**VISTO:**

El Memorándum DGCC N.º XXX/2024, por medio del cual la Dirección General de Control de Calidad solicita la aprobación de la Guía para realizar la investigación de los resultados de las pruebas fuera de especificación (OOS) aplicados a Laboratorios de Control de Calidad, habilitados por la DINAVISA en la elaboración y control de calidad de productos farmacéuticos en general; y,

**CONSIDERANDO:**

Que, la Constitución de la República del Paraguay en su Capítulo VI “De la Salud”, Artículo 72. “Del control de calidad” dispone que: “El Estado velará por el control de la calidad de los productos alimenticios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización. Asimismo, facilitará el acceso de sectores de escasos recursos a los medicamentos considerados esenciales” y en su Capítulo VIII - Sección II establece disposiciones vinculantes respecto a la Función Pública.

Que, Ley N.º 1119/1997 “De productos para la salud y otros”, establece disposiciones regulatorias de los productos para la salud.

Que, la misma Ley 1119/97, en su Artículo 28, dispone: “La autoridad sanitaria nacional realizará controles periódicos de calidad de las especialidades farmacéuticas existentes en el mercado, de las materias primas y productos semielaborados, así como del material de envasado y de las condiciones de conservación, transporte y venta, a efectos de verificar si se mantienen las condiciones establecidas en la autorización y registro de las mismas”.

Que, la Ley N.º 6788/2021, dispone la autonomía de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria y en su Artículo 3º establece: “La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), será considerada como la autoridad responsable en cuanto a las disposiciones relativas al ámbito de su competencia, a través de la ejecución de las políticas públicas diseñadas por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, en su carácter de rector en la materia, el desarrollo de estrategias adecuadas, la regulación, control y fiscalización de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, así como los productos considerados como cosméticos, perfumes, domisanitarios y afines, y aquellos productos cuya regulación y control le sean asignados por Ley, así como el aseguramiento de su calidad, seguridad y eficacia, pudiendo sancionar las infracciones que se detecten”, y en su Artículo 5º al disponer que la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), tiene por finalidad velar por la protección de la salud humana, prevé las funciones que deberá cumplir, entre las más importantes determina que como Autoridad Regulatoria recaen bajo su competencia la regulación, control y fiscalización de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, así como los considerados productos de higiene de uso personal, cosméticos, perfumes y domisanitarios, asegurando su calidad, seguridad y eficacia en todo el territorio nacional; así como la fiscalización y regulación de las actividades de fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, fijación de precios, información y publicidad de los citados productos, sin perjuicio de otras competencias que le atribuyen otras disposiciones legales como Autoridad Regulatoria Nacional, asimismo en su inciso ñ) dispone la función de “Establecer las reglamentaciones técnicas para la ejecución de cualquier actividad de su competencia en todo el territorio nacional, de acuerdo a las legislaciones pertinentes, siendo las mismas de acatamiento obligatorio por parte de toda persona física, jurídica u organismos públicos o privados sin excepción”.

Que, la Ley 6788/2021, en su Artículo 7° establece que la dirección, administración y representación legal de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), estará a cargo de un Director Nacional, el cual será su máxima autoridad y en tal carácter será el responsable directo de la gestión técnica, financiera y administrativa de la entidad.

Que, a partir de la Ley N.º 7050/2023, “Que aprueba el Presupuesto General de la Nación para el Ejercicio Fiscal 2023” se consagra la autarquía de la Entidad de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Que, la Ley N.º 7228/2023, aprueba la estimación de ingresos del Presupuesto General de la Nación (Tesoro Público) para el Ejercicio Fiscal 2024, el Anexo de Personal y las partidas presupuestarias de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Que, por Resolución DINAVISA N.º 098 del 07 de mayo de 2024, se aprueba la estructura orgánica y funcional de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Que, a través de la Resolución DINAVISA N.º 095, de fecha 24 de abril de 2024, se aprueba el formato de Convenio de Cooperación Técnica entre la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA) y los Laboratorios Oficiales de Control de Calidad (LOCC), y se abroga la Resolución DINAVISA N.º 128/2022.

Que, es necesario reglamentar las Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, así como las Buenas Prácticas para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica, en concordancia con lo dispuesto en la Red PARF, para garantizar la calidad de los resultados analíticos, conforme al Informe 44 – Anexo 1 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS, N.º 957, 2010 “Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos”, y el Documento Técnico N.º 11 de la Red Panamericana de Armonización de la Regulación Farmacéutica – Red PARF sobre “Buenas Prácticas de la OMS para laboratorios de microbiología farmacéutica” – Traducido de: World Health Organization; 2011. (WHO technical report series; 961).

Que, desde octubre del 2006 el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA, implementa la Investigación de los resultados de las pruebas fuera de especificación (OOS) a través de la Guía para la Industria Farmacéutica cuya última actualización fue en Mayo de 2022.

Que, se requiere una política de repetición de las pruebas que garantice la uniformidad en el manejo de los resultados cuando estos se apartan de las especificaciones. Esto permitirá garantizar que se hayan implantado políticas específicas que contribuyan a que las actividades relacionadas con las pruebas de los laboratorios sean efectivas.

Que, la presente Guía cuenta con el parecer favorable de la Dirección General de Control de Calidad y de la Vicedirección Nacional de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

La necesidad de aprobar la Guía para realizar la investigación de los resultados de las pruebas fuera de especificación (OOS) aplicados a…………., en el marco de las necesidades detectadas durante la Auditoría de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Que, la Dirección General de Asuntos Legales se ha expedido favorablemente a la firma de la presente resolución, según Dictamen DINAVISA DGAL N.º xxx, de fecha xx de julio de 2024.

**POR TANTO,** en uso de sus atribuciones legales,

**EL DIRECTOR NACIONAL INTERINO DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA**

**RESUELVE:**

**Artículo 1°.** Aprobar la “GUÍA PARA LA INVESTIGACIÓN DE RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN (OOS) EN LOS ANÁLISIS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS”, aplicada a los Laboratorios de Control de Calidad habilitados por la DINAVISA para el control de productos farmacéuticos en general; que, como **ANEXO I**, forma parte indisoluble de la presente Resolución.

**Artículo 2°.** Aprobar el formulario con “DATOS MINIMOS PARA LA INVESTIGACIÓN DE LOS RESULTADOS DE OOS” y el “DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA INVETISGACIÓN DE RESULTADOS OOS” que como **ANEXO II** forman parte integrante de la presente resolución.

**Artículo 3°.** Encomendar a la Dirección General de Control de Calidad (DGCC) de la DINAVISA la verificación del cumplimiento de lo establecido en el artículo 1° de la presente resolución.

**Artículo 4°.** Disponer que la presente Resolución entrará en vigencia a partir de la fecha de su firma.

**Artículo 5°.** Comunicar a quienes corresponda y cumplido, archivar.

**MSc Q.F. Jorge Iliou Silvero**

**Director Nacional Interino**

**Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria**

**ANEXO I**

**GUÍA PARA LA INVESTIGACIÓN DE RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN (OOS) EN LOS ANÁLISIS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

1. **INTRODUCCIÓN**

Esta guía se basa en las directrices propuestas por la Food and Drug Administration (FDA) sobre cómo evaluar los resultados de las pruebas o controles que se desvían de las especificaciones (OOS) establecidas previamente. Para los fines de este documento, el término resultados OOS incluye a todos los resultados que quedan fuera de las especificaciones o criterios de aceptación establecidos en las solicitudes de medicamentos, archivos maestros de medicamentos (DMF), compendios oficiales o por el fabricante. Este término también se refiere a los controles de proceso que no cumplen con las especificaciones establecidas.

Esta guía se aplica a los controles realizados por laboratorios de análisis y control de calidad de medicamentos regulados por la DINAVISA. Está dirigido a los métodos tradicionales de control y liberación de lotes de productos farmacéuticos. Estas pruebas de laboratorio se realizan en ingredientes farmacéuticos activos (IFA), excipientes y otros componentes, en graneles y productos farmacéuticos terminados. Los principios de esta guía también se aplican a las pruebas internas de los componentes de productos farmacéuticos adquiridos por una empresa. Esta guía también puede ser utilizada por empresas terceristas que desempeñan responsabilidades de producción y/o pruebas de laboratorio. Específicamente, la guía analiza cómo investigar los resultados de las pruebas OOS, incluidas las responsabilidades del personal del laboratorio, la fase de investigación, las pruebas adicionales que pueden ser necesarias, cuándo expandir la investigación fuera del laboratorio y la evaluación final de todos los resultados de las pruebas.

1. **ANTECEDENTES**

Las pruebas de laboratorio, requeridas por las regulaciones actuales de buenas prácticas de fabricación y control, son necesarias para confirmar que los componentes, envases y cierres, graneles y productos terminados cumplen con las especificaciones, incluidas las especificaciones de estabilidad.

Los controles también apoyan los esfuerzos de validación de procesos y análisis. Las regulaciones generales del GMP que abarcan a las operaciones del laboratorio de control prevén el establecimiento de especificaciones, estándares y procedimientos de prueba apropiados que están diseñados para garantizar que los componentes, envases y cierres, graneles y productos farmacéuticos terminados cumplan con los estándares establecidos. Según las recomendaciones GMP, los productos farmacéuticos terminados que no cumplan con los estándares, especificaciones u otros criterios de control de calidad relevantes establecidos deben rechazarse.

Tanto los productos farmacéuticos terminados como los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) deben fabricarse en concordancia con las GMP. Las buenas prácticas actuales de fabricación de IFA incluyen la realización de controles a materias primas, monitoreo durante el proceso, pruebas de liberación y estabilidad, validación de procesos e investigaciones adecuadas de cualquier resultado OOS obtenido de dichos controles. En este sentido, las recomendaciones a las que hace referencia la presente guía se refieren a los controles de productos farmacéuticos terminados, pero también son aplicables a los controles de los IFAs.

1. **IDENTIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS OOS — FASE I: INVESTIGACIÓN DE LABORATORIO**

Es altamente recomendable que se realice una investigación cada vez que se obtenga un resultado de prueba OOS. El propósito de la investigación es determinar la causa de la desviación. La fuente del resultado OOS debe identificarse como una anomalía del proceso de medición o una anomalía del proceso de fabricación. Incluso si se rechaza un lote basándose en un resultado OOS, la investigación es necesaria para determinar si el resultado está asociado con otros lotes del mismo medicamento u otros productos. El rechazo del lote no exime de la necesidad de realizar la investigación. Se debe elaborar un registro escrito de la investigación, incluyendo las conclusiones y el seguimiento.

Para que sea relevante, la investigación debe ser exhaustiva, oportuna, imparcial, bien documentada y científicamente sólida. La primera fase de dicha investigación debería incluir una evaluación inicial de la exactitud de los datos del laboratorio. Siempre que sea posible, esto debe hacerse antes de desechar las preparaciones de prueba (incluido el compuesto o la fuente homogénea de la alícuota analizada). De esta manera, se pueden probar hipótesis sobre errores de laboratorio o mal funcionamiento de los instrumentos utilizando los mismos preparativos de prueba. Si esta evaluación inicial indica que no se cometieron errores causales en el método analítico utilizado para llegar a los datos, se debe realizar una investigación OOS a gran escala. Para los laboratorios contratados, el laboratorio debe transmitir sus datos, hallazgos y documentación de respaldo al departamento de garantía de calidad de la empresa fabricante. Este departamento debe entonces iniciar la investigación de OOS de Fase 2 (a gran escala), siempre que no se identifique un error de laboratorio claramente causante.

1. **Responsabilidad del analista**

La primera responsabilidad de lograr resultados precisos y exactos de las pruebas de laboratorio recae en el analista que las realiza. El analista debe ser consciente de los problemas potenciales que podrían ocurrir durante el proceso de prueba y debe estar atento a problemas que puedan generar resultados inexactos.

En concordancia con las GMP, el analista debe asegurarse de que solo se utilicen aquellos instrumentos que cumplan con las especificaciones de desempeño establecidas y que todos los instrumentos estén calibrados/calificados adecuadamente.

Ciertos métodos analíticos tienen requisitos de idoneidad del sistema y aquellos sistemas que no cumplan con estos requisitos no deben ser utilizados. Por ejemplo, en sistemas cromatográficos, se pueden inyectar soluciones de estándares de referencia entre series de corridas cromatográficas para evaluar la deriva, el ruido y la repetibilidad. Si las respuestas del estándar de referencia indican que el sistema no está funcionando correctamente, todos los datos recopilados durante el período sospechoso deben identificarse adecuadamente y no deben usarse. La causa del mal funcionamiento debe identificarse y, si es posible, corregirse antes de tomar la decisión de utilizar algún dato antes del período de sospecha.

Los analistas deben verificar que los datos cumplan con las especificaciones de la prueba antes de descartar las preparaciones de prueba o las preparaciones estándar. Cuando se obtienen resultados inesperados y no existe una explicación obvia, se deben conservar los preparativos de la prueba, si son estables, y el analista debe informar al supervisor. Se debe iniciar inmediatamente una evaluación de la exactitud de los resultados.

Si los errores son obvios, como el derrame de una solución de muestra o la transferencia incompleta de una muestra compuesta, el analista debe documentar inmediatamente lo sucedido. Los analistas no deben continuar conscientemente un análisis que esperan invalidar más adelante por una causa asignable (es decir, los análisis no deben completarse con el único propósito de ver qué resultados se pueden obtener cuando se conocen errores obvios).

1. **Responsabilidad del supervisor de laboratorio**

Una vez que se ha identificado un resultado OOS, la evaluación del supervisor debe ser objetiva y oportuna. No deben existir suposiciones preconcebidas sobre la causa del resultado OOS. Los datos deben evaluarse con rapidez para determinar si los resultados podrían atribuirse a un error de laboratorio o si los resultados podrían indicar problemas en el proceso de fabricación. Una evaluación inmediata podría incluir un nuevo examen de las soluciones reales, las unidades de prueba y el material de vidrio utilizado en las mediciones y preparaciones originales, lo que podría proporcionar más credibilidad a las hipótesis de errores de laboratorio.

Se deben seguir las siguientes recomendaciones como parte de la evaluación del supervisor:

1. Discutir el método de prueba con el analista. Confirmar el conocimiento del analista y la ejecución del procedimiento correcto.
2. Examinar los datos sin procesar obtenidos en el análisis, incluidos cromatogramas y espectros, e identifique información anómala o sospechosa.
3. Verificar que los cálculos utilizados para convertir los datos brutos en un resultado final de prueba sean científicamente sólidos, apropiados y correctos. Además, determinar si se han realizado cambios no autorizados o no validados a los métodos de cálculo automatizados.
4. Verificar el desempeño de los instrumentos de medición.
5. Realizar una verificación exhaustiva para asegurar que se haya utilizado un conjunto adecuado de estándares de referencia, solventes, reactivos y otras soluciones, y que estos hayan cumplido con las especificaciones de control de calidad establecidas.
6. Evaluar el desempeño del método de prueba para garantizar que esté funcionando de acuerdo a los estándares esperado según los datos de validación del método y los datos históricos.
7. Documentar y conservar completamente los registros de esta evaluación de laboratorio.

La identificación de la causa de los resultados fuera de especificaciones se facilitará si se analizan con prontitud las preparaciones de las muestras retenidas. Se deben probar las hipótesis sobre lo que podría haber sucedido (por ejemplo, error de dilución, mal funcionamiento del instrumento). El examen de las soluciones retenidas debe realizarse como parte de la investigación de laboratorio.

Ejemplos:

* Las soluciones se pueden reanalizar como parte de una investigación cuando se sospecha un mal funcionamiento transitorio del equipo. Estas hipótesis son difíciles de probar. Sin embargo, el reanálisis puede proporcionar pruebas sólidas de que el problema debe atribuirse al instrumento, más que a la muestra o su preparación.
* Para las pruebas de liberación de fármacos en ciertas formas farmacéuticas especializadas que no se destruyen durante el análisis, cuando sea posible, la inspección de la unidad de dosificación original probada podría determinar si sufrió daños durante la manipulación en el laboratorio de una manera que afectó su desempeño. Dicho daño proporcionaría evidencia para invalidar el resultado de prueba fuera de especificación (OOS), y se indicaría una repetición del análisis.
* Cuando sea posible, se puede realizar una extracción adicional de una unidad de dosificación para determinar si se extrajo por completo durante el análisis original. La extracción incompleta podría invalidar los resultados de la prueba y debería generar preguntas sobre la validación del método de análisis.

Es fundamental que cada paso en la investigación se documente completamente. La dirección del laboratorio debe verificar no solo la confiabilidad del valor individual obtenido, sino también la relevancia que estos resultados fuera de especificación (OOS) tienen para el programa de aseguramiento de calidad del laboratorio. Además, la dirección del laboratorio debe estar especialmente atenta a las tendencias emergentes. Como parte de un sistema de calidad eficaz, la alta dirección de la empresa debe supervisar adecuadamente estas tendencias y asegurarse de abordar cualquier área problemática.

La frecuencia de errores en el laboratorio debería ser relativamente baja. Si se presentan errores con frecuencia, esto sugiere un problema que podría deberse a una capacitación inadecuada de los analistas, equipos mal mantenidos o calibrados/calificados incorrectamente, o trabajo descuidado. Cuando se identifica un error en el laboratorio, la empresa debe determinar su origen y tomar medidas correctivas para prevenir su reincidencia. Para garantizar el cumplimiento total de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), el fabricante también debe mantener una documentación adecuada de las acciones correctivas.

En resumen, cuando existe evidencia clara de un error en el laboratorio, los resultados de las pruebas de laboratorio deben invalidarse. Si la evidencia del error en el laboratorio sigue siendo poco clara, la empresa debe realizar una investigación completa de resultados fuera de especificación (OOS) para determinar qué causó los resultados inesperados. Los resultados de las pruebas OOS no deben atribuirse a errores analíticos sin completar una investigación que establezca claramente la causa raíz en el laboratorio. Tanto la evaluación inicial del laboratorio como la posterior investigación de resultados OOS deben documentarse completamente.

1. **INVESTIGACIÓN DE LOS RESULTADOS OOS - FASE II: INVESTIGACIÓN A ESCALA COMPLETA**

Cuando la evaluación inicial no determina que el error de laboratorio haya causado el resultado fuera de especificación (OOS) y los resultados de las pruebas parecen ser precisos, se debe llevar a cabo una investigación completa de OOS utilizando un procedimiento predefinido. El objetivo de dicha investigación debe ser identificar la causa raíz del resultado OOS y tomar medidas correctivas y preventivas apropiadas. Una investigación a gran escala debe incluir una revisión de los procedimientos de producción y muestreo, y a menudo también implica pruebas de laboratorio adicionales. Estas investigaciones deben recibir la máxima prioridad. Además, durante esta fase, se evalúa el impacto de los resultados OOS en los lotes ya distribuidos.

1. **Revisión de la producción**

La investigación debe ser llevada a cabo por Garantía de Calidad y debe involucrar a todos los demás departamentos que podrían estar implicados, incluyendo manufactura, desarrollo de procesos, mantenimiento e ingeniería. En casos donde la manufactura ocurre fuera del sitio (por ejemplo, realizada por un fabricante contratado o en múltiples sitios de producción), todos los sitios potencialmente involucrados deben ser incluidos en la investigación. Además, se deben identificar y analizar otros posibles problemas.

Asimismo, se debe revisar minuciosamente la documentación y registros del proceso de manufactura para determinar la posible causa de los resultados fuera de especificación (OOS).

Una investigación completa de resultados fuera de especificación (OOS) debe incluir una revisión oportuna, exhaustiva y bien documentada. El registro escrito de la revisión debe contener la siguiente información:

1. Una declaración clara del motivo de la investigación.
2. Un resumen de los aspectos del proceso de fabricación que podrían haber causado el problema.
3. Los resultados de una revisión de la documentación, con la asignación de la causa real o probable.
4. Los resultados de una revisión para determinar si el problema ha ocurrido previamente.
5. Una descripción de las acciones correctivas tomadas.

Si esta parte de la investigación de resultados fuera de especificación (OOS) confirma el resultado y logra identificar su causa, la investigación de OOS puede finalizarse y el producto puede ser rechazado. Sin embargo, una investigación de falla que se extienda a otros lotes o productos que podrían haber estado relacionados con la falla específica debe completarse. Si se reprocesó algún material después de pruebas adicionales, la investigación debe incluir comentarios y las firmas del personal apropiado, incluyendo al personal de producción y del departamento de garantía de calidad.

Los resultados fuera de especificación (OOS) pueden indicar una falla en el producto o diseño del proceso. Por ejemplo, una falta de robustez en la formulación del producto, una caracterización o control inadecuado de la materia prima, una variación sustancial introducida por una o más operaciones unitarias del proceso de fabricación, o una combinación de estos factores pueden ser la causa de una inconsistencia en la calidad del producto. En tales casos, es esencial llevar a cabo una reingeniería del producto o del proceso para garantizar una calidad de producto reproducible.

1. **Pruebas Adicionales de Laboratorio**

Una investigación completa de resultados fuera de especificación (OOS) puede incluir pruebas de laboratorio adicionales más allá de las realizadas en la Fase I. Estas pruebas adicionales pueden incluir (1) Retesting: volver a analizar una parte de la muestra original y (2) Resampling: tomar una nueva muestra.

*1-Volver a analizar (retesting):*

Como parte de la investigación, es posible que se requiera volver a analizar una porción de la muestra original. La muestra utilizada para esta nueva prueba debe tomarse del mismo material homogéneo que se recolectó originalmente del lote, que se analizó y arrojó los resultados fuera de especificación. En el caso de un líquido, podría ser de la unidad original del producto líquido o de una mezcla del producto líquido; en el caso de un sólido, podría ser un nuevo pesaje de la misma mezcla de muestra preparada para la prueba original.

Las situaciones en las que se indica volver a analizar (retesting) incluyen la investigación de fallos en los instrumentos de prueba o la identificación de posibles problemas en la manipulación de la muestra, como un error de dilución sospechado. Las decisiones para volver a analizar deben basarse en los objetivos de las pruebas y en un juicio científico sólido. Es importante que el plan predefinido de volver a analizar incluya pruebas realizadas por un analista distinto al que realizó la prueba original. Un segundo analista que realice una nueva prueba debe tener al menos la misma experiencia y cualificación en el método que el analista original.

Las regulaciones de Buenas Prácticas de Manufactura requieren el establecimiento de especificaciones, estándares, planes de muestreo, procedimientos de prueba y otros mecanismos de control de laboratorio.

Según informes de agencias regulatorias reconocidas, algunas empresas utilizan una estrategia de pruebas repetidas hasta obtener un resultado satisfactorio, para luego ignorar los resultados fuera de especificación sin justificación científica. Esta práctica de “pruebas para cumplir” es anticientífica y objetable según las GMP. El número máximo de repeticiones de pruebas en una muestra debe especificarse previamente en un procedimiento operativo estándar (POE) escrito. El número puede variar según la variabilidad del método de prueba específico utilizado, pero debe basarse en principios científicamente sólidos. El número de repeticiones de pruebas no debe ajustarse en función de los resultados obtenidos. Los procedimientos de repetición predefinidos de la empresa deben contener un punto en el que finalice la prueba adicional y se evalúe el lote. Si los resultados no son satisfactorios en este punto, el lote es sospechoso y debe ser rechazado o retenido para una investigación más profunda. Cualquier desviación de este procedimiento operativo estándar (POE) de muestreo, procedimientos de prueba u otros mecanismos de control de laboratorio debe ser infrecuente, registrarse y justificarse. En tales casos, antes de comenzar con pruebas adicionales, se debe preparar un protocolo (sujeto a la aprobación del Unidad de Calidad) que describa las pruebas adicionales a realizar y especifique el manejo científico y/o técnico de los datos.

En el caso de un error de laboratorio claramente identificado, los resultados de la repetición (retest) sustituirían al resultado original de la prueba. Sin embargo, todos los datos originales deben conservarse y se debe registrar una explicación. Este registro debe ser firmado y fechado por las personas involucradas e incluir una discusión sobre el error y los comentarios del supervisor.

Si no se identifican errores de laboratorio o cálculo en la primera prueba, no existe una base científica para invalidar los resultados iniciales fuera de especificación (OOS) en favor de los resultados de la repetición que pasan. Todos los resultados de las pruebas, tanto los satisfactorios como los sospechosos, deben informarse y considerarse en las decisiones de liberación del lote.

*2-Tomar una nueva muestra (Resampling):*

Mientras que la repetición de pruebas (retesting) se refiere al análisis del material original y homogéneo de la muestra, el muestreo adicional (resampling) implica analizar una muestra de las unidades adicionales recolectadas como parte del procedimiento de muestreo original o de una nueva muestra tomada del lote, si es necesario.

La muestra original de un lote debe ser lo suficientemente grande para acomodar pruebas adicionales en caso de obtener un resultado fuera de especificación (OOS). Sin embargo, en algunas situaciones, puede ser apropiado recolectar una nueva muestra del lote. Los mecanismos de control para el examen de muestras adicionales deben estar en conformidad con los procedimientos predefinidos y las estrategias de muestreo.

Cuando todos los datos han sido evaluados, una investigación podría concluir que la muestra original se preparó de manera incorrecta y, por lo tanto, no era representativa de la calidad del lote. La preparación inadecuada de la muestra podría indicarse, por ejemplo, por resultados ampliamente variados obtenidos de varias porciones de un compuesto original (después de determinar que no hubo errores en la ejecución del análisis). El muestreo adicional debe realizarse mediante los mismos métodos cualificados y validados que se utilizaron para la muestra inicial. Sin embargo, si la investigación determina que el método de muestreo inicial fue inherentemente insuficiente, se debe desarrollar, documentar y revisar un nuevo método de muestreo preciso, que deberá ser aprobado por el departamento de garantía de calidad.

1. **Reporte de los resultados de las pruebas**

Las prácticas utilizadas en la presentación e interpretación de los resultados de las pruebas incluyen (1) el promedio y (2) las pruebas de valores atípicos.

*1. Promedio:*

Existen usos apropiados e inapropiados del promedio de los datos de las pruebas durante la prueba original y durante una investigación de resultados fuera de especificación (OOS):

 a. Usos apropiados:

El promedio de los datos puede ser un enfoque válido, pero su uso depende de la muestra y su propósito. Por ejemplo, en una prueba de rotación óptica, se promedian varias mediciones discretas para determinar la rotación óptica de una muestra, y este promedio se informa como el resultado de la prueba. Si se puede suponer que la muestra es homogénea (es decir, una preparación de muestra individual diseñada para ser homogénea), el uso de promedios puede proporcionar un resultado más preciso. En el caso de los ensayos microbiológicos, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) prefiere el uso de promedios debido a la variabilidad inherente del sistema de prueba biológica.

Es importante señalar que una prueba puede consistir en un número específico de réplicas para llegar a un resultado. Por ejemplo, un resultado de un ensayo de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) puede determinarse promediando las respuestas de los picos obtenidos de una serie de inyecciones consecutivas y replicadas de la misma preparación (generalmente 2 o 3). El resultado del ensayo se calcularía utilizando el promedio de las respuestas de los picos. Esta determinación se considera una prueba y un resultado. Esto es una diferencia clara con respecto al análisis de diferentes porciones de un lote, que tiene como objetivo determinar la variabilidad dentro del lote, y con respecto a múltiples análisis completos de la misma muestra homogénea. El uso de réplicas para obtener un único resultado a informar y el número específico de réplicas utilizadas deben especificarse en el método de prueba por escrito, aprobado por el departamento de garantía de calidad. Los límites de aceptación para la variabilidad entre las réplicas también deben especificarse en el método. Cualquier variación inesperada en las determinaciones de las réplicas debe activar una acción correctiva. Si los límites de aceptación para la variabilidad de las réplicas no se cumplen, los resultados de la prueba no deben utilizarse.

En algunos casos, una serie de pruebas completas (varias ejecuciones completas del procedimiento de prueba), como los ensayos, forman parte del método de prueba. Puede ser apropiado especificar en el método de prueba que el promedio de estos múltiples ensayos se considera una prueba y representa un resultado informable. En este caso, los límites de variabilidad aceptable entre los resultados individuales de los ensayos deben basarse en la variabilidad conocida del método y también deben especificarse en la metodología de prueba. Un conjunto de resultados de ensayos que no cumpla con estos límites no debe utilizarse.

Estos usos apropiados de los datos promediados de las pruebas deben emplearse durante una investigación de resultados fuera de especificación (OOS) solo si se utilizaron durante las pruebas originales que produjeron el resultado OOS.

b. Usos inapropiados:

Depender del promedio tiene la desventaja de ocultar la variabilidad entre los resultados individuales de las pruebas. Por esta razón, todos los resultados individuales de las pruebas normalmente deben informarse como valores separados. Cuando el promedio de pruebas separadas está especificado de manera apropiada en el método de prueba, se puede informar un único resultado promediado como el resultado final de la prueba. En algunos casos, se informa un tratamiento estadístico de la variabilidad de los resultados. Por ejemplo, en una prueba de uniformidad del contenido de una forma farmacéutica, se informa la desviación estándar (o la desviación estándar relativa) junto con los resultados individuales de dosis unitarias.

El promedio también puede ocultar variaciones en diferentes partes de un lote o dentro de una muestra. Por ejemplo, el uso de promedios no es apropiado al realizar determinaciones de uniformidad de mezclas de polvo o uniformidad del contenido de formas farmacéuticas. En estos casos, las pruebas tienen como objetivo medir la variabilidad dentro del producto, y los resultados individuales proporcionan la información para tal evaluación.

En el contexto de pruebas adicionales realizadas durante una investigación de resultados fuera de especificación (OOS), no es apropiado promediar los resultados de la prueba original que motivó la investigación con los resultados adicionales de repetición o de nuevas muestras obtenidas durante la investigación OOS, ya que esto oculta la variabilidad entre los resultados individuales. Confiar en promedios de tales datos puede ser especialmente engañoso cuando algunos de los resultados están fuera de especificación y otros están dentro de las especificaciones. Es fundamental que el laboratorio proporcione todos los resultados individuales para su evaluación y consideración por parte del departamento de garantía de calidad, que es responsable de aprobar o rechazar, por ejemplo, productos farmacéuticos y/o materiales en proceso.

Por ejemplo, en un ensayo de un medicamento terminado con una especificación del 90 al 110 por ciento, un resultado inicial fuera de especificación (OOS) del 89 por ciento, seguido de resultados adicionales de repetición del 90 por ciento y el 91 por ciento, produciría un promedio del 90 por ciento. Aunque este promedio cumpliría con la especificación, los resultados adicionales también tienden a confirmar el resultado OOS original. Sin embargo, en otra situación con las mismas especificaciones, un resultado inicial OOS del 80 por ciento, seguido de resultados adicionales del 85 por ciento y el 105 por ciento, también produciría un promedio del 90 por ciento, pero presentaría una imagen muy diferente. Estos resultados no confirman el resultado OOS original, sino que muestran una alta variabilidad y pueden no ser confiables. En ambos ejemplos, los resultados individuales, no el promedio, deben utilizarse para evaluar la calidad del producto.

*2. Pruebas con valores atípicos (Outlier Tests)*

Las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) requieren que los criterios de control de calidad estadísticamente válidos incluyan niveles apropiados de aceptación y/o rechazo. En ocasiones excepcionales, se puede obtener un valor que difiere marcadamente de los demás en una serie obtenida mediante un método validado. Dicho valor podría calificar como un valor atípico estadístico. Un valor atípico puede deberse a una desviación de los métodos de prueba prescritos o a la variabilidad inherente en la muestra. Nunca se debe asumir que la razón detrás de un valor atípico es un error en el procedimiento de prueba, en lugar de la variabilidad inherente en la muestra analizada.

La prueba de valores atípicos es un procedimiento estadístico para identificar datos extremos dentro de un conjunto. El uso potencial de pruebas de valores atípicos debe determinarse con anticipación. Esto debe estar documentado en los Procedimientos Operativos Estándar (POEs) para la interpretación de datos. Los POEs deben incluir la prueba específica de valores atípicos que se aplicará, junto con los parámetros relevantes especificados de antemano. Además, los POEs deben indicar el número mínimo de resultados necesarios para obtener una evaluación estadísticamente significativa a partir de la prueba de valores atípicos especificada.

En el caso de ensayos biológicos con alta variabilidad, una prueba de valores atípicos puede ser un análisis estadístico apropiado para identificar observaciones estadísticamente extremas. La USP describe las pruebas de valores atípicos en el capítulo general sobre Diseño y Análisis de Ensayos Biológicos (USP<111>). En estos casos, la observación atípica se omite de los cálculos. Además, la USP establece que “el rechazo o la retención arbitraria de una respuesta aparentemente aberrante puede ser una fuente seria de sesgo… el rechazo de observaciones basado únicamente en sus magnitudes relativas, sin investigar la causa, debe usarse con moderación” (USP <111>).

Para pruebas químicas validadas con una varianza relativamente pequeña, y si la muestra que se está probando puede considerarse homogénea (por ejemplo, un ensayo de un compuesto de una forma farmacéutica para determinar su potencia), una prueba de valores atípicos es simplemente un análisis estadístico de los datos obtenidos de las pruebas y repeticiones. No identificará la causa de una observación extrema y, por lo tanto, no debe utilizarse para invalidar el resultado sospechoso. En ocasiones, una prueba de valores atípicos puede ser útil para comprender cuán discordante es un resultado con respecto a un conjunto de datos, pero solo debe utilizarse con fines informativos en el transcurso de una investigación para determinar la distancia de un resultado con respecto a la media.

Las pruebas de valores atípicos no son aplicables en casos en los que se evalúa la variabilidad del producto, como en la uniformidad del contenido, la disolución o las determinaciones de la velocidad de liberación. En estas aplicaciones, un valor percibido como atípico puede ser, de hecho, un resultado preciso de un producto no uniforme.

Cuando se utilizan estas prácticas durante las pruebas adicionales realizadas en una investigación de resultados fuera de especificación (OOS), el laboratorio obtendrá múltiples resultados. Es fundamental que el laboratorio proporcione todos los resultados de las pruebas para su evaluación y consideración por parte del departamento de garantía de calidad al tomar la decisión final sobre la disposición. Además, cuando la investigación realizada por un laboratorio contratado no determine una causa asignable, todos los resultados de las pruebas deben informarse al cliente en el certificado de análisis.

1. **CONCLUYENDO LA INVESTIGACIÓN**

Para concluir la investigación, los resultados deben evaluarse, se debe determinar la calidad del lote y el departamento de garantía de calidad debe tomar una decisión de liberación. Se deben seguir los Procedimientos Operativos Estándar relevantes para llegar a este punto. Una vez que se ha rechazado un lote, no hay límite para realizar más pruebas y determinar la causa del fallo, de modo que se pueda tomar una acción correctiva.

1. **Interpretación de los resultados de la Investigación**

La interpretación de los resultados de la investigación es responsabilidad de Garantía de Calidad. Un resultado inicial fuera de especificación (OOS) no necesariamente significa que el lote en cuestión haya fallado y deba ser rechazado. El resultado OOS debe investigarse, y los hallazgos de la investigación, incluidos los resultados de las pruebas de repetición, deben interpretarse para evaluar el lote y tomar una decisión sobre su liberación o rechazo.

En aquellos casos en los que una investigación ha revelado una causa y el resultado sospechoso se invalida, dicho resultado no debe utilizarse para evaluar la calidad del lote. La invalidación de un resultado de prueba discreto solo puede realizarse tras la observación y documentación de un evento de prueba que razonablemente pueda considerarse como la causa del resultado fuera de especificación (OOS).

En los casos en los que la investigación indica que un resultado OOS se debe a un factor que afecta la calidad del lote (es decir, se confirma un resultado OOS), dicho resultado debe utilizarse para evaluar la calidad del lote. Un resultado OOS confirmado indica que el lote no cumple con los estándares o especificaciones establecidos y debe resultar en el rechazo del lote y su disposición adecuada. Para investigaciones inconclusas, en los casos en los que una investigación (1) no revela una causa para el resultado OOS y (2) no confirma el resultado OOS, el resultado OOS debe considerarse plenamente en la decisión de disposición del lote.

En el primer caso (confirmación de OOS), la investigación pasa de ser una investigación de resultados fuera de especificación a una investigación de falla de lote, que debe extenderse a otros lotes o productos que puedan haber estado asociados con la falla específica.

En el segundo caso (inconcluso), el departamento de garantía de calidad aún podría decidir finalmente liberar el lote. Por ejemplo, una empresa podría considerar la liberación del producto en el siguiente escenario:

Un producto tiene un rango de ensayo compuesto aceptable del 90.0 al 110.0 por ciento. El resultado inicial del ensayo (OOS) es del 89.5 por ciento. Las preparaciones de muestra subsiguientes a partir de la muestra original arrojan los siguientes resultados de repetición: 99.0, 98.9, 99.0, 99.1, 98.8, 99.1 y 99.0 por ciento. Una investigación de laboratorio integral (Fase 1) no revela ningún error de laboratorio. La revisión de los eventos durante la producción del lote no revela aberraciones ni indicios de variación inusual en el proceso. La revisión del proceso de fabricación y el historial del producto demuestran que el proceso es sólido. Los siete resultados de repetición aprobados están dentro de los límites conocidos de variabilidad del método utilizado. Los resultados del lote obtenidos de la monitorización en proceso, la uniformidad del contenido, la disolución y otras pruebas son coherentes con los resultados de repetición aprobados. Después de una investigación exhaustiva, el departamento de garantía de calidad de una empresa podría concluir que el resultado inicial fuera de especificación (OOS) no reflejaba la verdadera calidad del lote.

Es importante destacar en este escenario que la investigación original y exhaustiva del laboratorio no logró encontrar ninguna causa asignable. Sin embargo, si la investigación posterior concluye que la fuente del resultado fuera de especificación (OOS) fue una causa no relacionada con el proceso de fabricación, en respuesta a esta falla atípica para detectar la desviación del laboratorio, es esencial que la investigación incluya un seguimiento y escrutinio apropiados para prevenir la recurrencia de los errores de laboratorio que podrían haber llevado al resultado OOS.

Como ilustra el ejemplo anterior, cualquier decisión de liberar un lote, a pesar de un resultado OOS inicial que no ha sido invalidado, debe tomarse solo después de que una investigación completa haya demostrado que el resultado OOS no refleja la calidad del lote. Al tomar tal decisión, Garantía de Calidad siempre debe pecar de cautelosa.

1. **Precauciones**

*1- Promediar resultados de múltiples preparaciones de muestras del original.*

En casos donde se requiere una serie de resultados de ensayos (destinados a producir un único resultado reportable) según el procedimiento de prueba y algunos de los resultados individuales están fuera de especificación (OOS), algunos están dentro de la especificación y todos están dentro de la variabilidad conocida del método, los resultados aprobados no son más propensos a representar el valor verdadero de la muestra que los resultados OOS. Por esta razón, una empresa debe pecar de cautelosa y tratar el promedio de estos valores como un resultado OOS, incluso si ese promedio está dentro de la especificación. Este enfoque es consistente con el principio delineado en los Avisos Generales de la USP de que un artículo oficial debe cumplir con el estándar compendiado cada vez que se aplique una prueba de farmacopeas oficiales. Por lo tanto, se debe esperar que cada aplicación individual de la prueba oficial produzca un resultado que cumpla con las especificaciones.

*2- Promediar resultados de la misma preparación final de la muestra.*

Como se menciona en la sección de Promedios, puede haber casos en los que el método de prueba especifique criterios de aceptación apropiados para la variabilidad y un número predefinido de réplicas de la solución de muestra diluida final para llegar a un resultado. Por ejemplo, un método de prueba HPLC puede especificar tanto los criterios de aceptación para la variabilidad como que un único resultado reportable se determine promediando la respuesta del pico de un número de inyecciones consecutivas y replicadas del mismo vial de prueba. En estos casos, y dado que se cumplen los criterios de aceptación para la variabilidad, el resultado de cualquier réplica individual por sí mismo no debería causar que el resultado reportable esté fuera de especificación (OOS).

*3- Resultados límite que están dentro de las especificaciones.*

Un resultado de ensayo que sea bajo, pero dentro de las especificaciones, también debería generar preocupación. Una causa del resultado podría ser que el lote no fue formulado correctamente. Los lotes deben formularse con la intención de proporcionar no menos del 100 por ciento de la cantidad etiquetada o establecida del ingrediente activo. Esta también sería una situación en la que el resultado analítico cumple con las especificaciones, pero se debe tener precaución en la decisión de liberar o rechazar.

Como con todas las pruebas analíticas realizadas para evaluar la calidad de un medicamento, todos los registros relacionados con el resultado de la prueba fuera de especificación (OOS) deben conservarse. Se deben mantener registros de los datos completos derivados de todas las pruebas realizadas para asegurar el cumplimiento con las especificaciones y estándares establecidos.

1. **Informes de Alerta**

Para aquellos productos que son objeto de una solicitud de registro de medicamento que ya ha sido aprobada, se requiere presentar un informe de alerta de campo con información sobre cualquier falla de un lote distribuido para cumplir con cualquiera de las especificaciones establecidas en una solicitud. Los resultados de pruebas fuera de especificación (OOS) en estos productos se consideran un tipo de “información sobre cualquier falla”. A menos que el resultado OOS en el lote distribuido se considere inválido, se debe presentar un informe de alerta de campo inicial. Se debe presentar un informe de alerta de campo de seguimiento cuando se complete la investigación del OOS.

1. **REFERENCIA**

- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2022). Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production: Guidance for Industry.

**ANEXO II**

**DATOS MINIMOS PARA LA INVESTIGACIÓN DE LOS RESULTADOS DE OOS – FASE I**

Información de la muestra, del Laboratorio, del Procedimiento Analítico / Prueba / Parámetro (resultado sospechoso OOS)

**GENERAL**

1. Error de pesaje
2. Contaminación de superficies o cristalería, otras posibles razones
3. Condiciones ambientales inadecuadas (temperatura, humedad, entre otros)
4. Presencia de sustancias interferentes.

**MUESTRAS, REACTIVOS, DISOLVENTES Y SOLUCIONES**

1. Uso de reactivos/forma química incorrecta
2. Calidad o pureza incorrecta de reactivos y solventes
3. Almacenamiento inadecuado de reactivos, solventes, y soluciones.
4. Soluciones o reactivos caducados.
5. Reactivos no disueltos completamente.
6. Error durante la filtración.
7. Almacenamiento inadecuado de muestras.
8. Aspecto anormal de muestras, reactivos, disolventes o soluciones.
9. Agua de calidad subestándar.
10. Carry over

**ESTANDAR DE REFERENCIA**

1. Estándar de referencia incorrecto o calidad inadecuada utilizada.
2. Estándar de referencia vencido.
3. Error en el pesaje, disolución y dilución.
4. Almacenamiento inadecuado de estándar de referencia.

**DILUCIONES Y PIPETEO**

1. Cristalería o dispositivo de pipeteo con volumen incorrecto.
2. Pipetas de vidrio no calibradas o de calidad inferior o con punta rota.
3. Pipeta de pistón no calibradas o con fugas.
4. Error de dilución.
5. Técnica de dilución incorrecta.

**VERIFICACIÓN DEL MÉTODO**

1. Desviaciones del método especificado(autorizado).
2. Imprecisión en las observaciones/resultados de la muestra superior a lo aceptable (DSR, IC95%)
3. Imprecisión en las observaciones/resultados del estándar de referencia superior a lo aceptable.
4. Medición fuera del rango lineal/validado.
5. Valores por debajo del límite de detección/cuantificación.
6. Valor del blanco ignorado.
7. Prueba de idoneidad del sistema o criterio de validez del ensayo (controles, estadística) faltante/fallidos o tendencia del método de rutina.

**VERIFICACIÓN DE EQUIPOS**

1. Se utilizó un instrumento incorrecto o falta de calibración del instrumento o no se cumplen con los criterios.
2. Parámetros incorrectos del instrumento o sistema computarizado inapropiado (incluido software).

**CALCULOS**

1. Error de cálculos, formula o factor incorrecto.
2. Error de trasferencia de datos, validación inadecuada del software de cálculo.

Una declaración sobre:

**RESULTADO**

1. Los motivos indicados anteriormente invalidan los resultados o
2. No se pudo encontrar ninguna razón para invalidar el resultado OOS durante esta investigación de falla.

**DECISION** sobre el programa de repetición de pruebas (si, corresponde)

**FIRMA/FECHA DE LOS RESPONSABLES**

**OTRAS OBSERVACIONES/COMENTARIOS**

****

**DIAGRAMA DE FLUJO PARA INVESTIGACIÓN DE RESULTADOS OOS**