



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

GUIA PARA LA ELABORACIÓN DE UN
REPORTE DE REVISION ANUAL DE
PRODUCTO PARA FORMAS FARMACÉUTICAS
SÓLIDAS NO ESTÉRILES

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
LORENA ARANGO TRUJANO



MÉXICO, D.F. EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2005

m. 342648



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado Asignado:

Presidente Prof. Ernesto Pérez Santana
Vocal Profa. María del Socorro Alpízar Ramos
Secretario Prof. Iván Alejandro Franco Morales
1er. Suplente Profa. Lilita Aguilar Contreras
2do. Suplente Prof. Ángel Ávila Villagrán

Sitio donde se desarrolló el tema:

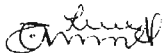
Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química UNAM
Av. Universidad #3000, Col. Copilco-Universidad

Asesor del tema:



QFB. Iván Alejandro Franco Morales

Sustentante:



Lorena Arango Trujano

A mis papás, Rosa Ma. Trujano Arellano y
Jesús Arango Vásquez

A la UNAM

AGRADECIMIENTOS

A **Dios**, por dejarme llegar hasta aquí.

Mami y Papi por darme la vida, alentarme en cada momento, aconsejarme en todo momento de mi vida y apoyarme en cada una de mis acciones. Mamá, siempre estaré agradecida por ese consejo sobre “echarle ganas desde el inicio, pues al final cuesta menos trabajo”, siempre en cada materia de mi vida escolar se cumplió al pie de la letra.

Papá, te agradezco tanto esta carrera, tu sabiduría y conocimientos de la química, fueron uno de los factores que me hicieron determinarme por estar aquí, es lo mejor que me ha pasado y no me imagino en ninguna otra carrera. También mil gracias por ese hábito tan bello de la lectura y tu pasión por la música “que llegó para quedarse”, siempre desde que tengo memoria tienes un libro bajo el brazo y escuchas a las grandes bandas y música clásica.

Sin ustedes no estaría realizando este importante paso en mi vida, este logro no es solo mío, también es suyo, ¡Muchas felicidades!

Bi, gracias por tu compañía, tus sabios consejos. ¿Sabes? Tu madurez es una de las cosas que más admiro. Mil gracias por compartir esas desveladas conmigo, las sesiones de estudio, espero que algún día el conocimiento, por adelantado, que tomaste te ayude y guíe en este difícil camino llamado vida... Este título también es tuyo.

Abuelita María y Abuelito Manuel, gracias por esos cuidados durante mi infancia, se que aunque mi abuelito no este físicamente con nosotros, lo está en espíritu. Abue Mary gracias por eso almuerzos dominicales, las anécdotas de la familia y los sabios consejos, siempre serán bien recibidos; tus jalones de oreja, para terminar este trabajo han rendido su fruto.

Alis, lo prometido es deuda, un poco atrasado, pero aquí esta tu regalo de cumpleaños... Mil gracias por todos tus cuidados cuando era niña (y ahora también), sabes que eres *mi otra mamá* y siempre tendrás un lugar muy especial en mi corazón y en mi vida.

Tío Miguel, sus consejos son y serán siempre muy valiosos, gracias por esas tardes divertidas buscando copias, leyendo letreros en el metro o comiendo pepinos... tantos momentos tan divertidos.

Tío Raúl, agradezco los paseos de la infancia y las interminables pláticas de cultura general en la madrugada del primer día del año, son cosas de las que siempre aprenderé.

Abuelita Julia, Tío Mario, Tía Bertha, Emmanuel, por su apoyo, jalones de orejas, por esas bolsas de dulces, gracias.

Gustavo, Gerardo y Daniel, desde que era niña siempre quise tener un hermano mayor y un día resulta que no solo es uno, sino que son tres. Gracias por hacernos sentir parte de ustedes y compartir momentos importantes.

Raúl (ito) y Edgar, mi infancia fue la mejor gracias a ustedes, gracias por sus juegos y compañía, cada quien ha tomado su camino, pero se que siempre recordaremos los juegos de nuestra infancia.

Gerson y Sofi, ustedes me han hecho recordar lo que es ser niña de nuevo y lo sencilla que puede ser la vida, gracias por esas tardes de cine, juegos divertidos y muchos dulces. Sobrinos, los quiero mucho.

Universidad Nacional Autónoma de México, la mejor institución de enseñanza superior en América Latina, por dejarme ser parte de ella desde hace más de 8 años y a la **Facultad de Química**, por ser el mejor lugar para estudiar Química en el país, los conocimientos que me llevo, serán muy útiles para mi vida profesional. **Fundación UNAM**, por el apoyo económico durante el último año del bachillerato, siempre estaré agradecida por ello, espero pronto poder retribuir esa ayuda...

A **todos mis profesores**, que durante 20 años contribuyeron con su granito de arena, para que yo pudiera llegar hasta aquí; gracias por su conocimiento, sus esfuerzos están rindiendo frutos.

Pregnant, Irene, Malena, Rubén, Alberto, mi estancia en la Facultad no hubiera sido la misma sin ustedes, su amistad es una de las cosas que me llevo de esta escuela.

Irene, gracias por compartir tantas desveladas por las prácticas o los proyectos, por ofrecermme tu hombro cuando lo necesite, la mancuerna de trabajo que hicimos nos permitió conocernos más y hacer un excelente equipo de trabajo... también sabes cuanto te agradezco el trabajo que tengo, gracias a ti estoy ahí... Mil gracias.

Malena, ingeniera, desde que te conocí, siempre te he admirado, por tu tenacidad y afán de ser siempre la mejor, eres increíble, mil gracias por tu amistad, tu apoyo, consejos y por tantos momentos a lo largo de la carrera.

Felicities lo que nos falta por compartir!!!

Rubencito que hubiera hecho sin ti, la carrera no hubiera sido la misma, te agradezco todo tu apoyo y amistad a lo largo del tiempo.

Alberto, que te puedo decir has sido y serás un gran amigo, con el que se puede hablar de negocios y política de una manera muy amena.

Aarón y Job, gracias por su amistad y sentido del humor, las desveladas se volvieron más amenas y los proyectos más llevaderos.

Sandra, Oscar, Ricardo, Adriana, Janett, mi adolescencia no hubiera sido la misma sin ustedes, gracias por tantos momentos de locuras y risas. Ahora que cada quien a tomado su camino en la vida, les deseo lo mejor y espero saber de ustedes en cada uno de sus logros.

Magaly, no sabes todo lo que agradezco: tu apoyo, tu hombro y tus consejos en esos momentos difíciles y a lo largo de los años. Las experiencias compartidas arriba y abajo del escenario son momentos que siempre estarán ahí, recordándonos que gracias a la danza nos conocimos.

A **MSD**, por permitirme ingresar al mundo laboral, permitiéndome saber que lo que aprendí es la base para poder seguir adquiriendo conocimientos y experiencia.

Magda, Nico, muchas gracias por todo su apoyo, los ánimos que me dieron fueron muy significativos para mí, me siento muy afortunada de tener compañeros de trabajo como ustedes.

Iván, entre tantas cosas que agradecerle, una de ellas es todo el apoyo que me has dado, sin ti este trabajo no hubiera sido posible... mil gracias. También he de agradecerle la oportunidad de aprender en el campo laboral, realmente he aprendido mucho de ti.

Maestra Socorro desde que la conocí como profesora la he admirado mucho, no me queda más que agradecerle todo el apoyo que me ha dado para que este trabajo tenga un final exitoso, siempre tendrá un lugar especial en mi corazón.

Oliver gracias por tu compañía, amistad, cariño y sobre todo, amor, eres lo mejor que me ha pasado en la vida; me alegro tanto de compartir este logro contigo, porque también eres parte de él... tenerte a mi lado es una experiencia maravillosa. *Ich liebe dich sehr!!!!*

ÍNDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN	9
1.1	OBJETIVO	10
1.2	ANTECEDENTES	10
1.2.1	Concepto de Revisión Anual e Importancia	10
1.2.2	Lineamientos	12
1.2.3	Estadística	16
1.2.4	Parámetros críticos a evaluar	18
1.2.5	Legislación	19
2	CONCEPTOS RELACIONADOS	22
2.1	DESVIACIÓN	22
2.2	CONTROL DE CAMBIOS	22
2.3	VALIDACIÓN	23
2.4	CONTROL ESTADÍSTICO DE LOS PROCESOS	24
3	ELABORACIÓN DE LA GUÍA	26
3.1	INFORMACIÓN GENERAL	26
3.2	EVALUACIÓN ESTADÍSTICA	28
3.3	CARTAS O GRÁFICAS DE CONTROL	29
3.3.1	Análisis de las Gráficas de Control	29
3.3.2	Estimación de la capacidad del proceso	34
3.4	INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN EN EL REPORTE DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO	35
3.5	COMENTARIOS AL REPORTE DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO	38
3.6	APROBACIÓN DEL REPORTE DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO	39
3.7	ASIGNACIÓN DE RESPONSABILIDADES Y ALERTAS GENERADAS DE A PARTIR DE UN REPORTE DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO	39
3.8	CONSULTA Y ACCESO A LOS REPORTES DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO	40
4	PROPUESTA DE REPORTE	41
5	CONCLUSIONES	59
6	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 INFORMACIÓN MÍNIMA SOLICITADA POR EL PROY-NOM-059-SSA1-2003.....	19
TABLA 2 INFORMACIÓN REQUERIDA POR LA FEUM 8ª EDICIÓN	20
TABLA 3 ÁREAS INVOLUCRADAS EN LA OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN PARA INTEGRAR EL REPORTE DE REVISIÓN ANUAL	36

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO, DE ACUERDO A LA GUÍA CIPAM.....	14
FIGURA 2 DIAGRAMA DE FLUJO SUGERIDO PARA EL PROCESO DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO	15
FIGURA 3 GRÁFICA DE CONTROL CON UNA CORRIDA CRECIENTE	30
FIGURA 4 GRÁFICA DE CONTROL CON UNA CORRIDA DECRECIENTE	30
FIGURA 5 GRÁFICA DE CONTROL CON UN PATRÓN CÍCLICO.....	31
FIGURA 6 GRÁFICA DE CONTROL CON DOS DE TRES PUNTOS MÁS ALLÁ DEL LÍMITE DE ALERTA	32
FIGURA 7 GRÁFICA DE CONTROL CON DATOS MÁS ALLÁ DEL LÍMITE DE 1σ	32
FIGURA 8 GRÁFICA DE CONTROL CON PUNTOS DEL MISMO LADO DE LA LÍNEA CENTRAL.....	33

1 INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica siempre ha existido la necesidad de documentar las actividades relacionadas con la fabricación de un medicamento, desde su desarrollo hasta la liberación del producto. Todas estas actividades se encuentran reguladas por las Buenas Prácticas de Fabricación, las cuales se deben de cumplir rigurosamente para asegurar que se produce un medicamento con calidad; además de garantizar el cumplimiento con las normas vigentes de nuestro país.

Actualmente, la NOM-059-SSA1-1993 rige a todas las industrias químico-farmacéuticas dedicadas a la fabricación de medicamentos, se encuentra en revisión; dentro del proyecto de Norma, para actualizarla, se plantea establecer la Revisión Anual de cada producto fabricado en el establecimiento como requisito de Documentación. Lo anterior implica un esfuerzo mayor para aquellas industrias que no tienen implementado este sistema de documentación.

Basados en lo anterior, el presente trabajo tiene la finalidad de indicar los pasos generales a seguir para elaborar un reporte que contenga la información necesaria para conocer el comportamiento de un producto desde la fabricación hasta la distribución del mismo y a su vez, establecer un comparativo de resultados y pruebas con respecto al año que le precedió y así, detectar cualquier posible cambio o tendencia dentro del proceso; lo anterior, permite sugerir e implementar mejoras al proceso.

La Revisión Anual de Producto no solo permite establecer un análisis histórico de los procesos involucrados, sino que también funciona como herramienta estratégica en la toma de decisiones desde el punto de vista financiero, a través del estudio del desempeño de los procesos que permitan generar mejoras en el mismo de manera progresiva, reduciendo así el número de pérdidas, reprocesos y retrabajos y todo lo anterior se ve reflejado en una mayor productividad.

1.1 OBJETIVO

Elaborar una guía para establecer los lineamientos acorde con la normalización, así como los pasos a seguir para obtener la información requerida para un reporte de Revisión Anual de Producto.

1.2 ANTECEDENTES

1.2.1 Concepto de Revisión Anual e Importancia

Existen diferentes organismos que definen a la Revisión Anual de Producto, tales como la Food and Drug Administration (FDA) y la Secretaría de Salud, a través del proyecto de Norma PROY-NOM-059-SSA1-2003, *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*, y coinciden en que es un análisis histórico de calidad, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico-farmacéutico, no solo nacional, también internacional; además de los lineamientos y requerimientos internos de la compañía. Este análisis histórico permite acumular conocimientos y experiencia de una manera ordenada y consistente, de forma tal, que puedan identificarse y generarse mejoras en procesos y a su vez en productos.

La importancia de la Revisión Anual de Producto se debe al apoyo en una serie de actividades necesarias para el buen desempeño de la industria química-farmacéutica, entre éstas se encuentran:

1. Mejora de los procesos, a través del correcto entendimiento de los mismos, así como los factores que los alteran de manera directa e indirectamente.

2. Cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación y las normas vigentes del país; en el caso particular de México, la NOM-059-SSA1-1993 aún no establece a la Revisión Anual de Producto como un requisito indispensable, pero actualmente se encuentra en revisión el proyecto de la misma y dentro de este, la Revisión Anual de Producto es considerada como parte de documentación con la que debe contar el establecimiento. Además, la edición vigente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (8ª edición) incluye un apartado nuevo, referente a las características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro ante la Secretaría de Salud, nuevamente la Revisión Anual de Producto es parte importante.
3. Permite realizar comparaciones entre plantas o subsidiarias usando el mismo parámetro de medición; esto es especialmente útil cuando la empresa tiene diferentes filiales alrededor del mundo, inclusive cuando en el país operan sus competidores y manejan la misma cartera de clientes o línea de productos, entre otras cosas.
4. Permite una reducción de costos, ya que la Revisión Anual de Producto tiene como finalidad generar procesos más eficientes a través del análisis de tendencias de calidad, con lo que se obtiene una disminución de pérdidas, reprocesos y/o retrabajos.
5. Al final, es una herramienta de apoyo completo a todos los niveles de la organización.

1.2.2 Lineamientos

Para poder llevar a cabo el proceso de Revisión Anual se debe considerar lo siguiente:

- La Revisión Anual no necesariamente implica revisar toda la información contenida en el expediente del lote.
La revisión puede simplificarse a los puntos críticos del proceso o de aquellos en donde se desee mejorar o tener un control más estrecho; así como la parte de los rendimientos, ya que el análisis de esta información, permite evaluar la eficiencia del o los procesos involucrados.
- De ninguna manera es válido agrupar distintos productos en un mismo reporte de Revisión Anual. Incluso cuando se trate del mismo producto, pero no de la misma forma farmacéutica, no es válida la agrupación.
Esto se debe a que no se trata del mismo proceso de fabricación y al estar agrupando diferentes procesos, podríamos estar realizando una evaluación errónea y poco consistente, sin un enfoque claro en un solo proceso.
- Una vez establecido el período de Revisión, éste no puede ser modificado.
Esto es con el fin de mantener análisis históricos de un mismo período de tiempo y poder establecer comparaciones concisas con respecto al período anterior. Si el período se cambia cada vez que se va a realizar un reporte, este puede perder impacto con respecto a las mejoras que se puedan identificar.
- En caso de tener algún problema o contingencia durante la manufactura del producto, se puede evaluar la conveniencia de acortar el período de revisión para tener información más reciente en el análisis estadístico

realizado y dar apoyo en la investigación para encontrar las causas que llevaron a esa contingencia o problema.

El proceso de Revisión Anual puede llevarse a cabo como se muestra en las Figuras 1 y 2, el proceso se describe de manera general. Puesto que cada una de las actividades están compuestas de pequeñas actividades o "subactividades" a seguir para completar toda la actividad; así, por ejemplo, para la recopilación de la información se requiere contactar a cada una de las áreas responsables para solicitar la información, una vez que se encuentra en manos del departamento encargado de la realización de la Revisión Anual, se debe cotejar que corresponda al período de revisión y en caso de que la información este incompleta o sea incorrecta se debe avisar al departamento responsable para que haga los arreglos pertinentes y entregué la información correcta. Una vez que se tiene toda la información se procede a la elaboración del reporte.

Con respecto al diagrama de flujo propuesto por la guía de la Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación –CIPAM– (Figura 1), en la Figura 2 se sugiere comentar el reporte, para que las áreas involucradas con las tendencias de calidad encontradas durante el proceso, puedan dar una justificación a la tendencia identificada o de lo contrario se establece una asignación de responsabilidad para investigar la(s) causa(s) que originaron ese tipo de comportamiento.

Figura 1 Diagrama de Flujo del proceso de Revisión Anual de Producto, de acuerdo a la Guía CIPAM

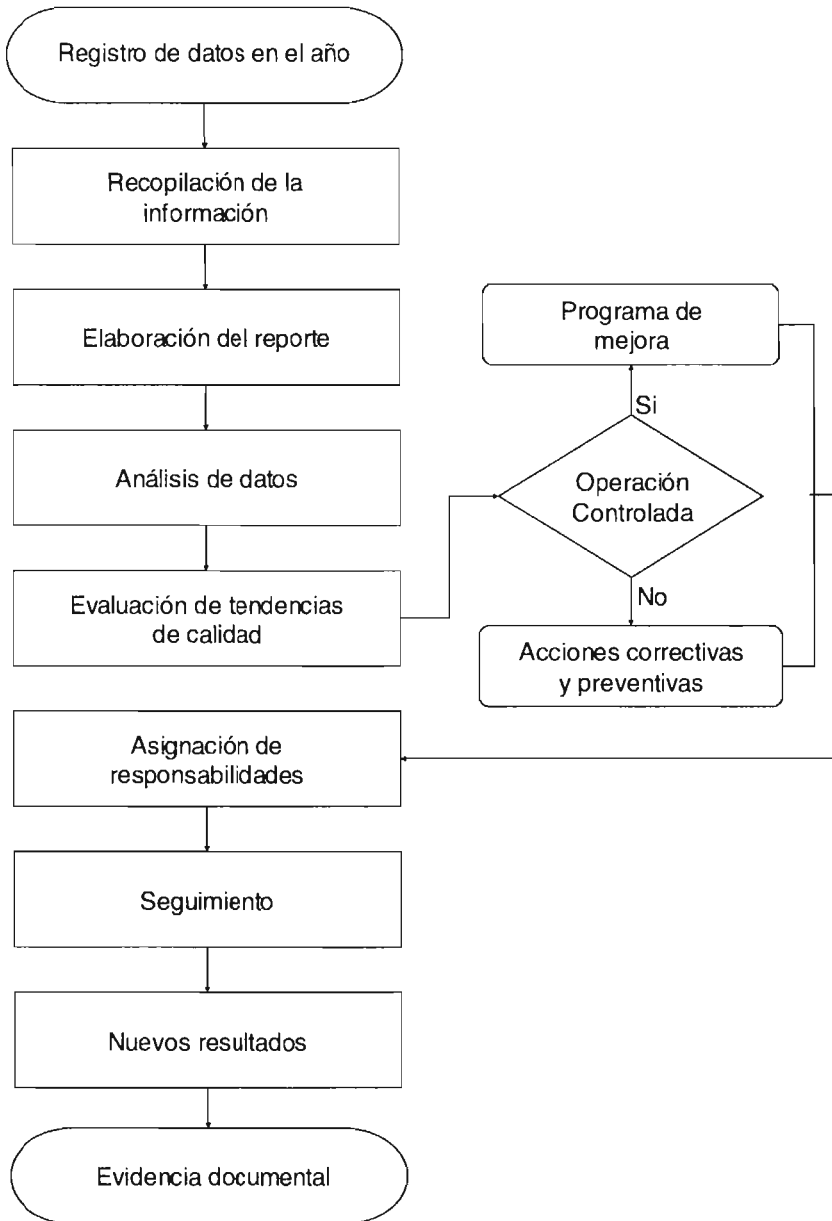
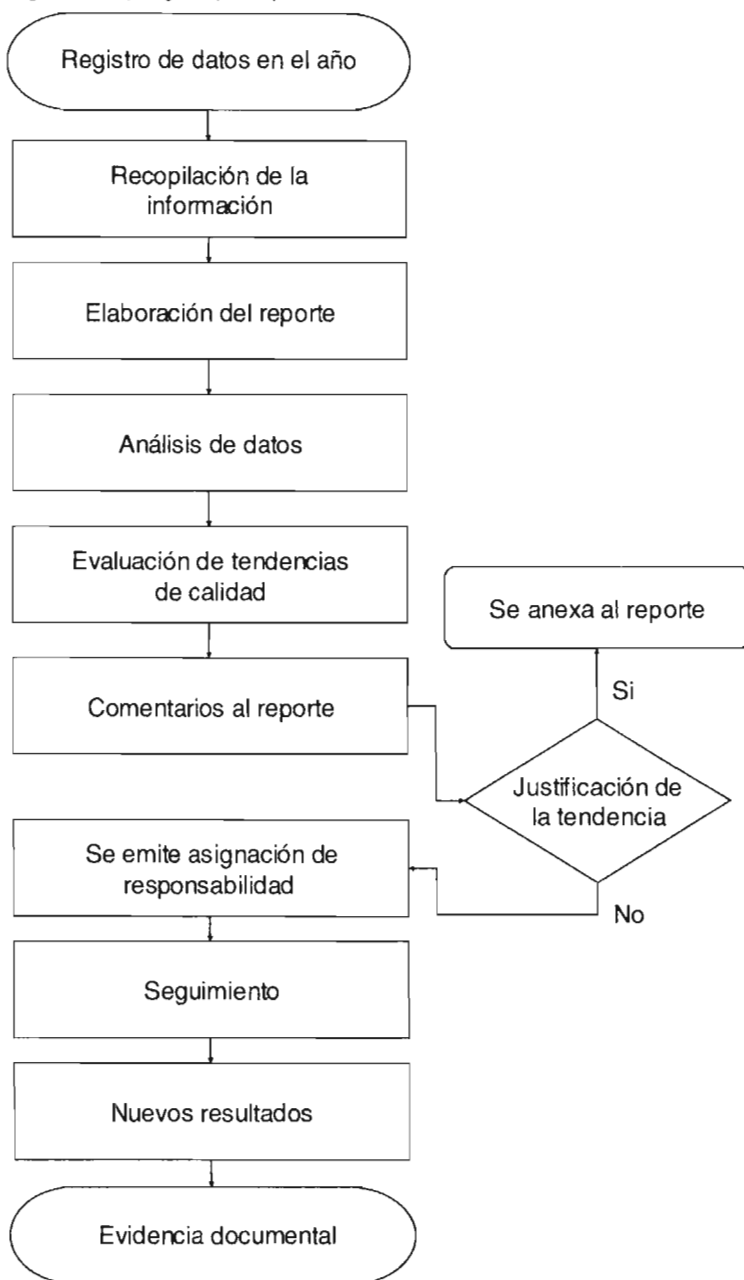


Figura 2 Diagrama de Flujo sugerido para el proceso de Revisión Anual de Producto



1.2.3 Estadística

La estadística permite procesar e interpretar los datos recopilados a lo largo del proceso de elaboración de una Revisión Anual, para conocer si se tienen procesos bajo control.

Además de calcular los indicadores estadísticos básicos, como son las medidas de tendencia central y de dispersión; se requiere conocer si la distribución de los datos que se están analizando son parte de una distribución normal, ya que de esto depende el tipo de cálculo que se estará empleando para determinar la capacidad del proceso.

Además la Revisión Anual es la herramienta mediante la cual el área técnica puede apoyarse para realizar evaluaciones estadísticas en desempeños de proceso antes y después de un cambio mayor. Todo esto puede llevarse a cabo con pruebas tales como la comparación de medias y desviaciones estándares de las muestras, esto es la prueba "F" y "t".

Es importante mencionar que como todo proceso de toma de decisiones, se emplean procedimientos para probar hipótesis. Una parte importante de cualquier problema de prueba de hipótesis es determinar los valores de los parámetros especificados en las hipótesis nula y alternativa. En general, esto se hace de una de tres maneras. Primera, los valores pueden resultar de evidencia o conocimientos pasados. Esta situación ocurre con frecuencia en el control estadístico de calidad, donde se usa información pasada para especificar los valores de un parámetro que corresponde a un estado de control, y después se prueba periódicamente la hipótesis de que el valor de los parámetros no ha cambiado. Segunda, los valores pueden resultar de alguna teoría o modelo del proceso. Por último, los valores elegidos para el parámetro pueden ser resultado de especificaciones contractuales o del diseño, una situación que es frecuente.

Los procedimientos para probar hipótesis estadísticas pueden usarse para verificar la conformidad de los parámetros del proceso con sus valores especificados, o como ayuda para modificar el proceso hasta obtener los valores deseados.

Para probar una hipótesis, se toma una muestra aleatoria de la población bajo estudio, se realiza el análisis y después la hipótesis nula H_0 se rechaza o no se rechaza. Al conjunto de valores del análisis que llevan al rechazo de H_0 se le llama región crítica o región de rechazo de la prueba.

Cuando se prueban hipótesis pueden cometerse dos tipos de errores:

- Error tipo I ó α . Esta definido como el rechazo de la hipótesis nula planteada, cuando ésta es verdadera. También se le llama en ocasiones el riesgo del productor, porque denota, por ejemplo, la probabilidad de que un lote bueno sea rechazado.

$$\alpha = P\{\text{error tipo I}\} = P\{\text{rechazar } H_0 | H_0 \text{ es verdadera}\}$$

- Error tipo II ó β . Se define como la aceptación de la hipótesis nula cuando esta es falsa. Se le conoce también como el riesgo del consumidor, porque denota la probabilidad de aceptar un lote de calidad pobre.

$$\beta = P\{\text{error tipo II}\} = P\{\text{dejar de rechazar } H_0 | H_0 \text{ es falsa}\}$$

Las herramientas estadísticas sugeridas para emplearse en el análisis de los datos recopilados para la elaboración del reporte de Revisión Anual son:

- Cálculos de media, mediana, moda, varianza y desviación estándar.
- Comparación de medias y desviación estándar, cuando se requiera evaluar el cambio de un proceso.

1.2.4 Parámetros críticos a evaluar

Los parámetros críticos son aquellas variables importantes o críticas, que deben ser monitoreadas durante el proceso de manufactura, ya que un cambio en éstas puede conducir a un problema de calidad en el producto final.

Se considera importante la evaluación de estos parámetros ya que así se puede verificar la consistencia de los procesos, a través de la evaluación histórica de los mismos.

Estos parámetros se establecen de acuerdo al proceso que se este realizando, así para un proceso donde se realiza una granulación, uno de estos parámetros puede ser la temperatura de secado del granulado o el tiempo de adición de la solución granulante; para un proceso de recubrimiento, las condiciones de las tabletas durante el mismo son críticas del proceso, ya que de ello depende que la elegancia de las tabletas recubiertas no se vea afectada.

De acuerdo a la organización los parámetros pueden ser establecidos por el departamento de producción o el departamento de Tecnología Farmacéutica, que son los que poseen el conocimiento, como expertos, acerca de los procesos y las mejoras que se pueden hacer a cada uno de ellos.

1.2.5 Legislación

✓ PROY-NOM-059-SSA1-2003

Como se comentó anteriormente, este es el proyecto de modificación de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 "Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la Industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos"

Dentro de este proyecto se incluye dentro de las definiciones y como parte la documentación requerida a la Revisión Anual de Producto (apartados 3.79 y 7.5.7, respectivamente). La información mínima que debe contener un registro de la Revisión Anual de Producto, de acuerdo al proyecto de modificación de la NOM se encuentra en la Tabla 1.

Tabla 1 Información mínima solicitada por el PROY-NOM-059-SSA1-2003

Datos generales del producto	Nombre
	Concentración
	Forma farmacéutica
	Presentación
	Período de caducidad
Número de lotes fabricados en el año	Lotes aprobados con desviación
	Lotes rechazados
Resumen de los datos que permita el análisis de tendencias	Operaciones críticas
	Controles en proceso
	Producto terminado
Registro (incluyendo investigación y conclusiones de las acciones realizadas)	Desviaciones
	Fuera de especificaciones
	Control de cambios
	Devoluciones
	Quejas
	Retiros del mercado
Estudios de estabilidad	
Evaluación del estado de la validación del proceso y de la metodología analítica	
Conclusiones de los resultados obtenidos	

✓ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (8ª edición)

Dentro de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8ª edición se ha incluido un apartado con el título “Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario”. Donde se define a la Revisión Anual de Producto como el análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos Regulatorios vigentes en el ámbito químico-farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa. A continuación se enumera el contenido que debe ser cubierto.

Tabla 2 Información requerida por la FEUM 8ª edición

Lotes de medicamento fabricados	Dictamen correspondiente
Informe de investigaciones	Desviaciones
	Fallas de proceso
	Fallas analíticas
	Retrabajos
	Reprocesos
Control de cambios	
Estudios de estabilidad	
Evaluación del estado de la validación del proceso y de la metodología analítica	
Quejas	
Devoluciones	
Lotes de producto recuperados del mercado	

La Revisión Anual de Producto debe proporcionarse como uno de los requisitos para la modificación o actualización del registro sanitario, solo en los casos que menciona la FEUM, de acuerdo al tipo de modificación que se le haga al registro; así se tienen 6 tipos de modificación que son:

1. Componentes y composición de la formulación
2. Sitio de fabricación
3. Tamaño del lote
4. Fabricación
 - a. Equipo
 - b. Proceso
5. Fármaco
6. Sistema cierre-contenedor

A su vez cada tipo de modificación tiene un grado de impacto y puede ser de tres tipos:

1. *Modificación menor.* Aquella que no produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Es el equivalente en la FEUM al Nivel 1 de la Clasificación de Modificaciones. Este tipo de modificación no requiere aviso ni autorización de la Secretaría de Salud.
2. *Modificación moderada.* Aquella que puede producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 2 de la Clasificación de Modificaciones, en la FEUM.
3. *Modificación mayor.* Aquella que produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. El equivalente en la Clasificación de Modificaciones es el Nivel 3.

Los casos donde se solicita que se documente parte del cambio y reportes de estabilidad del producto afectado por el cambio, en la Revisión Anual de Producto son:

- a. Cualquier tipo de cambio de Nivel 1
- b. Cambio de fármaco Nivel 2

2 CONCEPTOS RELACIONADOS

2.1 DESVIACIÓN

Una desviación esta definida como el no cumplimiento de un requisito previamente establecido¹⁴. Pueden ocurrir antes, durante y después de un proceso de manufactura.

Es importante tener identificadas todas las desviaciones que se generaron durante el período de Revisión Anual de un producto, así como los lotes involucrados en las mismas. Esta información permite eliminar todos aquellos lotes con desviación, pero que dentro de la investigación que se levantó, se encontró con la causa raíz que la generó, eliminándose así las causas asignables que podrían generar posibles condiciones fuera de control en el proceso.

Además, mediante el análisis de la información contenida en la Revisión Anual, es posible tener las bases para emitir planes de reducción de desviaciones, basados en los comportamientos históricos de los procesos manejados en la empresa.

2.2 CONTROL DE CAMBIOS

Este concepto se refiere a la evaluación y documentación de los cambios que impactan la calidad y desempeño de la formulación¹⁴.

Se maneja a través de un sistema que permite administrar de forma organizada los cambios propuestos por algún departamento. En este punto la Revisión Anual de Producto juega un papel muy importante, pues del análisis de la información solicitada por el cambio, se podrá evaluar el impacto del mismo en los parámetros evaluados y si el efecto fue positivo o negativo, con respecto al proceso antes de presentarse el cambio.

El control de cambios busca la mejora continua y por consiguiente, la optimización de procesos, esto se logra mediante la identificación y documentación de todas las actividades necesarias y requeridas antes de su realización de manera que ni el proceso ni el producto se vean afectados.

2.3 VALIDACIÓN

La validación es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas¹⁴.

La Revisión Anual es un gran soporte para complementar o elaborar reportes de impacto similar, pero de menor complejidad en cuanto al tipo y cantidad de información que se genera, o bien, la existencia de estos conceptos complementa el manejo de los datos del reporte de Revisión Anual.

Así pues, sabemos que existen tres tipos de validaciones, la Revisión Anual puede servir de apoyo en cada una de ellos, por ejemplo:

- a. Validación Prospectiva. El apoyo que da la Revisión Anual es en cuanto a los estudios de estabilidad y la información que genera el área de Desarrollo.
- b. Validación Retrospectiva. Debido a que este tipo de validación se basa en el estudio y análisis de la información histórica del producto, la información recabada por los encargados de la elaboración de Revisión Anual, puede ser un gran soporte.
- c. Validación Concurrente. La información que puede ser valiosa del reporte de Revisión Anual para este tipo de validación, proviene de los límites superiores e inferiores del proceso, de manera que puedan ser evaluados y concluir si aún son adecuados o no.

2.4 CONTROL ESTADÍSTICO DE LOS PROCESOS

Esta herramienta de calidad es muy poderosa para determinar la estabilidad del proceso y mejorar la capacidad de éste mediante la reducción de la variabilidad. La carta de control es la herramienta más importante para alcanzar el control estadístico de los procesos.

Durante el control estadístico de un proceso es necesario definir a los mismos como cualquier actividad o conjunto de actividades que resultan en la obtención de un producto o servicio, en un tiempo determinado.

Este proceso puede verse afectado por una serie de causas que se dividen en:

- a. *Causas aleatorias o comunes.*- Las cuales se atribuyen a causas desconocidas que son consideradas como parte inherente del proceso. Este tipo de variación no puede ser reducida a menos que el proceso sea rediseñado por completo.
- b. *Causas asignables o especiales.*- Son eventos que afectan el producto final de un proceso; estos eventos no son inherentes al diseño del proceso. Como ejemplos de causas asignables se tienen: cambios en las máquinas usadas en el proceso, la calidad o marca de las materias primas, entre otras.

Además existe la variabilidad natural de un proceso, que es el efecto acumulativo de muchas causas que son inevitables.

Así pues, si el proceso es afectado por causas asignables de variación, se dice que el proceso se encuentra fuera de control; y si el proceso es afectado por causas aleatorias, pero mantiene un comportamiento sin tendencias o puntos fuera de los límites de control, se dice que está bajo control.

Uno de los objetivos principales del control estadístico de procesos es detectar con rapidez la presencia de causas asignables o de corrimientos del proceso, de modo que pueda efectuarse una investigación de éste y emprender una acción correctiva antes de que se obtengan resultados que no cumplen con los requerimientos. Así pues, la carta control es una técnica de vigilancia del proceso,

también pueden emplearse para estimar los parámetros de un proceso y, con esa información, determinar la idoneidad del mismo. La carta control puede proporcionar información útil para mejorar el proceso.

De manera general se ha encontrado que algunos procesos no operan en un estado de control estadístico; por lo que el uso rutinario de las cartas de control identificará causas asignables, si éstas son solucionadas, el proceso mejorará, pues la variabilidad disminuye.

El empleo de las cartas de control en la industria tiene una larga historia y existen 5 principales razones para emplearlas:

1. Son una técnica probada para mejorar la productividad. Evitan el desperdicio y la posible necesidad de volver a trabajar el producto.
2. Son eficaces en la prevención de defectos. Al tener el proceso bajo control, se esta siendo consistente con la filosofía "bien desde el primer momento" y por lo tanto, evitando fabricar productos que no cumplen con las especificaciones.
3. Evitan ajustes innecesarios al proceso. Las cartas de control pueden distinguir entre ruido de fondo y variación anormal de un proceso, por lo que si se realizan pruebas sin verificar antes las cartas control, podrían realizar más tarde ajustes innecesarios que deteriorarían el rendimiento y eficacia del proceso.
4. Proporcionan información de diagnóstico. Muchas veces se observan patrones de puntos dentro de la carta de control, esto podría ser información con mucho valor para un operador o ingeniero experto que conduzca a la mejora de un proceso.
5. Proporcionan información sobre la capacidad del proceso. Ya que proporcionan información de los parámetros importantes en el proceso y su comportamiento y estabilidad a lo largo del tiempo, todo esto permite hacer una estimación de la capacidad del proceso

Sobre este último punto, cabe mencionar, que se pueden realizar cálculos de la capacidad de un proceso, involucrando a los datos del proceso, así como las especificaciones que tenga el parámetro en cuestión.

3 ELABORACIÓN DE LA GUÍA

El propósito de este capítulo es presentar una descripción general de los puntos más importantes que deben ser considerados en la elaboración de un reporte de Revisión Anual.

Los antecedentes manejados en el presente trabajo permiten tener un conocimiento más completo de las herramientas que la Revisión Anual emplea para poder integrar toda la información que se ha recabado.

Toda la información recabada de un producto conforma el reporte de Revisión Anual, el cual es elaborado por producto y contiene datos generales del mismo, información estadística, gráficas de control; además, uno de los principales objetivos de la Revisión Anual es detectar problemas en los procesos y emitir recomendaciones o alertas para corregir los mismos.

3.1 INFORMACIÓN GENERAL

La información requerida para la elaboración del reporte de Revisión Anual debe encontrarse debidamente registrada en una base de datos de manera que los encargados de descargar la información correspondiente a su área, la registren periódicamente. La base de datos empleada debe ser de fácil uso, para evitar confusiones al momento de la descarga de información.

Las áreas involucradas, así como la información relacionada con ellas, son:

- a. Fabricación y Acondicionamiento. Esta área proporciona la información relacionada con los procesos, desde las fechas de fabricación hasta los

rendimientos reales a lo largo del período de revisión del producto en estudio.

Además esta área debe coordinarse con el área de Tecnología Farmacéutica para conocer cuales son los parámetros críticos que requieren de evaluación dentro del reporte de Revisión Anual y así Fabricación y Acondicionamiento cuenten con el conocimiento de que otros parámetros deben ser cargados a la base de datos correspondiente.

- b. Maquilas. Proporciona la información referente a los productos maquilados, así como las presentaciones; además proporciona la información referente a la compañía maquiladora, fechas de fabricación y/o acondicionamiento, equipos con los cuales se llevo a cabo la manufactura y/o acondicionamiento del producto maquilado, así como los rendimientos correspondientes.
- c. Control de Calidad (Físico-químico y Microbiológico)
Proporciona los resultados de los parámetros que se incluyen en el certificado analítico, así como las especificaciones que marca éste.
- d. Asistencia Técnica. Es el área encargada de proporcionar la información referente a los estudios de estabilidad, además proporciona información asociada a la validación y estatus de los métodos analíticos. En caso de que la organización también tenga desarrollo de nuevos productos, esta área es la encargada de dar la información referente al proceso de desarrollo.
- e. Tecnología Farmacéutica. Entrega información relacionada con los procesos y equipos que intervienen en el mismo. Esto es validaciones, calificaciones, etc.

- f. Aseguramiento de Calidad. Facilita la información de sucesos inesperados relacionados con la calidad del producto, desviaciones menores y control de fallas, esto es acciones correctivas y preventivas tomadas, así como al responsable de ejecutar cada una de ellas.

Esta área también se encarga de emitir la información referente a las quejas que se reciben.

Así mismo, el departamento de Documentación proporciona información referente a fechas de liberación o rechazo de los lotes.

- g. Registros sanitarios. Proporciona todo lo referente a los nuevos registros, al igual que las bajas y actualizaciones de los mismos. También suministra información relacionada a los retiros de producto.

- h. Almacenes. Informa sobre las devoluciones de producto, destrucciones, productos en retención temporal, y próximos para venta o facturación.

Cabe mencionar que el o los nombres de las áreas pueden variar de organización a organización, por lo que debe considerarse la información que se incluye en el reporte de Revisión Anual para mantener a las áreas involucradas, al tanto de todo aquello que deban de proporcionar.

3.2 EVALUACIÓN ESTADÍSTICA

Para la evaluación estadística de los datos es necesario, como primer paso, ordenarlos y agruparlos de manera que la evaluación de los mismos sea más sencilla.

Existen paquetes computarizados que poseen una amplia selección de pruebas estadísticas, desde las más sencillas hasta las más complejas; se puede hacer uso de estos para poder determinar, en primera instancia, las medidas de

tendencia central (media, mediana y moda), además de las medidas de variabilidad o dispersión (desviación estándar y coeficiente de variación).

En algunos casos, los cambios a procesos precisan de comparaciones de ciertos parámetros de manufactura o de control de calidad, para evaluar el potencial impacto del o los cambios realizados al proceso. Para ello, generalmente se emplean comparaciones de medias y desviaciones estándar, a través de la Prueba t y la Prueba F, respectivamente.

3.3 CARTAS O GRÁFICAS DE CONTROL

Las gráficas de control permiten detectar potenciales problemas con el proceso, tales como corrimientos de proceso, también pueden emplearse para la estimación de los parámetros de un proceso o para mejorarlos.

3.3.1 Análisis de las Gráficas de Control

Para la realización de esta actividad es importante reconocer patrones sistemáticos o no aleatorios, así como la razón de este comportamiento. Por lo que se requiere de habilidad, experiencia y sobre todo conocimiento del proceso; esto es, no solo se requiere conocer los principios estadísticos de las cartas control, sino también debe tenerse una buena comprensión del proceso que se está evaluando con las gráficas de control.

Existen diversos criterios para la realización del análisis de las gráficas de control y la evaluación de un proceso fuera de control; sin embargo, aquí se consideran las más significativas y eficaces reglas para indicar que un proceso se encuentra fuera de control:

- Corrida. Secuencia de observaciones del mismo tipo, las corridas pueden ser crecientes o decrecientes, como puede observarse en la Figura 3, la cual muestra una corrida creciente de datos y en la Figura 4, una corrida decreciente.

Cuando se llega a encontrar una corrida con 8 o más puntos pueden considerarse un indicador de una condición fuera de control. Las corridas también pueden definirse como por encima o debajo de la línea media.

Figura 3 Gráfica de Control con una corrida creciente

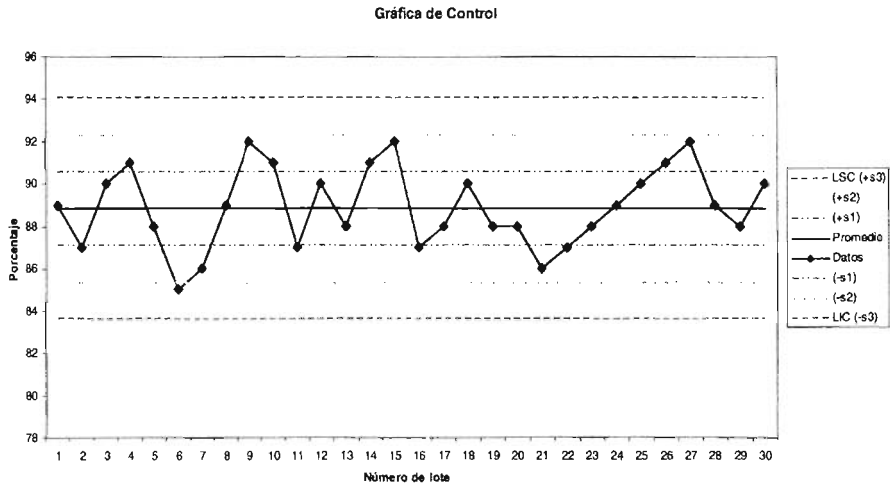
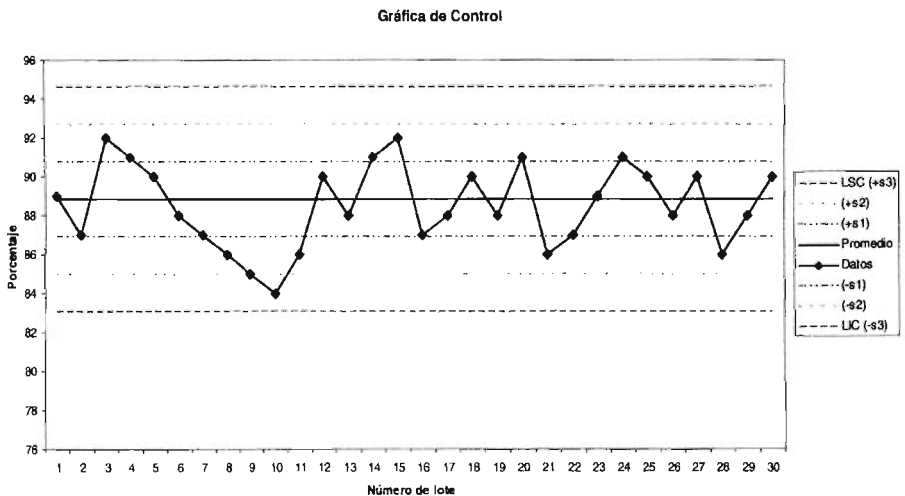
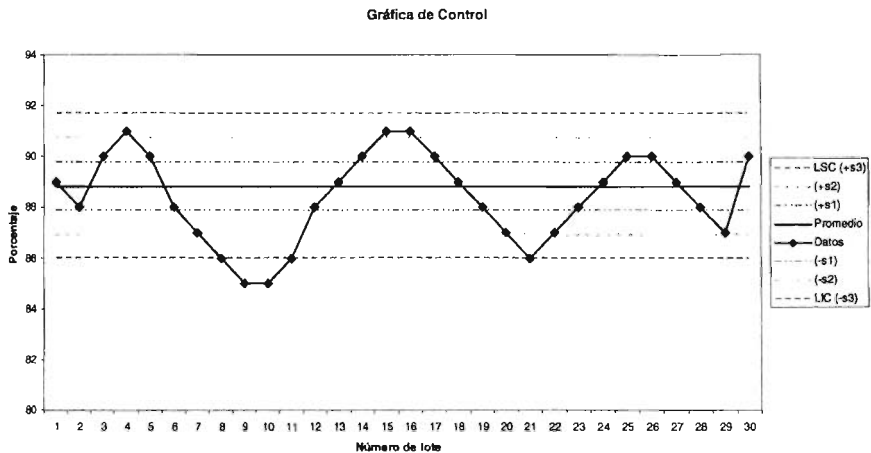


Figura 4 Gráfica de Control con una corrida decreciente



- Ciclos. Los datos pueden encontrarse dentro de los límites de control, pero presentan un comportamiento cíclico. Este tipo de patrones generalmente están relacionados con fatiga del operador (ver Figura 5)

Figura 5 Gráfica de Control con un patrón cíclico



Además de las reglas antes mencionadas, existe un conjunto de reglas que permiten establecer una decisión para la detección de patrones no aleatorios en las cartas de control, estas reglas se conocen como Reglas de Western Electric y concluyen que un proceso está fuera de control cuando:

- Un punto cae más allá de los límites de control 3 sigma (3σ). En la Figura 5, además de mostrar un patrón cíclico, se observan 2 puntos fuera del Límite Inferior de Control (-3σ).
- Dos de tres puntos consecutivos caen más allá de un límite de 2 sigma (2σ), también llamado límite de advertencia o alerta.

En la Figura 6 los datos 6 y 7 se encuentran fuera del límite inferior de advertencia (-2σ) y los datos 25 y 26, por arriba del límite de $+2\sigma$.

Figura 6 Gráfica de Control con dos de tres puntos más allá del límite de alerta

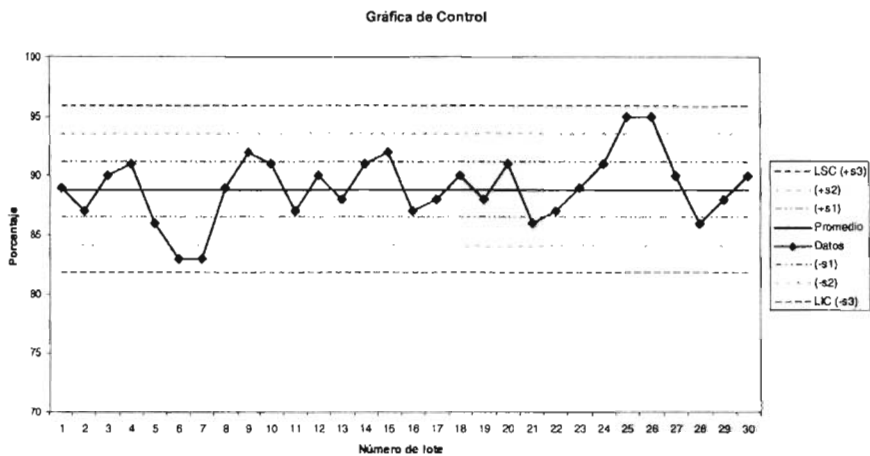
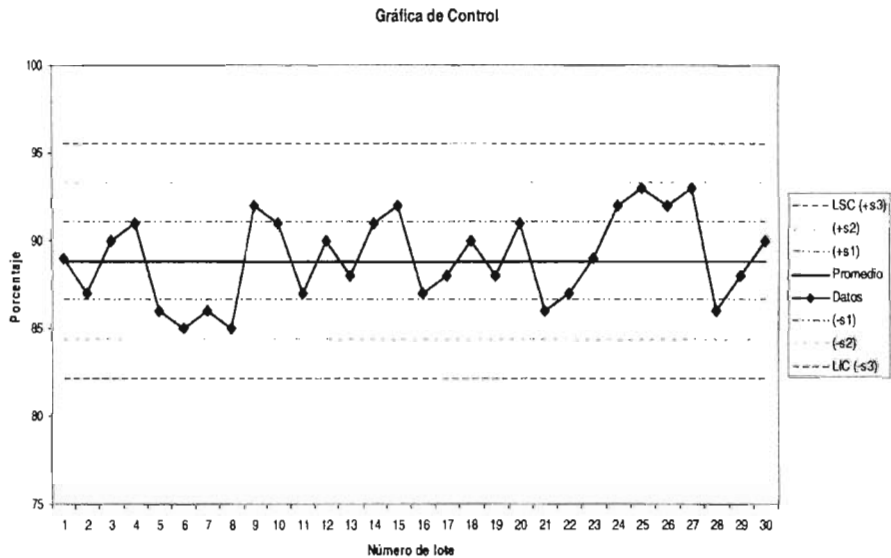


Figura 7 Gráfica de Control con datos más allá del límite de 1σ



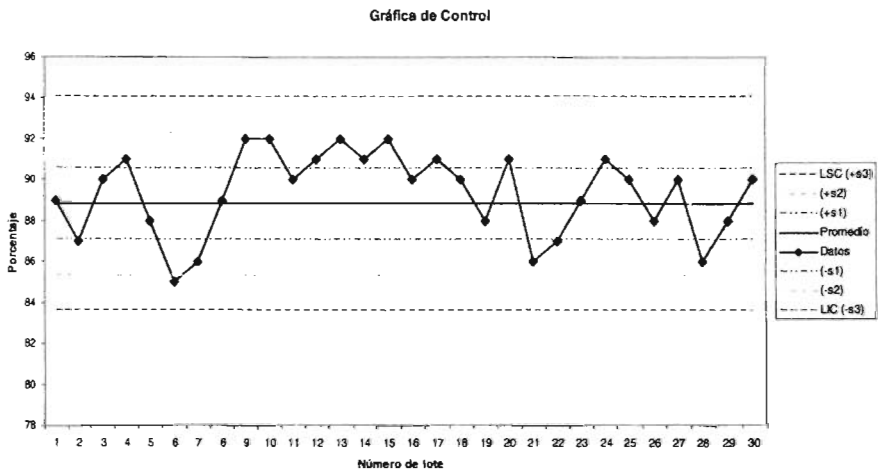
- o Cuatro de cinco puntos consecutivos están a una distancia mayor de 1 sigma (1σ) o mayor de la línea central.

En la Figura 7 se observa que los datos 5 al 8 están más allá del límite inferior de 1σ ; mientras que los datos 24 al 27, se localizan más allá del límite $+1\sigma$.

- o Ocho puntos consecutivos de la gráfica están del mismo lado de la línea central.

En la Figura 8, los datos 9 al 18 se encuentran por arriba de la línea central, lo que puede ser indicador de condición fuera de control.

Figura 8 Gráfica de Control con puntos del mismo lado de la línea central



Cabe señalar que estas reglas se aplican a un lado de la línea central a la vez de manera que si se aplican adecuadamente, se puede mejorar la sensibilidad de las gráficas de control.

Durante la aplicación de las reglas estadísticas para encontrar patrones inusuales de comportamiento o posibles condiciones fuera de control, se recomienda

emplear un sistema para registrar cualquiera de estas posibles situaciones, de manera que al final de la integración del reporte de Revisión Anual, estas observaciones sean agregadas al cuerpo del texto y puedan ser consideradas por los revisores para encontrar posibles causas asignables o aceptar una investigación para encontrarlas y estas acciones, cualesquiera que se decidan, queden documentadas en el reporte.

3.3.2 Estimación de la capacidad del proceso

Cuando el proceso analizado a través de las gráficas de control opera bajo control, se puede hacer una estimación de la capacidad del proceso o parámetro evaluado. Para ello se emplean, principalmente, dos índices de capacidad, los cuales se definen a continuación:

- a. Cociente de capacidad potencial de proceso (*CCP*)

Esta definida por la ecuación:

$$CCP = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

donde:

LSE = Límite superior de especificación

LIE = Límite inferior de especificación

6σ = Se conoce como la capacidad básica del proceso

Cuando el CCP es menor que la unidad, se puede decir que el proceso es muy sensible en términos del rendimiento, por lo que se producirán cantidades grandes de unidades que no cumplen con las especificaciones; es lógico pensar que si el CCP es mayor que la unidad, el número de unidades defectuosas serán muy pocas.

b. Cociente de capacidad real de proceso (CCP_k)

Se define por:

$$CCP_k = \min \left[\frac{LIE - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - LSE}{3\sigma} \right]$$

debido a esto, el CCP_k es un cociente de capacidad del proceso unilateral que se calcula con respecto al límite de la especificación más próxima a la media del proceso.

Este índice es empleado cuando el proceso no se encuentra centrado.

Muchas empresas utilizan diversos valores de aceptación para estos índices de capacidad, aquí solo mencionaremos que al tener un proceso con un $CCPk = 2.0$, lo que implica tener 0.0018 partes por millón de artículos defectuosos, se conoce como un proceso seis sigma que permite que el proceso se corra incluso 1.5 desviaciones estándar y tener un corrimiento de 3.4 partes por millón de artículos defectuosos.

Es importante mencionar que para la terminología japonesa $CCP = C_p$ y $CCP_k = C_{pk}$, por lo que se puede encontrar de las dos formas.

Otro punto de consideración es que los cálculos de los índices arriba mencionados solo tienen sentido y utilidad cuando el proceso se encuentra bajo control, pues un cociente de capacidad nos indica si la variabilidad natural o aleatoria del proceso es aceptable con respecto a las especificaciones.

3.4 INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN EN EL REPORTE DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO

Una vez que se tiene toda la información reunida, de acuerdo al punto 3.1 del presente trabajo, así como la información estadística necesaria, se procede a la integración de la información en un reporte.

El reporte debe contener la información más importante y relevante considerada en el período de Revisión. Además, debe existir uno por cada uno de los productos que se manejen en la empresa; a su vez cada uno de los reportes por producto puede dividirse, de acuerdo al formato a emplear, en productos fabricados localmente, productos de importación, productos nuevos, productos próximos a descontinuar, etc.

A continuación se presenta una tabla con los puntos más importantes que debe cubrir un reporte de Revisión Anual de Producto y cual es la posible fuente:

Tabla 3 Áreas involucradas en la obtención de la información para integrar el reporte de Revisión Anual

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR	FUENTE
Datos generales del producto: Nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación y período de vigencia	Planeación
Registro de los cambios solicitados, autorizados y rechazados en las condiciones de registro del producto.	Registros sanitarios
Registro del número de lotes fabricados en el año, número de lotes aprobados con desviación y número de lotes rechazados.	Documentación
Registro de los datos de las operaciones críticas, controles de proceso y producto terminado que permita el análisis de tendencias.	Fabricación Acondicionamiento Maquilas Control de Calidad (Físico-químico y Microbiológico)

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR	FUENTE
Registro de las desviaciones, resultados fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado incluyendo investigación y conclusiones de las acciones realizadas y su impacto.	Aseguramiento de Calidad
Registro de los resultados del programa de estudios de estabilidad y evaluación del estado de la validación de la metodología analítica y/o transferencia del método validado.	Asistencia Técnica
Evaluación del estado de la validación del proceso, incluyendo lista de procedimientos validados, sus fechas de revalidación y lista de equipos calificados y su fecha de recalificación.	Tecnología Farmacéutica
Análisis y conclusiones de los resultados obtenidos.	Revisión Anual

Una vez integrada y cotejada la información incluida en el reporte de Revisión Anual, se procede al siguiente paso.

3.5 COMENTARIOS AL REPORTE DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO

Durante esta etapa, el reporte integrado previamente, es circulado a las áreas de interés, principalmente:

- ✓ Fabricación
- ✓ Acondicionamiento
- ✓ Maquilas
- ✓ Tecnología Farmacéutica
- ✓ Aseguramiento de Calidad

Este proceso permite enriquecer el reporte, ya sea añadiendo nueva información que sea de utilidad para estas áreas, incluso este es el momento durante el proceso del reporte de Revisión Anual para comentar acerca de las observaciones realizadas en las gráficas de control, sobre posibles indicadores de procesos fuera de control. Recibiendo la información del o las áreas que poseen mayor conocimiento técnico se puede llegar a la comprensión adecuada de los comportamientos reflejados en las gráficas de control. En caso de no tener una respuesta aceptable, donde se tenga una causa asignable a los comportamientos inusuales, será necesario manejar una investigación para poder conocer el o los motivos y esto quede asentado en el reporte de Revisión Anual subsiguiente.

Ya que se ha concluido la revisión del reporte de Revisión Anual, es necesario integrar cada uno de los comentarios realizados por las diversas áreas; y en este punto, dependerá mucho del conocimiento de los procesos de la persona que está haciendo el reporte, si se incluyen o no dichas acotaciones.

3.6 APROBACIÓN DEL REPORTE DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO

El último paso para tener el reporte de Revisión Anual completo es la aprobación del reporte por la alta gerencia, ya que de esta manera se mantiene al tanto de lo que está sucediendo al respecto de los procesos que se están llevando a cabo en la empresa que dirigen. Además, con este conocimiento la gerencia tiene todo el antecedente para participar activamente en la toma de decisiones y en la implementación de medidas correctivas y preventivas

3.7 ASIGNACIÓN DE RESPONSABILIDADES Y ALERTAS GENERADAS DE A PARTIR DE UN REPORTE DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO

Una vez que el reporte fue aprobado, se procede a emitir, mediante un sistema de seguimiento, las asignaciones de responsabilidad pendientes de investigación por condiciones fuera de control, determinadas en las gráficas de control.

Mediante dicho sistema, se puede dar seguimiento a las recomendaciones, es decir, si la investigación ha terminado que conclusiones se obtuvieron y si éstas son satisfactorias de acuerdo a la recomendación inicial, esto es, si resuelven el potencial problema mediante acciones correctivas y/o preventivas o se encuentra la causa asignable del comportamiento que originó la asignación de responsabilidad.

Cuando se ha cumplido satisfactoriamente, la(s) conclusión(es) de la(s) asignación(es), pueden ser incluidas en la siguiente Revisión Anual, de manera que se encuentre documentada la causa asignable; además, puede servir de referencia, si en el futuro se llegará a presentar un comportamiento similar al estudiado en la recomendación.

3.8 CONSULTA Y ACCESO A LOS REPORTES DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO

Los reportes de Revisión Anual están diseñados para servir de soporte a todas las áreas que requieran de la información que ahí se encuentra. El colocarlos en un librero y dejarlos en el olvido, solo ocasiona que esa información histórica quede en el pasado, sin ningún uso.

De ahí que se recomiende inculcar en todas las áreas de la organización, la cultura por el uso de los reportes de Revisión Anual. Por ello, se debe tener un sistema bien controlado de préstamos de los reportes, sobre todo la versión impresa, para evitar que documentos tan importantes se pierdan; además el control sobre las posibles copias que puedan generarse debe ser estricto. En cuanto a las versiones electrónicas de los reportes, puede establecerse un acceso controlado a las mismas (esto incluye candados y niveles de acceso para evitar la impresión de los reportes), para una consulta más sencilla.

4 PROPUESTA DE REPORTE

Lo que a continuación se presenta es una sugerencia de cómo debe ser presentada la información en un reporte de Revisión Anual de Producto.

Nótese la importancia de presentar en un formato adecuado las gráficas de control, para tener una apreciación clara de las mismas, durante el análisis o una simple consulta. La paginación es otro punto importante a considerar, se recomienda emplear el formato donde se menciona el número de la página y el total de las mismas; este tipo de formato evita que se incluya más información de manera arbitraria, lo cual implica que si en algún momento llegara a omitirse algún tipo de información, ésta deberá ser incluida como un *anexo* (independiente de los que pudiera contener previamente el reporte), que deberá cumplir con las Buenas Prácticas de Documentación aplicables.

REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO**DATOS GENERALES**

- *Nombre del producto:*
- *Concentración:*
- *Forma farmacéutica:*
- *Presentación:*
- *Periodo de vigencia:*

- ✓ **PERÍODO DE LA REVISIÓN:** [Permite una referencia en el tiempo con respecto a los datos presentados en las gráficas].

✓ **FIRMAS**

- *Elaborado por:* [designado del departamento de Revisión Anual]

- *Revisado por:* [pueden incluirse todas las firmas que se crean convenientes, de acuerdo a las áreas que participaron en este proceso]

- *Aprobado por:* [personal de la alta gerencia, pudiendo ser el director de la planta y/o el responsable sanitario y/o el encargado de la unidad de calidad de la compañía]

ÍNDICE

1.	<i>Resumen Ejecutivo</i>	4
A.	Conclusiones	4
B.	Resumen de las Asignaciones de Responsabilidad	4
2.	<i>Condiciones de Registro</i>	5
3.	<i>Calidad del producto</i>	6
A.	Desviaciones / Resultados fuera de especificaciones	6
B.	Rechazos	7
C.	Reprocesos	7
D.	Retrabajos	8
E.	Devoluciones	8
F.	Quejas	9
G.	Retiro de producto del mercado	9
4.	<i>Control de cambios y Estado de la validación</i>	10
A.	Control de cambios	10
B.	Estado de la validación	10
1.	De proceso	10
2.	De los métodos analíticos	10
5.	<i>Fabricación y Control de Calidad</i>	11
A.	Operaciones Críticas	11
B.	Control de proceso	11
C.	Residuos	11
D.	Control de Calidad	12
1.	Ensayo	12
2.	Uniformidad	12
3.	Disolución	12
6.	<i>Estudios de estabilidad</i>	13
7.	<i>Conclusiones</i>	14
8.	<i>Asignación de responsabilidad</i>	15
9.	<i>Anexos</i>	16
10.	<i>Abreviaturas</i>	17

ÍNDICE DE TABLAS

[Espacio para enumerar las tablas insertadas a lo largo del cuerpo del texto, de manera que exista una referencia rápida a las mismas, para una rápida localización]

Tabla 1 Desviaciones / Resultados fuera de especificaciones	6
Tabla 2 Rechazos	7
Tabla 3 Devoluciones	8
Tabla 4 Quejas	9

EJEMPLO

1. Resumen Ejecutivo

A. Conclusiones

[En esta sección se incluyen todas las observaciones y análisis obtenidos de las gráficas de control de cada uno de los parámetros analizados; así como las tendencias de calidad con respecto a desviaciones, fuera de especificación, quejas, retiros del mercado]

B. Resumen de las Asignaciones de Responsabilidad

[Este apartado es para condensar las asignaciones de responsabilidad surgidas del análisis de las gráficas]

2. Condiciones de Registro

[Un pequeño resumen de los cambios solicitados, autorizados y rechazados en las condiciones de registro del producto]

EJEMPLO

3. Calidad del producto

A. Desviaciones / Resultados fuera de especificaciones

[En esta sección se documentan todas las desviaciones y resultados fuera de especificaciones que se presentaron en el período de revisión para el producto evaluado.

Se incluye también un resumen de la investigación realizada, las acciones correctivas y preventivas surgidas de la misma y el impacto en la calidad del producto.

Conviene realizar un pequeño análisis de tendencia en el número de desviaciones presentadas por lote, una forma simple y sencilla de hacerlo es dividiendo el número total de desviaciones entre el número de lotes fabricados en el período de Revisión; con este tipo de indicadores es posible realizar una comparación numérica con respecto al período de revisión anterior y así detectar un posible aumento o disminución de este tipo circunstancias. Esta información se puede presentar en forma de tabla como se muestra a continuación]

Tabla 1 Desviaciones / Resultados fuera de especificaciones

	No. DESVIACIONES / RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIONES
Ocurridas en el año	
Desviaciones por lote (actual)	
Desviaciones por lote (precedente)	
Variación	

B. Rechazos

[Se enumeran los rechazos que se presentaron durante el período de revisión, así como un resumen del motivo que lo originó, las conclusiones, acciones tomadas y el impacto en la calidad del producto]

Tabla 2. Rechazos

	No. RECHAZOS
Ocurridas en el año	
Rechazos por lote (actual)	
Rechazos por lote (precedente)	
Variación	

C. Reprocesos

[En esta sección se incluye la información referente a la cantidad de reprocesos, si los hubo, durante el período de revisión, además de un breve resumen que incluya el motivo que lo generó, así como las conclusiones obtenidas, las acciones tomadas y el impacto en el producto]

D. Retrabajos

[En esta sección se incluye la información referente a la cantidad de retrabajos, si los hubo, durante el período de revisión, además de un breve resumen que incluya el motivo que lo generó, así como las conclusiones obtenidas, las acciones tomadas y el impacto en el producto]

E. Devoluciones

[Las devoluciones que se presentaron para el producto en estudio, en todas sus presentaciones, así como un resumen de la investigación realizada al respecto de la devolución, las conclusiones obtenidas, las acciones tomadas y el impacto en la calidad del producto.

Se puede hacer un comparativo con el período de revisión precedente y mostrarse en forma de tabla, como se muestra a continuación]

Tabla 3 Devoluciones

	No. DEVOLUCIONES
Ocurridas en el año	
Devoluciones por lote (actual)	
Devoluciones por lote (precedente)	
Variación	

F. Quejas

[Todas las quejas relacionadas con la calidad del producto en estudio, así como un resumen de la investigación, conclusiones, acciones tomadas y el impacto en la calidad del producto. Se puede hacer un comparativo con el período de revisión precedente y mostrarse en forma de tabla, como se muestra a continuación]

Tabla 4 Quejas

	No. QUEJAS
Ocurridas en el año	
Quejas por lote (actual)	
Quejas por lote (precedente)	
Variación	

G. Retiro de producto del mercado

[Se incluyen los retiros del producto del mercado, con un breve resumen de la investigación, conclusiones, acciones tomadas y el impacto de las mismas]

4. Control de cambios y Estado de la validación

A. Control de cambios

[En este punto se documentan los cambios que se hayan implementado durante el período de revisión del producto en evaluación; este tipo de cambios pueden ser menores o mayores de acuerdo al impacto que tengan en el producto final.

En caso de tener un cambio mayor y el área técnica requiera de una comparación del proceso, antes y después del cambio, en esta sección puede documentarse dicha comparación, incluyendo las gráficas pertinentes y los indicadores estadísticos –en forma de tabla- de manera que se pueda visualizar de manera rápida los parámetros afectados por el cambio en el proceso

En caso de que durante el período de revisión se presente una validación al proceso de manufactura, en esta sección puede documentarse el hecho, incluyendo un breve resumen de los cambios y los lotes impactados]

B. Estado de la validación

1. De proceso

[Se presenta el estado de la validación, es decir si el proceso sigue operando dentro de los parámetros establecidos y sigue rindiendo de manera efectiva y reproducible]

2. De los métodos analíticos

[In breva resumen acerca del estado de la validación, esto es si el método cumple consistentemente con las especificaciones de calidad para las cuales fue creado]

5. Fabricación y Control de Calidad

A. Operaciones Críticas

[Este apartado presenta la evaluación de los parámetros críticos de proceso, los cuales se han definido con anterioridad. La finalidad de la evaluación es detectar tendencias o cambios que puedan afectar el proceso y llevarlo a un estado fuera de control.

Para la evaluación se sugiere el empleo de histogramas de frecuencia y gráficas de control; el índice de capacidad de proceso no resulta muy útil en este tipo de casos, ya que la mayoría de estas operaciones tienen un rango de operación, el cual no podría considerarse una especificación como tal]

B. Control de proceso

[El control en proceso para formas farmacéuticas sólidas no estériles consiste en la medición de peso, dureza y espesor cada determinado tiempo.

Para la evaluación estadística de estos parámetros se recomienda el uso de gráficas de control en proceso, así como de histogramas de frecuencia. Los cocientes de capacidad potencial y real de proceso también se pueden calcular, solo se debe considerar que las especificaciones señaladas para cada parámetro de control en proceso, sean referidas a valores promedio]

C. Rendimientos

[La evaluación de los rendimientos permite tener indicadores para poder comparar año con año los resultados que se están obteniendo. La gráfica sugerida es la de control en proceso, además de los cálculos de los índices de capacidad potencial y real de proceso, ya que todos los rendimientos en cada etapa del proceso deben de contar con especificaciones]

D. Control de Calidad

(Las pruebas más importantes durante los análisis de liberación de producto son las que se encuentran enlistadas abajo, se pueden añadir más de acuerdo al protocolo de liberación de cada compañía y a lo que se encuentre registrado ante la Secretaría de Salud.

Para los parámetros de control de calidad se sugiere el empleo de las gráficas de control en proceso y el cálculo de los cocientes de capacidad potencial y real de proceso, cabe mencionar que para la disolución no es posible calcular el cociente de capacidad potencial de proceso, pues este parámetro solo tiene indicada una especificación mínima; el cociente de capacidad real de proceso sí puede ser calculado)

1. Ensayo

2. Uniformidad

3. Disolución

6. Estudios de estabilidad

[Se registran los lotes sometidos a estudios de estabilidad durante el periodo de revisión, así como los resultados de las pruebas realizadas en cada una de las estaciones de prueba]

EJEMPLO

7. Conclusiones

[En esta sección se realiza la conclusión de cada una de las evaluaciones estadísticas realizadas, desde las pruebas por un cambio de proceso, hasta el análisis de las gráficas de control en proceso.

La información contenida en esta sección es muy similar a la yacida en el Resumen Ejecutivo, con la diferencia de que en esta sección se puede dar una explicación más amplia acerca de las conclusiones tomadas]

EJEMPLO

8. Asignación de responsabilidad

[En esta sección se conjunta la información referente a todas las asignaciones de responsabilidad generadas de las tendencias o cambios observados durante el análisis de las gráficas de control. Es importante incluir al responsable de dar conclusión a la asignación de responsabilidad, para evitar que estas actividades queden en el olvido. Cada compañía decidirá con que sistema se dará seguimiento a las asignaciones de responsabilidad generadas de un reporte de Revisión Anual de Producto]

EJEMPLO

9. Anexos

[Esta sección está diseñada para colocar la información, que por su volumen, no puede ser incluida dentro del cuerpo del texto, ejemplos de esto son las tablas con los resultados de los estudios de estabilidad, compilados especialmente para la Revisión Anual de Producto.

Además se sugiere incluir en un anexo el listado de lotes fabricados durante el período de Revisión, haciendo una diferenciación entre los que fueron aprobados normalmente, aprobados con desviación y rechazados]

EJEMPLO

10. Abreviaturas

[Sección dedicada a todas las abreviaturas empleadas en el cuerpo del reporte, de manera que cualquier persona pueda comprenderlas]

EJEMPLO

5 CONCLUSIONES

Durante la elaboración de esta guía para preparar un reporte de Revisión Anual de Producto fue posible adentrarse más en el estudio del control estadístico de los procesos y comprender claramente, que este conocimiento es complementario al de los procesos que se están evaluando, lo cual permite un análisis eficaz de la información, evitando cometer errores de tipo α y/o β , como realizar conclusiones erróneas que lleven a asignar responsabilidades que no procedan o decir que un proceso se encuentra bajo control, cuando probablemente no lo esta, lo que lleva a la toma errónea de decisiones y a su vez causar un impacto importante en el negocio.

Con la Revisión Anual de Producto se puede reducir este tipo de errores, al realizar la evaluación completa del proceso, con las gráficas de control y el cálculo de los cocientes de capacidad potencial y capacidad real del proceso para tomar las disposiciones más adecuadas de acuerdo al comportamiento del mismo; lo anterior reduciría los errores antes mencionados, con la consecuencia lógica de menor incidencia de decisiones erróneas, lo que favorecería e impactaría de manera positiva la visión de negocio.

La guía para la elaboración un reporte de Revisión Anual de Producto tiene la finalidad de orientar a las compañías que aún no han implementado este sistema en su organización, y puedan abrirse paso en el proceso de una manera más sencilla y teniendo las bases referentes a la legislación y conceptos estadísticos útiles en la elaboración del reporte.

De acuerdo a la legislación vigente (FEUM, 8ª edición) fueron incluidos, en la propuesta de reporte, los requisitos mínimos que deben estar presentes en la Revisión Anual de Producto, así también los solicitados por el Proyecto de Norma

PROY-NOM-059-SSA1-2003; de manera que se cubra con los mismos. Sin embargo, y conforme a la definición de Revisión Anual de Producto, los puntos a incluir en el reporte, también deben de cubrir con los requisitos internos de la compañía, por lo que los reportes tendrán variaciones de empresa a empresa, pero siempre deberán contener la información mínima solicitada por la legislación.

La Revisión Anual de Producto es una herramienta extremadamente útil que permite a todos los niveles de la organización conocer los procesos que se están llevando a cabo en la empresa, todo esto de una manera clara y sencilla, a través de gráficos y análisis concretos. Al final, permite alcanzar y mantener una continuidad de la operación histórica de una manera progresiva.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Code of Federal Regulations 21 CFR 211.180 (e) Records and Reports general Requirements.
2. Code of Federal Regulations 21 CFR 211.192 Production record review.
3. Code of Federal Regulations 21 CFR 211.22 (c) Responsibilities of quality control unit.
4. EU GMP Guide (Eudralex) Chapters 1, 6, 8 and Annex 18.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª edición, 2005.
6. Grant, E.L. & Leavenworth, R.S., Control estadístico de Calidad, 2ª edición. Ed. CECSA. México, 2003.
7. Guajardo, E., Administración de la Calidad Total. 1ª edición. Ed. Pax México. México, 2003.
8. Kenkel, J.L., Introductory Statistics for Management and Economics. 4ª edición. Duxbury Press. EUA, 1996.
9. Mandelhall, W., Reinmuth, J.E. & Beaver, R., Statistics for Management and Economics, 7ª edición. Duxbury Press. EUA, 1993.
10. Monografía Técnica No. 13 Buenas Prácticas de Documentación. 1ª edición. CIPAM. México, 1999.
11. Monografía Técnica No. 14 Revisión Anual de Producto. 1ª edición. CIPAM. México, 1999.
12. Montgomery, D.C. & Runger, G.C., Probabilidad y Estadística aplicadas a la Ingeniería. 1ª edición. Ed. Mc Graw Hill. México, 2003.
13. Montgomery, D.C. Control estadístico de la calidad. 3ª edición. Ed. Limusa Wiley. México, 2004.
14. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.