	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>MANEJO DE DESVIACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-046-05</b>
		<b>Versión:</b> <b>05</b>
		Vigencia:    18/10/2023 Vencimiento: 18/10/2025
		Página 1 de 7

## 1. PROPÓSITO

Asegurar que las acciones que se tomen por parte de producción para el manejo de desviaciones que se presentan en los procesos de fabricación, se realicen de acuerdo a las Buenas prácticas de manufactura, no se ponga en riesgo la calidad del producto y el producto resultante cumpla con las especificaciones.

## 2. ALCANCE

Este procedimiento aplica para todas las desviaciones detectadas por el Departamento de Aseguramiento de Calidad.

## 3. DOCUMENTOS RELACIONADOS

CODIGO	NOMBRE DEL DOCUMENTO
PEO-AC -002	Producto No Conforme
PEO-AC-011	Aprobación y liberación
PEO-PD-085	Reproceso

## 4. DEFINICIONES

**Desviación:** Se refiere a una medida de dispersión, en cuanto a los resultados esperados de un proceso.

## 5. RESPONSABILIDAD Y AUTORIDAD

### RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad la **Gerencia de Aseguramiento de calidad**, de los **Inspectores de calidad** y del **Jefe de Control de Calidad** investigar y dar seguimiento a las desviaciones detectadas.

**Jefe de Investigación y Desarrollo** responsable de participar en la búsqueda de soluciones a desviaciones específicas a petición de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad.

### AUTORIDAD


**Gerente de Aseguramiento de Calidad** es el encargado de velar por la correcta aplicación de este procedimiento. De autorizar a partir de los resultados obtenidos en el reproceso y si los resultados químicos o microbiológicos según sea el caso son satisfactorios dar la aprobación y/o rechazo del producto.

## 6. CONTENIDO

### 6.1 Disposiciones generales:

**6.1.1** Para cada una de las desviaciones detectadas tanto por producción como por aseguramiento de calidad, se debe verificar que las acciones establecidas corrijan el problema y no influyan negativamente en la calidad del producto.

Elaborado por: Asistente de Documentación	Firma	Fecha: 18/10/2023
Revisado por: Jefe de Control de Calidad	Firma	Fecha: 18/10/2023
Aprobado por: Gerente de Aseguramiento de Calidad	Firma	Fecha: 18/10/2023

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>MANEJO DE DESVIACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-046-05</b> <b>Versión: 05</b> Vigencia: 18/10/2023 Vencimiento: 18/10/2025 Página 2 de 7
--	--	--

**6.1.2** Para la implementación de las soluciones para cada una de las desviaciones se debe verificar de acuerdo a lo establecido en los numerales siguientes:

## **6.2 Sistemas de apoyo crítico:**

### **6.2.1 Sistema de tratamiento de agua**

- 6.2.1.1 Agua destilada: cuando se detecte un resultado fuera de especificación de una muestra de agua del loop de agua destilada no se dará el arranque de la producción del área de inyectables o bien se detendrá el proceso de la producción hasta definir el origen de la desviación.
- 6.2.1.2 Agua purificada (**ósmosis**): cuando se detecte un resultado fuera de especificación de una muestra de agua del loop de agua destilada no se dará el arranque de la producción del área de líquidos orales, semisólidos y sólidos o bien se detendrá el proceso de la producción hasta definir el origen de la desviación. Debe muestrearse el suministro de agua destilada en los puntos que corresponda para verificar que el agua de éste loop no ha sido afectada por la desviación en el loop de agua purificada.
- 6.2.1.3 Pozo, ósmosis industrial: si la desviación es detectada fuera de los loops de agua destilada y purificada que abastecen directamente la manufactura la producción no se detiene si existe suficiente cantidad para continuar el proceso en los tanques de almacenamiento respectivos.
- 6.2.1.4 En cualquiera de los casos anteriores corresponde iniciar una investigación conjunta entre los departamentos de Aseguramiento de calidad y Mantenimiento para determinar el punto y el origen de la desviación para su pronta resolución. Si la desviación requiere el cambio de algún componente del sistema deberá realizarse la sanitización de la parte del sistema que ha dejado de operar antes de poder suministrar agua de cualquiera de los tipos para la manufactura y debe el correspondiente análisis químico y microbiológico para dar por aprobada la producción de agua.


### **6.2.2 Sistema de aire (HVAC)**

En caso se produzca una falla del sistema de aire en el cual se detecte alguno de los siguientes problemas:

- Desviaciones en los conteos de partículas no viables
- Desviaciones en las presiones diferenciales de las áreas
- Aumento de la temperatura y/o humedad relativa de las áreas limpias con respecto a la especificación establecida

▪ Tendencia de los recuentos microbiológicos hacia resultados fuera de especificación

Se procede a informar al departamento de Mantenimiento sobre el o los sistemas que presentan la misma para que tomen las acciones correctivas correspondientes. En caso de que la manufactura de algún producto se encuentre en proceso durante al momento de la falla, se procede a parar el proceso de fabricación, cubrir el producto que se encuentra en proceso y retirar al personal de las áreas hasta que las condiciones ambientales del área se restablezcan.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>MANEJO DE DESVIACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-046-05</b> <b>Versión: 05</b> Vigencia: 18/10/2023 Vencimiento: 18/10/2025 Página 3 de 7
--	--	--

### 6.3 Contaminación microbiológica del producto

En caso de detectarse un resultado microbiológico fuera de especificación en producto terminado de cualquiera de las áreas y después de haber efectuado un re-muestreo aumentando la cantidad de muestras para análisis y que el mismo confirme dicho resultado, se procederá a declarar el producto como no conforme y no apto para su distribución y venta generando el reporte correspondiente.

Paralelamente debe iniciarse una investigación para determinar la causa de dicha desviación conjuntamente con el departamento de Producción, mediante los análisis y muestreos que se consideren pertinentes (materiales, materias primas, áreas de manufactura y llenado, personal, etc).

### 6.4 Proceso de ampollas y viales (inyectables de pequeño volumen)

#### 6.4.1 Cuando no se puede envasar el producto el mismo día

6.4.1.1 Se toman muestras para análisis fisicoquímico y para análisis microbiológico (recuento no > 10 UFC/100 mL).

6.4.1.2 Se llena a riesgo, se realiza una prueba de esterilidad al producto final y se esperan resultados.

6.4.1.3 Si el producto no cumple con los análisis se pasa a producto no conforme, **PEO-AC-002 Producto No Conforme, A-AC-007 Clasificación, recolección, manejo de desechos de productos y materiales.**

#### 6.4.2 Cuando no se puede realizar en menos de 24 horas la esterilización final del producto envasado

6.4.2.1 Si el producto pasa más de 24 horas sin esterilizar la solución se declara como no conforme y no procede el análisis **PEO-AC-002 Producto No Conforme.**

#### 6.4.3 Cuando no se puede usar el envase primario esterilizado y despirogenizado

6.4.3.1 Se deberá verificar que el envase primario se someta a un nuevo ciclo de esterilización y despirogenización.


#### 6.4.4 Cuando falla un equipo

6.4.4.1 Cuando se interrumpe el ciclo de esterilización del Autoclave.

- a. Verificar que se inicie un nuevo ciclo de esterilización.
- b. Analizar el producto para verificar que el principio activo no sufrió degradación.

6.4.4.2 Cuando se interrumpe el llenado por mantenimiento correctivo de la llenadora de ampollas o viales y encapsuladora de viales

- a. Verificar que la solución se resguarde en un recipiente hermético y estéril.
- b. Verificar que después del mantenimiento correctivo y antes de usar nuevamente la máquina se haya realizado una limpieza profunda y sanitización de la máquina y el área.

<b>Laboratorios</b> <b>Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>MANEJO DE DESVIACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-046-05</b> <b>Versión: 05</b> Vigencia: 18/10/2023 Vencimiento: 18/10/2025 Página 4 de 7
--	--	--

## **6.5 Proceso de sueros (suero inyectado y suero blanco)**

### **6.5.1 Cuando no se puede envasar el producto el mismo día**

#### **6.5.1.1 Sueros orales**

- a. Verificar que el producto se envase antes de 48 horas, realizar análisis microbiológico (recuento y esterilidad) llenar a riesgo y si el producto no cumple pasar a producto no conforme.
- b. Si el producto no se envasa antes de las 48 horas deberá verificarse que el producto se descarte.

#### **6.5.1.2 Sueros parenterales**

- a. Verificar que el producto se descarte inmediatamente.

### **6.5.2 Cuando no se puede esterilizar el mismo día (Sueros orales y parenterales)**

#### **6.5.2.1 Si el producto se esteriliza antes de 24 horas, después de su envasado:**

- a. Realizar análisis de pirógenos.
- b. Según resultados proceder a dictaminar si se aprueba o rechaza.

#### **6.5.2.2 Si el producto no se esteriliza antes de 24 horas:**

- a. Dictaminar el producto como no conforme.
- b. Verificar que se descarte.

## **6.6 Proceso de manufactura/llenado/ empaque de orales (jarabes/suspensiones/gotas)**

### **6.6.1 Cuando el proceso de envasado dura 72 horas.**

- 6.6.1.1 Para cada día de llenado deberá realizarse un análisis microbiológico.
- 6.6.1.2 El producto envasado debe quedar separado e identificado por día de llenado.
- 6.6.1.3 Verificar que no deberán pasar más de 24 horas sin llenar, después de cumplidas las 72 horas.

## **6.7 Proceso de semisólidos (Óvulos, Supositorios y Cremas)**

### **6.7.1 Cuando el proceso de envasado dura 72 horas.**


- 6.7.1.1 Para cada día de llenado deberá realizarse un análisis microbiológico.
- 6.7.1.2 El producto envasado debe quedar separado e identificado por día de llenado.
- 6.7.1.3 Verificar que no deben sobrepasarse las 72 horas de llenado.

## **6.8 Proceso de solidos**

### **6.8.1 Cuando no se puede continuar con la siguiente fase de proceso**

- 6.8.1.1 Verificar que los graneles de los productos se almacenen en condiciones de temperatura, humedad e iluminación adecuada.
- 6.8.1.2 Verificar que el tiempo de almacenamiento entre fases no sobrepase los 4 días

### **6.8.2 Cuando los núcleos no cumplen con especificaciones físicas (dureza, friabilidad, desintegración y variación de peso).**

<b>Laboratorios</b> <b>Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>MANEJO DE DESVIACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-046-05</b> <b>Versión: 05</b> Vigencia: 18/10/2023 Vencimiento: 18/10/2025 Página 5 de 7
--	--	--

6.8.2.1 Verificar que las pruebas para corregir las desviaciones no tengan impactos negativos sobre la calidad del producto terminado.

6.8.2.2 Si las pruebas iniciales no corrigen el problema de la desviación, verificar que el problema sea conocido por el equipo de profesionales asignado para evaluar cada caso.

## **6.9 Desviaciones de limpieza**

**6.9.1** Si se determina que la limpieza de áreas o equipos no es adecuada, se debe proceder:

6.9.1.1 Verificar que se realice de nuevo la limpieza del área o equipo

6.9.1.2 Verificar que se realice la sanitización y/o esterilización de los equipos o utensilios cuando aplique.

## **6.10 Materias primas equivocadas**

**6.10.1** Resguardar las materias primas

**6.10.2** Evaluar la causa del problema para determinar si el error es:

6.10.2.1 Cuantitativo; cuando la cantidad no es la especificada.

6.10.2.2 Cualitativo; cuando la identidad de la materia prima no es la solicitada.

**6.10.3** Asegurar que se corrija el error, verificando:

6.10.3.1 Cuando aplique se deberá:

a. Agregar o quitar materia prima para ajustar el peso.

b. Sustituir la materia prima por la correcta.

6.10.3.2 Verificar que se entreguen a producción las materias primas ya corregidas.

## **6.11 Cuantificaciones de principios activos**

**6.11.1** Verificar que se determine la causa del error.

**6.11.2** Propiciar la evaluación del caso con el equipo de profesionales asignados.

**6.11.3** Verificar que la solución al problema sea factible y no influya negativamente en la calidad del producto.

**6.11.4** Si es necesario realizar un reproceso que se siga lo descrito en el Procedimiento de reprocesos.

## **6.12 Producto final no cumple con especificaciones físicas**


**6.12.1** Verificar que se determine la causa del error.

**6.12.2** Propiciar la evaluación del caso con el equipo de profesionales asignados.

**6.12.3** Verificar que la solución al problema sea factible y no influya negativamente en la calidad del producto.

**6.12.4** Si es necesario realizar un reproceso que se siga lo descrito en el Procedimiento de reprocesos.

**NOTA 1:** Si se encuentra alguna desviación en alguno de los procesos se deberá ampliar la investigación a dos lotes del mismo producto.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>MANEJO DE DESVIACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-046-05</b> <b>Versión: 05</b> Vigencia: 18/10/2023 Vencimiento: 18/10/2025 Página 6 de 7
--	--	--

## 7. REVISIÓN DE ESTE DOCUMENTO

El presente documento deberá revisarse el 18/10/2025 o antes de su vencimiento si fuere necesario.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

N.A.

## 9. ARCHIVO


El presente documento original será archivado en Gestión de Calidad, además se emiten tres copias controladas Documentación siendo la persona responsable el Jefe de Control de Calidad y Asistente de Documentación.

## 10. ANEXOS

CÓDIGO	NOMBRE
A-AC-007	Clasificación, recolección, manejo de desechos de productos y materiales

## 11. CONTROL DE LOS REGISTROS DEL SISTEMA

Código Y Nombre Del Registro	Responsable De Su Archivo	Modo De Indización Y Archivo	Acceso Autorizado	Tiempo De Conservación
N/A				

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>MANEJO DE DESVIACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-046-05</b>
		<b>Versión: 05</b>
		Vigencia: 18/10/2023
		Vencimiento: 18/10/2025 Página 7 de 7

## 12. CAMBIOS EN EL DOCUMENTO

VERSIÓN	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO
1	Inclusión en la verificación de todas las formas farmacéuticas: De no cumplir con las especificaciones el producto deberá ser evaluado por gerencia de aseguramiento de calidad y gerencia de producción, evaluar la factibilidad de ajustar el principio activos y excipientes, realizando pruebas en pequeña escala y realizando análisis físico químicos, de ser factible se emite la aprobación por parte de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad con las indicaciones correspondientes de cómo proceder con el ajuste. Si no es factible el producto se considera rechazado y por parte de Gerencia de Aseguramiento de Calidad se emite la boleta de Rechazado y pasa a destrucción con previa autorización de Gerencia de Aseguramiento de Calidad y Gerencia de Producción.
2	Se hizo referencia al PEO-PD-085 de Reproceso.
3	Se agregan dos numerales uno referente a los Sistemas de apoyo crítico (sistema de tratamiento de agua y sistema de aire –HVAC- y el otro a la contaminación microbiológica del producto.
4	Se agregó el anexo A-AC-007 Clasificación, recolección, manejo de desechos de productos y materiales. Se agregó el análisis fisicoquímico en ampollas y viales cuando no se puede envasar el mismo día.