

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ  
Departamento de Ingeniería



TESIS DOCTORAL

Optimización y aplicación de las Normas de Correcta Distribución  
en el transporte de medicamentos entre Alicante y Casablanca

Julia Uroz Cervantes

Directores:

Dr. Juan A. Laborda Álvarez y Miguel Ángel Carrión Gutiérrez

ALICANTE, 2015

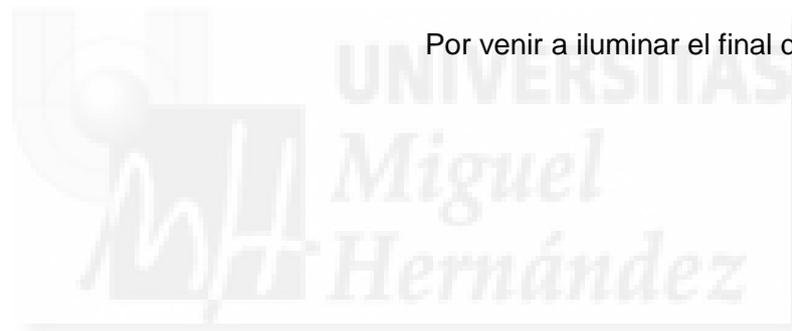


A mi marido

Por ser mi guía y mi apoyo

A mi hijo

Por venir a iluminar el final de este camino





## Agradecimientos

Una vez alcanzado el final de este camino, no me gustaría terminar sin dar las gracias a todas aquellas personas gracias a las cuales todo esto ha sido posible.

En primer lugar, a Asacpharma y a todo su equipo, por permitirme llevar a cabo este proyecto.

A mis directores de tesis:

A Juan, por su confianza en mí y su inestimable ayuda en todos los pasos de esta andanza.

A Miguel Ángel, por su guía, su paciencia y su insistencia que me ha ayudado a llegar hasta el final.

A mis compañeros:

A Felipe, por sus siempre acertados consejos y apreciadas opiniones, y por compartir conmigo lo bueno y lo malo del día a día.

A David, Iván y Paqui, por acordarse siempre de mí y ayudarme a preparar los envíos.

A Rosa, por ayudarme con los proveedores y estar siempre ahí para escuchar mis locuras.

A Cristina S. y Cristina V., por su gran contribución a las sonrisas diarias y estupendas charlas.

Al Dr. Ricardo Nalda y la Dra. M<sup>a</sup> José Duarte, por su ayuda y consejos desde mis inicios en el mundo de la investigación, hace ya 10 años.

Y por último, a las personas sin las cuales éste proyecto nunca habría empezado ni acabado:

A mis padres y mi hermano, por su cariño incondicional, por obligarme a cumplir mis sueños.

A Iliana, por hacerme el mejor regalo y el que más necesitaba, tiempo.

A Isaías, por escucharme durante todo el desarrollo, por darme ideas y ayudarme con los temas más técnicos. Gracias por estar siempre a mi lado.



## Índice de abreviaturas

AAF: Análisis por Árbol de Fallos

AMFE: Análisis Modal de Fallos y Efectos

AMFEC: Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad

APO: Análisis de Peligros de Operatividad

APP: Análisis Preliminar de Peligros

APPCC: Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control

BDP: Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos

D: Detectabilidad

GMP: Good Manufacturing Practices (equivalente a NCF)

ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

ICH Q9 EWG: Expert Working Group for the guideline ICH Q9

NCF: Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Unión Europea

NPR: Número de Prioridad del Riesgo

OOS: Fuera de especificaciones

P: Probabilidad

S: Severidad

Ta: Temperatura más alta

Tb: Temperatura más baja

TCM: Temperatura Cinética Media



## ÍNDICE

Índice de abreviaturas.....	7
ÍNDICE.....	9
PRIMERA PARTE: INTRODUCCIÓN.....	13
1. El transporte en la industria farmacéutica.....	14
1.1. Antecedentes .....	14
1.2. Legislación actual .....	15
2. Gestión de Riesgos para la Calidad en el transporte de medicamentos.....	19
2.1. Etapas de la gestión de riesgos .....	21
2.1.1. Valoración del riesgo.....	21
2.1.2. Control del riesgo .....	23
2.1.3. Comunicación del riesgo .....	23
2.1.4. Revisión del riesgo.....	24
2.2. Aplicación de la gestión de riesgos .....	24
2.2.1. Herramientas para la gestión de riesgos.....	24
2.2.2. Diagrama de causa y efecto .....	30
2.2.3. Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC) .....	31
3. Validación del transporte.....	37
3.1. Medio de transporte .....	38
3.2. Homologación del transportista.....	38
3.3. Métodos de control de las condiciones ambientales .....	39
3.3.1. Instrumentos de control.....	39
3.3.2. Mapeos de temperatura .....	40
3.3.3. Evaluación del efecto protector de los embalajes .....	40
3.4. Especificaciones de las condiciones de transporte .....	44
3.5. Actuaciones en caso de obtener un resultado no conforme en el transporte .....	44
SEGUNDA PARTE: OBJETIVO DEL TRABAJO.....	45

---

TERCERA PARTE: MATERIAL Y MÉTODOS .....	49
4. Introducción .....	50
5. Gestión de Riesgos para la Calidad en el transporte de medicamentos.....	50
5.1. Elaboración de un diagrama de Causa y Efecto .....	50
5.2. Elaboración de un Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC).....	51
6. Validación del transporte.....	57
6.1. Medios de transporte.....	57
6.3. Verificación de las condiciones del transporte .....	58
6.4. Control de la temperatura del envío.....	59
6.4.1. Instrumentos de control.....	59
6.4.2. Mapeo de temperatura.....	60
6.4.3. Evaluación del efecto protector de los embalajes .....	62
6.4.4. Especificaciones de las condiciones de transporte .....	63
6.5. Informe Técnico de Validación y Certificado de Validación.....	64
6.6. Actuación en caso de obtener un resultado no conforme en el transporte.....	65
6.6.1. Tratamiento de las desviaciones.....	65
6.6.2. Tratamiento de las acciones correctivas y/o preventivas .....	66
CUARTA PARTE: RESULTADOS.....	69
7. Gestión de Riesgos para la Calidad en el transporte de medicamentos.....	70
7.1. Elaboración de un diagrama de Causa y Efecto .....	70
7.2. Elaboración de un Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC).....	71
8. Validación del transporte.....	81
8.1. Medios de transporte.....	81
8.2. Homologación del transportista.....	83
8.3. Verificación de las condiciones de transporte .....	83
8.4. Control de la temperatura de envío.....	84
8.4.1. Instrumentos de control y registros de temperatura .....	84

---

8.4.2.	Mapeo de temperatura.....	95
8.4.3.	Evaluación del efecto protector de los embalajes .....	102
8.5.	Informe Técnico de Validación y Certificado de Validación .....	105
8.6.	Actuación en caso de obtener un resultado no conforme en el transporte.....	106
8.6.1.	Tratamiento de las desviaciones e implantación de acciones correctivas y/o preventivas .....	106
QUINTA PARTE: DISCUSIÓN .....		107
9.	Gestión de Riesgos para la Calidad en el transporte de medicamentos.....	108
10.	Validación del transporte.....	109
10.1.	Medios de transporte.....	109
10.2.	Homologación del transportista.....	110
10.3.	Verificación de las condiciones de transporte .....	110
10.4.	Control de la temperatura del envío.....	111
10.5.	Informe Técnico de Validación y Certificado de Validación .....	121
10.6.	Actuación en caso de obtener un resultado no conforme en el transporte.....	123
SEXTA PARTE: CONCLUSIONES.....		125
Bibliografía .....		129
ANEXO 1. CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DEL TRANSPORTISTA .....		132
ANEXO 2. VERIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DEL TRANSPORTE .....		136
ANEXO 3. CONTROL DE LA TEMPERATURA DEL ENVÍO .....		137
ANEXO 4. INFORME TÉCNICO .....		138
ANEXO 5. CERTIFICADO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO .....		141
ANEXO 6. INFORME DE DESVIACIONES.....		142
ANEXO 7. REGISTROS DE ACEPTACIÓN DEL RIESGO .....		143
ANEXO 8. CUESTIONARIOS DE EVALUACIÓN DEL TRANSPORTISTA COMPLETOS .....		166
ANEXO 9. REGISTROS DE VERIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DEL TRANSPORTE.....		171
ANEXO 10. CERTIFICADOS DE CALIBRACIÓN DE LAS SONDAS DE TEMPERATURA .....		189

---

ANEXO 11. REGISTROS DE TEMPERATURAS DE LAS SONDAS DURANTE EL TRANSPORTE .....	214
ANEXO 12. FICHAS DE CONTROL DE TEMPERATURA DE ENVÍO COMPLETADAS.....	279
ANEXO 13. REGISTROS DE TEMPERATURAS DE LAS SONDAS DURANTE EL MAPEO DE UN PALÉ .....	297
ANEXO 14. REGISTROS DE TEMPERATURAS DURANTE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO PROTECTOR DE LOS EMBALAJES - CONVECCIÓN .....	307
ANEXO 15. REGISTROS DE TEMPERATURAS DURANTE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO PROTECTOR DE LOS EMBALAJES - RADIACIÓN.....	309
ANEXO 16. INFORMES TÉCNICOS DE VALIDACIÓN Y CERTIFICADOS DE VALIDACIÓN COMPLETADOS.....	316
ANEXO 17. INFORMES DE DESVIACIÓN COMPLETADOS.....	325



**PRIMERA PARTE: INTRODUCCIÓN**



## 1. El transporte en la industria farmacéutica

La fabricación y comercialización de medicamentos en la Unión Europea está sujeta a una estricta normativa para asegurar que los medicamentos que llegan a los pacientes son de calidad, seguros y eficaces.

La calidad de los medicamentos se asegura mediante un control preciso de todos los procesos implicados en su creación, desde el desarrollo hasta la última fase de fabricación de un medicamento así como su distribución y venta.

Una fase de la distribución de los medicamentos es el transporte de los mismos entre diferentes plantas de fabricación y/o acondicionado, a distribuidores mayoristas y finalmente a las oficinas de farmacia donde se dispensarán. En esta última fase es necesario seguir observando la normativa específica para que este proceso no afecte negativamente a los medicamentos que se van a poner en el mercado.

### 1.1. Antecedentes

Desde el año 1994 hasta septiembre de 2013, el transporte de medicamentos se ha regido por las Directrices sobre Prácticas Correctas de Distribución (94/C 63/03) elaboradas de acuerdo con la Directiva 92/25/CEE del Consejo, relativa a la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano. Esta Directrices se transpusieron a la normativa española en el Anexo II del Real Decreto 2259/1994. (1-3)

En esta normativa no se profundizó en los requerimientos del transporte, centrándose más en los requerimientos impuestos a los distribuidores mayoristas en cuestiones como documentación o locales, y sólo se mencionaba en el apartado sobre Entregas a clientes, donde especificaba que el transporte de medicamentos debía realizarse de forma que:

- a) No se pierda su identificación
- b) No contaminen otros productos o materiales, ni sean contaminados por estos
- c) Se tomen precauciones adecuadas para evitar roturas, derrames o robos
- d) Estén seguros y protegidos de grados inaceptables de calor, frío, luz, humedad u otros factores negativos, así como del ataque de microorganismos o plagas.

Por otra parte, se indicaba que los medicamentos que requirieran conservación a temperatura controlada debían transportarse por los medios especializados apropiados.

Por este motivo hasta el momento actual la industria se ha centrado en el control del transporte de aquellos medicamentos que requiriesen condiciones especiales de conservación, habiéndose establecido un gran número de guías para el transporte de estos productos, así como la oferta de muchas empresas de transporte de este servicio y no resulta fácil encontrar guías o transportistas para el control de la temperatura durante el transporte de medicamentos sin necesidades especiales de almacenamiento.

Una primera aproximación al control de las condiciones transporte de los medicamentos que no requieren condiciones especiales de conservación, se realiza en la Guía de Buenas Prácticas en el Transporte de Medicamentos del año 2005, elaborada por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Esta guía desarrolla los requerimientos que han de cumplir las agencias de transporte terrestre para garantizar que las operaciones de transporte no representan un riesgo para la calidad de los medicamentos, y además define unos criterios para la evaluación de estas empresas. (4)

En esta Guía de Buenas Prácticas en el Transporte se añade a la normativa vigente la necesidad, en el caso del transporte de medicamentos que no necesiten refrigeración, de que la caja del vehículo disponga de algún tipo de aislamiento o acondicionamiento para evitar temperaturas extremas. Por otro lado, el documento indica la necesidad de prever la duración de las paradas y las condiciones del lugar donde se pare el vehículo, de manera que éstas no representen una exposición inaceptable a temperaturas extremas. Sin embargo, ésta no es una normativa de obligatorio cumplimiento ni de distribución nacional.

## 1.2. Legislación actual

El 8 de septiembre de 2013 entraron en vigor las nuevas Directrices sobre Prácticas Correctas de Distribución de Medicamentos para Uso Humano, basadas en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por las que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Esta normativa se ha traspuesto a la legislación española, haciendo su

cumplimiento obligatorio, en el artículo 20 del Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano. (5-8)

Esta nueva normativa profundiza más en las Buenas Prácticas de Transporte de Medicamentos de uso humano, y en el Capítulo 9 de las directrices, dedicado al transporte, se establece lo siguiente:

a. Principio

Es responsabilidad del distribuidor mayorista proteger los medicamentos contra la rotura, la adulteración y el robo, así como garantizar que las condiciones de temperatura se mantengan dentro de límites aceptables durante el transporte.

Independientemente de cuál sea el modo de transporte, debe ser posible demostrar que los medicamentos no han estado expuestos a condiciones que puedan poner en peligro su calidad y su integridad. Debe utilizarse un enfoque basado en el riesgo al planificar el transporte.

b. Transporte

Las condiciones de almacenamiento necesarias para los medicamentos deben mantenerse durante el transporte dentro de los límites definidos en la descripción del fabricante o en el embalaje exterior.

Si se ha producido una desviación de la temperatura o un daño en el medicamento durante el transporte, este hecho debe comunicarse al distribuidor y al receptor de los medicamentos afectados. También debe existir un procedimiento para investigar y corregir las desviaciones de temperatura.

El distribuidor mayorista es responsable de garantizar que los vehículos y los equipos utilizados para distribuir, almacenar o manipular medicamentos son adecuados para su utilización y están adecuadamente equipados para evitar la exposición de los medicamentos a condiciones que puedan afectar a su calidad y la integridad de su embalaje.

Deben existir procedimientos escritos para el funcionamiento y el mantenimiento de todos los vehículos y equipos utilizados en el proceso de distribución, incluidas la limpieza y las consignas de seguridad.

La evaluación del riesgo de las rutas de distribución debe emplearse para determinar dónde es necesario realizar controles de temperatura. El equipo utilizado para vigilar la

temperatura durante el transporte en vehículos o en contenedores debe someterse a mantenimiento y calibrarse periódicamente, al menos una vez al año.

Siempre que sea posible, deben utilizarse vehículos y equipos específicos para medicamentos. Cuando se utilicen vehículos y equipos no específicos deben establecerse procedimientos para garantizar que la calidad del medicamento no se verá comprometida.

Las entregas deben efectuarse en la dirección que figura en el albarán y dejarse en manos del destinatario o en sus locales. Los medicamentos no deben dejarse en otros locales.

En caso de entregas urgentes fuera del horario normal de trabajo, deben designarse personas responsables y deben existir procedimientos escritos.

En caso de que el transporte sea realizado por terceros, el contrato debe contemplar los requisitos del capítulo 7 (Actividades externalizadas). El distribuidor mayorista debe informar a los transportistas de las condiciones de transporte aplicables a la remesa. En caso de que la ruta de transporte incluya la carga y descarga o el almacenamiento en tránsito en un intercambiador de transportes, debe prestarse especial atención a la vigilancia de la temperatura, la limpieza y la seguridad de todas las instalaciones de almacenamiento intermedias.

Conviene reducir al mínimo la duración del almacenamiento temporal hasta que se reanude el transporte.

c. Contenedores, embalaje y etiquetado

Los medicamentos deben transportarse en contenedores que no tengan ningún efecto negativo sobre su calidad y que ofrezcan una protección adecuada contra las influencias externas, incluida la contaminación.

La selección de un contenedor y del embalaje deben basarse en los requisitos de almacenamiento y transporte de los medicamentos, es decir, el espacio necesario en función de su cantidad, las temperaturas extremas exteriores previstas, el tiempo máximo de transporte estimado, incluido el almacenamiento en tránsito en aduana, la cualificación del embalaje y la validación de los contenedores.

Los contenedores deben llevar etiquetas que aporten suficiente información sobre las condiciones de manipulación y almacenamiento y las precauciones necesarias para

garantizar que los medicamentos se manipulan adecuadamente y están bien sujetos en todo momento. Los contenedores deben hacer posible identificar su contenido y su origen.

d. Productos que exigen condiciones especiales

El distribuidor mayorista debe mantener una cadena de suministro segura de los medicamentos que requieran condiciones especiales, como las de estupefacientes o las sustancias psicotrópicas, de conformidad con los requisitos establecidos por los Estados miembros afectados. Deben establecerse sistemas de control adicionales para la entrega de estos medicamentos. Ha de existir un protocolo de actuación en caso de robo.

Los medicamentos que contengan materiales muy activos y radiactivos deben transportarse en contenedores y vehículos específicos y seguros. Las medidas de seguridad pertinentes han de ser conformes con los acuerdos internacionales y la legislación nacional.

Para los medicamentos termolábiles, deben utilizarse equipos cualificados (por ejemplo, embalajes térmicos y contenedores y vehículos con control de temperatura) para garantizar que se mantienen las condiciones correctas de transporte entre el fabricante, el distribuidor mayorista y el cliente.

Si se utilizan vehículos con control de temperatura, debe someterse a mantenimiento y calibrarse periódicamente el equipo de control de la temperatura que se utilice durante el transporte. Debe realizarse un registro de temperaturas en condiciones representativas y deben tenerse en cuenta las variaciones estacionales.

Si el cliente lo solicita, se le debe facilitar información que demuestre que los medicamentos han cumplido las condiciones de temperatura de almacenamiento.

Si se utilizan paquetes refrigerantes en cajas aislantes, deben colocarse de manera que el medicamento no entre en contacto directo con dichos paquetes. El personal deberá recibir formación sobre los procedimientos de montaje de las cajas aislantes (configuraciones estacionales) y sobre la reutilización de los paquetes refrigerantes.

Debe existir un sistema para controlar la reutilización de dichos paquetes a fin de garantizar que no se utilicen por error paquetes que no estén completamente refrigerados. Debe existir una separación física adecuada entre los paquetes congelados y los fríos.

El proceso de entrega de productos sensibles y el control de las variaciones estacionales de temperatura deben describirse en un procedimiento escrito.

En consonancia con esta normativa, el 19 de febrero de 2014, la Comisión Europea ha puesto en marcha la revisión del Anexo 15 (Cualificación y Validación) de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano. En esta revisión se incluye, entre otros cambios, un apartado para la verificación del transporte. En este Anexo de las NCF se indica que los medicamentos han de ser transportados de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización de comercialización, el archivo de especificación de producto, o por el fabricante. El documento reconoce la dificultad de la validación del transporte por el alto número de factores que pueden influir e indica que se deben tener en cuenta las variaciones estacionales en el transporte entre continentes. Por otra parte, se establece que es necesaria la realización de un análisis de riesgos en el que se tengan en cuenta otros factores además de la temperatura, como puedan ser la humedad, la manipulación o los retrasos en el transporte entre otros. Por último, y con el fin de detectar las variaciones en el transporte (como un retraso en el aeropuerto), se indica la necesidad de monitorizar de forma continua todas las condiciones ambientales críticas. (9)

Por otra parte, aunque en menor medida que a los medicamentos, se ha incluido el control del transporte de los principios activos en la Directriz, de 19 de marzo de 2015, sobre prácticas correctas de distribución de principios activos para medicamentos de uso humano. (10)

## **2. Gestión de Riesgos para la Calidad en el transporte de medicamentos**

Las Directrices sobre Prácticas Correctas de Distribución de Medicamentos para Uso Humano establecen, en su apartado 1.2. Sistema de Calidad, que en el sistema de gestión de calidad del responsable de la distribución (ya sea un distribuidor mayorista o el laboratorio fabricante) ha de incluir un sistema de control que incorpore principios de gestión de riesgos para la calidad y que éste sea proporcionado y eficaz para las actividades que se llevan a cabo. (5,11)

Por otro lado, el Anexo 20 de las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos, indica como una posible aplicación de la gestión de riesgos para la calidad el almacenamiento, la logística y distribución de medicamentos, con los siguientes fines:

- Evaluar si las medidas tomadas para asegurar el mantenimiento de unas condiciones de almacenamiento y de transporte son apropiadas (por ejemplo: temperatura, humedad, diseño de los contenedores).
- Junto con otras directrices ICH, determinar el efecto de las discrepancias en las condiciones de almacenamiento o transporte sobre la calidad del producto (por ejemplo: gestión de la cadena de frío).
- Mantener la infraestructura (por ejemplo: capacidad para asegurar unas condiciones de envío apropiadas, almacenamiento provisional, manipulación de materiales peligrosos y sustancias controladas, despacho de mercancías).
- Proporcionar información para asegurar la disponibilidad de los productos farmacéuticos (por ejemplo: clasificación de los riesgos de la cadena de suministro).

La Gestión de Riesgos para la Calidad es un proceso sistemático que consiste en valorar, controlar, comunicar y revisar todos los riesgos que pueden afectar a la calidad de un medicamento durante todo su ciclo vital. (12)

Para realizar de la mejor forma posible un proceso de gestión de riesgos, estas actividades deberían ser llevadas a cabo por un equipo multidisciplinar que incluya expertos de todas aquellas áreas que van a ser evaluadas, además de personal con experiencia en la gestión de riesgos. Los responsables, dentro del equipo, de la toma de decisiones han de encargarse de coordinar los diferentes departamentos, de disponer de los recursos necesarios, así como asegurar que hay un procedimiento definido, utilizado y revisado, para la gestión de riesgos de la calidad.

Con todo ello, para iniciar un proceso de gestión de riesgos es necesario realizar una serie de actividades que permitan definir el problema a estudiar, reunir los antecedentes y datos disponibles, identificar un coordinador, establecer los recursos necesarios así como un calendario de acciones, consideraciones y decisiones a tomar.

Es importante, antes de comenzar el análisis, conocer las diferencias entre dos conceptos clave en la gestión de riesgos, como son el *peligro* y el *riesgo*. Aunque puedan parecer sinónimos no se deben confundir, ya que se denomina *peligro* a toda

fuente potencial de daño, mientras que *riesgo* es la combinación de la probabilidad de que un daño suceda combinado con la gravedad que puede tener dicho daño. (13)

## 2.1. Etapas de la gestión de riesgos

Una vez identificado el problema, el proceso de gestión de riesgos se estructura en las siguientes fases:

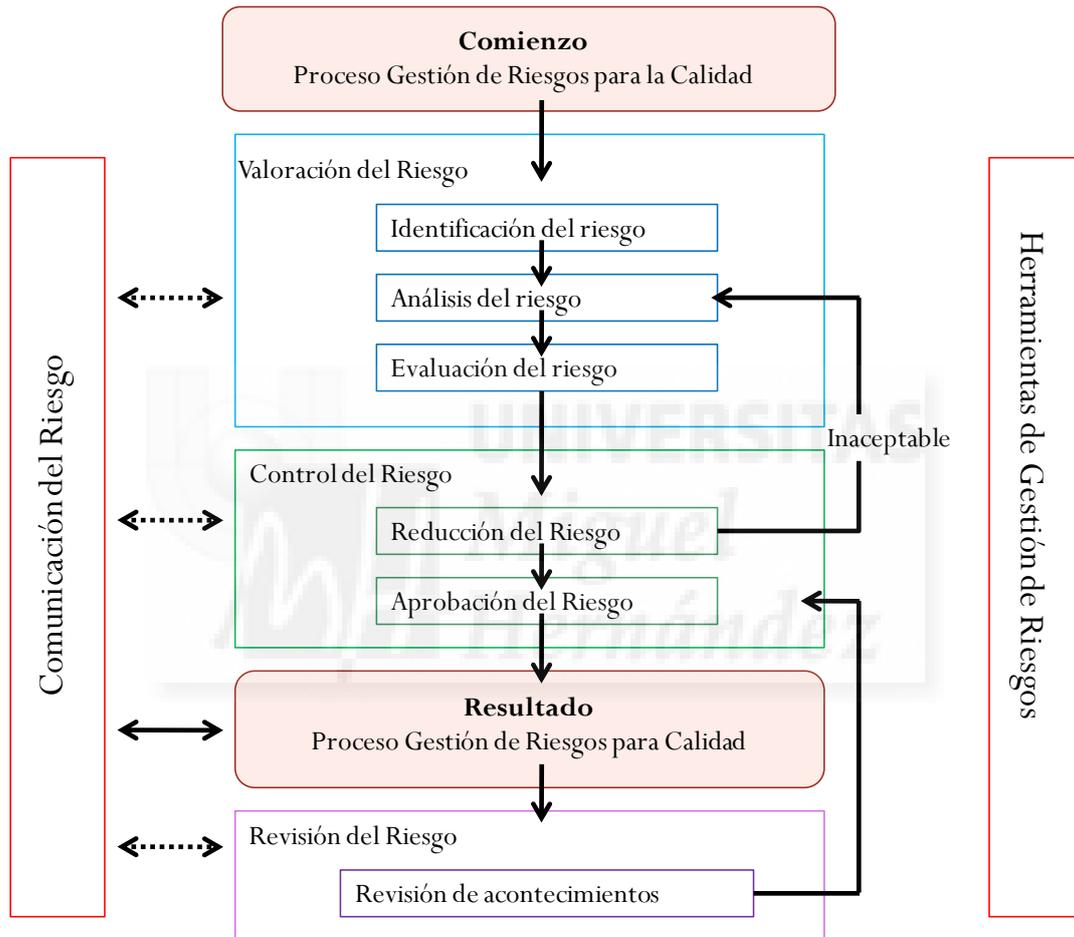


Ilustración 1. Visión general de un caso típico de un proceso de gestión de un riesgo para la calidad (12)

### 2.1.1. Valoración del riesgo

Valorar un riesgo consiste en identificar los peligros y analizar y evaluar los riesgos asociados a la exposición a estos peligros. La valoración del riesgo para la calidad se inicia con la definición del problema de forma clara. Para la identificación del riesgo se plantean las siguientes preguntas:

- ¿Qué podría ir mal?
- ¿Cuál es la probabilidad de que ocurra?

- ¿Cuáles son las consecuencias (severidad)?

Dentro de la etapa de valoración del riesgo se pueden distinguir tres subetapas:

*a) Identificación del riesgo*

Esta subetapa sirve para contestar a la pregunta: “¿Qué podría ir mal?”. Para ello se utiliza de forma sistemática la información necesaria para identificar los peligros que están asociados al riesgo a analizar. Las diferentes fuentes de información a utilizar son: datos históricos, análisis teóricos, opiniones documentadas, informes internos, reclamaciones, etc.

*b) Análisis del riesgo*

Se realiza una estimación del riesgo asociado a los peligros identificados; esta subetapa es un proceso en el que se relacionan la probabilidad de que suceda y la gravedad de los daños. Se intenta responder a las preguntas: “¿Cuál es la probabilidad de que ocurra?” y “¿Cuáles son las consecuencias?”. En alguna de las herramientas de gestión de riesgos, en el análisis del riesgo se relaciona también la capacidad de detectar un daño (detectabilidad).

*c) Evaluación del riesgo*

En éste punto se compara el riesgo ya identificado y analizado frente a unos criterios del riesgo establecidos. Las evaluaciones de riesgos tienen en cuenta las evidencias obtenidas para cada una de las preguntas respondidas anteriormente.

El resultado de la valoración del riesgo es una estimación cuantitativa del riesgo (mediante una probabilidad numérica) o una descripción cualitativa de un rango del riesgo (mediante descriptores cualitativos como “alto”, “medio” o “bajo” que hay que tener bien definidos previamente). En las valoraciones de riesgos cuantitativas se obtienen probabilidades de una consecuencia específica, una vez dadas las circunstancias generadoras de riesgos; esto es útil para valorar una consecuencia particular en un momento dado.

Por otra parte, algunas herramientas de gestión de riesgos utilizan una medida del riesgo combinando varios niveles de gravedad y probabilidad en una estimación global del riesgo relativo. En estas herramientas, los pasos intermedios en un proceso de puntuación pueden utilizar una estimación cuantitativa del riesgo.

### 2.1.2. Control del riesgo

En esta etapa del proceso se toman decisiones sobre reducir el riesgo evaluado o aceptar el riesgo residual. El objetivo final es reducir el riesgo hasta un nivel aceptable, siempre teniendo en cuenta que el esfuerzo y los recursos empleados han de ser proporcionales a la importancia del riesgo. Para el control del riesgo conviene plantearse las siguientes preguntas:

- ¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?
- ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?
- ¿Cuál es el balance adecuado entre beneficios, riesgos y recursos?
- ¿Se introducen nuevos riesgos al controlar los riesgos identificados?

Una vez evaluadas todas las opciones, existen dos actividades a realizar:

#### *a) Reducción del riesgo*

Consiste en poner en marcha actividades que mitiguen o eliminen los riesgos para la calidad que excedan el nivel considerado aceptable. La reducción del riesgo se centra en actividades que disminuyan la severidad y la probabilidad del daño. Otra actividad destinada a reducir el riesgo es aumentar las medidas de detección de peligros y de riesgos para la calidad.

En algunas ocasiones las medidas utilizadas para la reducción del riesgo pueden derivar en la aparición de nuevos riesgos o que riesgos existentes aumenten su importancia. Por ello es importante realizar una reevaluación del riesgo tras realizar actividades que varíen los procesos.

#### *b) Aceptación del riesgo*

Es la decisión de asumir el riesgo. Una vez se ha estudiado la severidad, probabilidad y facilidad de detección de un riesgo, llega un momento en el que puede quedar un riesgo residual que no es posible de eliminar, en este caso se puede tomar la decisión formal de aceptar el riesgo o puede ser una decisión pasiva en la que se acepta como parte de la variabilidad natural del proceso.

### 2.1.3. Comunicación del riesgo

Durante un proceso de gestión de riesgos, los responsables de la toma de decisiones han de realizar una comunicación del riesgo a las otras partes. Esto es, facilitar

información sobre los resultados obtenidos en las etapas de la gestión del riesgo realizadas. Los receptores de esta comunicación pueden ser diversos, como el personal de la misma compañía, Autoridades Reguladoras, distribuidores, pacientes, etc. La información que se transmite puede estar relacionada con la existencia de un riesgo, su naturaleza, probabilidad de aparición, severidad en caso de ocurrir, capacidad de detección, tratamiento, etc.

#### 2.1.4. Revisión del riesgo

La gestión de riesgos debe formar parte del proceso de Gestión de la Calidad de una empresa como algo continuo, que una vez iniciado se debe revisar, controlar los acontecimientos y reevaluar los riesgos cada cierto tiempo.

Las revisiones del riesgo pueden ser programadas, utilizando información obtenida de las revisiones anuales de productos, auditorías, inspecciones, controles de cambios, etc.; o pueden ser no programadas, utilizando información de sucesos inesperados como reclamaciones, retiradas del mercado, resultados fuera de especificaciones, etc. La frecuencia de las revisiones dependerá del nivel del riesgo y han de incluir la reconsideración de las decisiones de aceptación del riesgo tomadas en pasos anteriores.

## 2.2. Aplicación de la gestión de riesgos

### 2.2.1. Herramientas para la gestión de riesgos

La gestión de riesgos para la calidad es un proceso para la toma de decisiones utilizando un enfoque científico y práctico. Para ello se cuenta con una serie de herramientas de gestión del riesgo reconocidas, como las que se detallan a continuación:

- Métodos para la gestión básica de riesgos: técnicas sencillas utilizadas para estructurar la gestión de riesgos ya que organizan los datos y así ayudan en la toma de decisiones: diagramas de flujo, listados de verificación, diagramas de causa-efecto o diagramas de espina de pescado...
- Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE): es una herramienta orientada a evaluar los posibles fallos de un proceso y sus probables consecuencias en los resultados y/o en el comportamiento de los productos. Está basado en el conocimiento del producto y del proceso. De forma metódica, el AMFE analiza

procesos complejos y los convierte en pasos más manejables. Es una herramienta muy útil para identificar los fallos más importantes, sus causas y sus posibles efectos.

- Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC): esta herramienta es una ampliación del AMFE introduciendo la investigación sobre la severidad de las consecuencias de los fallos, la posibilidad de que ocurran y su detectabilidad. Para realizar este tipo de análisis se deben establecer las especificaciones del producto o del proceso. La ventaja de esta herramienta es que permite identificar etapas en las que las acciones preventivas adicionales resultarían apropiadas para minimizar los riesgos.
- Análisis por Árbol de Fallos (AAF): este método de análisis parte de un fallo previo en un producto o proceso, a partir del cual se analizan los sistemas o subsistemas de forma secuencial o cronológica, con el objetivo de encontrar la causa raíz del fallo. Los resultados se representan de forma gráfica en forma de árbol de fallos, en el que las combinaciones de posibles sucesos que pueden desencadenar el fallo se describen con “operadores lógicos” (símbolos lógicos y estándares). Ésta es una herramienta útil para evaluar como diferentes factores afectan a una determinada cuestión.
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC): es una herramienta que aplica principios técnicos y científicos para el análisis, evaluación, prevención y control de riesgos o consecuencias adversas de los peligros debidos al diseño, desarrollo, producción o utilización de los productos. Se estructura en siete pasos:
  1. Realizar un análisis de peligros e identificar las medidas preventivas de cada paso del proceso.
  2. Establecer los puntos críticos de control.
  3. Establecer los límites críticos.
  4. Implantar un sistema de vigilancia de los puntos críticos de control.
  5. Establecer las acciones correctivas a adoptar cuando un punto crítico deje de estar bajo control.
  6. Establecer un procedimiento que verifique que el sistema APPCC funciona correctamente.

7. Implementar un sistema de registro de datos.

- Análisis de Peligros de Operatividad (APO): es una técnica basada en una teoría que asume que las situaciones de riesgos vienen dadas por desviaciones en el diseño o en el funcionamiento de los procesos. Es una herramienta que utiliza las técnicas de tormenta de ideas para identificar los peligros mediante el uso de “palabras guía” para definir los parámetros relevantes que ayuden a identificar potenciales desviaciones del uso normal o de las intenciones del diseño.
  
- Análisis Preliminar de Peligros (APP): este tipo de análisis se basa en aplicar la experiencia previa o en el conocimiento de un peligro o fallo, con el fin de identificar futuros peligros, situaciones de riesgo y sucesos que pueden causar daños, así como para estimar la probabilidad de que sucedan para una determinada actividad, instalación, producto o sistema. Los pasos a seguir son los siguientes:
  1. Identificación de las posibilidades de que ocurra el acontecimiento de riesgo.
  2. Evaluación cualitativa de la severidad del riesgo.
  3. Clasificación relativa del riesgo utilizando la combinación de la severidad y la probabilidad de que ocurra.
  4. Identificación de las medidas correctivas.
  
- Clasificación y filtración de los riesgos: el objetivo de esta herramienta es obtener un listado de los riesgos evaluados y ordenados según su criticidad. De este modo se aplicarán los recursos disponibles a aquellos riesgos que se consideran más críticos. La operativa es la siguiente:
  1. Identificación del riesgo: en primer lugar se identifican los posibles riesgos que posteriormente se agruparán en categorías a las que se denominan “factores de riesgo”.
  2. Evaluación del riesgo: se asignan valores numéricos, denominados “peso” a cada factor de riesgo, que previamente se pueden dividir en “grados de riesgo”. El valor de riesgo corresponde al del factor del riesgo por el grado de riesgo asociado. La puntuación final se obtiene sumando los puntos obtenidos por cada factor de riesgo.

3. Clasificación y filtración: se elabora una lista de los riesgos según su valor de riesgo obtenido asegurando así que los ítems con mayor valor son tratados primero.
- Herramientas estadísticas de apoyo: son un conjunto de métodos científicos para la recogida, organización, resumen y análisis de datos que pueden servir de apoyo para las diferentes herramientas de gestión de riesgos para la calidad. Las principales herramientas son:
1. Diagramas de control
    - a. Diagramas de control de aceptación
    - b. Diagramas de control con media aritmética y límites de alarma
    - c. Diagramas de sumas acumuladas
    - d. Gráficos de control de Shewart
    - e. Media móvil ponderada
  2. Diseño de experimentos
  3. Histogramas
  4. Gráficas de Pareto
  5. Análisis de la capacidad de los procesos

Siguiendo los principios de la gestión de riesgos para la calidad, el grado de rigor y de detalle utilizados deben reflejar el conocimiento disponible y ha de ser proporcional a la complejidad y la criticidad del riesgo a tratar.

Tabla 1. Resumen de herramientas (14)

HERRAMIENTA	OBJETIVOS	APLICACIÓN	VENTAJAS	INCONVENIENTES	EJEMPLOS
<b>AMFE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificar, analizar y prevenir los fallos potenciales, así como sus efectos y causas.</li> <li>- Definir las medidas de prevención de fallos, monitorizar y demostrar la eficacia de esas medidas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Productos</li> <li>- Procesos</li> <li>- Maquinaria</li> <li>- Instalaciones</li> <li>- Sistemas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Herramienta más popular en Europa</li> <li>- Elevada flexibilidad por su amplia aplicación</li> <li>- Utilizada de manera prospectiva puede poner de manifiesto deficiencias que no se habían contemplado anteriormente</li> <li>- Es más objetiva que otras herramientas si se categorizan la severidad, probabilidad y detectabilidad de manera precisa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No es útil para sistemas muy complejos. (En este caso habría que aislar las etapas que lo requieren)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proceso de fabricación (comprimidos recubiertos)</li> <li>- Gestión de desviaciones</li> <li>- Validaciones</li> </ul>
<b>APO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumentar la seguridad del proceso, garantizando la integridad del diseño respecto a la aplicación de los reglamentos y normativas legales vigentes.</li> <li>- Detectar eventuales puntos débiles en equipos e instalaciones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Instalaciones</li> <li>- Equipos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrastar distintos puntos de vista de una planta</li> <li>- Aumentar el conocimiento del proceso</li> <li>- Centrar el análisis en las áreas de más riesgo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Técnica cualitativa. No existe valoración real de la frecuencia de las causas que producen una consecuencia grave</li> <li>- Las modificaciones de la planta surgidas deben analizarse con mayor detalle y otros criterios</li> <li>- Es muy dependiente de la información disponible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Planta de generación de agua purificada</li> </ul>
<b>APP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilizar nuestros conocimientos y experiencia previa, para poder identificar los posibles riesgos de un sistema determinado, realizando una evaluación de cada uno de ellos en base a su severidad y a su probabilidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Instalaciones</li> <li>- Productos</li> <li>- Sistemas (en fases de diseño o desarrollo).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es un método sencillo y muy fácil de utilizar</li> <li>- Prevé las posibles medidas correctoras a aplicar en nuestro sistema, para minimizar los riesgos</li> <li>- Si se aplica en las fases de diseño, puede darnos una visión global de los riesgos que podemos tener antes de poner en marcha nuestro proyecto o adquirir nuestro equipo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Por su naturaleza, no es una evaluación de riesgos completa, solo da una estimación preliminar</li> <li>- Puede no reflejar todos los riesgos reales que existan en un sistema (para ello deberemos utilizar otras técnicas).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Instalación de una nueva área de fabricación de comprimidos recubiertos</li> </ul>
<b>AAF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificar las posibles causas-raíces de un fallo o consecuencia no deseada, con el fin de prevenir su repetición</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Investigar reclamaciones o desviaciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se trata de un despliegue gráfico de una cadena de eventos/acontecimientos principales que pueden originar un acontecimiento indeseable</li> <li>- Permite la identificación de recursos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfoque limitado: AAF evalúa sólo un acontecimiento no deseado, para analizar otro tipo de acontecimiento debe desarrollarse otro árbol.</li> <li>- La cuantificación de los resultados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desviación de principio activo contaminado</li> </ul>

HERRAMIENTA	OBJETIVOS	APLICACIÓN	VENTAJAS	INCONVENIENTES	EJEMPLOS
			necesarios para prevenir el acontecimiento indeseable - Es una buena herramienta retrospectiva	requiere de una experiencia previa significativa, ya que es complejo realizar predicciones estadísticas sobre el funcionamiento futuro del sistema.	
<b>APCC</b>	- Definir los puntos críticos de control de un proceso productivo establecido, convirtiéndolos en puntos de monitorización.	- Todas las etapas del proceso (desde la adquisición de las materias primas hasta la utilización por parte del paciente)	- Establece un sistema por el cual se obtenga producto de calidad basado en la prevención y no en el análisis de producto al final del proceso. - Pueden equipararse los puntos críticos de control con los parámetros críticos de proceso, actualmente ya definidos en nuestros procesos. - Permite la mejora continua y el mayor conocimiento de los procesos - De aplicación PAT	- El sistema establecido debe ser revisado periódicamente con el fin de incorporar aquellas modificaciones introducidas en el proceso. - No es recomendable aplicarlo a procesos nuevos o con pocos datos históricos. - No existe sistemática para evaluar el riesgo en comparación de otras herramientas. - Falta de experiencia en la industria farmacéutica por ser hasta el momento una herramienta de uso en el sector de la alimentación.	Instalación para la producción de agua purificada
<b>CLASIFICACIÓN Y FILTRACIÓN DE LOS RIESGOS</b>	- Obtener un listado de los riesgos evaluados y ordenados según su criticidad (según los recursos disponibles, comprobar qué riesgos pueden reducirse)	- En un sistema con riesgos muy variables entre si, y con consecuencias muy diversas	- Permite priorizar acciones para disminuir riesgos - Útil cuando intervienen factores muy diferentes en la evaluación del riesgo - Ampliamente aceptado por las Autoridades Sanitarias	- Debe realizarse una buena justificación del "filtering" - Requiere de una frecuente revisión. El listado (o ranking) varía a medida que vamos realizando acciones para disminuir los riesgos	Planificación de auditorías de fabricantes de principios activos
<b>HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS DE APOYO</b>	- Servir de apoyo a las herramientas del análisis de riesgos ya descritas	- Para la recogida, organización y análisis de datos. - También como base para obtención de conclusiones y toma de decisiones.	- Facilita la interpretación cualitativa a partir de datos cuantitativos - La representación gráfica de datos facilita la comprensión de la información	- Es necesario tener personal con formación en estas áreas y habituado a trabajar con estas técnicas - No siempre es posible tener toda la información/datos necesarios para trabajar con estas técnicas	1. Gráficos de control 2. Diseño de experimentos 3. Gráficos de Pareto 4. Análisis de capacidad de proceso 5. Histogramas 6. Gráficos de dispersión 7. Análisis de varianza

En este estudio vamos a utilizar dos métodos para el análisis. En primer lugar, un método básico para comenzar y facilitar el análisis de riesgos, como es un **Diagrama de Causa y Efecto**, o también llamado Diagrama de Ishikawa o Diagrama de espina de pescado; y en segundo lugar y como herramienta principal del análisis de riesgos se va a realizar un **Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad** (AMFEC o sus siglas en inglés FMECA, *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis*). Se ha escogido el Diagrama de Causa y Efecto ya que es un método sencillo que ayuda en la identificación de los riesgos, y el AMFEC por ser una herramienta muy versátil y la más utilizada en la industria farmacéutica; en el apartado Material y Métodos se dará más detalles de esta elección.

### 2.2.2. Diagrama de causa y efecto

Esta herramienta es utilizada para asociar múltiples posibles causas a un solo efecto y se construye de forma que se puedan identificar y organizar las posibles causas. El diagrama se construye de manera que el tronco representa el efecto, las ramas principales corresponden a la causa principal y las ramas menores corresponden a los factores causales de manera más detallada. (15)



Ilustración 2. Esquema de un diagrama de causa y efecto

#### Operativa de un Diagrama de Causa y Efecto

Un Diagrama de Causa y Efecto se elabora siguiendo los siguientes pasos:

- Definir el problema de forma precisa y poniendo esa frase en la “cabeza” de la espina de pescado.
- Identificar las causas: llevar a cabo una tormenta de ideas en la que se piense cuáles podrían ser las causas de ese problema y se añaden a cada nodo de la espina de pescado. Las causas generales más comunes de los riesgos son: materias primas, máquinas, medios humanos, medio ambiente y métodos.

- Identificar el origen de las causas: una vez definidas las posibles causas principales, para cada una de ellas se buscan diferentes orígenes. Si es un problema con muchas implicaciones o muy complejo se puede considerar la posibilidad de dividir cada rama en varias espinas para buscar más causas secundarias.

Con esta herramienta se pretende identificar de modo general los principales riesgos que pueden afectar al transporte de los medicamentos y que, con el segundo método de análisis de riesgos a utilizar, se irán ampliando y profundizando en ellos.

### 2.2.3. Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC)

El análisis modal de fallos y efectos es una herramienta con la que identificar y mitigar los modos de fallo durante las actividades de diseño o revisión de un proceso, producto o sistema. Al añadir el estudio de la criticidad se obtiene la posibilidad de identificar etapas en las que las acciones preventivas podrían minimizar los riesgos. (14)

Este tipo de análisis se puede aplicar tanto de forma prospectiva como retrospectiva. De forma prospectiva se aplica a actividades de diseño o desarrollo de productos y procesos, siendo de este modo una herramienta preventiva ya que señala los problemas de calidad originados por un mal diseño antes de que tengan lugar. De forma retrospectiva se utiliza para aquellos productos y procesos que ya se encuentran en fase de producción y que cuentan con un histórico de datos. Mediante el análisis retrospectivo se elaboran listas con problemas conocidos y se pueden identificar problemas potenciales.

Aunque tiene distintas posibles aplicaciones, el AMFEC, en la industria farmacéutica, se utiliza fundamentalmente para analizar los fallos y riesgos asociados a los procesos de fabricación.

#### Operativa de un AMFE

Un Análisis Modal de Fallos y Efectos es una herramienta de valoración del riesgo que se estructura en 8 etapas:

1. Definir el ámbito del análisis: ya sea un proceso al completo o una etapa del mismo.

2. Definir el equipo de trabajo y las fuentes de información de que se dispone: este equipo deberá estar formado por personas que conozcan a fondo el proceso, así como por expertos en análisis de riesgos. La información a estudiar habrá de ser extensa en el caso de estudios retrospectivos, y más reducida en el caso de análisis de riesgos prospectivos.
3. Definir las etapas y subetapas del proceso bajo análisis: es una etapa fundamental para poder hacer el análisis más manejable.
4. Identificar “modos de fallo”: en este punto se ha de realizar la pregunta “¿Qué podría ir mal?” de la Valoración del Riesgo para cada etapa y subetapa del proceso.
5. Identificar los efectos potenciales asociados a los modos de fallo: que pueden ser efectos en el paciente, efectos en el grado de cumplimiento de las NCF o impacto en el negocio (económico o pérdida de imagen).
6. Identificar las causas de los modos de fallo: pueden ser causas conocidas por ser fallos recurrentes, o desconocidas. Para identificarlas pueden ser de ayuda algunas herramientas como el Análisis por Árbol de Fallos (AAF) o los Diagramas Causa-Efecto.
7. Análisis de riesgo: en esta etapa hay que valorar, siguiendo una escala predefinida, los factores identificados en las etapas anteriores. Es necesario definir escalas para puntuar la severidad, la probabilidad y la detectabilidad de los riesgos. Cuanto mayor es el número de niveles de la escala, mayor será la objetividad y la definición de los factores, pero también su aplicación será más difícil, sobre todo en procesos incipientes o en proceso de desarrollo.

En la tabla 2 se muestra un ejemplo elaborado con 10 niveles, propuesto por la ICH Q9 EWG.

Con la valoración de la severidad, la probabilidad y la detectabilidad se ha de obtener finalmente una valoración numérica denominada Número de Prioridad de Riesgo (NPR) mediante la siguiente fórmula:

$$\text{NPR} = \text{S} \times \text{P} \times \text{D}$$

8. Mitigación del riesgo: se debe establecer un valor de NPR a partir del cual el Riesgo obtenido se considera inaceptable y se deben aplicar medidas

de mitigación del riesgo. Los criterios de evaluación del riesgo para definir qué riesgo residual es aceptable, han de estar definidos en un procedimiento o en el plan maestro de gestión de riesgos previamente a la evaluación del riesgo.

Las medidas a tomar con el fin de mitigar los riesgos han de estar dirigidas a:

- *Disminuir la probabilidad:* actuando sobre las causas del problema.
- *Disminuir la severidad:* actuando sobre la naturaleza del riesgo. Es lo más difícil de modificar al estar ligado al producto o proceso.
- *Aumentar la detectabilidad:* se actúa sobre las medidas de control para evitar que el producto afectado por el fallo salga al mercado. Es lo aconsejable cuando no se puede disminuir la probabilidad o la severidad.

Al AMFE se le ha de añadir un examen de la criticidad asociada para obtener en Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC). Se habrán de definir las especificaciones del producto o del proceso y se añadirán las siguientes etapas:

- Investigación del grado de severidad de las consecuencias.
- La probabilidad de ocurrencia.
- Su detectabilidad

Tabla 2. AMFEC - Cuantificación del Riesgo (elaborado por algunos miembros de la ICH Q9 EWG sólo como ejemplo; no es una política/guía oficial) (16)

PUNTUACIÓN	SEVERIDAD (S)	PROBABILIDAD (P)	DETECCIÓN (D)			
10	Peligrosamente alta	Muerte o daños permanentes en los pacientes. Coste: >1.000.000\$	Muy alta: El fallo es casi inevitable	Más de una aparición diaria o una probabilidad de más de 3 apariciones en 10 unidades ( $C_{pk} < 0,33$ o $< 1\sigma$ )	Incertidumbre absoluta	El producto no se inspecciona o el defecto causado por el fallo no es detectable.
9	Extremadamente alta	Lesiones en los pacientes. Incumplimiento en las especificaciones registradas. Retirada del mercado. Coste: 1.000.000\$		Una aparición cada tres o cuatro días o una probabilidad de 3 apariciones en 10 unidades ( $C_{pk} \sim 0,33$ o $\sim 1\sigma$ )	Muy remota	El producto es muestreado, inspeccionado, y liberado basado en un plan de muestreo con un Nivel de Calidad Aceptable (AQL).
8	Muy alta	Reacciones adversas en los pacientes. Incumplimiento de las NCF o de los registros de los productos. Retirada del mercado. Coste: 500.000 \$	Alta: Fallos repetidos	Una aparición semanal o una probabilidad de 5 apariciones en 100 unidades ( $C_{pk} \sim 0,67$ o $\sim 2\sigma$ )	Remota	El producto es aceptado basado en que no hay defectos en la muestra.
7	Alta	Percepción de falta de calidad por parte del paciente. Unidades defectuosas. Alto grado de insatisfacción de los pacientes. Retirada por motivos del negocio (retirada improbable por las Autoridades). Coste: 100.000\$		Una aparición mensual o una aparición en 100 unidades ( $C_{pk} \sim 0,83$ o $\sim 2,5\sigma$ )	Muy baja	El producto es inspeccionado manualmente al 100% durante el proceso.
6	Moderada	El fallo causa un alto grado de insatisfacción en el paciente y numerosas reclamaciones. Es improbable que produzca una retirada. Coste: 50.000\$	Moderada: Fallos ocasionales	Una aparición cada tres meses o 3 apariciones en 1.000 unidades ( $C_{pk} \sim 1,00$ o $\sim 3\sigma$ )	Baja	El producto es inspeccionado manualmente al 100% usando un medidor de prueba de errores.

PUNTUACIÓN	SEVERIDAD (S)	PROBABILIDAD (P)	DETECCIÓN (D)			
5	Baja	El fallo puede producir reclamaciones aisladas de los pacientes. Coste: 10.000\$		Una aparición cada seis meses a un año o una aparición en 10.000 unidades ( $C_{pk} \sim 1,17$ o $\sim 3,5\sigma$ )	Moderada	Se utiliza en el proceso algún Control Estadístico de Procesos (SPC) y el producto es finalmente inspeccionado fuera de línea.
4	Muy baja	Fallos no relacionados con las formas de dosificación (como problemas menores con el acondicionamiento) y pueden ser fácilmente asumidos por el paciente. Coste: 5.000\$		Una aparición al año o 6 apariciones en 100.000 unidades ( $C_{pk} \sim 1,33$ o $\sim 4\sigma$ )	Moderadamente alta	Se utiliza un Control Estadístico de Procesos y hay una reacción inmediata para las condiciones fuera de control.
3	Menor	El fallo puede ser detectado por el paciente pero es poco probable que sea percibido como suficientemente significativo como para realizar una reclamación.	Baja: Relativamente pocos fallos	Una aparición de uno a tres años o 6 apariciones en 10.000.000 unidades ( $C_{pk} \sim 1,67$ o $\sim 5\sigma$ )	Alta	Se cuenta con un programa de Control Estadístico de Procesos in situ con capacidades de proceso ( $C_{pk}$ ) superiores a 1,33.
2	Muy menor	El fallo no es fácilmente detectable para el paciente. Coste: < 1.000\$		Una aparición de tres a cinco años o 2 apariciones en 1.000.000.000 unidades ( $C_{pk} \sim 2,00$ o $\sim 6\sigma$ )	Muy alta	Todo el producto es inspeccionado automáticamente al 100%.
1	Ninguna	El fallo no sería detectable por el paciente. Coste: ninguno	Remota: Fallos poco probables	Una aparición cada más de cinco años o menos de 2 apariciones en 1.000.000.000 ( $C_{pk} > 2,00$ o $> 6\sigma$ )	Casi segura	El defecto es obvio y hay un 100% de inspección automática con calibración periódica y mantenimiento preventivo del equipo de inspección.

Tabla 3. Ficha AMFEC

Aspecto	Posible fallo	Consecuencia Parcial	Consecuencia Global	S	Causa	P	Controles en proceso/ Parámetro medido	D	NPR	Acciones recomendadas	Acciones tomadas	S2	P2	D2	NPR2

(S = Severidad, P = Probabilidad, D = Detectabilidad, NPR = Número de prioridad de riesgo = S x P x D)

Mediante un análisis de riesgos del proceso de transporte se determinan aquellos parámetros que pueden influir a la calidad del producto durante el transporte, en consecuencia, realizando un análisis de riesgos del proceso de transporte se determinará la extensión de la validación del mismo, optimizando los recursos materiales y personales a utilizar en ella.

Para realizar un análisis de riesgos del transporte para su optimización, en primer lugar es necesario realizar una valoración del riesgo, a partir de la cual se buscan herramientas para el control del mismo. Para completar el análisis y verificar que no quedan riesgos con posibilidad de ser mitigados, se ha de realizar un segundo análisis de riesgos una vez se hayan tomado las decisiones de reducción del riesgo.

### 3. Validación del transporte

Según las Normas de Correcta Fabricación de la Comunidad Europea, validar es obtener pruebas, con arreglo a las Normas de Correcta Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado previsto. (17)

Realizando la validación se obtiene la seguridad de que el proceso de transporte, tal y como se ha diseñado, es correcto y que con un alto grado de seguridad no se obtendrán resultados fuera de lo esperado.

Sin embargo, aunque las autoridades exigen su realización, es difícil realizar una validación de un proceso como el transporte. Para poder validar un proceso, éste ha de ser reproducible, siempre en las mismas condiciones. El proceso de transporte de medicamentos tiene tanta variabilidad intrínseca que hace que un viaje no sea nunca igual a otro.

Algunos ejemplos de variables que pueden alterar el proceso de transporte son las siguientes:

- Las condiciones climáticas: al margen de las temperaturas extremas, que pueden ser controladas, la lluvia intensa o la nieve pueden alargar el tiempo del transporte terrestre o aéreo, o provocar accidentes de tráfico.
- Las aduanas: todas las mercancías que viajan fuera de la Comunidad Europea han de sufrir un control de aduanas, y los productos farmacéuticos han de

pasar, además, por el control de la autoridad sanitaria competente. El tiempo que pasan los productos en el almacén de la aduana es variable.

- Otros: las huelgas de transportistas u otros trabajadores relacionados con el transporte/aeropuertos/puertos marítimos, pueden retrasar la recepción del envío. Una avería del camión o los accidentes de tráfico, además de retrasar los envíos, puede que provoquen un cambio de los medicamentos de un camión a otro en condiciones no controladas.

Éstos y otros inconvenientes pueden alterar el proceso del transporte y pueden provocar riesgos. Mediante un análisis de riesgos éstos pueden ser identificados y se pueden proponer medidas que, una vez estudiadas, documentadas e implantadas, puedan minimizar su efecto nocivo sobre los medicamentos transportados.

A la hora de realizar una validación es necesario identificar los puntos críticos del proceso para su control. En el proceso de transporte encontramos cuatro factores que pueden modificar de manera importante el resultado, y estos son: el medio de transporte utilizado, el transportista, las condiciones ambientales durante el envío y el tipo de medicamento a transportar.

### 3.1. Medio de transporte

Para realizar el envío de mercancías se puede escoger entre varios medios de transporte como son: el avión de mercancías, el avión de pasajeros, el camión y ferry, y el barco de mercancías. Cada tipo de transporte conlleva una serie de ventajas e inconvenientes ya sean económicos, de tiempo de ruta o relacionados con la calidad. Se ha de elegir el medio de transporte que sea más conveniente en todos los sentidos, siempre teniendo la calidad de los medicamentos por encima de cualquier otro parámetro. Para cada envío a realizar se realiza un análisis de la mejor opción.

### 3.2. Homologación del transportista

El transportista es el encargado del llevar la mercancía desde su origen a destino. Sin embargo, la responsabilidad del medicamento no deja de ser del laboratorio titular hasta que éste llega a su destino. Por este motivo, el laboratorio titular debe asegurarse de que el transportista es capaz de llevar a cabo su cometido sin exponer a los medicamentos a ninguna situación que conlleve un riesgo para su calidad y de que en caso de que algo ocurriese, éste sabe cómo actuar.

Para ello es necesario realizar una evaluación del transportista, que ha de cumplir con los parámetros establecidos en la Guía de Buenas Prácticas de Distribución, en el capítulo 9, correspondiente al transporte.

Esta evaluación se realizará, siempre que sea posible mediante una auditoría a las instalaciones del transportista y a sus vehículos, siguiendo un cuestionario que contemple todos los apartados fundamentales de la normativa. En caso de no ser posible, se solicitará al transportista que complete un formulario similar al de las auditorías, y se auditará el vehículo cuando acuda a recoger la mercancía.

### 3.3. Métodos de control de las condiciones ambientales

La temperatura y la humedad son los factores ambientales que pueden afectar a la calidad de los medicamentos. Sin embargo, en nuestro caso la humedad no se considera crítica ya que el acondicionamiento de los medicamentos asegura su protección contra la misma.

#### 3.3.1. Instrumentos de control

Para el control de temperatura durante el transporte se pueden usar los siguientes métodos:

##### *a) Camiones con monitorización de la temperatura*

Un posible medio de transporte para los medicamentos son los camiones refrigerados o con temperatura controlada. Estos camiones portan sondas que monitorizan la temperatura del interior la caja del camión durante todo el recorrido hasta su destino.

Esta opción sería la recomendada en el caso del transporte utilizando camión y ferry, como se ha comentado en el apartado 3.1. En otro tipo de envío, como en avión o en contáiners en barco, no se puede utilizar, ya que la mercancía no se encuentra continuamente en el mismo lugar, por lo que el control de la temperatura queda fuera de nuestro alcance.

##### *b) Sondas de temperatura*

Las sondas de temperatura son instrumentos electrónicos destinados a la medición y registro de temperatura. En el mercado se pueden encontrar diferentes tipos de sonda:

- Para medición de la temperatura ambiente o en medio líquido.
- Con alimentación por red eléctrica o con batería.

- Con conexión por vía telefónica a un programa informático para la descarga de datos o por conexión por USB

Las sondas se introducen en los palés que van a ser enviados, y registran, no la temperatura del camión, sino la temperatura a la que está la mercancía, ya sea durante el transporte o en un almacén.

#### *a) Tiras reactivas*

Las tiras reactivas son un método con el cual se puede conocer la temperatura máxima que ha alcanzado el cargamento durante el transporte. Tiene la ventaja de ser poco costoso económicamente, pero su principal desventaja es que no se puede conocer la temperatura media del viaje, ni saber durante cuánto tiempo se ha mantenido la temperatura elevada en el caso de ser superior a la temperatura cinética media límite.

#### **3.3.2. Mapeos de temperatura**

En la Guía de Buenas Prácticas en el Transporte se establece la necesidad de realizar un estudio de los espacios de almacenamiento, ya sea en los almacenes o en los vehículos con control de temperatura, para determinar cuáles son los puntos de mayor fluctuación de temperatura, para colocar en esos lugares los instrumentos de control de temperatura. (5)

#### **3.3.3. Evaluación del efecto protector de los embalajes**

Para poder evitar los cambios bruscos de temperatura, e impedir que se alcancen temperaturas extremas, antes se debe conocer cuáles son los mecanismos de transmisión de calor. De esta forma, se podrá actuar de manera individual sobre cada uno de estos mecanismos a fin de alcanzar el objetivo de transportar la carga en una horquilla de temperaturas.

La energía calorífica se transmite desde las zonas de alta temperatura a las de baja temperatura hasta que se alcanza, si es posible, el estado de equilibrio térmico caracterizado por una distribución uniforme de temperaturas. Se denomina calor a la transferencia de energía que tiene lugar sin un movimiento ordenado del sistema, en contraposición a la transferencia de energía que tiene lugar con un movimiento ordenado durante la realización de un trabajo mecánico (18).

La transmisión del calor tiene lugar por tres mecanismos básicos (19):

**Conducción:** La energía calorífica se transmite durante el contacto directo entre cuerpos a distintas temperaturas y tiene lugar mediante choques o acoplamientos entre las moléculas del sistema (unas en zonas más calientes, con mayor energía térmica y otras en las zonas más frías, con menor energía térmica), aunque no haya un movimiento macroscópico de las moléculas, o el material sea transparente a la radiación. Este proceso es de gran importancia en sólidos, pero de menor importancia en líquidos y gases, donde normalmente aparece combinado con la convección y es prácticamente enmascarado por ésta.

**Convección:** La energía calorífica se transmite por el movimiento físico de moléculas “calientes” de las zonas de alta temperatura a las zonas de baja temperatura y viceversa, equilibrándose las temperaturas. Este proceso tiene gran importancia en fluidos y también es denominado conducción superficial, ya que el flujo de calor entre la superficie de un material y un fluido está relacionado con la conducción a través de una fina capa del fluido que se encuentra junto a la superficie. Además, es este proceso de conducción superficial el que provoca, en un fluido inicialmente en reposo en contacto con una superficie a distinta temperatura, una diferencia de temperaturas en el fluido, originándose diferencias de densidad en el mismo que producirán a su vez un desplazamiento físico de materia a distintas temperaturas de unas zonas a otras, teniéndose convección (en este caso natural).

La transferencia de calor por convección puede ser forzada cuando está ayudada por el movimiento de las superficies en contacto con el fluido o libre (llamada también natural) cuando se produce únicamente en virtud de una diferencia de densidades causada por una diferencia de temperaturas. También puede venir acompañada de un cambio de fase, como ocurre durante la condensación o la ebullición, con unos intercambios de calor muy intensos.

**Radiación:** La energía calorífica se transmite en forma de energía de la radiación electromagnética, emitida por todos los cuerpos por el hecho de encontrarse a una temperatura  $T$ , y que se propaga a la velocidad de la luz (porque es luz de distintas longitudes de onda) y puede ser absorbida por los cuerpos, aumentando su temperatura.

La radiación es el único medio de transmisión del calor cuando ésta tiene lugar a través del vacío, y puede ser muy importante para altas temperaturas.

Estos mecanismos básicos actuarán de forma combinada para aumentar la temperatura de los productos en mayor o menor medida según el momento y las condiciones durante el transporte.

En condiciones de transporte dentro del muelle de un avión o en un camión, el mecanismo de transporte que predomina es el de convección natural, siendo la transmisión de calor por radiación despreciable frente al primero. En el caso de que el palé sea expuesto a la intemperie, el mecanismo predominante en los meses estivales, es el de radiación por efecto del sol, siendo también muy importante la convección forzada por efecto del viento. En todos los casos se tiene transmisión de calor por conducción y convección natural desde la parte externa de la carga hacia la parte interna de la misma.

Para obtener un sistema más estable térmicamente hablando, se debe evitar en la medida de lo posible la transmisión de calor con el exterior, cuando el medio sea desfavorable, de manera que esta sea lenta y así la temperatura interna no alcance el valor límite. Para ello se puede actuar sobre los mecanismos de transferencia. A continuación se exponen de manera simplificada una serie de ecuaciones que explican cada uno de estos mecanismos.

En el caso simplificado de flujo de calor estacionario en una sola dirección, el calor transmitido es proporcional al área perpendicular al flujo de calor, a la conductividad del material y a la diferencia de temperatura, y es inversamente proporcional al espesor (20):

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t} = \frac{kA}{e}(T_1 - T_2)$$

donde:

$\frac{\Delta Q}{\Delta t}$  es la calor transmitido por unidad de tiempo.

k es la conductividad térmica.

A es el área de la superficie de contacto.

T1-T2 es la diferencia de temperatura entre el foco caliente y el frío.

e, es el espesor del material.

De esta forma, para dar lugar a una menor transferencia de calor por unidad de tiempo, se deben tener palés con la menor área posible, esto se consigue con una geometría cúbica.

Se puede además recubrir la carga con un material aislante, es decir de baja conductividad térmica, cuanto más espeso sea, menor será la transferencia de calor hacia las partes del pallet que contienen producto sensible al calor.

En el caso de la transmisión de calor por convección, una forma de entender de forma simplificada cómo se transmite y poder actuar sobre este tipo de transferencia es mediante la Ley de enfriamiento de Newton (20):

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t} = hA_S(T_S - T_\infty)$$

Donde:

$\frac{\Delta Q}{\Delta t}$  es la calor transmitido por unidad de tiempo.

$h$  es la conductancia convectiva térmica unitaria en la interfase solido-fluido.

$A_S$  es el área de la superficie de contacto con el fluido.

$T_S - T_\infty$  es la diferencia de temperatura entre la superficie del sólido y el fluido lejos de la palé.

De esta manera, para tener un menor transferencia de calor por convección desde el exterior a la superficie del palé, se puede actuar sobre la el área de transmisión, debiendo ser esta mínima, eligiendo una configuración cúbica del paletizado, y un material exterior lo menos rugoso posible.

La energía calorífica se transmite en forma de luz, como radiación infrarroja u otro tipo de ondas electromagnéticas. Esta energía emana de un cuerpo caliente y sólo puede transmitirse libremente a través de medios completamente transparentes. La atmósfera, el vidrio y los materiales translúcidos dejan pasar una cantidad significativa de calor radiante, que puede ser absorbido cuando incide en una superficie. Es un hecho sobradamente conocido que las superficies de colores claros o brillantes reflejan más calor radiante que las superficies negras u oscuras, por lo que las primeras tardarán más tiempo en calentarse.

El color y la textura de un objeto influyen en la cantidad de energía radiante del Sol que se absorbe o se refleja. Cada color refleja una cierta cantidad de luz, mientras que absorbe el resto como energía térmica. La cantidad de luz reflejada se denomina valor de reflectancia luminosa del color. Los colores oscuros con bajo valor de reflectancia luminosa tienden a reflejar poca luz y a absorber gran cantidad de energía térmica, mientras que los colores claros con alto valor de reflectancia luminosa reflejan gran cantidad de luz y absorben poca energía térmica.

Se puede actuar de esta forma sobre la absorbancia de calor por radiación recubriendo el palé de un material blanco o en su defecto con un material reflejante.

### **3.4. Especificaciones de las condiciones de transporte**

Para determinar las especificaciones de las condiciones de transporte hay que tener en cuenta las condiciones de almacenamiento de los productos.

Las condiciones de humedad y temperatura en el almacenamiento de los medicamentos se determinan en los estudios de estabilidad realizados previamente a la puesta en el mercado de los mismos. Estos estudios se realizan siguiendo la guía ICH Q1A(R2) de estudios de estabilidad de nuevos medicamentos. En esta guía se establecen los parámetros en los que se deben realizar los estudios de estabilidad de nuevos medicamentos según zonas climáticas. (21)

Con los datos obtenidos a partir de los estudios de estabilidad ICH a diferentes temperaturas y siempre teniendo en cuenta la temperatura de conservación indicada en la Autorización de Comercialización de los medicamentos a transportar, se han de establecer unos límites de humedad y temperatura entre los cuales se puede considerar que el medicamento se conserva adecuadamente.

### **3.5. Actuaciones en caso de obtener un resultado no conforme en el transporte**

En caso de que tras analizar los datos de temperatura de las sondas se obtenga que el resultado es no conforme con las especificaciones de transporte, se ha de estudiar el caso detenidamente para decidir si el riesgo de que el medicamento haya sufrido alteraciones es demasiado alto y el lote se rechaza y destruye, o si por el contrario el riesgo de que esto haya ocurrido es muy bajo y se puede estudiar su viabilidad.

Teniendo en cuenta la experiencia previa de anteriores envíos, los estudios de estabilidad realizados y con la ayuda de un análisis de riesgos, se ha de decidir y poner en un procedimiento por escrito, los pasos a seguir a la hora de tomar una decisión justificada de liberar un lote con resultados no conformes en el transporte o destruirlo.

**SEGUNDA PARTE: OBJETIVO DEL TRABAJO**



Con todo lo expuesto anteriormente se proponen los siguientes objetivos:

1. Encontrar las condiciones óptimas para el transporte de medicamentos entre la planta de ASAC pharma en Alicante (España) y la planta de Iberma en Casablanca (Marruecos), aplicando las Normas de Correcta Distribución de Medicamentos.
2. Establecer las especificaciones para el transporte de medicamentos.
3. Evaluar la capacidad de protección que proporcionan diferentes tipos de embalajes frente al calor.
4. Protocolizar un modo de operar en caso de obtener un resultado fuera de especificaciones en el transporte de medicamentos.
5. Validar el transporte de medicamentos entre la planta de ASAC pharma en Alicante (España) y la planta de Iberma en Casablanca (Marruecos).

ASAC Pharma como grupo de empresas cuenta con el laboratorio farmacéutico fabricante Iberma, en Casablanca (Marruecos), y con el laboratorio farmacéutico fabricante Especialidades Farmacéuticas Centrum, en Alicante (España). Cada planta está especializada en la fabricación de unos medicamentos que, en varios casos, se hacen llegar posteriormente a la otra planta.

Por la necesidad de transportar los medicamentos entre Alicante y Casablanca y para cumplir los objetivos propuestos, habremos de tener los siguientes aspectos en cuenta:

Los productos que se transportan no son termolábiles ni requieren condiciones especiales de conservación, por lo que no requerirán transporte en frío, sino solamente un control de las condiciones del transporte para que éstas no supongan un riesgo para la calidad de los medicamentos.

Para cumplir con la legislación vigente, será necesario registrar las condiciones de temperatura durante todo el trayecto, ya que es la única forma de asegurar que se han mantenido las condiciones de almacenamiento requeridas por los medicamentos transportados.

A la hora de realizar el análisis de riesgos para la calidad, deberemos estudiar diferentes casos para poder cubrir todos los posibles escenarios. De este modo recopilaremos información de las diferentes formas farmacéuticas que se pueden transportar, de las distintas alternativas en cuanto a medios de transporte, así como los posibles medios de control de las condiciones ambientales.

Por otra parte, para llevar a cabo la validación del transporte de medicamentos, se requerirá el estudio de los datos recogidos del envío de medicamentos tanto de Alicante a Casablanca como en la dirección contraria. Además, a la hora de analizar los datos, habrá que tener en cuenta una serie de parámetros como son el tipo de transporte utilizado y la homologación del transportista, los métodos utilizados para el control de las condiciones ambientales y las especificaciones que se establecen para el proceso de transporte y el modo de actuación en caso de obtener resultados fuera de éstas especificaciones.

Por último, como parte de la validación, se requiere el mapeo de las cajas de los camiones en los que se realizará el transporte de los medicamentos. En nuestro caso, el transporte va a ser realizado por terceros en sus vehículos, por lo que no se puede realizar un mapeo de la temperatura de la caja de estos camiones. En su lugar, se realizará el mapeo de un palé para obtener los puntos más críticos, donde mayores son las variaciones de temperatura y así determinar dónde colocar las sondas para la monitorización de temperatura de los envíos de medicamentos.



## **TERCERA PARTE: MATERIAL Y MÉTODOS**



## 4. Introducción

La optimización del transporte de medicamentos entre Alicante y Marruecos es un proceso complejo, ya que implica el conocimiento y control de un gran número de variables que influyen en él.

Con el fin de exponer las variables que pueden afectar a dicho proceso y plantear las soluciones que se puedan aplicar, se realizará un proceso de Gestión de Riesgos para la Calidad. Una vez identificados los riesgos e implantadas las soluciones, mediante la Validación del transporte se verificará que el proceso cumple con lo previsto, realizándose el transporte de medicamentos sin afectar a la calidad de los mismos.

## 5. Gestión de Riesgos para la Calidad en el transporte de medicamentos

Para realizar la recogida y el análisis de los datos en un proceso de Gestión de riesgos para la calidad, es necesario reunir a un Comité de Riesgos, que en el caso del análisis de riesgos del transporte entre Alicante y Marruecos, estará formado por los responsables de los distintos departamentos implicados en el transporte de medicamentos o a los que les pueda afectar (Logística, Control de Calidad, Garantía de Calidad y Dirección Técnica).

Por ser el método más conocido y utilizado en la industria farmacéutica y ser el que permite identificar los puntos en que la adopción de acciones preventivas adicionales resulta apropiada para minimizar los riesgos (12), el Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad será la principal herramienta a utilizar. Además, el AMFEC nos permitirá analizar y dar una prioridad de riesgo a todos los modos de fallo que se detecten.

Para ayudar en la identificación de los posibles modos de fallo, se elaborará un diagrama de Causa y Efecto o diagrama de Ishikawa, muy útiles en estas tareas, ya que son fáciles de elaborar y ayudan a organizar y enfocar las propuestas durante una tormenta de ideas del equipo de trabajo.

### 5.1. Elaboración de un diagrama de Causa y Efecto

El objetivo de la elaboración de un diagrama de Causa y Efecto, o diagrama de Ishikawa, es identificar los principales riesgos que pueden afectar al transporte de

medicamentos para, posteriormente, realizar el análisis de los mismos mediante el AMFEC.

El primer paso para elaborar un diagrama de Causa y Efecto es definir el problema, que se pondrá como “cabeza” de la “espina de pescado”. En nuestro caso el problema a desglosar es la “*Pérdida de calidad de los medicamentos durante el transporte*”.

A continuación, se han de identificar las causas, que serán las que se incluirán en cada rama de la “espina de pescado”. El método más común es utilizar la regla de las 5M (materias primas, máquinas, medios humanos, medio ambiente y métodos) para identificar las causas, añadiendo cada uno de los factores a los nodos. En nuestro caso, se van a elaborar dos diagramas de Causa y Efecto, con el objetivo de buscar las causas de los problemas desde distintos puntos de vista para no perder ninguno: Un diagrama utilizando la regla de las 5M, y otro diagrama desde el punto de vista de la gestión por procesos, utilizando cada apartado del proceso como el posible generador de los problemas y viendo qué fallos se pueden derivar de ahí.

Por último, una vez definidos las principales ramas del diagrama, se ha de identificar el origen de las causas, es decir, localizar qué aspectos concretos de las causas definidas, son los que provocarán el fallo.

## 5.2. Elaboración de un Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC)

El objetivo de la elaboración de un AMFEC es clasificar los riesgos de calidad que puedan afectar a la distribución de nuestros productos y establecer un criterio para iniciar las acciones de mitigación de dichos riesgos.

El ámbito del análisis del AMFEC a elaborar es el transporte de medicamentos entre la planta de ASAC pharma en Alicante (España) y la planta de Iberma en Casablanca (Marruecos).

Para elaborar un AMFEC es necesario reunir al Comité de Riesgos, ya que será el equipo de trabajo, encargado de identificar todas las fuentes de información disponibles del proceso de transporte (empresas implicadas, tipos de productos y sus especificaciones, históricos, etc.) y analizarlas para identificar y clasificar los riesgos para la calidad.

Para ello, el departamento de Garantía de Calidad convocará reuniones formadas por el Comité de Riesgos en las que se tratarán los siguientes puntos:

1. Definición del problema y/o riesgo, incluyendo las asunciones pertinentes que se hagan teniendo en cuenta el potencial del riesgo.
2. Recopilación de los antecedentes y/o datos acerca del peligro, daño e impacto sobre la salud relevantes para la fase de valoración del riesgo.
3. Identificación del líder y de los recursos necesarios.
4. Definición del periodo, los recursos y el nivel para la toma de decisiones adecuado al proceso de gestión del riesgo.

Una vez establecidas estas condiciones, el primer paso es definir las etapas y subetapas del proceso de transporte de medicamentos, que hará el posterior análisis más manejable.

A continuación, para cada subetapa del proceso de transporte se han de identificar los posibles fallos, mediante la pregunta: “¿Qué podría ir mal?”, así como los efectos que podría tener que el fallo ocurriese y las causas de su aparición. Para la identificación de las causas, se empleará el análisis realizado previamente con el Diagrama de Causas y Efectos.

Una vez identificados los modos de fallo, sus efectos y sus posibles causas, se ha de realizar el análisis del riesgo, en el que se valoran, según una escala, los factores anteriores. Para ello se ha definido una escala con 3 niveles, con valores altos, medios y bajos de severidad, probabilidad y detectabilidad.

Se ha definido esta escala debido a la sencillez en la definición de los diferentes niveles, y que combinados, nos proporciona una buena clasificación de los riesgos.

Tabla 4. Escala de Severidad, Probabilidad y Detectabilidad

<b>SEVERIDAD (S)</b>	<b>APLICADO AL EFECTO</b>
3 alta	Impacto significativo en la calidad / Lote fuera de especificaciones Puede producir una retirada del producto del mercado o una respuesta fisiológica adversa para el paciente.
2 media	Impacto menor en la calidad / Lote fuera de especificaciones Puede imposibilitar la comercialización de un producto / Puede generar reclamaciones externas o desviaciones internas de proceso.
1 baja	Impacto menor en la calidad / Lote cumple especificaciones Incumplimientos GMP / Debilidades del sistema que pueden generar deficiencias de riesgo moderado o alto.
<b>PROBABILIDAD (P)</b>	<b>APLICADA A LAS CAUSAS</b>
3 alta	Ha ocurrido casi siempre y se volverá a producir cada vez.
2 media	Ha ocurrido alguna vez y es de suponer que volverá a producirse.
1 baja	No ha ocurrido antes pero podría producirse.
<b>DETECTABILIDAD (D)</b>	<b>APLICADA AL FALLO</b>
1 alta	Hay controles en proceso implementados con el objetivo de detectar el fallo en esa etapa
2 media	No hay controles para esa etapa pero sí en etapas posteriores
3 baja	No hay controles de ningún tipo

La combinación de los tres factores da lugar a un coeficiente de prioridad del riesgo o “Número de prioridad de riesgo” (NPR):

$$NPR = S \times P \times D$$

Tabla 5. Cálculo del Número de prioridad del riesgo

		DETECTABILIDAD			
		1	2	3	
PROBABILIDAD	1	1	2	3	
	2	2	4	6	
	3	3	6	9	
		SEVERIDAD			
		3	2	1	
DETECTABILIDAD X PROBABILIDAD	9	27	18	9	
	6	18	12	6	
	4	12	8	4	
	3	9	6	3	
	2	6	4	2	
	1	3	2	1	

El criterio establecido para la clasificación de los riesgos una vez obtenido el valor del número de prioridad del riesgo es el de aplicar acciones de mitigación del riesgo para todos aquellos factores que presenten un NPR igual o mayor a 9 y en todos aquellos factores que presenten un valor de severidad igual a 3.

Se consideran prioritarios todos aquellos riesgos con un valor de severidad igual a 3, ya que por muy pequeña que sea la probabilidad de que ocurra o muy alta la de detectar el fallo, las consecuencias tienen una gravedad tal que es necesario minimizarlo siempre que sea posible. Sin embargo, el valor asignado de severidad en pocas ocasiones se podrá reducir, ya que, generalmente, no se puede disminuir la gravedad de un peligro.

Se toma como valor de NPR límite para considerar prioritario un factor de riesgo el 9, ya que de este modo se considerarán prioritarios los factores con:

- Muy baja severidad, pero con una alta probabilidad de ocurrir y una muy baja detectabilidad (S=1, P=3, D=3, NPR=9);
- Una severidad media, y con una probabilidad alta de que ocurra y una muy baja detectabilidad (S=2, P=3, D=3, NPR=18);
- Una severidad media, con una probabilidad media de que ocurra y una muy baja detectabilidad (S=2, P=2, D=3, NPR=12);

- Una severidad media, con una probabilidad alta de que ocurra y una detectabilidad media (S=2, P=3, D=2, NPR=12);

Una vez obtenida la prioridad de mitigación de los distintos factores de riesgo que pueden afectar al proceso de transporte se proponen acciones de mitigación del riesgo. Con estas propuestas de mejora se ha de volver a calcular el número de prioridad del riesgo, para ver la efectividad de las mismas.

En el caso de que, tras la aplicación de acciones de mitigación del riesgo, éste siga estando por encima de los niveles aceptables y no se puedan aplicar acciones para su reducción (por ejemplo que no se pueda reducir la severidad de un sobrecalentamiento de una crema), se aceptará el riesgo y se registrará la justificación en una ficha en la que se rellenen los siguientes datos:



Tabla 6. Ficha de aceptación del riesgo

<b>ACEPTACIÓN DEL RIESGO</b>		
Proceso:		
Fecha:		
Aspecto:		
Posible causa:		
Previo a emprender acciones de mitigación del riesgo		
Consecuencias:		
Severidad (S):	Probabilidad (P):	Detectabilidad (D):
Número de prioridad del riesgo (NPR = SxPx D):		
Acciones recomendadas:		
Acciones tomadas:		
Tras emprender acciones de mitigación del riesgo		
Consecuencias:		
Severidad (S):	Probabilidad (P):	Detectabilidad (D):
Número de prioridad del riesgo (NPR = SxPx D):		
Este nivel de riesgo se acepta en base a la siguiente justificación:		

Toda la información y estudio del análisis de riesgos se registrará en una ficha de AMFEC tal y como se indica en la Tabla 3.

## 6. Validación del transporte

El objetivo de la validación del transporte es el de asegurar que el proceso de transporte de medicamentos entre la planta de ASAC pharma en Alicante (España) y la planta en Casablanca (Marruecos) está totalmente bajo control y se mantiene la calidad de los productos desde el origen hasta su destino.

Para la validación del transporte de medicamentos se van a evaluar los siguientes parámetros:

- Sistema de calidad del transportista
- Condiciones del transporte
- Temperatura del envío

En el análisis de riesgos del proceso de transporte se determinará si es necesario incluir al estudio otros parámetros que puedan influir en la calidad del producto durante el transporte.

Se requerirán tres envíos de lotes industriales con resultados aceptables para considerar validado el transporte de medicamentos; si alguno de los tres envíos no es conforme, se repetirá la validación hasta tres veces más para tratar de obtener tres resultados consecutivos aceptables; en caso contrario, no se proseguirán las pruebas hasta la revisión del proceso de transporte.

De los tres envíos, se deberá realizar al menos uno en invierno y otro en verano, ya que es donde peores condiciones habrá de soportar el envío.

### 6.1. Medios de transporte

Actualmente se puede realizar el transporte de medicamentos entre Alicante y Casablanca de cuatro formas diferentes: en la bodega de un avión de pasajeros; en un avión de mercancías; en un camión que habrá de cruzar el estrecho de Gibraltar en ferry; o en camión y la mercancía pasará el estrecho en un contáiner de un barco de mercancías.

Cada medio de transporte tiene unas características que lo hacen adecuado para cierto tipo de envíos, pero también implican distintos tipos de riesgos que es necesario controlar.

Puesto que utilizar el medio de transporte que se considere más seguro para los medicamentos no siempre es viable, será necesario estudiar cuáles son los riesgos de cada uno de ellos para poder mitigarlos cuando sea necesaria su utilización. Con este fin, mediante el análisis de riesgos a realizar, se identificarán los riesgos y sus posibles soluciones, y durante la validación del proceso de transporte se verificará que los diferentes tipos de medios de transporte no suponen un riesgo para la calidad de los medicamentos.

## **6.2. Homologación del transportista**

El objetivo de este estudio es evaluar al proveedor de transporte para comprobar que cumple con las disposiciones del capítulo 9, referido al transporte, de la Guía de Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos.

Para aprobar el uso de los servicios del transportista estudiado, éste deberá cumplir con los puntos referidos al transporte de la Guía de Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos.

Para la evaluación del transportista se le hará entrega de un cuestionario que contempla los diferentes puntos de la norma (ANEXO 1). En el informe de validación se adjuntarán las copias cumplimentadas del cuestionario por parte del transportista.

## **6.3. Verificación de las condiciones del transporte**

El objetivo de la prueba es comprobar que las condiciones en las que se transportan los productos son las adecuadas.

Dichas condiciones serán consideradas como adecuadas si todos los parámetros a verificar son correctos. Los parámetros a controlar son los siguientes:

- Preparación del pedido: correcta preparación del palé, palé correctamente retractilado.
- Caja del camión: limpio, seco, bultos bien colocados.
- Productos a su recepción: bultos cerrados, identificación correcta, ausencia de golpes y roturas, bultos limpios.

Para verificar las condiciones del transporte, en el momento de la recepción se la mercancía se evaluarán los siguientes aspectos:

- Correcta preparación del pedido.
- Limpieza y sequedad del lugar de ubicación de la carga, en el medio de transporte.
- Correcta recepción del producto en destino: bultos cerrados, identificación correcta, ausencia de golpes, roturas, limpieza de los bultos, etc.

Los resultados de esta evaluación se recogerán en una ficha tal y como se muestra en el ANEXO 2, adjuntando tantas copias como sean necesarias.

#### **6.4. Control de la temperatura del envío**

El objetivo de este estudio es demostrar que durante el proceso de transporte el producto se mantiene dentro de las condiciones de T<sup>a</sup> especificadas.

##### **6.4.1. Instrumentos de control**

Para realizar el control de la temperatura de los envíos, se colocará una sonda de temperatura en un palé del envío, que medirá la temperatura a intervalos de 60 minutos durante todo el recorrido.

Para el transporte de medicamentos el instrumento más adecuado de medida de temperatura son las sondas con medición de temperatura ambiental, con alimentación con batería, ya que durante el transporte no hay posibilidad de conexión a la red eléctrica, y con conexión para la descarga de datos por vía USB ya que es la opción más económica y la descarga de datos en tiempo real no es un requisito necesario. Estas sondas son de la marca IBUTTON, son circulares y planas, con 1,7 cm de diámetro y 0,6 cm de altura, por lo que es muy sencillo realizar los envíos de estos instrumentos.

La sonda se colocará en la zona del palé donde mayores sean las fluctuaciones de temperatura, para determinar este punto se realizará un mapeo de temperatura de un palé. Además, se colocarán en una caja en la que no se pondrán medicamentos, para que no estén en contacto con la sonda.

Ésta sonda será previamente enviada a Iberma para que sea colocada en el palé en caso de envíos hacia Alicante; y para envíos desde Alicante se pedirá al personal de Iberma que devuelva por correo la sonda enviada.

Los datos de temperatura obtenidos mediante las sondas se analizarán mediante el cálculo de la Temperatura Cinética Media (TCM) y la representación gráfica de los datos, junto al resultado de la TCM y los límites de temperatura y de TCM.

La USP define la Temperatura Cinética Media como un valor de temperatura calculado en el cual el total de degradación producida, durante un período de tiempo determinado, es equivalente a la suma de las degradaciones individuales que ocurren a distintas temperaturas (22); es decir, es una manera de ponderar el efecto de un pico o excursión de temperatura (es decir, una desviación respecto a la temperatura normal de funcionamiento) en un proceso, equipo o sistema.

La TCM se calculará de la siguiente forma:

- Se tomará, de los datos obtenidos, la temperatura más alta ( $T_a$ ) y más baja ( $T_b$ ) de cada día y se calculará la TCM para ese día siguiendo la siguiente fórmula:

$$TCM[K] = \frac{10000}{-\ln(A)}$$

Donde A se calcula:

$$A = \frac{e^{-10000/(T_{max}+273.2)} + e^{-10000/(T_{min}+273.2)}}{2}$$

- Éste cálculo se realiza para cada uno de los días que dure el transporte de medicamentos.
- De los datos de TCM diarios obtenidos se toma la temperatura más alta ( $T_a$ ) y más baja ( $T_b$ ) y se calculará la TCM para el viaje completo con la misma fórmula.

Los resultados de este estudio se recogen tal como se describe en el ANEXO 3.

#### 6.4.2. Mapeo de temperatura

Las Buenas Prácticas de Distribución indican que: “Debe elaborarse, en condiciones representativas, un registro de la temperatura inicial en la zona de almacenamiento antes de su utilización. El equipo de control de la temperatura debe ubicarse en función de dicho registro, colocando los dispositivos de control en las zonas de mayor fluctuación. Debe repetirse el registro tras un ejercicio de evaluación de riesgos o

cuando se introduzcan modificaciones importantes en la instalación o en el equipo de control de la temperatura. En el caso de los pequeños locales de unos pocos metros cuadrados que estén a temperatura ambiente, deben evaluarse los posibles riesgos (por ejemplo, las estufas) y deben colocarse monitores de temperatura en función de dicha evaluación". (5)

En el caso del almacenamiento de los medicamentos durante el transporte, en los vehículos o los almacenes de tránsito, no es posible realizar este control de la distribución de temperaturas de la zona de almacenamiento. Una alternativa viable es realizar un mapeo de la temperatura de un palé, con el fin de colocar las sondas de temperatura para el registro durante el viaje, en el punto en el que las fluctuaciones de temperatura sean mayores.

Para ello se tomarán medidas de temperatura en 13 puntos de un palé de tamaño estándar (120x80x110 cm), lleno de cajas de medicamentos. Las sondas se colocarán de la siguiente forma:

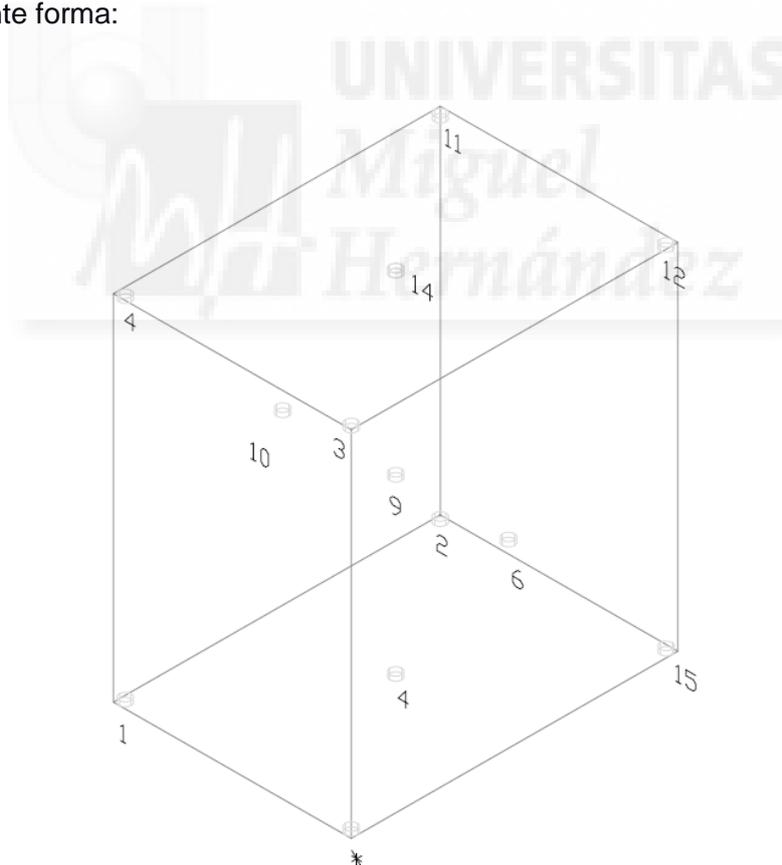


Ilustración 3. Distribución de las sondas en el palé

Se tomarán datos de temperatura durante 24 horas, y se programarán las sondas para que recojan datos cada 5 minutos.

Una vez obtenidos estos datos, y con el fin de ilustrar la transmisión de calor en el producto, se representarán los perfiles de temperatura de un palé de producto.

Para la obtención de dicho perfil de temperaturas se utilizará un método de diferencias finitas, ya que es un método simple que permite el cálculo de manera aproximada de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales definidas en recintos finitos, como es el pallet en estudio. En éste método se divide el espacio considerado en una serie de elementos cuyas propiedades vienen representadas por un punto central. A continuación, se efectúan balances de energía a cada elemento, obteniendo la ecuación característica de cada nodo. Finalmente, se realiza la resolución simultánea de todos los balances, para obtener el perfil de temperaturas. (23 - 24)

Esta representación se trata de un sistema en tridimensional en el que se ha supuesto únicamente una transmisión de calor lineal como la que se daría en un sólido, en estado estacionario y sin generación de calor. Por ello, el resultado será una aproximación al perfil real.

Se realizarán dos representaciones de la distribución del calor en el palé, una de ellas partiendo de los datos de temperatura máxima alcanzada por las sondas, y la otra a partir de la temperatura cinética media de cada una de las sondas.

La representación gráfica del perfil de temperaturas se realizará con ayuda del programa informático Matlab® y de la función "slice" que sirve para mostrar los planos de corte ortogonales a través de los datos volumétricos de la matriz tridimensional de temperaturas obtenida. (25)

#### **6.4.3. Evaluación del efecto protector de los embalajes**

Con el fin de evaluar la capacidad de protección frente a la temperatura de distintos tipos de embalaje, se tomarán medidas de temperatura en dos puntos de una caja (21x19x15,5 cm), en la parte central de la caja y en la parte central de la cara superior, en las siguientes condiciones:

- Para comprobar la protección frente al calor por convección, se colocarán dos cajas en una estufa a 45°C durante 10 horas. Una de las cajas no llevará ningún tipo de protección y la otra irá recubierta de una manta térmica de burbujas hecha de plástico y aluminio.
- Para evaluar la protección frente al calor por radiación, se colocarán tres cajas a la intemperie, en un lugar donde incida sobre ellas directamente la luz del

Sol, durante 10 horas. Una de las cajas no llevará ningún tipo de protección, otra irá recubierta de una manta térmica de burbujas hecha de plástico y aluminio y la tercera llevará como protección un forro hecho de hojas de papel de color blanco.

Una vez realizadas las mediciones se comparará el incremento de temperatura en las cajas con diferentes protecciones para valorar si son efectivas, cuál es más protectora y si alguna de ellas es adecuada para ser utilizada en los envíos de medicamentos entre Centrum en Alicante e Iberma en Casablanca.

#### 6.4.4. Especificaciones de las condiciones de transporte

La Temperatura Cinética Media (TCM) es una forma simplificada de expresar el efecto general de las fluctuaciones de temperatura durante el almacenamiento o el transporte de productos perecederos (26). La TCM, ampliamente utilizada en la industria farmacéutica, no debe utilizarse para compensar la falta de control de temperatura en el transporte, sino que puede ser aplicada en situaciones donde el control es bueno, pero donde se pueden producir excursiones ocasionales (27 - 28).

Los criterios de aceptación de la temperatura de transporte son los siguientes:

- Medicamentos sin condiciones especiales de conservación: la Temperatura Cinética Media del viaje no debe superar los 25°C.
- Medicamentos termolábiles o con condiciones especiales de conservación: se cumple con las condiciones establecidas de conservación del medicamento.

Los medicamentos que se han de transportar entre Alicante y Casablanca son los siguientes:

- Supositorios completamente acondicionados (blíster y caja)
- Cápsulas completamente acondicionadas (blíster y caja)
- Cápsulas en su acondicionamiento primario (blíster)
- Comprimidos en su acondicionamiento primario (blíster)
- Comprimidos a granel
- Cremas completamente acondicionadas (tubo de aluminio y caja)

Ninguno de los medicamentos anteriores es termolábil o tiene condiciones especiales de conservación. En las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos aparece que no requieren condiciones especiales de conservación.

Los estudios de estabilidad realizados a estos medicamentos para su puesta en el mercado se realizaron según los criterios de la ICH para la zona climática II, que es en la que se encuentra un clima mediterráneo o subtropical, encontrándose tanto España como Marruecos en ella. Estos criterios son  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  de temperatura y  $60\% \pm 5\%$  de humedad relativa (21).

Además de los estudios de estabilidad a largo plazo, los laboratorios han de realizar estudios de estabilidad acelerada, exponiendo a los medicamentos a una temperatura de  $40^{\circ}\text{C}$  y una humedad relativa de 75 % durante 6 meses (29 - 30). A raíz de ello, sabemos que los medicamentos pueden soportar temperaturas de hasta  $40^{\circ}\text{C}$  durante momentos puntuales (31).

Por lo tanto, la temperatura a la que se deberán mantener los medicamentos durante el transporte es que se mantenga la Temperatura Cinética Media (TCM) por debajo de los  $25^{\circ}\text{C}$ , pudiéndose aceptar excursiones de temperatura hasta como máximo los  $40^{\circ}\text{C}$ .

### 6.5. Informe Técnico de Validación y Certificado de Validación

Todos los resultados se reflejarán en el Informe Técnico y en el correspondiente Certificado de Validación, que se cumplimentarán debidamente a la realización de la Validación del Transporte de medicamentos. El Informe Técnico y el Certificado de Validación se adjuntan en los ANEXOS 4 y 5 respectivamente.

En el Informe Técnico de validación se recogerán los siguientes datos:

- Condiciones de acondicionamiento del producto enviado
- Empresa de transportes
- Origen
- Destino
- Distancia
- Duración máxima

El dictamen de la Validación del Transporte de medicamentos se indica en el Certificado de Validación.

### **6.6. Actuación en caso de obtener un resultado no conforme en el transporte**

Un resultado no conforme en el proceso de transporte de medicamentos es una desviación en el Sistema de Gestión de la Calidad. Las desviaciones han de analizarse y documentarse, así como implantar acciones correctivas y preventivas, con el fin de asegurar la calidad de los medicamentos que se ponen en el mercado y de evitar que el problema se vuelva a producir.

Una desviación en el proceso de transporte de medicamentos se da cuando no se cumplen las especificaciones marcadas para el mismo u ocurren fallos en el proceso que podrían alterar la calidad de los medicamentos. Algunos de estos fallos pueden ser:

- Resultados de la temperatura durante el transporte fuera de especificaciones.
- Utilización de los servicios de un transportista no autorizado.
- Envío o recepción de la mercancía en camiones que no cumplen las medidas higiénicas.
- Demora injustificada del transporte o que haya podido suponer un riesgo para los productos.

#### **6.6.1. Tratamiento de las desviaciones**

Cuando se detecta una desviación en el transporte, los departamentos de Garantía de Calidad, Control de Calidad y Logística han de proceder a la investigación de la causa que originó el incumplimiento para su corrección o eliminación. Esta investigación se registrará en el correspondiente apartado del Informe de Desviaciones (ANEXO 6), revisando la documentación y el proceso, comprobando si se han tenido en cuenta adecuadamente los procedimientos, instrucciones y/o documentación aplicable.

Si la desviación lo requiere, las personas implicadas en la investigación, junto con el Director Técnico, establecen las medidas a tomar respecto al producto afectado: liberación, cuarentena, devolución, destrucción o retirada.

En caso de que se decida la puesta en el mercado del producto, se valorará incluir los lotes afectados en los estudios de estabilidad en curso. Si estos estudios de estabilidad demuestran que el producto ha sufrido una alteración de su calidad, se procederá a realizar una retirada del mercado del producto, avisando de esta acción a las autoridades sanitarias.

Recibida la desviación e investigada esta, se establecen acciones correctivas y/o preventivas, si no se han establecido y si se consideran necesario aplicar.

#### **6.6.2. Tratamiento de las acciones correctivas y/o preventivas**

Conocida la desviación, los departamentos de Garantía de Calidad, Control de Calidad y Logística, mantendrán una reunión con el fin de llevar a cabo las actuaciones necesarias para:

- Determinar las causas.
- Estudiar las posibles acciones correctivas o preventivas a tomar, teniendo en cuenta las repercusiones internas o externas, y las modificaciones a realizar, en función de su importancia.
- Establecer la responsabilidad en cuanto a la implantación de la acción.
- Establecer el plazo máximo para su aplicación.
- Establecer la responsabilidad en cuanto a comprobar su implantación.
- Determinar la forma de comprobar la implantación y la eficacia de la acción
- Evaluar los costes producidos.

El Responsable de Garantía de Calidad informará al Director Técnico de las acciones correctivas y/o preventivas que se van a implantar, el cual dará su aprobación de las mismas.

Una vez tomadas las decisiones, los registros con acciones correctivas o preventivas son firmados por el Responsable de Garantía de Calidad y distribuidos por éste a los departamentos afectados.

A continuación, el departamento responsable de la implantación de la acción procederá a ello de forma que se cumplan los plazos establecidos.

Una vez implantadas las acciones, periódicamente, el departamento de Garantía de Calidad efectuará una revisión del estado de las acciones para comprobar la situación

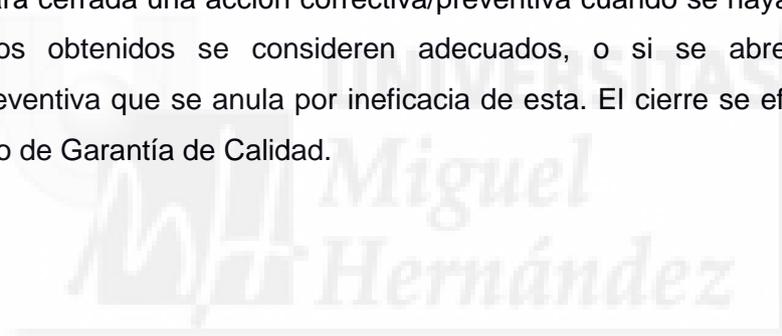
de las mismas y proceder en consecuencia. La eficacia de las acciones se comprobará mediante:

- La evaluación de las verificaciones que se lleven a cabo durante el periodo de aplicación de las acciones.
- Auditoria parcial al término de la aplicación de las acciones, si se considera necesario.

Al término de la implantación, el departamento de Garantía de Calidad documentará el resultado de la aplicación de la acción tomada, incluyendo la eficacia de dicha acción para eliminar la causa que originó el problema detectado.

Si el resultado no fuera satisfactorio, se procede de nuevo a analizar el problema junto con la acción que se tomó, para introducir las mejoras necesarias hasta que el resultado sea satisfactorio.

Se considerará cerrada una acción correctiva/preventiva cuando se haya implantado y los resultados obtenidos se consideren adecuados, o si se abre otra acción correctiva/preventiva que se anula por ineficacia de esta. El cierre se efectuará por el departamento de Garantía de Calidad.





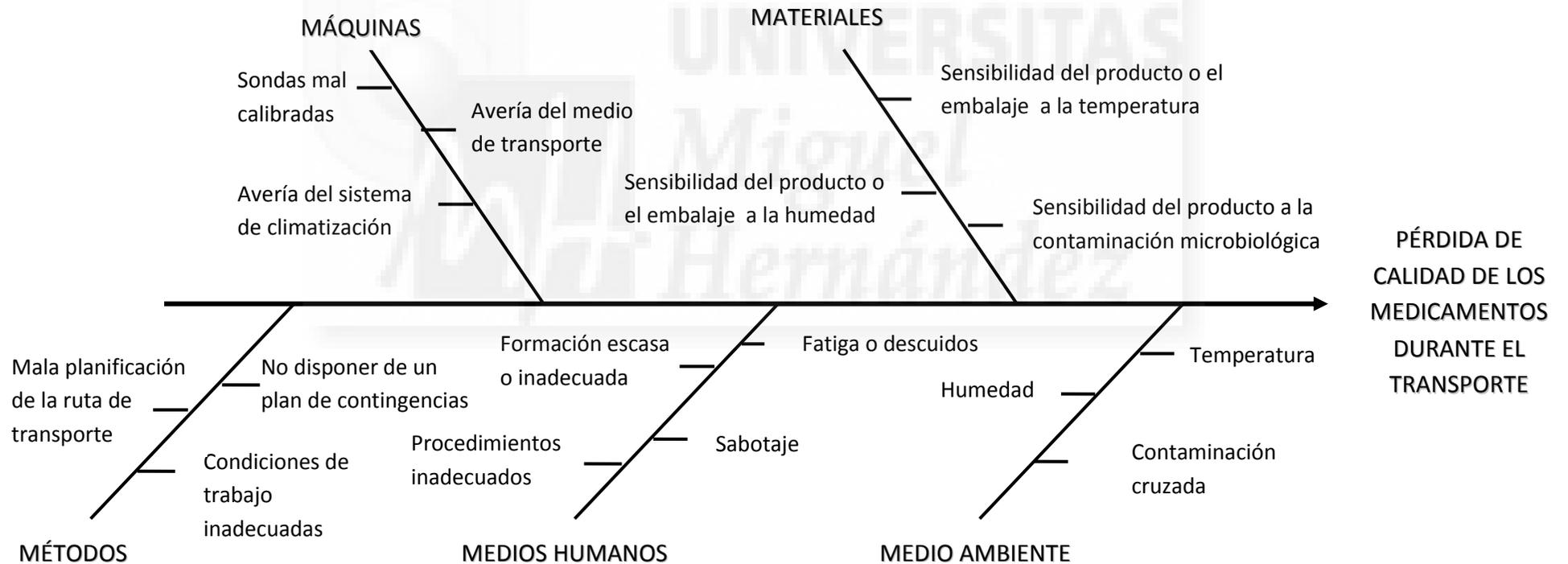
## **CUARTA PARTE: RESULTADOS**



## 7. Gestión de Riesgos para la Calidad en el transporte de medicamentos

### 7.1. Elaboración de un diagrama de Causa y Efecto

Con el fin de identificar los principales riesgos del proceso de transporte, para su posterior desglose en el Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad; se ha desarrollado el siguiente diagrama de Causa y Efecto:



## 7.2. Elaboración de un Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC)

EQUIPO/PROCESO: Transporte de medicamentos (cremas)

FECHA: 16/12/2013

Aspecto	Posible fallo	Consecuencia Parcial	Consecuencia Global	S	Causa	P	Controles en proceso/ Parámetro medido	D	NPR	Acciones recomendadas	Acciones tomadas	S2	P2	D2	NPR2
Transporte de cremas (Sólo dirección Iberma a Centrum)	Rotura de la emulsión	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Sondas de Tª en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
					Enfriamiento	2	Sondas de Tª en los envíos / Control de Calidad en destino	1	6	Transporte en Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
	Precipitación de componentes / Formación de cristales	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Enfriamiento	2	Sondas de Tª en los envíos / Control de Calidad en destino	1	6	Transporte en Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
					Sobrecalentamiento	3	Sondas de Tª en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
	Degradación del principio activo	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Sondas de Tª en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
	Aumento de impurezas	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Sondas de Tª en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
	Alteración parámetros físico-químicos	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Sondas de Tª en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
					Enfriamiento	2	Sondas de Tª en los envíos / Control de Calidad en destino	1	6	Transporte en Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
	Alteración parámetros microbiológicos	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Sondas de Tª en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3

Tabla 7. AMFEC Transporte de medicamentos (Cremas)

EQUIPO/PROCESO: Transporte de medicamentos (comprimidos)

FECHA: 16/12/2013

Aspecto	Posible fallo	Consecuencia Parcial	Consecuencia Global	S	Causa	P	Controles en proceso/ Parámetro medido	D	NPR	Acciones recomendadas	Acciones tomadas	S2	P2	D2	NPR2
Transporte de comprimidos (Sólo dirección Iberma a Centrum)	Degradación del principio activo	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Sondas de T <sup>a</sup> en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en T <sup>a</sup> controlada	Envío en T <sup>a</sup> controlada	3	1	1	3
	Aumento de impurezas	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Sondas de T <sup>a</sup> en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en T <sup>a</sup> controlada	Envío en T <sup>a</sup> controlada	3	1	1	3
	Alteración del aspecto de los comprimidos (color, etc.)	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Sondas de T <sup>a</sup> en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en T <sup>a</sup> controlada	Envío en T <sup>a</sup> controlada	3	1	1	3
	Alteración de la apariencia del blíster (rotura, despegue)	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Sondas de T <sup>a</sup> en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en T <sup>a</sup> controlada	Envío en T <sup>a</sup> controlada	3	1	1	3
	Alteración de parámetros físico-químicos (disolución)	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Sondas de T <sup>a</sup> en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en T <sup>a</sup> controlada	Envío en T <sup>a</sup> controlada	3	1	1	3
	Alteración parámetros microbiológicos	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Sondas de T <sup>a</sup> en los envíos / Control de Calidad en destino	1	9	Transporte en T <sup>a</sup> controlada	Envío en T <sup>a</sup> controlada	3	1	1	3
	Captación de humedad (producto a granel)	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Humedad excesiva	2	Control de Calidad en destino	1	6	No enviar comprimidos a granel	Envío de los comprimidos en blíster	---	--	---	---

Tabla 8. AMFEC Transporte de medicamentos (Comprimidos)

EQUIPO/PROCESO: Transporte de medicamentos (cápsulas)

FECHA: 16/12/2013

Aspecto	Posible fallo	Consecuencia Parcial	Consecuencia Global	S	Causa	P	Controles en proceso/ Parámetro medido	D	NPR	Acciones recomendadas	Acciones tomadas	S2	P2	D2	NPR2
Transporte de cápsulas	Ruptura de la cápsula	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Iberma a Centrum: Sondas de Tª y Control de Calidad en destino	1	9	Transporte a Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
							Centrum a Iberma: Sondas de Tª	2	18	Enviar los palés con mantas (*)	Envíos de noviembre a mayo	3	1	2	6
					Humedad excesiva	1	Iberma a Centrum: Control de Calidad en destino	1	3	Aceptar riesgo	---	--	--	--	---
							Centrum-Iberma: Control de integridad de los blísters	1	3	Aceptar riesgo	---	--	--	--	---
	Degradación del principio activo	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Iberma a Centrum: Sondas de Tª y Control de Calidad en destino	1	9	Transporte a Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
							Centrum a Iberma: Sondas de Tª	2	18	Enviar los palés con mantas (*)	Envíos de noviembre a mayo	3	1	2	6
	Aumento de impurezas	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Iberma a Centrum: Sondas de Tª y Control de Calidad en destino	1	9	Transporte a Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
							Centrum a Iberma: Sondas de Tª	2	18	Enviar los palés con mantas (*)	Envíos de noviembre a mayo	3	1	2	6
	Alteración de parámetros físico-químicos (disolución)	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Iberma a Centrum: Sondas de Tª y Control de Calidad en destino	1	9	Transporte a Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
							Centrum a Iberma: Sondas de Tª	2	18	Enviar los palés con mantas (*)	Envíos de noviembre a mayo	3	1	2	6

Aspecto	Posible fallo	Consecuencia Parcial	Consecuencia Global	S	Causa	P	Controles en proceso/ Parámetro medido	D	NPR	Acciones recomendadas	Acciones tomadas	S2	P2	D2	NPR2
	Alteración parámetros microbiológicos	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Iberma a Centrum: Sondas de Tª y Control de Calidad en destino	1	9	Transporte a Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
							Centrum a Iberma: Sondas de Tª	2	18	Enviar los palés con mantas (*)	Envíos de noviembre a mayo	3	1	2	6
	Captación de humedad (producto a granel)	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Humedad excesiva	2	Iberma - Centrum: Control de Calidad en destino	1	6	No enviar cápsulas a granel	No se envían cápsulas a granel	--	--	--	---
							---	2	12		No se envían cápsulas a granel	--	--	--	---
	Alteración de la apariencia del blíster (rotura, despegue)	Producto OOS	Destrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	3	Iberma a Centrum: Sondas de Tª y Control de Calidad en destino	1	9	Transporte a Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
							Centrum a Iberma: Sondas de Tª	2	18	Enviar los palés con mantas (*)	Envíos de noviembre a mayo	3	1	2	6

Tabla 9. AMFEC Transporte de medicamentos (Cápsulas)

EQUIPO/PROCESO: Transporte de medicamentos (supositorios)

FECHA: 16/12/2013

Aspecto	Posible fallo	Consecuencia Parcial	Consecuencia Global	S	Causa	P	Controles en proceso/ Parámetro medido	D	NPR	Acciones recomendadas	Acciones tomadas	S2	P2	D2	NPR2
Transporte de supositorios (Sólo de Iberma a Centrum)	Fusión del supositorio	Aspecto alterado (aparición de burbujas)	Reclamaciones de los pacientes	2	Sobrecalentamiento	1	Transporte a T <sup>a</sup> controlada / Sondas de T <sup>a</sup> / Control de Calidad en destino	2	4	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
	Degradación del principio activo	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	1	Transporte a T <sup>a</sup> controlada / Sondas de T <sup>a</sup> / Control de Calidad en destino	1	3	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
	Aumento de impurezas	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	1	Transporte a T <sup>a</sup> controlada / Sondas de T <sup>a</sup> / Control de Calidad en destino	1	3	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
	Alteración de parámetros físico-químicos	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	1	Transporte a T <sup>a</sup> controlada / Sondas de T <sup>a</sup> / Control de Calidad en destino	1	3	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
					Enfriamiento	1	Transporte a T <sup>a</sup> controlada / Sondas de T <sup>a</sup> / Control de Calidad en destino	1	3	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
	Alteración parámetros microbiológicos	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Sobrecalentamiento	1	Transporte a T <sup>a</sup> controlada / Sondas de T <sup>a</sup> / Control de Calidad en destino	1	3	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
	Alteración de la apariencia del blíster (rotura, despegue)	Producto OOS	Dstrucción del lote / Retirada del mercado/ Perjuicio para el paciente	3	Enfriamiento	1	Transporte a T <sup>a</sup> controlada / Sondas de T <sup>a</sup> / Control de Calidad en destino	1	3	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---

Tabla 10. AMFEC Transporte de medicamentos (Supositorios)

EQUIPO/PROCESO: Transporte de medicamentos (materias primas)

FECHA: 16/12/2013

Aspecto	Posible fallo	Consecuencia Parcial	Consecuencia Global	S	Causa	P	Controles en proceso/ Parámetro medido	D	NPR	Acciones recomendadas	Acciones tomadas	S2	P2	D2	NPR2
Transporte de materias primas (Sólo Centrum a Iberma)	Alteración de las características organolépticas	Parámetros OOS no críticos	Alteración leve en alguna característica del producto / Reclamaciones de pacientes	2	Sobrecalentamiento	2	Revisión visual de los productos en destino / Control de Producto Terminado	2	8	Enviar los palés con mantas (*) / Control de Calidad en destino	Envíos de noviembre a mayo	3	1	2	6
	Alteración parámetros físico-químicos	Parámetros OOS	Producto no conforme / Rechazo de la materia prima	3	Sobrecalentamiento	3	Control de Producto Terminado	2	18	Enviar los palés con mantas (*) / Control de Calidad en destino	Envíos de noviembre a mayo	3	1	2	6
					Enfriamiento	1	Control de Producto Terminado	2	6	Aceptar riesgo	---	--	--	--	---
	Degradación del principio activo	Producto OOS	Producto no conforme / Rechazo de la materia prima	3	Sobrecalentamiento	3	Control de Producto Terminado	2	18	Enviar los palés con mantas (*) / Control de Calidad en destino	Envíos de noviembre a mayo	3	1	2	6
	Aumento de impurezas	Producto OOS	Producto no conforme / Rechazo de la materia prima	3	Sobrecalentamiento	3	Control de Producto Terminado	2	18	Enviar los palés con mantas (*) / Control de Calidad en destino	Envíos de noviembre a mayo	3	1	2	6
	Alteración parámetros microbiológicos	Producto OOS	Producto no conforme / Rechazo de la materia prima	3	Sobrecalentamiento	1	Control de Producto Terminado	2	6	Enviar los palés con mantas (*) / Control de Calidad en destino	Envíos de noviembre a mayo	3	1	2	6
	Captación de humedad	Producto OOS	Producto no conforme / Rechazo de la materia prima	3	Humedad excesiva	1	Control de Producto Terminado	2	6	Aceptar riesgo	---	--	--	--	---

Tabla 11. AMFEC Transporte de medicamentos (Materias primas)

EQUIPO/PROCESO: Transporte de medicamentos (general)

FECHA: 16/12/2013

Aspecto	Posible fallo	Consecuencia Parcial	Consecuencia Global	S	Causa	P	Controles en proceso/ Parámetro medido	D	NPR	Acciones recomendadas	Acciones tomadas	S2	P2	D2	NPR2	
Transporte de medicamentos (General)	Deterioro del embalaje	Rotura del acondicionamiento secundario/ Contaminación	Destrucción de unidades afectadas / mala imagen de la empresa	2	Mala manipulación en la carga y descarga a los camiones	2	Formación personal propio	1	4	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---	
							Auditorías a transportistas y revisión a la recepción	2	8	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---	
						Mala sujeción de la carga en la caja del camión	2	Vigilancia personal interno	1	4	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
								Auditorías a transportistas y revisión a la recepción	2	8	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
					El producto pasa mucho tiempo a la intemperie	2	Formación personal propio	1	4	Iberma a Centrum: Transporte a T <sup>a</sup> controlada	Envío en T <sup>a</sup> controlada	2	1	1	2	
										Centrum a Iberma: Enviar los palés con mantas	Envíos de noviembre a mayo	2	1	1	2	
						Sondas de T <sup>a</sup> en los envíos	2	8	2	4	Iberma a Centrum: Transporte a T <sup>a</sup> controlada	Envío en T <sup>a</sup> controlada	2	1	1	2
											Centrum a Iberma: Enviar los palés con mantas	Envíos de noviembre a mayo	2	1	1	2
					Plagas en almacenes intermedios	1	---	2	4	Iberma a Centrum: Transporte a T <sup>a</sup> controlada (el producto no pasa por almacén intermedio)	Envío en T <sup>a</sup> controlada	2	1	1	2	
										Centrum a Iberma: Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---	
					Accidente de tráfico	2	Auditorías a	1	4	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---	

Optimización y aplicación de las Normas de Correcta Distribución en el transporte de medicamentos entre Alicante y Casablanca

Julia Uroz Cervantes

Aspecto	Posible fallo	Consecuencia Parcial	Consecuencia Global	S	Causa	P	Controles en proceso/ Parámetro medido	D	NPR	Acciones recomendadas	Acciones tomadas	S2	P2	D2	NPR2
							transportistas								
	Robo de la mercancía	El producto no llega a destino	Pérdida económica / Salida del medicamento de los cauces legales de distribución y venta	2	Pocas seguridades y control del transporte	2	Auditorías a transportistas	1	4	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
Pocas seguridades y control en el almacenamiento intermedio					1	---	1	2	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---	
	Pérdida de la mercancía	El producto no llega a destino	Pérdida económica / Salida del medicamento de los cauces legales de distribución y venta	2	Mala manipulación y proceso de transporte	2	Auditorías a transportistas	2	8	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
Mal etiquetado por el transportista / aeropuerto					2	Auditorías a transportistas	2	8	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---	
Aeropuertos: ---					2	8	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---			
	Contaminación del producto durante el transporte	Contaminación del producto	Perjuicio para el paciente	3	Limpieza inadecuada de los camiones	2	Auditorías a transportistas y revisión a la recepción	1	6	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
Limpieza inadecuada de los almacenes intermedios					2	---	2	12	Iberma a Centrum: Transporte a T <sup>a</sup> controlada (el producto no pasa por almacén intermedio)	Envío en T <sup>a</sup> controlada	3	1	1	3	
										Centrum a Iberma: Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
Plagas en almacenes intermedios					1	---	2	6	Iberma a Centrum: Transporte a T <sup>a</sup> controlada (el producto no pasa por almacén intermedio)	Envío en T <sup>a</sup> controlada	3	1	1	3	
										Centrum a Iberma: Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---

Optimización y aplicación de las Normas de Correcta Distribución en el transporte de medicamentos entre Alicante y Casablanca

Julia Uroz Cervantes

Aspecto	Posible fallo	Consecuencia Parcial	Consecuencia Global	S	Causa	P	Controles en proceso/ Parámetro medido	D	NPR	Acciones recomendadas	Acciones tomadas	S2	P2	D2	NPR2	
Contaminación cruzada					El producto pasa mucho tiempo a la intemperie	2	Sondas de Tª en los envíos	2	12	Iberma a Centrum: Transporte a Tª controlada	Envío en Tª controlada	3	1	1	3	
										Centrum a Iberma: Enviar los palés con mantas	Aceptar riesgo (*)	--	--	--	---	
				Perjuicio para el paciente	3	Transporte de otros productos no separados adecuadamente	2	Auditorías a transportistas	2	12	Iberma a Centrum: Transporte a Tª controlada (el camión es exclusivo para nuestro producto)	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
											Centrum a Iberma: Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
						Almacenamiento junto a otros productos no separados adecuadamente	2	---	2	12	Iberma a Centrum: Transporte a Tª controlada (el producto no pasa por almacén intermedio)	Envío en Tª controlada	3	1	1	3
											Centrum a Iberma: Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
	Sabotaje	1	---	2	6	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---					
	Apertura por control en aduanas	2	Manipulación indicada y registrada	2	12	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---					
	Incremento del tiempo de transporte	---	---	Retraso en la entrega	1	Retención en aduanas	2	---	1	2	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
						Largo tiempo en almacenes intermedios	2	Planificación y seguimiento de los envíos	2	4	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
Huelgas						2	Aviso previo	1	2	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---	
El transportista se pierde						1	---	2	2	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---	
Condiciones climáticas adversas						2	---	1	2	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---	

Aspecto	Posible fallo	Consecuencia Parcial	Consecuencia Global	S	Causa	P	Controles en proceso/ Parámetro medido	D	NPR	Acciones recomendadas	Acciones tomadas	S2	P2	D2	NPR2
					Paradas	2	Auditorías a transportistas	2	4	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
					Averías	2	Auditorías a transportistas	2	4	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
	Temperatura de transporte diferente a la registrada	Deterioro del producto	Perjuicio para el paciente	3	Sensores no calibrados	1	Auditorías a transportistas - Calibraciones	3	9	Enviar sondas con los productos	Envío de sondas	3	1	2	6
	Temperatura de transporte diferente a la especificada	Deterioro del producto	Perjuicio para el paciente	3	Envío de un camión diferente al solicitado (con frío / sin frío)	1	Revisión en la salida	1	3	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
					Almacenamiento en condiciones no adecuadas para el producto	2	Sondas de Tª en los envíos	1	6	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
					El producto pasa mucho tiempo a la intemperie	2	Sondas de Tª en los envíos	1	6	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---
	Demora en la entrega	---	Retraso en el almacenamiento adecuado	1	Documentación incompleta	2	Revisión en la salida	2	4	Aceptar Riesgo	---	--	--	--	---

Tabla 12. AMFEC Transporte de medicamentos (General)

(\*) La acción de enviar los palés con mantas para protegerlos del sobrecalentamiento se ideó antes de hacer los ensayos con las sondas de temperatura y los diferentes tipos de protección a las cajas. Una vez vistos los resultados, esa acción de mitigación del riesgo fue descartada.

Las fichas de aceptación del riesgo se adjuntan en el ANEXO 7.

## 8. Validación del transporte

### 8.1. Medios de transporte

Los posibles medios de transporte para las mercancías enviadas entre Alicante y Casablanca son cuatro y sus características son las siguientes:

<b>Avión de pasajeros</b>	
Características	El producto viaja en camión hasta el aeropuerto de Madrid, desde donde salen con mucha frecuencia aviones con destino a Casablanca. El flujo del producto es el siguiente: Almacén de salida → Camión → Almacén del aeropuerto → Bodega del avión → Almacén del aeropuerto destino → Camión → Almacén de destino
Inconvenientes	Sólo se pueden enviar pedidos pequeños, ya que envíos con muchos palés suponen mucho tiempo de espera hasta que se encuentra un avión en el que quepa todo. Supone muchos cambios de lugar de la mercancía en los que el producto puede quedar a la intemperie, expuesto a condiciones climáticas perjudiciales para el producto y se incrementan las posibilidades de error en la manipulación.
Precio	2.000 € (6 palés)

<b>Avión de mercancías</b>	
Características	Para los productos que se envían desde Alicante, el producto viaja en camión hasta el aeropuerto de Madrid, desde donde se envía la mercancía por avión a Bruselas y desde allí en otro avión, a Casablanca. Es la opción más rápida. El flujo del producto es el siguiente: Almacén de salida → Camión → Almacén del aeropuerto de Madrid → Camión TIR → Almacén del aeropuerto de Bruselas → Bodega del avión → Almacén del aeropuerto de Casablanca → Camión → Almacén de destino
Inconvenientes	Comparado con el caso anterior, supone más cambios de lugar de la mercancía en los que el producto puede quedar a la intemperie, expuesto a condiciones climáticas perjudiciales para el producto y se

	incrementan las posibilidades de error en la manipulación.
Precio	2.000 € (6 palés)

<b>Camión y contáiner en barco</b>	
Características	<p>El producto va en camión hasta el puerto de Algeciras, donde se coloca en un contáiner que posteriormente será ubicado en un barco para cruzar hacia Marruecos.</p> <p>El flujo del producto es el siguiente:                      Almacén de salida → Camión → Almacén del puerto → Contáiner → Almacén del puerto destino → Camión → Almacén de destino</p>
Inconvenientes	<p>Sólo para envíos muy grandes ya que hay que llenar el contáiner o compartirlo con otro cargamento, lo que retrasaría mucho el viaje.</p> <p>Supone muchos cambios de lugar de la mercancía en los que el producto puede quedar a la intemperie, expuesto a condiciones climáticas perjudiciales para el producto y se incrementan las posibilidades de error en la manipulación.</p>
Precio	1.100 – 1.300 € (contenedor completo) 625 € (6 palés en contenedor compartido)

<b>Camión con temperatura controlada</b>	
Características	<p>La mercancía se carga en la caja del camión, el cual tiene la temperatura interior controlada entre 15 y 25º C, y viaja por carretera y cruza el Estrecho de Gibraltar en un ferry.</p> <p>El flujo del producto es el siguiente:                      Almacén de salida → Camión → Almacén de destino</p>
Inconvenientes	<p>Para que sea económicamente viable, sólo se puede utilizar para envíos grandes, ya que el camión se llena en exclusiva con nuestro producto.</p>
Precio	2.700 € (camión completo, hasta 33 palés)

## 8.2. Homologación del transportista

Los cuestionarios de evaluación de los transportistas completados se adjuntan en el ANEXO 8.

## 8.3. Verificación de las condiciones de transporte

Se han realizado 15 envíos desde Centrum hacia Iberma y 4 en la dirección contraria. A continuación se muestra un resumen de los resultados; los registros de la verificación del estado de los envíos en la recepción, tanto en Centrum como en Iberma, se adjuntan en el ANEXO 9.

### Envíos de Iberma a Centrum:

#### Preparación del pedido:

- 4/4 de los envíos con el palé correctamente preparado
- 4/4 de los envíos con el palé correctamente retractilado

#### Caja del camión:

- 4/4 de los envíos con el camión limpio
- 4/4 de los envíos con el camión seco
- 4/4 de los envíos con los bultos correctamente colocados

#### Producto a su recepción:

- 4/4 de los envíos con los bultos cerrados
- 4/4 de los envíos con los bultos correctamente identificados
- 4/4 de los envíos con los bultos sin golpes ni roturas
- 4/4 de los envíos con los bultos limpios

### Envíos de Centrum a Iberma:

#### Preparación del pedido:

- 14/15 de los envíos con el palé correctamente preparado
- 14/15 de los envíos con el palé correctamente retractilado

#### Caja del camión:

- 14/15 de los envíos con el camión limpio
- 15/15 de los envíos con el camión seco

- 14/15 de los envíos con los bultos correctamente colocados

Producto a su recepción:

- 15/15 de los envíos con los bultos cerrados
- 15/15 de los envíos con los bultos correctamente identificados
- 14/15 de los envíos con los bultos sin golpes ni roturas
- 14/15 de los envíos con los bultos limpios

Uno de los pedidos llegó en un camión sucio, con los palés mal colocados y con 4 cartonajes perforados.

## 8.4. Control de la temperatura de envío

### 8.4.1. Instrumentos de control y registros de temperatura

Las sondas de temperatura utilizadas en el seguimiento del envío son de la marca IBUTTON, modelo 21G 2K-40/85°C, con los siguientes números de serie:

1E0000003518E221	F50000003538EC21
250000003521DA21	B00000035226E21
3D0000003535E321	01000000352B2F21
E100000035118821	0C00000035202321

Todas las sondas han sido calibradas por una empresa externa. Se adjuntan los últimos certificados de calibración en el ANEXO 10.

Durante los años 2013 y 2014 se han realizado un total de 19 envíos con monitorización de temperatura, 4 envíos desde Iberma hacia Centrum en camiones con temperatura controlada, y 15 envíos de producto desde Centrum hacia Iberma, sin control de temperatura en el transporte.

Después de realizar el mapeo de los palés, las sondas de temperatura fueron colocadas en una caja sin medicamentos, en el centro de la parte superior del palé. Estas cajas se identificaron en Centrum para su recogida y custodia a la recepción en Iberma, y eran devueltas de la misma manera en los envíos desde Iberma hacia Centrum.

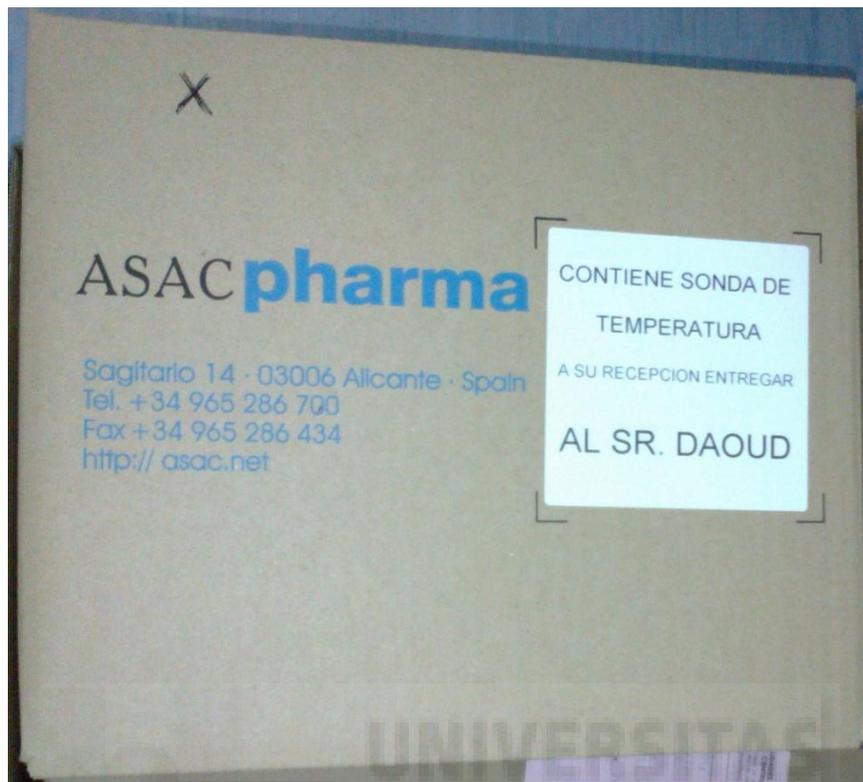


Ilustración 4. Caja con sonda para envío a Iberma

A continuación se muestra el registro gráfico de las temperaturas obtenidas en dichos envíos. Los registros de las sondas durante el transporte se muestran en el ANEXO 11, y las fichas completadas de Control de la Temperatura de Envío para el cálculo de la TCM se adjuntan en el ANEXO 12.

Envíos desde Centrum (Alicante - España) hacia Iberma (Casablanca - Marruecos)

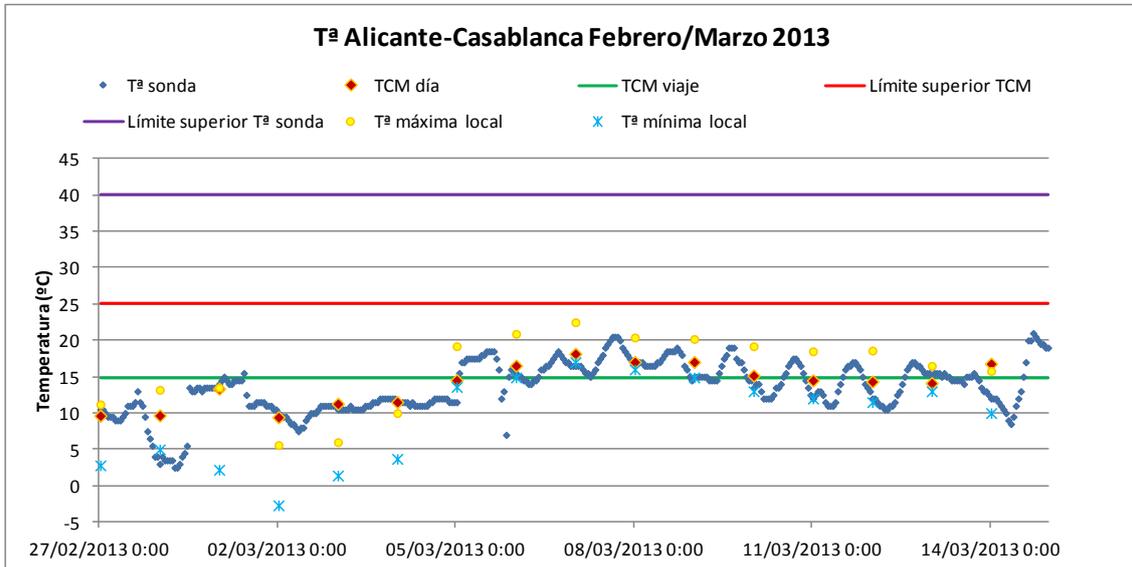


Gráfico 1. Envío 1 Alicante - Casablanca Febrero/Marzo 2013

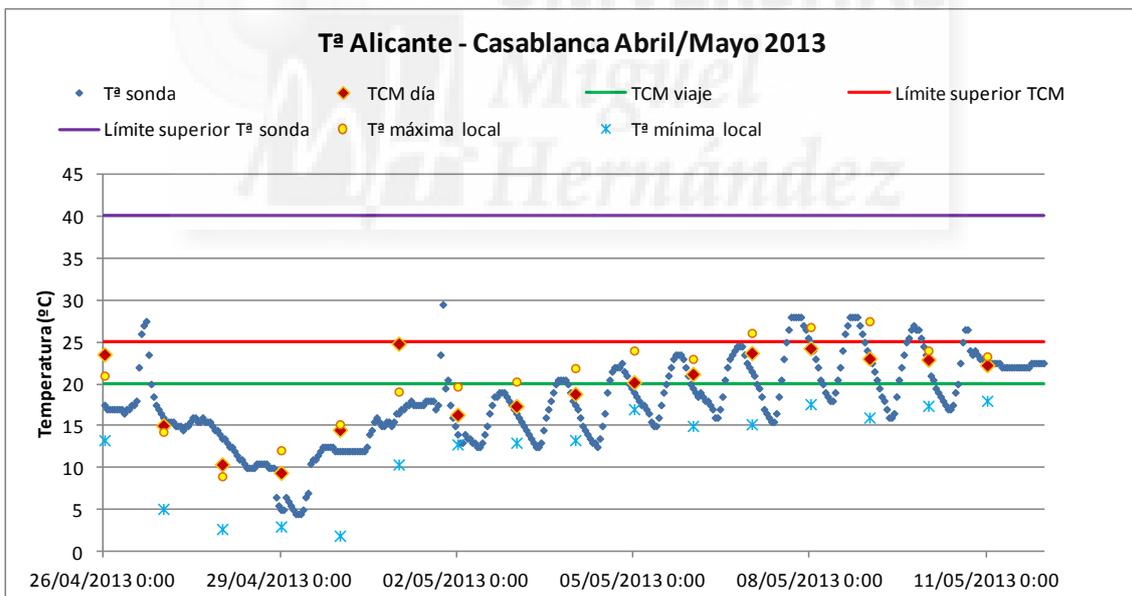


Gráfico 2. Envío 2 Alicante - Casablanca Abril/Mayo 2013

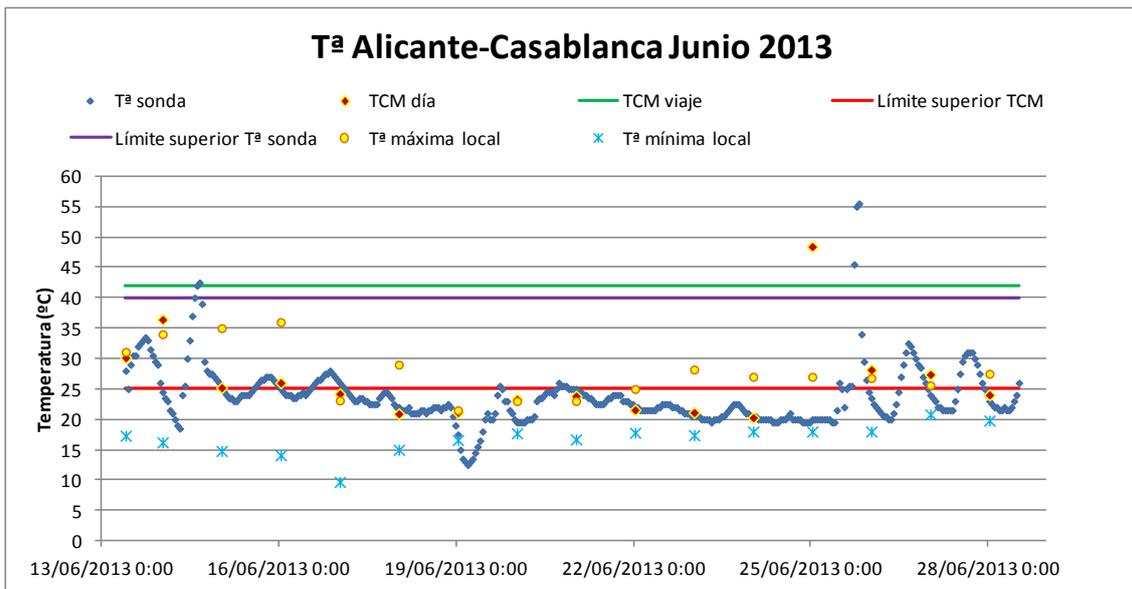


Gráfico 3. Envío 3 Alicante - Casablanca Junio 2013

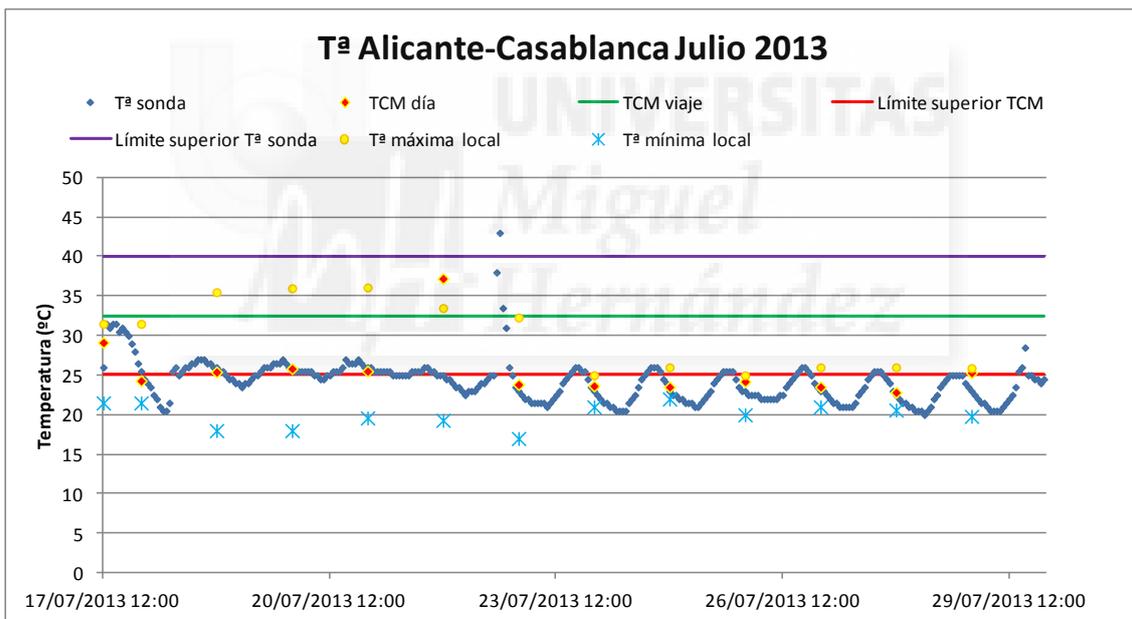


Gráfico 4. Envío 4 Alicante - Casablanca Julio 2013

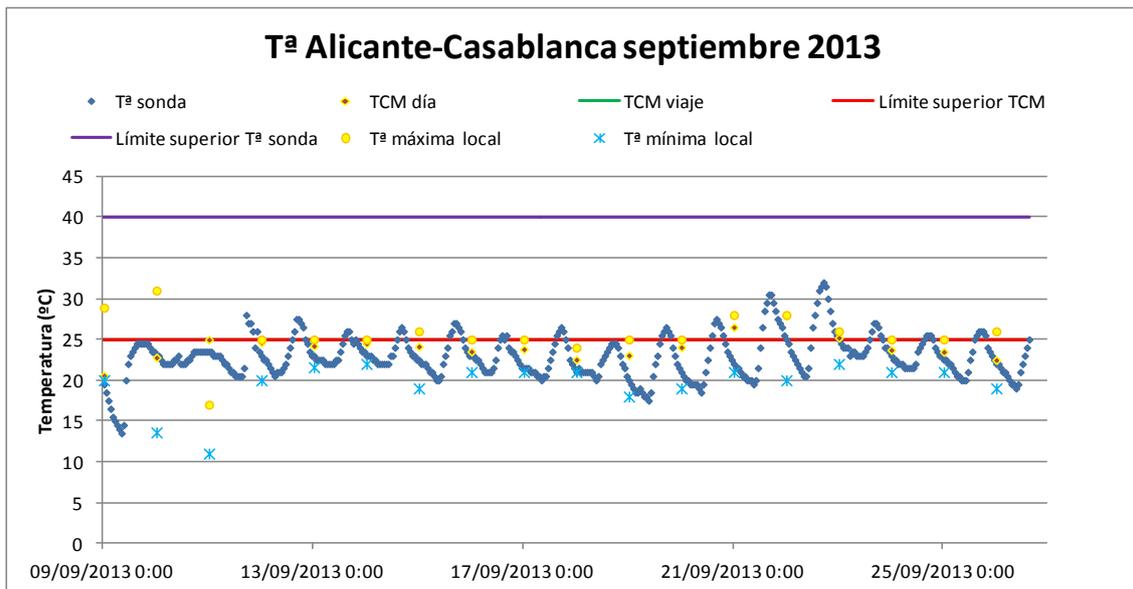


Gráfico 5. Envío 5 Alicante - Casablanca Septiembre 2013

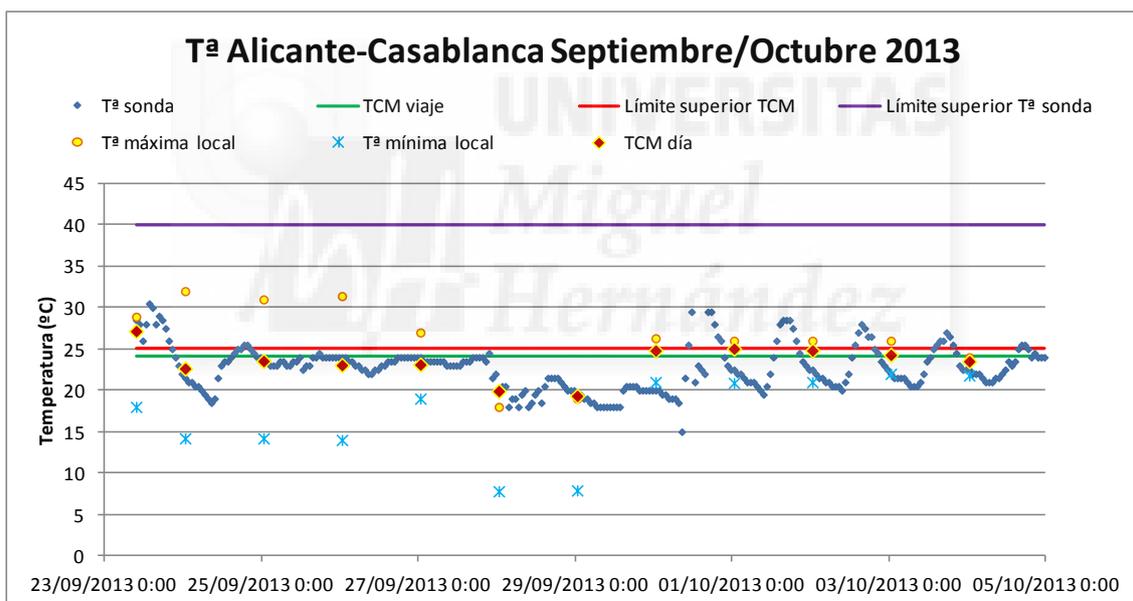


Gráfico 6. Envío 6 Alicante - Casablanca Septiembre/Octubre 2013

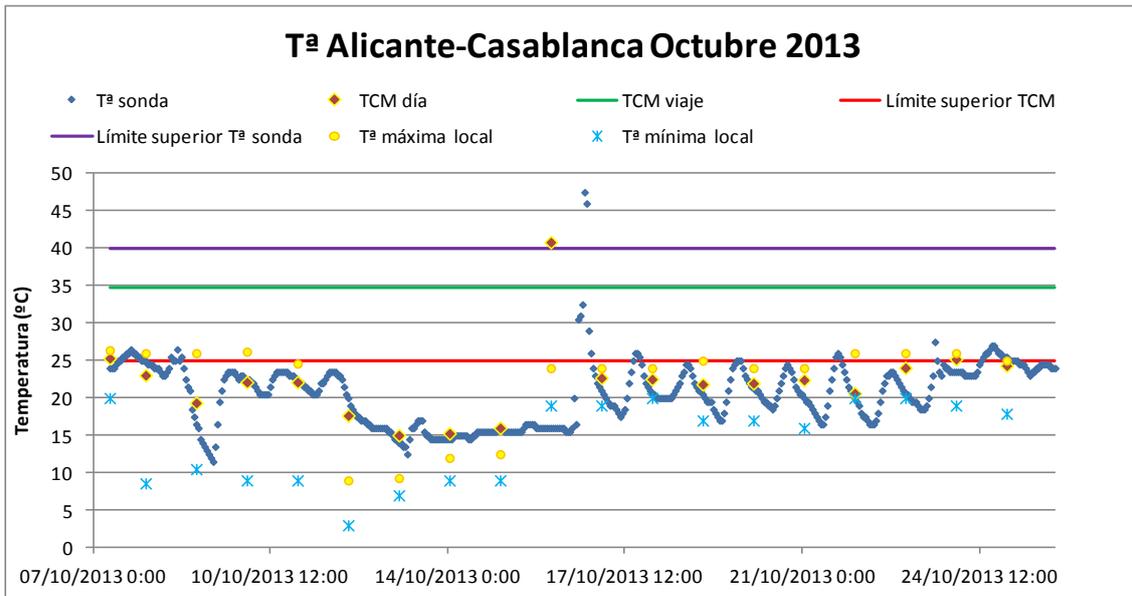


Gráfico 7. Envío 7 Alicante - Casablanca Octubre 2013

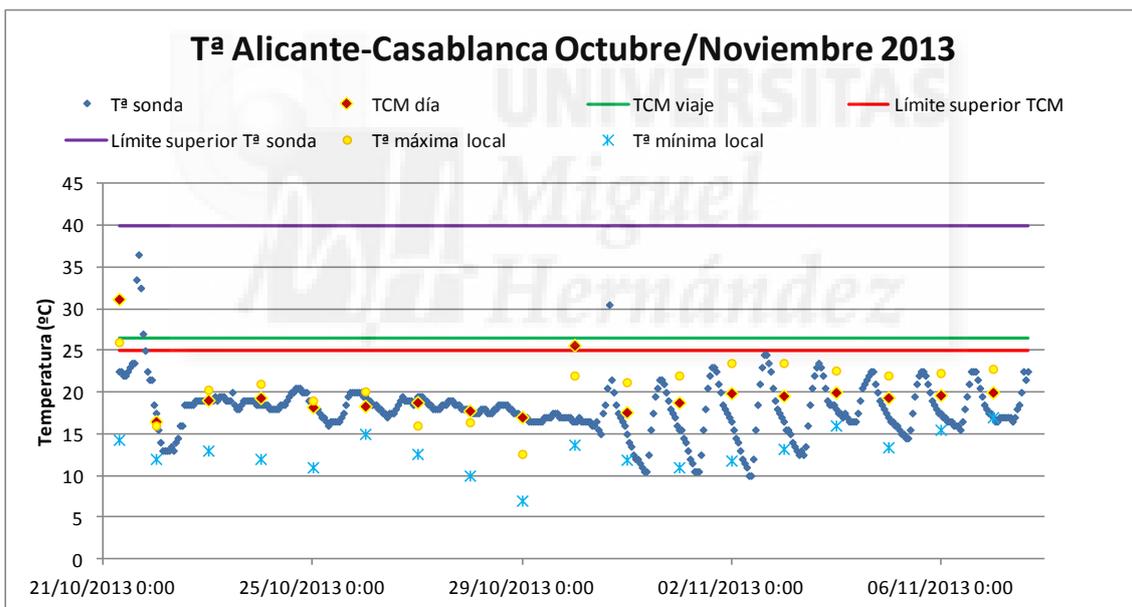


Gráfico 8. Envío 8 Alicante - Casablanca Octubre/Noviembre 2013

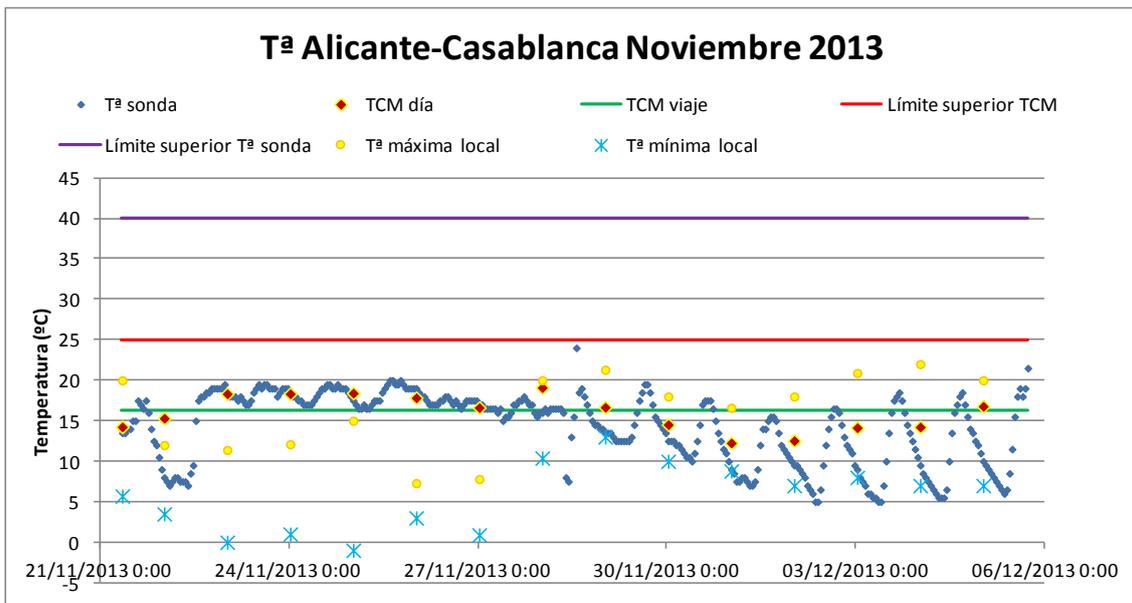


Gráfico 9. Envío 9 Alicante - Casablanca Noviembre 2013

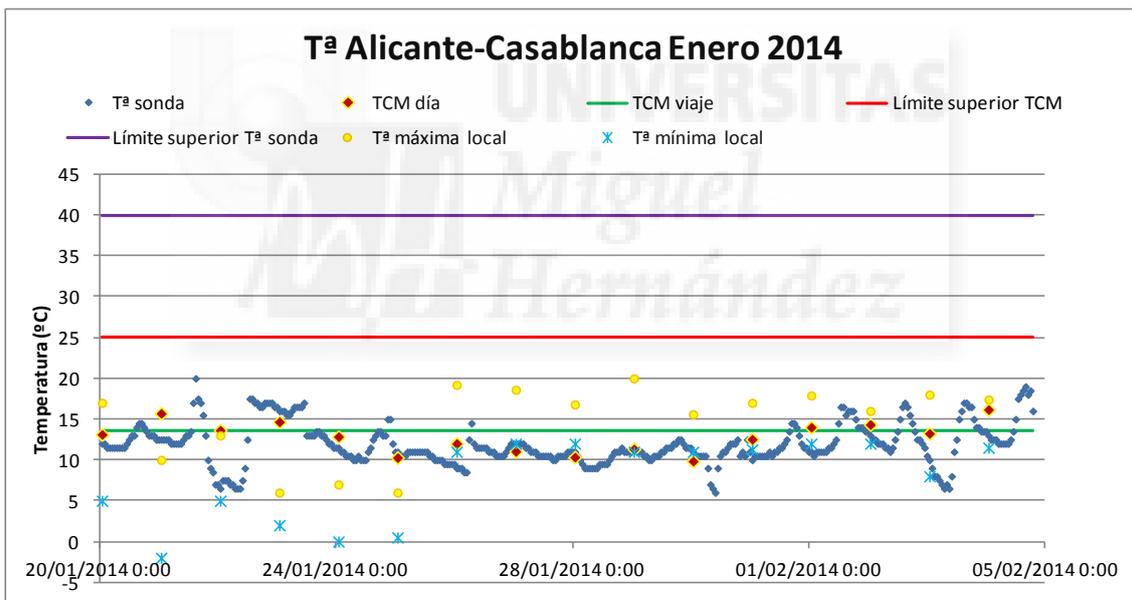


Gráfico 10. Envío 10 Alicante - Casablanca Enero 2014

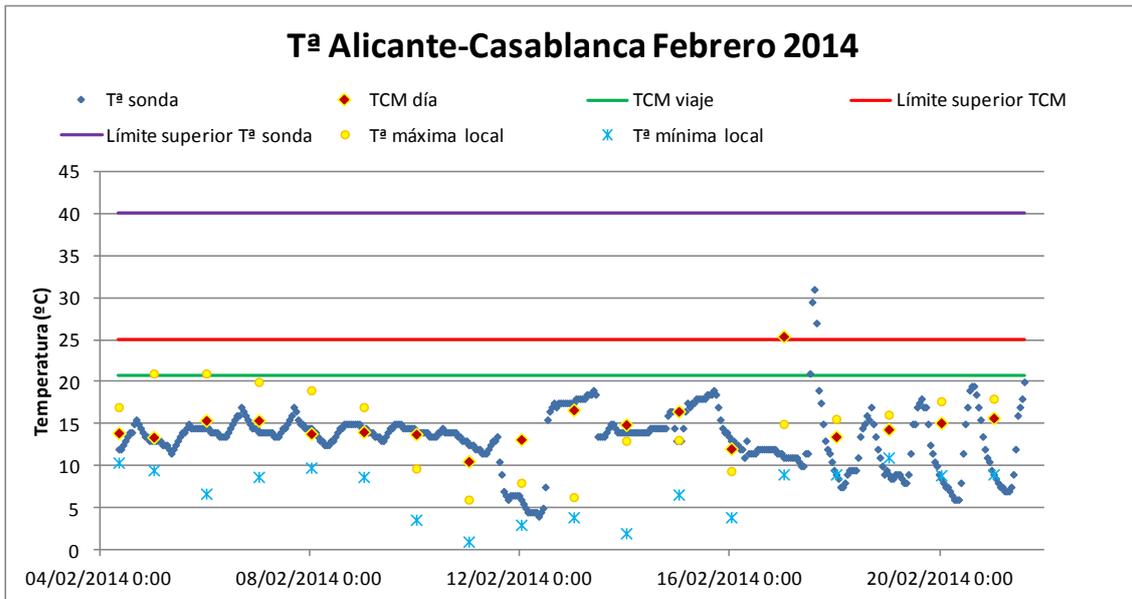


Gráfico 11. Envío 11 Alicante - Casablanca Febrero 2014

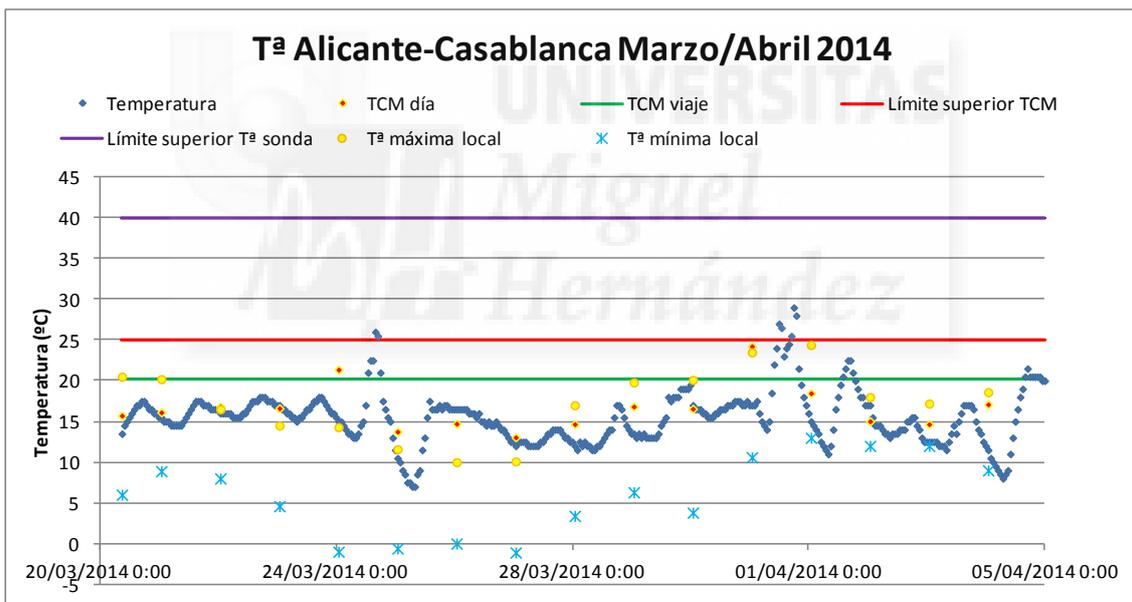


Gráfico 12. Envío 12 Alicante - Casablanca Marzo/Abril 2014

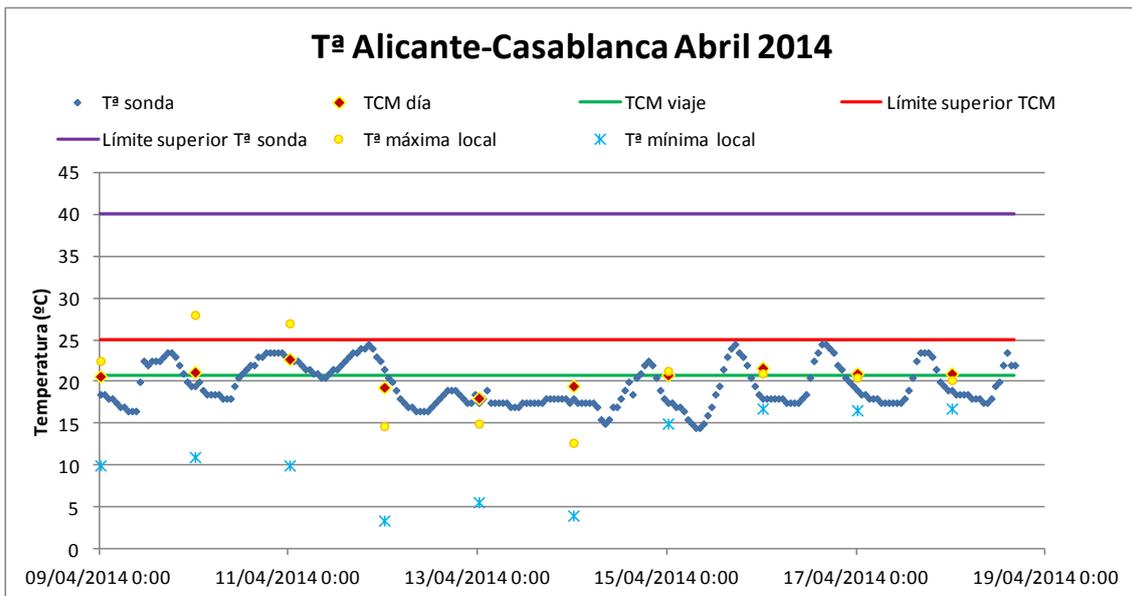


Gráfico 13. Envío 13 Alicante - Casablanca Abril 2014

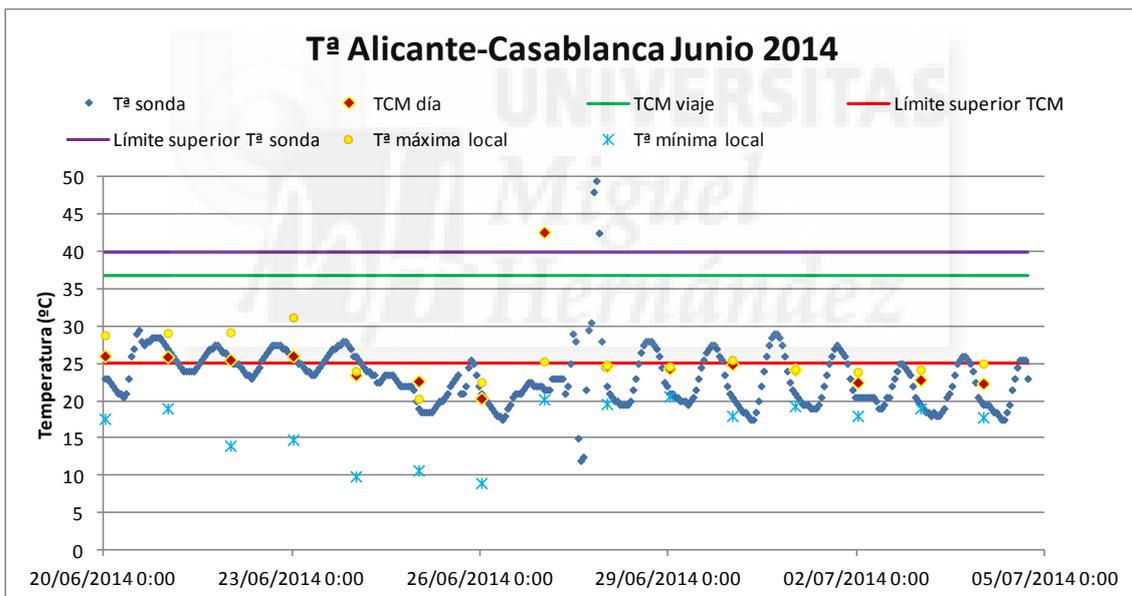


Gráfico 14. Envío 14 Alicante - Casablanca Junio 2014

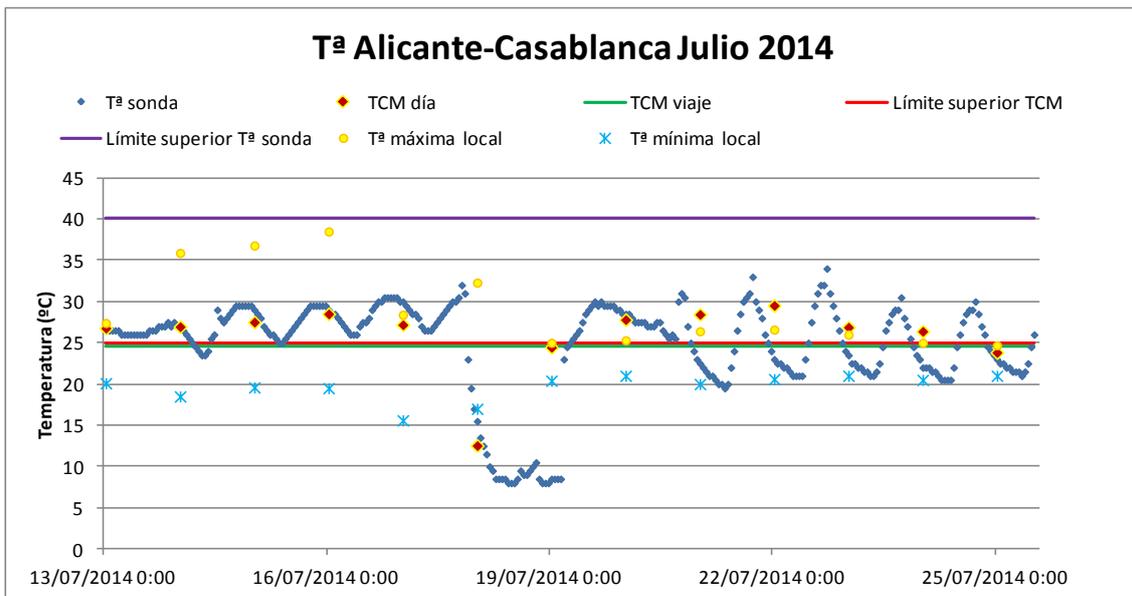


Gráfico 15. Envío 15 Alicante - Casablanca Julio 2014

*Envíos desde Iberma (Casablanca - Marruecos) hacia Centrum (Alicante - España)*

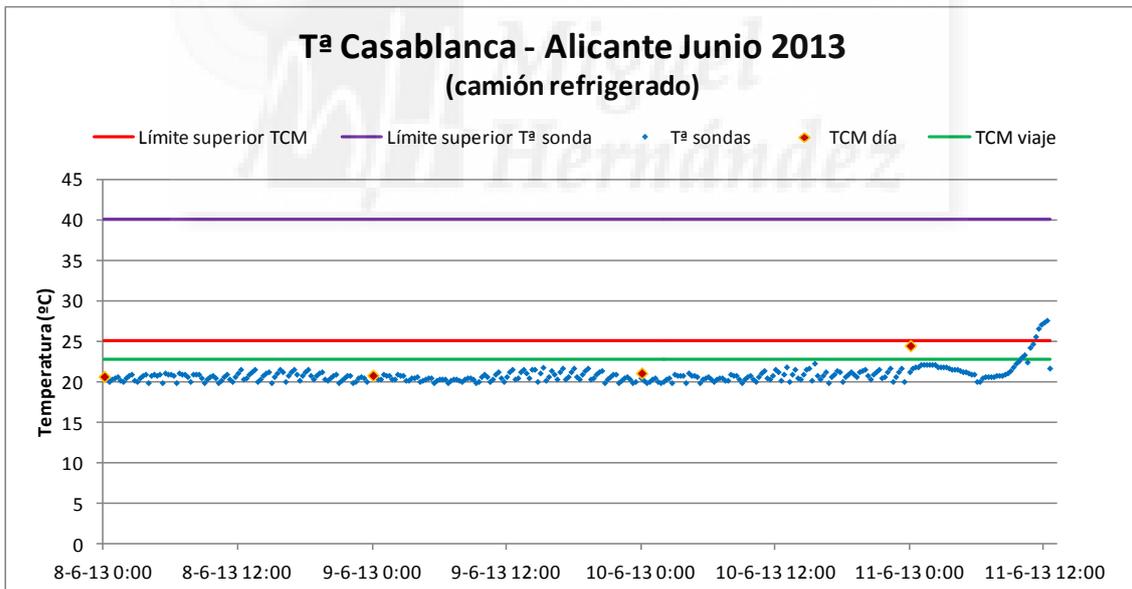


Gráfico 16. Envío 1 Casablanca - Alicante Junio 2013

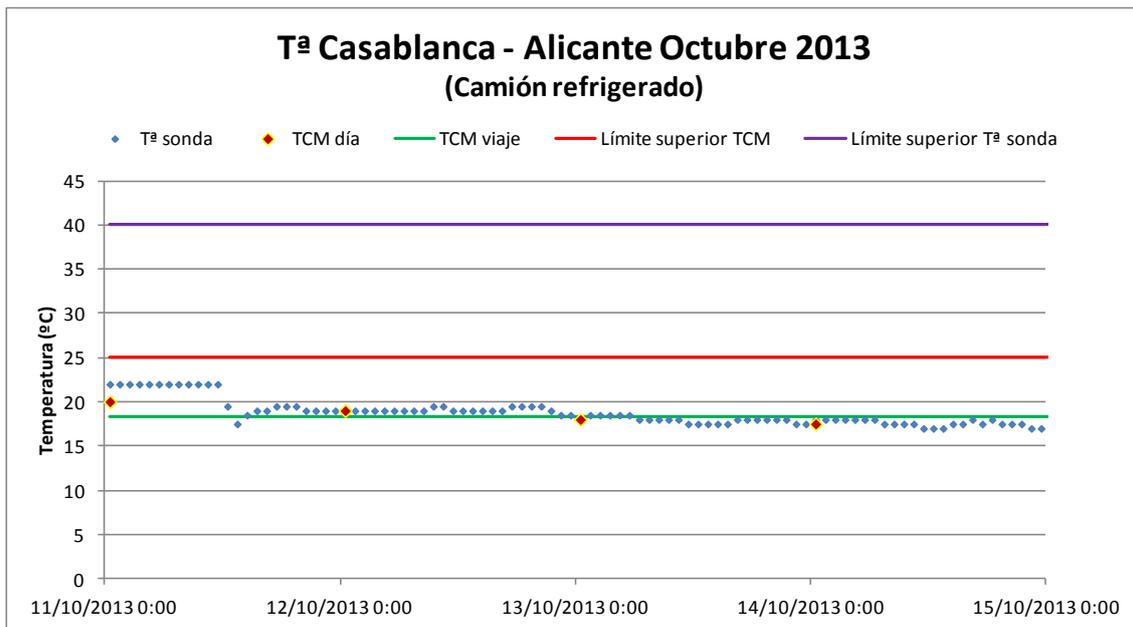


Gráfico 17. Envío 2 Casablanca - Alicante Octubre 2013

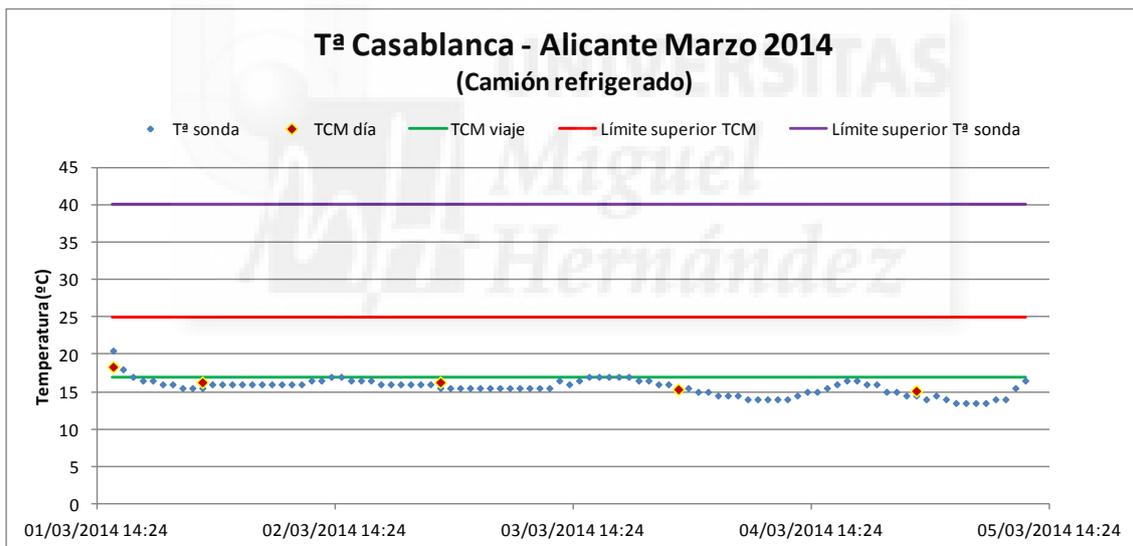


Gráfico 18. Envío 3 Casablanca - Alicante Marzo 2014

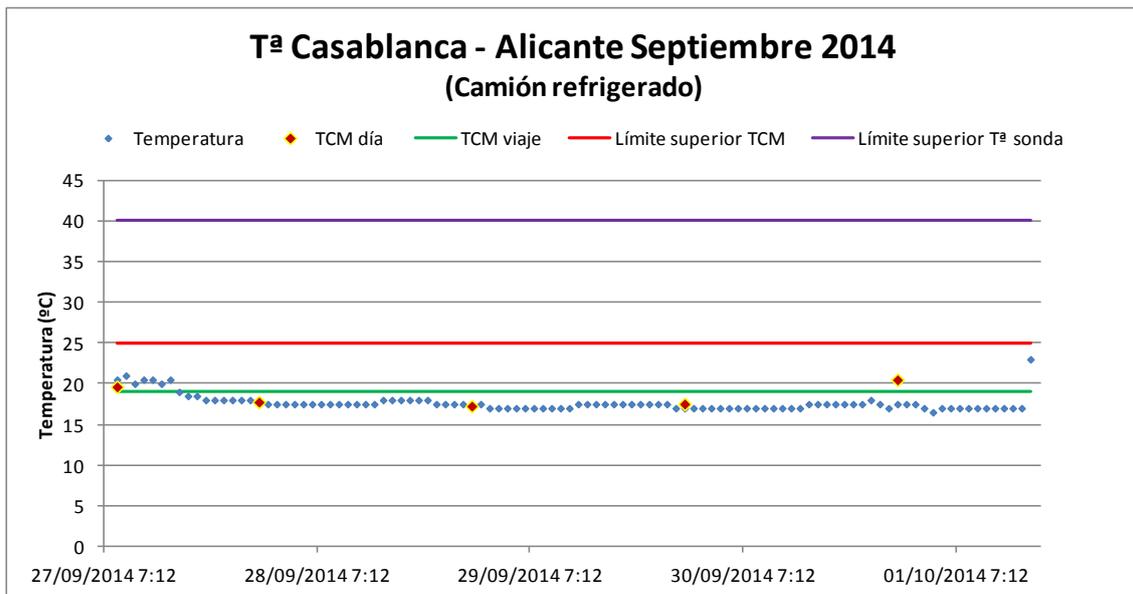


Gráfico 19. Envío 4 Casablanca - Alicante Septiembre 2014

#### 8.4.2. Mapeo de temperatura

Se colocaron 13 sondas en el palé distribuidas de la forma en la que se indica en el siguiente dibujo, y además se colocó una sonda adicional encima del palé, en la zona central, para registrar la temperatura en el exterior. Por otra parte, se han recogido los datos de temperatura máxima y mínima de este día de la Agencia Estatal de Meteorología (32).

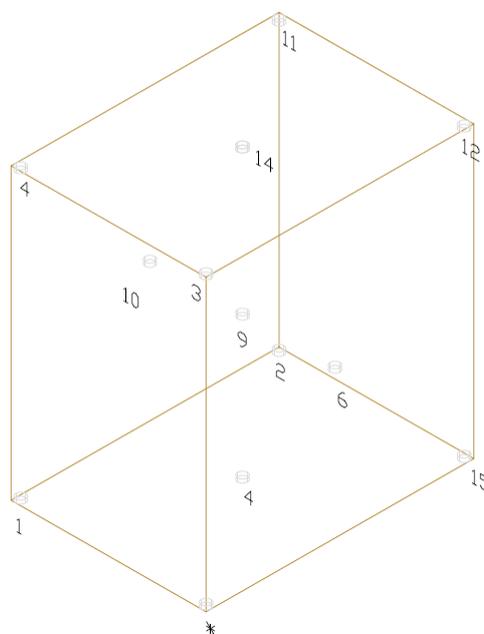


Ilustración 5. Distribución de las sondas en el palé

Las sondas de temperatura colocadas en los diferentes puntos del palé han registrado la siguiente evolución de temperatura a lo largo de 24 horas:

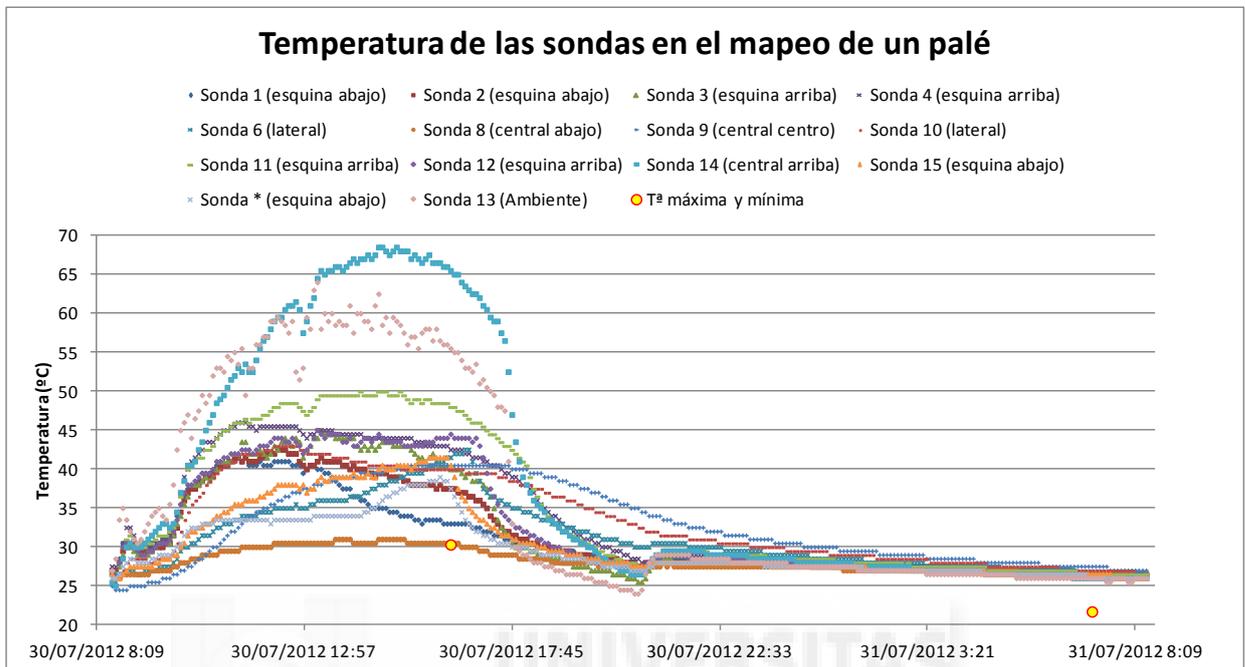


Gráfico 20. Temperatura de las sondas en el mapeo de un palé

Además, encontramos las siguientes diferencias entre la temperatura máxima y mínima en cada uno de los puntos de muestreo:

Tabla 13. Diferencia de temperatura en cada punto de mapeo

	Máxima	Mínima	Diferencia T <sup>a</sup>
Sonda 1 (esquina abajo)	41,5	26	15,5
Sonda 2 (esquina abajo)	42,5	26,5	16
Sonda 3 (esquina arriba)	45	25,5	19,5
Sonda 4 (esquina arriba)	46	26	20
Sonda 6 (lateral)	42,5	25,5	17
Sonda 8 (central abajo)	31	26	5
Sonda 9 (central centro)	40,5	24,5	16
Sonda 10 (lateral)	43	25,5	17,5
Sonda 11 (esquina arriba)	50	26,5	23,5
Sonda 12 (esquina arriba)	45	26	19
Sonda 14 (central arriba)	68,5	25	43,5
Sonda 15 (esquina abajo)	41,5	26	15,5
Sonda * (esquina abajo)	39	26	13

Para el mapeo del palé se ha representado la distribución del calor en los palés de dos formas diferentes, una con la temperatura máxima alcanzada en cada punto, y otra con la Temperatura Cinética Media de cada punto de muestreo.

Temperatura máxima

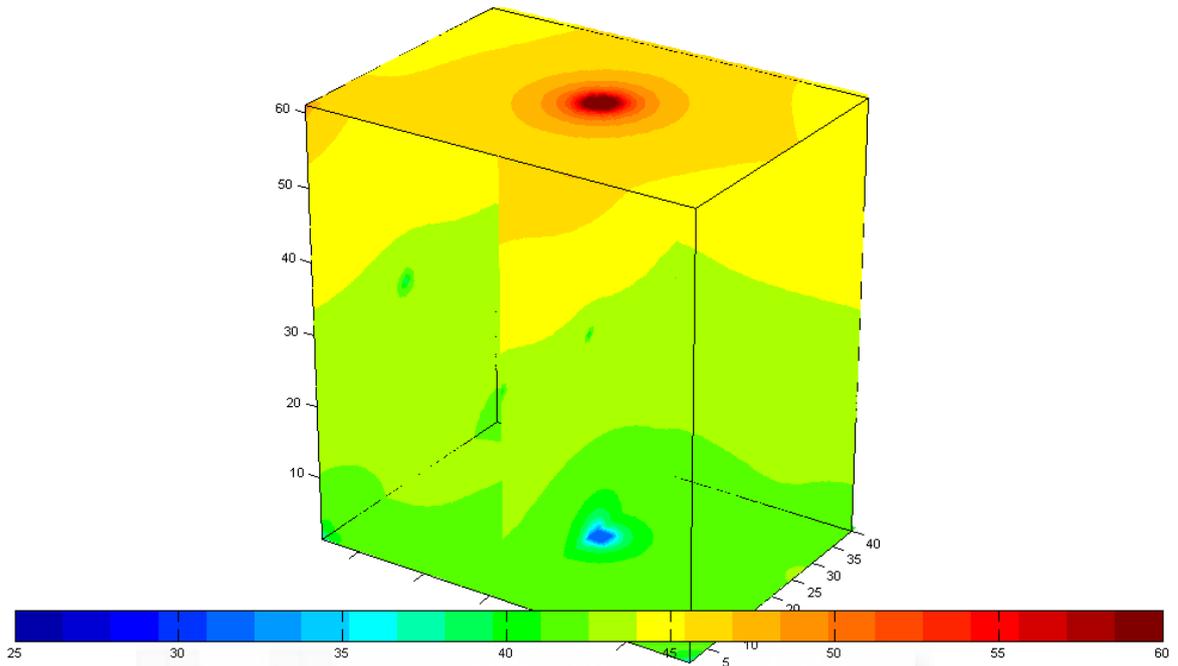


Ilustración 6. Tª máxima - Vista general

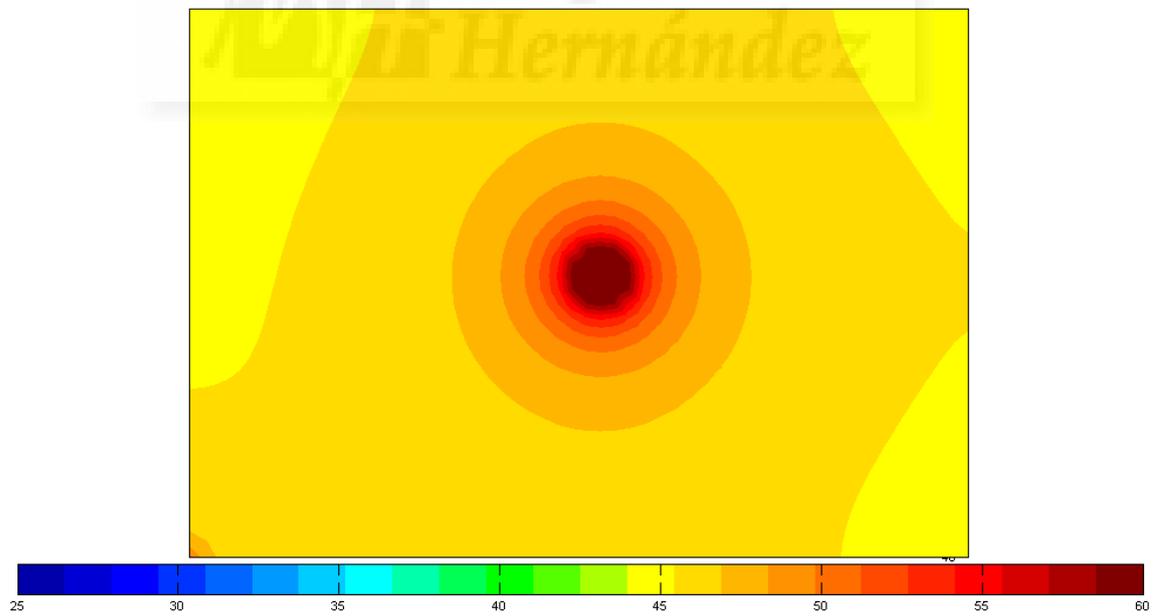


Ilustración 7. Tª máxima - Cara superior

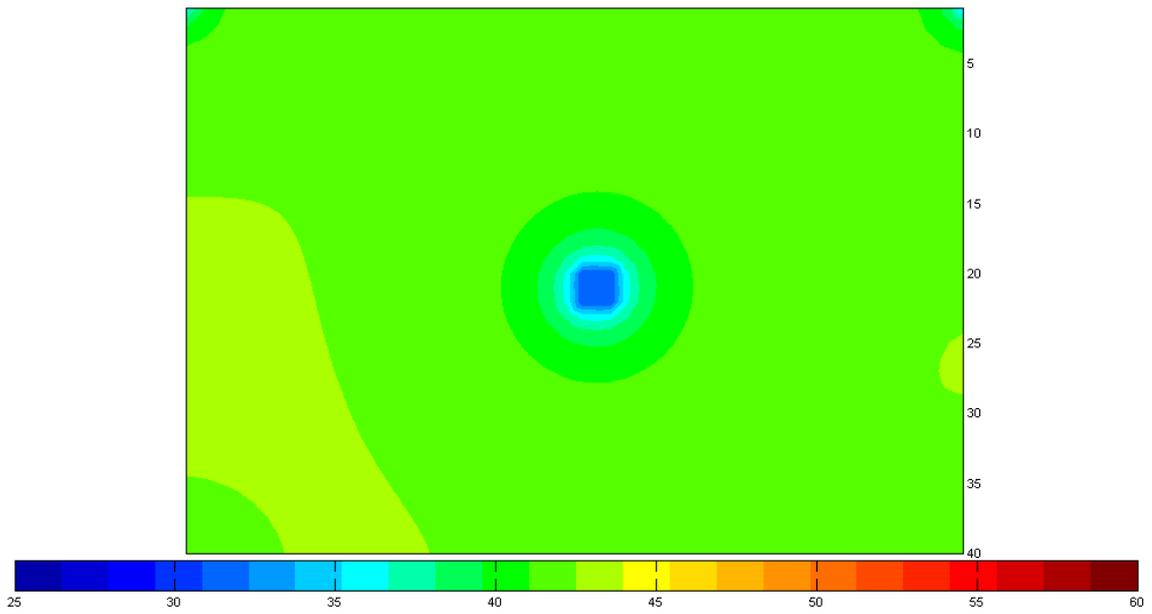


Ilustración 8. Tª máxima - Cara inferior

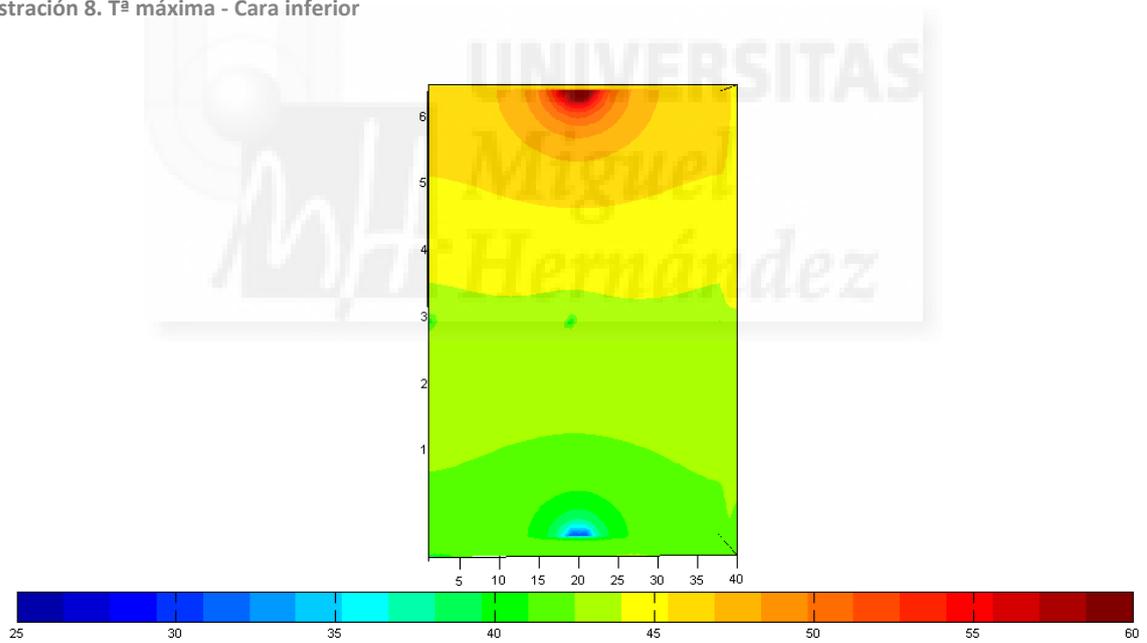


Ilustración 9. Tª máxima - Corte central vertical

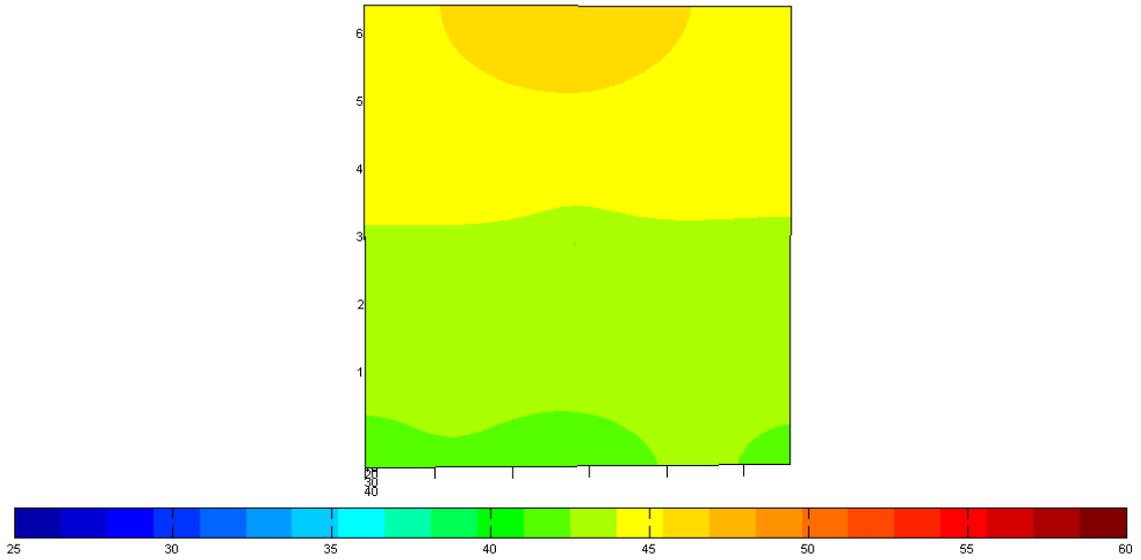


Ilustración 10.  $T^a$  máxima - Cara lateral

Temperatura Cinética Media

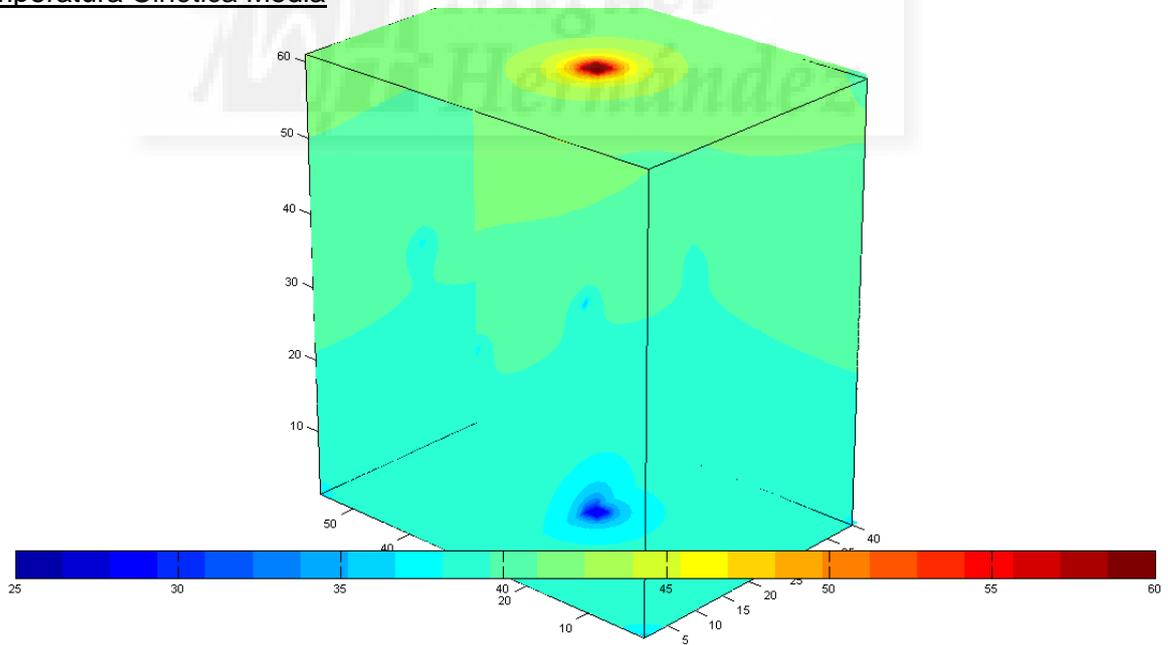


Ilustración 11. TCM - Vista general

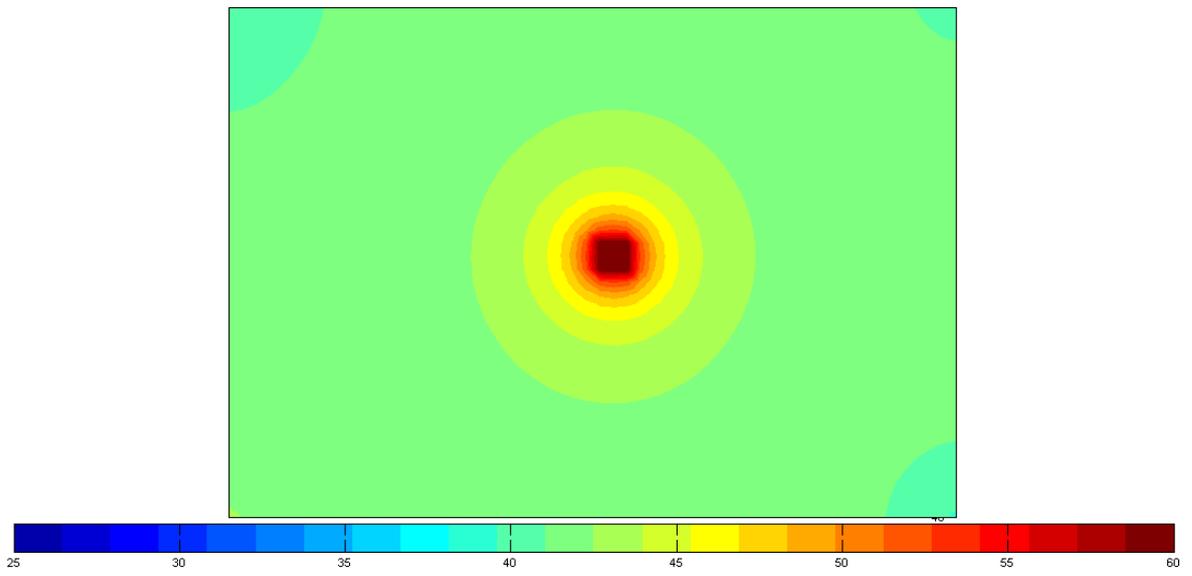


Ilustración 12. TCM - Cara superior

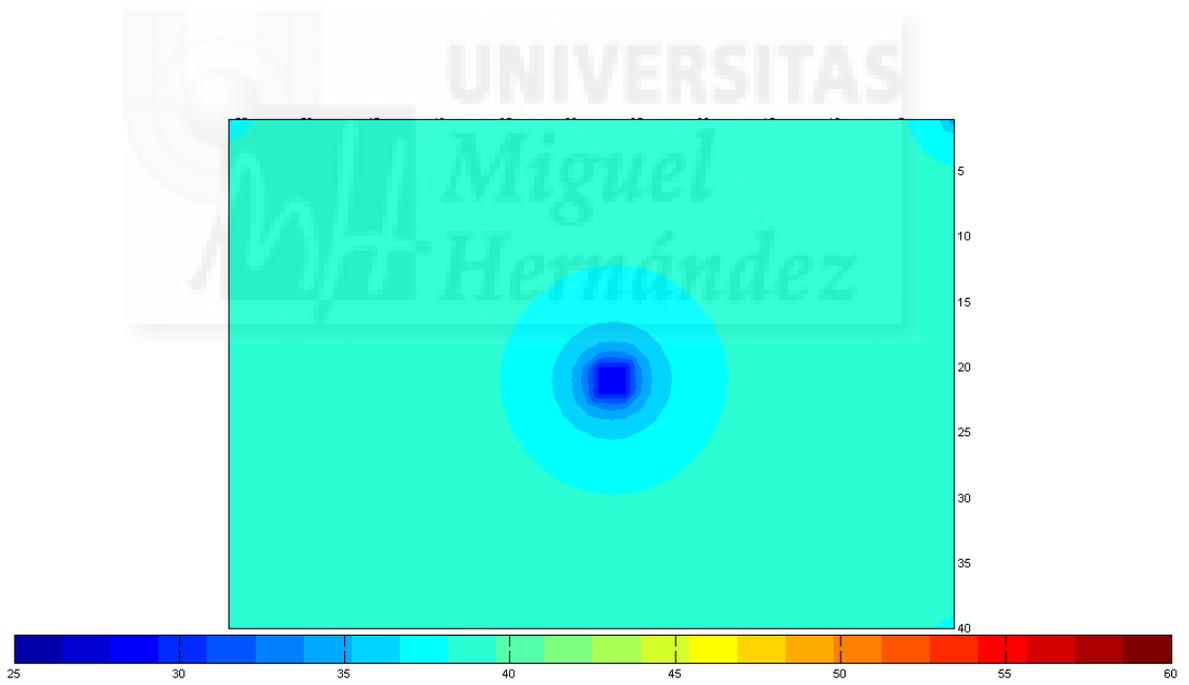


Ilustración 13. TCM - Cara inferior

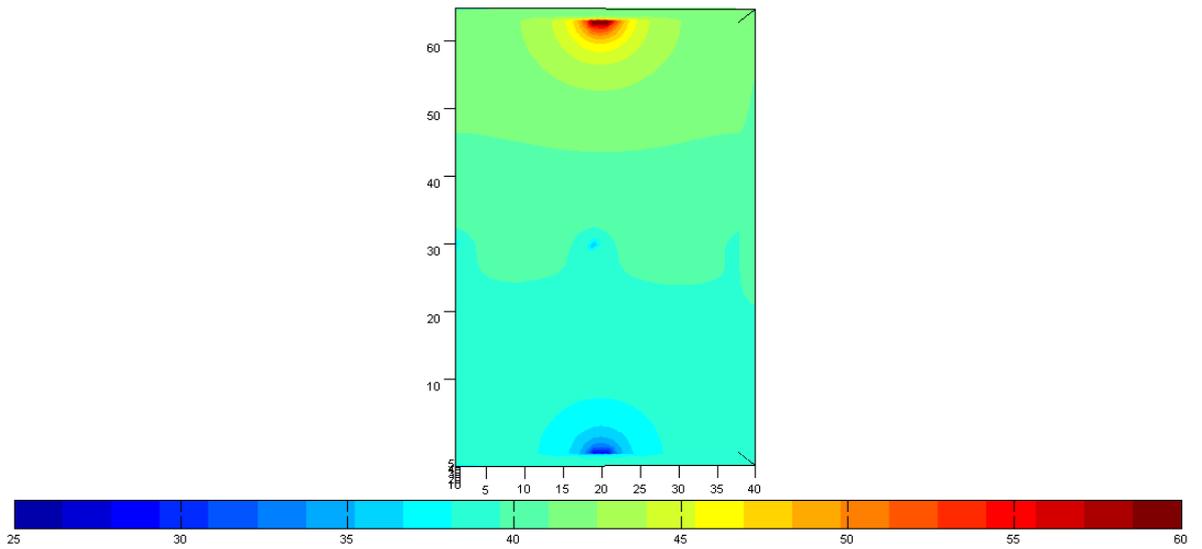


Ilustración 14. TCM - Corte central vertical

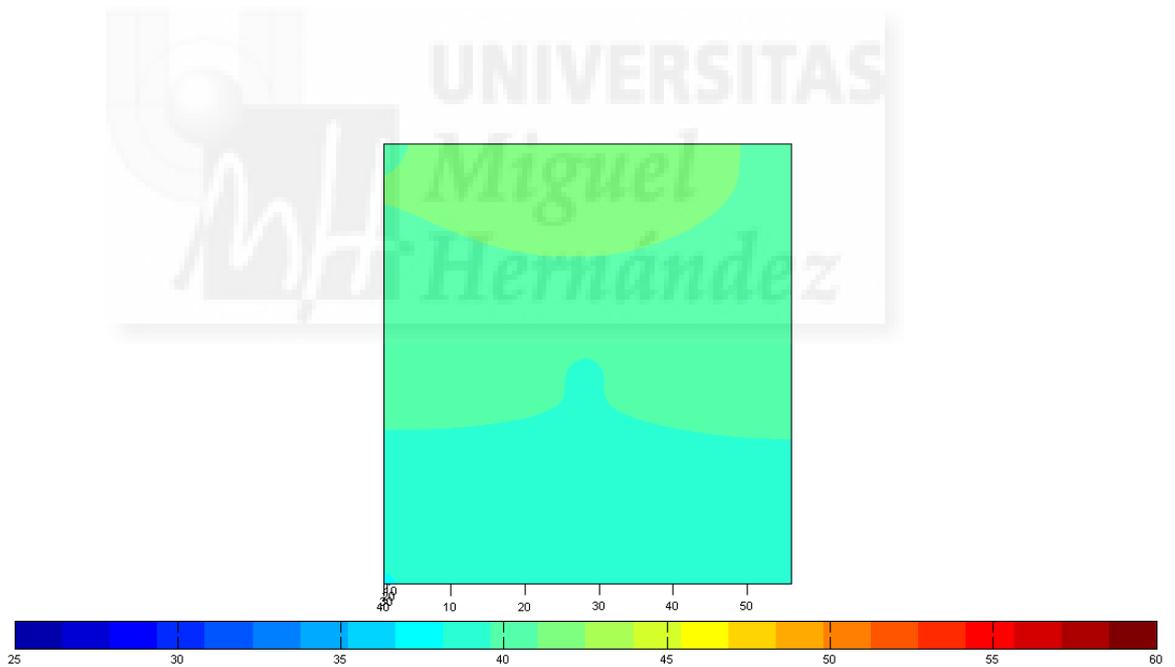


Ilustración 15. TCM - Cara lateral

Los datos de temperatura recogidos con las sondas para el mapeo del palé se recogen en el ANEXO 13.

### 8.4.3. Evaluación del efecto protector de los embalajes

Se prepararon tres cajas con diferentes protecciones para estudiar su impacto en la transmisión del calor a los productos.



Ilustración 16. Embalajes con protecciones frente a la transmisión de calor

La primera caja está protegida con un recubrimiento de Plástico-Aluminio con burbujas; la segunda caja está envuelta con una sola capa de papel blanco y la última caja no lleva ninguna protección en su embalaje.

#### Estudio de convección

A continuación se representan gráficamente los resultados del estudio de transmisión de calor mediante convección; los resultados numéricos se muestran en el ANEXO 14. Las cajas 1 y 3 fueron introducidas en una estufa a 45°C durante 10 horas.

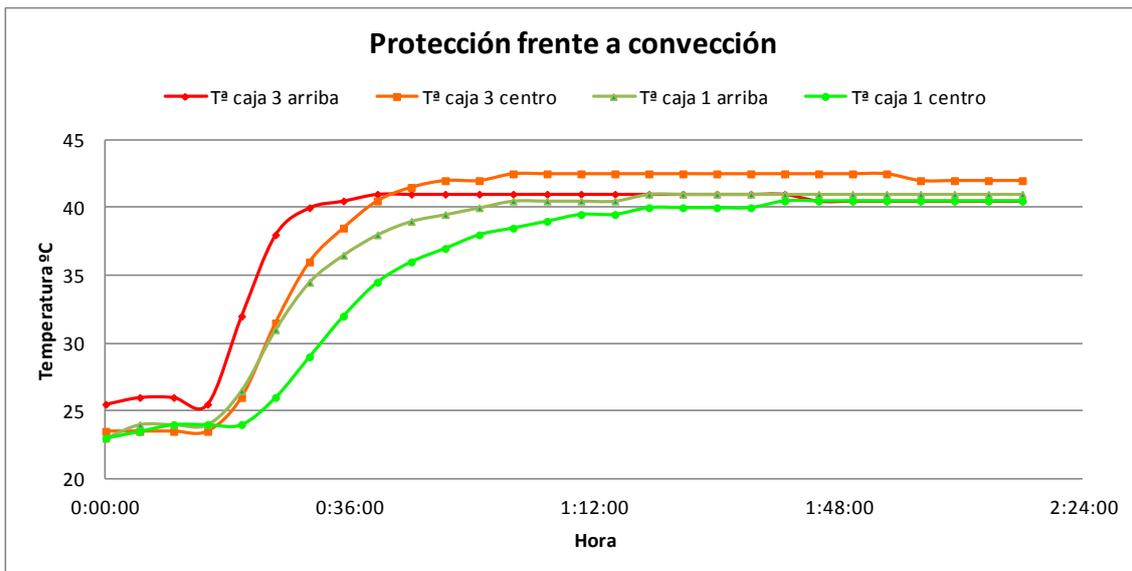


Gráfico 21. Estudio de protección del embalaje frente a la convección

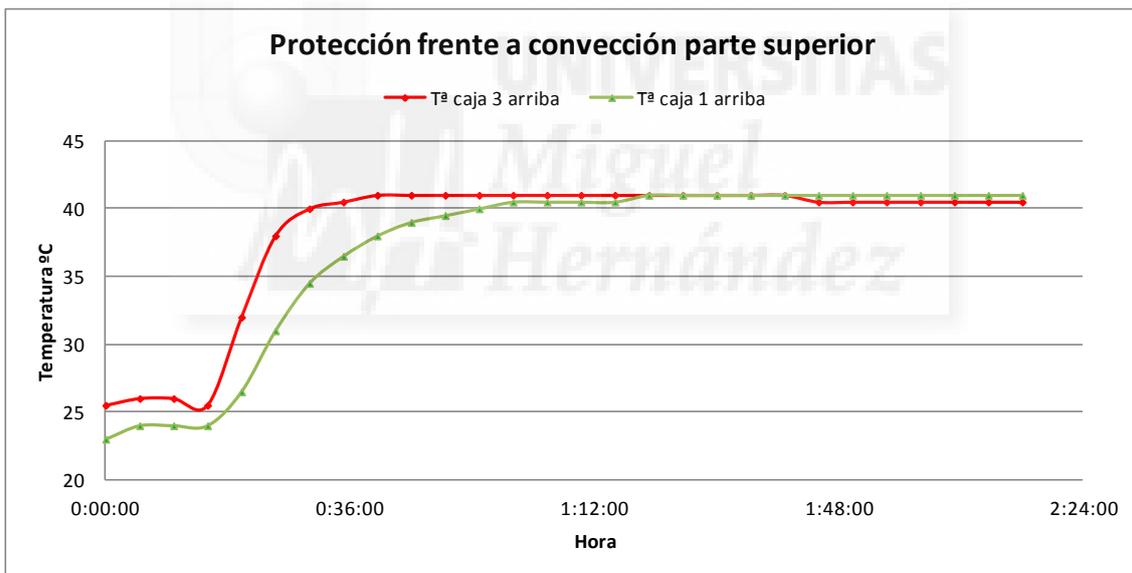


Gráfico 22. Estudio de protección del embalaje frente a convección - Sondas parte superior

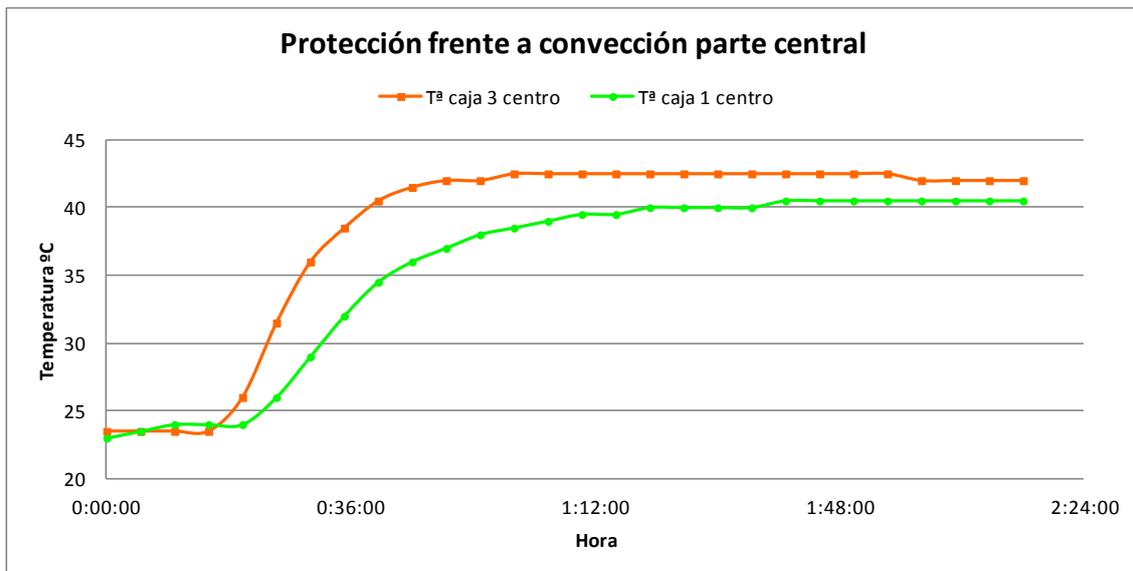


Gráfico 23. Estudio de protección del embalaje frente a convección - Sondas parte central

### Estudio de radiación

A continuación se representan gráficamente los resultados del estudio de transmisión de calor mediante radiación; los resultados numéricos se muestran en el ANEXO 15. Las cajas 1, 2 y 3 fueron expuestas a la luz del Sol durante cinco horas y media.

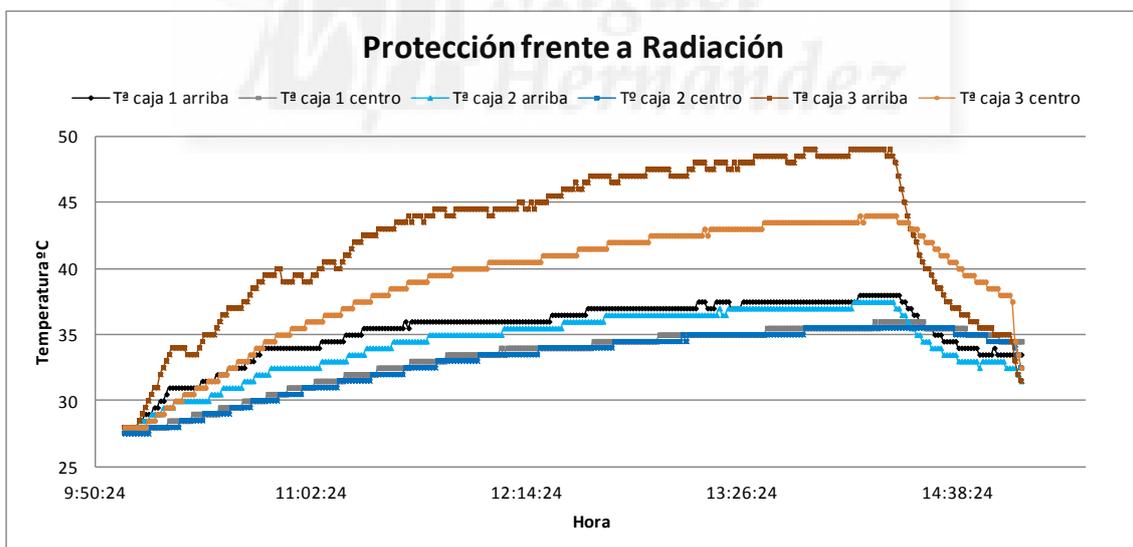


Gráfico 24. Estudio de protección del embalaje frente a radiación

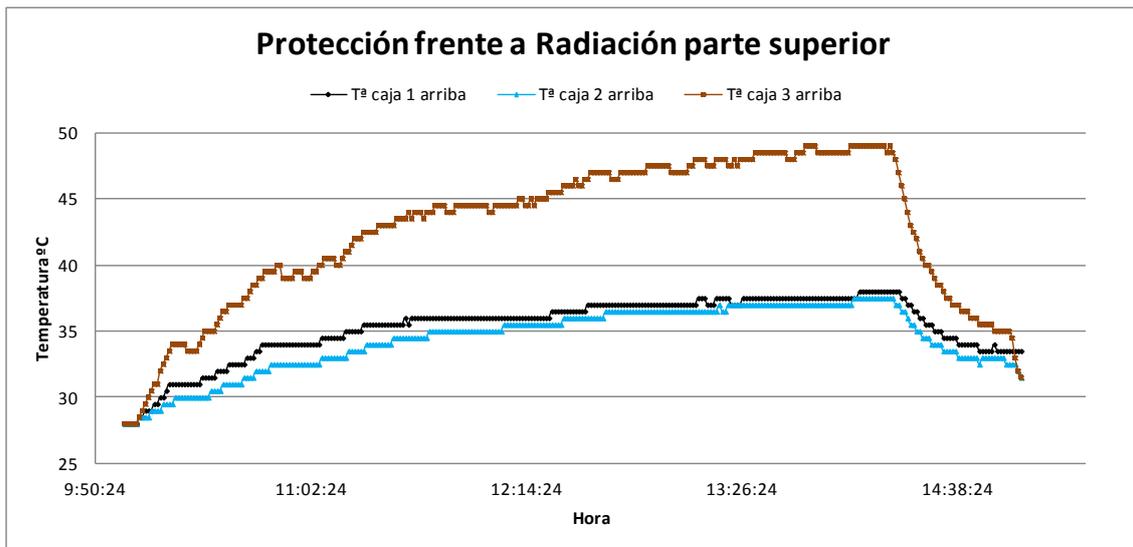


Gráfico 25. Estudio de protección del embalaje frente a radiación - Sondas parte superior

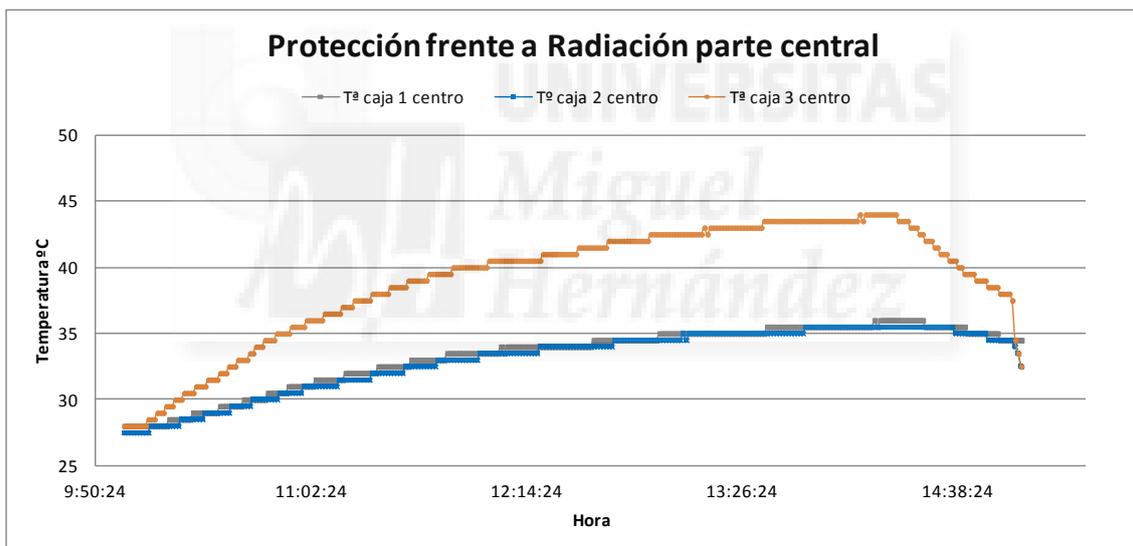


Gráfico 26. Estudio de protección del embalaje frente a radiación - Sondas parte central

## 8.5. Informe Técnico de Validación y Certificado de Validación

Los Informes Técnicos de Validación y los Certificados de Validación del transporte de medicamentos entre Alicante y Casablanca, y entre Casablanca y Alicante, se adjuntan en el ANEXO 16.

## **8.6. Actuación en caso de obtener un resultado no conforme en el transporte**

### **8.6.1. Tratamiento de las desviaciones e implantación de acciones correctivas y/o preventivas**

Los informes de desviaciones generados, con la propuesta de acciones correctivas y preventivas, se adjuntan en el ANEXO 17.



## **QUINTA PARTE: DISCUSIÓN**



## 9. Gestión de Riesgos para la Calidad en el transporte de medicamentos

Mediante el Diagrama de Causa y Efecto, primer estudio realizado para la Gestión de Riesgos para la Calidad en el transporte de medicamentos, se identificaron una gran variedad de posibles riesgos pero sin llegar a valorar su importancia en el proceso.

Realizar este estudio sirvió para poder desglosar los riesgos según su procedencia para más adelante poder analizarlos en detalle en el Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad, en el que el transporte de medicamentos se dividió por tipo de medicamento.

Al realizar el AMFEC observamos cómo el transporte puede afectar a los medicamentos de diferente manera según su forma farmacéutica, principalmente por la influencia de la temperatura. Los medicamentos más sensibles a la temperatura son las cremas y los supositorios por la inestabilidad de la forma farmacéutica, ya que se puede romper la emulsión en una crema o fundirse un supositorio; seguidos de las cápsulas por la fragilidad de la gelatina de la cápsula ya que puede volverse quebradiza con los cambios de temperatura.

Relacionado con ello, en el AMFEC observamos que un 58% de los riesgos identificados son debidos a la temperatura, de los que un 85% son producidos por la exposición de los medicamentos a temperaturas superiores a las de conservación.

Este dato nos muestra la importancia que tiene el mantenimiento de la temperatura por debajo de los límites establecidos durante el transporte de medicamentos.

Por otra parte, pese a la aparición del enfriamiento como una causa posible de riesgos, no se ha considerado importante puesto que por el clima de España y Marruecos es muy difícil que las bajas temperaturas lleguen a afectar a la calidad de los medicamentos.

La contaminación del producto por el ambiente o la contaminación cruzada son otras dos causas que generan un alto número de riesgos (un 12% del total). Una vez aseguramos que los bultos están bien cerrados y que no se transportan junto a otros que puedan afectar a su calidad, es en el cambio de medio de transporte y en los almacenes intermedios donde se puede producir dicha contaminación, ya sea por

suciedad del almacén, por mezcla con otros productos o contaminación cruzada por apertura de los bultos en las aduanas.

Por otra parte, este trasiego de la mercancía entre medios de transporte y almacenes expone al producto a la posibilidad de roturas por mala manipulación o a la exposición de los medicamentos a las inclemencias del tiempo (como calor o humedad) por dejar los bultos, durante más tiempo del estrictamente necesario, al aire libre.

La detección de estos riesgos nos muestra la importancia de buscar una forma de transportar los medicamentos en la que se minimice el movimiento de los bultos entre vehículos y almacenes intermedios.

Aunque la humedad excesiva puede afectar a la calidad de los medicamentos, al viajar los bultos completamente envueltos con una capa de plástico y estar los medicamentos en su acondicionamiento primario, al que se le hacen estudios de estanqueidad, no se ha considerado la humedad como un factor que genere riesgos importantes.

Por todo ello, las medidas de reducción del riesgo más importantes que hay que tomar son las que van encaminadas a la protección de los medicamentos frente al calor y a la minimización del número de cambios de ubicación de los bultos a realizar durante el transporte.

## **10. Validación del transporte**

### **10.1. Medios de transporte**

Como se ha visto en los párrafos anteriores, el medio de transporte de los medicamentos puede tener una gran influencia en su calidad final.

En la exposición de los distintos tipos de medios de transporte se ha visto que todos tienen una serie de ventajas que los pueden hacer atractivos a la hora de la planificación logística y esto es lo que hemos de equilibrar con el mantenimiento de la calidad de los medicamentos.

El transporte mediante avión, que es el utilizado actualmente para los envíos desde Centrum hacia Iberma, es el de mayor coste por palé, no tiene control de la temperatura del envío y además implica muchos cambios de ubicación de los bultos durante el transporte. Se utiliza ya que el envío es puntualmente más barato por ser de

pocos palés (por lo que no compensa fletar un camión con control de temperatura) y es de rápida planificación y envío, ya que, aunque el viaje llegue a durar de 10 a 15 días por las distintas escalas, se puede realizar de inmediato por la alta frecuencia de los vuelos.

Este medio de transporte no es el más indicado para el mantenimiento de la calidad de los medicamentos por lo que se recomienda a Iberma realizar la planificación de los pedidos con mayor antelación, de forma que se puedan agrupar varios envíos y así cambiar el medio de transporte.

La mejor forma de envío de medicamentos es mediante un camión con control de temperatura, ya que, a pesar de ser algo más caro que el envío en barco (2.700€ en camión con control de temperatura frente a 2.000€ en barco), se elimina el paso de la mercancía por almacenes intermedios y además se puede realizar el control de la temperatura durante todo el viaje.

### **10.2. Homologación del transportista**

El transportista empleado cumple con los requisitos de calidad exigidos, como se puede ver en las respuestas al cuestionario de calidad que les había sido remitido.

Al no realizarse la inspección de sus instalaciones, se realizó la verificación de que los envíos llegaban a su destino con la calidad deseada como se verá en el apartado siguiente.

### **10.3. Verificación de las condiciones de transporte**

Como se puede observar en los registros de verificación de las condiciones de transporte, todos los envíos de Casablanca a Alicante, y 14 de los 15 envíos de Alicante a Casablanca, han llegado adecuadamente, con el pedido correctamente preparado y retractilado; con los camiones limpios, secos y con los bultos bien colocados; y con todos los bultos cerrados, limpios, bien identificados y sin golpes o roturas.

Un envío de Centrum a Iberma fue recibido en un camión sucio y con golpes y roturas en algunas cajas. Este hecho fue tratado como una desviación del proceso de transporte, realizándose su correspondiente investigación, dando como resultado un error puntual por falta de formación de un nuevo conductor del camión, habiendo la

empresa formado a este empleado y modificado el procedimiento de formación de nuevos empleados.

Estos resultados junto a los cuestionarios de evaluación de los transportistas nos permiten dar el visto bueno a la homologación de los transportistas y de esta forma, permitir su uso ya que cumplen con los estándares de calidad necesarios para el transporte de medicamentos.

#### **10.4. Control de la temperatura del envío**

De forma previa a la colocación de sondas de temperatura en los palés enviados, se realizó un mapeo de un palé del mismo tamaño de los que son enviados entre Centrum e Iberma, con el fin de localizar el punto en el que las variaciones de temperatura son mayores y así monitorizar adecuadamente los envíos con las sondas de temperatura.

Antes de realizar el mapeo se pensaba que los puntos donde mayor temperatura se alcanzaría serían las esquinas superiores, por ser la zona más expuesta al Sol, y que el centro del palé sería el que se mantendría más frío, por ser la parte que está más aislada. Sin embargo, mediante el mapeo se observó que el punto más crítico del palé es en la parte central de la capa superior, justo debajo del cartón que envuelve a todas las cajas y el punto más frío la zona central de la parte inferior, pasando gradualmente la temperatura de la más caliente arriba a la más fría abajo.

Esta diferencia con lo esperado se debe a que las esquinas, al ser la zona más expuesta al Sol, también se expone más al aire, que evita que la temperatura suba tanto; la zona central, sin embargo, en las horas centrales del día recibe directamente los rayos del Sol y al estar protegido por los lados, no recibe la influencia del aire que lo pueda refrescar. La parte inferior central es la más fría ya que es la más alejada de los rayos del Sol, tanto por la parte superior, como por los lados.

La parte superior central es, además del punto donde mayor temperatura se alcanza, donde mayor diferencia de temperatura se registra llegando a una diferencia de temperatura en 24 horas de 43,5°C, ya que en las horas centrales del día es el punto que más impacto recibe del Sol y por la noche se enfría a la misma temperatura que las zonas colindantes al no estar protegido por capas de producto como otras zonas mapeadas. Por ser el punto más alejado de los rayos del Sol y por toda la protección superior y lateral del producto, el punto más frío, el central inferior, es también el que

menos diferencia de temperatura sufre a lo largo del día, cambiando sólo 5°C desde el momento más frío al más cálido.

Esta forma de distribución de la temperatura se puede observar en el corte central del mapeo del palé, comparando las imágenes de la temperatura máxima alcanzada y de la Temperatura Cinética Media. En esta comparación se observa cómo las transiciones de temperatura son más suaves en la Temperatura Cinética Media, aunque en la zona superior sigue teniendo mucha influencia la alta temperatura alcanzada en momento central del día.

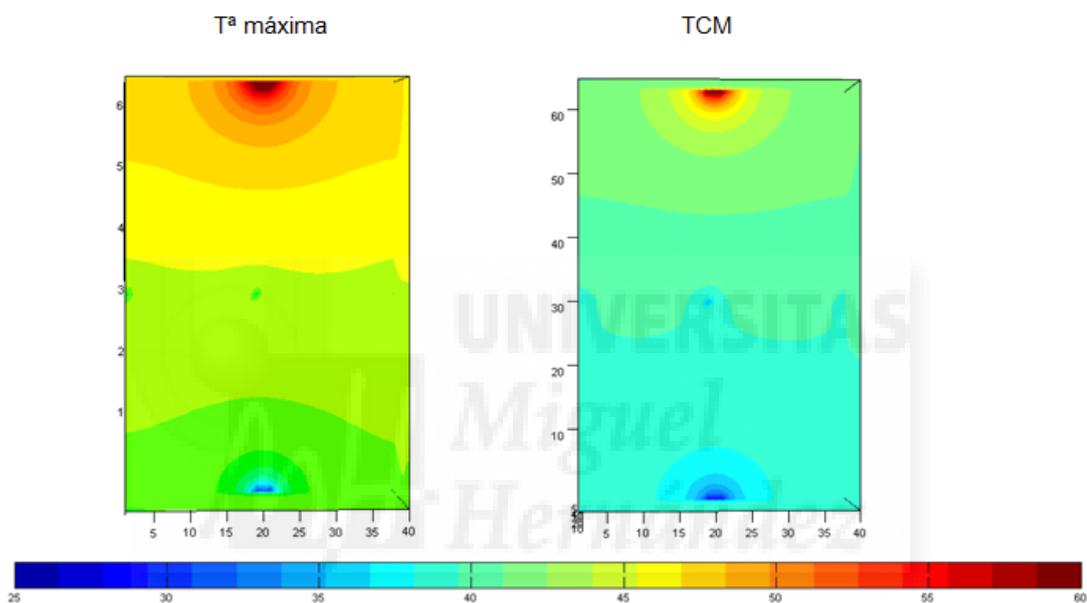


Ilustración 17. Comparación del mapeo del palé según se mire la Tª máxima o la TCM

Por todo ello, se decidió que el punto que más información aportaría sobre la temperatura recibida por los palés durante el transporte sería el superior central y ese es el lugar donde se colocaron las sondas de temperatura en los envíos entre Alicante y Casablanca.

Una vez decidido el lugar de ubicación de las sondas, se realizó el seguimiento durante dos años de todos los envíos desde Centrum hacia Iberma y en la dirección contraria, obteniendo registros de 15 envíos desde Centrum y de 4 desde Iberma. Al realizar el seguimiento durante dos años se ha conseguido una distribución de los envíos desde Alicante hacia Casablanca como la que se muestra a continuación:

- Primavera: 4 envíos
- Verano: 5 envíos
- Otoño: 3 envíos

- Invierno: 3 envíos

De este modo se han obtenido suficientes datos de cada estación para hacer el estudio consistente.

Los envíos desde Casablanca fueron en uno en junio y octubre de 2013, y en marzo y octubre de 2014. Sin embargo, estos envíos no se vieron afectados por las diferencias de temperatura de las estaciones, ya que se enviaron en un camión con temperatura controlada.

En la temperatura de los envíos de Centrum a Iberma se observa siempre, de forma más o menos acusada, el mismo patrón, que ayuda a reconocer las distintas escalas del viaje:

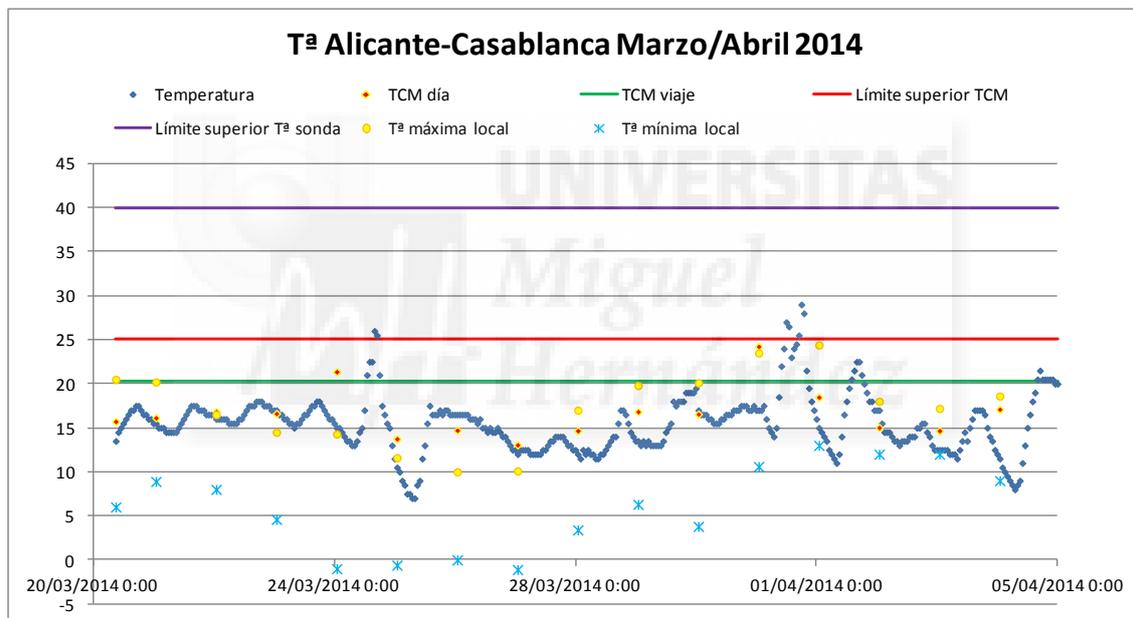


Gráfico 27. Gráfico ilustrativo de las fases del transporte Alicante - Casablanca

En este gráfico se ven unas primeras crestas, desde el día 20 al 24 de marzo, que corresponden al viaje de Alicante a Madrid y la estancia del producto en el almacén del aeropuerto de Barajas. A continuación se observa una subida hasta los 26°C y una bajada hasta los 7°C, que se corresponden con el tiempo que pasa el producto en el camión TIR que va desde Madrid hasta Bruselas. Después, el producto pasa varios días en el almacén del aeropuerto de Bruselas hasta que sale el vuelo a Casablanca, que se detecta en la gráfica por una subida de temperatura hasta los 29°C, ya que el producto está en la pista del aeropuerto hasta que se guarda en el almacén unas horas después, cuando la temperatura baja bruscamente de 28 a 21°C. La mercancía

pasa unos días en este almacén, que como se puede observar en las gráficas de los envíos, no está muy bien acondicionado, hasta que un camión lo recoge y lo lleva hasta Iberma. Este último tramo se reconoce por la subida de temperatura gradual, que corresponde con el tiempo en el camión y a continuación la temperatura se estabiliza a 20°C, cuando el producto llega al almacén de Iberma.

Este seguimiento del viaje del producto mediante la temperatura registrada por la sonda, se puede hacer de manera muy fácil cuando las temperaturas son más extremas, en invierno y en verano, y es más difícil cuando el clima es más templado, ya que no se producen las mismas fluctuaciones.

De los 15 envíos realizados desde Alicante hacia Casablanca, 5 de ellos resultaron fuera de especificaciones por tener la temperatura máxima o la TCM por encima de los límites establecidos. Estos envíos fueron realizados en los meses de junio, julio y octubre.

El motivo de que estos envíos alcanzasen temperaturas superiores a las especificadas fue por estar más tiempo del recomendado expuestos al aire libre, ya que en las gráficas se pueden identificar los picos de temperatura con los momentos en los que se realizan las cargas y descargas en camiones y aviones. Si se suprimiese la exposición al Sol de los productos, la temperatura nunca alcanzaría valores puntuales superiores a 40°C, y la TCM superaría los 25°C en menos casos, como podemos ver en la siguiente tabla en la que se cambian los picos de temperatura por una temperatura alta, similar a la del resto del viaje:

Tabla 14. Diferencias en la TCM de los viajes al suprimir las excursiones de T<sup>a</sup>

Día	Ta máxima	Ta(2) máxima
13/06/2013	33,5	33,5
14/06/2013	<b>42,5</b>	<b>33,5</b>
15/06/2013	27	27
16/06/2013	28	28
17/06/2013	26	26
18/06/2013	22,5	22,5
19/06/2013	25,5	25,5
20/06/2013	26	26
21/06/2013	25	25
22/06/2013	22,5	22,5
23/06/2013	22,5	22,5
24/06/2013	21	21
25/06/2013	<b>55,5</b>	<b>33,5</b>
26/06/2013	32,5	32,5

Día	Ta máxima	Ta(2) máxima
27/06/2013	31	31
28/06/2013	26	26
<b>TCM</b>	<b>40,9</b>	<b>26,44</b>
17/07/2013	31,5	31,5
18/07/2013	27	27
19/07/2013	27	27
20/07/2013	27	27
21/07/2013	26	26
22/07/2013	<b>43</b>	<b>33</b>
23/07/2013	26	26
24/07/2013	26	26
25/07/2013	25,5	25,5
26/07/2013	26	26
27/07/2013	25,5	25,5
28/07/2013	25	25
29/07/2013	28,5	28,5
<b>TCM</b>	<b>32,46</b>	<b>26,49</b>

Día	Ta máxima	Ta(2) máxima
07/10/2013	26,5	26,5
08/10/2013	26,5	26,5
09/10/2013	23,5	23,5
10/10/2013	23,5	23,5
11/10/2013	23,5	23,5
12/10/2013	20	20
13/10/2013	17	17
14/10/2013	16	16
15/10/2013	16,5	16,5
16/10/2013	<b>47,5</b>	<b>26</b>
17/10/2013	26	26
18/10/2013	24,5	24,5
19/10/2013	25	25
20/10/2013	24,5	24,5
21/10/2013	26	26
22/10/2013	23,5	23,5
23/10/2013	27,5	27,5
24/10/2013	27	27
25/10/2013	25,5	25,5
<b>TCM</b>	<b>34,67</b>	<b>21,56</b>
21/10/2013	<b>36,5</b>	<b>20</b>
22/10/2013	19	19
23/10/2013	20	20
24/10/2013	20,5	20,5
25/10/2013	20	20
26/10/2013	19,5	19,5
27/10/2013	19,5	19,5
28/10/2013	18,5	18,5

Día	Ta máxima	Ta(2) máxima
29/10/2013	17,5	17,5
30/10/2013	<b>30,5</b>	<b>24</b>
31/10/2013	21,5	21,5
01/11/2013	23	23
02/11/2013	24,5	24,5
03/11/2013	23,5	23,5
04/11/2013	22,5	22,5
05/11/2013	22,5	22,5
06/11/2013	22,5	22,5
07/11/2013	22,5	22,5
<b>TCM</b>	<b>26,43</b>	<b>18,76</b>
20/06/2014	29,5	29,5
21/06/2014	27,5	27,5
22/06/2014	27,5	27,5
23/06/2014	28	28
24/06/2014	26	26
25/06/2014	25,5	25,5
26/06/2014	22,5	22,5
27/06/2014	<b>49,5</b>	<b>28</b>
28/06/2014	28	28
29/06/2014	27,5	27,5
30/06/2014	29	29
01/07/2014	27,5	27,5
02/07/2014	25	25
03/07/2014	26	26
04/07/2014	25,5	25,5
<b>TCM</b>	<b>36,67</b>	<b>23,61</b>

Como se puede observar, en tres de los cinco casos la TCM pasa a ser inferior a 25°C y al no haber picos de temperatura superiores a 40°C el viaje cumpliría con las especificaciones.

El único modo de evitar que los productos sean expuestos en algún momento del viaje a la intemperie, es enviándolos en un camión con temperatura controlada, en el que además, tampoco influirían las altas temperaturas del verano, siendo la temperatura siempre óptima para la conservación de los medicamentos.

Sin embargo, no siempre es posible realizar los envíos en este medio de transporte, ya que resulta muy caro cuando se trata de poca cantidad de producto y no se llena un camión. Para intentar solucionar estos casos, se realizó el estudio de protección frente al calor con los diferentes embalajes.

En este estudio se analizaron los efectos de dos tipos de embalajes protectores frente al calor por convección, el que se da en un ambiente cálido como el interior de un camión o un almacén mal acondicionado, y por radiación, el que se da al exponer los productos directamente a los rayos del Sol. Para ello se utilizaron tres cajas, una envuelta en plástico de burbuja aluminizado (caja 1), otra envuelta en papel blanco (caja 2) y una tercera sin ningún tipo de protección (caja 3). La caja con el envoltorio blanco no se expuso al calor por convección, ya que el color del embalaje no afecta a la transmisión del calor por convección o conducción, sólo influye en la transmisión de calor por radiación.

En el estudio de protección frente al calor por convección se observa que el plástico de burbujas aluminizado sí que protege al producto del calor ya que las sondas tardan más en alcanzar la temperatura máxima. Esto ocurre porque el aire atrapado en las burbujas del plástico hace de aislante, impidiendo al calor alcanzar rápidamente el interior de la caja.

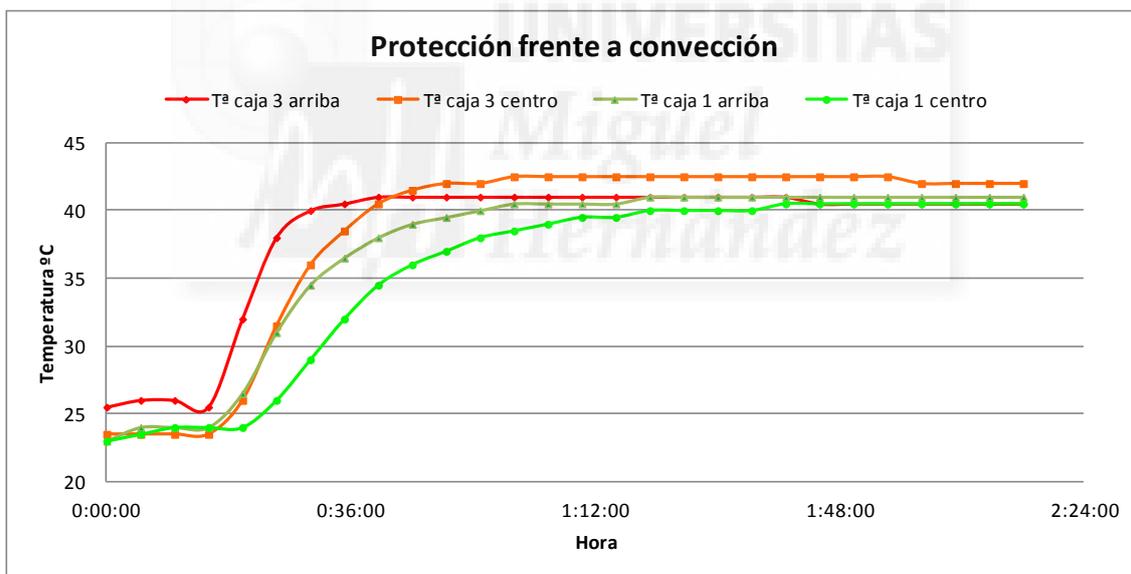


Gráfico 28. Estudio de protección del embalaje frente a la convección

Sin embargo, este retraso en alcanzar la temperatura máxima no se considera suficiente para la protección de los medicamentos durante el transporte, ya que la diferencia de tiempo que tarda el producto en alcanzar la máxima temperatura con protección frente a sin protección, es de 25 minutos en la parte superior de la caja, y de 35 minutos en la parte central de la caja. Esta protección sería suficiente si la exposición a altas temperaturas fuese de corta duración, como en un cambio de un camión a un avión o durante una inspección aduanera, en caso de que esto fuese rápido; sin embargo, en las gráficas de temperatura de los viajes se observa que

cuando se dan temperaturas elevadas por el calor ambiental o en un almacén mal acondicionado es durante muchas horas, y cuando se dan picos de temperatura, estos pueden superar las tres o cuatro horas.

En el estudio de protección frente al calor por radiación se observa que tanto el plástico de burbujas aluminizado como el papel blanco, protegen al producto de ser calentado. Esta protección se debe a que ambos embalajes reflejan la luz solar, impidiendo que incida en el producto. Esta reflexión es efecto de la cobertura de aluminio en el caso del plástico de burbujas aluminizado, y por el efecto del color blanco en el embalaje de este color.

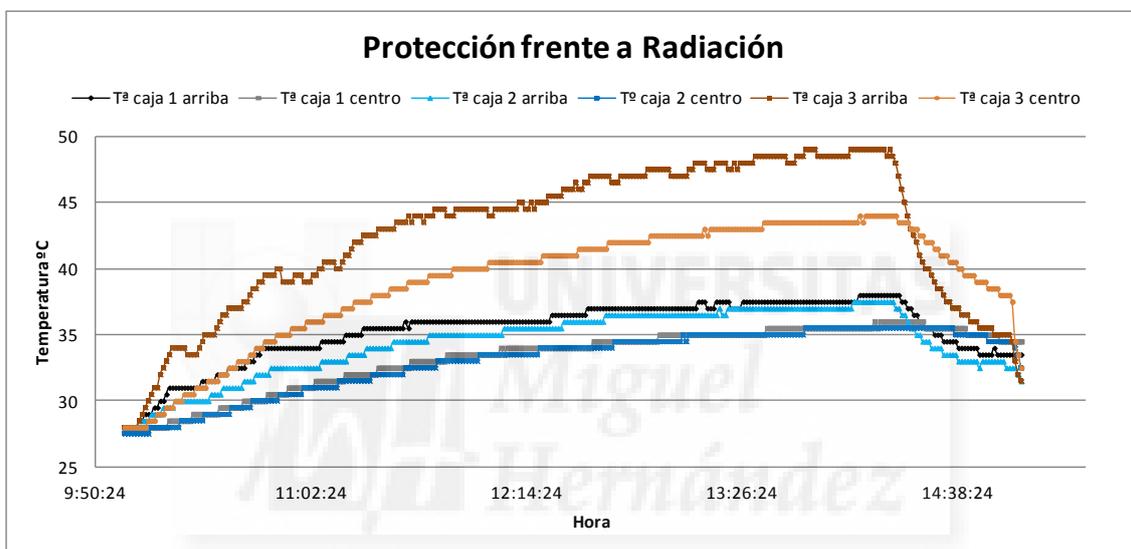


Gráfico 29. Estudio de protección del embalaje frente a radiación

En este estudio, a diferencia del de protección frente al calor por convección, se observa que la protección es eficaz durante todo el tiempo de exposición, ya que durante todo el tiempo que las cajas permanecen expuestas al Sol (alrededor de las 14:20 horas les alcanza la sombra del edificio junto al que se han depositado) se aprecia una clara diferencia de temperatura entre las cajas que están protegidas de la que no lo está.

La diferencia de temperatura de las cajas con protección con la caja no protegida se hace patente desde el principio, cuando se empiezan a calentar las cajas, llegando a su máximo cuando más calientes están las cajas, momento en el que la sonda superior de la caja con plástico de burbuja aluminizado registra 11,5°C de diferencia frente a la sonda de la caja sin protección, siendo la diferencia de 12°C en el caso de la caja protegida con el envoltorio blanco. En ambos casos, la máxima diferencia de

temperatura de las sondas centrales en las cajas protegidas frente a la sonda de la caja sin protección, es de 8,5°C.

Aunque se podría pensar que el plástico de burbujas aluminizado ejercería una mayor protección frente al calor cuando se expone al Sol, por la doble acción de la reflexión de la radiación solar y del aislamiento de la burbuja frente a la convección del calor ambiental, finalmente se observa que el envoltorio blanco protege más al ser la reflexión de los rayos solares más potente que la del plástico de burbujas aluminizado. Por este motivo, y por la gran diferencia de precios existente entre el plástico de burbujas aluminizado (0,65 €/m<sup>2</sup>) y el fleje de plástico blanco (0,12 €/m<sup>2</sup>), éste último resulta mucho más adecuado para los envíos de mercancía entre Alicante y Casablanca, siendo además, poca la diferencia entre el fleje blanco y el transparente habitualmente utilizado (0,09 €/m<sup>2</sup>).

Flejar los palés con envoltorio plástico blanco en lugar de transparente sería una importante ayuda en la protección de los medicamentos frente al calor, sin embargo, no sería suficiente para que todos los envíos cumplieren con las especificaciones, ya que aquellos envíos en los que hay grandes picos de temperatura por exposición al Sol la reducción de temperatura sería importante, pero no suficiente para hacer que la TCM alcance valores inferiores a 25°C, así como en los viajes en los que la temperatura media es superior a 25°C, por encontrarse la mercancía en camiones o almacenes mal acondicionados en verano.

Si se hubiese flejado de este modo los palés de los envíos que han resultado fuera de especificaciones, habría ocurrido lo siguiente:

Tabla 15. Diferencia de T<sup>a</sup> máxima y TCM del caso real frente a la simulación con flejado blanco

Día	Ta máxima	Ta(2) máxima
13/06/2013	33,5	33,5
14/06/2013	<b>42,5</b>	<b>30,5</b>
15/06/2013	27	27
16/06/2013	28	28
17/06/2013	26	26
18/06/2013	22,5	22,5
19/06/2013	25,5	25,5
20/06/2013	26	26
21/06/2013	25	25
22/06/2013	22,5	22,5
23/06/2013	22,5	22,5
24/06/2013	21	21
25/06/2013	<b>55,5</b>	<b>43,5</b>

Día	Ta máxima	Ta(2) máxima
26/06/2013	32,5	32,5
27/06/2013	31	31
28/06/2013	26	26
<b>TCM</b>	<b>40,9</b>	<b>32,17</b>
17/07/2013	31,5	31,5
18/07/2013	27	27
19/07/2013	27	27
20/07/2013	27	27
21/07/2013	26	26
22/07/2013	<b>43</b>	<b>31</b>
23/07/2013	26	26
24/07/2013	26	26
25/07/2013	25,5	25,5
26/07/2013	26	26
27/07/2013	25,5	25,5

Día	Ta máxima	Ta(2) máxima
28/07/2013	25	25
29/07/2013	28,5	28,5
<b>TCM</b>	<b>32,46</b>	<b>26,49</b>
07/10/2013	26,5	26,5
08/10/2013	26,5	26,5
09/10/2013	23,5	23,5
10/10/2013	23,5	23,5
11/10/2013	23,5	23,5
12/10/2013	20	20
13/10/2013	17	17
14/10/2013	16	16
15/10/2013	16,5	16,5
16/10/2013	<b>47,5</b>	<b>35,5</b>
17/10/2013	26	26
18/10/2013	24,5	24,5
19/10/2013	25	25
20/10/2013	24,5	24,5
21/10/2013	26	26
22/10/2013	23,5	23,5
23/10/2013	27,5	27,5
24/10/2013	27	27
25/10/2013	25,5	25,5
<b>TCM</b>	<b>34,67</b>	<b>25,19</b>
21/10/2013	<b>36,5</b>	<b>24,5</b>
22/10/2013	19	19
23/10/2013	20	20
24/10/2013	20,5	20,5
25/10/2013	20	20
26/10/2013	19,5	19,5
27/10/2013	19,5	19,5

Día	Ta máxima	Ta(2) máxima
28/10/2013	18,5	18,5
29/10/2013	17,5	17,5
30/10/2013	<b>30,5</b>	<b>21,5</b>
31/10/2013	21,5	21,5
01/11/2013	23	23
02/11/2013	24,5	24,5
03/11/2013	23,5	23,5
04/11/2013	22,5	22,5
05/11/2013	22,5	22,5
06/11/2013	22,5	22,5
07/11/2013	22,5	22,5
<b>TCM</b>	<b>26,43</b>	<b>19,64</b>
20/06/2014	29,5	29,5
21/06/2014	27,5	27,5
22/06/2014	27,5	27,5
23/06/2014	28	28
24/06/2014	26	26
25/06/2014	25,5	25,5
26/06/2014	22,5	22,5
27/06/2014	<b>49,5</b>	<b>37,5</b>
28/06/2014	28	28
29/06/2014	27,5	27,5
30/06/2014	29	29
01/07/2014	27,5	27,5
02/07/2014	25	25
03/07/2014	26	26
04/07/2014	25,5	25,5
<b>TCM</b>	<b>36,67</b>	<b>27,43</b>

Como se puede observar, sólo en un caso el transporte resultaría conforme a las especificaciones establecidas de temperatura máxima inferior a 40°C y TCM inferior a 25°C. En consecuencia, a pesar de ser capaces de reducir la elevación de temperatura, estos embalajes protectores no son suficientes para evitar que los medicamentos alcancen valores de temperatura superiores a los establecidos para su conservación óptima.

Si se representan gráficamente los valores de TCM de los envíos frente a la fecha del día central del viaje, podemos observar que los resultados fuera de especificaciones se obtienen en épocas del año comprendidas entre junio y octubre, ambos incluidos.

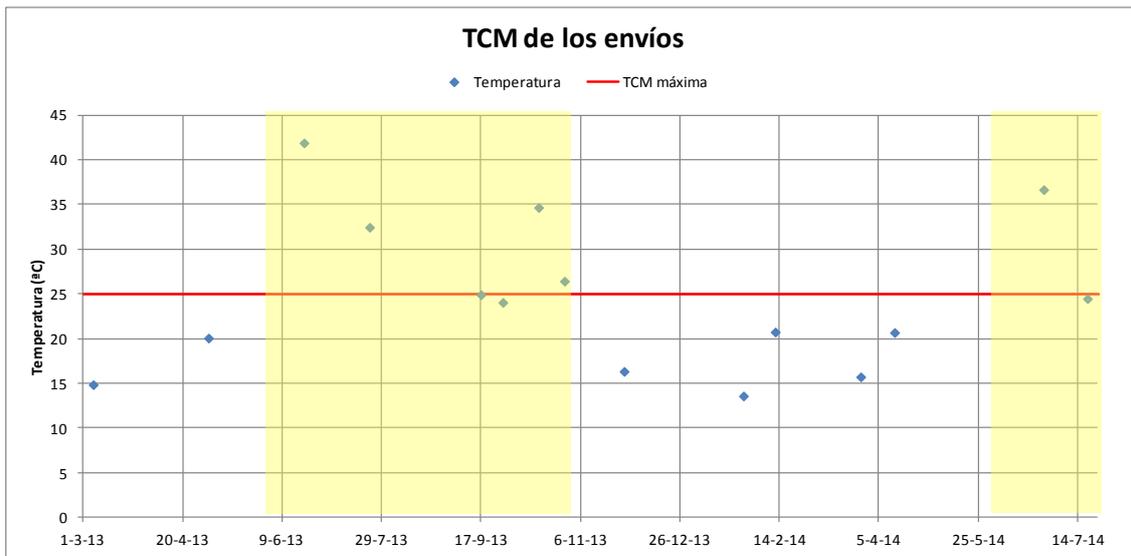


Gráfico 30. TCM de los envíos

Por ello, una alternativa para el envío de los medicamentos de forma que no se vea afectada su calidad por la temperatura, sería realizar los envíos en el periodo comprendido entre noviembre y mayo, quedando el resto de los meses restringidos.

Sin embargo, el viaje que se representa el 29 de octubre de 2013, cuyo resultado está fuera de especificaciones, se realizó entre el 21 de octubre y el 7 de noviembre de 2013, por lo que saldría ligeramente de esta acotación.

Como se ha visto hasta el momento, tanto el fleje con plástico blanco de los palés, como el envío de medicamentos restringido de junio a octubre, son capaces de reducir la temperatura máxima alcanzada en los envíos, así como la TCM, pero no son suficientes para asegurar que todos los envíos cumplirán las especificaciones.

Como solución a este problema, se propone la utilización del plástico blanco para realizar el flejado de los palés, junto con la restricción de los envíos de junio a octubre. De este modo, se evitarían los meses en los que la temperatura ambiental es superior a 25°C y con el fleje blanco se reduciría de manera importante, la temperatura máxima alcanzada durante el tiempo que los palés están a la intemperie. De este modo se aseguraría el cumplimiento de las especificaciones en cuanto a temperatura, tal y como se puede ver en la siguiente simulación a partir de los datos de los viajes realizados.

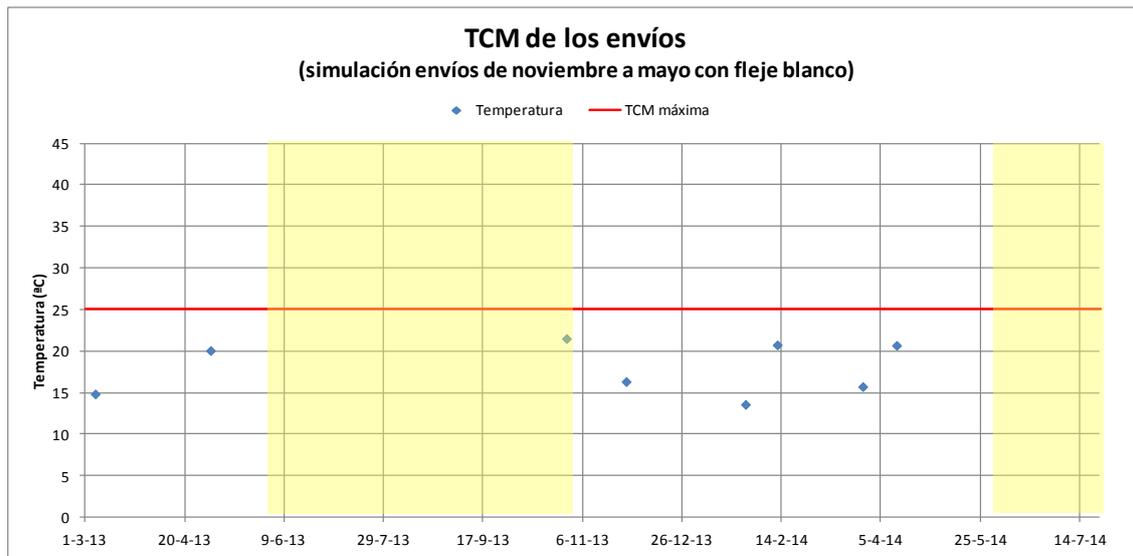


Gráfico 31. Simulación TCM envíos con las condiciones propuestas

En cuanto a los registros de temperatura obtenidos de los envíos de Casablanca a Alicante, al haber sido realizados en camiones con temperatura controlada, se observa que los cuatro envíos cumplen con las especificaciones. Las TCM de estos envíos se sitúan entre 16,88°C y 22,76°C, y no se registran excursiones de temperatura durante el viaje, únicamente se observan aumentos de temperatura en el momento de carga o descarga del camión, siendo la temperatura máxima registrada de 27,5°C. Por todo ello se puede afirmar que, en los envíos mediante camiones con temperatura controlada, las condiciones de almacenamiento de los medicamentos se mantienen durante todo el recorrido.

### 10.5. Informe Técnico de Validación y Certificado de Validación

Se han obtenido datos positivos suficientes para la validación del transporte de medicamentos desde Iberma hacia Centrum. Era necesario realizar tres viajes consecutivos en los que todas las especificaciones se cumplieren y durante el periodo de estudio se han realizado cuatro viajes en los que estas condiciones se han cumplido correctamente. Tanto la temperatura registrada durante el transporte, como la limpieza y correcto estado del camión y los bultos a su recepción y la política de calidad de la empresa transportista, cumplen con los requisitos establecidos.

Por todo ello, se ha emitido el informe de validación favorable y el certificado de validación, con fecha 13 de marzo de 2014. Si no se realizan cambios antes, este proceso habrá de ser revalidado en tres años a partir de ese día, es decir, en marzo de 2017, con el fin de comprobar que las especificaciones se continúan cumpliendo.

Por el contrario, en el caso del transporte desde Alicante hacia Casablanca, no se han obtenido resultados positivos que permitan certificar la validación del proceso. Tanto la recepción de la mercancía en el penúltimo viaje con suciedad y golpes; como los viajes en los que se supera la TCM máxima o la temperatura puntual máxima, impiden dicha certificación. Es necesario implementar los cambios recomendados y volver a realizar el seguimiento de tres viajes en los que se cumplan todas las especificaciones, para poder certificar la validación del proceso.

El concepto de validación implica que las pruebas conseguidas, son suficientes como para asegurar que se produce el resultado previsto.

Tal y como aparece en la gestión de riesgos, son muchas las variables a controlar en el transporte de medicamentos, y la forma de minimizarlas se encuentran en reducir lo máximo posible el número de agentes que intervienen en el transporte, por eso se llega a controlar el transporte entre IBERMA y CENTRUM, pues es un solo agente el responsable, y está formado.

En el transporte entre CENTRUM e IBERMA, son muchos los agentes que intervienen, por lo que se complica su control.

Las Normas de Correcta distribución son de reciente implantación, y solo han llegado a los agentes distribuidores primarios, las subcontratas que puedan realizar estos agentes, así como los medios técnicos que deben disponer las distintas plataformas, aeropuertos, puertos y aduanas en general, son de vital importancia para poder validar el transporte, en la actualidad, estos medios están muy alejados de lo que se necesita en industria, y los que existen, son demasiado costosos como para hacer rentable el transporte de medicamentos. Otro matiz es que estos agentes carecen de una regulación similar a la de los medicamentos, por lo que no tienen que cumplir con dichos requerimientos.

Las Directrices sobre Prácticas Correctas de Distribución de Medicamentos de Uso Humano están diseñadas como una herramienta para el control de la cadena de distribución, de forma que se evite la entrada de medicamentos falsificados y se asegure la calidad e integridad de los medicamentos (5).

Con el mismo objetivo de prevenir la entrada en la cadena de suministro de medicamentos falsificados, se está desarrollando la normativa que impondrá el uso de sistemas de identificación de cada una de las unidades puestas en el mercado (como los sistemas de radiofrecuencia o los datamatrix) (33).

Este concepto, por el cual, las legislación y las normas, en determinadas ocasiones, van por delante de los requerimientos técnicos, no es nuevo, tanto es así que incluso el Consejo Económico y Social de España, en su sesión ordinaria del pleno de 25 de marzo de 2015, opina que el cumplimiento del art. 69 del Proyecto de Real Decreto Legislativo por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, sobre la obligación de las entidades de distribución de disponer de medios necesarios para garantizar la trazabilidad, sería difícil de cumplir de forma generalizada por sus altos requerimientos tecnológicos (34).

De la misma manera, el cumplimiento de las exigencias referidas al transporte de las BPD, puede ser difícil de asumir por muchas empresas, sobre todo en el contexto de crisis económica en el que se encuentra actualmente el país, ya que, como hemos podido comprobar a lo largo de todo este trabajo, éstas comportan una gran carga de trabajo, así como una gran inversión económica.

Encontrar el punto medio entre la necesaria protección al paciente, y la viabilidad de la industria y distribución farmacéutica es un reto que debe ser asumido tanto por las empresas como por las autoridades sanitarias.

#### **10.6. Actuación en caso de obtener un resultado no conforme en el transporte**

Se han registrado cinco procesos de transporte con resultado no conforme a las especificaciones. Todos ellos han sido envíos desde Alicante hacia Casablanca. Éstos resultados se deben, en cuatro de los cinco envíos, a que se ha excedido la temperatura de conservación durante el transporte. En el quinto envío, además del exceso de temperatura, también se ha detectado que las condiciones higiénicas del camión, así como el tratamiento de los bultos, no eran adecuadas.

Para estos cinco envíos se ha seguido el procedimiento descrito para el tratamiento de las desviaciones en el transporte, generándose los informes de desviaciones para cada caso.

La desviación debida a las malas condiciones higiénicas del camión y a que los palés fueron recibidos con golpes y roturas, se procedió a informar a la empresa responsable del transporte, ya que estos resultados no se adecuan a su política de calidad y a los acuerdos alcanzados. Dicha empresa respondió informando que el

problema había sido ocasionado por un nuevo empleado, que no había sido adecuadamente formado, y en consecuencia habían modificado el procedimiento de formación por el cual, a partir de ese momento, ningún nuevo empleado puede llevar a cabo el transporte de medicamentos y otras sustancias delicadas, antes de haber recibido toda la formación pertinente. Como después de una profunda revisión de la mercancía se detectó que sólo las cajas habían sufrido los golpes y alguna rotura, y los medicamentos no habían sufrido desperfectos, ni les había afectado la suciedad del camión, se concluyó que esta desviación no había afectado a la calidad de los medicamentos implicados.

Para valorar la calidad de los medicamentos cuyo transporte había resultado fuera de especificaciones por exceso de temperatura, se enviaron muestras de dichos lotes al laboratorio de Control de Calidad de las instalaciones de Centrum en Alicante.

En primer lugar y previo a la puesta en el mercado del producto, las muestras fueron sometidas a un análisis de impurezas para evaluar si la temperatura había degradado el medicamento. Si el resultado del análisis de impurezas era negativo, es decir, no se encontraban impurezas, se procedía a liberar el medicamento para su venta y se incluía el lote en un estudio de estabilidad On Going.

En el estudio de estabilidad On Going se monitorizan todos los aspectos de calidad del medicamento, por si la temperatura hubiese incrementado la velocidad de degradación del mismo, y si ese fuese el caso, proceder a la retirada del medicamento del mercado.

De los cinco envíos en los que el transporte resultó fuera de especificaciones por exceso de temperatura, el producto transportado en junio de 2013, el que peores resultados de temperatura sufrió, obtuvo un resultado de impurezas superior a lo permitido, por lo que el lote fue rechazado antes de su puesta en el mercado y posteriormente destruido. Los lotes de los cuatro envíos restantes, no vieron alterada su calidad durante el transporte, y actualmente se encuentran incluidos en los estudios de estabilidad On Going, con todos los análisis realizados hasta el momento con resultado conforme.

## **SEXTA PARTE: CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

Del contenido global del presente trabajo, que ha sido comentado en los párrafos precedentes, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. El envío que asegura la conservación en condiciones óptimas durante todo el viaje, siendo adecuado económicamente, es en un camión exclusivo con condiciones de temperatura controlada. Como alternativa se propone el envío de la mercancía exclusivamente entre los meses de noviembre a mayo, con los palés retractilados en plástico blanco.
2. Los medicamentos han de ser transportados en las condiciones que se establecen para su almacenamiento, por ello el transporte de los medicamentos entre Centrum e Iberma ha de cumplir los siguientes requisitos:
  - a. La TCM del viaje no ha de superar los 25°C.
  - b. Los picos de temperatura no han de superar los 40°C.
  - c. Los vehículos han de mantener a los medicamentos aislados del exterior, limpios, secos y libres de plagas.
3. Los embalajes protectores, como el plástico de burbujas aluminizado o el cartonaje de color blanco, son eficaces para la reducción de la temperatura máxima alcanzada por efecto de la radiación, pero no protegen durante el tiempo suficiente del calor transmitido por convección.
4. Cualquier desviación en las condiciones establecidas para el transporte de medicamentos, deberá ser analizada dentro del marco de las Normas de Correcta Fabricación, realizando un estudio de las causas para poder aplicar acciones correctivas y preventivas en el futuro. Es potestad del Director Técnico la decisión de la puesta en el mercado del producto si no se aprecia una alteración en su calidad, en cuyo caso, se incluirán los lotes afectados en un estudio de estabilidad en curso ("On Going") para realizar su seguimiento y proceder a su retirada del mercado en caso necesario.
5. El transporte desde Iberma (Casablanca) hacia Centrum (Alicante) se realiza en las condiciones óptimas para asegurar la calidad de los medicamentos, y las pruebas realizadas permiten considerar el proceso como validado. Sin embargo, el

transporte desde Centrum hacia Iberma, presenta riesgos que es necesario minimizar para que se pueda asegurar en todos los casos que el transporte no afectará a la calidad de los medicamentos.





## Bibliografía

1. **Comisión Europea.** Directrices sobre Prácticas Correctas de Distribución (94/C 63/03). *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*. 01 de Marzo de 1994.
2. **Consejo Europeo.** DIRECTIVA 92/25/CEE DEL CONSEJO de 31 de marzo de 1992 relativa a la distribución al por mayor de los medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*. 1992. L113/1.
3. **Ministerio de Sanidad y Consumo.** Real Decreto 2259/1994 de 25 de noviembre, por el que se regula los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos. *Boletín Oficial del Estado*. 1995. 12.
4. **Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.** Guía de Buenas Prácticas en el Transporte de Medicamentos. 2005.
5. **Consejo Europeo.** Directrices de 7 de marzo de 2013 sobre prácticas correctas de distribución de medicamentos para uso humano (2013/C 68/01). *Diario Oficial de la Unión Europea*. 2013. C 68/1.
6. **Parlamento Europeo y el Consejo.** Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano . *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* . 2001. L 311/67.
7. **Ministerio de la Presidencia.** Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano. *Boletín Oficial del Estado*. 2013. 251.
8. **Comisión de Normas de Correcta Fabricación. Vocalía de Garantía de Calidad y Fabricación. Sección Centro. AEFI.** Nuevo Real Decreto sobre distribución de medicamentos. *Pharmatech. Equipos, procesos y tecnología. Revista institucional de AEFI*. s.l. : Infoedita, 2013. 3.
9. **Comisión Europea.** Annex 15. Qualification and Validation (DRAFT). *EudraLex Vol.4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*. Bruselas : s.n., 2014.
10. —. Directrices de 19 de marzo de 2015 sobre prácticas correctas de distribución de principios activos para medicamentos de uso humano (2015/C 95/01). *Diario Oficial de la Unión Europea*. 2015. Vol. C 95/1.
11. **Caro Cano, F. y Blanco Moreno, J.** Gestión de riesgos para la calidad en la distribución farmacéutica. *Pharmatech. Equipos, Procesos y Tecnología. Revista institucional de AEFI*. 2014. 9.
12. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Anexo 20. Gestión de riesgos para la calidad. *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario*. 2008.

13. **International Organization for Standardization** . ISO/IEC Guide 51:1999 - Safety Aspects-Guideline for their inclusion in standards.
14. **Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI)**. Gestión de los Riesgos de Calidad ICH Q9. Barcelona : s.n., 2008.
15. **International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use**. Q9 Quality Risk Management. Anex I.1 Basic Risk Management Facilitation Methods. *ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE*. 2006.
16. —. Q9 Quality Risk Management. Anex I.2 Failure Mode Effects Analysis (FMEA). *ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE*. 2006.
17. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Guía de normas de correcta fabricación de la unión europea de medicamentos de uso humano y uso veterinario.
18. **Martín Domingo, Agustín**. *Apuntes de transmisión de calor*. Madrid : Archivo digital Universidad Politécnica de Madrid, 2013.
19. **Shawyer, Michael y Medina Pizzali, Avilio F**. Modos de transmisión de calor y términos técnicos. *El uso de hielo en pequeñas embarcaciones de pesca*. Roma : Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la alimentación, 2005.
20. **Incropera, Frank P. y Dewitt, David P**. Fundamentos de transferencia de calor. México : Prentice Hall, 1999.
21. **International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use**. Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. *ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE*. 2003.
22. **European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare**. *European Pharmacopoeia 8th edition*. 2014.
23. **Bird, R. Byron, Stewart, Warren E. y Lightfoot, Edwin N**. Transport phenomena. New York : John Wiley & Sons, 2007.
24. **García Quesada, Juan Carlos**. Diferencias finitas y transmisión de calor. *Repositorio institucional de la Universidad de Alicante*. Vol. <http://hdl.handle.net/10045/8294>.
25. Función Slice. Ayuda Mathworks . [En línea] Mathworks. <http://es.mathworks.com/help/matlab/ref/slice.html>.
26. **Cañas Mendo, José Manuel**. Distribución. Trabajos y legislación internacional aparecida en el año 2014. *Pharmatech. Equipos, Procesos y Tecnología. Revista institucional de AEFI*. s.l. : Infoedita, 2014. 9.
27. **Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - United Kingdom**. GDP Question: When to use Mean Kinetic Temperature Calculation (MKT)? 2014.

28. **Taylor, J.** Recommendations on the Control and Monitoring of Storage and Transportation Temperatures of Medicinal Products. *The Pharmaceutical Journal*. 2001. Vol. 267.

29. **Ministerio de Sanidad y Consumo.** Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*. 2007. 267.

30. **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.** Real Decreto 686/2013, de 16 de septiembre, por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados ind. *Boletín Oficial del Estado*. 2013. 223.

31. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Información sobre el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor. Año 2014 . 2014.

32. **Agencia Estatal de Meteorología.** [En línea] <http://www.aemet.es/>.

33. **Parlamento Europeo y el Consejo Europeo.** DIRECTIVA 2011/62/UE, que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, en lo relativo a la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal. *Diario oficial de la Unión Europea*. 2011. Vol. L 174/74.

34. **Consejo Económico y Social España.** Dictamen sobre el proyecto de Real Decreto legislativo por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. 2015.

## ANEXO 1. CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DEL TRANSPORTISTA

### 1. IDENTIFICACIÓN DE LA EMPRESA TRANSPORTISTA

Nombre de la agencia de transporte	
Dirección	
Código Postal	Población
Teléfono	Fax

### 2. CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

#### 2.1. Organización

	SÍ	NO	N/A
1 ¿Dispone de capacidad de controlar la temperatura de las plataformas?			
2 ¿Dispone de vehículos con control de temperatura?			
3 ¿Disponen de organigrama aprobado?			
4 ¿Hay un plan de formación aprobado?			
5 ¿Hay registros de la lectura y comprensión de los PNT para todos los empleados?			

#### 2.2. Personal

La formación incluye:

	SÍ	NO	N/A
6 ¿Precauciones de manipulación?			
7 ¿Comportamiento en caso de accidente o incidentes que puedan afectar la carga?			
8 ¿Mantenimiento de la cadena de frío, si procede?			

### 2.3. Documentación

	SÍ	NO	N/A
9 ¿Disponen de un PNT aprobado sobre trazabilidad de los paquetes?			
10 ¿Disponen de un PNT de tratamiento y registro de reclamaciones e incidencias?			
11 ¿Elaboran y conservan un plan de rutas con la indicación de las horas y el lugar de las paradas?			

### 2.4. Plataformas

	SÍ	NO	N/A
12 ¿El tiempo máximo de estancia de un envío en la plataforma no es, en ningún caso, superior a las 24 h?			
13 ¿Disponen de medidas de seguridad para evitar el acceso de personal no autorizado?			
14 ¿Hay planos de las instalaciones?			
15 ¿Hay procedimientos de limpieza y registros?			
16 ¿Hay un procedimiento para el control de plagas?			
17 ¿Los productos farmacéuticos se almacenan de forma separada del resto de productos?			
18 Las instalaciones ¿Están debidamente mantenidas y están incluidas en un plan de mantenimiento preventivo?			
19 ¿Tienen instrucciones escritas, para actuar en caso de incidencias?			

### 2.5. Vehículos

	SÍ	NO	N/A
20 ¿Se han aprobado instrucciones para proteger la caja del vehículo de la exposición de la carga a temperaturas inadecuadas?			
21 ¿Hay procedimientos y registros de limpieza de la caja de los vehículos?			
22 ¿Hay un proceso para el control de plagas y para su desinfección?			

23	¿Tienen instrucciones escritas, para actuar en caso de accidente, perdida o sustracción?			
24	¿Tienen medidas de seguridad para cerrar la caja del vehículo?			
25	¿Los productos farmacéuticos se transportan separados del resto de productos?			
26	¿Los vehículos que utilizan para el transporte están debidamente mantenidos y están incluidos en un plan de mantenimiento preventivo?			

## 2.6. Garantía de Calidad

		SÍ	NO	N/A
27	¿Son trazables todos los paquetes de cada envío desde el expendedor hasta el destinatario?			
28	¿Se investigan las reclamaciones o desviaciones críticas?			
29	¿Se informa al expendedor?			
30	¿Se dispone de albaranes de transporte firmados por el destinatario final?			
31	¿Incluyen los siguientes datos?: Persona que recibe el pedido, fecha y hora de la recepción, conformidad y observaciones			
32	¿Hacen autoinspecciones periódicamente y conservan sus registros?			
33	¿Disponen de alguna certificación oficial del sistema de calidad? (ISO, etc.) <b>(En caso afirmativo, por favor adjuntar una copia)</b>			
34	¿Auditan a las empresas subcontratadas antes de aprobarlas?			
35	¿Disponen de contrato con todos los subcontratados?			
36	¿Registran las incidencias con los subcontratados?			

## 2.7. Transporte de medicamentos termolábiles

(Responder sólo en el caso de tener contratado el transporte refrigerado)

### Plataformas

	SÍ	NO	N/A
37 ¿Hay cámaras frigoríficas?			
38 ¿En caso afirmativo, están debidamente mantenidas y están incluidas en un plan de mantenimiento preventivo?			
39 ¿Hay registros continuos de temperatura de las cámaras?			
40 ¿Están calibradas las sondas de temperatura?			
41 ¿Se calibran las sondas de temperatura al menos una vez al año?			
42 ¿Hay alarmas?			
43 ¿Tienen instrucciones escritas, para actuar en caso de rotura de la cadena de frío?			

### Vehículos

	SÍ	NO	N/A
44 ¿Los vehículos que utilizan para el transporte refrigerado están debidamente mantenidos y están incluidos en un plan de mantenimiento preventivo?			
45 ¿Los vehículos que utilizan para el transporte refrigerado tienen sistemas de registro continuo de temperatura?			
46 ¿Los sistemas de control y registro de temperatura han sido calificados?			
47 ¿Hay alarmas?			
48 ¿Tienen instrucciones escritas para actuar en caso de rotura de la cadena de frío?			

Encargado de completar el presente cuestionario:

FIRMA Y FECHA

## ANEXO 2. VERIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DEL TRANSPORTE

MERCANCÍA: .....

LOTE: .....

TRANSPORTISTA:.....

FECHA Y HORA DE RECEPCIÓN:.....

DESCRIPCIÓN ( verificaciones a realizar )	SI / NO
<b>PREPARACIÓN DEL PEDIDO</b>	
Correcta preparación del palé	
Palé correctamente retractilado	
<b>CAJA DEL CAMIÓN</b>	
Está limpio	
Está seco	
Los bultos estaban bien colocados	
<b>PRODUCTO A SU RECEPCIÓN</b>	
Bultos cerrados	
Identificación correcta	
Ausencia de golpes y roturas	
Bultos limpios	
OBSERVACIONES:	

REVISOR:

FECHA:

FIRMA:

Vº Bº SUPERVISOR:

FECHA:

FIRMA:



## ANEXO 4. INFORME TÉCNICO

### 1. DATOS DEL PROCESO

Medicamento	
Condiciones de acondicionamiento del medicamento	
Empresa de transportes	
Origen	
Fecha de envío	
Destino	
Fecha de recepción	
Distancia	
Duración máxima	

### 2. OPERACIONES DE VALIDACIÓN

Han sido realizadas por el Equipo de Validación, siguiendo exactamente todos los pasos indicados en este procedimiento y verificándose todas las operaciones.

### 3. RESULTADOS OBTENIDOS

PARÁMETROS A ESTUDIAR	LÍMITES	RESULTADOS
<b>1. Evaluación del transportista</b>	Cumple (Sí/No)	
<b>2. Condiciones del transporte</b>		
Correcta preparación del pedido	Cumple (Sí/No)	
Limpieza y sequedad del lugar de ubicación de la carga, en el medio de transporte.	Cumple (Sí/No)	
Correcta recepción del producto en destino.	Cumple (Sí/No)	
<b>3. Temperatura del envío</b>		
Envío 1	TCM < 25°C	
Envío 2	TCM < 25°C	
Envío 3	TCM < 25°C	
<b>Observaciones:</b>		

#### 4. INCIDENTES OCURRIDOS

Durante la fase de realización de la Validación del Proceso de Transporte de:

.....

Se produjeron los incidentes que se relacionan a continuación:

#### 5. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la Validación del Proceso permiten establecer las siguientes conclusiones:



#### EQUIPO DE VALIDACIÓN

Firma de los responsables de Validación:

Fecha:

## ANEXO 5. CERTIFICADO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO

El COMITÉ DE VALIDACIÓN, tras el estudio detallado del Informe Técnico así como de todo el proceso de Validación y del conjunto de datos, observaciones y documentación de este Procedimiento, emite el presente **DICTAMEN DE VALIDACIÓN**:

Proceso: **TRANSPORTE DE** \_\_\_\_\_

DICTAMEN: .....<sup>(I)</sup> para su utilización.

**COMITÉ DE VALIDACIÓN (firma y fecha):**

RESPONSABLE Dpto. de GARANTÍA DE CALIDAD:

RESPONSABLE Dpto. de CONTROL DE CALIDAD:

RESPONSABLE Dpto. de PRODUCCIÓN:

DIRECTOR TÉCNICO:

Fecha:

(I): CONFORME / NO CONFORME

## ANEXO 6. INFORME DE DESVIACIONES

A rellenar por el Responsable del Dpto. que detecta la Desviación

I. Identificación de la Desviación				
Persona que detecta		Dpto. /Área		Fecha
Descripción				
Daños detectados				
Acción inmediata				
Procedencia (marcar con una X)	Reclamación de cliente <input type="checkbox"/> Proveedor <input type="checkbox"/> Producción <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>			

A rellenar por el Responsable de Garantía de Calidad y/o el Responsable del departamento afectado

II. Análisis de las causas, evaluación y acciones propuestas			
Causa / origen del Problema			
Decisión sobre el producto afectado			
Estimación costes (€)			
¿Acción inmediata es válida y definitiva?		¿Requiere un cambio?	
Acción/es correctivas y/o preventivas			
Estimación coste resolución			
Fecha de inicio		Fecha de fin	

A rellenar por el Director Técnico y el Director General (sólo cuando implique una inversión económica importante).

III. Autorización de la acción propuesta		
Responsable de ejecución		Firma Director Técnico / Director General
Observaciones		

A rellenar por el Responsable de Garantía de Calidad

IV. Verificación y cierre		
¿Problema Resuelto?		¿Resultó eficaz?
Observaciones sobre la verificación y su eficacia		
Firma		Fecha

## ANEXO 7. REGISTROS DE ACEPTACIÓN DEL RIESGO

