



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN  
INGENIERIA

FACULTAD DE QUIMICA

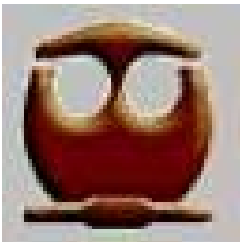
REVISION ANUAL DE PRODUCTO:  
SISTEMATIZACION DE LA APLICACION  
DE LAS HERRAMIENTAS ESTADISTICAS  
Y ADMINISTRATIVAS DE LA CALIDAD

T E S I S  
QUE PARA OBTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN INGENIERIA  
INGENIERIA DE SISTEMAS-  
SISTEMAS DE CALIDAD  
P R E S E N T A:

MARIA ALEJANDRA VALENCIA ACEVEDO

T U T O R:

M.F. SOCORRO APIZAR RAMOS



MEXICO D.F.

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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	Dr. José Sámano Castillo
Vocal	M.I. Gerardo Ruiz Botello
Secretario	Dra. Ángeles Olvera Treviño
1er. Suplente	M.C. Rocío Cassaigne Hernández
2do. Suplente	Dra. Raquel López Arellano

Lugar donde se realizó la Tesis:

FACULTAD DE QUÍMICA

TUTOR DE TESIS:

ASESORA: M.F. SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

---

FIRMA

## **Agradecimientos:**

A la M.F Socorro Alpizar por el apoyo y orientación que me brindó.

A mis sinodales: Dr. José Sámano Castillo, M.I. Gerardo Ruiz Botello, Dra. Ángeles Olvera Treviño, M.C. Rocío Cassaigne Hernández, Dra. Raquel López Arellano, por la revisión de este trabajo.

A mi hermana Angélica por su valioso apoyo.

A todas aquellas que hicieron posible la realización de este trabajo.

## **ABREVIATURAS**

**PNO** Procedimiento Normalizado de Operación.

**RAP** Revisión Anual de Producto.

**COFEPRIS** Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

**NOM** Norma Oficial Mexicana.

**OMS** Organización Mundial de la Salud.

**FDA** Food and Drug Administration.

**SSA** Secretaría de Salud.

**BPM** Buenas Prácticas de Manufactura.

**NMX** Norma Voluntaria Mexicana.

**FEUM** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

**IPP's** Información Para Prescribir.

# Índice

Página

<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>3</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>3</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>I. ANTECEDENTES.....</b>	<b>6</b>
1.1 REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO.....	7
1.2 SISTEMATIZACIÓN.....	9
1.3 IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA DE CALIDAD.....	9
1.4 MODELO DE GESTIÓN DE “COACHING”.....	10
1.4.1 Proceso del “Coaching”.....	11
1.5 MEJORA CONTINUA.....	12
1.5.1 Requisitos para un buen programa de mejora.....	12
1.5.2 Selección de proyectos.....	12
1.5.3 Organización para desarrollar proyectos... ..	13
1.6 CONCEPTOS RELACIONADOS.....	13
1.6.1 Control de cambios.....	13
1.6.2 Validación retrospectiva.....	14
1.6.3 Validación concurrente.....	15
1.6.4 Optimización de procesos.....	15
1.7 MANEJO DE LA INFORMACIÓN PARA LA REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO.....	16
1.7.1 Importancia del sistema computarizado en el manejo de la información que conforma el reporte anual de producto.....	16
1.7.2 Diseño del sistema .....	17
1.8 DESCRIPCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LAS HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS.....	17
1.8.1 Estadística.....	18
1.8.1.1 Historia de la estadística.....	18
1.8.1.2 Estadística descriptiva.....	19
1.8.2 Cartas control de variables.....	19
1.8.3 Capacidad del proceso.....	21
1.9 DESCRIPCIÓN DE LAS HERRAMIENTAS ADMINISTRATIVAS DE LA CALIDAD.....	22
1.9.1 Tormenta de ideas.....	22
1.9.2 Diagrama de afinidad .....	23
1.9.3 Diagrama de flujo.....	23
1.9.4 Diagrama matriz.....	24
1.9.5 Diagrama Pareto.....	25
1.9.6 Hoja de verificación.....	25
1.10 IMPLANTACIÓN DEL SISTEMA DE REVISION ANUAL DE PRODUCTO.....	25
1.10.1 Política de la RAP.....	26
1.10.2 Planeación.....	26
1.10.3 Implantación y operación.....	26
1.10.4 Verificación y acción correctiva.....	27
1.10.5 Revisión por parte de la dirección .....	27
1.10.6 Mejora continua.....	27
1.11 DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA.....	27
1.11.1 Metodología para el desarrollo de este trabajo.....	27
1.11.2 Metodología para la realización de la Revisión Anual de Producto.....	29
1.11.2.1 Formación del comité de calidad.....	31
1.11.2.2 Programación para realizar la RAP.....	31
1.11.2.3 Verificación retrospectiva del proceso de fabricación del producto.....	32

1.11.2.4 Definir la documentación legal y técnica requerida para la RAP.....	32
1.11.2.5 Solicitud de la documentación para realizar la RAP.....	33
1.11.2.6 Registro de datos generales.....	34
1.11.2.7 Selección de las herramientas estadísticas y Administrativas de la calidad.....	35
1.11.2.8 Aplicación e interpretación de las herramientas estadísticas y administrativas de calidad.....	35
1.11.2.9 Elaboración del informe anual de producto.....	36
1.11.2.10 Análisis y discusión del informe de la RAP.....	41
1.11.2.11 Evaluación de resultados del informe anual de producto.....	41
1.11.2.12 Elaboración del plan de acciones.....	42
1.11.2.13 Difusión de la información desplegada de la Revisión Anual de Producto.....	42
1.11.2.14 Seguimiento al plan de acciones.....	42
1.11.2.15 Archivo del informe de RAP.....	42
<b>II. PROPUESTAS.....</b>	<b>43</b>
<b>III. CASO DE ESTUDIO.....</b>	<b>44</b>
<b>IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>46</b>
<b>V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>48</b>
<b>VII. ANEXOS.....</b>	<b>50</b>
Tormenta de Ideas	
Diagrama de Afinidad	
Hoja de Verificación	
Gráficos de Control	
Gráficos de Control	
Gráfico de Pareto	
Informe de la Revisión Anual de Producto	
Diagrama Matriz Tipo “L”	
<b>GLOSARIO DE TERMINOS</b>	

## INTRODUCCIÓN

La Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), publicó el pasado 6 octubre de 2005 en el Diario Oficial de la Federación que la Revisión Anual de Producto (RAP), será un requisito para tramitar las siguientes modificaciones al producto farmacéutico:

- Componentes y Composición de la Formulación
- Sitio de Fabricación
- Tamaño de lote
- Manufactura (Proceso y Equipo)

De esta forma se establece la necesidad imperiosa de contar con la infraestructura necesaria para la implantación del mismo.

Sin embargo existen empresas farmacéuticas nacionales que aún no han implantado la RAP, debido a que no cuentan con los recursos humanos y materiales necesarios, así como desconocen el impacto benéfico de la RAP en la mejora de sus procesos, ya que permite determinar las oportunidades de mejora de los mismos. Que de acuerdo a la FDA son:

**Reducción de Costos.** Mediante la RAP se generan procesos más eficientes, ya que se obtienen operaciones cada vez más controladas y consistentes mediante la recopilación de la información, que permite realizar un análisis en la tendencia de calidad de los procesos y productos farmacéuticos, trayendo como consecuencia, la reducción del número de pérdidas ocasionadas por re-procesos, re-trabajos, re-acondicionados, rechazos, re-análisis, desviaciones, controles de cambio, resultados fuera de especificación, control de fallas, quejas, devoluciones y/o retiro de producto, confinamiento o destrucciones, entre otros, aumentando y manteniendo la satisfacción del cliente, la reducción de costos por unidad de producto y por consiguiente, el aumento en ganancias para la compañía.



**Control Total de Calidad.** Se tiene mayor seguridad en la calidad del producto, ya que a través del análisis de muestras de producto terminado resulta en ocasiones imposible detectar cierto tipo de defectos en los productos. Desde el punto de vista estadístico, resulta imposible analizar cada unidad del producto para verificar el cumplimiento de las especificaciones así como no es usual representar el control de calidad al final de un lote de producción sobre la base de una muestra al azar. La RAP permite alcanzar y mantener una continuidad de operación-historia progresivamente.

**Otros.** Permite comparar a la empresa contra las diferentes operaciones, plantas o subsidiarias con los mismos parámetros de medición, principalmente cuando la empresa tiene filiales en diferentes partes del mundo o con empresas del mismo país que manejen la misma cartera de clientes, líneas de productos, etc.

Las empresas que no cuentan con RAP generalmente han argumentado que su implantación requiere de cambios profundos en su organización, la integración de personal, de su capacitación, de modificaciones a su forma de trabajo y en forma determinante la falta de tiempo; coincidiendo todos en la falta de resultados a corto plazo.

Esta problemática así como la imperiosa necesidad de contar con el requisito para la renovación del registro de medicamentos, son las causales que impulsan el desarrollo de esta tesis. En la misma se describe la metodología para implantar la RAP en forma sistemática, cumpliendo con la regulación vigente, así como mostrando los beneficios para la industria farmacéutica del análisis sistemático de las tendencias de calidad en los procesos de fabricación, acondicionamiento y análisis de producto, de manera que pueda predecirse su comportamiento en un plazo inmediato, todo esto permitirá tomar acciones correctivas y establecer medidas preventivas sobre las causas de variación detectadas en la RAP especificadas en el informe 32 de la OMS (4).

## **HIPÓTESIS**

La aplicación de las Herramientas Estadísticas y Administrativas de la Calidad en la implantación del sistema de la Revisión Anual de Producto, permitirá determinar las causas de las desviaciones o fallas durante los procesos de fabricación, contribuyendo a mejora del proceso de manufactura de medicamentos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Establecer la metodología que permita realizar en forma sistemática la Revisión Anual de Producto, aplicando las herramientas estadísticas y administrativas de la calidad, a fin de determinar la tendencia de la calidad en los procesos de fabricación del medicamento.

### **Objetivos Específicos**

- Conocer los requerimientos regulatorios del sector químico-farmacéutico, nacional e internacional, aplicables a la RAP.
- Analizar e interpretar la información recopilada con ayuda de las herramientas estadísticas y de calidad, para predecir el comportamiento inmediato de la calidad de procesos y productos.
- Definir acciones preventivas, correctivas y de mejora.
- Asignar responsables para la ejecución de las acciones preventivas, correctivas y de mejora desplegadas de la RAP.

## RESUMEN

La Revisión Anual de Producto (RAP) será un requisito para tramitar cualquier modificación al producto farmacéutico, según lo dio a conocer la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), sin embargo existen empresas farmacéuticas nacionales que no han implantado un sistema para realizar la RAP, debido a que no cuentan con los recursos humanos y/o materiales necesarios, así como desconocen el impacto benéfico de la RAP en la mejora de sus procesos.

Se implantó una metodología sistemática de la RAP que cumple con la regulación nacional vigente, empleando las herramientas estadísticas (estadística descriptiva, histograma, gráficos de control, capacidad de proceso) y administrativas de calidad (tormenta de ideas, hoja de verificación, diagrama de afinidad, diagrama causa y efecto, diagrama de dispersión). De la información desplegada de las herramientas estadísticas y de calidad, se analizó e interpretó la información recabada del producto en cuestión y se logró predecir el comportamiento inmediato de la calidad de los procesos y medicamento; que permite detectar las acciones correctivas, preventivas y oportunidades de mejora. Se estableció la responsabilidad para la ejecución de tales acciones y se dio el seguimiento hasta su cierre por medio de auditorías internas.

Se logró minimizar el tiempo de realización de la RAP de ocho meses a ocho días.

## **ABSTRACT**

The Annual Review of Product (RAP) will be a requirement to transmit any change to the pharmaceutical product, according to the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), in spite of this, there are pharmaceutical national companies that have not implemented a system for RAP, because they don't have the necessary human and/or materials resources and because they don't know the benefits that RAP can have in the betterment of their products.

It was implanted a new systematic methodology for RAP that agrees with the current national ruling, using the statistic tool (descriptive statistic, histogram, graphs of control, capacity of process) and administrative of quality (brain storm, sheet of verification, affinity diagram, cause and effect diagram, dispersion diagram). From the obtained information about the statistic tools and quality tools, it was possible to analyze and to interpret the information from the product and it was possible to predict the immediate behavior of the quality in the process and medicine that allows us detect the corrective and preventive actions and the opportunities of betterment. It was also possible to establish the responsibility for those actions and observe the process until it was concluded by means of internal control.

It was possible to reduce the time of process in the RAP from eight months to eight days.

## I. ANTECEDENTES

La Calidad Total es el estado más evolucionado dentro de las sucesivas transformaciones que ha sufrido el término Calidad a lo largo del tiempo. En un primer momento se habla de Control de Calidad, primera etapa en la gestión de la calidad que se basa en las técnicas de inspección aplicadas a producción. Posteriormente nace el Aseguramiento de la Calidad, fase que persigue garantizar un nivel continuo de la calidad del producto o servicio proporcionado. Finalmente se llega a lo que hoy en día se conoce como Calidad Total, un sistema de gestión empresarial íntimamente relacionado con el concepto de Mejora Continua y que incluye las dos fases anteriores. Los principios fundamentales de este sistema de gestión son los siguientes:

- Consecución de la plena satisfacción de las necesidades y expectativas del cliente (interno y externo).
- Desarrollo de un proceso de mejora continua en todas las actividades y procesos llevados a cabo en la empresa (implantar la mejora continua tiene un principio pero no un fin).
- Total compromiso de la dirección y un liderazgo activo de todo el equipo directivo.
- Participación de todos los miembros de la organización y fomento del trabajo en equipo hacia una Gestión de Calidad Total.
- Involucrar al proveedor en el sistema de Calidad Total de la empresa dado el fundamental papel de éste en la consecución de la Calidad en la empresa.
- Identificación y Gestión de los Procesos clave de la organización, superando las barreras departamentales y estructurales que esconden dichos procesos.
- Toma de decisiones de gestión basada en datos y hechos objetivos sobre gestión basada en la intuición.
- Dominio del manejo de la información.

La Revisión Anual de Producto es considerado por la FDA como un documento de mejora continua.

## 1.1 La Revisión Anual de Producto (RAP)

Es 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 (PROY-NOM-059-SSA1-2004).

Los propósitos de la RAP están implícitamente definidos en las Buenas Prácticas de Fabricación, por esta razón es importante que la industria químico-farmacéutica se preocupe por realizar la RAP ya que permite obtener:

Análisis de tendencias de calidad de procesos y productos. Entender mejor los procesos, los factores que afectan directa o indirectamente y las tendencias de calidad que presentan.

Mejora continua de procesos. La RAP debe usarse para alcanzar la mejora continua de los procesos más que para conocer si sólo se cumple con las especificaciones. La mejora continua de los procesos se deriva del uso permanente de diagramas o gráficos de control, de su adecuada interpretación y del uso de la información que de ellas se obtiene para introducir los controles necesarios al conocer el comportamiento de los procesos relacionados con la fabricación del producto.

Cumplimiento con los requerimientos legales. De acuerdo con las disposiciones legales vigentes en el país, cada empresa que cuente con la autorización para la fabricación de productos farmacéuticos debe controlar y demostrar que estos sean fabricados adecuadamente, basados en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y en las normas vigentes. Además debe cumplir con las especificaciones y políticas internas de la compañía. La RAP está considerada como obligatoria, dentro de los siguientes documentos nacionales e internacionales.

### México

El artículo 195 de la Ley General de Salud establece “La Secretaría de Salud emitirá las normas oficiales mexicanas a que deberán sujetarse el proceso y las especificaciones de los productos a que se refiere este título. Los medicamentos estarán normados por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos”, el artículo 204 “Los medicamentos... para su venta o suministro deberán contar con autorización sanitaria...” y el artículo 376 “Requieren registro sanitario los medicamentos...” El capítulo 8 del Reglamento de Insumos para la Salud indica que “La Secretaría fijará las características que deberá reunir

un producto para ser considerado como medicamento u otro Insumo en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o en las Normas correspondientes”. En cumplimiento con los ordenamientos legales antes referidos, se establecen las siguientes características que deben cumplir los medicamentos para obtener el registro sanitario, sin perjuicio de lo dispuesto por otros ordenamientos aplicables.

Por otra parte, el PROYECTO de la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos (Modifica a la NOM-059-SSA1-1998, Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 6 Octubre 2005. Establece en sus numerales:

7.5.7 Debe existir un registro de la revisión anual de cada producto, el cual debe contener como mínimo la siguiente información:

7.5.7.1 Datos generales del producto: Nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad.

7.5.7.2 Número de lotes fabricados en el año, número de lotes aprobados con desviación y número de lotes rechazados.

7.5.7.3 Resumen con los datos de las operaciones críticas, controles de proceso y producto terminado que permita el análisis de tendencias.

7.5.7.4 Registro de las desviaciones, fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado incluyendo investigación y conclusiones de las acciones realizadas.

7.5.7.5 Estudios de estabilidad.

7.5.7.6 Evaluación del estado de la validación del proceso y de la metodología analítica.

7.5.7.7 Conclusiones de los resultados obtenidos (31).

Como resultado de este proyecto, se pretende obtener resultados más consistentes en consecuencia de la reducción de:

- Retrabajos y reprocesos.
- Rechazos.
- Reanálisis.
- Devoluciones.
- Quejas.

Al implantar un sistema de la Revisión Anual de Producto el cual involucra un plan de mejora continua puede representarse en el siguiente diagrama de ciclo.

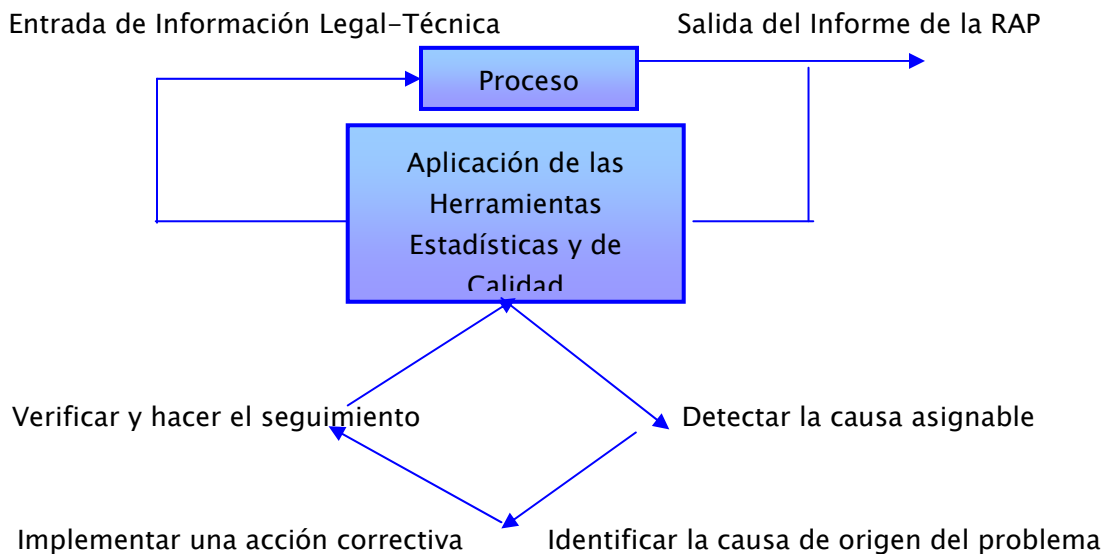


Fig. 1. Mejoramiento del Proceso al Aplicar el Sistema de la RAP.

## 1.2 Sistematización

La sistematización es aquella interpretación crítica de una o varias experiencias que, a partir de su ordenamiento y reconstrucción descubre o explica la lógica del proceso vivido, los factores que han intervenido en dicho proceso, cómo se ha relacionado entre sí, por qué lo han hecho de ese modo, y para qué y a quién sirvió el mismo (17).

La sistematización tiene el propósito de provocar procesos de aprendizaje. Estas lecciones pueden estar destinadas a que las mismas personas o grupos que han hecho la Sistematización puedan mejorar su práctica en el futuro, o también pueden estar destinadas a que otras personas y equipos, en otros lugares y momentos, puedan apoyarse en la experiencia vivida para planificar y ejecutar sus propios proyectos (12, 17).

## 1.3. Implantación de un Sistema de Calidad

El proceso de implantación de un sistema de gestión de calidad, supone un esfuerzo para cualquier organización, dada la poca disponibilidad de recursos. Por ello es muy importante la total implicación y convencimiento de la dirección de la empresa, y la colaboración y ayuda de un buen guía que asegure que el sistema queda totalmente implantado (1).



La implantación de un sistema de gestión supone la dotación a la empresa de una herramienta que bien utilizada puede aportar notable mejora en su ámbito de aplicación. Ello siempre conlleva una mejora de la competitividad de la empresa, de la implicación del personal y de la imagen de la propia empresa.

Es decir como herramienta, ayuda a que las empresas mejoren día a día en su funcionamiento en el ámbito interno en todo lo referente a su relación (servicios y/o productos), la transmisión de los resultados obtenidos de mejora hace que aumente la satisfacción de sus trabajadores y clientes, así como que su imagen exterior sea cada día mejor (14).

El proceso de implantación requiere la definición documentada de las políticas, los manuales y procedimientos operativos que van a regular las actividades operativas y procesos productivos de la empresa, asegurando que se cumplen los requisitos definidos por la normativa a cumplir. Y todo ello bajo una sistemática de medición, análisis y mejora eficazmente implantada.

El primer paso consiste en evaluar si dicho sistema beneficiará a la compañía. Los requisitos necesarios para tener éxito en un proceso de implantación de un Sistema de Gestión de Calidad son:

- Liderazgo por parte de la alta dirección o administración.
- Trabajo en equipo.
- Compromiso a todos los niveles.
- Identificación y apego a la política de calidad, objetivos de calidad, misión, visión y valores de la empresa.

Los pasos que se siguen en un sistema de prueba son: medición de los costos de la calidad, análisis de tendencia, identificación de necesidades para obtener mejoras, asignación de equipos de proyectos e informes de resultados.

Se ofrecerá instrucción y capacitación a todo el personal que participe en este sistema. La capacitación inicial será limitada a quienes tengan que ver con el programa de prueba y a los miembros claves de cada una de las áreas de funciones

#### **1.4 Modelo de Gestión “Coaching”.**

Modelo que tiene la finalidad de desarrollar el potencial de las personas, de forma metódica, estructurada y eficaz. Los principios en los que se apoya son:

- ✓ El coaching se centra en las posibilidades del futuro, no en los errores del pasado ni en el rendimiento actual.

- ✓ Para obtener lo mejor de las personas, el coach debe creer en su potencial. Nuestras creencias sobre las capacidades de los otros tienen un impacto directo sobre actuación.
- ✓ El coaching funciona con base a una relación de confianza y confidencialidad mantenida entre el entrenador y el entrenado.
- ✓ El entrenado no aprende del coach, sino de sí mismo estimulado por el coach.

La necesidad de gestionar las organizaciones de forma muy distinta a cómo lo hacíamos hace sólo 4 o 5 años. Cada vez es más evidente que enfrentarse al presente con métodos del pasado puede representar hipotecar el futuro (15).

#### 1.4.1 El Proceso del Coaching

Es el proceso que puede convertir la MEJORA en algo menos intimidante y más efectivo para los participantes. Su objetivo como coach para la mejora es estar activo en todos los aspectos del proceso, esto es, motivar a la gente a explotar todo su potencial, los mejores coaches son grandes todos los días ya que de manera rutinaria ellos:

- Observan a la gente hacer su trabajo, evaluar el desempeño y medir los resultados.
- Ofrecen feedback rutinariamente, para reforzar el desempeño efectivo y de ser necesario, dirigir a las personas hacia acciones y enfoques más efectivos.
- Ofrecen soporte y recursos continuos para asegurar un avance hacia las metas de mejora que fueron acordadas en discusiones formales (15).

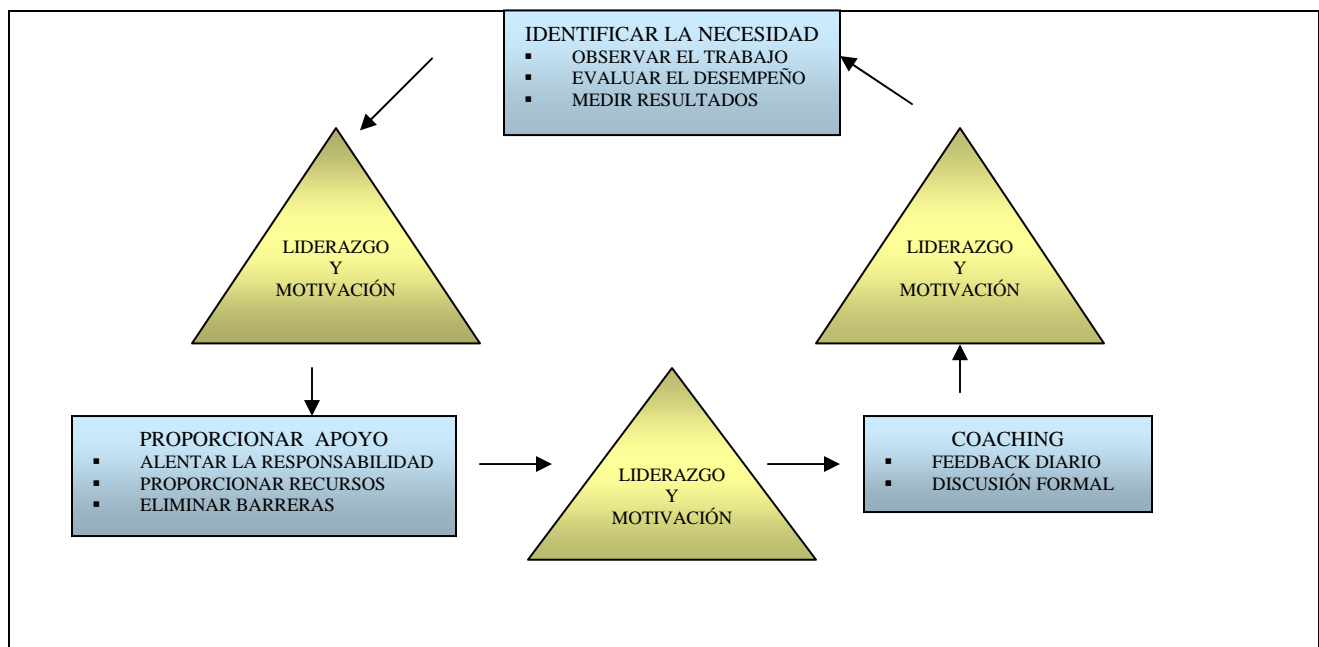


Fig. 2. Proceso del desarrollo del Coaching .

## **1.5 Mejora Continua**

Dependiendo del enfoque que se dé a los proyectos incluidos en el programa de mejora continua, algunos de los beneficios que la empresa puede obtener son:

- a) Mejorar la calidad del producto, y ganar mayor participación y prestigio en el mercado.
- b) Disminución de costo y disgusto para los clientes, y mayor productividad a la empresa.

Las empresas normalmente tienen una gran capacidad para resolver problemas esporádicos o eventuales; sin embargo les hace falta mayor capacitación es en el desarrollo de proyectos de mejora continua (33).

### 1.5.1 Requisitos para un buen programa de mejora.

Las empresas que han establecido programas de mejora continua coinciden en que para que estos programas funcionen es necesario: Que la alta dirección este comprometida, tener clara la importancia del programa, capacitar constantemente, nombrar a un coordinador responsable, y reconocer el trabajo realizado.

### 1.5.2 Selección de proyectos:

Los principales criterios para seleccionar un proyecto son:

- El costo del proyecto.
- Tiempo que tardará su desarrollo.
- Factibilidad.
- Comparación de la inversión hecha en el proyecto vs el retorno de inversión, etcétera.

Es recomendable que el proyecto seleccionado cumpla con las siguientes características:

- Que trate de la resolución de un problema frecuente o crónico.
- Que sea factible, o sea que tenga altas probabilidades de tener éxito.
- Que sea rápido, que produzca resultados en poco tiempo.
- Que sea significativo, el resultado debe merecer la atención personal.
- Que su resultado sea medible, ya sea en dinero o aspectos técnicos.
- Que pueda ser usado como experiencia para los próximos proyectos.

### 1.5.3 Organización para desarrollar proyectos:

El desarrollo de un proyecto incluye básicamente dos etapas: el análisis de los síntomas para encontrar las causas y habiendo determinado las causas, encontrar las soluciones.

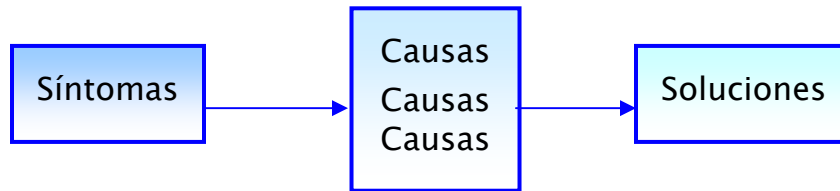


Fig. 3. Etapas generales para el desarrollo de un proyecto.

Estas dos etapas son desarrolladas por un equipo de trabajo cuyo objetivo es lograr que el proyecto llegue a buen término. Las características del coordinador del proyecto son: Ser un buen líder para la conducción del equipo, desde el análisis de los síntomas-diagnosia hasta la implantación de la mejora. (17)

## **1.6 Conceptos Relacionados**

Debido a la gran cantidad de resultados que conforman el informe de Revisión Anual de Producto, es posible partir de ellos e interpretar el comportamiento y tendencia de la calidad de los procesos y producto para generar otros documentos de igual impacto, pero de menor complejidad en cuanto al tipo y cantidad de información que se genera; para ello es muy importante que se tengan documentados los cambios al proceso o bien se puedan aplicar los siguientes conceptos para un mejor aprovechamiento del informe.

### 1.6.1 Control de Cambios

Es el sistema que permite administrar de forma organizada los cambios propuestos por algún departamento de la compañía, previo análisis de la información obtenida del informe de revisión anual.

El control de cambios busca la mejora continua y optimización de procesos mediante la identificación y documentación de todas las actividades requeridas antes de su establecimiento, asignando responsables y acciones que aplican a la propuesta de cambio, garantizando que la calidad de los procesos y productos no se vean afectados (3).

Todo cambio de cualquier equipo sea, de producción, analítico, sistema y / o instalaciones, debe ser planeado, evaluado, autorizado y documentado antes de su aceptación interviniendo, en todo momento, el comité de calidad.

Uno de los aspectos más importantes a considerar es el documentar y evaluar el beneficio y riesgo que se obtiene con el cambio mediante una investigación exhaustiva y el soporte técnico de éste, considerando los siguientes puntos:

- Definir detalladamente las modificaciones al sistema actual.
- Especificar el tiempo considerado para realizar el cambio.
- Clasificar el cambio con base en su impacto.
- Realizar las modificaciones pertinentes en los documentos afectados.

El formato de control de cambios depende de cada empresa, sin embargo debe contener como mínimo los siguientes datos:

- Número consecutivo de control de cambios.
- Fecha en que se genera el control de cambio.
- Nombre del solicitante.
- Área a la que pertenece el solicitante.
- Descripción detallada del cambio (describir en forma clara y sencilla el cambio solicitado y la razón de dicha propuesta).

El control de cambio deberá ser resguardado siguiendo las políticas internas de cada compañía (6).

### 1.6.2 Validación Retrospectiva

Esta basada en la revisión histórica de los registros como evidencia documental de que un sistema hace lo que se propone hacer. La validación se realiza:

- Para proceso / producto ya sea en uso o disponibles antes de requerir la validación.
- Para asegurar y estandarizar la calidad de un proceso /producto.

La validación retrospectiva es solamente aceptable para procesos ya establecidos y será inadecuada cuando se hallan producido cambios recientes en la composición del producto, en los procedimientos de fabricación o el equipamiento.

Los datos empleados para esta validación se deben extraer, entre otras fuentes, de los archivos de elaboración y acondicionamiento de lotes, diagramas de control de proceso,

informes de mantenimiento, registros de cambios de personal, estudios de adecuación de proceso, datos sobre productos terminados. Ya sea empleando datos computarizados o recolectados manualmente. (21).

La validación retrospectiva debe conducirse de la siguiente manera:

- a) Recolectar información de los lotes seleccionados para la validación retrospectiva, los cuales deben ser representativos de todos los lotes fabricados durante el periodo de revisión, incluidos los que no cumplan las especificaciones, y su número será suficiente para demostrar la consistencia del proceso.
- b) Organizar los datos en una secuencia cronológica de acuerdo al lote de fabricación usando un formato específico.
- c) Someter todos los datos a una evaluación estadística.
- d) Establecer conclusiones sobre el estado de control del proceso.
- e) Elaborar el informe correspondiente (evidencia documental).

Estos datos pueden obtenerse del informe de Revisión Anual de Producto.

### 1.6.3 Validación Concurrente

Es el establecimiento de evidencia documentada de que un proceso hace lo que se propone hacer basada en la información generada durante la actual implementación del proceso. Durante el seguimiento de los pasos críticos en el proceso, la validación concurrente provee información sobre el estado de control del mismo (27).

Se deben llevar a cabo varias corridas, que generalmente comienzan desde la etapa de escalamiento. El objetivo de este estudio es determinar cuáles son los pasos críticos del proceso y sus límites superiores e inferiores. Dicha información puede obtenerse también del informe de Revisión Anual de Producto (21).

### 1.6.4 Optimización de Procesos

Como consecuencia del análisis de la información contenida en el informe de la RAP, la optimización de procesos surge con base en los datos obtenidos para tener una misión y visión de excelencia más compartida y participativa, la cual es posible lograr con base en la mejora sistemática de los indicadores selectos de calidad, de eficiencia y de productividad, dando como resultado un mejor desempeño del sistema de calidad y cumplimiento regulatorio.

El trabajo en equipo, la eficiencia de la maquinaria, la capacitación del personal, la seguridad y el impacto ambiental, son conceptos clave que deben manejarse durante la optimización de procesos (28).

La participación de la alta gerencia también es necesaria para seleccionar y evaluar los proyectos de mejora, controlar el cambio, fomentar el trabajo en equipo y dar seguimiento a los avances y resultados con base a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Un buen proceso para resolver un problema y/o tomar una decisión no solo utiliza eficientemente la información disponible para obtener los resultados esperados, sino también identifica la información necesaria y relevante (17).

## **1.7 Manejo de la Información**

Actualmente se está viviendo una época de cambios que involucran las diversas disciplinas de la industria, mismas que tienen que ver principalmente con las prácticas de reorganización, globalización, establecimiento de cadenas globales de abastecimiento y fabricación.

Cada vez son más las empresas que cambian sus sistemas de monitoreo y control de procesos basados en la experiencia de sus operadores, por equipos más seguros y confiables como los basados en sistemas de cómputo.

Día con día las empresas requieren asegurar que aquellos procesos basados en los sistemas computarizados, cuenten con toda la evidencia documental y que operen de forma estable, capaz y robusta (9).

### 1.7.1 Importancia del Sistema Computarizado en el Manejo de la Información que Conforma el Informe Anual de Producto.

Las compañías farmacéuticas han adoptado el modelo de desarrollo de sistemas a través de su ciclo de utilidad. Dicho modelo está basado en la filosofía de que la validación de los sistemas de control comienza desde las etapas de su planeación o conceptualización y continúan a través de todo el tiempo de vida útil del mismo.

Básicamente un sistema de cómputo confiable es aquel en el que toda la información opera de forma coherente y permite explicar el comportamiento de cualquier proceso al cual se hace referencia en los datos registrados y que forman parte del informe de la RAP. Dicha confiabilidad se logra mediante la validación del sistema de cómputo.

### 1.7.2 Diseño del Sistema

El software de aplicaciones que se adapta para realizar las tareas relacionadas con el control de la calidad es cada vez más amplio y complejo. Existen muchos paquetes por ejemplo el start graphis que se utiliza para el tratamiento de datos recopilados para realizar la RAP.

Las actividades que implican una secuencia que permite crear un archivo, recopilar datos y analizarlos son:

- La creación de un archivo.
- La recopilación de los datos.
- Un análisis.

Si se utiliza en forma eficiente, la computadora puede ser una poderosa herramienta en el mejoramiento de la calidad; sin embargo la computadora no podrá corregir un sistema mal diseñado. Es decir las computadoras serían tan eficientes en el ámbito de la calidad como lo son las personas que hayan creado un sistema de calidad total (9, 18).

### **1.8 Descripción y Justificación de las Herramientas Estadísticas:**

La estadística es una herramienta matemática poderosa en el Aseguramiento de la Calidad ya que es parte integral del proceso e interpretación de la evidencia objetiva numérica para decidir y actuar. Se recomienda que en cualquier programa de Aseguramiento de Calidad se emplee la estadística para evaluar la calidad de los datos producidos durante el proceso, en el laboratorio, y la calidad de los métodos, entre otros. Los valores erráticos o atípicos deben considerarse cuidadosamente como posibles síntomas de problemas analíticos o durante el proceso de fabricación del producto y se recomienda el uso de gráficos de control apropiados para dar seguimiento a estos procesos.

Aplicar la estadística descriptiva e inferencial, según la ISO/TR 10017 (13) en los datos recabados anualmente, de los requerimientos del producto terminado y en proceso, control de producción, en las acciones correctivas y preventivas en cuanto al análisis de datos correspondientes a las no conformidades, entre otros. Lo anterior se debe realizar de la siguiente forma:

Ordenar y condensar de manera que las características principales del conjunto queden claras. Esto también puede hacerse de modo cualitativo, agrupando todos los datos, formando tablas y diagramas de frecuencia o usando la estadística descriptiva.



Para la evaluación de la información se considera que cada departamento miembro del Comité de Calidad determine los elementos mínimos estadísticos tales como la media, la mediana, la moda, la desviación estándar, el coeficiente de variación y los límites mínimos y máximos alcanzados para cada uno de los parámetros incluidos en datos generales y que por su naturaleza permitan la aplicación de tal análisis estadístico.

Los métodos del control estadístico de procesos pueden proporcionar una retribución significativa a las compañías que puedan implementarlos exitosamente. Aún cuando el sistema parece ser una colección de herramientas basadas en la estadística para resolver problemas, para la aplicación exitosa del sistema se necesita algo más que el aprendizaje y uso de estas herramientas. La participación y compromiso de la administración con el proceso mejoramiento de calidad es el componente vital del éxito potencial del sistema (7).

### 1.8.1 Estadística

La estadística es la rama de las matemáticas que se ocupa de reunir, organizar y analizar datos numéricos y que ayuda a resolver problemas, como el diseño de experimentos y la toma de decisiones (30).

#### 1.8.1.1 Historia

Desde los comienzos de la civilización han existido formas sencillas de aplicar estadística; ya se utilizaban representaciones gráficas y otros símbolos en pieles, rocas, palos de madera y paredes de cuevas para contar el número de personas, animales o ciertas cosas. Hacia el año 3000 A.C. los babilonios usaban ya pequeñas tablillas de arcilla para recopilar datos en tablas sobre la producción agrícola y de los géneros vendidos o cambiados mediante trueque. Los egipcios analizaban los datos de la población y la renta del país mucho antes de construir las pirámides en el siglo XXXI A.C. Los libros bíblicos de Números y Crónicas incluyen, en algunas partes, trabajos de estadística. El primero contiene dos censos de la población de Israel y el segundo describe el bienestar material de las diversas tribus judías. En China existían registros numéricos similares con anterioridad al año 2000 A.C. Los griegos clásicos realizaban censos cuya información se utilizaba hacia el año 594 A.C. para cobrar impuestos (29, 30).

Después de la conquista normanda de Inglaterra en 1066, el rey Guillermo I de Inglaterra encargó un censo. La información obtenida con este censo, llevado a cabo en 1086, se recoge en el Domesday Book. El registro de nacimientos y defunciones comenzó en Inglaterra a principios del siglo XVI, y en 1662 apareció el primer estudio estadístico notable de población, titulado Observations on the London Bills of Mortality (Comentarios sobre las partidas de defunción en Londres).

En nuestros días, la estadística se ha convertido en un método efectivo para describir con exactitud los valores de los datos económicos, políticos, sociales, psicológicos, biológicos y físicos, y sirve como herramienta para relacionar y analizar dichos datos. El trabajo del experto estadístico no consiste ya sólo en reunir y tabular los datos, sino sobre todo en el proceso de interpretación de esa información. El desarrollo de la teoría de la probabilidad ha aumentado el alcance de las aplicaciones de la estadística. Muchos conjuntos de datos se pueden aproximar, con gran exactitud, utilizando determinadas distribuciones probabilísticas; los resultados de éstas se pueden utilizar para analizar datos estadísticos. La probabilidad es útil para comprobar la fiabilidad de las inferencias estadísticas y para predecir el tipo y la cantidad de datos necesarios en un determinado estudio estadístico (30).

#### 1.8.1.2 Estadística Descriptiva.

La ISO/TR 10017 (13) recomienda se aplique a todo tipo de datos (cuantitativos y/o cualitativos previamente tratados). Es aquella que se encarga de ordenar datos, resumirlos y clasificarlos, para tener una visión más precisa y conjunta de las observaciones, intentando descubrir de esta manera posibles relaciones entre los datos, viendo cuales toman valores parecidos, cuales difieren grandemente del resto, destacando hechos de posible interés, etc. Los dos métodos descriptivos son los métodos gráficos y los métodos numéricos ambos pueden ser aplicados para la población o la muestra (30).

#### 1.8.2 Cartas de Control de Variables.

La ISO/TR 10017 (13) recomienda se aplique a producto terminado conforme, rendimiento durante el proceso, rendimiento de producto terminado. Una carta control es una gráfica lineal en la que se han determinado estadísticamente un límite superior (límite de control superior) y un límite inferior (límite inferior de control) a ambos lados de la

media o línea central (Ver la gráfica de control). La línea central refleja el proceso del producto a través del tiempo y dependiendo del tipo de datos puede ser de variables o de atributos (8, 7).

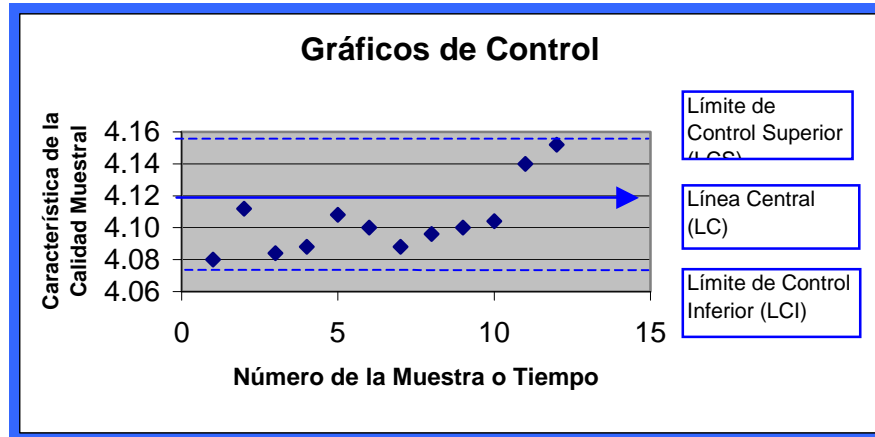


Fig. 4. Grafica de control típica.

Todos los procesos, incluso los buenos, se caracterizan por una cierta cantidad de variación y esta se clasifica en dos tipos:

1. Cuando la variabilidad se limita solo a una variación aleatoria o probabilística, se afirma que el proceso esta en un estado de control estadístico.

No es fácilmente identificable por las cartas control. Se requiere de una investigación retrospectiva del proceso.

Es parte del proceso.

2. Cuando la variabilidad del proceso es afectada por alguna causa asignable, tal como un mal ajuste de maquina, un error del operador mal capacitado, materia prima inadecuada, etc.

Usualmente puede ser detectada por las cartas control.

Proviene a menudo de una sola fuente.

Se logran corregir a través de acciones locales.

Las cartas de control se usan para detectar “causas asignables”, no aleatorias. Es tarea del individuo que utiliza el gráfico de control, identificar la causa fundamental que origino la condición “fuera de control”, desarrollar e implementar una acción correctiva apropiada y después asegurar que la causa asignable ha sido eliminada del proceso. Los pasos para construir estos gráficos son:

a) Reunir los datos.

- b) Dividir los datos en subgrupos racionales.
- c) Registrar los datos en una forma para facilitar los cálculos para cada subgrupo.
- d) Hacer los cálculos requeridos para cada subgrupo.
- e) Hallar la media general de los subgrupos y la amplitud media de la amplitud de subgrupos.
- f) Calcular las líneas de los límites de control, según las fórmulas y tabla de “Factores para gráficas de control 3 sigma”.
- g) Construir la gráfica de control. La línea central en una línea continua, mientras que las de los límites son punteadas.
- h) Escribir en el gráfico la información necesaria (periodo en que fueron obtenidos, instrumentos utilizados, persona responsable, etc.).

### 1.8.3 Capacidad del Proceso.

La ISO/TR 10017 (3) recomienda se aplique a producto terminado conforme, rendimiento durante el proceso, rendimiento de producto terminado. La capacidad del proceso se refiere a la uniformidad del mismo. Evidentemente, la variabilidad del proceso es una medida de la uniformidad de la salida. Hay dos formas de conceptualizar esta variabilidad:

1. La variabilidad natural o inherente en un tiempo especificado; es decir, la variabilidad “instantánea”. La cual será medida en la primera revisión anual; es decir en el primer año de implantar el sistema.
2. La variabilidad con el tiempo. La cual será medida a partir del segundo año de implantar el sistema.

El análisis de capacidad del proceso es una parte vital de un programa de mejoramiento de calidad. Entre los usos principales de los datos de una análisis de capacidad de proceso se encuentran los siguientes:

- Predecir la medida en que el proceso se apegará a las tolerancias.
- Brindar asistencia a los responsables del desarrollo y diseño del producto para seleccionar o modificar un proceso.
- Brindar asistencia para establecer un intervalo entre el muestreo para monitorear el proceso.
- Especificar los requerimientos de desempeño para el equipo nuevo.
- Seleccionar entre proveedores competidores.
- Planear la secuencia de los procesos de producción cuando está presente en efecto interactivo de los procesos sobre las tolerancias.

- Reducir la variabilidad en un proceso de manufactura.

Entonces la capacidad de un proceso es el rango de variación que, en condiciones normales, un proceso tiene debido a las variables accidentales. Los pasos para determinar la capacidad de un proceso son:

1. Determinar la característica de calidad.
2. Controlar el proceso. Eliminar todas las variables asignables o atribuibles del proceso.
3. Tomar las muestras del proceso.
4. Calcular la media y de la desviación estándar del proceso.
5. Calcular los límites del proceso.

Se comparan los datos obtenidos del proceso con las especificaciones dadas:

- Si los límites superior e inferior del proceso se encuentran dentro del rango establecido por los límites de las especificaciones, significa que el proceso analizado satisface completamente al cliente.
- Si uno o ambos límites del proceso se encuentran fuera del rango establecido por las especificaciones, límite superior e inferior, significa que la diferencia entre los límites inferiores y/o superiores (del proceso y las especificaciones) representan los productos defectuosos que se obtienen durante el proceso y se concluye que el proceso no está bajo control estadístico (7).

## **1.9 Descripción de la Herramientas Administrativas de la Calidad**

La aplicación de las diferentes herramientas de la calidad permite la manipulación e interpretación adecuada de los datos obtenidos en el informe con base al tipo de información que se desea obtener. Como ya se mencionó, los diagramas o gráficos de control son indicadores de calidad, los cuales de primera instancia, pueden darnos un panorama de control del proceso, sin embargo es posible auxiliarse de otros indicadores tales como:

### 1.9.1 Tormenta de Ideas.

Es una herramienta utilizada para posibilitar la generación de un elevado número de ideas, por parte de un grupo, y la presentación ordenada de éstas. Este método sirve de entrada, o fase previa, para otras técnicas de análisis.

No estructurado (flujo libre): Se escoge un facilitador para que anote las ideas generadas por el grupo, no interpretando o cambiando las ideas. Se eliminan las duplicaciones, las no importantes y los aspectos no negociables (realizando un consenso).

Estructurado (en círculo): La única diferencia con la anterior es que las ideas expresadas con base a un formato en forma ordenada y si algún miembro del grupo no tiene una idea en ese instante debe ceder su turno.

Silenciosa (lluvia de ideas escritas): Las ideas son pensadas y expresadas en forma escrita. Evitan conflictos o intimidaciones por parte de los miembros dominantes. Esta herramienta es utilizada por el comité de calidad para conocer y seleccionar las etapas del proceso de fabricación y la documentación legal y técnica, que se debe revisar para realizar la RAP conforme a la norma y para lograr una mejora continua (14).

### 1.9.2 Diagrama de afinidad.

Es un esquema que permite el manejo de grandes cantidades de ideas u opiniones sobre un problema en particular, mediante la recolección de datos verbales en una situación desordenada y confusa, analizando los datos por afinidad mutua. El Diagrama de Afinidad pretende clarificar la naturaleza, forma y extensión del problema que afecta el futuro cercano o distante en las áreas donde existe poco conocimiento o experiencia. Esta técnica consiste en la recolección de ideas y opiniones dadas en forma verbal, dibujándolas en un diagrama basado en las relaciones comunes y similitudes encontradas entre de los datos. El Diagrama de Afinidad es una técnica basada en “La Información de un Grupo Participativo”. Los problemas se resuelvan a través de la creación de equipos multidisciplinarios que recolectan opiniones, ideas y experiencias de diversas personas y después coordinan y organizan esos datos en términos de afinidad mutua (2).

Esta herramienta es utilizada por el comité de calidad para organizar y clasificar la información (obtenida de la “tormenta de ideas”), que corresponde a cada departamento y que debe ser solicitada para realizar la RAP.

### 1.9.3 Diagrama de flujo.

Es la representación gráfica de las etapas de un proceso con símbolos fácilmente reconocibles, el cual se emplea para describir un proceso existente, diseñar un proceso nuevo e investigar oportunidades de mejora, alcanzando un entendimiento detallado de cómo funciona un proceso, descubrir fuentes potenciales de problemas, y es útil en todo tipo de procesos o sistemas (17).

### 1.9.4 Diagrama matriz:

Es un esquema que permite relacionar mediante un sistema de columnas y renglones los diferentes elementos o factores del problema que se analiza. Ayuda a asignar actividades para el personal o áreas responsables e identificar las medidas más convenientes a tomar para solucionar el problema y muestra la clasificación jerárquica o la prioridad. Facilita la identificación de la relación entre los factores y el problema.

Los diagramas de matriz se clasifican en los tipos siguientes:

L sirve para desplegar las relaciones promedio entre dos diferentes grupos de gente, procesos, materiales, equipos, o factores del medio ambiente.

T es simplemente un par de diagramas del tipo L unidos, presentando la relación que existe entre dos diferentes factores o características con una tercera en común.

Y usada para representar la interrelación existente entre tres diferentes factores.

X son un par de diagramas tipo T, colocados uno tras el otro.

Construcción y desarrollo de un Diagrama Matriz:

1. Planteamiento del problema a resolver.
2. Identificar las variables de control necesarias (fenómenos, problemas) por medio de Tormenta de Ideas.
3. Elegir y crear el formato (tipo L, T, Y o X).
4. Enlistar verticalmente las acciones o procesos a corregir y en forma horizontal las unidades responsables.
5. Analizar cada intersección entre los elementos vertical y horizontal.
6. Evaluar la importancia de las relaciones (codificando con números, letras o símbolos gráficos).

<b>Matriz Tipo</b>		<b>Entradas Horizontales</b>				
		H1	H2	H3	H4	H5
<b>Entradas Verticales</b>	V1					
	V2					
	V3					
	V4					
	V5					
	V6					
	V7					
	V8					

Figura 5. Matriz Tipo L.

Esta herramienta es utilizada por el comité de calidad para asignar la responsabilidad de las acciones correctivas y de mejora.

#### 1.9.5 Diagrama de Pareto.

Es una técnica gráfica simple para clasificar los elementos desde el más frecuente hasta el menos frecuente. De acuerdo a la regla de Pareto, el 80% de un efecto es ocasionado por el 20% de las causas. Visualiza la contribución de cada elemento sobre el efecto. Clasifica y jerarquiza los elementos. Ayuda a la toma de decisiones y a comparar datos antes y después de implantar una solución. Al distinguir los elementos más importantes de los menos importantes, se obtendrá el mayor mejoramiento con el mínimo esfuerzo.

El diagrama de Pareto representa, en orden decreciente, la contribución relativa de cada elemento al efecto total. La contribución relativa puede estar basada en el número de eventos, el costo relacionado con cada elemento y otras medidas de impacto sobre el efecto. Los bloques son usados para mostrar la contribución relativa de cada elemento. Una línea de frecuencia acumulada es usada para mostrar la contribución acumulada de los elementos. Sus principales usos son:

- Exhibir visualmente la contribución de cada elemento en el efecto total en orden de Importancia.
- Clasificar las oportunidades de mejoramiento (6).

Esta herramienta es utilizada por el área de calidad para identificar las principales quejas y desviaciones generadas durante el proceso de fabricación.

#### 1.9.6 Hoja de verificación.

Esta herramienta es útil para recolectar y registrar datos, que ayudan a identificar y a cuantificar los problemas y oportunidades para mejorar. Reúne datos sistemáticamente, proporciona una imagen clara de los hechos y en algunos casos permite verificar la distribución del proceso, causas y/o localización de defectos y confirmar que se han realizado las verificaciones programadas.

Esta herramienta se utiliza para saber con que documentación o datos cuenta la empresa.

### **1.10 Implantación del Sistema de RAP.**

Existen varios componentes para asegurar el éxito de la implantación del sistema de RAP como son: estructura organizacional, actividades de planeación, responsabilidades,



procedimientos, procesos y recursos para el desarrollo, implantación, revisión y mantenimiento de la política interna de la organización.

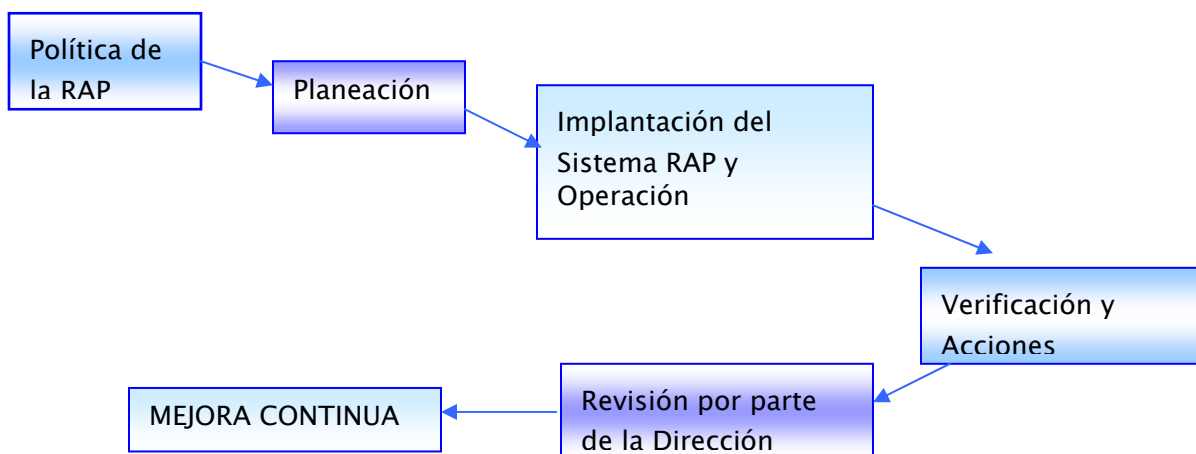


Figura 6. Elementos del Sistema Administrativo de la RAP.

### 1.10.1 Política de la RAP

La organización debe contar con una política de la RAP definida por la alta dirección que claramente establezca todos los objetivos y un compromiso para mejorar el desempeño. La cual deberá estar documentada y ser comunicada a todo el personal con la intención de dar a conocer y concientizar sobre la mejora continua.

### 1.10.2 Planeación

La organización debe establecer y mantener procedimientos para la identificación permanente de desviaciones, fallas, procesos no controlados durante el año de revisión y la implementación de medidas necesarias de control. Esto debe incluir:

- Actividades rutinarias y no rutinarias.
- Actividades de todos los departamentos.

### 1.10.3 Implantación y Operación

El sistema de Implantación y Operación es la etapa en donde se debe estar trabajando continuamente ya que parte de actividades planeadas, a fin de asegurar que sean llevadas a cabo bajo condiciones especificadas y en donde se realizan auditorias para tener una información clara sobre el desempeño del sistema y poder detectar acciones correctivas o de mejora.

#### 1.10.4 Verificación y Acción Correctiva

La organización debe establecer y mantener procedimientos para supervisar y medir regularmente el desempeño del Sistema de la RAP (3).

#### 1.10.5 Revisión por parte de la dirección

La alta dirección de la organización debe revisar periódicamente el sistema de RAP implantado para asegurar que continua siendo apropiado y efectivo. Esta revisión se debe documentar.

#### 1.10.6 Mejora Continua

El objetivo central de la revisión de la dirección es el compromiso para la mejora continua.

### **1.11 Desarrollo de la Metodología**

La metodología es el relativo a la consideración del conocimiento, desarrollo, la aplicación, el estudio del método o métodos; promueve la adopción de una actitud, el desarrollo de la actitud y un modo de proceder de indagación permanente, para utilizar y/o construir caminos, o métodos para contestar preguntas y resolver problemas (17).

#### 1.11.1 Metodología para el desarrollo de este trabajo:

La metodología tiene como fin el mejoramiento permanente de los procedimientos y criterios usados para realizar la implantación de un sistema. A continuación se describe la metodología para la realización de este trabajo:

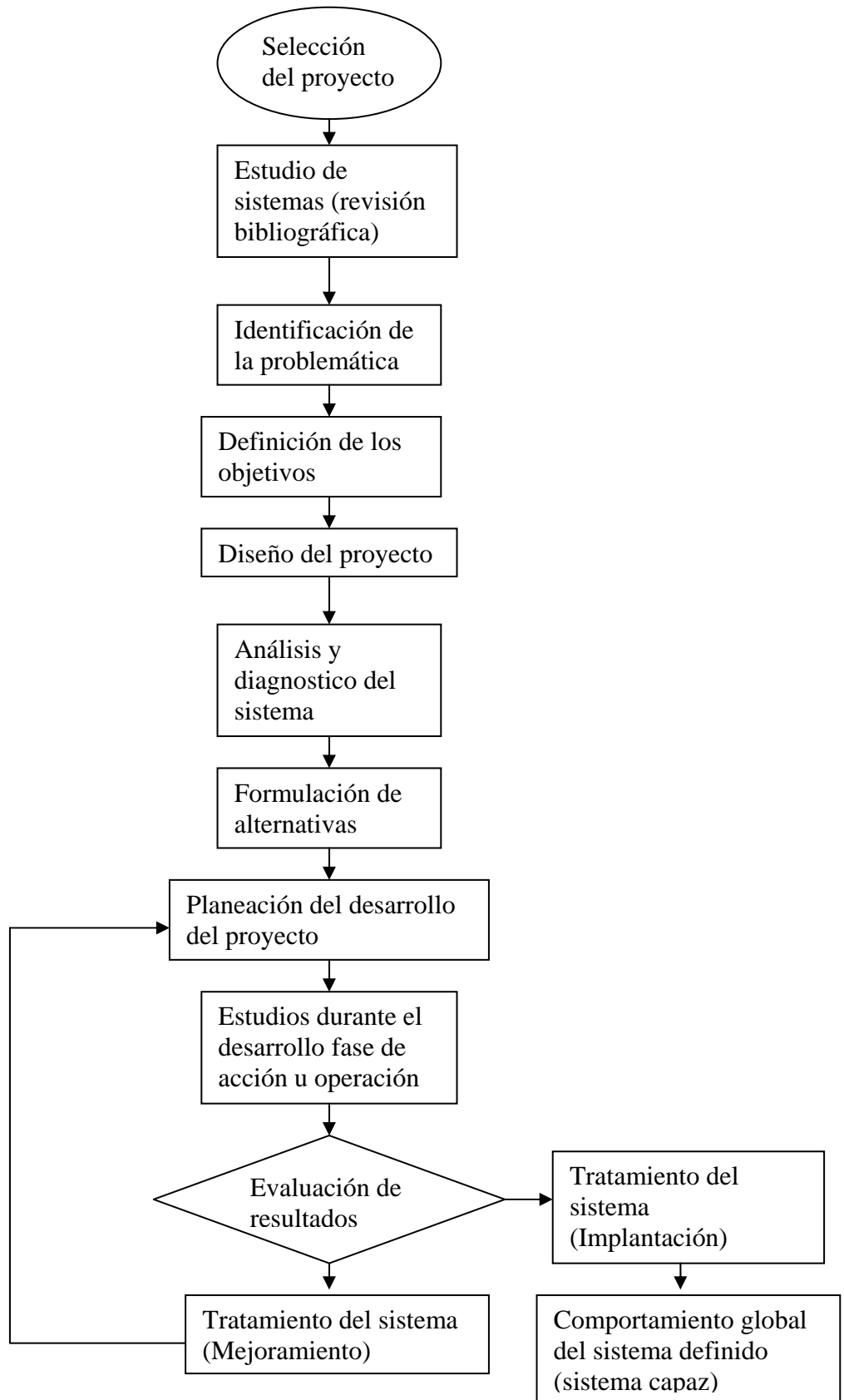


Fig. 7. Diagrama de flujo del desarrollo de este trabajo.

### 1.11.2 Metodología para la realización de la Revisión Anual de Producto:

La implantación de sistema de la RAP requiere la aplicación de herramientas estadísticas y de calidad, en dónde se comprometa la participación de los responsables de los diferentes departamentos de la empresa así como de especialistas. Estos deben estar organizados dentro de un grupo denominado Comité de Calidad.

Cada uno de los miembros del Comité de Calidad tendrá funciones definidas, señaladas en los diversos procedimientos de apoyo para la RAP, entre ellas:

- Diseñar los formatos de recolección de información.
- Recolectar la información necesaria para conformar la RAP.
- Elaborar el informe de la RAP.
- Analizar las tendencias de calidad en los procesos.
- Establecer conclusiones.
- Definir acciones correctivas, preventivas y/o de mejora y definir responsables para su ejecución.
- Dar seguimiento mediante auditorias internas.

Al inicio de año se deberá elaborar un programa de la RAP con base en un mayor volumen de ventas y un mayor valor monetario. El siguiente diagrama de flujo muestra la secuencia en la que se debe desarrollar la RAP.

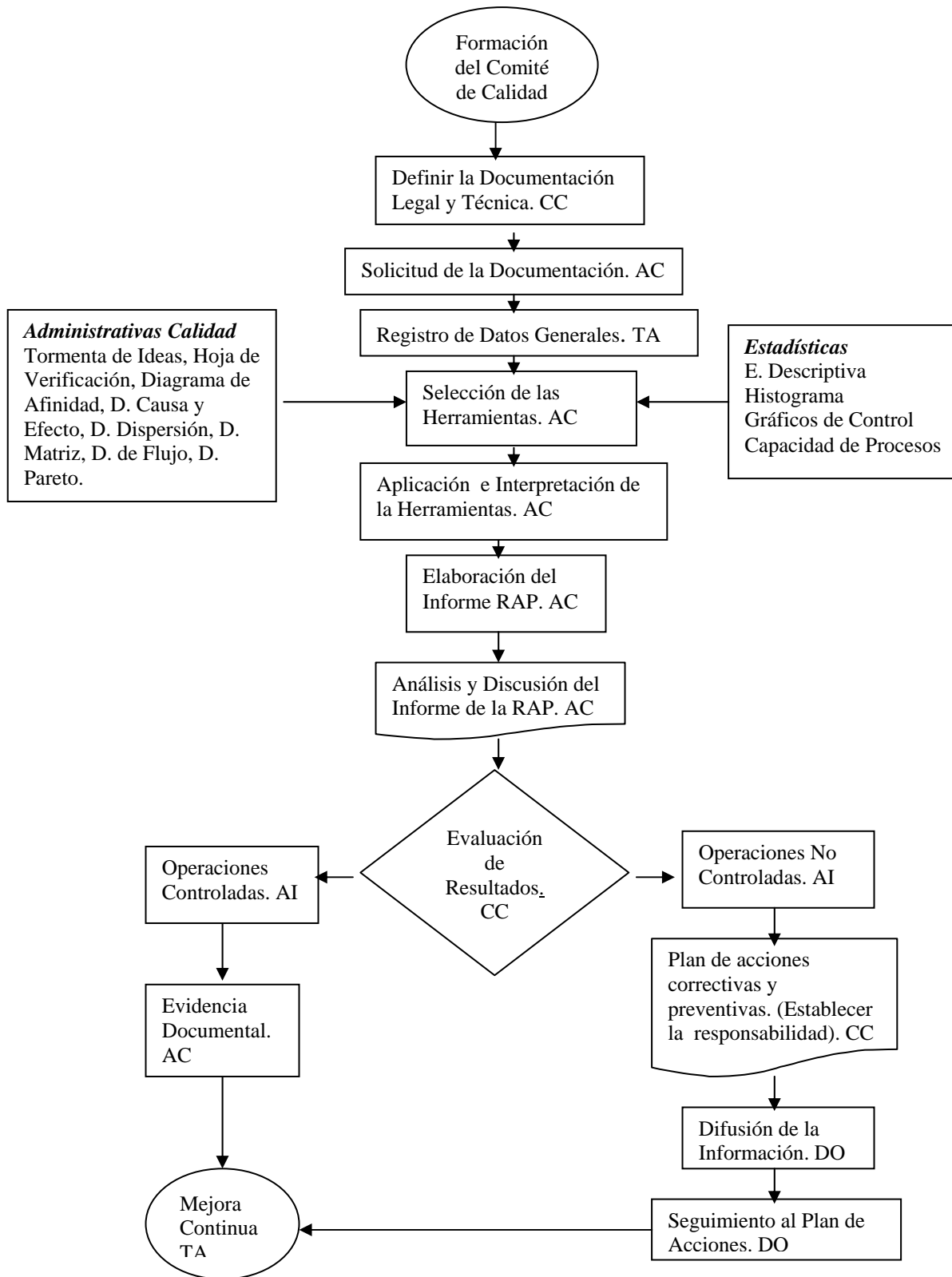


Fig. 8. Diagrama de flujo de la Revisión Anual de Producto.

Donde:

DO= Dirección de operaciones

CC= Comité de calidad

AC = Área de calidad

TD = Todas las áreas (Regulación, Calidad, Producción, Dirección médica, Compras, Ventas, Almacén, Desarrollo de nuevos productos, Ingeniería).

AI = Áreas involucradas

#### 1.11.2.1 Formación del Comité de Calidad.

El cual tiene que estar integrado por un secretario técnico y profesionales, con experiencia para llevar a cabo de manera satisfactoria las actividades designadas. Dentro de este comité se encuentra el gerente y personal de Calidad, Producción, Regulación, Asistencia Técnica, Desarrollo, Dirección Médica, Compras y Almacén. Considerando la experiencia y criterio de todos sus miembros, se designa un coordinador del comité, posición que, tomando en cuenta los objetivos de la RAP corresponden principalmente al Área de Calidad (20, 21).

Cada uno de los miembros del Comité de Calidad tendrá funciones definidas, señaladas en los diversos procedimientos de apoyo para la Revisión Anual de Producto, entre ellas:

- Diseñar los Formatos de recolección de información.
- Recolectar la información necesaria para conformar la RAP.
- Elaborar el informe.
- Analizar las tendencias.
- Establecer conclusiones.
- Establecer acciones y dar seguimiento.

#### 1.11.2.2 Programación para Realizar la RAP.

Para definir el programa de la Revisión Anual del Producto se realizará con base en el número de ventas y valor monetario del producto, es decir tendrán prioridad los productos de mayor número de ventas y los que posean un mayor valor monetario y en último término los productos próximos a discontinuar.

### 1.11.2.3 Verificación Retrospectiva del Proceso de Fabricación del Producto.

El Comité de Calidad realiza una verificación retrospectiva de la reproducibilidad y consistencia de los procesos de manufactura para la identificación de las necesidades de cambio en dichos procesos y en sus estándares de calidad. Se verifica que existan y se estén aplicando Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) que garanticen parámetros en donde se establezca control suficiente para asegurar la calidad de los productos. Para cumplir con este supuesto, por lo menos se debe contar con los siguientes PNO's:

1. Revisión Anual de Producto
2. Control de Desviaciones, Fallas y Resultados Fuera de Especificación
3. Control de Cambios
4. Quejas, Devoluciones y Retiros de Producto
5. Auditorías Internas de Calidad

### 1.11.2.4 Definir la Documentación Legal y Técnica Requerida para la RAP.

La Revisión Anual del Producto se enfoca tanto a la detección de problemas como a su corrección. Es mucho más deseable contar con un sistema que permita identificar los ajustes necesarios para eliminar la posibilidad de fabricar productos no conformes, esto se hace sobre la información contenida en la siguiente documentación, poniendo atención especial sobre el Sistema de Control de Cambios, Análisis de Tendencias y la Investigación de Fallas de la siguiente documentación:

- Expediente legal del producto (registros sanitarios, oficios, marbetes).
- Expediente maestro del producto, esto incluye: fórmula cuali-cuantitativa, especificaciones de materia prima, material de empaque y empaque especificaciones del producto terminado, orden maestra de fabricación y de acondicionamiento, protocolos y estudios de estabilidad de anaquel y/o a largo plazo, el que proceda, etc.
- Expediente por lote (rendimientos, mermas, controles en proceso, etc.)
- Informe de desarrollo del producto y transferencia de tecnología
- Informe de auditorías internas, externas u otros informes técnicos
- Informe de desviaciones relativas al producto
- Balance de estupefacientes o psicotrópicos
- Balance de antibióticos
- Informe de validación del proceso y métodos analíticos

- Informe de resultados analíticos (incluir los de fuera de especificación)
- Informe de liberación de producto
- Quejas a proveedores, informes de rechazo, PNO's, solicitudes de cambio, informes de desviación, de investigación de fallas

#### 1.11.2.5 Solicitud de la Documentación para realizar la RAP.

El área de calidad solicita la documentación (ver tabla No.1 ) para la Revisión Anual del Producto a través de la **Lista de Verificación**, con ayuda de las herramientas administrativas de calidad **Tormenta de ideas** y **Diagrama de afinidad**.

Área	Tipo de Documentos
Regulación	Registro sanitario, proyectos de marbetes e IPP's, planos de dibujos autorizados, certificados de libre venta, certificados de buenas practicas de fabricación, orden maestra de fabricación y acondicionado, PNO's para la fabricación, libro de control de estupefacientes, psicotrópicos y/o antibióticos, contrato y autorización de maquilas.
Calidad	Certificados analíticos de producto terminado, producto intermedio, materia prima, material de envase y empaque, investigación de resultados fuera de especificación, informe de control de cambios, especificaciones de producto intermedio y producto terminado.
Producción	Orden de fabricación y acondicionamiento, diagramas de flujo del proceso, informe de validación del proceso, informe de control de cambios durante el proceso.
Desarrollo de nuevos productos	Informe del desarrollo de nuevas presentaciones o modificaciones a la fórmula del producto, informe de estudios de estabilidad acelerada, programa anual, a largo plazo, ruptura de cadena fría y/o temperatura ambiente.
Dirección médica	Informes de estudios preclínicos, clínicos y estudios de fármaco vigilancia del producto en revisión.
Compras	Programa anual de calificación de proveedores, especificaciones de materias primas, material de envase y empaque.
Ingeniería	Programa e informe de mantenimientos preventivos, correctivos y paros sobre los equipos principales y secundarios del proceso.
Ventas	Informe anual de ventas.
Almacén	Informe de devoluciones, quejas y retiro de producto.

Tabla 1. Documentación requerida para la Revisión Anual de Producto.



### 1.11.2.6 Registro de Datos Generales.

La forma más adecuada para el registro de la información es mediante el uso de una base de datos. Cada archivo tiene un formato especial en común para ingresar las características de cualquier parámetro que se esté catalogando. La base de datos debe clasificar por criterios específicos o por filtros, mediante formatos de acumulación de datos y/o programas de cómputo especializados.

Es necesario emplear el sentido común al construir la base de datos. Hay que definir una meta lógica y luego ser consistente en la forma en que se ingresen los datos, es decir, establecer quién, cómo, dónde y cuándo se registran todos los datos que conforman el informe anual de cada producto. Hay que considerar también el uso final de los datos para poder extraer la información que se necesita en forma eficaz. La utilidad de la base de datos se encuentra en la habilidad de proveer información específica en forma precisa y rápida (9).

La hoja de datos generales de cada producto puede dividirse en las diferentes presentaciones de éste, por ejemplo, si se maneja un producto inyectable con el mismo principio activo pero en presentación de 1mL, 2mL y 5 mL o de 2mg, 5mg 10mg de principio activo, puede existir una hoja para cada presentación, o bien, realizar el análisis de manera general, manteniendo sólo la hoja para ese producto inyectable y capturando en ella toda la información del producto, independiente de sus presentaciones.

Cada registro debe contener como mínimo:

- a) Nombre y / o logotipo de la empresa.
- b) Nombre del producto, código y presentación.
- c) Datos generales. Es necesario mantener un orden consecutivo de cada dato que se registra:

<b>Área</b>	<b>Tipo de Datos a Registrar</b>
Regulación	Nuevos registros sanitarios generados en el año, así como actualización y bajas de los mismos.
Calidad	Resultados analíticos de los lotes fabricados durante el año. Los controles de cambio, desviaciones, investigación de resultados fuera de especificaciones y control de fallas para todos los productos durante el año. Incluye acciones correctivas, preventivas y responsables.
Producción	Productos fabricados y sus presentaciones, tamaño y número de lote, fecha de inicio y fin de la fabricación y acondicionamiento, equipo de fabricación y/o línea de acondicionamiento, rendimientos teóricos y

	reales, tiempo en horas hombre, durante el año.
Desarrollo de nuevos productos	Etapas de caracterización, preformulación, formulación y escalamiento de nuevas formulas y/o presentaciones.
Dirección médica	Estudios preclínicos, clínicos y estudios de fármaco vigilancia del producto.
Compras	Calificación obtenida de los proveedores.
Ingeniería	Número de mantenimientos preventivos, correctivos y paros sobre los equipos principales y secundarios del proceso.
Ventas	Cantidad de ventas mensual.
Almacén	Información de los productos en retención temporal, por devolución, para destrucción, venta y próximos a facturar al momento de cerrar el año.

Tabla 2. Datos registrados por área

Todos los departamentos involucrados deben mantener actualizados los datos registrados, con la finalidad de proporcionar la información en el momento que se requiera.

#### 1.11.2.7 Selección de las Herramientas Estadísticas y Administrativas de la Calidad

La aplicación de las herramientas estadísticas y administrativas de la calidad son de gran utilidad en la elaboración de la RAP, para interpretar la tendencia de la calidad en los diferentes procesos.

Como uso de las herramientas estadísticas y administrativas de la calidad, hay algunas que por su importancia y facilidad en el momento de analizar la información son necesarias que estén presentes. Depende del criterio de cada empresa la inclusión de otras herramientas más complejas, así como el uso de paquetes computarizados que permitan y faciliten el manejo y análisis estadístico de los datos.

La utilización de estas herramientas es un proceso cíclico, por lo tanto el último paso es el primer paso del siguiente ciclo, lo que nos lleva a establecer un proceso de mejora continua.

#### 1.11.2.8 Aplicación e Interpretación de las Herramientas Estadísticas y Administrativas de la Calidad.

El Comité de Calidad analiza estadísticamente la información, evalúa la capacidad del proceso y relaciona los resultados con las especificaciones del producto y los requisitos de los clientes. Las herramientas que se aplicarán son: Tormenta de Ideas, Diagrama de

Afinidad, Hoja de Verificación, Gráficos de Control, Capacidad de Proceso, Gráfica de Pareto y Diagrama Matriz Tipo L.

La selección de las determinaciones analíticas a analizar estadísticamente depende de la forma farmacéutica del producto en cuestión.

#### 1.11.2.9 Elaboración del Informe Anual de Producto.

Es el resumen, en un formato específico, de toda la información proporcionada por todos los departamentos miembros del Comité de Calidad para cada producto.

El formato del informe de la RAP debe ser tal que permita un fácil manejo de la información y de los resultados. Es un informe cuya principal función es contener la información más importante y significativa considerada durante todo un año en la empresa, previa interpretación, evaluación y sugerencias que traigan consigo la mejora del sistema de calidad.

Toda la información generada conforma un informe especial denominado informe de RAP, el cual se elabora y revisa por producto (por número de registro sanitario) y está constituido por datos generales, datos estadísticos, cartas control y el informe anual de cada producto.

Debe existir un informe para cada producto. El informe involucra todas las áreas relacionadas con la fabricación del producto en estudio, tanto personal técnico y administrativo que participa dentro del Comité de Calidad y que en conjunto proporcionan cada uno, información concerniente a su área para así configurar el informe total.

Se recopila la información de productos de todo el año y se ordena de acuerdo a formatos específicos para este tipo de informe. Para mayor facilidad en el análisis de tendencias y toma de decisiones, la revisión puede dividirse a su vez en (28):

- a. Productos nuevos.
- b. Productos tradicionales.
- c. Productos de mayor o menor venta.
- d. Productos próximos a discontinuar.

Se recomienda dividir el informe por presentación de cada producto ya que esto permite identificar de manera específica errores o defectos en el producto propios de cada presentación.

Para realizar el informe de la RAP tomar en consideración la reunión de la siguiente información (21).

- a) Nombre y/o logotipo de la empresa.

- b) Producto: nombre, código y presentación.
- c) Potencia (sí aplica).
- d) Fecha de caducidad.
- e) Números de lotes fabricados.
- f) Resumen con los datos de las operaciones críticas, controles de proceso y producto terminado que permita el análisis de tendencias.
- g) Registro de las desviaciones, fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado incluyendo investigación y conclusiones de las acciones realizadas.
- h) Estudios de estabilidad.
- i) Evaluación del estado de la validación del proceso y de la metodología analítica.
- j) Conclusiones de los resultados obtenidos.

El informe Anual de Producto contiene varias secciones y cada una de ellas corresponde a un área miembro del Comité de Calidad. Cada departamento involucrado registra la información que le corresponde en el formato, con base a los datos obtenidos en los registros generales y estadísticos, firma el informe y lo circula a los demás departamentos. El informe se divide en:

➤ **Datos del Producto**

Nombre genérico, nombre comercial, forma farmacéutica, presentaciones autorizadas, concentración del ingrediente activo, periodo de caducidad.

➤ **Documentación Legal**

Número de registro sanitario SSA del producto, vigencia del registro sanitario, Expediente legal del producto, proyectos de marbete autorizados e IPP's, Modificaciones al registro (descontinuación, revocación, etc. En las modificaciones especificar la razón del (los) cambio(s), planos de dibujos autorizados, certificados de libre venta obtenidos, Certificados de Buenas Practicas de Fabricación.

➤ **Materia Prima**

Información Técnica y Especificaciones, programa anual de calificación del fabricante, proveedor y/o distribuidor de las materias primas, estatus de calificación fabricante, proveedor y/o distribuidor de las materias primas.

➤ **Materiales de Envase y Empaque**

Sistema Contenedor-Cierre y Envase Secundario, información técnica y especificaciones, información técnica y especificaciones, información técnica y especificaciones, programa anual de calificación del fabricante, proveedor y/o distribuidor del sistema contenedor-

cierre y envase secundario, estatus de calificación del fabricante, proveedor y/o distribuidor del sistema contenedor-cierre y envase secundario.

➤ **Método de Fabricación del Producto**

Descripción del proceso de fabricación del producto, diagrama de flujo del proceso, número y nombre de los procesos validados y vigencia de las validaciones, número y nombre de los procesos validados y vigencia de las validaciones, número y nombre de los procesos validados y vigencia de las validaciones, sitio de fabricación, tamaño estándar de lote, verificación del cumplimiento con la fórmula registrada, revisar las órdenes de acondicionamiento y fabricación de cada lote fabricado en cada presentación e indicar si corresponden fielmente con la orden maestra.

➤ **Control de Procesos**

Total de lotes fabricados, tiempo estándar de fabricación, promedio de horas hombre de fabricación, total de lotes acondicionados, tiempo estándar de acondicionamiento, promedio de horas hombre de acondicionamiento, total de unidades teóricas, total de unidades reales, rendimiento final del producto terminado, mermas y desperdicios promedios de materias primas, mermas y desperdicios promedios de materiales de envase y empaque, respectivamente, total de materiales utilizados, control de componentes, total de lotes con reacondicionamiento, factor común en las causas de los reacondicionamientos, número total de productos con re-trabajos, factor común en las causas de los re-trabajos, días promedio de fabricación, caducidad perdida promedio, control de procesos, acondicionamiento, procedimientos de muestreo y análisis del producto, a través de la revisión de los expedientes con las órdenes maestras. Incluir gráficas y evidencias de acondicionamiento.

➤ **Documentación Técnica**

Proyectos de marbete autorizados, planos mecánicos de dibujos autorizados, planos mecánicos de dibujos autorizados, verificar la existencia de la Orden Maestra de Fabricación y Acondicionamiento por cada tamaño de lote y presentación, la existencia del libro de control de estupefacientes, psicotrópicos y/o antibióticos (cuando aplique), la existencia de procedimientos normalizados de operación autorizados para la fabricación, la existencia de especificaciones del producto, la existencia del programa anual de validación y calificación de áreas, sistemas y equipos, la existencia del programa anual de validación y calificación de áreas, sistemas y equipos, número y nombre de los sistemas

calificados, de los equipos calificados, de áreas asépticas y/o limpias calificadas, informe de calificaciones desfasadas (no realizadas a tiempo).

➤ **Maquilas**

Verificación de la existencia del PNO de maquilas, número de aviso (s) de maquila, total de lotes maquilados, cantidad maquilada por año, tamaño de lote estándar, contrato de maquilas.

➤ **Estudios de Estabilidad (4).**

Resultados de los estudios de estabilidad acelerada, número de lotes y resultados de estabilidad a largo plazo, número de lotes y resultados de estabilidad de anaquel, número de lotes y resultados de estabildades especiales, Número de lotes y resultados de estabildades especiales.

➤ **Tiempos de muestreo**

Número de lotes que se muestrearon por Military Standard y número de lotes que se revisaron al 100%, número de tomas de muestra por parte de COFEPRIS para liberación de existencias (cuando aplique), tiempo promedio entre la entrega de producto al almacén y la toma de muestra, tiempo promedio de liberación o rechazo del producto y costo promedio de disponibilidad del producto.

➤ **Resultados Analíticos**

Resultados analíticos (físicoquímicos, microbiológicos y biológicos) del producto por lote, tablas y/o gráficos de los resultados obtenidos del análisis del producto, verificación de la existencia de validación de métodos analíticos y fechas de validación.

➤ **Almacenamiento y Distribución del Producto**

Número de devoluciones (en cantidad y piezas), causas de las devoluciones y/o retiros, cantidad de lotes distribuidos y unidades totales para venta.

➤ **Controles de Cambios, Desviaciones y Fallas**

Control de cambios a cualquier equipo de producción, especificación, método analítico, proceso, sistema y/o instalaciones que estén relacionados con el producto (tamaño de lote, sistema contenedor-cierre, parámetros críticos del proceso, componentes y composición de la formulación y sitio de fabricación), investigación de desviaciones o fallas presentadas durante el periodo de revisión, investigación de resultados fuera de especificaciones, acciones correctivas y preventivas, responsables y tiempo de ejecución, número total de lotes rechazados, revisión de las actas levantadas por la COFEPRIS durante el muestreo de cada lote y registrar las observaciones que indiquen desviaciones o fallas, número de lotes de productos con desviaciones o resultados fuera de

especificación durante los estudios de estabilidad, desviaciones y acciones correctivas derivadas de la calificación de equipos y sistemas o la validación de procesos, desviaciones y quejas sobre el producto (16).

➤ **Quejas, Devoluciones y/o Retiros de Producto**

Quejas (incluyendo reacciones adversas), número de devoluciones y/o retiros del producto, causas de las devoluciones y/o retiros del producto (19, 32).

➤ **Desarrollo**

Verificación de la existencia de documentación que ampare la transferencia de tecnología, la investigación y el desarrollo del producto, informe del desarrollo de nuevas presentaciones ó modificaciones de la fórmula del producto durante el año, informe del desarrollo de nuevas presentaciones ó modificaciones de la fórmula del producto durante el año. Etapas de caracterización, preformulación, formulación y escalamiento: Perfiles de disolución (cuando aplique), informe de estudios de bioequivalencia (cuando aplique), tiempo promedio de desarrollo del producto (10).

➤ **Área Médica**

Informe de estudios preclínicos (si aplica), informe de estudios clínicos con el producto, informe de estudios de farmacovigilancia del producto.

➤ **Mantenimiento Preventivo y Correctivo**

Verificar la existencia del programa anual de mantenimiento preventivo, número de mantenimientos preventivos y correctivos sobre los equipos principales y secundarios del proceso, número de paros del equipo al año.

Toda la información se remite al coordinador del Comité de Calidad para su análisis.

Este Comité revisa que el informe para cada producto este completo y genera a su vez el “informe global de calidad de la compañía”.

#### 1.11.2.10 Análisis y Discusión del Informe de la RAP.

El Comité de Calidad determina si el proceso ha alcanzado un control estadístico al medir los indicadores del desempeño del proceso por ejemplo rendimientos, mermas, tiempos de ciclo, resultados analíticos, devoluciones, quejas, desviaciones, etc. Si no es así, se requieren evaluaciones adicionales para suministrar una comprensión de las causas asignables en el sistema y para que la gerencia emprenda acciones preventivas y correctivas y de mejora.

#### 1.11.2.11 Evaluación de Resultados del Informe Anual de Producto

La búsqueda interminable de mejoras a la calidad requiere la identificación de los principales factores que impacten la variabilidad del proceso, la medida de su control individual y la acción sobre los resultados para mejorar el proceso. Dicha información está contenida en el informe de revisión anual.

Para que la RAP cumpla con su objetivo es necesario asegurar que toda la información registrada sea confiable. Esto se logra mediante la concientización del personal sobre los conceptos de calidad y las áreas que pueden afectar la validez de los resultados involucrados en el informe de la RAP.

Otros puntos importantes a considerar durante el análisis de la información son:

- Hacer un avalúo inicial del grado en el cual los datos disponibles son útiles.
- Identificar aquellos datos adicionales que necesiten ser registrados.
- Planear investigaciones experimentales dirigidas para obtener los datos necesarios para llegar a conclusiones definitivas. Esto lleva de nuevo al papel de los conceptos estadísticos sobre la planeación de programas de prueba para obtener información válida de la forma más eficaz posible.
- El Comité de Calidad debe discutir, por tanto, los puntos relevantes de la información presentada enfocándose a la identificación de las causas de los aspectos negativos de esta evaluación, definiendo las acciones correctivas, preventivas y estrategias para mejorar el próximo ejercicio, así como comparar los resultados con los obtenidos en años anteriores.
- Es importante reconocer la necesidad fundamental de evaluar la capacidad del proceso para conocer su actuación de línea básica y a relacionar los resultados con las especificaciones del producto y los requisitos de los clientes.
- También es necesario determinar si el proceso ha alcanzado un control estadístico; si no es así, se requieren evaluaciones adicionales para suministrar una comprensión de las causas asignables en el sistema para que la gerencia emprenda acciones preventivas y correctivas, auxiliándose para ello de los indicadores de calidad.

#### 1.11.2.12 Elaboración del Plan de Acciones y Asignación de Responsabilidades.

El Comité de Calidad discute los puntos relevantes de la información presentada enfocándose en la identificación de las causas de los aspectos negativos de esta evaluación, definiendo las acciones correctivas, preventivas y estrategias para mejorar el



próximo ejercicio, así como comparar los resultados con los obtenidos en años anteriores. Establece una conclusión sobre la información obtenida al final del informe de revisión anual y asigna responsabilidades con ayuda de la matriz tipo L sobre las acciones a corregir detectadas durante la revisión anual (22).

#### 1.11.2.13 Difusión de la Información Desplegada de la RAP.

El Comité de Calidad da a conocer los resultados de la RAP a la Dirección de Operaciones misma que difunde a los Jefes o Gerentes de los departamentos involucrados.

#### 1.11.2.14 Seguimiento al Plan de Acciones.

Auditoría Interna da seguimiento a la ejecución del cambio y coordina las actividades establecidas. Si al evaluar los resultados, estos son satisfactorios, se da la autorización final del cambio y se establece la fecha de implantación, incluyendo un proceso de notificación formal al personal involucrado en el cambio propuesto y capacitación en caso de ser necesario. En caso contrario, se documentan todos aquellos datos obtenidos del estudio que puedan ser útiles para justificar que el cambio no sea efectivo (21, 22).

#### 1.11.2.15 Archivo del informe de RAP.

Archivo Central archiva el original del informe anual de producto como mínimo durante 5 años después de su autorización, o bien, el tiempo indicado según las políticas de la compañía o bases regulatorias vigentes, lo que ocurra más tarde. El acceso a esta información debe ser restringido y controlado.

## II. PROPUESTAS

- ✓ Establecer un sistema automatizado de análisis de información que incluya una base de datos con la información que sistemáticamente se estará capturando por los diferentes departamentos y que sea la base para la medición de los indicadores de desempeño del proceso (por ejemplo: rendimientos, mermas, tiempos de ciclo, resultados analíticos, etc.).
- ✓ Implantar un sistema para realizar la RAP seleccionando las herramientas estadísticas y de calidad que más se apegue a las necesidades de cada empresa.
- ✓ Que el Comité de Calidad junto con la Dirección, Gerentes y Jefes participen activamente para lograr una optimización de los procesos, realizar mejoras con base en los datos obtenidos y lograr una misión y visión de excelencia más compartida y participativa.
- ✓ Que exista un compromiso para realizar las acciones correctivas y preventivas y poner en práctica la mejora continua.
  
- ✓ La RAP es una herramienta de gran utilidad e importancia en toda compañía farmacéutica, se debe aprovechar para el control de los productos y procesos, no sólo por cumplir con el requisito que marca la COFEPRIS.

### III. CASO DE ESTUDIO

La compañía “X” va a implantar un sistema para la RAP. Para ello se emplea un producto “Y” como ejemplo.

3.1 Se forma un comité de calidad el cual está integrado por el secretario técnico con conocimiento en calidad, el gerente de aseguramiento de la calidad, el gerente de control de la calidad, el gerente de producción, el gerente de desarrollo de nuevos productos, el gerente de planeación, el gerente de ventas y el director de operaciones.

El comité evalúa en que estado se encuentra el sistema de la RAP, para ello se apoyan en la primera herramienta de calidad “tormenta de ideas” donde se les pide a los integrantes del grupo escriban sus ideas en una hoja. La pregunta abierta es “¿Cuales son las etapas del proceso de fabricación y documentos legales y técnicos como factores de impacto para la RAP?”. Ver anexo 1.

3.2 Con base en la información reunida anteriormente se prosigue a aplicar una nueva herramienta de calidad llamada " Diagrama de Afinidad", para organizar y agrupar la información obtenida. Ver anexo 2.

3.3 Se verifica la existencia de los registros de las diferentes etapas del proceso y de los documentos legales y técnicos definidos anteriormente con ayuda de una “Lista de Verificación”. Ver anexo 3.

3.4 Se analiza la información reunida por los diferentes departamentos y para su interpretación se seleccionan las siguientes herramientas estadísticas y de la calidad:

- I. Tormenta de Ideas (Anexo 1)
- II. Diagrama de Afinidad (Anexo 2)
- III. Hoja de Verificación (Anexo 3)
- IV. Gráficos de Control (Anexo 4)
- V. Capacidad de Proceso (Anexo 5)
- VI. Gráfica de Pareto (Anexo 6)
- VII. Diagrama Matriz Tipo L (Anexo 9)

3.5 Se prosigue a realizar el informe con la información analizada de las herramientas estadísticas y de calidad.

3.6 Se elabora un informe de la RAP en donde se exponen bajo que condiciones se fabricó el producto durante el año en estudio y se analizan las tendencias de la calidad.

3.7 Se difunde el informe con los responsables de cada área para dar a conocer las acciones correctivas, preventivas y de mejora desplegadas de la Revisión Anual del Producto. Ver anexo 8.

3.8 Se elabora el plan de acciones correctivas, preventivas y de mejora con la ayuda del diagrama matriz en donde se asignan responsables de su ejecución y fecha compromiso. Ver anexo 9.

3.9 Un auditor interno da el correcto seguimiento al plan de mejora (Acciones Correctivas, Preventivas y de Mejora).

3.10 Se da el correcto cierre y se guarda la evidencia documentada.

## IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se implantó el sistema de revisión anual de producto y se aplicó en el producto de Eritrona fabricado por la empresa IFX, los resultados arrojados son:

Se detectaron tipos de desviaciones más frecuentes las cuales son: falta de registros, tiempo excedido en la fabricación y malas prácticas de documentación y de acuerdo con el Principio de Pareto al eliminar las causas se estará eliminando el 80 % de las desviaciones.

Por otro lado se detectaron tipos de quejas más frecuentes las cuales son: fecha de caducidad con un margen muy reducido, defectos de empaque y producto maltratado, de acuerdo con el Principio de Pareto al eliminar las causas se estará eliminando el 80 % de las quejas.

Se construyeron gráficos de control para saber si los procesos se encuentran dentro de los límites de control y se logró detectar que los datos se encuentran fuera de los límites de control estadístico.

Lo anterior fue corroborado por medio de la capacidad del proceso (Cp).

Del plan de acciones correctivas, preventivas y de mejora generado se puede observar claramente que la mayoría de las acciones a corregir, le corresponden al Área de Calidad, en segundo termino se encuentra el área de producción y posteriormente el área de almacén. Las demás áreas (Compras, Ingeniería, Desarrollo, Dirección de Operaciones, Regulación y Área Médica) tienen asignadas menos número de acciones a corregir.

El tiempo requerido para realizar la RAP después de Implantar el sistema se redujo de 8 meses a 8 días con respecto al inicial después de la realización de la RAP.

## V. CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología la cual permite realizar en forma sistemática la Revisión Anual de Producto, en donde se aplicaron las siguientes herramientas estadísticas y de calidad: Tormenta de Ideas, Diagrama de Afinidad, Hoja de Verificación, Gráficos de Control, Capacidad de Proceso, Gráfica de Pareto y Diagrama Matriz Tipo L. Estas herramientas muestran la tendencia de la calidad de los procesos empleados en la fabricación de los medicamentos.

Se establecieron los requerimientos regulatorios que despliegan información relevante a la realización de la Revisión Anual de Producto aplicable al medicamento.

De la información desplegada de las herramientas estadísticas y de calidad, se analizó e interpretó la información y se logró predecir el comportamiento inmediato de la calidad de procesos y medicamentos.

Se detectaron desviaciones durante los procesos de la fabricación, a través de la información generada para cada lote del medicamento al aplicar la metodología para la realización de la RAP.

Fue posible la identificación de acciones correctivas, preventivas y de mejora.

Se logró establecer la responsabilidad para la ejecución de las acciones correctivas, preventivas y de mejora desplegadas de la RAP.

En la práctica se obtuvo un buen resultado en cuanto a la reducción de tiempo que llevó realizar la RAP al aplicar los documentos que se generaron para su realización en forma sistemática (Lista de Verificación, Procedimiento Normalizado de Operación, Informe de la Revisión Anual, Plan de Acciones Correctivas, Preventivas y de Mejora).

En cuanto a la mejora continua del sistema, se pudo observar un gran avance al elaborarse el plan de acciones correctivas, preventivas y de mejora, en donde se hizo énfasis en los controles de cambios, investigación de desviaciones (devoluciones de producto y fallas en el proceso de fabricación) y se le dieron seguimiento hasta su cierre por medio de auditorías internas.

## VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Administración y Control de la Calidad. Evans, J.R. y W. Lindsay, International Thompson Editores, México: 2000
2. Análisis y Planeación de la calidad. Juran, J.M. y F.M, McGraw Hill, México:1995.
3. "Annual Reviews", Quality Control Reports, The Gold Sheet. Vol. 29, No. 23 (E.U.A. Marzo, 1995).
4. Buenas Prácticas de Manufactura de los Productos Farmacéuticos. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas 32 Informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002: - (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 823).
5. Code of Federal Regulations Title 21; Controles de Producción y Elaboración: 211.115, Manejo de Quejas: 211.198, Recuperación de Productos Farmacéuticos: 211.208. Año 1996.
6. Control de Calidad. Dale H. Besterfield. Ed. Mc Pearson Education. Año 1999.
7. Control Estadístico de la Calidad. Douglas C. Montgomery. Limusa Wiley.
8. Control Estadístico de la Calidad. Eugene L. Grant-Hill. Ed. Continental Méx. 1996.
9. Directrices para la documentación de sistemas de gestión de la calidad. NMX-CC-10013-IMNC-2002.
10. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª edición, Volumen I, p.1. Méx. 2004.
11. Food and Drug Administration. Biotechnology Inspection Guide, November 1991.
12. General Systems Theory. George Braziller. N.Y. 1968.
13. Guidance on statistical techniques for ISO 9001:2000. Second edition 2003-05-15.
14. Herramientas Estadísticas Básicas para el Mejoramiento de la Calidad. Kume, Hitoshi. Ed. Norma, Bogota, 2002.
15. Informacéutico Vol. 13 No. 2 Mayo / Junio 2006. Página 18-22. Coaching. Entrenamiento para la mejora.
16. Informacéutico Vol. 2 No. 3 Agosto / Septiembre 2001. Página 33-38. Aseguramiento de la Calidad. Manejo de Resultados Fuera de Especificaciones.
17. Introducción a la metodología de sistemas. German Monroy Alvarado, Noviembre 2002.
18. Introduction to Total Quality. David L. Goetsch, Standey Davis. Editorial Merrill.

19. Manejo de Quejas en la Industria Químico-Farmacéutica. Guía de CIPAM, México 1998.
20. Manual de Calidad para la Industria Químico-Farmacéutica. 2ª Edición. Guía de CIPAM, México Año 2006.
21. Manual de Calidad para la Pequeña y Mediana Empresa. Gloria Ma. Castañeda Urriza. Universidad Iberoamericana, 2000.
22. NMX-CC-19011-IMNC-2000. Directrices sobre la Auditoria de Sistemas de Gestión de Calidad y Ambiental.
23. NMX-CC-9000-IMNC-2000. Sistemas de la Gestión de la Calidad- Fundamentos y Vocabulario.
24. NMX-CC-9001-IMNC-2000. Sistemas de la Gestión de la Calidad-Requisitos.
25. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.
26. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, “Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos”.
27. Pharmaceutical Process Validation. Nash K. USA: Marcel Dekker Inc., 1993: 13-17.
28. Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica. 3ª Edición. Guía de CIPAM, México Año 1989.
29. Probabilidad y Estadística para Ciencias Químico Biológicas. Marqués de Cantú María José. México: Mcgraw-Hill, Año 1991.
30. Probabilidad y Estadística para Ingeniería. Miller y Freund Richard A. Johnson William W. Hines. Edición 5a. Pág. 516 -524. Año 2005.
31. PROYECTO de la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos (Modifica a la NOM-059-SSA1-1993).
32. Retiro y Devolución de Producto en la Industria Químico-Farmacéutica. Guía de CIPAM, México 1999.
33. Sistemas Controlados. Karla J. Astom y Bjorn Wittenmark.



## VII. ANEXOS

### Anexo 1

#### Tormenta de Ideas

(Técnica Silenciosa)

¿Cuales son las etapas del proceso de fabricación y documentos legales y/o técnicos como factores de impacto para la RAP?

La recopilación de las ideas por los integrantes del comité de calidad en orden de mayor a menor número de frecuencia son las siguientes:

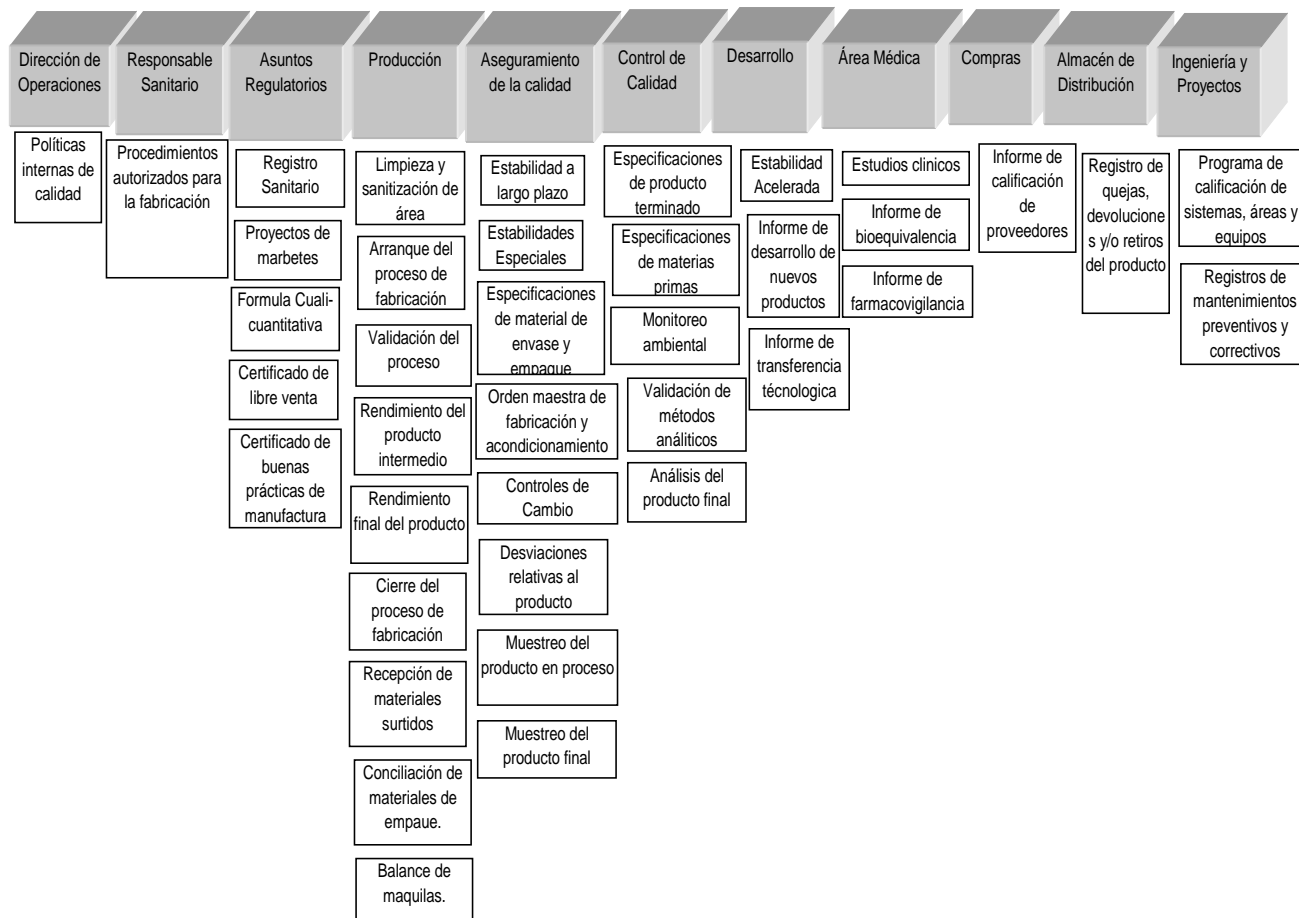
<b>Etapas del Proceso de Fabricación</b>	<b>Documentos Legales y Técnicos</b>
Limpieza y sanitización de área	Registro sanitario
Monitoreo ambiental	Proyectos de marbetes
Recepción de materiales surtidos	Formula cuali-cuantitativa
Arranque del proceso de fabricación	Certificado de libre venta
Muestreo del Producto en proceso	Estabilidad acelerada
Rendimiento del producto intermedio	Estabilidades a largo plazo
Análisis del producto final	Estabilidades especiales (ruptura de cadena fría, anaquel y temperatura ambiente)
Cierre del proceso de fabricación	
Rendimiento final del producto	Programa de calificación de proveedores
Muestreo del producto final	Especificaciones del producto terminado
Conciliación de materiales de empaque	Especificaciones de materias primas
Mantenimiento preventivo y correctivo	Especificaciones de material de envase y empaque
Informe de transferencia tecnológica	Orden maestra de fabricación y acondicionamiento
Validación del proceso	Programa de calificación de sistemas, áreas y equipos
Validación de métodos analíticos	Procedimientos autorizados para la fabricación
Balance de maquilas	Controles de cambios
	Desviaciones relativas al producto
	Registro de quejas, devoluciones y/o retiros del producto

## Anexo 2

### Diagrama de Afinidad

¿Qué información se debe solicitar a cada departamento para Realizar la RAP?

¿Cuales son las etapas del proceso de fabricación y documentos legales y/o técnicos?



## Anexo 3

### Hoja de Verificación Revisión Anual de ERITRONA 2006

Fecha de elaboración: 04 Ene 07

Abreviatura: (N/A) No Aplica.

No.	Título o punto a verificar	Respuesta			Observaciones
		Si	No	N/A	
1.	<b>DATOS DEL PRODUCTO Y DOCUMENTACIÓN LEGAL</b>				
1.1	¿Se tiene el registro sanitario del producto actualizado?	X			
1.2	¿Existen modificaciones al registro sanitario?	X			
1.3	¿Se documentan las modificaciones al registro sanitario?		X		
1.4	¿Se ha cambiado el nombre comercial del producto?		X		
1.5	¿Se ha modificado la forma farmacéutica del producto?		X		
1.6	¿Se ha cambiado la presentación autorizada?		X		
1.7	¿Se ha cambiado la fórmula autorizada?		X		
1.8	¿Se ha modificado el periodo de caducidad, se puede ampliar?		X		El estudio de estabilidad a largo plazo aún no se concluye.
1.9	¿Se han generado certificados de libre venta durante el año de revisión?	X			
1.10	¿Se cuenta con certificado de Buenas Prácticas de Fabricación?		X		La secretaría aún no los ha expedido.
1.11	¿El expediente legal del producto es autorizado por el responsable sanitario?	X			
1.12	¿Se cuenta con proyectos de marbetes e IPP'S actualizados y autorizados?	X			
2.	<b>MATERIA PRIMA</b>				
2.1	¿Se cuenta con especificaciones documentadas de materia prima?	X			
2.2	¿Se cuenta con fabricantes y/o distribuidores calificados de materias primas?		X		No se tienen calificados a todos los proveedores.
3.	<b>MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE</b>				
3.1	¿Se cuenta con información técnica sobre el sistema contenedor-cierre?	X			
3.2	¿Se tienen especificaciones documentadas del sistema contenedor-cierre?	X			
3.3	¿Se cuenta con fabricantes y/o distribuidores calificados del sistema contenedor-cierre?		X		No se tienen calificados a todos los

					proveedores.
3.4	¿Se cuenta con información técnica sobre todos los materiales de envase secundario?	X			
3.5	¿Se cuenta con especificaciones documentadas de envase secundario?	X			
3.6	¿Se cuentan con fabricantes y/o distribuidores calificados de materiales de envase secundario?		X		No se tienen calificados a todos los proveedores.
<b>4.</b>	<b>MÉTODO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO</b>				
4.1	¿Se cuenta con el diagrama de flujo del proceso?	X			
4.2	¿El diagrama de flujo del proceso se encuentra actualizado?	X			
4.3	¿El proceso de fabricación para este producto se encuentra validado?	X			
4.4	¿El producto se fabricó en el sitio autorizado?	X			
4.5	¿Se han realizado evaluaciones al tamaño de lote estándar?	X			
4.6	¿Se han fabricado lotes con un tamaño que no es el estándar?		X		
4.7	¿Los productos se fabricaron con la fórmula autorizada?		X		
4.8	¿Las Ordenes de Fabricación y Acondicionamiento de cada lote fabricado en cada presentación corresponden fielmente con la Orden Maestra de Fabricación y Acondicionamiento?		X		
<b>5.</b>	<b>DOCUMENTACIÓN TÉCNICA</b>				
5.1	¿Se cuenta con las especificaciones documentadas del producto terminado?	X			
5.2	¿Se cuenta con la orden maestra de fabricación y acondicionamiento para cada tamaño de lote y presentación?	X			
5.3	¿Existen PNO's e Instructivos autorizados para la fabricación de este producto?		X		No se tienen todos los PNO's e Instructivos autorizados y sobre los que tienen no están correctamente documentados.
5.4	¿Se cuenta con un programa de validación y calificación de áreas, sistemas y equipos?	X			
5.5	Se realizan informes de calificaciones desfasadas (no realizadas a tiempo)?	X			
<b>6.</b>	<b>CONTROL DE PROCESOS</b>				
6.1	¿Se registra el total de lotes fabricados?	X			
6.2	¿Se registran las horas hombre de fabricación?	X			
6.3	¿Se registran las unidades reales por lote fabricadas?	X			
6.4	¿Se registra el rendimiento final del producto terminado?	X			

6.5	¿Se registran las mermas y desperdicios de materias primas?	X			
6.6	¿Se registran las mermas y desperdicios de materiales de envase y empaque?	X			
6.7	¿Se realiza conciliación de materiales?	X			
6.8	¿Se realizan reacondicionamientos?	X			
6.9	¿Se registra la caducidad perdida promedio (desde la fecha de fabricación hasta la entrega al almacén)?	X			
7.	<b>DESARROLLO</b>				
7.1	¿Se cuenta con la información que ampare la transferencia de tecnología?		X		No se cuenta con la información completa y no se cuenta con el PNO de transferencia de tecnología.
7.2	¿Se cuenta con la información que ampare la investigación y el desarrollo del producto?	X			
7.3	¿Se desarrollaron nuevas presentaciones ó modificaciones de la fórmula del producto durante el año de revisión?	X			
7.4	¿Se realizaron perfiles de disolución?		X		No se requiere.
7.5	¿Se realizaron estudios de bioequivalencia?		X		
8.	<b>ESTUDIOS CLÍNICOS</b>				
8.1	¿Se han realizado estudios preclínicos con el producto?		X		
8.2	¿Se han realizado estudios clínicos con el producto?	X			
8.3	¿Se ha realizado farmacovigilancia al producto?		X		
9.	<b>ESTUDIOS DE ESTABILIDAD</b>				
9.1	¿Se tiene documentado el estudio de estabilidad acelerada?	X			
9.2	¿Se ha realizado el estudio de estabilidad a largo plazo?	X			Faltan resultados a los 12 y 24 meses.
9.4	¿Se han realizado estudios de estabilidades especiales?		X		
10.	<b>RESULTADOS ANALÍTICOS</b>				
10.1	¿Se capturan los resultados analíticos del producto, conforme se dictamina a cada lote del producto?	X			
10.2	¿Se cuenta con un programa establecido para representar en forma de tablas y/o gráficos los resultados obtenidos del análisis del producto?	X			
10.3	¿Se cuenta con la validación de métodos analíticos?	X			
11.	<b>CONTROLES DE CAMBIOS, DESVIACIONES Y FALLAS</b>				
11.1	¿Se tienen documentados todos los cambios realizados?		X		No se tienen bien establecido el sistema "control de cambios".
11.2	¿Se da el correcto cierre a la investigación de desviaciones o fallas presentadas?		X		No se sigue el PNO de desviaciones y fallas correctamente.

11.3	¿Existe un registro de las observaciones que indiquen desviaciones o fallas al levantar el acta de la COFEPRIS durante el muestreo?	X			Si, se presentaron 21 desviaciones durante la fabricación de "Eritrona"
11.4	¿Se documentan los lotes con desviaciones o resultados fuera de especificación durante los estudios de estabilidad?			X	No se presentaron resultados fuera de especificaciones en el producto terminado, solo durante el proceso en el ajuste de pH y durante el monitoreo ambiental, los cuales fueron investigados y posteriormente corregidos.
11.5	¿Se registran las devoluciones y quejas del producto?				No se presentaron devoluciones de producto y se recibieron quejas 20 en el año 2006 de lotes fabricados en el año 2004 y 2005.
12.	<b>MUESTREO</b>				
12.1	¿los lotes se muestrearon por millitar estándar?	X			
12.2	¿Los lotes se fabricados se revisaron al 100%?		X		
13.	<b>MAQUILAS</b>				
13.1	¿Se realizan maquilas?		X		
13.2	¿Se tiene PNO de maquilas?		X		
13.3	¿Se tiene el contrato de maquilas?		X		
14.	<b>ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DEL PRODUCTO</b>				
14.1	¿Se tienen devoluciones del producto?		X		No se presentaron devoluciones, sólo quejas.
14.2	¿Se registran las causas de las devoluciones y/o retiros?	X			
15.	<b>QUEJAS, DEVOLUCIONES Y/O RETIROS DE PRODUCTO</b>				
15.1	¿Se registran las devoluciones y/o retiros?		X		No al 100%
15.2	¿Se documentan las desviaciones y quejas sobre el producto?		X		No todas
16.	<b>MANTENIMIENTO PREVENTIVO Y CORRECTIVO</b>				
16.1	¿Se tiene un programa de mantenimiento preventivo?	X			
16.2	¿Se documentan los mantenimientos preventivos y correctivos sobre los equipos principales y secundarios del proceso?	X			

Verificó

Aprobó

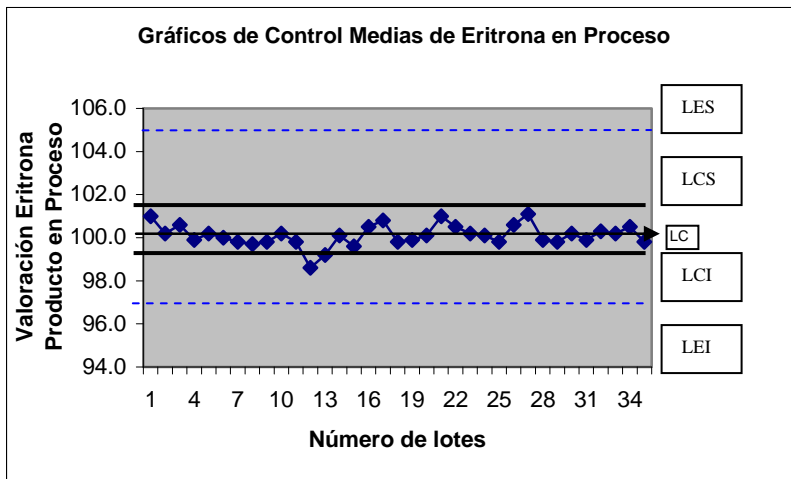
Comité de Calidad

Dirección de Operaciones



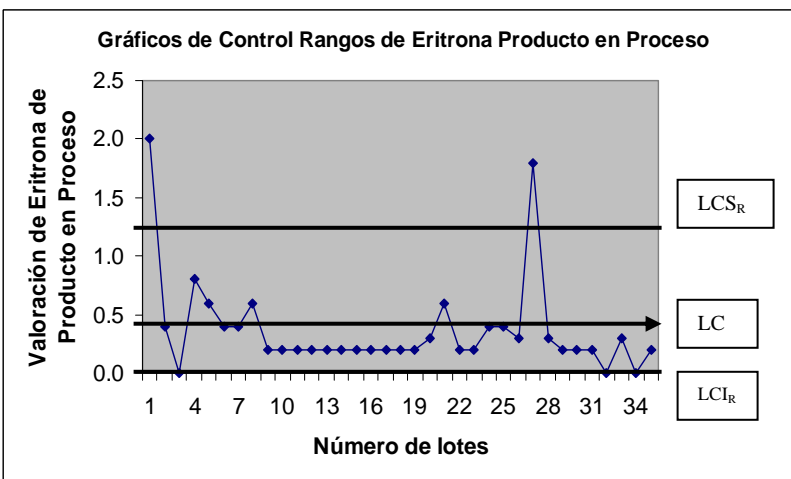
## Gráficos de Control

### Gráficos de Control de Variables Medias y Rangos



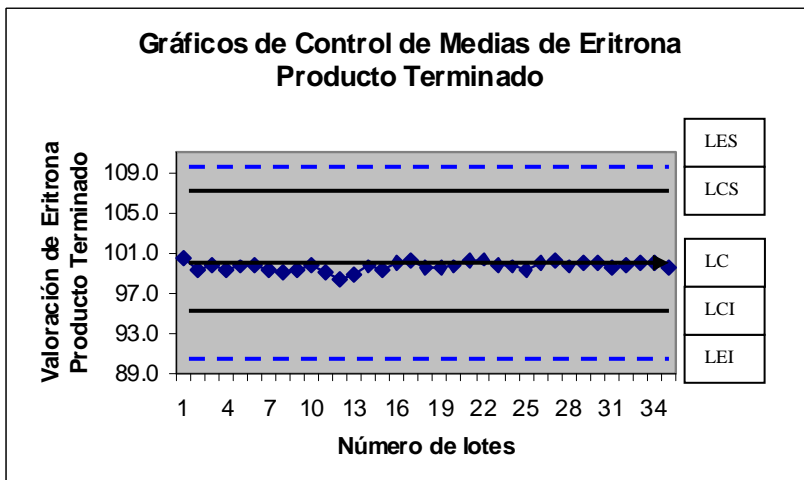
**Gráfico 1**

Entonces los límites de control para Xprom  
 $X_{Tt} = 100.1$   
 $A_2$  de tablas para  $n = 2 = 1.880$   
 **$LCS = X_{Tt} \pm A_2R$**   
 $LC = 100.1 \pm (1.88) (0.4)$   
 $LCS = 100.85$   
 $LCI = 99.35$



**Gráfico 2**

Entonces los límites de control para Xprom  
 $R_{prom} = 0.4$   
 $D_4$  de tablas para  $n = 2 = 3.267$   
 **$LCS = D_4R$**   
 $LCS_R = 3.267(0.4) = 1.31$   
 $LCI_R = D_3R$   
 $LCI = 0 (0.4) = 0$



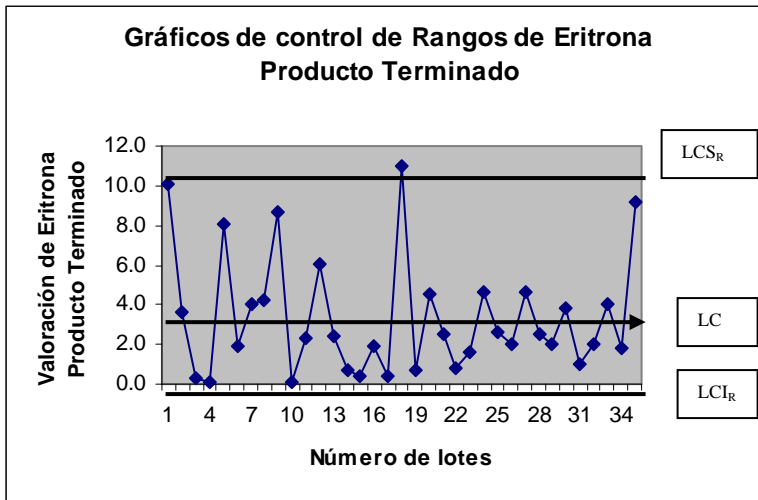
**Gráfico 3**

Entonces los límites de control para Xprom  
 $X_{Tt} = 99.7$   
 $A_2$  de tablas para  $n = 2 = 1.880$   
 **$LCS = X_{Tt} \pm A_2R$**   
 $LC = 99.7 \pm (1.88) (3.3)$   
 $LCS = 105.9$   
 $LCI = 93.5$



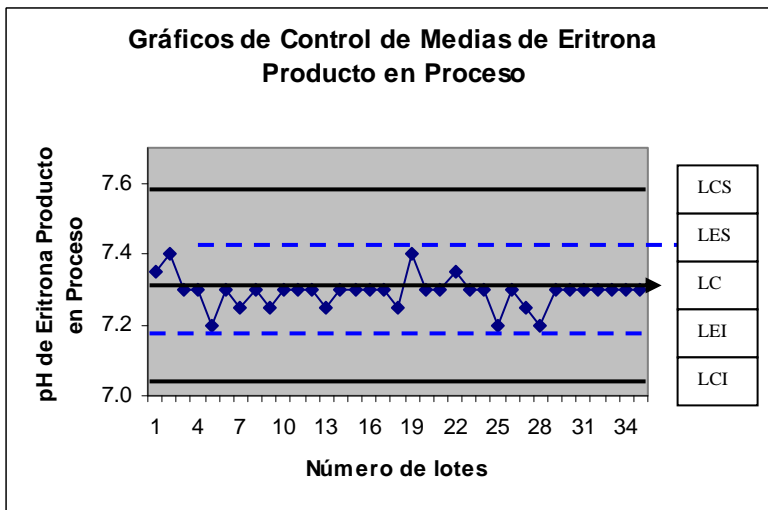
**Gráficos de Control**

Gráficos de Control de Variables Medias y Rangos



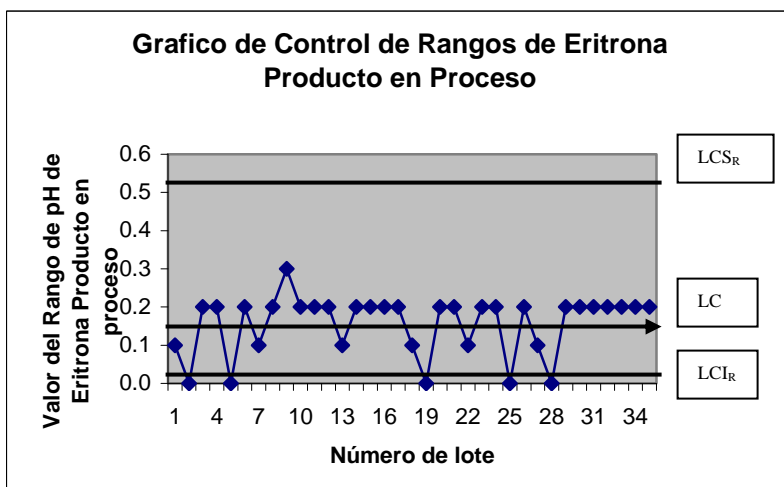
**Gráfico 4**

Entonces los límites de control para  
 $X_{prom}$   
 $R_{prom} = 3.3$   
 $D4$  de tablas para  $n=2 = 3.267$   
**LCS = D4R**  
 $LCS_R = 3.267(3.3) = 10.8$   
 $LCI_R = D3R$   
 $LCI = 0 (0.4) = 0$



**Gráfico 5**

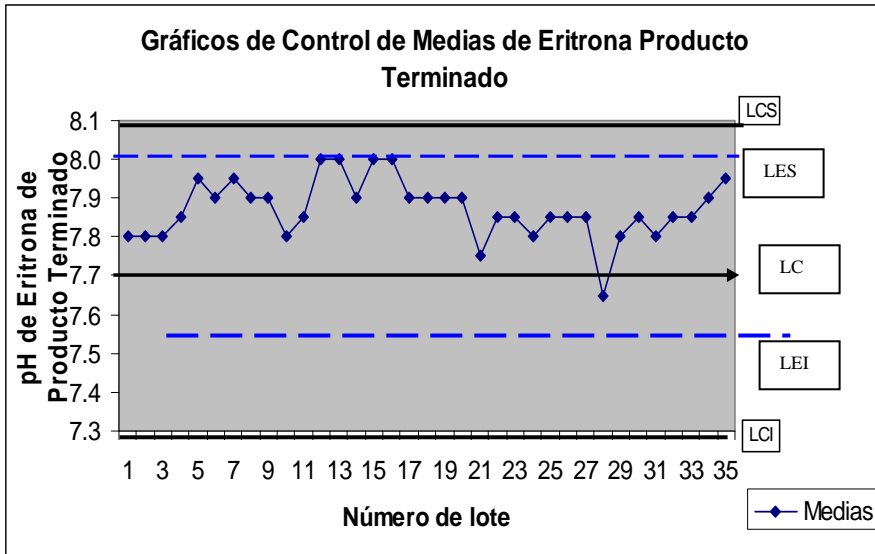
Entonces los límites de control para  
 $X_{Tt} = 7.3$   
 $A2$  de tablas para  $n=2 = 1.880$   
**LCS =  $X_{Tt} \pm A2R$**   
 $LC = 7.3 \pm (1.88) (0.2)$   
 $LCS = 7.6$   
 $LCI = 7.0$



**Gráfico 6**

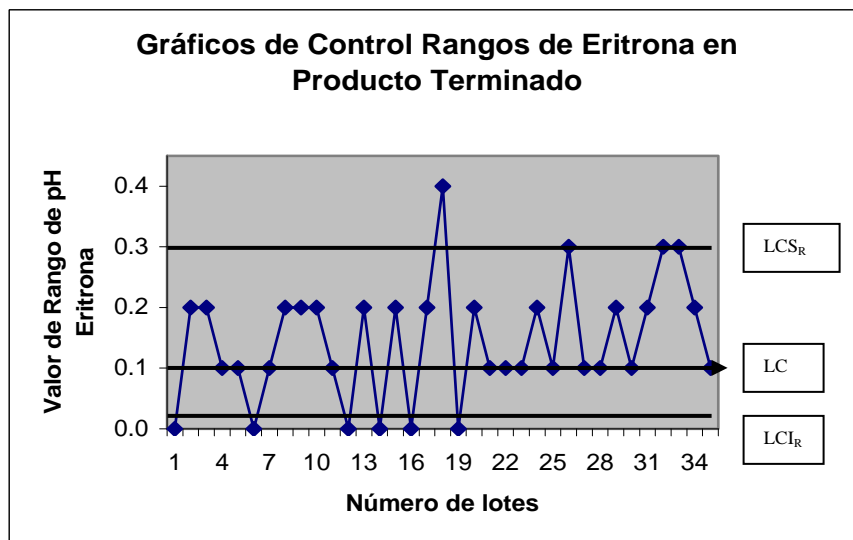
Entonces los límites de control para  
 $R_{prom} = 0.16$   
 $D4$  de tablas para  $n=2 = 3.267$   
**LCS = D4R**  
 $LCS_R = 3.267(0.16) = 0.52$   
 $LCI_R = D3R$   
 $LCI = 0 (0.4) = 0$

**Gráficos de Control**  
Gráficos de Control de Variables Medias y Rangos



**Gráfico 7**

Entonces los límites de control para  $X_{prom}$   
 $XTt = 7.7$   
 $A2$  de tablas para  $n = 2 = 1.880$   
 $LCS = XTt \pm A2R$   
 $LC = 7.7 \pm (1.88)(0.2)$   
 $LCS = 8.1$   
 $LCI = 7.3$



**Gráfico 8**

Entonces los límites de control para  $X_{prom}$   
 $R_{prom} = 0.1$   
 $D4$  de tablas para  $n = 2 = 3.267$   
 **$LCS = D4R$**   
 $LCS_R = 3.267(0.1) = 0.327$   
 $LCI_R = D3R$   
 $LCI = 0(0.4) = 0$

## Interpretación de los Resultados de las Cartas Control

Para conocer si el proceso esta dentro de control estadístico se elaboraron dos tipos de gráficos:

Gráficos de Control de Medias los cuales presentan una Medida de Tendencia Central.

Gráficos de Control de Rangos los cuales presentan una Medida de Dispersión.

Se analizaron dos tipos de muestras la primera se trata de un producto durante el proceso y la segunda de un producto terminado. Para las muestras que se encuentran dentro del proceso se asignan límites de especificación más angostos o estrechos con el fin de tener un mayor margen de seguridad y los del producto terminado se le asignan límites de especificación más amplios.

El grafico No. 1 de la valoración de Eritrona (producto en proceso) muestra una condición fuera de control debido a que 4 puntos se localizan fuera de los límites de control (2 puntos salen del límite de control superior y 2 puntos salen del límite de control inferior).

El grafico No. 2 de la valoración de Eritrona (producto en proceso) se observan 2 puntos fuera del límite de control superior 4 puntos por arriba de la línea central contra 24 puntos que se encuentran abajo de la línea central, además 11 puntos consecutivos se localizan en el mismo lado de la línea central. Por lo que se observa claramente que el proceso está fuera de control y los datos están muy dispersos.

En el grafico No. 3 de la valoración de Eritrona (producto terminado) se observa que el proceso esta dentro de control para esta determinación al encontrarse todos los puntos dentro de los límites de control en forma aleatoria.

El grafico No. 4 de la valoración de Eritrona (producto terminado) a pesar de que los valores presentan un comportamiento aleatorio en apariencia existen 14 puntos por arriba de la línea central y 21 puntos por debajo de la línea central. Lo cual se deduce que el proceso no esta controlado.

El grafico No. 5 de la determinación de pH de Eritrona (producto en proceso) muestra que todos los valores se encuentran dentro del límite de control superior y límite de control inferior, sin embargo se logra detectar una señal de alarma de fuera de control al presentar un comportamiento no aleatorio en apariencia al haber 4 datos arriba de la línea central y 8 datos bajo la línea central.

El grafico No. 6 de pH de Eritrona (producto terminado) muestra una clara condición fuera de control debido a que 34 de 35 puntos se encuentran por arriba de la línea central es decir no presentan un comportamiento aleatorio.

El grafico No. 7 de la determinación de pH de Eritrona (producto en proceso) presenta 24 puntos por arriba de la línea central contra 11 puntos debajo de la línea central lo demuestra no tener un comportamiento aleatorio. Indicando un proceso fuera de control.

El grafico No. 8 de la determinación de pH de Eritrona (producto terminado) se observa un punto el cual sale del límite de control superior por lo que el proceso esta fuera de control para esta determinación.

Debido a que no todos las determinaciones se encuentran dentro de los gráficos de control se concluye el proceso no esta dentro de control estadístico.

## Capacidad de Proceso

$$C_p = (LSE - LIE) / 6s$$

Donde:

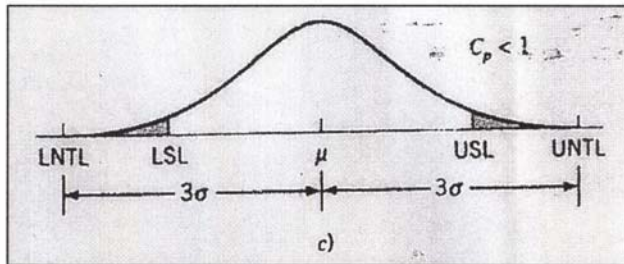
$C_p$  = capacidad del proceso.

LSE = límite superior de especificación.

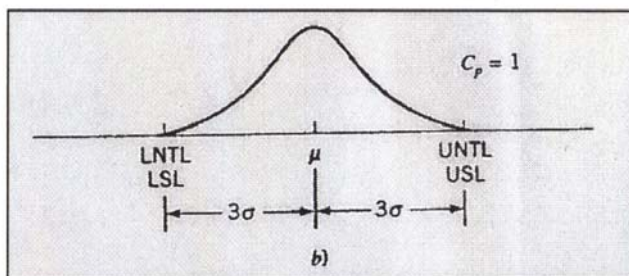
LIE = límite inferior de especificación.

s = desviación estándar.

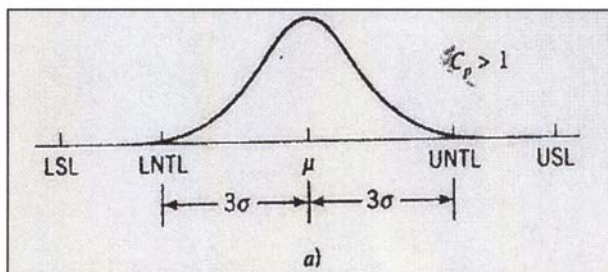
Si  $C_p < 1$ , el proceso no cumple con las expectativas del cliente.



Si  $C_p = 1$ , el proceso apenas cumple con las expectativas del cliente.



Si  $C_p > 1$ , el proceso cumple con las expectativas del cliente.



Valoración de Eritropoyetina Especificación de Proceso = 95 - 105

$$C_p = (105 - 95) / 6(0.499) = 3.34$$

Valoración de Eritrona Producto Terminado = 90 - 110

$$C_p = (110 - 90) / 6(0.453) = 7.46$$

pH Especificación de Proceso 7.2-7.4

$$C_p = (7.4 - 7.2) / 6(0.044) = 0.757$$

pH Producto Terminado 7.5 - 8.0

$$C_p = (8 - 7.5) / 6(0.076) = 1.096$$

El proceso cumple con las expectativas del cliente, sin embargo el proceso no está dentro de control estadístico. Es decir las determinaciones analíticas se encuentran dentro de las especificaciones predeterminadas y los resultados no son reproducibles.

## Gráfica de Pareto

Quejas Relacionadas al Producto Durante los años 2005 y 2006

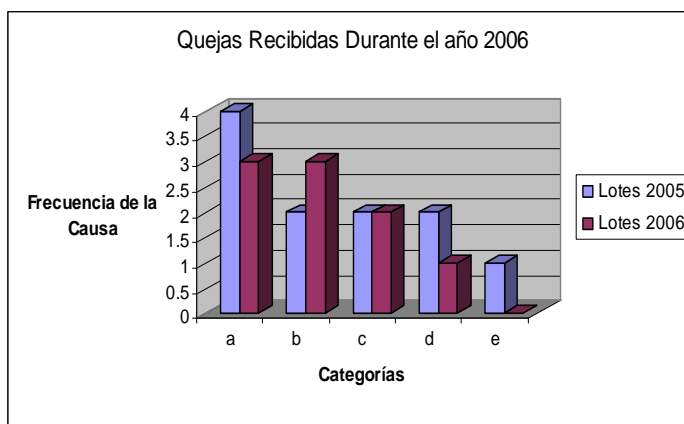
No. Lote	Causas	Razón	Acción
05-014	Fecha de caducidad próxima a prescribir	No siempre se coloca el producto recién fabricado en la parte de atrás	Realizar el desplazo del producto con base en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS)
05-017	Particulado	El responsable de Aseguramiento de la Calidad no muestrea adecuadamente el producto acondicionado	Realizar un muestreo adecuado para revisar el producto en acondicionamiento
05-019	Corto margen de seguridad	No siempre se coloca el producto recién fabricado en la parte de atrás	Realizar el desplazo del producto con base en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS)
05-022	Caja en mal estado	Mal manejo del producto por parte de almacén	Revisar y actualizar el PNO de manejo de producto terminado
05-023	Fecha de caducidad próxima a prescribir	No siempre se coloca el producto recién fabricado en la parte de atrás.	Realizar el desplazo del producto con base en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS)
05-025	Código ilegible	No se da un adecuado mantenimiento a la codificadora	Dar mantenimiento a la codificadora conforme al programa anual
05-026	Tapa demasiado dura	El responsable de Aseguramiento de la Calidad no muestrea adecuadamente el material de envase	Elaborar un PNO de muestreo del material de envase
05-029	Código ilegible	No se da un adecuado mantenimiento a la codificadora	Dar mantenimiento a la codificadora conforme al programa anual
05-030	Corto margen de seguridad	Mala rotación	Realizar el desplazo del producto con base en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS)
05-031	Vial astillado	Mal manejo del producto por parte de almacén	Revisar y actualizar el PNO de manejo de producto terminado
05-032	Presencia de partículas	No se da un adecuado mantenimiento a la codificadora	Dar mantenimiento a la codificadora conforme al programa anual
06-009	Fecha de caducidad próxima a prescribir	No siempre se coloca el producto recién fabricado en la parte de atrás	Realizar el desplazo del producto con base en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS)
06-010	Impresión demasiado pequeña	No se programa adecuadamente la codificadora	Dar mantenimiento a la codificadora conforme al programa anual
06-011	Corto margen de seguridad	No siempre se coloca el producto recién fabricado en la parte de atrás	Realizar el desplazo del producto con base en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS)
06-012	Código borroso	No se da un adecuado mantenimiento a la codificadora	Dar mantenimiento a la codificadora conforme al programa anual
06-013	Fecha de caducidad próxima a prescribir	No siempre se coloca el producto recién fabricado en la parte de atrás	Realizar el desplazo del producto con base en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS)
06-019	Caja en mal estado	Mal manejo del producto por parte de almacén	Revisar y actualizar el PNO de manejo de producto terminado
06-025	Producto maltratado	Mal manejo del producto por parte de almacén	Revisar y actualizar el PNO de manejo de producto terminado
06-028	Con partículas visibles	El responsable de Aseguramiento de la Calidad no muestrea adecuadamente el producto acondicionado	Mejorar el procedimiento de acondicionamiento
06-030	Código ilegible	No se da un adecuado mantenimiento a la codificadora	Dar mantenimiento a la codificadora conforme al programa anual

### Gráfica de Pareto

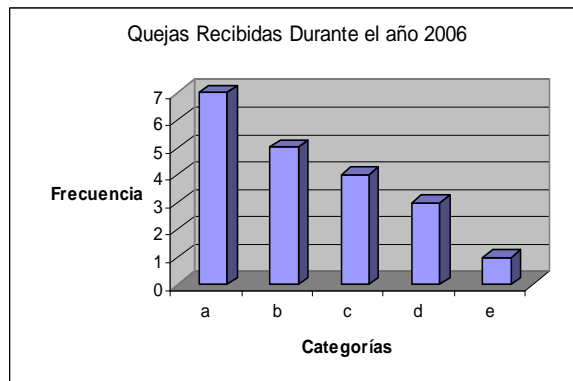
Quejas Relacionadas al Producto Durante los años 2005 y 2006

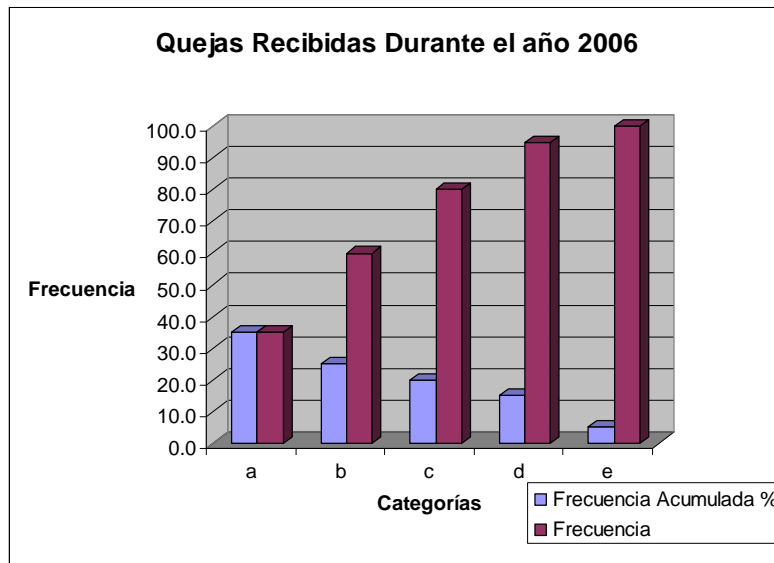
Año	2005	2006
No. de Unidades Producidas (Miles)	32,000	35,000
No. de Quejas Recibidas	56	46
Quejas No Médicas	56	46
Quejas Médicas	0	0
Lotes Aprobados	32	35

Clasificación de las Causas	Causas Principales		
	Categorías	2005	2006
a	Fecha de Caducidad	4	3
b	Defectos de Empaque	2	3
c	Producto maltrado	2	2
d	Acondicionado	2	1
e	Defectos de Envase	1	0
	<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>9</b>



Clasificación de las Causas	Categorías	Frecuencia	Frecuencia %	Frecuencia Acumulada %
a	Fecha de Caducidad	7	35.0	35
b	Defectos de Empaque	5	25.0	60.0
c	Producto maltrado	4	20.0	80.0
d	Acondicionado	3	15.0	95.0
e	Defectos de Envase	1	5.0	100.0
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>





Resulta evidente cuales son los tipos de quejas más frecuentes. Podemos observar que los 3 primeros defectos (fecha de caducidad, defectos de empaque y producto maltratado) se representan en el 80% de las quejas recibidas. Por el Principio de Pareto, se concluye que la mayor parte de las quejas encontradas en el lote pertenece sólo a 3 tipos de quejas, de manera que si se eliminan las causas que las provocan desaparecería la mayor parte de las quejas.



### Gráfica de Pareto

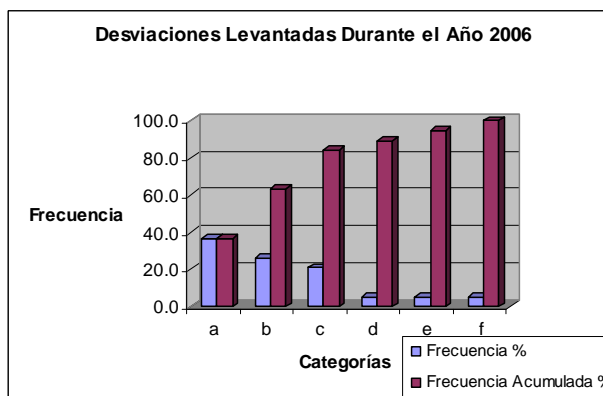
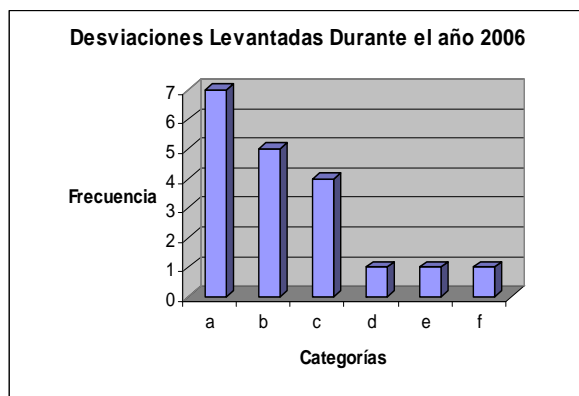
Desviaciones Relacionadas con el Producto Levantadas Durante el Año 2006

Tipos de las causas	Categorías	Frecuencia
1	No se tienen los registros	7
2	Tiempo excedido en la fabricación	5
3	No se respetan documentos maestros	1
4	Resultados fuera de especificación	1
5	Malas prácticas de documentación.	4
6	Otros	1

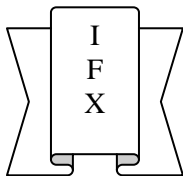
**Total 19**

Clasificación de las Causas	Categorías	Frecuencia	Frecuencia %	Frecuencia Acumulada %
a	No se tienen los registros	7	36.8	36.8
b	Tiempo excedido en la fabricación	5	26.3	63.1
c	Malas prácticas de documentación.	4	21.1	84.2
d	Resultados fuera de especificación	1	5.3	89.5
e	No se respetan documentos maestros	1	5.3	94.7
f	Otros	1	5.3	100.0

**Total 19 100.0 100.0**



Resulta evidente cuales son los tipos de desviaciones más frecuentes. Podemos observar que las 3 primeras desviaciones ("no se cuentan con los registros", "tiempo excedido en la fabricación" y "malas prácticas de documentación") las cuales representan el 80% de las quejas recibidas. Por el Principio de Pareto, se concluye que la mayor parte de las quejas encontradas en el lote pertenece sólo a 3 tipos de quejas, de manera que si se eliminan las causas que las originan desaparecerá la mayor parte de las desviaciones.

**INFORME DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO****Eritrona**

Año de Revisión: 2006

Fecha de Aprobación: 4 Ene 07

ELABORÓ:

REVISÓ:

APROBÓ:

AUTORIZÓ:

**[Nombre del elaborador]**

[Puesto del elaborador]

**[Nombre del revisor]**

[Puesto del revisor]

**[Nombre del aprobante]**

[Puesto del aprobante]

**[Nombre del autorizante]**

[Puesto del autorizante]

<b>Cap.1</b>	<b>Datos del producto y documentación legal</b>	<b>Pág.2</b>
<b>2</b>	<b>Materia prima</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Materiales de envase y empaque</b>	<b>2</b>
<b>4</b>	<b>Método de fabricación del producto</b>	<b>3</b>
<b>5</b>	<b>Documentación técnica</b>	<b>3</b>
<b>6</b>	<b>Control de procesos</b>	<b>4</b>
<b>7</b>	<b>Desarrollo</b>	<b>5</b>
<b>8</b>	<b>Estudios clínicos</b>	<b>6</b>
<b>9</b>	<b>Estudios de estabilidad</b>	<b>6</b>
<b>10</b>	<b>Resultados analíticos</b>	<b>6</b>
<b>11</b>	<b>Controles de cambios, desviaciones y fallas</b>	<b>7</b>
<b>12</b>	<b>Muestreo</b>	<b>7</b>
<b>13</b>	<b>Almacenamiento y distribución del producto</b>	<b>8</b>
<b>14</b>	<b>Queja, devoluciones y/o retiros de producto</b>	<b>8</b>
<b>15</b>	<b>Mantenimiento preventivo y correctivo</b>	<b>8</b>
<b>16</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>8</b>
<b>17</b>	<b>Acciones correctivas</b>	<b>9</b>

## 1. Datos del producto y documentación legal

- 1.1 **Número de registro sanitario SSA del producto:** 206M95SSA.  
1.2 **Fecha en la que se otorgó el número del registro sanitario:** 1 Feb 95.  
1.3 **Nombre genérico:** Eritropoyetina Humana Recombinante.  
1.4 **Nombre comercial:** Eritrona.  
1.5 **Forma farmacéutica:** Solución Inyectable.  
1.6 **Concentración del ingrediente activo:** 3500 UI.  
1.7 **Periodo de caducidad:** 24 meses.  
1.8 **Números de clave:** 5333 Sector Salud y 5012 Sector Privado.  
1.9 **Expediente legal del producto:** Se cuenta con el expediente legal completo (registro sanitario y proyectos de marbetes 2004) del producto.  
1.10 **Proyectos de marbete autorizados e IPP's:** Se actualizaron y autorizaron en el año 2004.  
1.11 **Modificaciones al registro:**

Fecha	Trámite
12 Ago 06	Se autorizan proyectos de marbete para Sector Salud por modificación de claves conforme a la 13ª actualización de cuadro básico, así como de IPP'S.

- 1.13 **Planos de dibujos autorizados:** Se hace referencia al plano en la especificación correspondiente.  
1.14 **Certificados de libre venta obtenidos:** El 4 de junio del 2006 se tramitó un certificado de libre venta con vigencia de un año.  
1.15 **Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación:** La secretaria aún no los autoriza.

## 2. Materia prima

### 2.1 Información sobre proveedores y especificaciones de la materia prima:

Clave	Nombre de la Materia Prima	Control de cambio	Nombre del proveedor	Calificación (%)
EPPP	Eritropoyetina Humana Recombinante.	Realizado	Químicos Integrales S.A.	100
MPAUH01	Solución de Albúmina.	Realizado	Aventis S.A. de C.V.	95
MPCSA01	Cloruro de Sodio.	Realizado	No se tiene registrado	No se tiene calificado
MPAGI01	Agua para Fabricación de Inyectables.	Realizado	IFX	No se requiere

- 2.2 **Programa anual de calificación del fabricante, proveedor y/o distribuidor de las materias primas:** Se tiene documentado sin embargo no están incluidos todos los proveedores.

## 3. Materiales de envase y empaque

### 3.1 Información sobre proveedores y especificaciones del sistema contenedor-cierre:

Clave	Nombre del material de envase	Autorización de cambio	Nombre del proveedor	Calificación (%)
EPVIA09	Vial vidrio claro l 2 ml boca 13 mm.	Realizado	Forma vitrum de México S.A.	97.3

EPTPO02	Tapón de bromobutilo gris 13 mm, para liofilización.	No realizado	Stelmi/Insufarma, S.A. de C.V.	90.4
3052	Casquillo de aluminio color rojo	Realizado	Benico S.A. de C.V.	93.8
3157	Caja para Eritropoyetina Humana 3500 UI con 6 viales sector privado.	Realizado	Litográfica 2000.	98.8
3061	Etiqueta Eritropoyetina Humana 3500 UI Sector Privado	No realizado	La Universal S.A. de C.V.	92.7
3057	Instructivo Eritropoyetina 3500 UI.	Realizado	Litográfica 2000.	98.8

**3.2 Programa anual de calificación del fabricante, proveedor y/o distribuidor del sistema contenedor-cierre y envase secundario:** Se tiene documentado.

## 4. Método de fabricación del producto

- 4.1 Descripción del proceso de fabricación del producto:** Se cuenta con un procedimiento general titulado "Descripción del Método de Preparación de Eritropoyetina Humana Recombinante 2ª. Edición, con fecha de aprobación 5 Abr 05, el procedimiento también se describe en las órdenes de fabricación.
- 4.2 Diagrama de flujo del proceso:** Incluido en el PFE-001 2ª. Edición.
- 4.3 Número y nombre de los procesos validados y vigencia de las validaciones.** Se validaron los procesos para Eritropoyetina Humana Recombinante 3500 UI en sus dos tamaños de lote 16,060 ml y 7,750 ml de acuerdo a lo establecido en el protocolo de validación de proceso PVP-002 Ed.2 y PVP-006 para Eritropoyetina 3500 UI respectivamente. La vigencia es por tiempo indefinido siempre y cuando no ocurra algún cambio mayor en el proceso y los controles rutinarios de proceso no muestren alguna desviación significativa.
- 4.4 Tamaño estándar de lote:** 7, 750 ml (7,038 viales) y 16, 060 ml (14, 706 viales).
- 4.5 Verificación del cumplimiento con la fórmula registrada:** La cantidad de materia prima utilizada en la orden de fabricación corresponde proporcionalmente con la cantidad del genérico, cumpliéndose con la formula marcada en la formula cuali-cuantitativa y el registro sanitario, excepto el rango de pH ya que la fórmula Cualí-Cuantitativa y la especificación de producto terminado tienen un rango de pH 7.2-7.4, mientras que en el Registro Sanitario y en la orden de fabricación tienen un pH 7.0-7.2. La fórmula cuali-cuantitativa debe coincidir con el registro sanitario.
- 4.6 Revisión de las órdenes de Fabricación de cada lote producido e indicar si corresponden fielmente con la Orden Maestra:** Las órdenes de acondicionamiento y fabricación de cada lote fabricado en cada presentación no corresponden fielmente con la orden maestra. Se debe tener una sola orden de fabricación y de acondicionamiento para cada tamaño de lote y no generar varios números de ediciones con diferente número de revisión.

## 5. Documentación técnica

**5.1 Verificación de la existencia de especificaciones del producto:**

Clave	Fecha de aplicación	Nombre del producto terminado	Autorización de cambio
5333	16 Ene 06	Eritropoyetina Humana Recombinante Solución	Documentado

		Inyectable 3500 UI /ml, caja con 6 frascos Ámpula con Liofilizado.	
5012	16 Ene 06	Eritrona® Solución Inyectable (Eritropoyetina Humana Recombinante) 3500 UI /ml, caja con 6 frascos Ámpula con Liofilizado.	Documentado

- 5.2 Verificación de la existencia de la Orden Maestra de Fabricación por cada tamaño de lote y presentación:** Las órdenes de acondicionamiento y fabricación de cada lote fabricado en cada presentación no corresponden fielmente con la orden maestra, se generan varios números de ediciones y no se documentan las respectivas autorizaciones de cambio.
- 5.3 Verificación de la existencia del libro de control de estupefacientes, psicotrópicos (cuando aplique).** No aplica.
- 5.4 Verificación de la existencia de hojas de descargo de antibióticos.** No se registran.
- 5.5 Verificación de la existencia de PNO's e Instructivos autorizados para la fabricación.** No se tienen todos los PNO's para la fabricación de Eritrona; y sobre los que están documentados se encontró que:
- Los PNO's no cuentan con fecha próxima de revisión.
  - No se tiene estandarizado el sistema para codificar los PNO's.
  - No se cuenta con la Autorización de Cambios de la edición anterior.
  - No se cuenta con actualizaciones de formato en la totalidad de los PNO's.
  - No se respeta la política interna generada el 20 Ago 04 "Escritura de la Fecha en Documentación".
  - Revisar vigencia y actualizar formatos de PNO's.
- 5.6 Verificación de la existencia del programa anual de validación y calificación de áreas, sistemas y equipos:** Se tiene documentado el programa anual de validación y calificación de áreas, sistemas y equipos.
- 5.7 Número y nombre de los sistemas calificados:** Se calificaron 3 sistemas (aire comprimido, agua para fabricación de inyectable y vapor limpio).
- 5.8 Número y nombre de los equipos calificados:** Se calificaron 7 equipos (Lavadora de viales Bausch Stroebel, Horno Gruemberg, Autoclave Otsa, Liofilizador Usifroid CL-300, Liofilizador Usifroid SMH-101, Llenadora, taponadora y engargoladora Perry y Etiquetadora de liofilizados).
- 5.9 Número y nombre de áreas asépticas o limpias calificadas.** Se calificaron 7 áreas asépticas calificadas (Lavado, esterilizado y despirogenizado, Mezclado de liofilizados, Llenado de liofilizados, Etiquetado de liofilizados, Acondicionamiento, 2 cámaras de refrigeración).
- 5.10 Informe de calificaciones desfasadas (no realizadas a tiempo):** Se desfasó una calificación del sistema de aire comprimido libre de aceite programada el 16 Sep 06, debido a la carga de trabajo en el área de producción de medicamentos y por lo tanto en la disponibilidad del muestreo de aire.

## 6. Control de procesos

- 6.1 Total de lotes fabricados:** 35 lotes.
- 6.2 Tiempo estándar de fabricación:** Para lotes chicos (7, 750 ml) 76.5 horas hombre en promedio y para lotes grandes (15, 100 ml) 156 horas hombre en promedio.

- 6.3 **Promedio de horas hombre de fabricación:** Para lotes chicos (7, 750 ml) 76.5 horas hombre en promedio y para lotes grandes (15, 100 ml) 156 horas hombre en promedio.
- 6.4 **Total de lotes acondicionados:** 35 lotes se acondicionaron en el periodo del 2006.
- 6.5 **Tiempo estándar de acondicionamiento:** Para lotes chicos (7, 750 ml) 76.5 horas hombre en promedio y para lotes grandes (15, 100 ml) 156 horas hombre en promedio.
- 6.6 **Total de unidades teóricas:** 7,116 viales por lote chico y 14,621 viales por lotes grande.
- 6.7 **Total de unidades reales:** 6,804 a 7,038 viales para lotes chicos y de 14,100 a 14,508 viales para lotes grandes.
- 6.8 **Rendimiento final del producto terminado:** 93.7%.
- 6.9 **Merms y desperdicios promedios de materias primas:** No se documentan las merms de las materias primas.
- 6.10 **Merms y desperdicios promedios de materiales de envase y empaque, respectivamente:** Se presentaron 2 lotes rechazados de Eritrona 2000 UI y las merms obtenidas para material de envase y empaque fueron: Frasco 8.4 %, tapón 13.8 %, casquillo 8.0 %, caja 3.0 %, banco 0.8 %, instructivo 2.6 %, y etiqueta 20.4 %. Con respecto a Eritrona 4000 UI se rechazaron 5 lotes, se obtuvo una alta cantidad de merms en los siguientes materiales: para frasco 13.4 %, tapón 18.7 %, casquillo 10.8 %, caja 10.4 %, banco 9.4 %, e instructivo 9.9 %.
- 6.11 **Total de lotes con reacondicionamiento:** Ninguno.
- 6.12 **Días promedio de fabricación (desde el surtido del material de empaque primario hasta la entrega al almacén):** 48 días promedio de fabricación.
- 6.13 **Caducidad perdida promedio (desde la fecha de fabricación hasta la entrega al almacén):** 24 días de caducidad perdida promedio.

## 7. Desarrollo

---

- 7.1 **Verificación de la existencia de documentación que ampare la transferencia de tecnología:** La transferencia de tecnología se realizó el 19 Ago 99 se cuenta con un documento en donde se describe el objetivo y el procedimiento en forma general, fundamentado en la documentación existente en el archivo general. No se cuenta con un PNO de transferencia de la tecnología.
- 7.2 **Verificación de la existencia de documentación que ampare la investigación y el desarrollo del producto:** El 3 feb. 06 se realizó un estudio de estabilidad acelerada para solicitar el registro para la fórmula en solución y en diciembre del mismo año se inició el escalamiento del producto, fabricando un lote de 15 L (Número de lote: 5332061201).
- 7.3 **Informe del desarrollo de nuevas presentaciones ó modificaciones de la fórmula del producto durante el año:** Se realizó el estudio de estabilidad acelerada para presentación de liofilizado de acuerdo con la NOM 073 (Estabilidad de Medicamentos), los resultados se encontraron dentro de especificaciones durante todos los tiempos de muestreo y en todas las condiciones de almacenamiento. Se elaboró un segundo estudio de estabilidad acelerada de Eritropoyetina Humana Recombinante de 3500 UI Solución Inyectable el cual fue concluido el 3 Feb 06, los resultados demuestran que a la condición de refrigeración (2°C a 8°C) no se presentan cambios significativos en los parámetros evaluados, es decir el producto es estable. El 13 Sep 06 se solicitó la presentación de Solución Inyectable ante la COFEPRIS.
- 7.4 **Etapas de caracterización, preformulación, formulación y escalamiento:** Se tiene documentado todas las etapas al fabricar los lotes piloto.
- 7.5 **Tiempo promedio de desarrollo del producto:** 24 meses.

## 8. Estudios clínicos

---

- 8.1 **Informe de estudios preclínicos (si aplica):** Si se han realizado, se cuenta con la información documentada.
- 8.2 **Informe de estudios clínicos con el producto:** Se ha realizado un estudio clínico titulado “Eficacia de dos tipos de Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEPO) en la Corrección de la Anemia en Insuficiencia Renal Crónica”.
- 8.3 **Informe de estudios de farmacovigilancia del producto:** Aún no se han realizado.

## 9. Estudios de estabilidad

---

- 9.1 **Resultados de los estudios de estabilidad acelerada:** Se realizó el estudio de estabilidad acelerada para presentación de liofilizado de acuerdo con la NOM 073 (Estabilidad de Medicamentos), los resultados se encontraron dentro de especificaciones durante todos los tiempos de muestreo y en todas las condiciones de almacenamiento. Se elaboró un segundo estudio de estabilidad acelerada de Eritropoyetina Humana Recombinante de 3500 UI Solución Inyectable el cual fue concluido el 3 Feb 06, los resultados demuestran que a la condición de refrigeración (2 a 8°C) no se presentan cambios significativos en los parámetros evaluados, es decir el producto es estable. El 13 Sep 06 se solicitó la presentación de Solución Inyectable ante la COFEPRIS.
- 9.2 **Número de lotes y resultados de estabilidad a largo plazo:** Se arrancó un estudio de estabilidad a largo plazo para la presentación de solución inyectable: Solo se tiene documentado un lote de Eritropoyetina Humana Recombinante de 3500 UI, se han sometido muestras a análisis hasta 12 meses y faltan los resultados analíticos a los 12 y 24 meses.

## 10. Resultados analíticos

---

- 10.1 **Resultados analíticos (físicoquímicos, microbiológicos y biológicos) del producto por lote.** Se efectuó el análisis de resultados analíticos de 9 lotes de Eritrona (Eritropoyetina Humana Recombinante 3500 UI), que comprende 35 lotes fabricados en el año 2006. Se llevó a cabo el análisis estadístico de los resultados de aquellas determinaciones analíticas que se expresan en términos cuantitativos (valoración y pH), los cuales se presentan como medidas de tendencia central y de dispersión: media, desviación estándar, valor mínimo, valor máximo, rango, moda y mediana. Ver anexo 4.
- 10.2 **Tablas y/o gráficos de los resultados obtenidos del análisis del producto.** Para cada una de las determinaciones mencionadas se construyeron gráficos de control de variables medias y rangos y se calculó la capacidad de proceso con base a los valores de especificación superior e inferior. Se encontraron 4 lotes fuera de los límites de control de medias y 2 lotes fuera de los límites de control de rango; sin embargo todos se encuentran dentro de las especificaciones predeterminadas. En lo que corresponde a la capacidad de proceso se encontró que este cumple con las expectativas del cliente. Ver anexo 5.
- 10.3 **Verificación de la existencia de validación de métodos analíticos, fechas de validación.** Se cuenta con la validación de todos los métodos analíticos.

## 11. Controles de cambios, desviaciones y fallas

---

- 11.1 **Resumen de los cambios a cualquier equipo de producción, método analítico, proceso, sistema y / o instalaciones que estén relacionados con el producto (tamaño de lote, sistema contenedor-cierre, parámetros críticos del proceso, componentes y composición de la formulación y sitio de fabricación):** Control de Calidad documentó las autorizaciones de cambios a dos especificaciones de producto terminado de Eritropoyetina Humana Recombinante 3500 UI y cinco especificaciones de materia prima los cuales involucran a los lotes del 9 al 35. Se da el correcto cierre al difundir los cambios a los interesados. No se tiene documentada la autorización de cambio de la Orden Maestra de Fabricación y Acondicionamiento.
- 11.2 **Número de desviaciones generadas durante la fabricación de este producto (tamaño de lote, sistema contenedor-cierre, parámetros críticos del proceso, componentes y composición de la formulación y sitio de fabricación).** 21 desviaciones levantadas durante la fabricación del producto. Ver anexo 7.
- 11.3 **Investigación de desviaciones o fallas presentadas durante el periodo de revisión.** La lista de las desviaciones y fallas encontradas durante el año 2006 se presentan en el anexo 7 y 6 respectivamente.
- 11.4 **Investigación de resultados fuera de especificaciones:** No se presentaron resultados fuera de especificaciones en el producto terminado, solo durante el proceso en el ajuste de pH y durante el monitoreo ambiental, los cuales fueron investigados y posteriormente corregidos.
- 11.5 **Número total de lotes rechazados:** Ninguno.
- 11.6 **Revisión de las actas levantadas por la COFEPRIS durante el muestreo de cada lote y registrar las observaciones que indiquen desviaciones o fallas:** Durante la revisión de las actas no se encontró ninguna desviación y la COFEPRIS libero los 35 lotes fabricados.
- 11.7 **Número de lotes de productos con desviaciones o resultados fuera de especificación durante los estudios de estabilidad:** No se presentaron resultados fuera de especificación durante los estudios de estabilidad.
- 11.8 **Causas de las desviaciones y quejas sobre el producto:** Se aplico el diagrama de Pareto para conocer la principales causas de las desviaciones y se encontraron las siguientes: No se tienen todos los registros, tiempo excedido durante la fabricación y malas prácticas de documentación. Ver anexo 6 y 7.

## 12. Muestreo

---

- 12.1 **Número de lotes que se muestrearon por Military Standard:** 35 lotes.
- 12.2 **Número de lotes que se revisaron al 100%:** Ninguno.
- 12.3 **Número de tomas de muestra por parte de la COFEPRIS para liberación de existencias:** 35 lotes.
- 12.4 **Tiempo promedio entre la entrega de producto al almacén y la toma de muestra:** Tiempo promedio entre la entrega de producto al almacén y la toma de muestra 15 días.
- 12.5 **Tiempo promedio de liberación o rechazo del producto:** Tiempo promedio de disponibilidad del producto 40 días hábiles.



## 13. Almacenamiento y distribución del producto

---

13.1 Número de devoluciones y/o retiros (en piezas): No se presentaron devoluciones solo quejas.

13.2 Causas de las devoluciones y/o retiros: No aplica.

## 14. Queja, devoluciones y/o retiros de producto

---

14.1 **Número de quejas del producto:** 20 quejas relacionadas con el producto durante el periodo de revisión. Ver anexo 6.

14.2 **Número de devoluciones y/o retiros del producto:** 0 devoluciones registradas durante el periodo de revisión.

14.3 **Causas de las devoluciones y/o retiros del producto:** Se aplicó el diagrama de Pareto para conocer las principales causas de las quejas y se encontraron que las tres principales causas son: Fecha de caducidad, defectos de empaque y producto maltratado. Ver anexo 7.

## 15. Mantenimiento preventivo y correctivo

---

15.1 **Verificación de la existencia del programa anual de mantenimiento preventivo:** Se tiene documentado el programa anual de mantenimiento preventivo.

15.2 **Número de mantenimientos preventivos y correctivos sobre los equipos principales y secundarios del proceso:** En el Área de Biomedicamentos se reportan 36 mantenimientos correctivos y 138 mantenimientos preventivos en equipos principales y secundarios; En la parte de Servicios se reportan 0 mantenimientos correctivos y 111 mantenimientos preventivos en equipos principales y secundarios.

15.3 **Número de paros del equipo al año:** Se presentaron 5 paros de equipo durante el año de revisión.

## 16. Conclusiones

---

De la información obtenida de las herramientas estadísticas y de calidad para la Revisión Anual de Producto de Eritrona (Eritropoyetina Humana Recombinante) refleja que el proceso de fabricación para sus presentaciones sector gobierno y sector privado no es un proceso totalmente controlado debido a que se presentaron algunas desviaciones tales como: Falta de registros, tiempo excedido en las diferentes etapas de fabricación y acondicionamiento e incumplimiento en las buenas prácticas de documentación. También se presentaron algunas fallas y las tres principales son: fecha de caducidad próxima a caducar, defectos de empaque y producto maltratado durante el transporte con base a las anteriores desviaciones se solicita un mayor control en el área de Aseguramiento de la Calidad para que se pueda incrementar la robustez del proceso mediante la implementación de acciones que refuercen los sistemas de operaciones y documentación, cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación y Almacenamiento y cultura hacia los sistemas de soporte del Aseguramiento de Calidad, en atención a las oportunidades de mejora desplegadas de la Revisión Anual de Producto.

## 17. Acciones correctivas

---

17.1 Definir a cada responsable de área las acciones correctivas, preventivas y de mejora encontradas en la RAP. Se aplicó un diagrama matriz tipo L para elaborar un plan de acciones correctivas, preventivas y de mejora, en donde se asignaron responsabilidades. Ver anexo 9.

Diagrama Matrix Tipo "L"

Plan de Acciones Correctivas y Preventivas Desplegadas de la Revisión Anual de Producto

ÁREAS RESPONSABLES	DIRECCIÓN DE OPERACIONES	RESPONSABLE SANITARIO	ASUNTOS REGULATORIOS	PRODUCCIÓN	ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	CONTROL DE LA CALIDAD	DESARROLLO	ÁREA MÉDICA	COMPRAS	ALMACÉN DE DISTRIBUCIÓN	INGENIERIA
<b>ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS</b>											
Asegurar que los objetivos de la calidad (medibles y coherentes con la política), se establezcan en funciones y niveles dentro de la organización.	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Calificar a todos los proveedores para evaluar tanto la calidad como el servicio del proveedor (tiempos de entrega, costos, etc.).	0	0	0	0	2	1	0	0	2	0	0
Elaborar un PNO para registro de medicamentos.	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Desarrollar los métodos indicativos de estabilidad.	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
Establecer un sistema automatizado de análisis de información que incluya una base de datos con la información que sistemáticamente se estará capturando por los diferentes departamentos y que sea la base para la medición de los indicadores de desempeño de	0	0	0	2	2	2	1	0	2	2	2
Realizar el desplazo del producto con base en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS).	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Realizar un estudio de logística en el que se establezcan tiempos estándar del proceso y se vean reflejados en la orden maestra de fabricación.	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Anexar a la especificación la copia a color del dibujo y hacer referencia de la clave (del material) en el diseño del material del empaque impreso, para que exista rastreabilidad entre material, especificación y marbete.	0	0	0		2	0	0	0	0	0	0
Escribir todas las contingencias que se suscitaron durante la fabricación, en la orden correspondiente a fin de darles rastreabilidad (hacer referencia al número de desviación).	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0

ÁREAS RESPONSABLES	DIRECCIÓN DE OPERACIONES	RESPONSABLE SANITARIO	ASUNTOS REGULATORIOS	PRODUCCIÓN	ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	CONTROL DE LA CALIDAD	DESARROLLO	ÁREA MÉDICA	COMPRAS	ALMACÉN DE DISTRIBUCIÓN	INGENIERIA
<b>ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS</b>											
Actualizar las claves de las materias primas y materiales de empaque sobre las respectivas especificaciones.	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0
Actualizar el PNO de Evaluación de Proveedores y hacer referencia a la cédula de evaluación y a los criterios de aceptación.	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Elaborar y emitir el protocolo de evaluación de proveedores.	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
Definir y documentar el comportamiento de los parámetros críticos o indicadores del proceso (tiempos promedios por etapas, rendimiento total, mermas, etc.).	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Llevar una bitácora de paros y reparaciones al equipo.	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0
Actualizar el PNO de manejo de devoluciones de producto y modificar la clasificación de motivos de devolución.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Actualizar la Orden Maestra de Fabricación y documentar los cambios de acuerdo al PNO de Administración de Cambios, incluir un espacio para conciliación de materiales, definición de límites (%), solicitud de justificación de mermas y observaciones.	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Definir un responsable para la elaboración y actualización de las fórmulas cuali-cuantitativa.	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Capacitar continuamente al personal conforme al PNO-008 Capacitación de Personal, con base en las buenas prácticas de documentación.	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Incluir a la orden de fabricación una lista de verificación de los documentos que debe contener el expediente del lote para que pueda ser dictaminado.	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0

ÁREAS RESPONSABLES	DIRECCIÓN DE OPERACIONES	RESPONSABLE SANITARIO	ASUNTOS REGULATORIOS	PRODUCCIÓN	ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	CONTROL DE LA CALIDAD	DESARROLLO	ÁREA MÉDICA	COMPRAS	ALMACÉN DE DISTRIBUCIÓN	INGENIERIA
<b>ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS</b>											
Registrar las quejas en donde se considere: nombre del producto, forma farmacéutica, presentación, número de lote y localización de quien realiza la queja, atención a la queja, causa, acciones a seguir, resultados obtenidos y decisiones tomadas.	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0
Revisar y actualizar el PNO Control de Desviaciones (PNO-AC-005).	0	0	0	0	2	0	0	0	0		0
Llevar un registro anual de los productos para destrucción considerando el número de lote y motivo de la destrucción.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Dar seguimiento a los cambios, desviaciones y / o fallas hasta el cierre.	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Elaborar un PNO de transferencia de tecnología.	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0
Llevar un consecutivo y un histórico de autorización de cambios en cada documento que entre en el Sistema de Control de Cambios.	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Organizar archivo muerto para agilizar la búsqueda de información.	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Asegurar de que las responsabilidades están definidas y sean comunicadas dentro de la organización.	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Realizar la validación de los procesos de fabricación para asegurarse del cumplimiento de los requisitos preestablecidos.	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Elaborar el protocolo para la realización de estudios clínicos.	0	0	0		0	0	0	2	0	0	0
Revisar y realizar conforme al programa los mantenimientos preventivos.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<b>Suma</b>	4	3	3	18	23	11	6	2	8	12	6
0 = No involucrado	1 =										
1 = Medianamente involucrado	2 =										
2 = Muy involucrado											

## GLOSARIO DE TERMINOS

**Acción correctiva:** Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad detectada u otra situación potencialmente indeseable.

**Acción preventiva:** Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad potencial u otra situación indeseable.

**Aseguramiento de la calidad:** Parte de la gestión de la calidad orientada a proporcionar confianza en que se cumplirán los requisitos de la calidad.

**Auditoría:** Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias de la auditoría y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios de auditoría.

**Buenas Prácticas de Fabricación:** Conjunto de lineamientos y actividades relativas al control del personal, equipo, instalaciones, documentación, materiales y de todas las etapas del proceso de fabricación a fin de garantizar que los fármacos elaborados cumplan con las especificaciones establecidas.

**Control de Cambio:** Sistema que permite administrar en forma organizada los cambios propuestos previa evaluación del impacto del cambio sobre los sistemas o procesos en los que será aplicado.

**Defecto:** Incumplimiento de un requisito asociado a un uso previsto o especificado.

**Desviación:** Modificación no prevista resultado de variaciones accidentales, negligentes o aleatorias que involucran la falta de cumplimiento o lo establecido en un documento oficial y que puede afectar la calidad del producto.

**Documento:** Información y su medio de soporte.

**Especificación:** Documento que establece requisitos.

**Expediente legal:** Conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y cumple con las normas vigentes de la Secretaría de Salud.

**Expediente maestro:** Conjunto de documentos que proporcionan la información necesaria para la fabricación de un medicamento.

**Fabricación:** Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

**Lote:** Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

**Mejora Continua:** Actividad recurrente para aumentar la capacidad para cumplir con los requisitos de la calidad.

**Procedimiento Normalizado de Operación:** Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar de manera reproducible una operación.

**Proceso:** Conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, las cuales transforman elementos de entrada en resultados.

**Producto:** Resultado de un proceso.

**Rastreabilidad:** Capacidad de reconstituir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

**Registro:** Documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencia de actividades desempeñadas.