCIÓN XIII AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORIAS DE CALIDAD	13.17	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	Personal de QA, no realiza la calificación de proveedores de insumos
		54	El personal operario de fabricación de líquidos, fue recalificado al ser parte de la causa de un resultado fuera de especificación, sin embargo, la recalificación solo consta de un formato con cheks, sin especificar como se logra la nueva calificación incidiendo en el punto específico del incumplimiento que genero el resultado fuera de especificación.	SECCIÓN I SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	1.1	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	El procedimiento de capacitación, no establece las acciones a seguir en caso se requiera realizar una recalificación del personal.
				SECCIÓN II PERSONAL	2.3	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN II PERSONAL	2.33	DS-021-2018-SA	Mayor		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
8	LABORATORIO FARMACÉUTICO I	55	Se revisó el informe de retiro de un producto, el cual no es coherente, es evidente que no ha habido una investigación exhaustiva, una identificación de la causa raíz, ni un desarrollo de medidas correctivas y preventivas para el producto retirado.	SECCIÓN XI RETIRO DE PRODUCTOS	11.2	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	Personal responsable de QA. No esta entrenada en el retiro de productos, no tienen bien claro el POE de retiro de productos por lo que no pueden realizar una investigación de la causa raíz, como aplicar acciones correctivas y preventivas.
		56	No contaban con un programa formalizado de seguimiento de las devoluciones para evaluar todas las respuestas a las mismas, la eficacia de las medidas correctivas y preventivas, y realizar análisis de tendencias de las devoluciones en plazos predeterminados.	SECCIÓN X DEVOLUCIONES	10.8	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	Personal de QA. No está calificado, debido a que no realizan el programa de seguimiento documentado para evaluar las acciones resultantes de una devolución.

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
8	LABORATORIO FARMACÉUTICO I	57	Se verificó que, en el análisis de productos en el HPLC, utilizan una hoja de cálculo, fácilmente manipulable, ya que no se encontraba bloqueada las datas de los registros iniciales, verificándose que al modificar la cantidad de estándar pesado en la formula, el resultado de contenido salía menor de lo establecido. Cada analista no contaba con su propia clave de acceso al HPLC.	SECCIÓN IV EQUIPOS, INSTRUMENTOS SISTEMAS, ACCESORIOS	4.33	DS-021-2018-SA	Crítico	Crítico	El sistema informático del HPLC no cumple las especificaciones establecidas en el manual BPM
				SECCIÓN V SISTEMA DE APOYO CRÍTICO	5.66	DS-021-2018-SA	Crítico		
				SECCIÓN V SISTEMA DE APOYO CRÍTICO	5.72	DS-021-2018-SA	Mayor		
9	LABORATORIO FARMACÉUTICO J	58	El tanque estacionario, se encontraba rotulado con los datos de Oxigeno líquido, en las que no se consigna el número de análisis, no obstante, el tanque estacionario, se utiliza para envasar oxigeno medicinal y oxigeno industrial.	SECCIÓN XXXII GASES MEDICINALES	32.36	DS-021-2018-SA	Crítico	Crítico	El personal técnico no hace cumplir los POEs de almacenamiento, control de calidad para gases medicinales.
				SECCIÓN XXXII GASES MEDICINALES	32.37	DS-021-2018-SA	Mayor		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
9	LABORATORIO FARMACÉUTICO J	59	Los resultados del análisis a los cilindros tales como: prueba hidrostática vigente, ausencia de polvo y grasa, prueba de sonido, prueba de olor, entre otros, no se registraban en el momento en el que los realizaban, lo realizaban posterior a la recepción.	SECCIÓN XX DOCUMENTACIÓN	20.3	DS-021-2018-SA	Mayor	Crítico	No se establecen las especificaciones en la inspección externa del contenedor para detectar daños, abolladuras, golpes que pueda causar que un cilindro sea inseguro para su uso, así mismo no se maneja un documento que asegure su legibilidad.
				SECCIÓN XXXII GASES MEDICINALES	32.29	DS-021-2018-SA	Crítico		
		60	No han realizado Calificación de instalación, Operación y desempeño del analizador paramagnético, ni las pruebas de aplicabilidad del método farmacopeíco.	SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.18	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	El personal clave no está calificado para realizar la calificación de equipos
				SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.22	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.23	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.24	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.44	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN XXII BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD	22.5	DS-021-2018-SA	Mayor		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
9	LABORATORIO FARMACÉUTICO J	61	No contaban con el procedimiento para conducir revisiones periódicas de la calidad, ni informe de las revisiones periódicas del producto.	SECCIÓN XVII REVISION PERIODICA DE PRODUCTO	17.2	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	Personal responsable no elaboró el POE de revisión periódica de productos, tomando en consideración las especificaciones que establece el manual BPM vigente.
				CAPITULO XVII REVISIÓN PERIODICA DE PRODUCTO	17.3	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN XVII REVISIÓN PERIODICA DE PRODUCTO	17.4	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN XVII REVISIÓN PERIODICA DE PRODUCTO	17.6	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN XVII REVISIÓN PERIODICA DE PRODUCTO	17.7	DS-021-2018-SA	Mayor		
		62	En el informe de validación del proceso de envasado de Oxigeno medicinal, gas comprimido, se observó: No se indicaba el estado de la calificación de Instalación, Operación y Desempeño de la línea de almacenamiento y llenado; no indicaba los parámetros de proceso durante trasiego de cisterna a tanque estacionario, así como durante el envasado; no se consignaba el estado de calibración de instrumentos de medición, prueba hidrostática, especificaciones de las válvulas; los lotes en estudio no eran del mismo tamaño del lote. No consignaron la línea de llenado en la que se realizó la validación (1 o 2).	SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.12	DS-021-2018-SA	Menor	Mayor	Personal responsable no establece un plan maestro de validación, que cumpla los requisitos que establece el manual BPM vigente
				SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.36	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.37	DS-021-2018-SA	Mayor		
				SECCIÓN VI CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	6.38	DS-021-2018-SA	Mayor		

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
9	LABORATORIO FARMACÉUTICO J	63	Las calificaciones de instalación, Operación y Desempeño de la Bomba Criogénica, Bomba de vacío, Instalación del Manifold de llenado y Tanque Criogénico se encontraban incompletas, observándose: En el protocolo de calificación de instalación de la Bomba Criogénica, Protocolo de calificación de Operación de Bomba Criogénica y Protocolo de Calificación de Desempeño: no se evidenció la verificación de la identificación de los componentes y sus especificaciones.	Sección VI Calificación y validación	6.18	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	Personal responsable no establece un plan maestro de calificación, que cumpla los requisitos que establece el manual BPM vigente
				Sección VI Calificación y validación	6.19	DS-021-2018-SA	Mayor		
				Sección VI Calificación y validación	6.2	DS-021-2018-SA	Mayor		
				Sección VI Calificación y validación	6.21	DS-021-2018-SA	Mayor		
				Sección VI Calificación y validación	6.22	DS-021-2018-SA	Mayor		
				Sección VI Calificación y validación	6.23	DS-021-2018-SA	Mayor		
				Sección VI Calificación y validación	6.24	DS-021-2018-SA	Mayor		
				Sección VI Calificación y validación	6.25	DS-021-2018-SA	Mayor		
				Sección VI Calificación y validación	6.26	DS-021-2018-SA	Mayor		
				Sección VI Calificación y validación	6.27	DS-021-2018-SA	Mayor		
		64	No se ha validado el proceso de envasado de oxígeno medicinal líquido.	Sección VI Calificación y validación	6.37	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	Personal responsable no ha establecido el plan maestro de validación, para realizar la validación del proceso de envasado.

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
9	LABORATORIO FARMACÉUTICO J	65	En las ordenes de envasado del producto Oxigeno Medicinal gas comprimido, no se registraba: la hora de inicio y fin de la inspección de los cilindros, la línea de llenado en la que se lleva a cabo el proceso, el resultado de la presión de venteo (menos 5psi), el resultado del vacío (-15 mmHg), el tiempo de enfriamiento de la bomba criogénica, presión en las que realizaba el control de temperatura, la presión final del cilindro lleno.	Sección XX Documentación	20.54	DS-021-2018-SA	Crítico	Crítico	No se efectúan controles en proceso, el personal no está entrenado en el llenado de formatos del SGC (registros) y personal clave no supervisa
10	LABORATORIO FARMACÉUTICO K	66	El laboratorio contaba con 3 áreas de cabina de pesado, sin embargo una de ellas no se encontraba autorizada por ANM.	Sección III Instalaciones	3.41	DS-021-2018-SA	Mayor	Mayor	Personal clave no realizó las gestiones correspondientes en los tiempos establecidos para ampliar las instalaciones del laboratorio
				Sección III Instalaciones	3.42	DS-021-2018-SA	Mayor		

Tabla 2.- Relación de las secciones o capítulos del manual de BPM con la cantidad de incidencias que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el periodo 2018-2022, las mismas que originaron no conformidades

SECCIÓN/CAPÍTULO	CANTIDAD INCIDENCIAS	%
INSTALACIONES	23	13,6
QUEJAS	1	0,6
DEVOLUCIONES	2	1,2
EQUIPOS INSTRUMENTOS, SISTEMAS ACCESORIOS	6	3,6
PRODUCTOS ESTÉRILES	37	21,9
CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	33	19,5
SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO	7	4,1
DOCUMENTACIÓN	12	7,1
ALMACENAMIENTO	7	4,1
PERSONAL	14	8,3
CONTRATO DE MANUFACTURA Y OTRAS ACTIVIDADES	1	0,6
BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN	3	1,8
MATERIALES	4	2,4
SECCION XXII BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD	4	2,4
REVISIÓN PERIODICA DE PRODUCTO	7	4,1
CORRECCIONES, ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS	1	0,6
RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIONES	1	0,6
AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORIAS DE CALIDAD	1	0,6
SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	1	0,6
RETIRO DE PRODUCTOS	1	0,6
GASES MEDICINALES	3	1,8

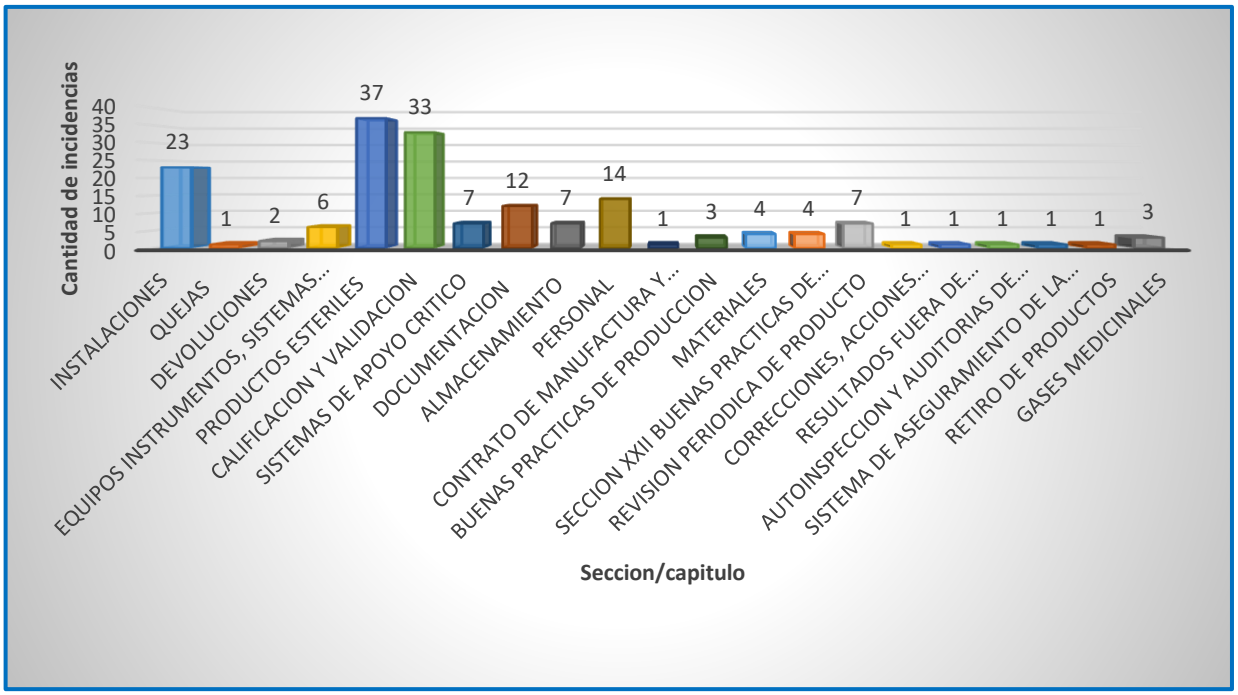


Figura 2. Relación de las secciones/capítulos del manual de BPM con la cantidad de incidencias que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el periodo 2018-2022, las mismas que originaron no conformidades

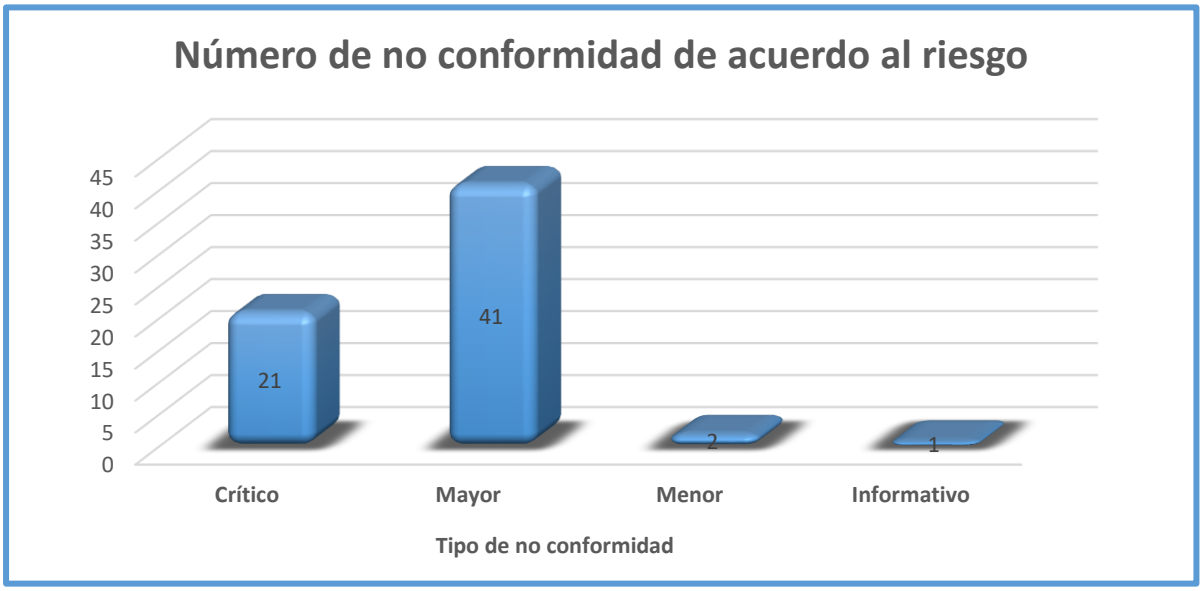


Figura 3. Clasificación de no conformidades que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el periodo 2018-2022, sancionados en el 2021-2022, de acuerdo al riesgo (Crítico, Mayor, menor e informativo).

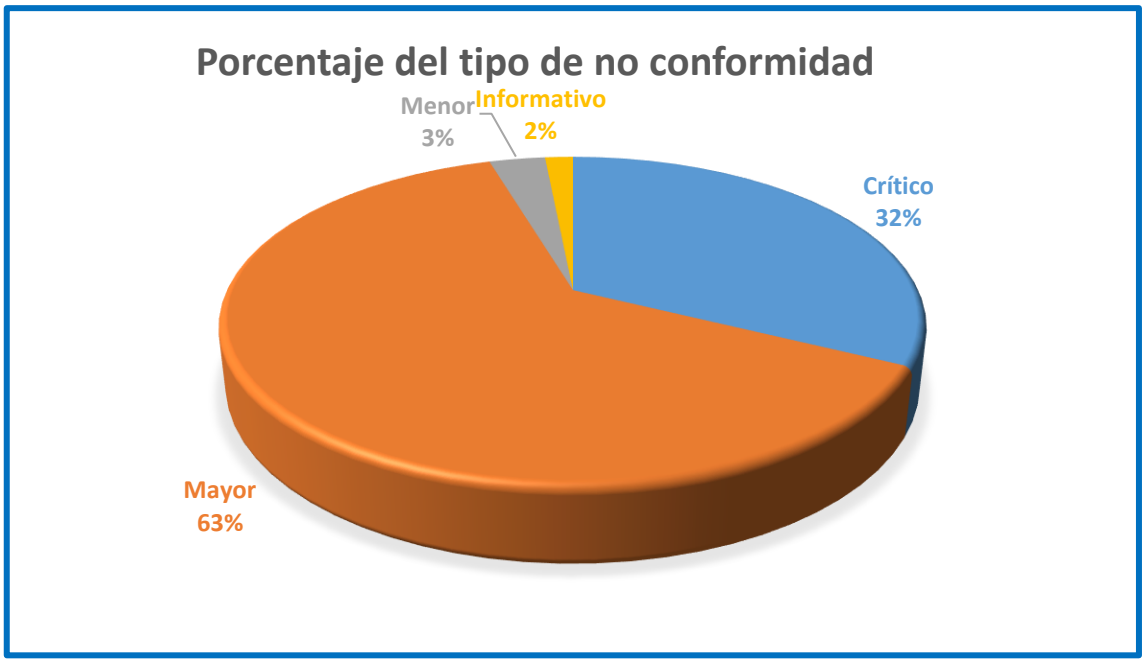


Figura 4. Clasificación porcentual de las no conformidades que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el periodo 2018-2022, sancionados en el 2021-2022, de acuerdo al riesgo (Crítico, Mayor, menor e informativo).

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

De acuerdo con Antón AP. [9], El sistema de aseguramiento de la calidad, debe realizar la gestión de las no conformidades: se debe de identificar, relacionar las secciones o capítulos del manual de Buenas Prácticas de Manufactura involucradas, clasificar según el nivel de riesgo, el efecto sobre la seguridad y la calidad de los medicamentos, para determinar la causa raíz que originó dicha no conformidad; a fin de establecer un sistema CAPA. Así mismo en el enfoque planteado por Martínez Flores E. [11], Podemos llegar a la conclusión de que, con el tiempo, un sistema CAPA y de no conformidad bien gestionado dará lugar a un descenso de los incumplimientos, concentrando la mayor parte del uso de recursos en la estrategia de mejora.

Del estudio de las secciones o capítulos del manual de BPM con la cantidad de incidencias que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados por la ANM en el periodo 2018-2022, y sancionados en el periodo 2021-2022, podemos resaltar que los laboratorios farmacéuticos presentaron incidencias elevadas de no conformidades en secciones/capítulos como instalaciones, productos estériles, calificación y validación, documentación y personal; esto va de acuerdo al estudio: Análisis de las Tendencias de no conformidades con las normas GMP, realizado por Guliaev I. [10], en la cual refleja un aumento del porcentaje de no conformidades; sin embargo es preciso señalar que en su estudio, la sección de instalaciones muestra una tendencia a la baja en el porcentaje de no conformidades, muy probablemente como resultado del aumento de la automatización de la producción y del énfasis de los fabricantes en fortificar sus áreas; lo cual refleja una debilidad que presentan los laboratorios farmacéuticos nacionales.

Del estudio se refleja que para poder determinar la causa raíz de una no conformidad, se debe realizar una evaluación de las no conformidades (se debe de identificar, relacionar las secciones o capítulos del manual de Buenas Prácticas de Manufactura involucradas, clasificar según el nivel de riesgo, el impacto en la calidad y seguridad de los medicamentos, esto resulta conforme con lo mencionado por De la Fuente Grimaldo R. [12], el cual señala que hay que realizar una evaluación de las no conformidades para

determinar en qué nivel se encuentran: nivel 1 menor, nivel 2 mayor o nivel 3 crítica; sin embargo el autor también afirma que la causa raíz es tan obvia que no requiere mayor investigación, sobre todo en las no-conformidades nivel 1; afirmación de la que discrepamos en el presente estudio, esto es debido, a que para determinar la causa raíz de una no conformidad, se ha establecido toda una metodología de trabajo, la cual no depende de la clasificación según el nivel de riesgo de la no conformidad, sino de un análisis global y la relación de la no conformidad y la sección/ capítulo del manual de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) que se ha incumplido.

Respecto a la guía de clasificación de no conformidades en inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura desarrollada por el grupo técnico de INVIMA [8], es preciso indicar que en Perú, a través de la Resolución Ministerial 779-2019/MINSA, se aprueba la guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos; Como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) aplicará la Guía aprobada para la inspección de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos para inspeccionar laboratorios nacionales y extranjeros productores de productos farmacéuticos; se exceptúan a los establecimientos que fabriquen productos herbarios. En él se establece los criterios para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura determinando para ello la clasificación de estos criterios basados en el riesgo. Cabe señalar que con la aprobación de esta guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos RM-779-2019-MINSA, se deja sin efecto la guía de inspección para establecimientos de producción farmacéutica la cual fue aprobada con RM Nº 539-99 SA/DM. Por lo que podemos resaltar la importancia del trabajo que vienen realizando ambas agencias regulatorias de establecer las bases para la clasificación según un análisis de riesgo de los incumplimientos en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para productos farmacéuticos [8].

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

1. Se determinaron a través del diagrama de Ishikawa (espina de pescado), las causas principales, como causa raíz propuesta, que originaron las no conformidades que conllevaron al incumplimiento de las BPM por parte de los laboratorios farmacéuticos que fueron inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022.

2. Se identificaron las no conformidades que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM (DIGEMID) en el periodo 2018-2022, lo cual conllevo al incumplimiento de las BPM; así mismo se estableció una relación con las secciones/capítulos del manual que estos incumplieron.

3. Las secciones /capítulos del manual en BPM que presentaron mayor incidencia de incumplimiento por parte de los laboratorios farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022, fueron la sección de instalaciones 13.6%, la sección de productos estériles 21.9%, y la sección de calificación y validación 19.5 %.

4. Las no conformidades que presentaron los laboratorios farmacéuticos inspeccionados y sancionados por la ANM en el periodo 2018-2022, se clasificaron en no conformidades del tipo: crítico 32%, menor 3%, mayor 63%, siendo esta última donde hubo mayor incidencia de incumplimiento de las BPM.

CAPÍTULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burcham, C. L., Florence, A. J., & Johnson, M. D. Continuous Manufacturing in Pharmaceutical Process Development and Manufacturing. Annual review of chemical and biomolecular engineering. [Online].; 2018. Acceso 20 de agosto de 2023. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29879381/.

2. Rojas C. Conexionesan. [Online]; 2019. Acceso 20 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.esan.edu.pe/conexion-esan/la-industria-farmaceutica-peruana-se-transforma.

3. Ministerio de Salud. Palataforma Digital Unica del Estado Peruano. [Online].; 2011. Acceso 20 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2011/decreto-supremo-no-014-2011-sa/.

4. Ministerio de Salud. Plataforma Digital Unica del Estado Peruano. [Online].; 2018. Acceso 22 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/195924-021-2018-sa.

5. JoinPeru. JOIN Equipos para Laboratorio. [Online].; 2022. Acceso 20 de agosto de 2023. Disponible en: http://join.com.pe/buenas-practicas-de-manufactura-en-la-industria-farmaceutica%EF%BF%BC/.

6. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID. [Online].Acceso 2 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/institucion/.

7. Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID. [Online].; 2017. Acceso 2 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/institucion/#1681937094170-85305cf4-8041.

8. Grupo tecnico de medicamentos Direccion de medicamentos y productos biologicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). INTEGRA, Sistema de Gestion Integrado. [Online].; 2022. Acceso 2 de agosto de 2023. Disponible en: https://alertas.directoriolegislativo.org/wp-content/uploads/2022/06/Gu%C3%ADa-clasificaci%C3%B3n-de-no-conformidades-en-inspecciones-de-buenas-pr%C3%A1cticas-de-manufactura.pdf.

9. Anton AP. SoftexpertBlog. [Online].; 2023. Acceso 2 de agosto de 2023. Disponible en: https://blog.softexpert.com/es/no-conformidades-capa-industrias-farmaceuticas/.

10. Guliaev I. GMP Consulting and compliance audits. [Online].; 2019. Acceso 2 de agosto de 2023. Disponible en: https://gmpreg.com/analisis-tendencias.

11. Martinez Flores E. Farmespaña Industrial. [Online].; 2020. Acceso 2 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.farmaindustrial.com/articulos-online/enfoque-correcto-de-los-sistemas-de-gestion-del-riesgo-control-de-cambios-y-no-confor-fGmR.

12. De la Fuente Grimaldo R. Linkedin. [Online].; 2022. Acceso 2 de agosto de 2023. Disponible en: https://es.linkedin.com/pulse/cap%C3%ADtulo-6-resoluci%C3%B3n-de-las-no-conformidades-y-ricardo.

13. Jara L. Observatorio economico social UNR. [Online].; 2015. Acceso 2 de agosto de 2023. Disponible en: https://observatorio.unr.edu.ar/industria-farmaceutica/.

14. Asociacion de Indutrias Farmaceuticas Nacionales. ADIFAN. [Online].; 2021. Acceso 10 de setiembre de 2023. Disponible en: https://www.adifan.org.pe/nosotros/quienes-somos/.

15. Congreso de la Republica. Plataforma Digital Unica del Estado Peruano. [Online].; 2009. Acceso 10 de setiembre de 2023. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/congreso-de-la-republica/normas-legales/2813441-29459.

16. Ministerio de Salud. `Plataforma Digital Unica del Estado Peruano. [Online].; 2011. Acceso 2 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/243290-016-2011-sa.

17. S. Kopp. World Health Organization. [Online].; 2015. Acceso 2 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/medicines-good-manufacturing-processes.

18. Salesforce Latam Blog. Salesforce. [Online].; 2022. Acceso 2 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.salesforce.com/mx/blog/diagrama-de-ishikawa/.

19. Ministerio de Salud. Plataforma digital Unica del Estado Peruano. [Online].; 2018. Acceso 10 de octubre de 2023. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/177924-017-2018-sa.

20. Centro Nacional de Abastecimientode Recursos Estrategicos en Salud. Plataforma Digital Unica del Estado Peruano. [Online].; 2015. Acceso 20 de setiembre de 2023. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/cenares/normas-legales/799806-rm132-2015-minsa.

21. Ministerio de Salud. Plataforma Digital Unica del Estado Peruano. [Online].; 2022. Acceso 20 de setiembre de 2023. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2771954-111-2022-minsa.

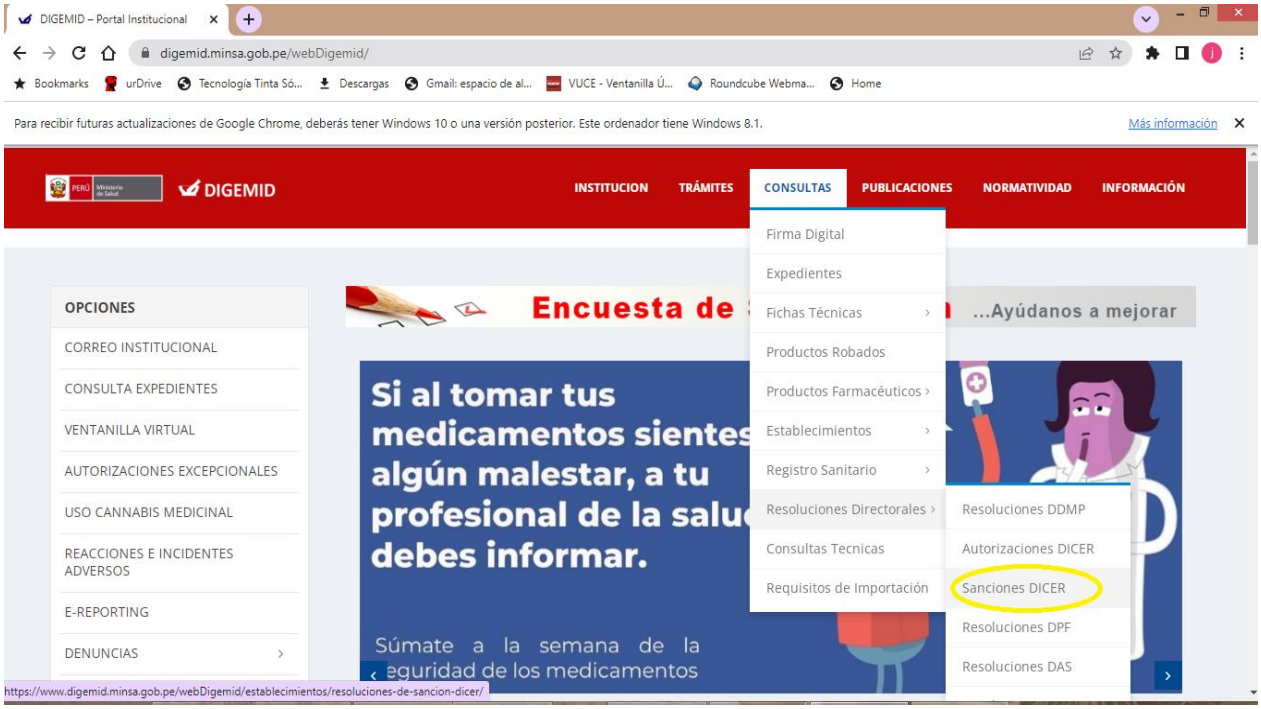
22. Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estrategicos en Salud. Plataforma Digital Unica del Estado Peruano. [Online].; 2015. Acceso 15 de setiembre de 2023. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/cenares/normas-legales/799869-rm833-2015-minsa.

23. Arispe Alburqueque CM, Yangali vicente JS, Guerrero Bejarano MA, Rivera Lozada de Bonilla O, Acuña Gamboa LA, Arellano Sacramento C. La investigación científica: Una aproximación para los estudios de posgrado. Primera ed. Posgrados DdIy, editor. Guayaquil-Ecuador: Universidad Internacional del Ecuador; 2020.

24. Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID. [Online]; 2022. Acceso 02 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/establecimientos/resoluciones-de-sancion-dicer/.

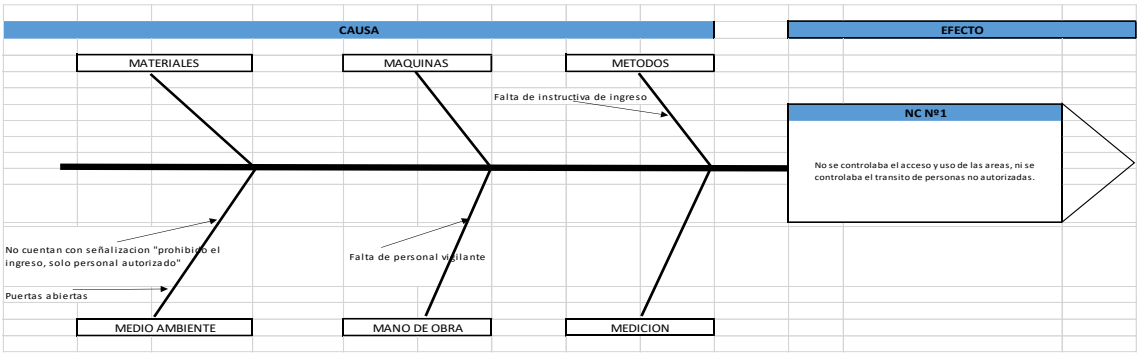
CAPITULO VIII: ANEXOS

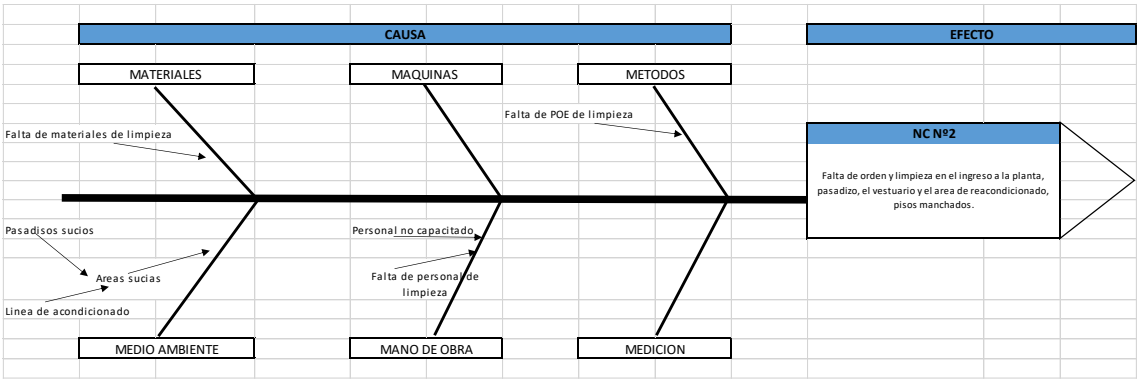
ANEXO Nº1 RESOLUCIONES DIRECTORALES DE SANCION-DICER

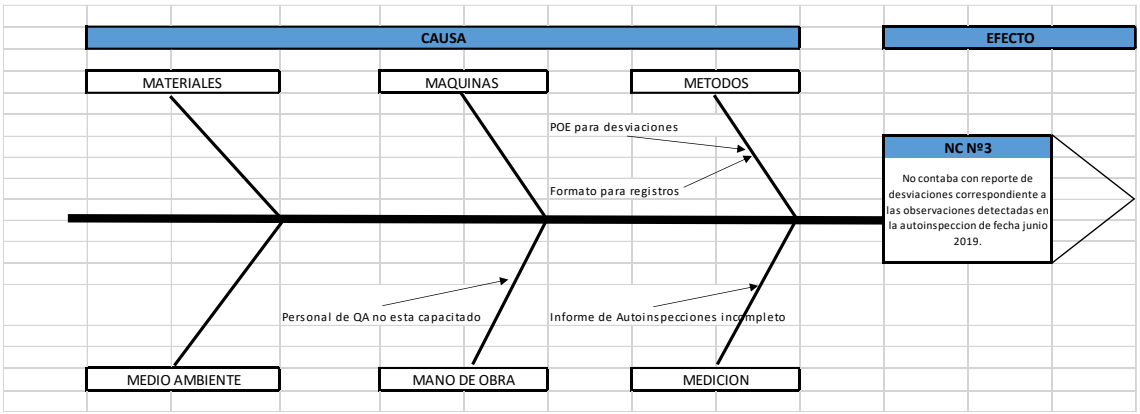


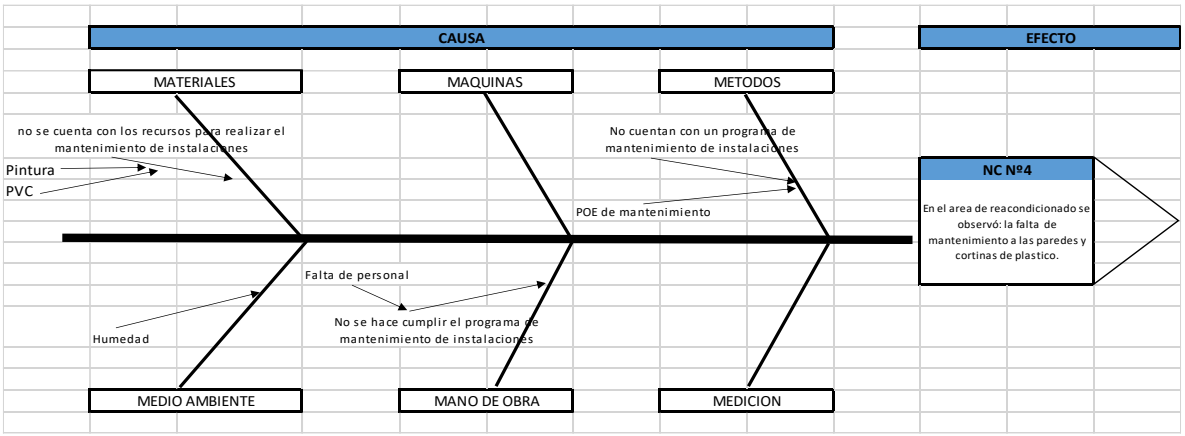


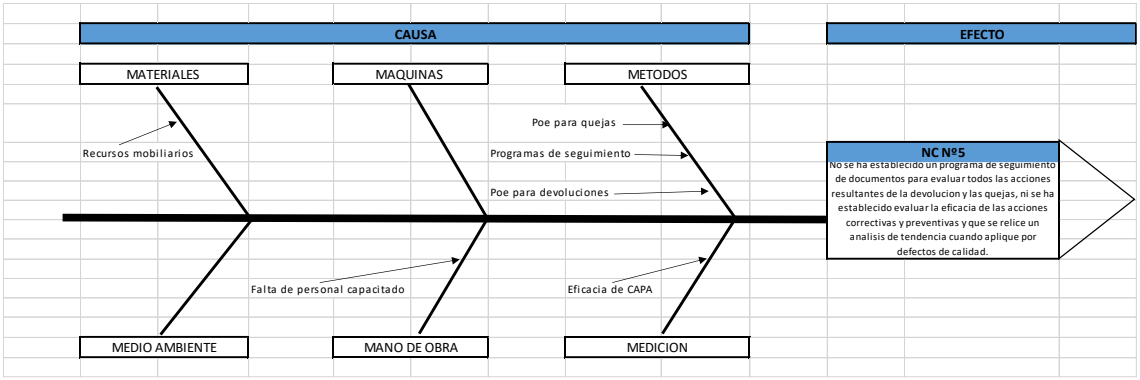
ANEXO Nº 2 DIAGRAMA DE ISHIKAWA

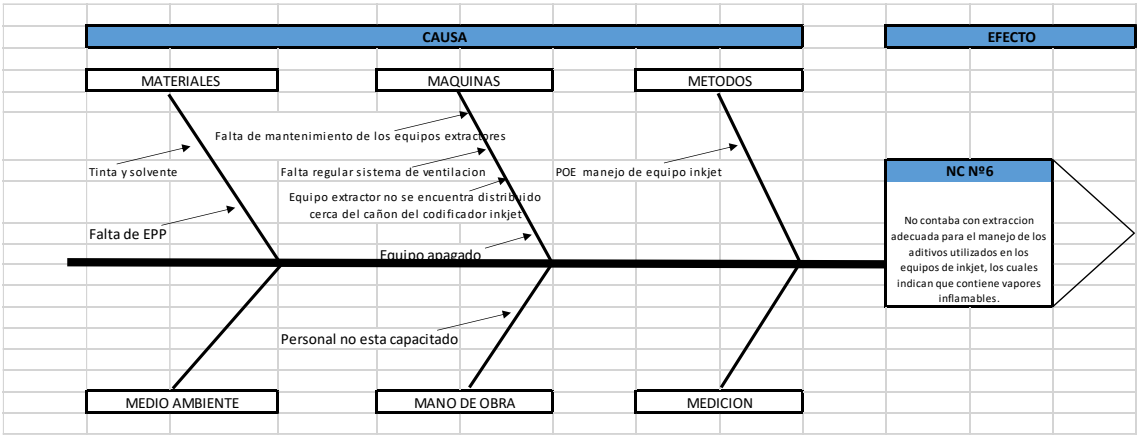


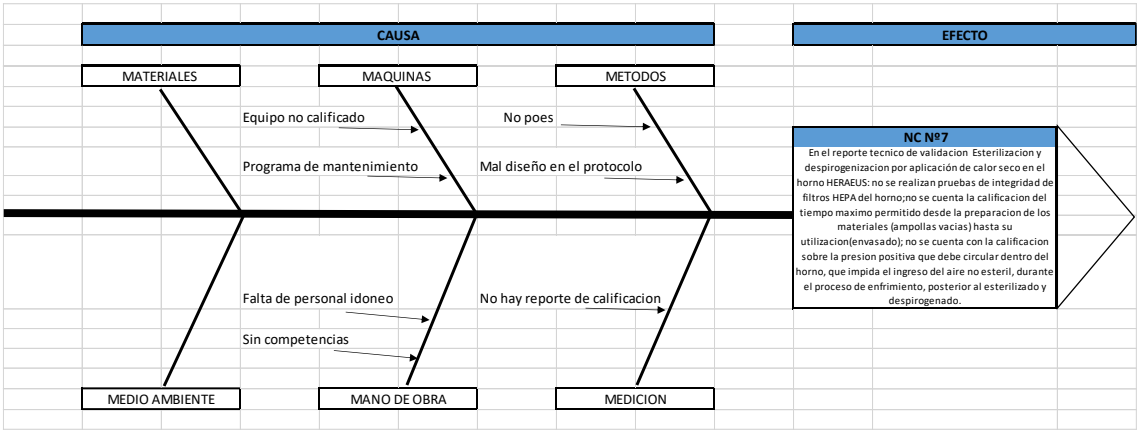


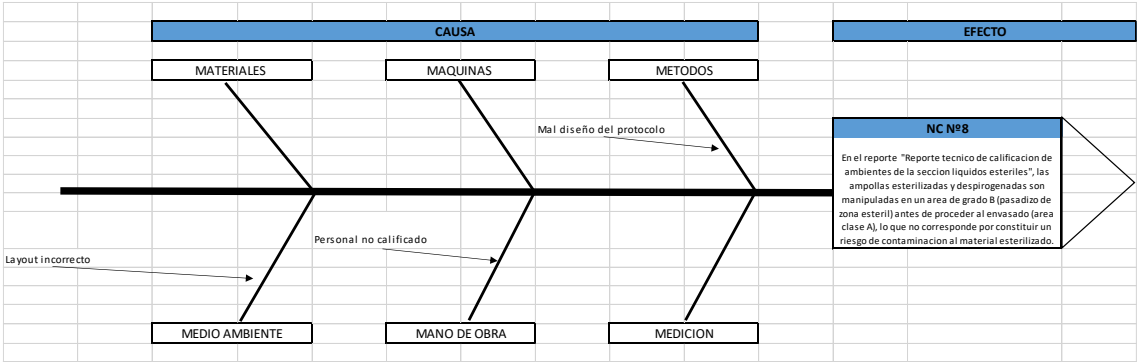


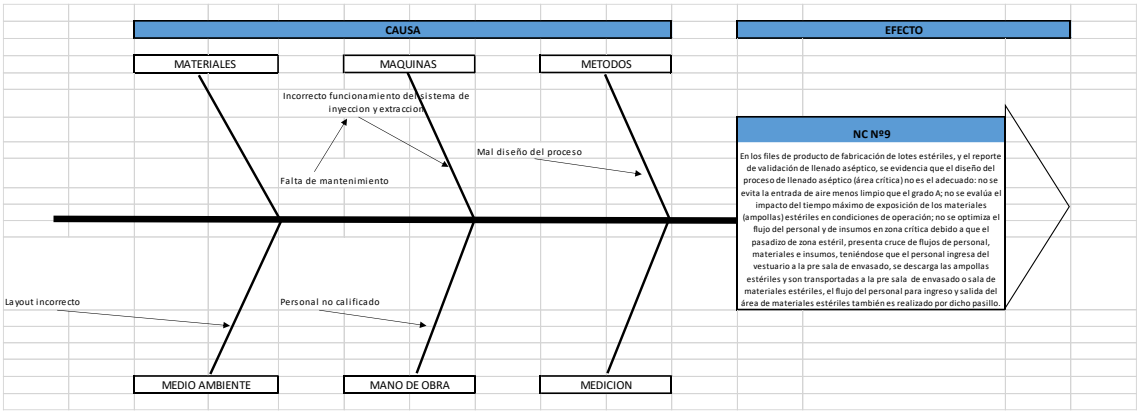


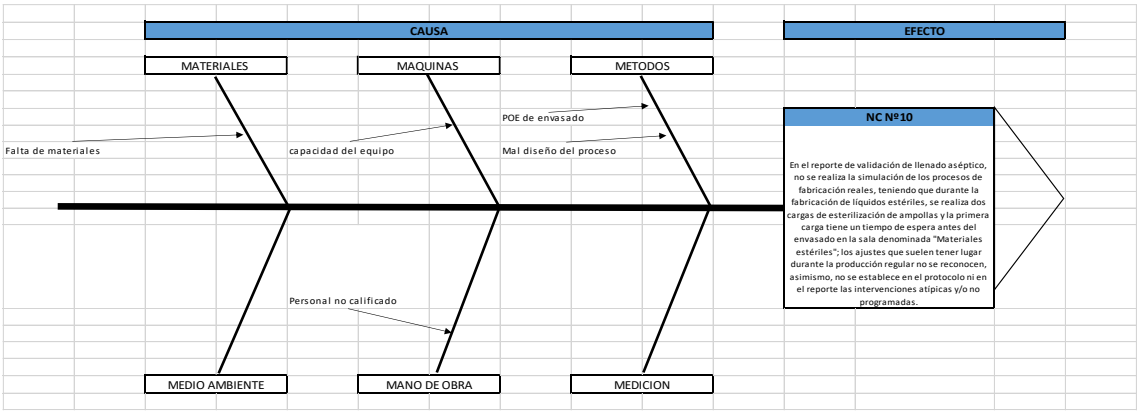

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Recursos mobiliarios
Poe para quejas
Programas de seguimiento
Poe para devoluciones
Falta de personal capacitado
Eficacia de CAPA
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº5
No se ha establecido un programa de seguimiento de documentos para evaluar todos las acciones resultantes de la devolucion y las quejas, ni se ha establecido evaluar la eficacia de las acciones correctivas y preventivas y que se relice un analisis de tendencia cuando aplique por defectos de calidad.

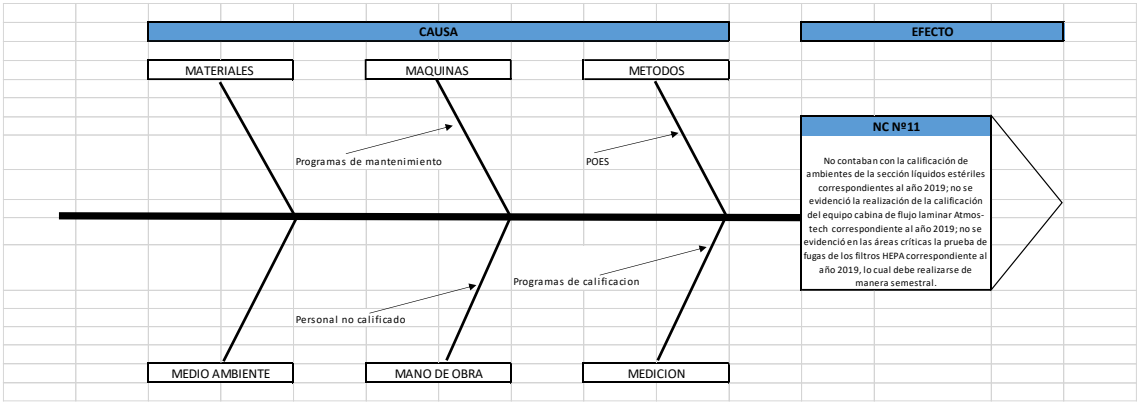

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Falta de mantenimiento de los equipos extractores
Tinta y solvente
Falta regular sistema de ventilacion
POE manejo de equipo inkjet
Equipo extractor no se encuentra distribuido cerca del cañon del codificador inkjet
Falta de EPP
Equipo apagado
Personal no esta capacitado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº6
No contaba con extraccion adecuada para el manejo de los aditivos utilizados en los equipos de inkjet, los cuales indican que contiene vapores inflamables.

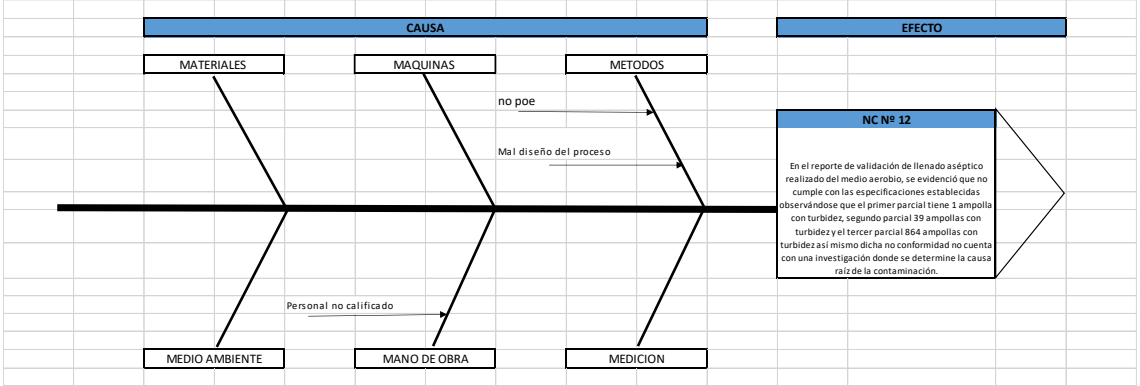

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Equipo no calificado
No poes
Programa de mantenimiento
Mal diseño en el protocolo
Falta de personal idoneo
No hay reporte de calificacion
Sin competencias
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº7
En el reporte tecnico de validacion Esterilizacion y despirogenizacion por aplicación de calor seco en el horno HERAEUS: no se realizan pruebas de integridad de filtros HEPA del horno;no se cuenta la calificacion del tiempo maximo permitido desde la preparacion de los materiales (ampollas vacias) hasta su utilizacion(envasado); no se cuenta con la calificacion sobre la presion positiva que debe circular dentro del horno, que impida el ingreso del aire no esteril, durante el proceso de enfrimiento, posterior al esterilizado y despirogenado.

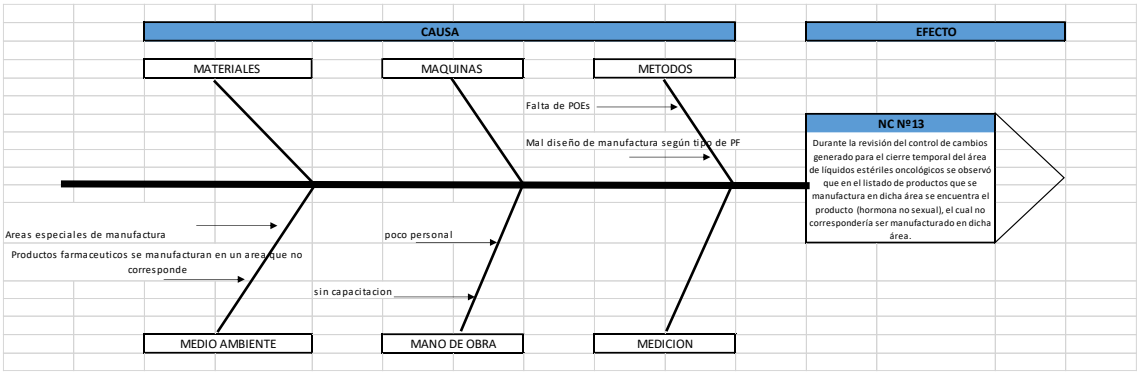

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Mal diseño del protocolo
Personal no calificado
Layout incorrecto
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº8
En el reporte "Reporte tecnico de calificacion de ambientes de la seccion liquidos esteriles", las ampollas esterilizadas y despirogenadas son manipuladas en un area de grado B (pasadizo de zona esteril) antes de proceder al envasado (area clase A), lo que no corresponde por constituir un riesgo de contaminacion al material esterilizado.

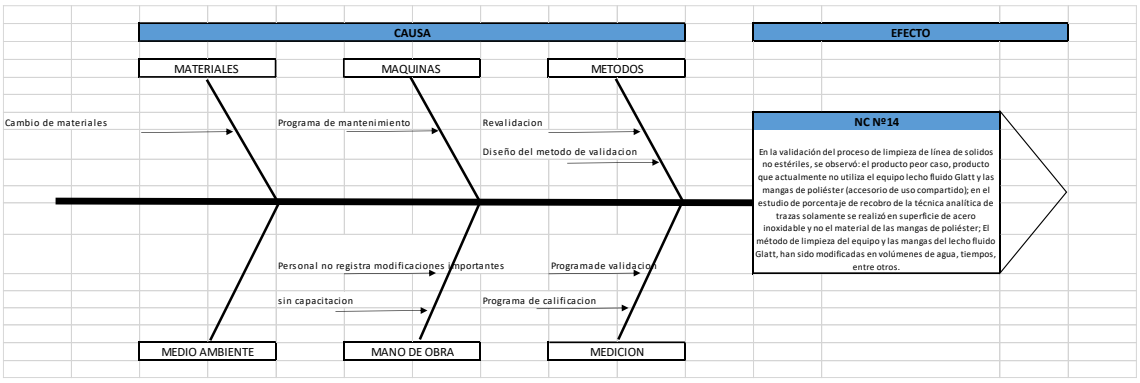

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Incorrecto funcionamiento del sistema de inyeccion y extraccion
Falta de mantenimiento
Mal diseño del proceso
Layout incorrecto
Personal no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº9
En los files de producto de fabricación de lotes estériles, y el reporte de validación de llenado aséptico, se evidencia que el diseño del proceso de llenado aséptico (área crítica) no es el adecuado: no se evita la entrada de aire menos limpio que el grado A; no se evalúa el impacto del tiempo máximo de exposición de los materiales (ampollas) estériles en condiciones de operación; no se optimiza el flujo del personal y de insumos en zona crítica debido a que el pasadizo de zona estéril, presenta cruce de flujos de personal, materiales e insumos, teniéndose que el personal ingresa del vestuario a la pre sala de envasado, se descarga las ampollas estériles y son transportadas a la pre sala de envasado o sala de materiales estériles, el flujo del personal para ingreso y salida del área de materiales estériles también es realizado por dicho pasillo.

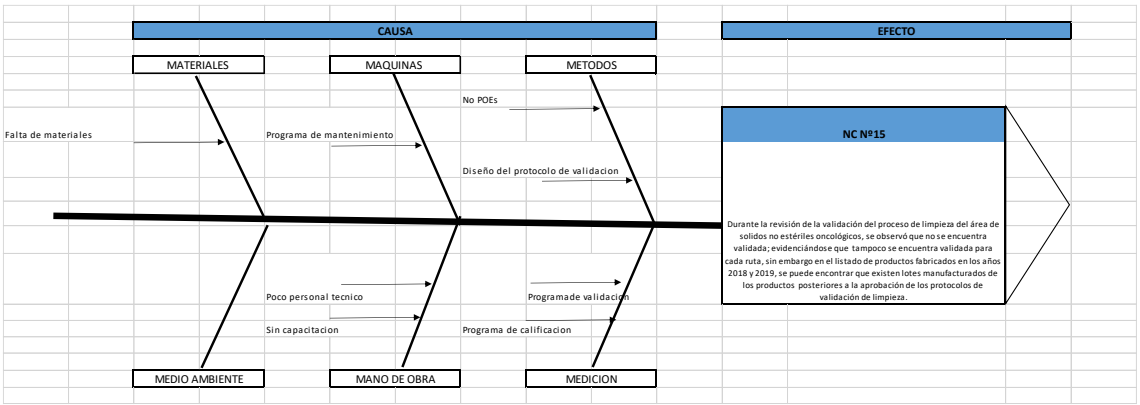

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de envasado
Falta de materiales
capacidad del equipo
Mal diseño del proceso
Personal no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº10
En el reporte de validación de llenado aséptico, no se realiza la simulación de los procesos de fabricación reales, teniendo que durante la fabricación de líquidos estériles, se realiza dos cargas de esterilización de ampollas y la primera carga tiene un tiempo de espera antes del envasado en la sala denominada "Materiales estériles"; los ajustes que suelen tener lugar durante la producción regular no se reconocen, asimismo, no se establece en el protocolo ni en el reporte las intervenciones atípicas y/o no programadas.

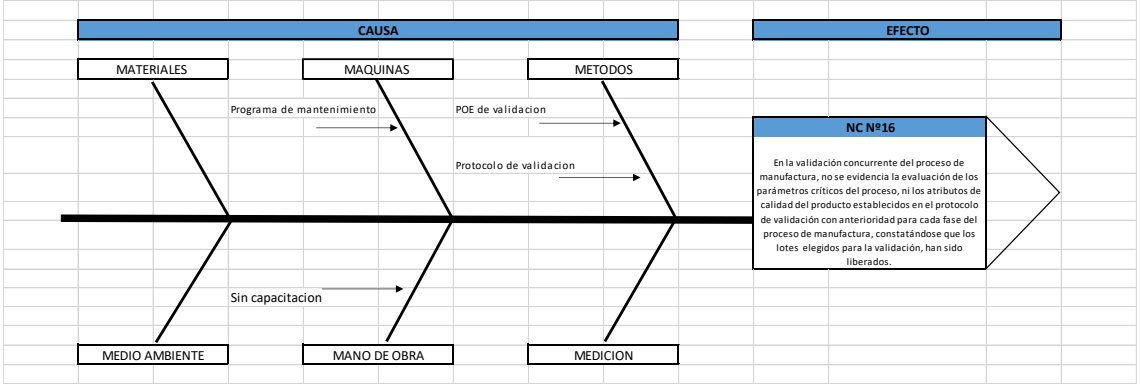

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Programas de mantenimiento
POES
Programas de calificacion
Personal no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº11
No contaban con la calificación de ambientes de la sección líquidos estériles correspondientes al año 2019; no se evidenció la realización de la calificación del equipo cabina de flujo laminar Atmos-tech correspondiente al año 2019; no se evidenció en las áreas críticas la prueba de fugas de los filtros HEPA correspondiente al año 2019, lo cual debe realizarse de manera semestral.

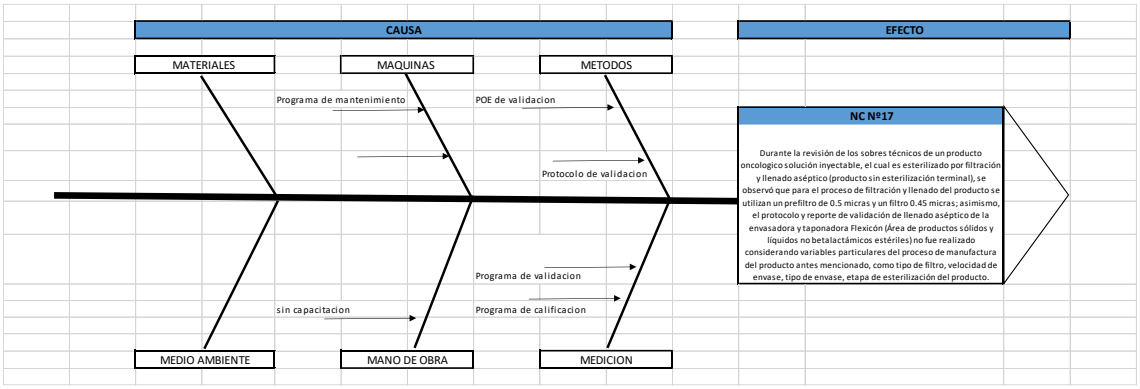

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
no poe
Mal diseño del proceso
Personal no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº 12
En el reporte de validación de llenado aséptico realizado del medio aerobio, se evidenció que no cumple con las especificaciones establecidas observándose que el primer parcial tiene 1 ampolla con turbidez, segundo parcial 39 ampollas con turbidez y el tercer parcial 864 ampollas con turbidez así mismo dicha no conformidad no cuenta con una investigación donde se determine la causa raíz de la contaminación.

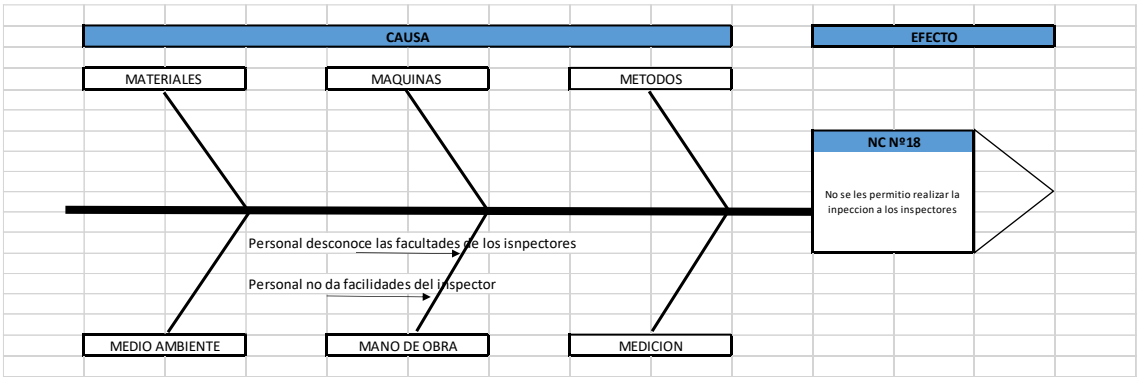

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Falta de POEs
Mal diseño de manufactura según tipo de PF
NC Nº13
Durante la revisión del control de cambios generado para el cierre temporal del área de líquidos estériles oncológicos se observó que en el listado de productos que se manufactura en dicha área se encuentra el producto (hormona no sexual), el cual no correspondería ser manufacturado en dicha área.
Areas especiales de manufactura
Productos farmaceuticos se manufacturan en un area que no corresponde
poco personal
sin capacitacion
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

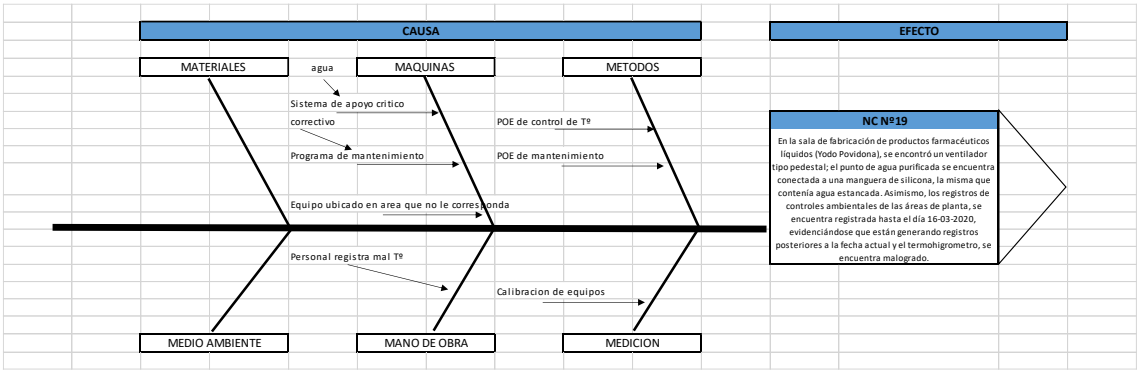

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Cambio de materiales
Programa de mantenimiento
Revalidacion
Diseño del metodo de validacion
NC Nº14
En la validación del proceso de limpieza de línea de solidos no estériles, se observó: el producto peor caso, producto que actualmente no utiliza el equipo lecho fluido Glatt y las mangas de poliéster (accesorio de uso compartido); en el estudio de porcentaje de recobro de la técnica analítica de trazas solamente se realizó en superficie de acero inoxidable y no el material de las mangas de poliéster; El método de limpieza del equipo y las mangas del lecho fluido Glatt, han sido modificadas en volúmenes de agua, tiempos, entre otros.
Personal no registra modificaciones importantes
Programade validacion
sin capacitacion
Programa de calificacion
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

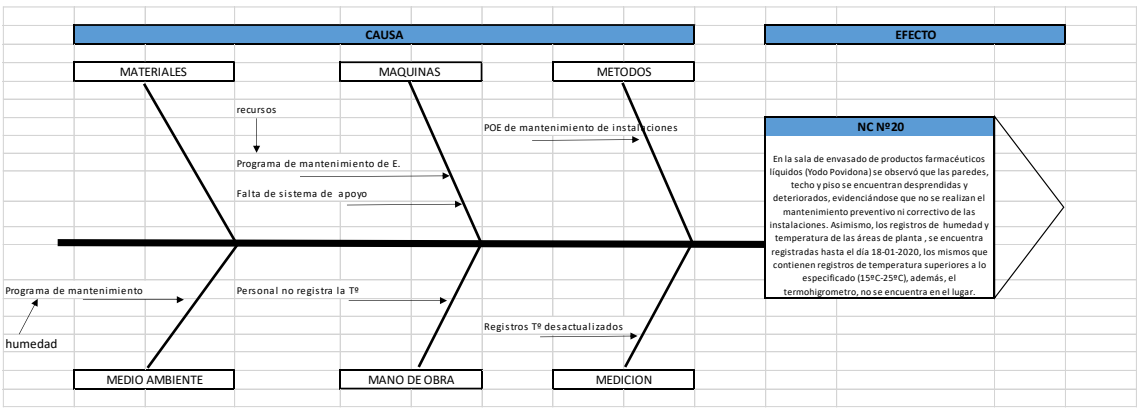

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
No POEs
Falta de materiales
Programa de mantenimiento
Diseño del protocolo de validacion
NC Nº15
Durante la revisión de la validación del proceso de limpieza del área de solidos no estériles oncológicos, se observó que no se encuentra validada; evidenciándose que tampoco se encuentra validada para cada ruta, sin embargo en el listado de productos fabricados en los años 2018 y 2019, se puede encontrar que existen lotes manufacturados de los productos posteriores a la aprobación de los protocolos de validación de limpieza.
Poco personal tecnico
Programade validacion
Sin capacitacion
Programa de calificacion
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

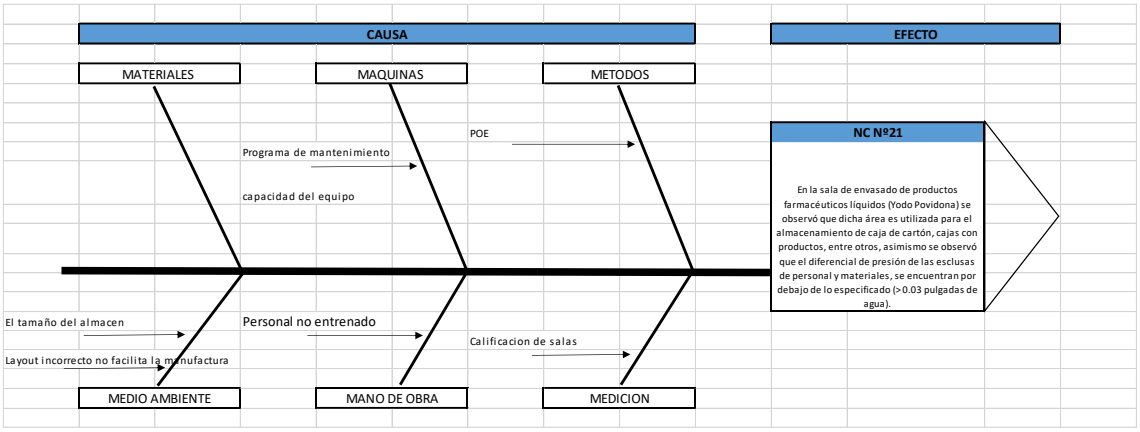

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Programa de mantenimiento
POE de validacion
Protocolo de validacion
NC Nº16
En la validación concurrente del proceso de manufactura, no se evidencia la evaluación de los parámetros críticos del proceso, ni los atributos de calidad del producto establecidos en el protocolo de validación con anterioridad para cada fase del proceso de manufactura, constatándose que los lotes elegidos para la validación, han sido liberados.
Sin capacitacion
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

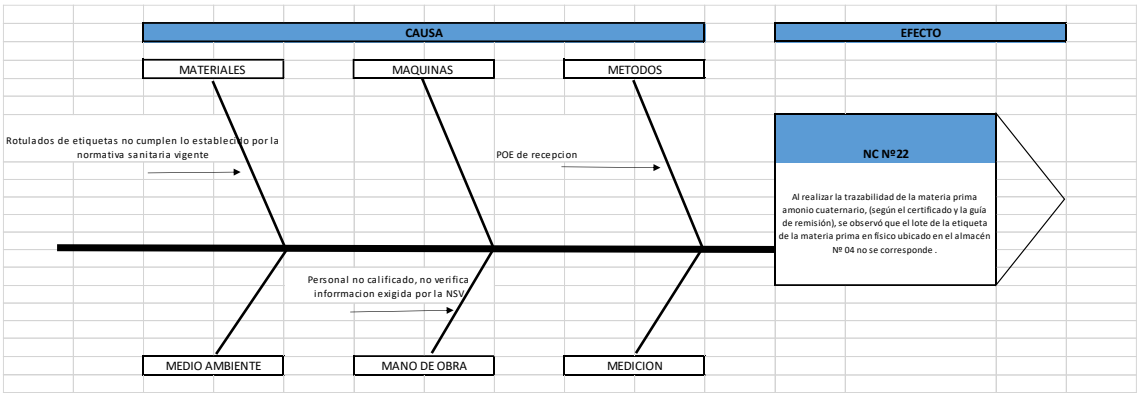

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Programa de mantenimiento
POE de validacion
Protocolo de validacion
Programa de validacion
sin capacitacion
Programa de calificacion
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº17
Durante la revisión de los sobres técnicos de un producto oncologico solución inyectable, el cual es esterilizado por filtración y llenado aséptico (producto sin esterilización terminal), se observó que para el proceso de filtración y llenado del producto se utilizan un prefiltro de 0.5 micras y un filtro 0.45 micras; asimismo, el protocolo y reporte de validación de llenado aséptico de la envasadora y taponadora Flexicón (Área de productos sólidos y líquidos no betalactámicos estériles) no fue realizado considerando variables particulares del proceso de manufactura del producto antes mencionado, como tipo de filtro, velocidad de envase, tipo de envase, etapa de esterilización del producto.

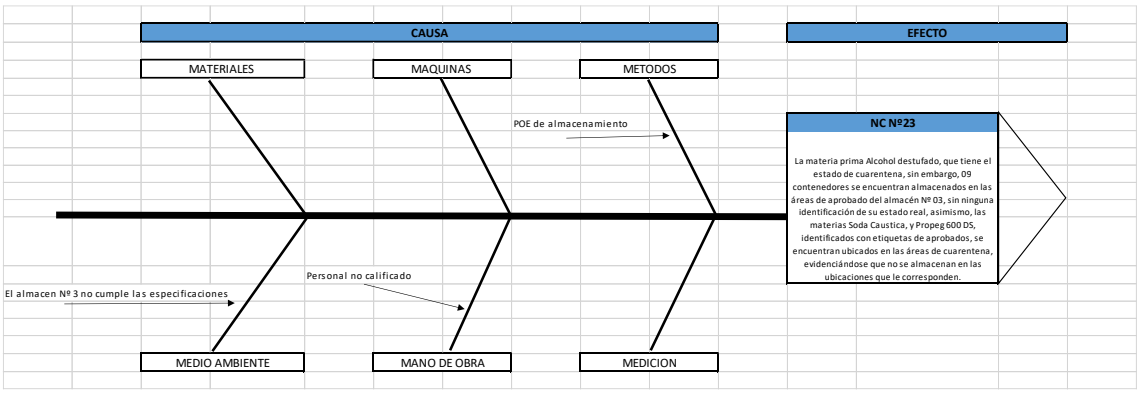

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Personal desconoce las facultades de los isnpectores
Personal no da facilidades del inspector
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº18
No se les permitio realizar la inpeccion a los inspectores

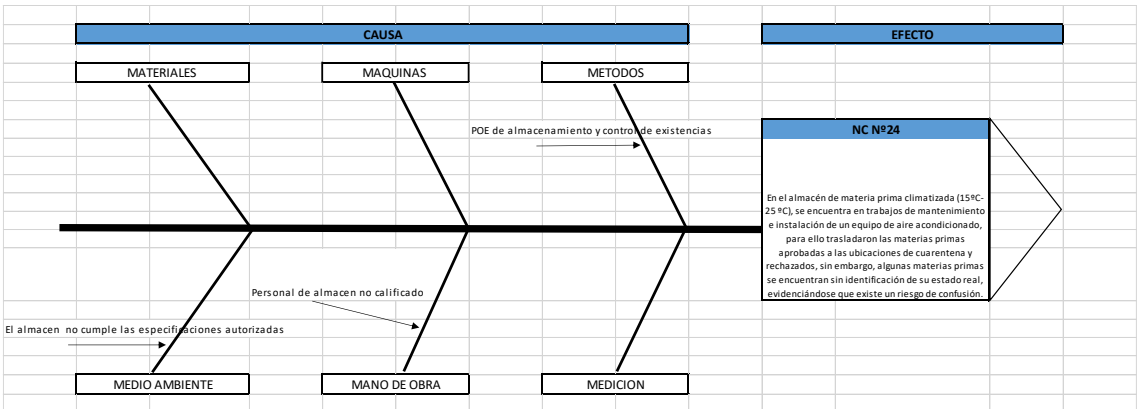

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
agua
MAQUINAS
METODOS
Sistema de apoyo critico
correctivo
POE de control de Tº
Programa de mantenimiento
POE de mantenimiento
Equipo ubicado en area que no le corresponda
Personal registra mal Tº
Calibracion de equipos
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº19
En la sala de fabricación de productos farmacéuticos líquidos (Yodo Povidona), se encontró un ventilador tipo pedestal; el punto de agua purificada se encuentra conectada a una manguera de silicona, la misma que contenía agua estancada. Asimismo, los registros de controles ambientales de las áreas de planta, se encuentra registrada hasta el día 16-03-2020, evidenciándose que están generando registros posteriores a la fecha actual y el termohigrometro, se encuentra malogrado.

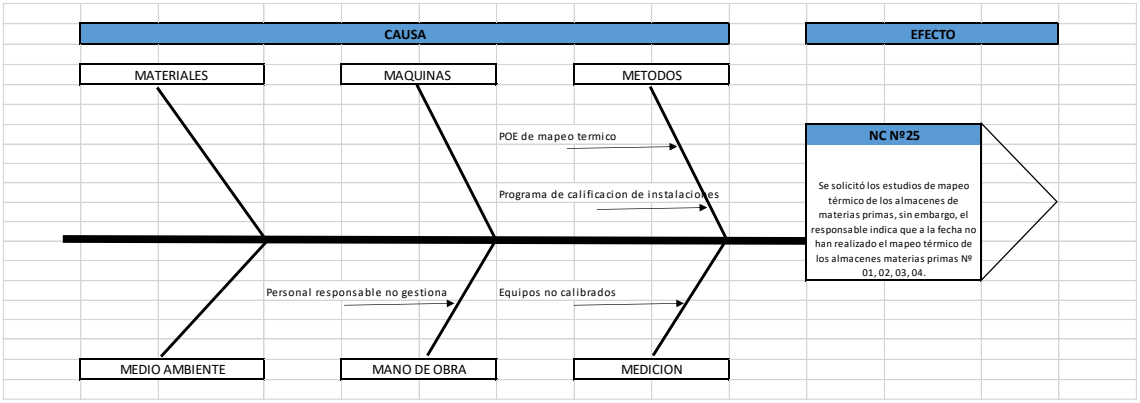

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
recursos
POE de mantenimiento de instalaciones
Programa de mantenimiento de E.
Falta de sistema de apoyo
Programa de mantenimiento
Personal no registra la Tº
humedad
Registros Tº desactualizados
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº20
En la sala de envasado de productos farmacéuticos líquidos (Yodo Povidona) se observó que las paredes, techo y piso se encuentran desprendidas y deteriorados, evidenciándose que no se realizan el mantenimiento preventivo ni correctivo de las instalaciones. Asimismo, los registros de humedad y temperatura de las áreas de planta , se encuentra registradas hasta el día 18-01-2020, los mismos que contienen registros de temperatura superiores a lo especificado (15ºC-25ºC), además, el termohigrometro, no se encuentra en el lugar.

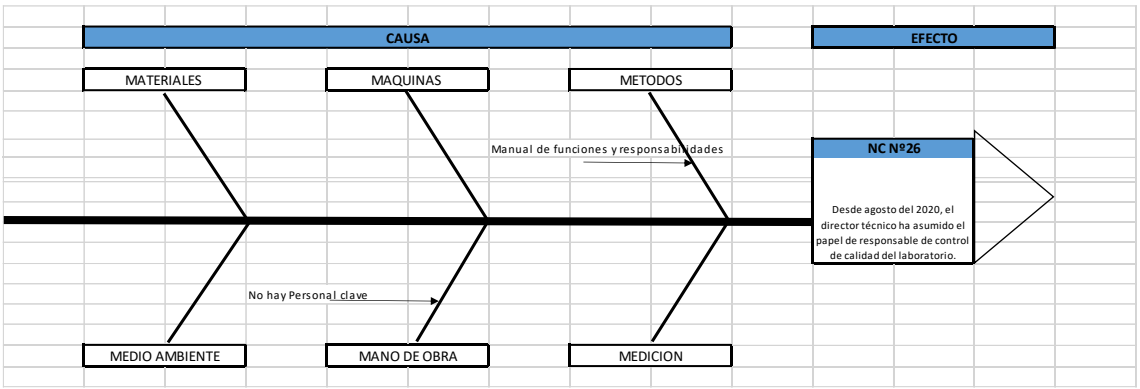

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE
Programa de mantenimiento
capacidad del equipo
NC Nº21
En la sala de envasado de productos farmacéuticos líquidos (Yodo Povidona) se observó que dicha área es utilizada para el almacenamiento de caja de cartón, cajas con productos, entre otros, asimismo se observó que el diferencial de presión de las esclusas de personal y materiales, se encuentran por debajo de lo especificado (>0.03 pulgadas de agua).
El tamaño del almacen
Personal no entrenado
Calificacion de salas
Layout incorrecto no facilita la manufactura
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

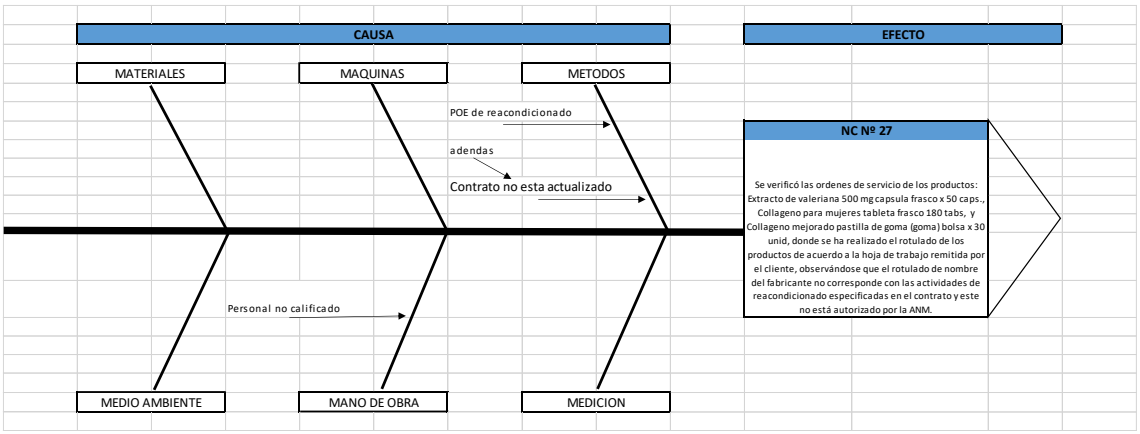

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Rotulados de etiquetas no cumplen lo establecido por la normativa sanitaria vigente
POE de recepcion
NC Nº22
Al realizar la trazabilidad de la materia prima amonio cuaternario, (según el certificado y la guía de remisión), se observó que el lote de la etiqueta de la materia prima en físico ubicado en el almacén Nº 04 no se corresponde .
Personal no calificado, no verifica informacion exigida por la NSV
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

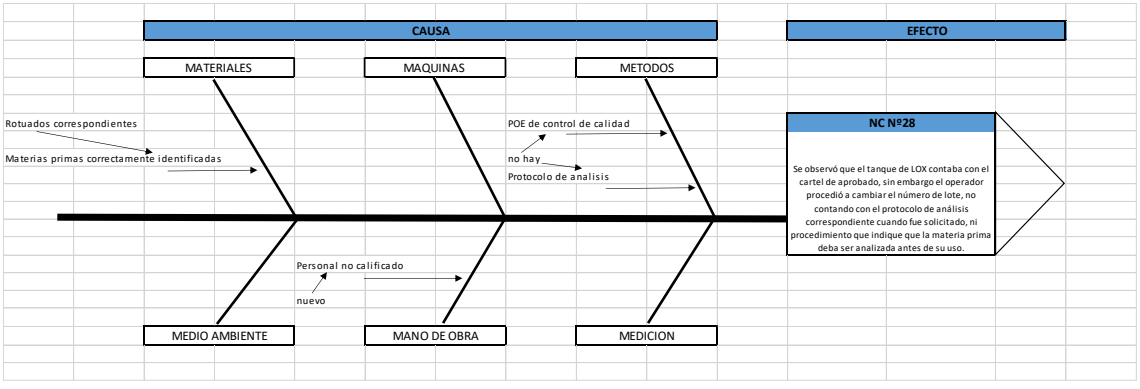

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de almacenamiento
NC Nº23
La materia prima Alcohol destufado, que tiene el estado de cuarentena, sin embargo, 09 contenedores se encuentran almacenados en las áreas de aprobado del almacén Nº 03, sin ninguna identificación de su estado real, asimismo, las materias Soda Caustica, y Propeg 600 DS, identificados con etiquetas de aprobados, se encuentran ubicados en las áreas de cuarentena, evidenciándose que no se almacenan en las ubicaciones que le corresponden.
Personal no calificado
El almacen Nº 3 no cumple las especificaciones
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

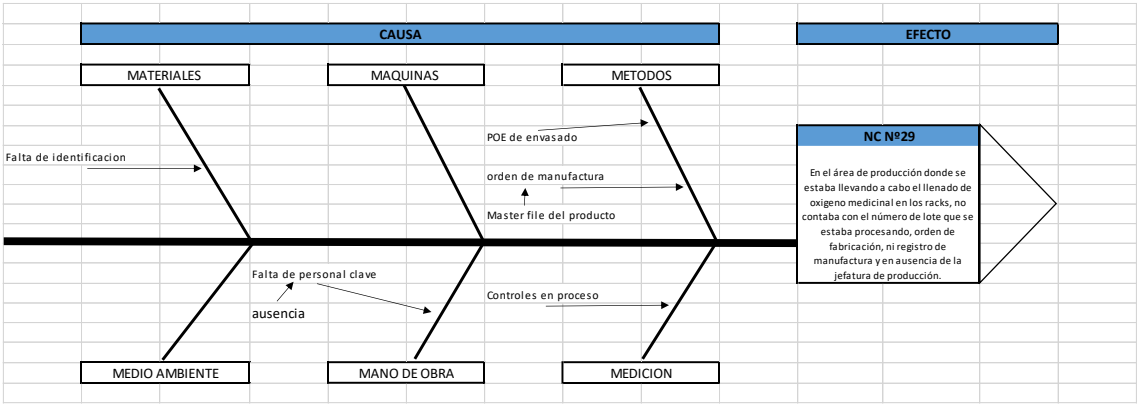

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de almacenamiento y control de existencias
NC Nº24
En el almacén de materia prima climatizada (15ºC-25 ºC), se encuentra en trabajos de mantenimiento e instalación de un equipo de aire acondicionado, para ello trasladaron las materias primas aprobadas a las ubicaciones de cuarentena y rechazados, sin embargo, algunas materias primas se encuentran sin identificación de su estado real, evidenciándose que existe un riesgo de confusión.
Personal de almacen no calificado
El almacen no cumple las especificaciones autorizadas
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

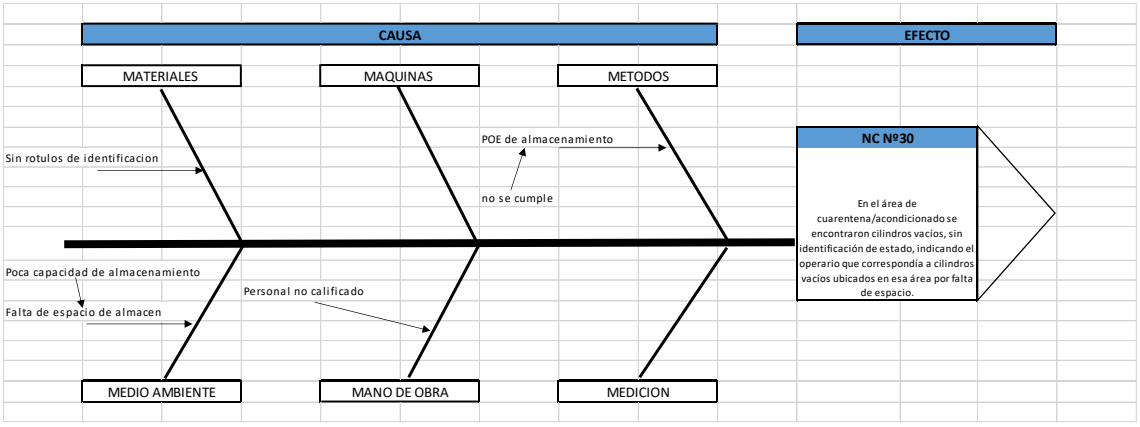

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de mapeo termico
Programa de calificacion de instalaciones
NC Nº25
Se solicitó los estudios de mapeo térmico de los almacenes de materias primas, sin embargo, el responsable indica que a la fecha no han realizado el mapeo térmico de los almacenes materias primas Nº 01, 02, 03, 04.
Personal responsable no gestiona
Equipos no calibrados
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

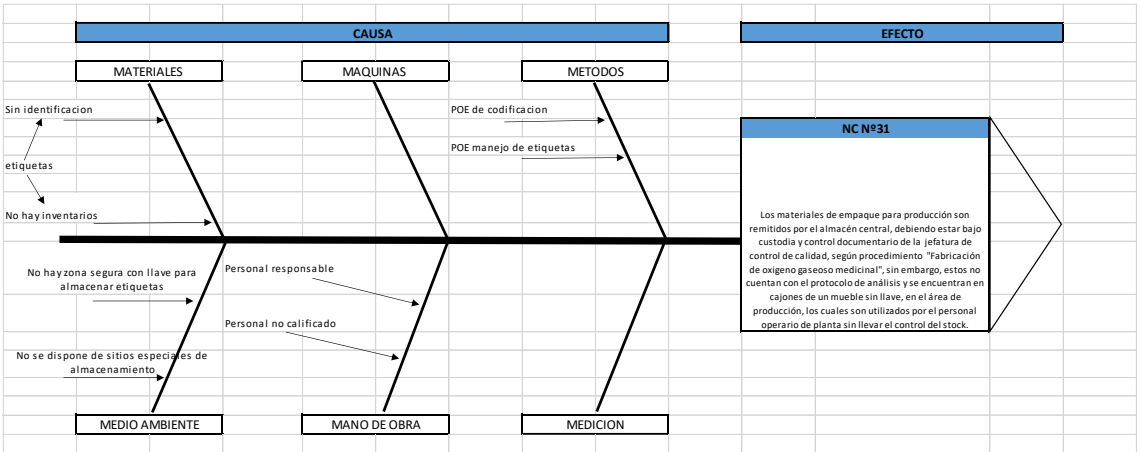

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Manual de funciones y responsabilidades
NC Nº26
Desde agosto del 2020, el director técnico ha asumido el papel de responsable de control de calidad del laboratorio.
No hay Personal clave
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

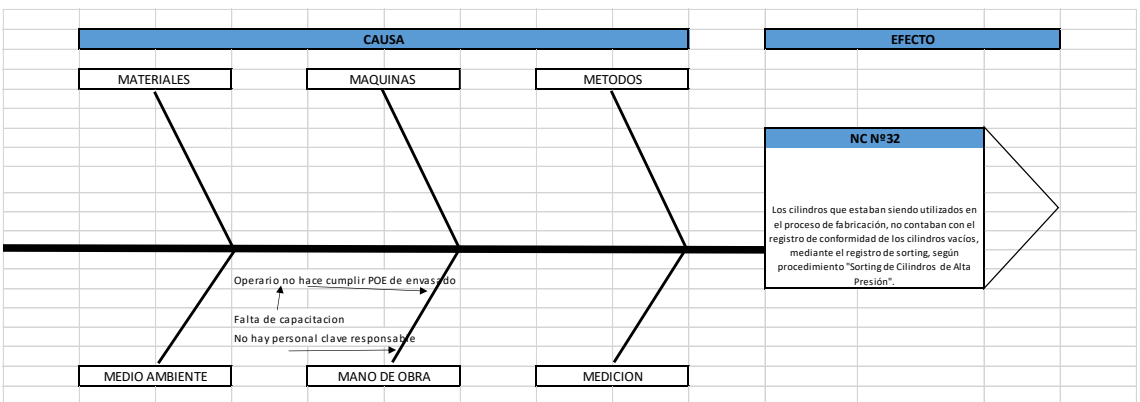

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de reacondicionado
adendas
Contrato no esta actualizado
NC Nº 27
Se verificó las ordenes de servicio de los productos: Extracto de valeriana 500 mg capsula frasco x 50 caps., Collageno para mujeres tableta frasco 180 tabs, y Collageno mejorado pastilla de goma (goma) bolsa x 30 unid, donde se ha realizado el rotulado de los productos de acuerdo a la hoja de trabajo remitida por el cliente, observándose que el rotulado de nombre del fabricante no corresponde con las actividades de reacondicionado especificadas en el contrato y este no está autorizado por la ANM.
Personal no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

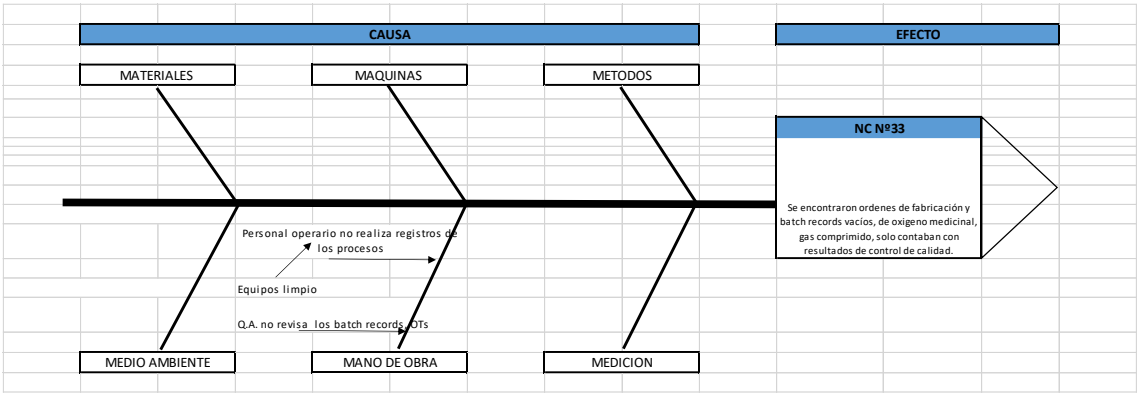

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Rotuados correspondientes
Materias primas correctamente identificadas
POE de control de calidad
no hay
Protocolo de analisis
NC Nº28
Se observó que el tanque de LOX contaba con el cartel de aprobado, sin embargo el operador procedió a cambiar el número de lote, no contando con el protocolo de análisis correspondiente cuando fue solicitado, ni procedimiento que indique que la materia prima deba ser analizada antes de su uso.
Personal no calificado
nuevo
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

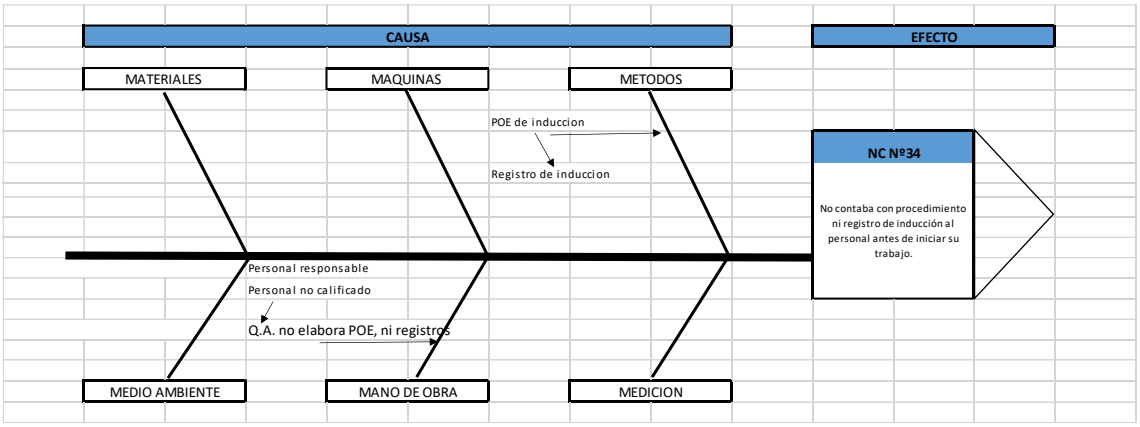

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Falta de identificacion
POE de envasado
orden de manufactura
Master file del producto
Falta de personal clave
ausencia
Controles en proceso
NC Nº29
En el área de producción donde se estaba llevando a cabo el llenado de oxigeno medicinal en los racks, no contaba con el número de lote que se estaba procesando, orden de fabricación, ni registro de manufactura y en ausencia de la jefatura de producción.
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

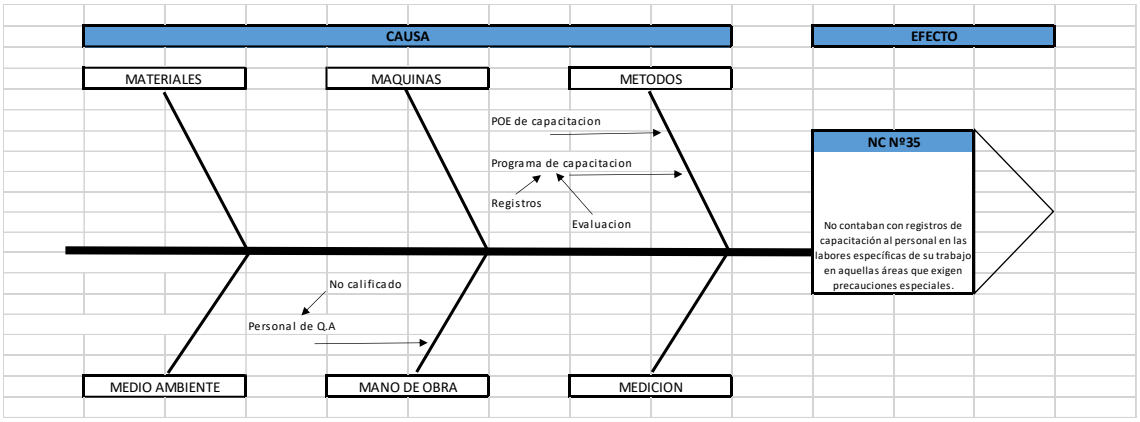

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Sin rotulos de identificacion
POE de almacenamiento
no se cumple
NC Nº30
En el área de cuarentena/acondicionado se encontraron cilindros vacíos, sin identificación de estado, indicando el operario que correspondía a cilindros vacíos ubicados en esa área por falta de espacio.
Poca capacidad de almacenamiento
Falta de espacio de almacen
Personal no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

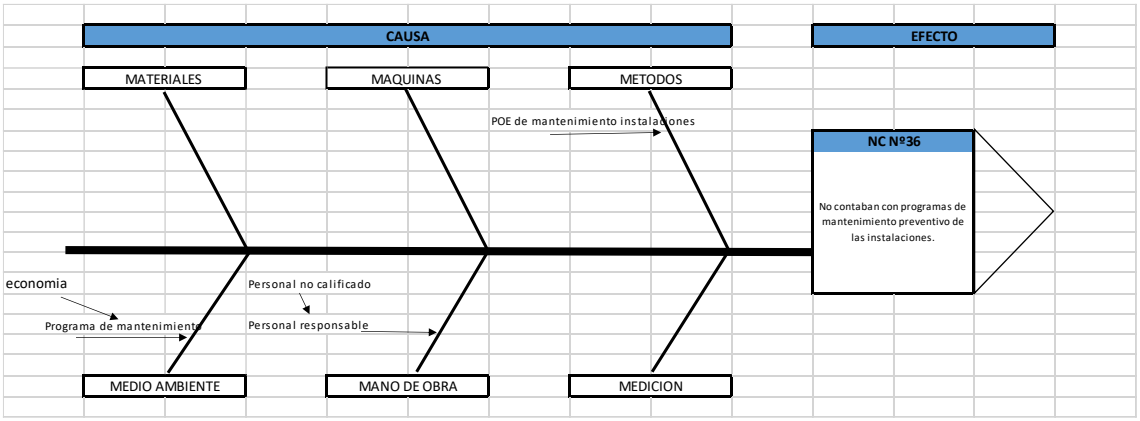

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Sin identificacion
etiquetas
No hay inventarios
POE de codificacion
POE manejo de etiquetas
NC Nº31
Los materiales de empaque para producción son remitidos por el almacén central, debiendo estar bajo custodia y control documentario de la jefatura de control de calidad, según procedimiento "Fabricación de oxigeno gaseoso medicinal", sin embargo, estos no cuentan con el protocolo de análisis y se encuentran en cajones de un mueble sin llave, en el área de producción, los cuales son utilizados por el personal operario de planta sin llevar el control del stock.
No hay zona segura con llave para almacenar etiquetas
Personal responsable
Personal no calificado
No se dispone de sitios especiales de almacenamiento
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

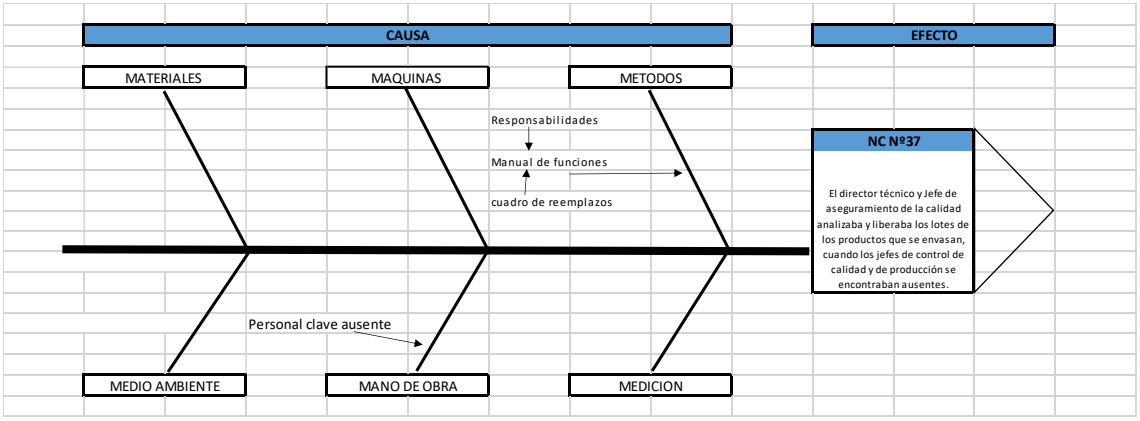

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
NC Nº32
Los cilindros que estaban siendo utilizados en el proceso de fabricación, no contaban con el registro de conformidad de los cilindros vacíos, mediante el registro de sorting, según procedimiento "Sorting de Cilindros de Alta Presión".
Operario no hace cumplir POE de envasado
Falta de capacitacion
No hay personal clave responsable
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

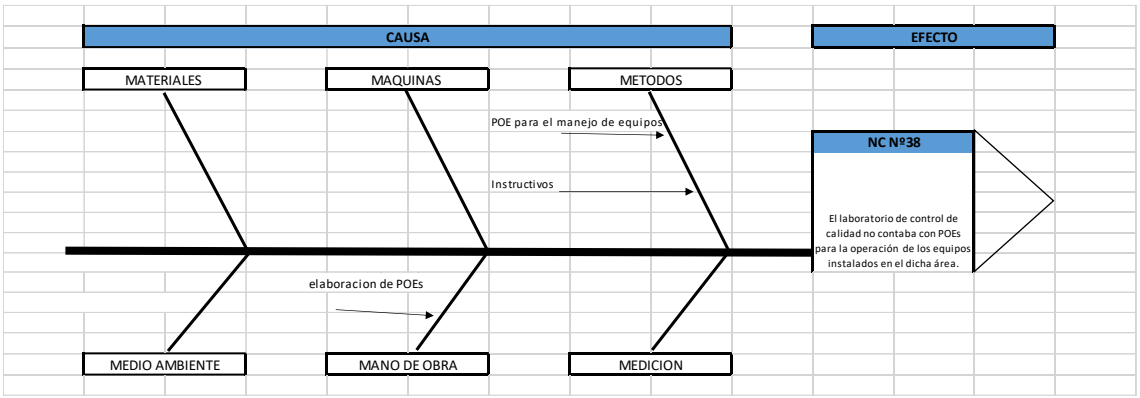

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
NC Nº33
Se encontraron ordenes de fabricación y batch records vacíos, de oxigeno medicinal, gas comprimido, solo contaban con resultados de control de calidad.
Personal operario no realiza registros de los procesos
Equipos limpio
Q.A. no revisa los batch records OTs
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

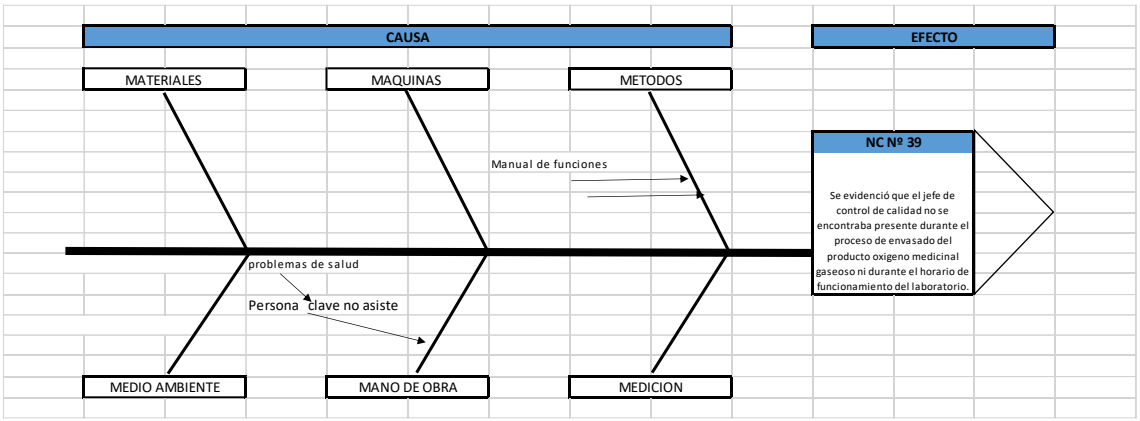

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de induccion
Registro de induccion
NC Nº34
No contaba con procedimiento ni registro de inducción al personal antes de iniciar su trabajo.
Personal responsable
Personal no calificado
Q.A. no elabora POE, ni registros
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

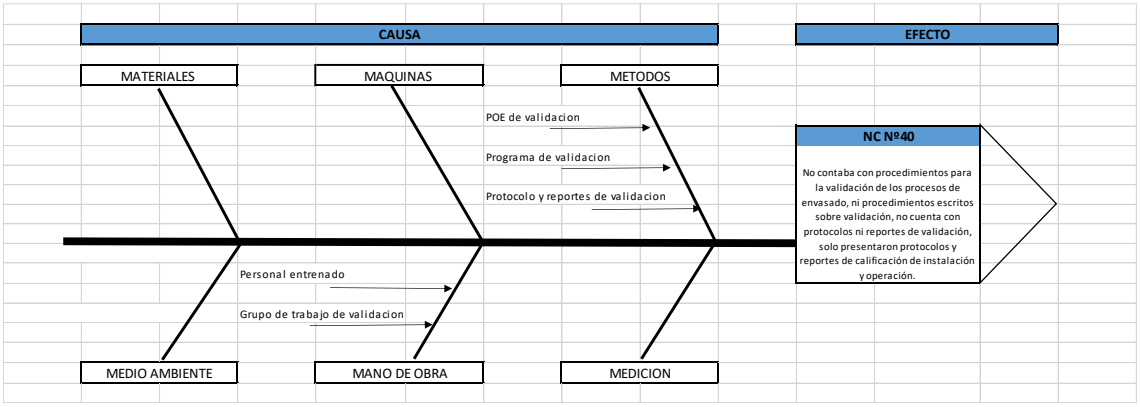

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de capacitacion
Programa de capacitacion
Registros
Evaluacion
NC Nº35
No contaban con registros de capacitación al personal en las labores específicas de su trabajo en aquellas áreas que exigen precauciones especiales.
No calificado
Personal de Q.A
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

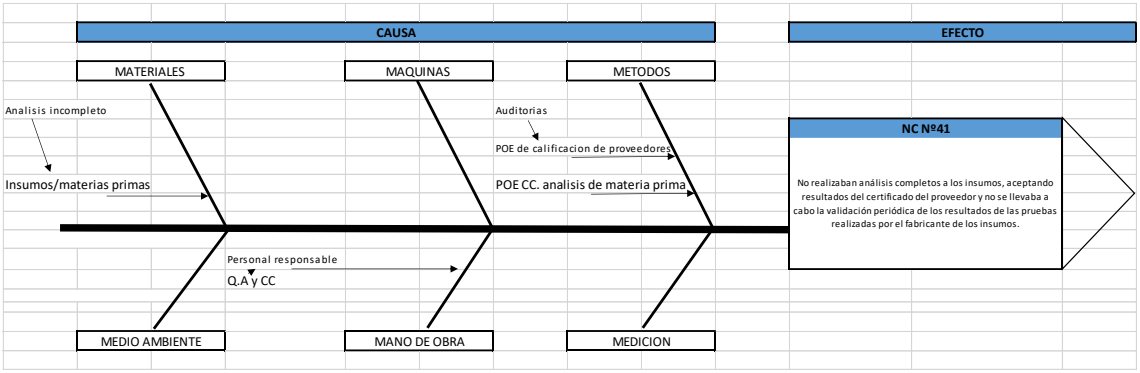

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de mantenimiento instalaciones
NC Nº36
No contaban con programas de mantenimiento preventivo de las instalaciones.
economia
Programa de mantenimiento
Personal no calificado
Personal responsable
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

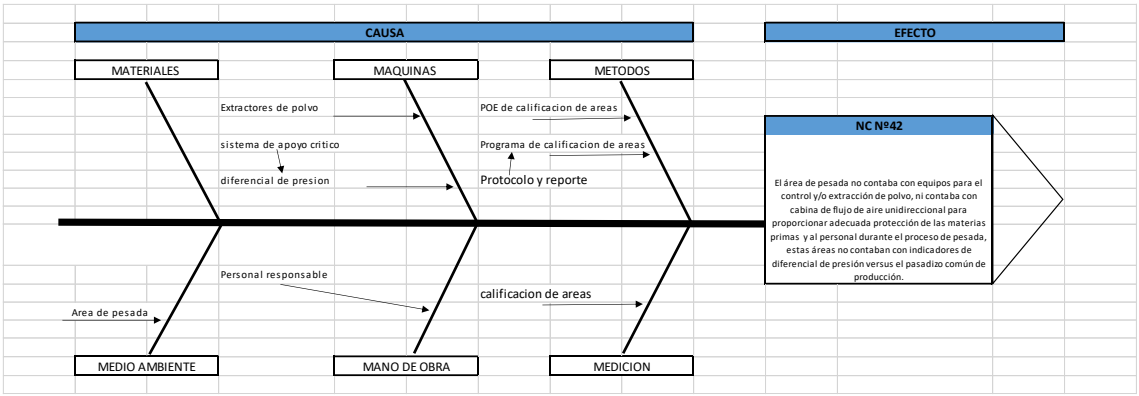

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Responsabilidades
Manual de funciones
cuadro de reemplazos
NC Nº37
El director técnico y Jefe de aseguramiento de la calidad analizaba y liberaba los lotes de los productos que se envasan, cuando los jefes de control de calidad y de producción se encontraban ausentes.
Personal clave ausente
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

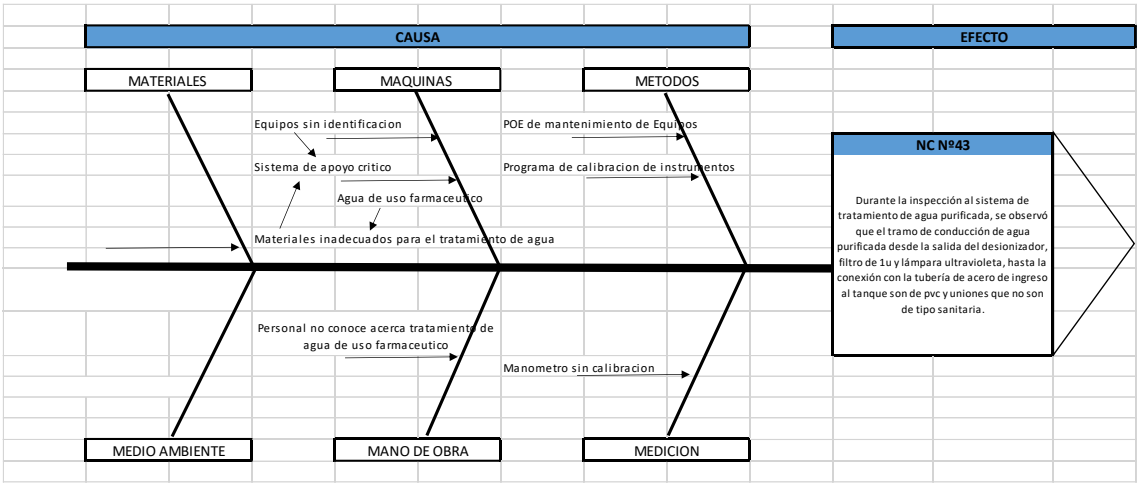

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE para el manejo de equipos
Instructivos
NC Nº38
El laboratorio de control de calidad no contaba con POEs para la operación de los equipos instalados en el dicha área.
elaboracion de POEs
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

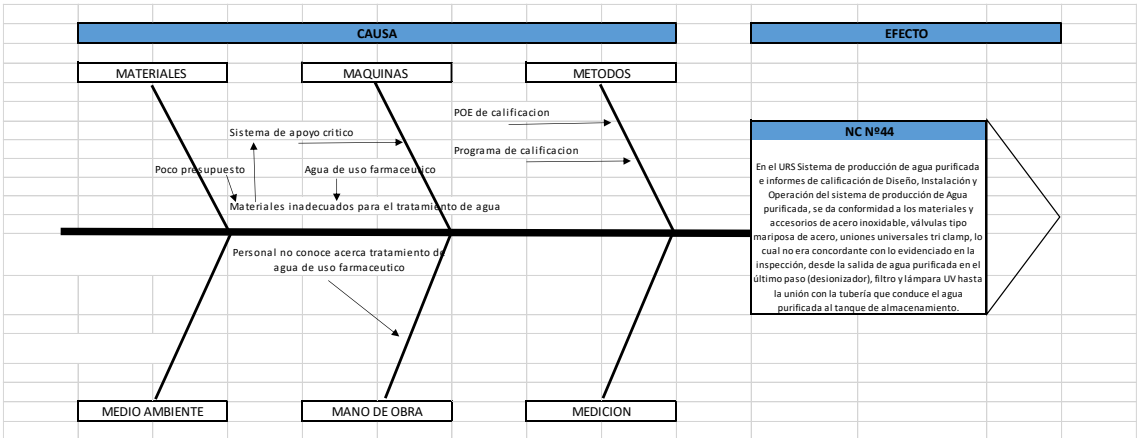

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Manual de funciones
NC Nº 39
Se evidenció que el jefe de control de calidad no se encontraba presente durante el proceso de envasado del producto oxigeno medicinal gaseoso ni durante el horario de funcionamiento del laboratorio.
problemas de salud
Persona clave no asiste
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

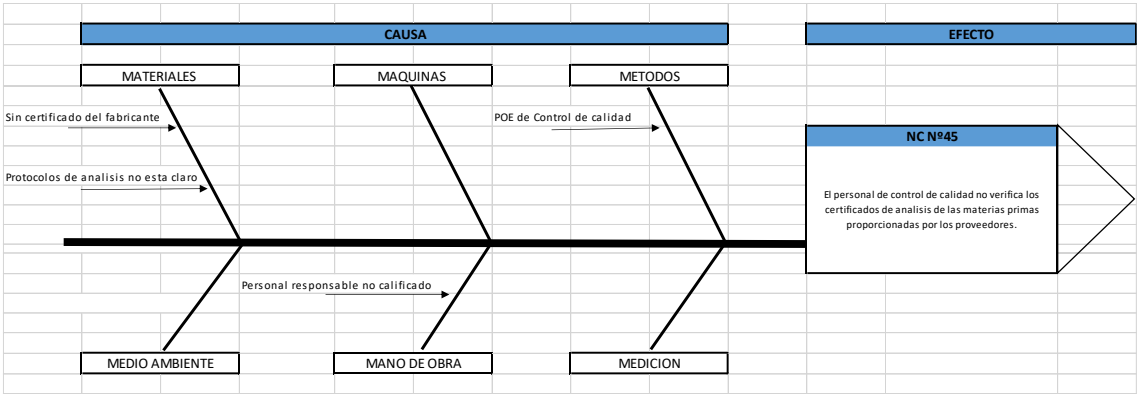

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de validacion
Programa de validacion
Protocolo y reportes de validacion
NC Nº40
No contaba con procedimientos para la validación de los procesos de envasado, ni procedimientos escritos sobre validación, no cuenta con protocolos ni reportes de validación, solo presentaron protocolos y reportes de calificación de instalación y operación.
Personal entrenado
Grupo de trabajo de validacion
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

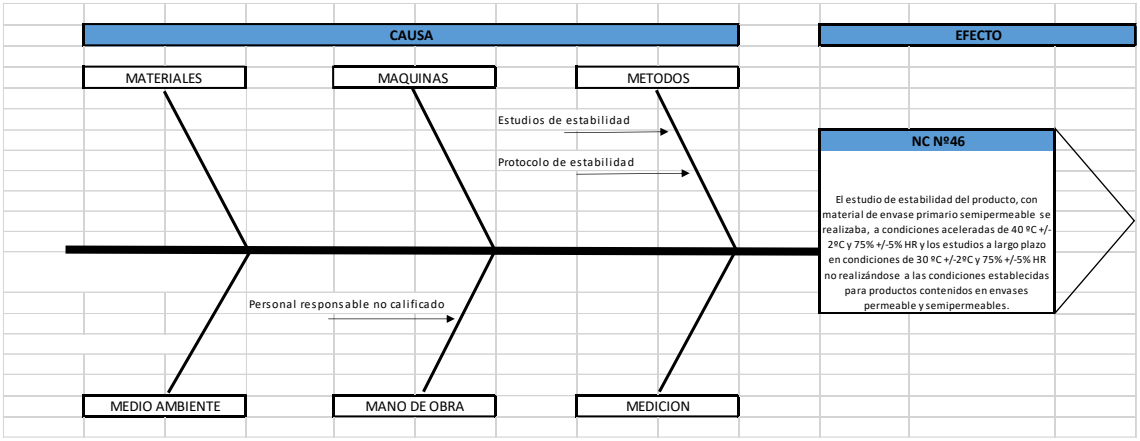

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Analisis incompleto
Insumos/materias primas
Auditorias
POE de calificacion de proveedores
POE CC. analisis de materia prima
Personal responsable
Q.A y CC
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº41
No realizaban análisis completos a los insumos, aceptando resultados del certificado del proveedor y no se llevaba a cabo la validación periódica de los resultados de las pruebas realizadas por el fabricante de los insumos.

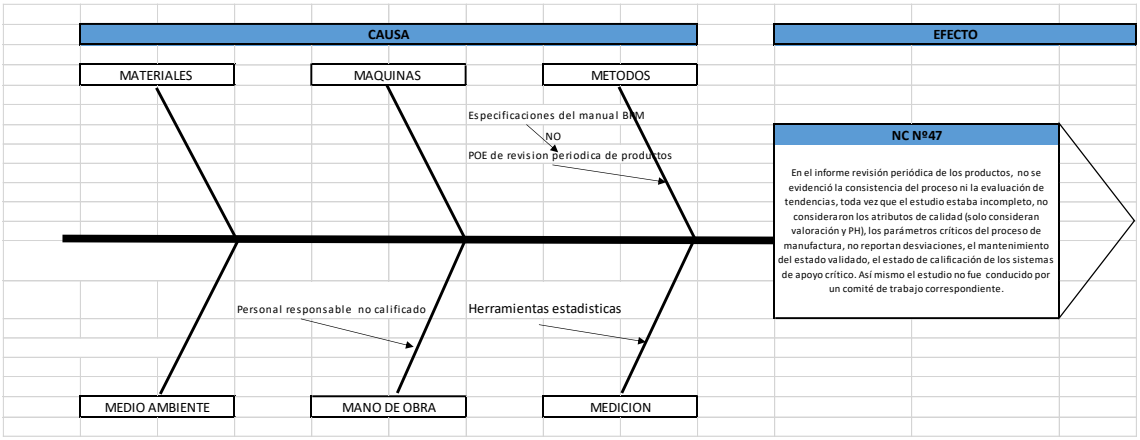

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Extractores de polvo
sistema de apoyo critico
diferencial de presion
POE de calificacion de areas
Programa de calificacion de areas
Protocolo y reporte
Personal responsable
Area de pesada
calificacion de areas
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº42
El área de pesada no contaba con equipos para el control y/o extracción de polvo, ni contaba con cabina de flujo de aire unidireccional para proporcionar adecuada protección de las materias primas y al personal durante el proceso de pesada, estas áreas no contaban con indicadores de diferencial de presión versus el pasadizo común de producción.

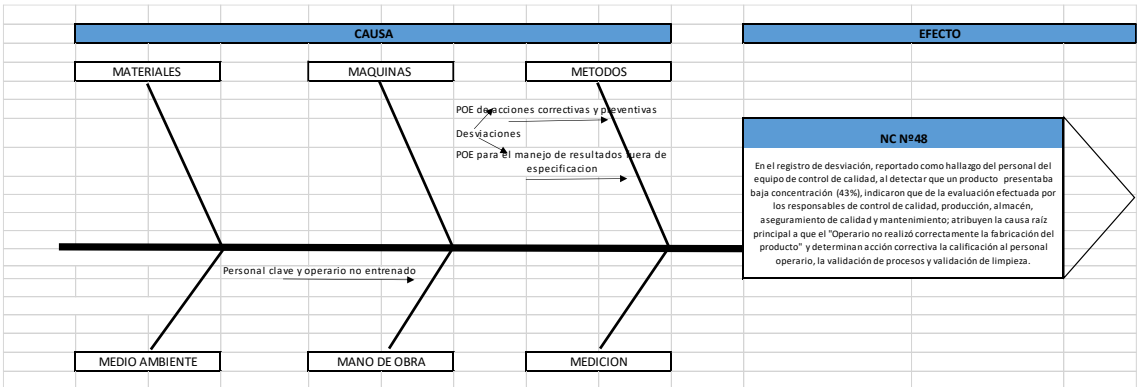

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Equipos sin identificacion
Sistema de apoyo critico
Agua de uso farmaceutico
Materiales inadecuados para el tratamiento de agua
POE de mantenimiento de Equipos
Programa de calibracion de instrumentos
Personal no conoce acerca tratamiento de agua de uso farmaceutico
Manometro sin calibracion
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº43
Durante la inspección al sistema de tratamiento de agua purificada, se observó que el tramo de conducción de agua purificada desde la salida del desionizador, filtro de 1u y lámpara ultravioleta, hasta la conexión con la tubería de acero de ingreso al tanque son de pvc y uniones que no son de tipo sanitaria.

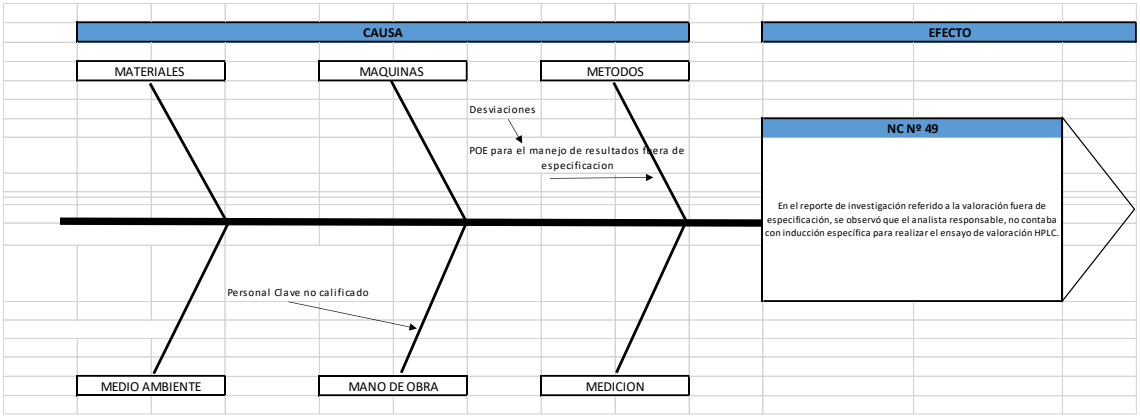

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Sistema de apoyo critico
Poco presupuesto
Agua de uso farmaceutico
Materiales inadecuados para el tratamiento de agua
POE de calificacion
Programa de calificacion
Personal no conoce acerca tratamiento de agua de uso farmaceutico
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº44
En el URS Sistema de producción de agua purificada e informes de calificación de Diseño, Instalación y Operación del sistema de producción de Agua purificada, se da conformidad a los materiales y accesorios de acero inoxidable, válvulas tipo mariposa de acero, uniones universales tri clamp, lo cual no era concordante con lo evidenciado en la inspección, desde la salida de agua purificada en el último paso (desionizador), filtro y lámpara UV hasta la unión con la tubería que conduce el agua purificada al tanque de almacenamiento.

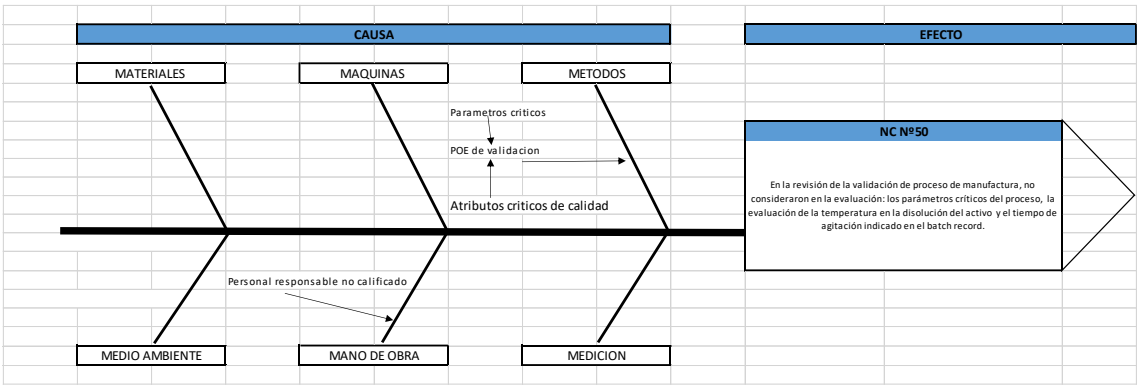

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Sin certificado del fabricante
Protocolos de analisis no esta claro
POE de Control de calidad
Personal responsable no calificado
NC Nº45
El personal de control de calidad no verifica los certificados de analisis de las materias primas proporcionadas por los proveedores.
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

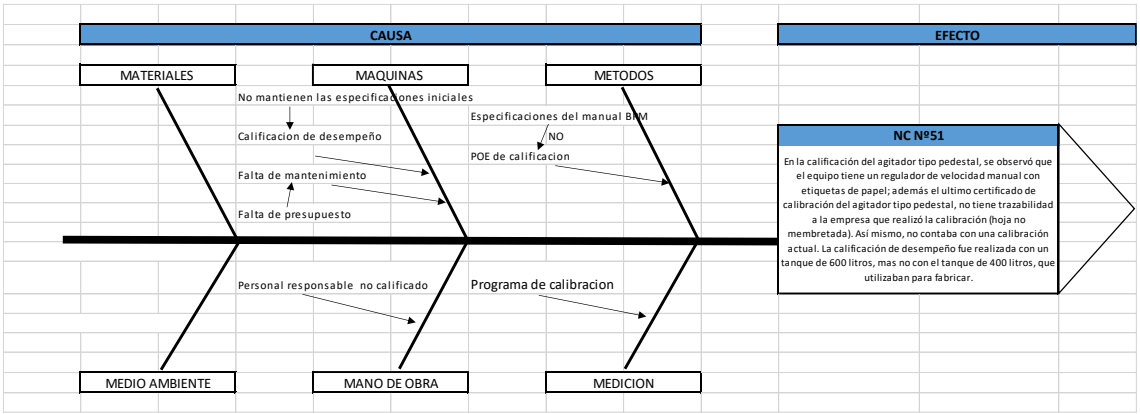

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Estudios de estabilidad
Protocolo de estabilidad
Personal responsable no calificado
NC Nº46
El estudio de estabilidad del producto, con material de envase primario semipermeable se realizaba, a condiciones aceleradas de 40 ºC +/- 2ºC y 75% +/-5% HR y los estudios a largo plazo en condiciones de 30 ºC +/-2ºC y 75% +/-5% HR no realizándose a las condiciones establecidas para productos contenidos en envases permeable y semipermeables.
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

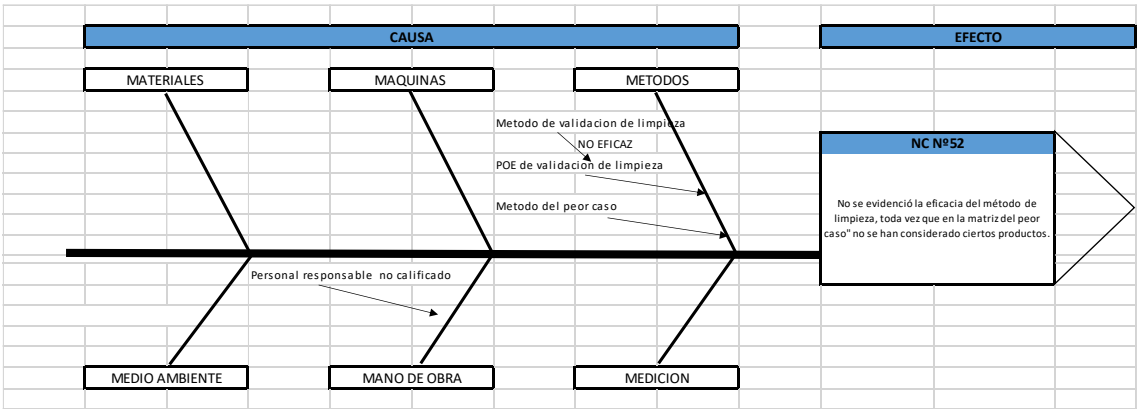

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Especificaciones del manual BPM
NO
POE de revision periodica de productos
Personal responsable no calificado
Herramientas estadisticas
NC Nº47
En el informe revisión periódica de los productos, no se evidenció la consistencia del proceso ni la evaluación de tendencias, toda vez que el estudio estaba incompleto, no consideraron los atributos de calidad (solo consideran valoración y PH), los parámetros críticos del proceso de manufactura, no reportan desviaciones, el mantenimiento del estado validado, el estado de calificación de los sistemas de apoyo crítico. Así mismo el estudio no fue conducido por un comité de trabajo correspondiente.
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

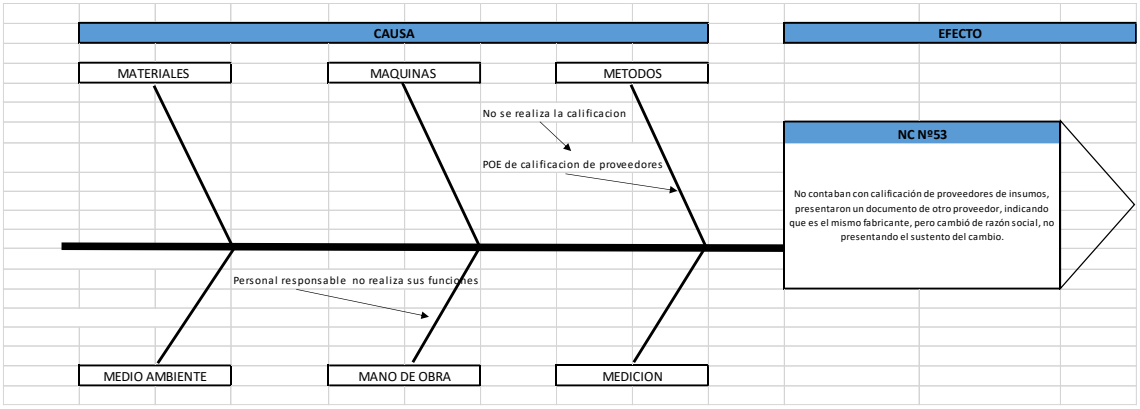

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de acciones correctivas y preventivas
Desviaciones
POE para el manejo de resultados fuera de especificacion
Personal clave y operario no entrenado
NC Nº48
En el registro de desviación, reportado como hallazgo del personal del equipo de control de calidad, al detectar que un producto presentaba baja concentración (43%), indicaron que de la evaluación efectuada por los responsables de control de calidad, producción, almacén, aseguramiento de calidad y mantenimiento; atribuyen la causa raíz principal a que el "Operario no realizó correctamente la fabricación del producto" y determinan acción correctiva la calificación al personal operario, la validación de procesos y validación de limpieza.
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

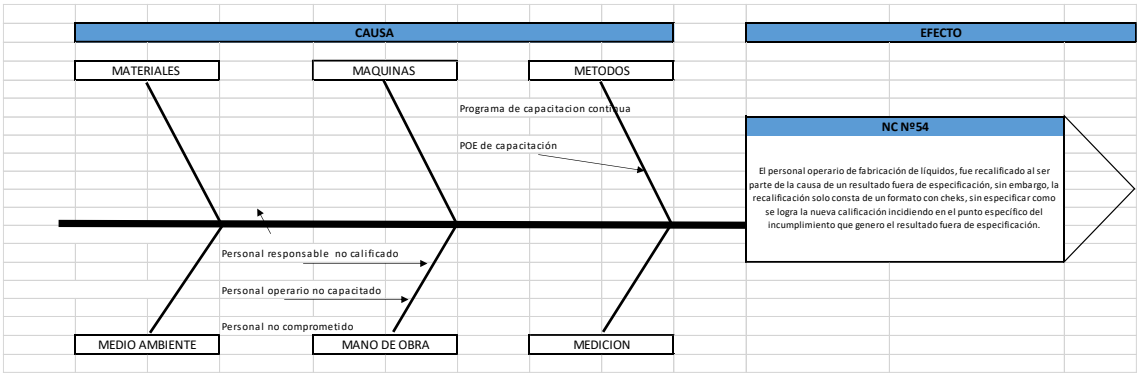

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Desviaciones
POE para el manejo de resultados fuera de especificacion
NC Nº 49
En el reporte de investigación referido a la valoración fuera de especificación, se observó que el analista responsable, no contaba con inducción específica para realizar el ensayo de valoración HPLC.
Personal Clave no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

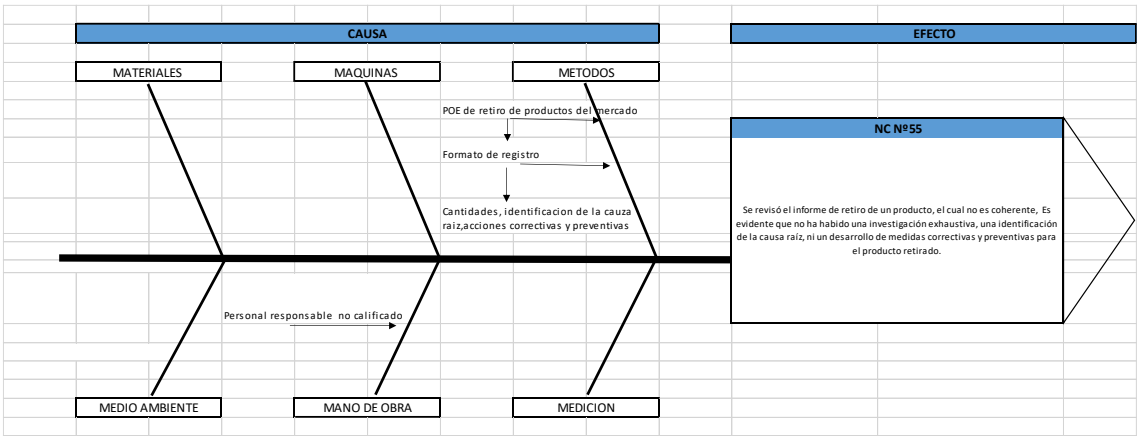

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Parametros criticos
POE de validacion
Atributos criticos de calidad
NC Nº50
En la revisión de la validación de proceso de manufactura, no consideraron en la evaluación: los parámetros críticos del proceso, la evaluación de la temperatura en la disolución del activo y el tiempo de agitación indicado en el batch record.
Personal responsable no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

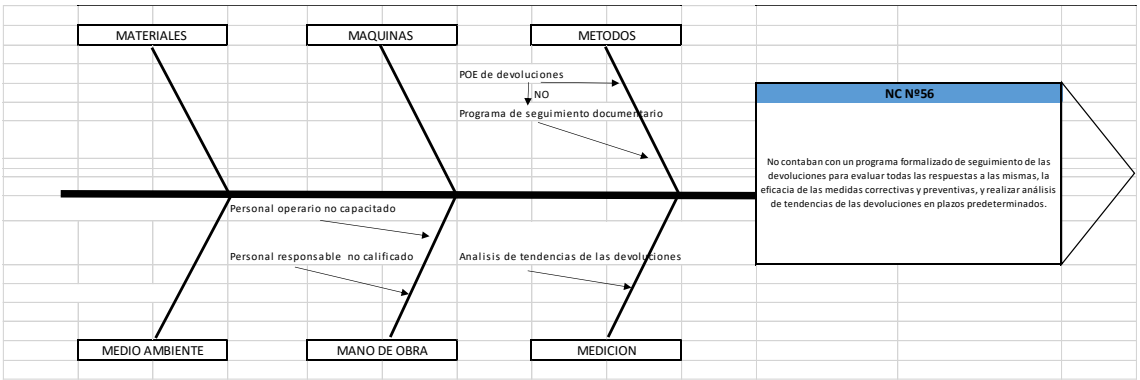

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
No mantienen las especificaciones iniciales
Calificacion de desempeño
Especificaciones del manual BPM
NO
POE de calificacion
Falta de mantenimiento
Falta de presupuesto
NC Nº51
En la calificación del agitador tipo pedestal, se observó que el equipo tiene un regulador de velocidad manual con etiquetas de papel; además el ultimo certificado de calibración del agitador tipo pedestal, no tiene trazabilidad a la empresa que realizó la calibración (hoja no membretada). Así mismo, no contaba con una calibración actual. La calificación de desempeño fue realizada con un tanque de 600 litros, mas no con el tanque de 400 litros, que utilizaban para fabricar.
Personal responsable no calificado
Programa de calibracion
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

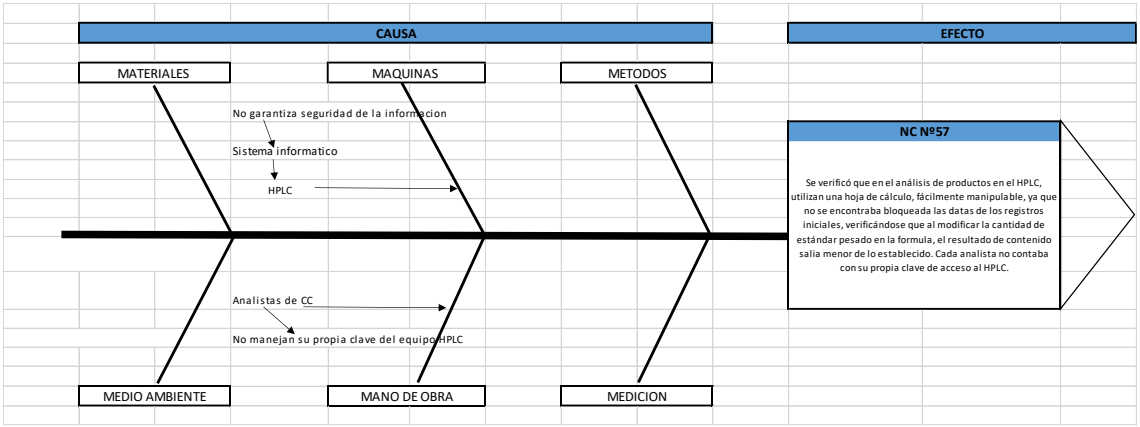

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Metodo de validacion de limpieza
NO EFICAZ
POE de validacion de limpieza
Metodo del peor caso
NC Nº52
No se evidenció la eficacia del método de limpieza, toda vez que en la matriz del peor caso" no se han considerado ciertos productos.
Personal responsable no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

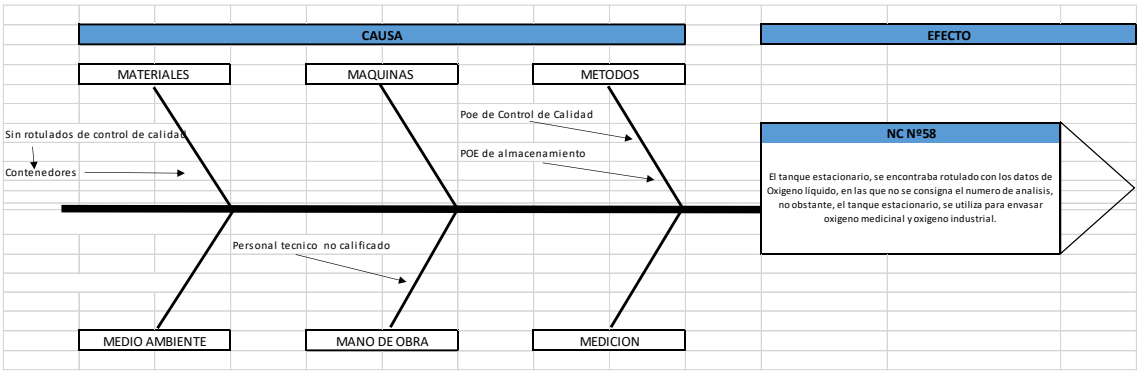

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
No se realiza la calificacion
POE de calificacion de proveedores
NC Nº53
No contaban con calificación de proveedores de insumos, presentaron un documento de otro proveedor, indicando que es el mismo fabricante, pero cambió de razón social, no presentando el sustento del cambio.
Personal responsable no realiza sus funciones
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

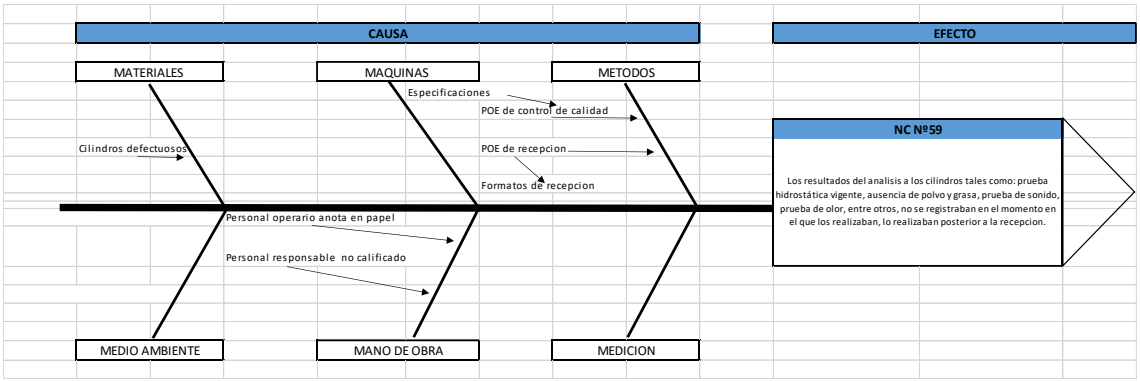

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Programa de capacitacion continua
POE de capacitación
NC Nº54
El personal operario de fabricación de líquidos, fue recalificado al ser parte de la causa de un resultado fuera de especificación, sin embargo, la recalificación solo consta de un formato con cheks, sin especificar como se logra la nueva calificación incidiendo en el punto específico del incumplimiento que genero el resultado fuera de especificación.
Personal responsable no calificado
Personal operario no capacitado
Personal no comprometido
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

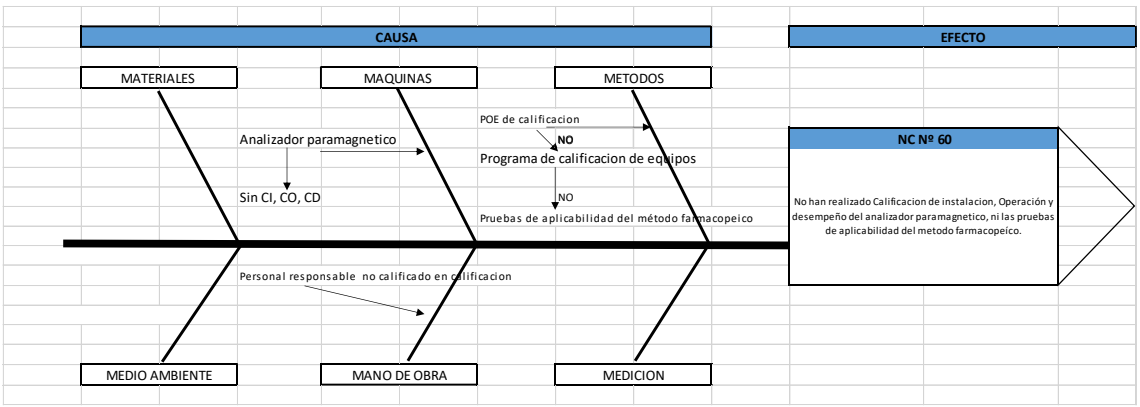

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de retiro de productos del mercado
Formato de registro
Cantidades, identificacion de la cauza raiz,acciones correctivas y preventivas
NC Nº55
Se revisó el informe de retiro de un producto, el cual no es coherente, Es evidente que no ha habido una investigación exhaustiva, una identificación de la causa raíz, ni un desarrollo de medidas correctivas y preventivas para el producto retirado.
Personal responsable no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

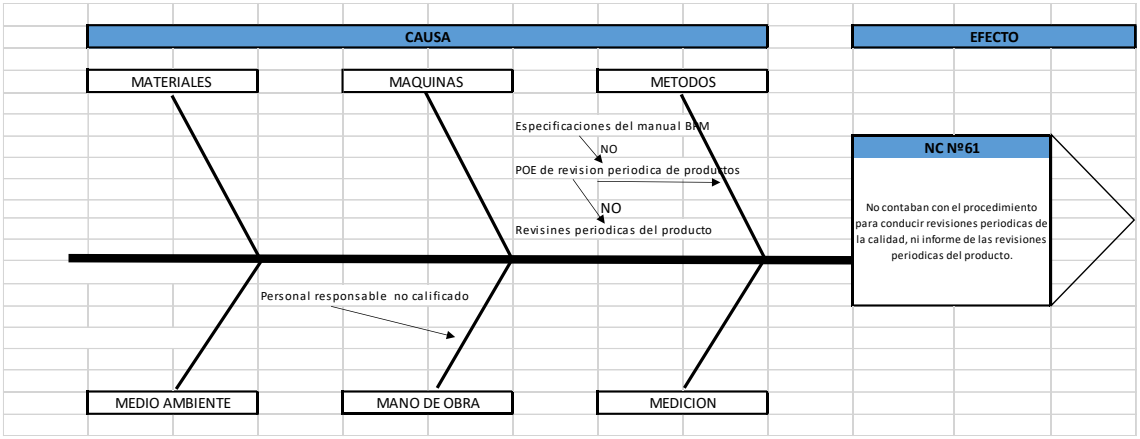

MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de devoluciones
NO
Programa de seguimiento documentario
NC Nº56
No contaban con un programa formalizado de seguimiento de las devoluciones para evaluar todas las respuestas a las mismas, la eficacia de las medidas correctivas y preventivas, y realizar análisis de tendencias de las devoluciones en plazos predeterminados.
Personal operario no capacitado
Personal responsable no calificado
Analisis de tendencias de las devoluciones
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION

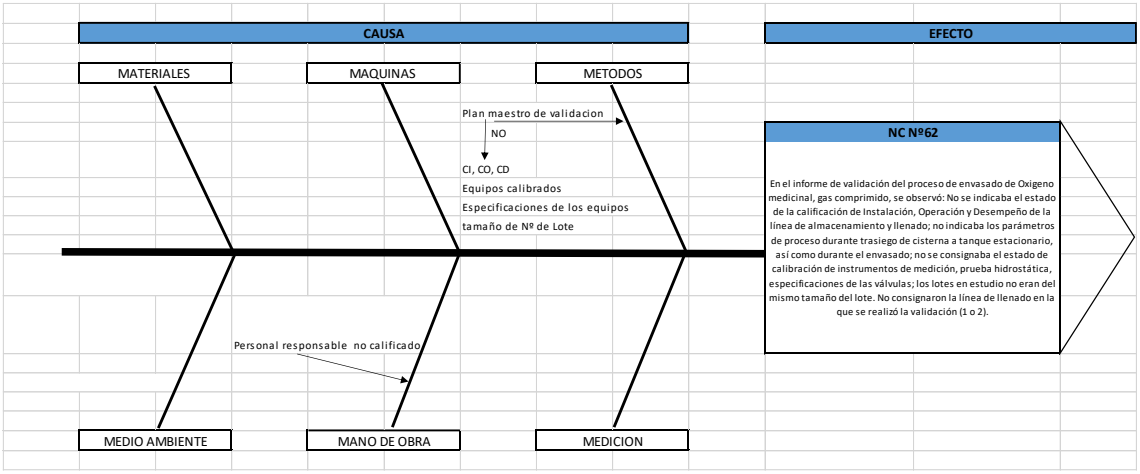

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
No garantiza seguridad de la informacion
Sistema informatico
HPLC
Analistas de CC
No manejan su propia clave del equipo HPLC
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº57
Se verificó que en el análisis de productos en el HPLC, utilizan una hoja de cálculo, fácilmente manipulable, ya que no se encontraba bloqueada las datas de los registros iniciales, verificándose que al modificar la cantidad de estándar pesado en la formula, el resultado de contenido salia menor de lo establecido. Cada analista no contaba con su propia clave de acceso al HPLC.

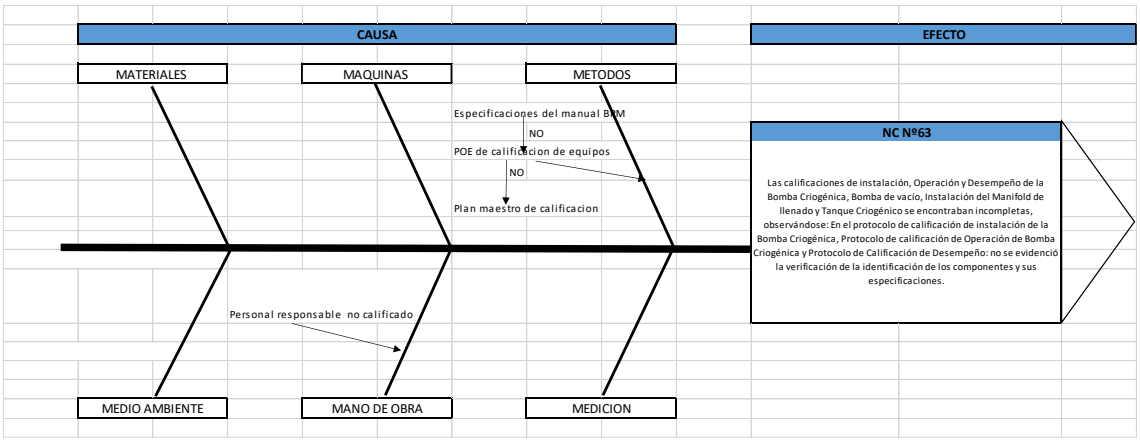

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Sin rotulados de control de calidad
Contenedores
Poe de Control de Calidad
POE de almacenamiento
Personal tecnico no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº58
El tanque estacionario, se encontraba rotulado con los datos de Oxigeno liquido, en las que no se consigna el numero de analisis, no obstante, el tanque estacionario, se utiliza para envasar oxigeno medicinal y oxigeno industrial.

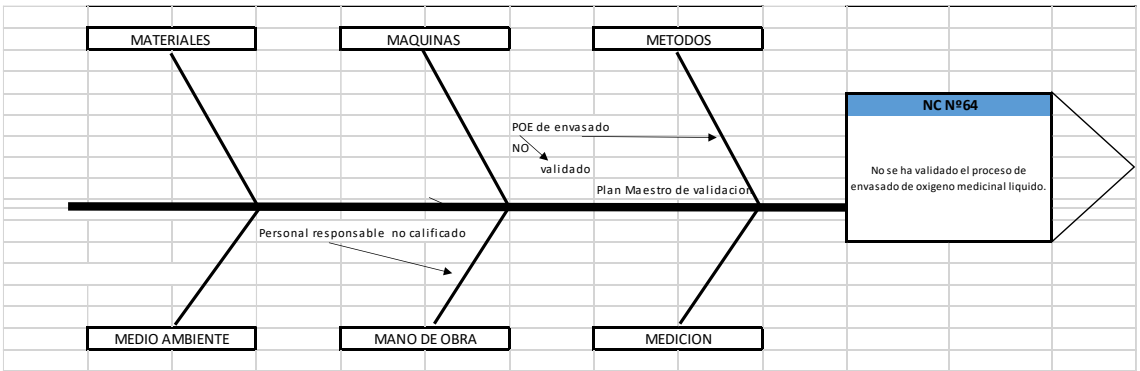

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Especificaciones
POE de control de calidad
Cilindros defectuosos
POE de recepcion
Formatos de recepcion
Personal operario anota en papel
Personal responsable no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº59
Los resultados del analisis a los cilindros tales como: prueba hidrostática vigente, ausencia de polvo y grasa, prueba de sonido, prueba de olor, entre otros, no se registraban en el momento en el que los realizaban, lo realizaban posterior a la recepcion.

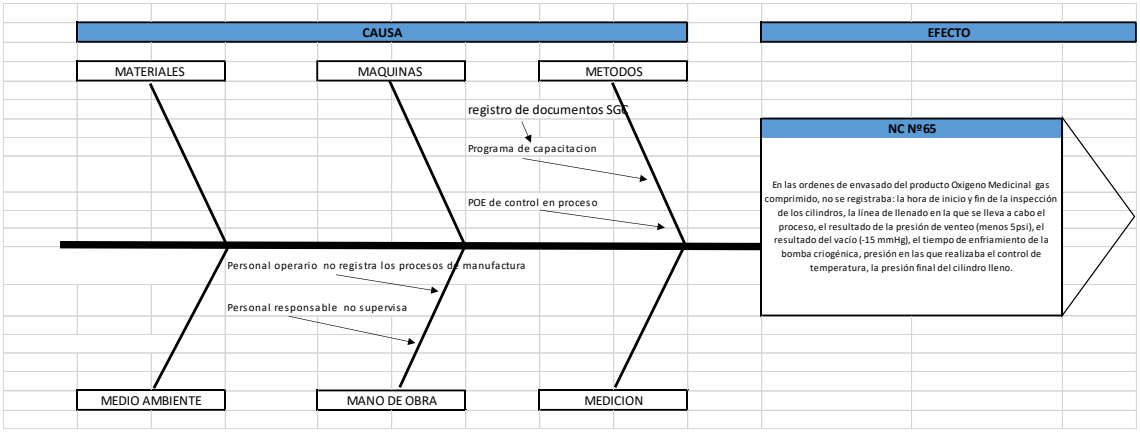

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Analizador paramagnetico
Sin CI, CO, CD
POE de calificacion
NO
Programa de calificacion de equipos
NO
Pruebas de aplicabilidad del método farmacopeico
Personal responsable no calificado en calificacion
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION
NC Nº 60
No han realizado Calificacion de instalacion, Operación y desempeño del analizador paramagnetico, ni las pruebas de aplicabilidad del metodo farmacopeico.

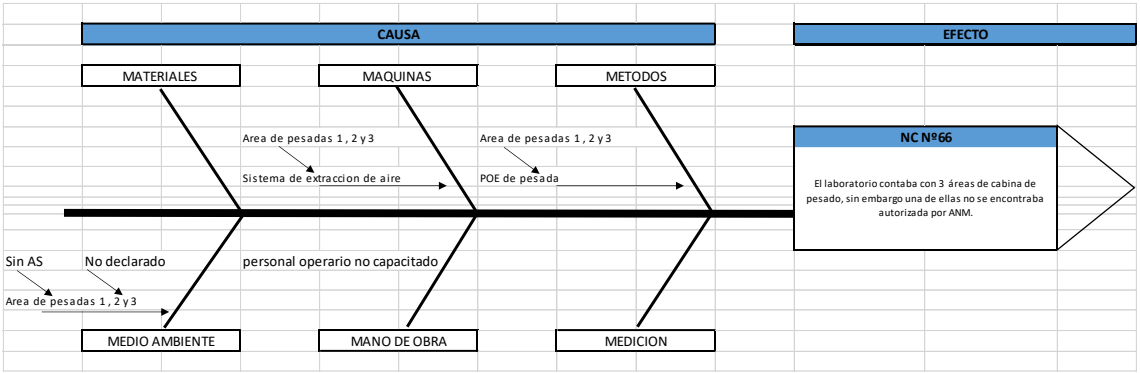

CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Especificaciones del manual BPM
NO
POE de revision periodica de productos
NO
Revisines periodicas del producto
NC Nº61
No contaban con el procedimiento para conducir revisiones periodicas de la calidad, ni informe de las revisiones periodicas del producto.
Personal responsable no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION


CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Plan maestro de validacion
NO
CI, CO, CD
Equipos calibrados
Especificaciones de los equipos
tamaño de Nº de Lote
NC Nº62
En el informe de validación del proceso de envasado de Oxigeno medicinal, gas comprimido, se observó: No se indicaba el estado de la calificación de Instalación, Operación y Desempeño de la línea de almacenamiento y llenado; no indicaba los parámetros de proceso durante trasiego de cisterna a tanque estacionario, así como durante el envasado; no se consignaba el estado de calibración de instrumentos de medición, prueba hidrostática, especificaciones de las válvulas; los lotes en estudio no eran del mismo tamaño del lote. No consignaron la línea de llenado en la que se realizó la validación (1 o 2).
Personal responsable no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION


CAUSA
EFECTO
MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
Especificaciones del manual BPM
NO
POE de calificacion de equipos
NO
Plan maestro de calificacion
NC Nº63
Las calificaciones de instalación, Operación y Desempeño de la Bomba Criogénica, Bomba de vacío, Instalación del Manifold de llenado y Tanque Criogénico se encontraban incompletas, observándose: En el protocolo de calificación de instalación de la Bomba Criogénica, Protocolo de calificación de Operación de Bomba Criogénica y Protocolo de Calificación de Desempeño: no se evidenció la verificación de la identificación de los componentes y sus especificaciones.
Personal responsable no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION


MATERIALES
MAQUINAS
METODOS
POE de envasado
NO
validado
Plan Maestro de validacion
NC Nº64
No se ha validado el proceso de envasado de oxigeno medicinal liquido.
Personal responsable no calificado
MEDIO AMBIENTE
MANO DE OBRA
MEDICION





ANEXO Nº 3 TABLA PARA RECOLECCION DE DATOS

Nº	Establecimiento	# de NC	No conformidad	Sección/ Capítulo Manual BPM	Ítem del Manual BPM	Manual BPM	Clas Guía	Tipo de NC	Causa raíz propuesta
1		1							
		2							
		3							
		4							
		5							
		6							