



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUIMICA**

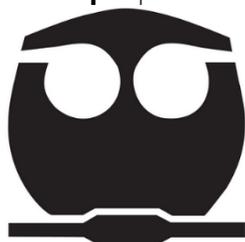
**INSTAURACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO  
NORMALIZADO DE OPERACIÓN (PNO) PARA  
LA REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTOS  
COMERCIALIZADOS EN MÉXICO DE ACUERDO  
A LA NORMATIVIDAD VIGENTE.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**THALIA ELIZABETH YAU FLORES**



**MÉXICO, D.F.**

**2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO**

**PRESIDENTE: HELGI HELENE JUNG COOK**

**VOCAL: JUAN MANUEL RODRIGUEZ**

**SECRETARIO: ROBERTO CARLOS CAÑAS ALONSO**

**1er. SUPLENTE: MARIA DE LOURDES BEATRIZ MAYET CRUZ**

**2° SUPLENTE: KENNETH RUBIO CARRASCO**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**BIOFARMACIA, LABORATORIO 113, EDIFICIO “E”, FACULTAD DE QUÍMICA,  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

### **ASESOR DEL TEMA:**

---

Dr. Roberto Carlos Cañas

### **SUSTENTANTE:**

---

Thalia Elizabeth Yau Flores

**"El futuro tiene muchos nombres. Para los débiles es lo inalcanzable. Para los temerosos, lo desconocido. Para los valientes es la oportunidad."**

VICTOR HUGO

## Índice

a) Lista de abreviaturas.....	6
<b>I. Resumen.....</b>	<b>7</b>
<b>II. Objetivos.....</b>	<b>9</b>
<b>III. Antecedentes.....</b>	<b>10</b>
• Concepto de calidad en los inicios de la industria farmacéutica.....	10
• El sistema de documentación en la industria farmacéutica.....	19
• Estructuración de un sistema de documentación.....	21
• Niveles de un sistema de documentación.....	23
• Aspectos generales de las Buenas Prácticas de documentación (BPD).....	25
• Revisión Anual de Producto.....	28
• Propósitos de la RAP.....	28
• Ventajas de la RAP.....	29
• Frecuencia de la realización de la RAP.....	30
• Aspectos importantes de la RAP.....	30
• Definiciones.....	31
• Contenido de la RAP.....	37
• Secciones de la RAP.....	38
• Procedimiento Normalizado de operación.....	43

<b>IV. Metodología.....</b>	<b>52</b>
<b>V. Resultados y Análisis De Resultados.....</b>	<b>54</b>
<b>VI. Conclusiones.....</b>	<b>69</b>
<b>VII. Bibliografía.....</b>	<b>70</b>
<b>VIII. Anexo 1.....</b>	<b>72</b>

**a) Lista de abreviaturas empleadas:**

RAP: Revisión Anual de Producto

PNO: Procedimiento Normalizado de Operación

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

FDA: Food and Drug administration (Administración de alimentos y medicamentos)

OMS: Organización Mundial de la Salud

SSA: Secretaria de Salud

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

IPP's: Información para prescribir

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

## I. RESUMEN

Se conoce como Revisión Anual de Producto (RAP), al 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.

La Revisión Anual de Producto es un requisito normativo, se incluye dentro de la norma NOM-059-SSA1-2013 "Buenas prácticas de Fabricación de medicamentos" en el punto 6.11. Publicada en Julio del 2013; la RAP deja ser optativa y a partir del mes de junio del 2009 es obligatoria en México.

Hoy en día, debido a que la RAP es un requisito normativo se requiere contar con un flujo donde se homologuen todos los puntos importantes que debe contener; ya que se ha observado que el proceso de elaboración de la RAP es un proceso tardado en el que se invierte mucho tiempo en su elaboración generando una demora en los tiempos de entrega establecidos.

Con la finalidad de atender esta problemática, el presente trabajo de tesis tiene como objetivo la elaboración de un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) el cual ayudara a optimizar el proceso de la RAP reduciendo los tiempos de elaboración ya que su contenido especifica a manera detallada la información necesaria que debe contener, involucrando de esta manera a todas las áreas relacionadas en la elaboración de la RAP con el objetivo de estandarizar toda la información y de esta manera contar con un reporte robusto, con el cual se determinen las fallas durante los procesos de fabricación aumentando así las posibilidades de pasar con éxito inspecciones y auditorias que las diferentes agencias regulatorias tanto nacionales (COFEPRIS) como internacionales (FDA) realizan de manera periódica a la Industria farmacéutica.

Por otra parte este procedimiento se pone a prueba aplicándolo totalmente a un producto farmacéutico de alta demanda.

## II. OBJETIVOS

### Objetivo general

- Desarrollar un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) orientado a la Industria farmacéutica Mexicana para la Revisión Anual de Producto con base en las Buenas Prácticas de Fabricación para evaluar el comportamiento del producto desde su fabricación y control hasta su presencia en el mercado con la finalidad de determinar el desempeño del producto, consistencia en los procesos existentes y especificaciones, necesidades de cambio y cumplimiento regulatorio.

### Objetivos particulares:

- Establecer y optimizar un flujo para la revisión anual de producto.
- Establecer un mecanismo para el análisis de tendencias de los productos comercializados en México a través de la revisión anual de producto.

### III. ANTECEDENTES

#### CONCEPTO DE CALIDAD EN LOS INICIOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

##### Marco Histórico de la Calidad

El concepto de Calidad tal como lo conocemos hoy en día surge hacia la mitad del siglo XX, aunque es una realidad que las primeras civilizaciones denotaban cierta preocupación por realizar bien su trabajo, por acabar bien sus tareas y por atender algunas normas.

Algunos de los hechos que nos demuestra ese interés por la Calidad son los siguientes:

- El hombre empezó a cazar e inventó y desarrolló la honda, que fue una de las primeras armas ofensivas (Herramientas)
- Cuando el hombre se hizo nómada sintió la necesidad de contar y medir el tiempo para fijar la rotación de sus cultivos y la celebración de sus fiestas religiosas, estableciendo Normas. Se crearon los calendarios Babilónico, Egipcio y Maya, todos ellos de gran precisión.
- Unos 5000 años antes de la era cristiana los mercaderes chinos establecieron la unidad de medida (Control).
- La civilización egipcia había normalizado los tamaños de los ladrillos y tejas empleadas en la construcción. Se habían empezado a normalizar los productos manufacturados basados en especificaciones.

- En el Egipto faraónico, durante la construcción de los monumentos ya se diferencian dos trabajos: el primero, que era propiamente el de la construcción; y el segundo, que se dedicaba a medir y comprobar dicha labor. Estos personajes pueden ser considerados como los primeros inspectores de Calidad en el mundo.
- El código de Hammurabi (rey babilónico entre los años 1700-1800 a.C.) plasmó los primeros requerimientos (especificaciones) para el desempeño de diversos trabajos.

A través de estos ejemplos podemos ver que la Calidad, de acuerdo a unos requisitos establecidos por prescripciones originadas por las necesidades de la humanidad, existe desde las primeras civilizaciones. Este concepto, el de Calidad, guarda estrecha relación con el arte y la artesanía y se concibe como el trabajo bien hecho. No por nada, infinidad de obras, construcciones monumentales, técnicas de elaboración, así como leyes y mediciones astronómicas han perdurado hasta nuestros días.

Hasta los años 70's el concepto de calidad había sido enfocado sólo a la parte operativa de las industrias. Era un concepto aislado de toda la organización, pero en la actualidad la calidad ya no se visualiza así, sino como un Sistema que se interrelaciona en todos los procesos de la organización con el objetivo de hacer cumplir los requisitos de calidad que la empresa requiere para satisfacer los requerimientos acordados con sus clientes a través de una mejora continua, de una manera ordenada y sistemática.



Figura 1. Evolución del Concepto de Calidad

Para garantizar la calidad de un medicamento, fue necesario implementar un control de calidad sobre las materias primas y el producto final, incorporando también controles que debían ser realizados durante el proceso de fabricación. Estos planteamientos llevaron a construir el célebre postulado “la calidad se construye, no se controla” (Ramírez, 2000).

Al pasar el tiempo, la Industria Farmacéutica se ve en la necesidad de crear un sistema que permitiese lograr que todas las unidades elaboradas dentro de un mismo lote de producción, así como las unidades pertenecientes a los diferentes lotes fabricados, tengan las mismas especificaciones de calidad que el producto originalmente diseñado. Debido a esto, se dio origen a un pronunciamiento sobre exigencias de calidad de los medicamentos, y su culminación en el establecimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) (Vergara, 1996).

Las GMP son normas destinadas a regular el funcionamiento de una Industria Farmacéutica, de tal forma que se garantice la calidad de los productos farmacéuticos fabricados en los laboratorios en que está implementada. Se definen como “normas mínimas establecidas para todos los procedimientos destinados a garantizar una calidad uniforme y satisfactoria de los productos farmacéuticos comercializados, dentro de los límites aceptados y vigentes para cada uno de ellos” (MINSAL, 1995).

En la industria farmacéutica en general, la administración de la calidad se define como el aspecto de la función administrativa que determina y pone en práctica la "política de la calidad", es decir, la orientación y las intenciones generales de un organismo en lo que respecta a la calidad, en la forma como lo expresan y lo autorizan las autoridades superiores de dicho organismo (OMS, 2008).

Los elementos básicos de la administración de la calidad en una industria farmacéutica son:

- A) Infraestructura y métodos apropiados, es decir, un "sistema de calidad" que abarque la estructura, procedimientos, procesos, y recursos;
- B) Acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza en que el producto (o servicio) satisface determinadas condiciones de calidad. El conjunto de esas acciones se denomina "garantía de la calidad".

La "Garantía de la calidad" es un concepto muy amplio, el cual abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados (OMS, 2008).

## Sistemas de Calidad

Es el conjunto de toda la estructura organizativa, con sus responsabilidades, los procedimientos, los procesos y los recursos que se disponen para llevar a cabo la gestión de la calidad. Constituye todo el conjunto de los planes formales de calidad.

Los sistemas de calidad farmacéuticos tienen como objetivo:

- Mantener el control sobre los cambios en el ciclo de vida del producto, para evitar producto fuera de especificaciones.
- La consistencia de los procesos en todo el ciclo de vida del producto.
- Satisfacer las expectativas de los Pacientes, Médicos, Autoridad Regulatoria (COFEPRIS), Clientes Internos y Externos.
- Dar inicio a una mejora continua de los productos.
- Hacer bien el trabajo todas las veces, en todas las etapas.
- Reducir costos inútiles.
- Prevenir errores.
- Involucrar a todos los actores dentro del sistema para lograr objetivos comunes.

## Control de Calidad

Son las técnicas y actividades de carácter operacional utilizadas para satisfacer los requisitos relativos a la calidad. Se orienta a mantener bajo control los procesos y eliminar las causas que generan comportamientos insatisfactorios.

## Gestión de la Calidad

Define y aplica la política de calidad e incluye la planificación, la asignación de recursos y otras actividades sistemáticas, tales como los planes de calidad.

### Calidad

Implica menos devoluciones, menores desperdicios, producto hecho correctamente la primera vez. Esto implica menos trabajo repetido, menos gasto de energía, mano de obra, maquinaria y consecuentemente índices de productividad más altos; implica satisfacción tanto del cliente interno como del cliente externo ya que para satisfacer al cliente externo primero habrá que satisfacer al cliente interno.

El sistema de gestión de la calidad se basa en los ocho principios de la calidad que son:

- 1) Enfoque al cliente
- 2) Liderazgo
- 3) Participación del personal
- 4) Procesos
- 5) Gestión basada en sistemas
- 6) Mejoramiento continuo
- 7) Decisiones basadas en hechos
- 8) Relación mutuamente beneficiosa con el proveedor

Mapeo de proceso.

Permite considerar la forma en que cada proceso individual se vincula vertical y horizontalmente, sus relaciones y las interacciones dentro de la organización, pero sobretodo también con las partes interesadas fuera de la organización.

Está íntimamente relacionado con el Sistema de Gestión de Calidad (SGC), debido a que si una empresa quiere funcionar eficientemente es necesario identificar y gestionar las numerosas actividades relacionadas entre sí cuyos objetivos es transformar los elementos de entrada en resultados.

Este proceso consta de:

- Entradas
- Salidas
- Actividad o proceso en sí
- Requisitos de control
- Medición eficaz del mismo
- Responsable

Aquí es dónde la utilización del mapeo de procesos cobra vida, debido a que la organización requiere identificar los procesos necesarios y su aplicación; determinar la secuencia e interacción de estos procesos.

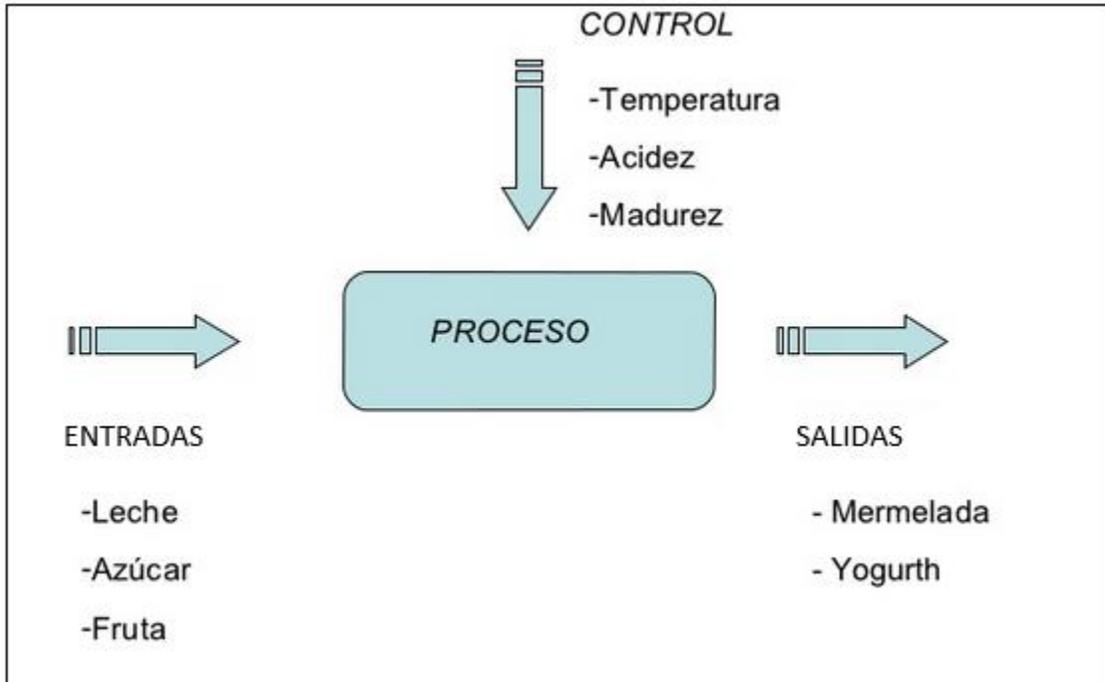


Figura 2. Mapeo de proceso

## EL SISTEMA DE DOCUMENTACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Dentro de un sistema de documentación para la industria farmacéutica deben registrarse todas las actividades que lleven a la obtención del producto final para su comercialización, distribución y utilización, ya que es el único medio que permite demostrar que las actividades se han llevado a cabo de acuerdo a los requerimientos bajo los que fueron diseñadas para obtener productos de calidad.

El objetivo de establecer un sistema de documentación confiable es reducir el error que puede cometerse al manejar la información de manera desorganizada y evitar confusiones, por lo que siempre se deben tener los documentos actualizados y en orden.

La documentación debe demostrar que:

- Los principios activos y la materia prima utilizados para la elaboración del producto estuvieron bajo estricto control en todo momento durante el proceso.
- Los principios activos y la materia prima utilizados para la elaboración del producto pueden rastrearse a través de todos los procesos de fabricación y se puede determinar su origen.
- Todo el personal cuenta con la capacitación adecuada para seguir las indicaciones descritas en cada documento.

Algunos de los aspectos que justifican la implementación de un sistema de documentación son:

- Mejoras en la organización de los documentos.
- Reducción de esfuerzos para el cumplimiento regulatorio.
- Eliminación de algunas auditorias.
- Mejora en la eficiencia y la productividad.
- Mejoras en la comunicación.
- Solución sistemática de problemas.

## **Estructuración de un sistema de documentación.**

La parte documental es uno de los sistemas fundamentales que apoyan al sistema de calidad, por lo tanto su estructura debe ser sólida y asegurar su comprensión, su aplicación, seguimiento y efectividad, para lo cual cada empresa debe considerar los siguientes aspectos al implementar el sistema documental:

- La planeación de la estructura de la documentación, en donde se decide qué tipo de documentos maestros se manejarán, y se generan los PNO's para la elaboración de los mismos.
- La evaluación de los recursos, que involucran al personal, los equipos, sistemas y áreas, los instrumentos y los procesos y métodos utilizados en la empresa.
- El establecimiento o mejora del sistema de calidad, para lo cual se debe contar con planes de calidad, establecer los criterios de actualización de los documentos y contar con la evidencia documentada (registros) que demuestre el cumplimiento del sistema de calidad.
- La demostración del cumplimiento del sistema de calidad basada en la evidencia documentada que incluye el uso de documentación maestra, el uso de documentación vigente, el control de los documentos y el control de los registros.

Otros aspectos que se deben considerar son:

- Los medios que se utilizarán para la elaboración, revisión, aprobación y/o control de documentos, que pueden ser electrónicos o manuales.
- El número de productos y procesos que se tiene en la empresa.
- La regulación vigente referente a las BPF's, de manera que se cuente con elementos que le proporcionen robustez.
- El flujo que tendrá de la documentación a través de los departamentos establecidos por el organigrama de la empresa y las descripciones de puesto.
- La capacitación constante del personal involucrado, tanto en la elaboración como en el control y la aplicación de los documentos.

Una vez que se ha estructurado el sistema de documentación se debe tener en cuenta que éste debe evaluarse constantemente para asegurar su efectividad en base a las especificaciones sobre las que fue diseñado, y para realizar posibles mejoras en base a ésta evaluación.

## **Niveles de un sistema de documentación.**

El sistema de documentación se clasifica en 5 niveles:

### **I. Nivel 1 (Documentos legales).**

Son aquellos que se basan en las exigencias regulatorias como leyes, reglamentos, farmacopeas, normas, guías, decretos, acuerdos y reportes técnicos.

### **II. Nivel 2 (Documentos maestros).**

Reflejan los criterios de la empresa y engloban sus políticas, sirven de base para generar documentos de niveles menores. Como ejemplos están el expediente maestro de planta, el manual de calidad, el plan maestro de validación y los planes de calidad.

### **III. Nivel 3 (Procedimientos).**

Son documentos específicos para cada área o departamento que desglosan las actividades que en ella se realizan, por ejemplo los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's), protocolos, especificaciones, programas de mantenimiento y de calibración, descripciones de puesto.

#### IV. Nivel 4 (Instructivos).

Son documentos que incluyen actividades sencillas dirigidas generalmente a nivel operario como instructivos, guías de trabajo, instrucciones, lineamientos y listados de verificación.

#### V. Nivel 5 (Registros).

Son los documentos derivados de la ejecución de las actividades indicadas en los documentos de los niveles anteriores, por ejemplo bitácoras, certificados, etiquetas, historiales de producción de cada lote y formatos de registro.

Cada uno de estos niveles tiene un objetivo en particular y cada empresa los puede establecer según su criterio y definirlos en su Manual de Calidad o en el Plan Maestro de Documentación.

Para mostrar de una manera más explícita los objetivos del sistema de documentación, estos pueden establecerse de manera piramidal según los documentos técnicos. La siguiente figura muestra la pirámide de la documentación y la relaciona con los niveles antes mencionados.



**Figura 3. Pirámide de la documentación**

### **Aspectos generales de las Buenas Prácticas de Documentación (BPD)**

En un sistema documental siempre se debe considerar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Documentación. Las BPD son un grupo de lineamientos que indican las bases mínimas para el desarrollo de un sistema documental adecuado y que engloban diversos aspectos como:

- Ingresar la información en los documentos única e inmediatamente después de realizada una acción. El registro debe incluir la firma y fecha de la persona que realizó la acción.

- En los formatos de registro, se recomienda que haya un espacio para observaciones de hechos particulares. Las observaciones deben ser completas, claras y concisas, para evitar una mala interpretación. La persona que realiza la observación, al terminar de redactarla debe colocar su firma y la fecha.
- No se debe falsificar la información, como por ejemplo, firmar con una fecha anterior a la real o que firme otra persona que no sea quien realizó la actividad.
- Se deben utilizar únicamente bolígrafos con tinta del color autorizado por la empresa.
- No se debe usar lápiz, cinta adhesiva y/o líquidos correctores para corregir información de impacto en la calidad del producto.
- Se prohíbe escribir información relacionada con la calidad del producto sobre la mano, papeles sueltos o incluso, en el uniforme.
- En caso de documentos manchados, rotos o con muchos errores, no se debe transcribir la información de un documento a otro, a menos que lo autorice y verifique el responsable autorizado. El documento o página deteriorada se anexará junto con el documento al cual se transcribió la información y formará parte del documento. La página nueva será identificada como “duplicado”.
- Para cancelar los espacios que no se utilicen, se debe cruzar el espacio con una línea recta horizontal o diagonal, anotar N/A (no aplica), firmar y fechar.

- Cuando haya correcciones en documentos de los que ya se obtuvieron copias, las copias también serán corregidas por la misma persona y/o algún responsable del área que corrigió el documento original, o bien, sacar nuevamente una fotocopia del documento original corregido y sustituirla.
- Las fechas registradas serán el reflejo de la secuencia de actividades.
- Las firmas y/o iniciales de todas las personas que participan en las operaciones registradas en documentos serán rastreables a un catálogo de firmas.
- No destruir documentos con datos originales, si no han cumplido con el tiempo de conservación establecido.

## **Revisión Anual de Producto**

La Revisión Anual de Producto (RAP) es una herramienta muy útil de calidad, que fue adoptada hace algún tiempo por las principales autoridades regulatorias en todo el mundo.

La Agencia estadounidense FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos) solicitó la adopción de esta herramienta desde 1979. La Agencia Europea EMA (Agencia Europea de Medicamentos) hizo adoptar esta herramienta una necesidad efectiva a partir de 2006.

La RAP es importante para una comunicación entre fabricación, calidad y asuntos regulatorios para permitir procesos de mejora en la calidad.

### **Propósitos de la RAP**

La RAP es una herramienta que se debe utilizar con el propósito de:

- Comprobar la consistencia del proceso de producción existente y determinar si es necesaria su revalidación.
- Determinar la necesidad de hacer cambios en el proceso de producción, en los controles de procesos (como, por ejemplo, la vigilancia y los controles durante el proceso) y en las especificaciones del producto.
- Identificación de mejoras de productos y procesos, destacando las tendencias, así como determinar si son apropiadas las especificaciones de las materias primas.

-Ayuda al tomar las acciones preventivas, es decir, acciones destinadas a eliminar la causa de una desviación potencial o situación no deseable con el fin de evitar su ocurrencia.

Además es una herramienta que permite comprobar que cada lote de producto que se libera durante el período de revisión cumple con los requisitos del proceso, previamente validados, y con las especificaciones registradas, la revisión debe centrarse en los procesos y sistemas de calidad, para demostrar que los productos de calidad se fabrican constantemente.

### **Ventajas de la RAP**

La RAP puede ser usada como parte de un sistema de mejora continua para identificar donde los esfuerzos se pueden asignar de una manera más eficaz, contribuyendo:

Disminuir el riesgo de cambiar las especificaciones.

Minimizar el riesgo de reprocesamiento.

Aumentar la productividad.

Reducir el riesgo de retiros.

Mejorar la comunicación entre las diferentes áreas involucradas en las actividades de fabricación, como la producción, la calidad y asuntos regulatorios.

## **Frecuencia de la realización de la RAP**

La RAP debe realizarse, al menos anualmente, y considerar todos los lotes fabricados o eliminados (aprobados o rechazados), durante un período determinado, por lo general, de 12 meses. En caso de que el número de lotes fabricados por año sea inferior a 6, la empresa puede optar por utilizar, para la evaluación estadística, los datos de los lotes fabricados con anterioridad al período de análisis, ya considerados en la revisión anterior, o dado una razón de ser, disminuir la frecuencia de elaboración de las revisiones periódicas.

## **Aspectos importantes de la RAP**

A continuación se presenta una breve descripción de algunos aspectos importantes de los artículos normalmente contenidos en un RAP

-Determinar la necesidad de hacer cambios en el proceso de producción, en los controles de procesos (como, por ejemplo, la vigilancia y los controles durante el proceso) y en las especificaciones del producto;

-Identificación de mejoras de productos y procesos, destacando las tendencias, así como determinar si son apropiadas las especificaciones de las materias primas;

-Ayuda al tomar las acciones preventivas, es decir, acciones destinadas a eliminar la causa de una desviación potencial o situación no deseable con el fin de evitar su ocurrencia.

-Además de ser una herramienta que permite comprobar que cada lote de producto que se libera durante el período de revisión cumple con los requisitos del proceso, previamente validados, y con las especificaciones registradas, la revisión debe centrarse en los procesos y sistemas de calidad, para demostrar que los productos de calidad se fabrican constantemente.

## **Definiciones**

**Revisión Anual de Producto:** 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.

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

**Acondicionamiento:** Operaciones necesarias por las que un producto a granel debe pasar para llegar a presentación como producto terminado.

**Especificación:** Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, límites de especificación y la referencia de los métodos a utilizar para su especificación.

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

**Producción:** Operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto granel.

**Periodo de caducidad:** Tiempo de vida útil comprobable para un producto, después del cual el producto no puede ser comprado, usado o consumido.

**Expediente Único de Fabricación:** Es una serie de documentos que amparan y describen cada uno de los pasos necesarios para la fabricación, acondicionamiento, análisis y dictamen de los productos fabricados en Industria X. Este documento nos permite reconstruir la historia de cualquier actividad que se haya desarrollado durante la manufactura del producto.

**Procedimiento Maestro de Fabricación (MBR / MPR):** Documento autorizado que contiene la información para realizar y controlar las operaciones de los procesos y actividades relacionadas con la fabricación (manufactura y acondicionamiento) de un producto.

**Control de cambios:** Evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

**No Conformidad:** No cumplimiento a un requisito previamente establecido.

**Desviación:** Es cualquier situación que no cumpla o esté fuera de los procesos de BPF, ya sea alguna modificación y/o alteración que se presente en procesos de fabricación, de acondicionamiento y/o de análisis; en procedimientos escritos, equipos, áreas, sistemas críticos y/o especificaciones previamente definidas/establecidas con aplicación y cuyo impacto está relacionado directamente con la calidad de los productos, la integridad de los procesos productivos, con aspectos regulatorios y/o con aspectos de sistemas computarizados.

**OOS / OOT:** Reporte de resultados fuera de límites de especificación (OOS: “out of specifications”) o resultados fuera de límites de tendencia (OOT: “out of trend”)

**Estabilidad:** Propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante su tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas y biológicas dentro de los límites especificados.

**Producto devuelto:** Producto distribuido que se regresa al establecimiento.

**Número de lote:** combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote.

**Queja Técnica de Producto:** Es cualquier evidencia de un defecto de calidad en un producto, que puede provenir de un cliente o autoridad y que se puede notificar por diferentes vías de comunicación. Su origen puede estar en los materiales y sustancias empleadas en la fabricación y/o acondicionamiento, en las actividades de control o aseguramiento de calidad, almacenamiento o distribución así como también en un diseño inapropiado.

**Queja confirmada:** (a) Si los resultados de la investigación indican que el defecto puede ser atribuido al diseño del producto o a una acción/actividad que tuvo lugar en la fabricación, acondicionamiento, análisis y/o almacenamiento dentro del control del fabricante; ó (b) Si la evaluación de la muestra de queja o de retención confirma que el defecto existe y además es probable que pueda ser atribuido a alguna de las actividades descritas en el punto anterior, pero la causa raíz no puede ser determinada. En caso de la sospecha de una falsificación, una queja será confirmada si la investigación muestra que el producto o parte de él es falsificado.

**Queja NO confirmada:** (a) Si el defecto en si no puede ser verificado; (b) Si, basados en la investigación, puede ser excluido; (c) En caso de tener poca información que no permita una investigación más profunda; ó (d) Si no hay evidencia de que el defecto sea atribuible a alguna de las causas antes descritas. En el caso de falsificaciones, si la investigación demuestra que el producto es original, la queja debe ser cerrada como no confirmada.

**Retiro de producto del mercado:** Producto retirado del mercado después de su venta y distribución.

**Sistema CAPA: (Acciones Correctivas & Acciones Preventivas):** Es un sistema de mejora continua que incluye el conjunto de acciones (correctivas y preventivas) requeridas para corregir, prevenir y eliminar la causa raíz o posible causa raíz de una no conformidad o potencial no conformidad.

**Material crítico:** Son los componentes que tienen una influencia importante en la calidad del producto farmacéutico, son aquellos que tienen contacto con el producto o que tienen textos.

**Validación retrospectiva:** Está basada en la revisión histórica de los registros como evidencia documental de que un sistema hace lo que 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 hayan producido cambios recientes en la composición del producto, en los procedimientos de fabricación o el equipamiento.

**Validación concurrente:** Es el establecimiento de evidencia documentada de que un proceso hace lo que se propone hacer basada en la información generada.

### **Software empleados en la elaboración de a RAP**

**BPCS (Planeación de Negocio y Sistema de Control):** Sistema modular interrelacionado cuyas aplicaciones permiten tener acceso a la información necesario para el control de la empresa en sus diferentes operaciones.

**LIMS (Sistema de Gestión de la información del Laboratorio):** Es un sistema para la administración y automatización del flujo de la información y la operativa en el área de Operaciones de Calidad.

**Trackwise:** Software basado en un sistema de red útil para administrar los sistemas de calidad de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPFs).

**Minitab 16:** Es un software diseñado para ejecutar funciones estadísticas básicas y avanzadas. Combina lo amigable del uso de Microsoft Excel con la capacidad de ejecución de análisis estadísticos.

## Contenido de la RAP

La RAP incluye la revisión de diferentes temas que son cubiertos a través de secciones en el reporte. Las diferentes secciones que cubre la revisión son:



**Figura 4. Secciones de la RAP**

## Secciones de la RAP

Es importante incluir una descripción detallada del producto que se examina. Por ejemplo, el producto designado debe incluir las presentaciones y empaques, códigos de identificación, fecha de caducidad, registro sanitario etc. Cualquier referencia indicativa de las líneas de producción o equipos deben ser incluidos, en su caso, a diferencia de productos.

Un resumen inicial servirá para proporcionar una visión general sobre las principales observaciones. Por ejemplo, en esta sección se puede utilizar para indicar el número de lotes que se han fabricado, aprobado y rechazado en el período, con una breve descripción de las investigaciones llevadas a cabo, si se observó una tendencia o gran número de desviaciones y los cambios en el proceso adoptado para prevenir recurrencias. El resumen también se puede utilizar para descartar un resultado inesperado.

Debe haber una revisión de la materia prima y material de empaque del proceso de manufactura para asegurar que no hay ninguna corrección en los materiales así como en las especificaciones; si estos son apropiados para asegurar la calidad del producto final, si los proveedores están calificados, incluyendo la información de si estos han sido auditados en la frecuencia esperada prevista en el programa de calificación de proveedores.

Esta información puede ser recolectada en los registros del Sistema de calidad, así como sucede con los controles de cambio, desviaciones, datos de laboratorio y registros etc., cualquier tendencia o preguntas deben ser discutidos considerando la adopción de acciones correctivas y preventivas.

Una mayor atención debe darse a los materiales críticos para la calidad del producto en la cual ha habido recurrencia en el pasado.

Debe haber un análisis de resultados de producto terminado con el objetivo de revisar las tendencias del producto, de igual manera para asegurar si los métodos analíticos usados en el análisis se encuentran debidamente validados.

Se debe llevar a cabo una evaluación estadística de los resultados analíticos y controles físicos en proceso además de los parámetros críticos del proceso con el fin de comprobar la existencia de tendencias.

Evaluar si los controles realizados son suficientes para garantizar que el producto terminado cumple con los requisitos de calidad apropiados, de igual manera para asegurar que los métodos analíticos están debidamente validados.

La evaluación estadística de los controles en proceso puede proporcionar más información que la evaluación de los resultados del análisis del producto terminado. Una evaluación cuidadosa de estos datos puede indicar inconsistencias del proceso productivo.

Por ejemplo el seguimiento del tiempo medio de secado para alcanzar la humedad requerida puede ser más importante que el valor de humedad final obtenido.

#### Desviaciones/ Investigaciones y reprocesos

Una descripción breve de todas las desviaciones y reprocesos relacionadas a los productos en revisión, las investigaciones que se llevaron a cabo y medidas adoptadas como las acciones preventivas y correctivas. El objetivo de esta sección es evidenciar las consultas derivadas de estos eventos y aportar pruebas de que las acciones eficaces han sido o están siendo tomadas para corregir los problemas.

#### Controles de cambio.

Descripción breve de los cambios realizados que han afectado el producto bajo revisión, evaluando si todos han sido debidamente aprobados, documentados e implementados.

Así mismo evaluar el efecto negativo acumulado de los cambios realizados. Durante un año es posible que se produzcan muchos pequeños cambios, cada uno considerado, por sí solo, sin afectar al producto o al proceso. Sin embargo, el efecto acumulativo de estas modificaciones puede ser equivalente a un cambio mayor a evaluar.

Estudios de estabilidad.

Un indicador clave de control y consistencia para cualquier proceso son los datos de estabilidad obtenidos.

Los estudios de estabilidad completos y en curso durante el periodo de revisión y cualquier tendencia en sus resultados, desviaciones o controles de cambio aparentes desde la última revisión deben enlistarse.

Evaluar si los resultados de los estudios siguen mostrando que la vida útil es apropiada para el producto en revisión.

Evaluar si son apropiadas las pruebas y métodos de análisis utilizados en el estudio para mostrar la estabilidad del producto.

En caso de que se haya producido cualquier modificación en las materias primas o proceso, evaluar si se han realizado estudios para asegurar que la estabilidad del producto no se vio afectada

Quejas.

Describir cada queja recibida en referencia al producto objeto de la evaluación, las investigaciones, las acciones correctivas y preventivas realizadas, evaluando si estos han sido efectivos y suficientes. Es importante analizar la existencia de tendencias según el tipo y la frecuencia de las quejas recibidas comparándolo con el periodo anterior.

Devoluciones.

Evaluar el volumen de los productos devueltos en el periodo y la razón de estas devoluciones. Un resumen de los productos devueltos por problemas de calidad, la investigación de las causas y las medidas adoptadas deben ser incluidas.

Retiro de producto.

Cualquier retiro de producto debe estar incluido, así como las razones del retiro, investigaciones y acciones tomadas.

Análisis de Tendencia.

Procesos para monitorear de manera continua la calidad del proceso. Identifica las variaciones potenciales antes de que se conviertan en fallas de proceso o resultado fuera de especificación.

## **Procedimiento Normalizado de Operación.**

Los procedimientos normalizados de operación (PNO's) son los procedimientos generales (Relacionados con las Buenas Prácticas de Fabricación) o equivalentes a un Procedimiento Corporativo que describen de forma clara, detallada y secuencial flujos de trabajo y/o sistemas (Incluyendo aspectos generales de sistemas computarizados) y que tienen impacto directo sobre la calidad de un producto. Estos deben establecer responsabilidades y alcances de cada una de las áreas involucradas, indicando tiempos, documentos, controles, registros y/o criterios de aceptación que deben ser utilizados en el desarrollo de los mismos y pueden tener impacto regulatorio.

Los PNO tienen un nivel jerárquico mayor a los PT (Procedimientos de trabajo), son de carácter obligatorio y servirán de base para generar los PT que sean necesarios.

Procedimiento de trabajo (PT): Son los procedimientos que describen de forma clara, detallada y secuencial, la forma de realizar actividades y/o tareas específicas, con la finalidad de estandarizarlas, así como establece responsabilidades y alcances de cada una de las áreas involucradas, indicando tiempos, equipos, materiales, documentos, controles, registros y/o criterios de aceptación que deben ser utilizados en el desarrollo de los mismos.

Estos tienen un nivel jerárquico menor a los PNO por lo que en ningún caso deberán ser contradictorios a ellos. También son de carácter obligatorio.

Anexos:

Son documentos de soporte derivados y ligados a PNO y PT cuyo propósito es el uso directo por los usuarios. Deben ser documentos autoevidentes o contener instrucciones básicas de uso (formatos, plantillas y tablas simples). Dada las características de los anexos, no podrán ingresarse como tal: diagramas de flujo, imágenes, fotografías, guías, manuales, ni otros documentos similares. El Coordinador de Documentos evaluará la pertinencia de cada anexo antes de su inclusión.

Un PNO debe contestar a las siguientes preguntas:

¿Qué?, ¿Cómo?, ¿Cuándo?, ¿Dónde? y ¿Por qué?

De igual manera debe estar enfocado a la Seguridad, Calidad y Eficiencia

¿Cómo escribir un PNO?

La redacción no es tarea de una sola persona.

Con el fin de que sean precisos, comprensibles y aplicables, deberán ser redactados por un grupo.

Personas que deberán estar involucradas en el grupo de redacción de PNO's son:

- Gerentes
- Supervisores
- Personas involucradas con el proceso día a día. (Gente de línea) con la ventaja de que estas personas proveen el punto de vista más práctico, de igual forma crean un sentimiento de pertenencia y responsabilidad ya que al estar involucrados en la redacción de los PNO's, están conscientes de que no es una orden dada desde el escritorio

De acuerdo al Reglamento de Insumos para la Salud publicado en el Diario Oficial de la Federación el 9 de octubre del 2012 en el Título cuarto Capítulo II establece en sus artículos lo siguiente:

**ARTÍCULO 110.** Los Procedimientos Normalizados de Operación contendrán la siguiente información:

- I. El objetivo
- II. El alcance
- III. La responsabilidad
- IV. El desarrollo del proceso
- V. Las referencias bibliográficas.

A continuación se describe cada uno de estos puntos:

- **Objetivo:** frecuentemente se encuentra en un título bien escrito, pero puede utilizarse para extender el propósito del procedimiento. Bosqueja la intención del documento.
- **Alcance:** indica a que persona(s) y departamentos aplica, y hasta cuando es aplicado.
- **Responsabilidad:** indica que persona(s) es la responsable de realizar la actividad descrita, así como las personas responsables de verificar o supervisar que se realice dicha actividad.
- **Desarrollo:** el desarrollo del PNO debe contener la definición de palabras o acciones que no se comprendan con facilidad, una introducción, las actividades preliminares, un procedimiento simple directo y narrado paso por paso.
- **Referencias bibliográficas y documentos empleados:** aquí se detallan otros documentos relacionados con las actividades dentro del procedimiento ya sean externos (farmacopeas, guías, normas, etc.) o internos (referencias de PNO's, protocolos, manuales, etc.).

**ARTÍCULO 111.** Los Procedimientos a que se refiere el artículo anterior, se firmarán por las personas que los elaboren, revisen y serán autorizados por el responsable sanitario; así mismo deberán contener un número secuencial que refleje las actualizaciones que se realicen, la fecha de emisión o de actualización y la de aplicación y cumplir con lo que establezca la Norma correspondiente.

## Estructura de los PNO's

- Su texto debe tener un objetivo claro y preciso.
- De fácil revision.
- Deben estar aprobados, firmados y fechados por personas autorizadas.
- Deben ser revisados regularmente y estar actualizados.

## Estructura de los registros.

En las instrucciones de los registros:

- El formato deberá ser de tal forma que permita el registro de datos
- El texto debe describir en forma clara qué y cómo hay que registrar los datos

El registro de datos en los formatos correspondientes será a mano, con letra legible e indeleble (tinta azul) en él se identificarán, los espacios de firmas o iniciales de la persona que ejecuta la orden, así como fecha y hora, de ser necesarios.

Al momento de hacer un registro erróneo se deberá cruzar con una línea el texto erróneo y se deberá firmar y fechar, el error original deberá poderse leer.

Los registros deben de hacerse al momento en que se está llevando la operación.

Los datos pueden ser registrados por sistemas de procesamiento electrónico y fotográfico.

## Beneficios de los PNO's

- Los beneficios del uso de PNO's son de un rango amplio y pueden variar algo de usuario a usuario.
- Proveen información completa y exacta para todos los procesos.
- Ayudan a asegurar que todos los procesos se lleven a cabo homogéneamente y a tiempo.
- Sirven como herramienta de inducción y capacitación para personal de nuevo ingreso.
- Pueden ser usados como lista de verificación "Checklist".
- Aseguran la continuidad del proceso.
- Aseguran mejor control de calidad.
- Aseguran la exactitud de los datos recolectados.
- Aseguran adherencia a las políticas de la compañía y a la normatividad vigente.

## Los PNO's pueden fallar:

- Cuando no se involucra al personal en la redacción e implementación de los PNO's.
- Cuando no son fácilmente accesibles en cualquier momento y a cualquier hora para el personal.
- Si los PNO's no están bien redactados.
- Si los PNO's no están actualizados

- Cuando un procedimiento fue escrito a nivel de principiantes y una persona con experiencia trata de seguirlo o viceversa.
- Por tal motivo se sugiere tener dos tipos de PNO's.
  1. - PNO's detallados, con un título claro, objetivos y muy descriptivos.
  2. - Versión corta o resumen.

### Implementación de los PNO's

Los PNO's deben de ser distribuidos a todos los usuarios a quienes apliquen, poniendo una copia revisada y autorizada en un registrador que no se moverá del área al cual corresponde.

El responsable (o el supervisor) deberá estar con el usuario la primera vez que se use un PNO.

### Formato

El formato de los PNO's debe reunir ciertas características de funcionalidad dentro de la industria farmacéutica, para lo cual debe contener como mínimo en cada página los siguientes datos:

- Título
- Tipo de documento
- Número o clave del PNO
- Número de edición (versión)
- Paginación
- Fecha de emisión
- Fecha de revisión

## Capacitación.

Una vez que el PNO ha sido aprobado, el personal establecido en el alcance del mismo debe ser capacitado para su uso por el emisor.

El responsable de la capacitación:

- Lleva a cabo la capacitación por medio de una presentación que muestre los puntos básicos del PNO.
- Debe realizar una evaluación del contenido del PNO, la cual puede ser por medio de un cuestionario.
- Al finalizar el proceso de capacitación, entrega al personal involucrado el registro de capacitación (Anexo #. Registro de Capacitación para PNO's) el cual debe ser llenado en base a las BPD's.

## Resguardo.

Toda la documentación relacionada con un producto, incluyendo los PNO's, se resguardará considerando lo siguiente:

- Tendrá acceso restringido a personal autorizado.
- Se archivará en forma tal que sea de fácil y rápido acceso. Se recomienda que se archive en orden cronológico y que sea rastreable a una base electrónica de datos de control.

El sistema de documentación electrónica proporciona las siguientes ventajas:

- a) Mayor seguridad en el manejo y control de los documentos.
- b) Agiliza la revisión y la distribución de los documentos.
- c) Disminuye el riesgo de errores al transcribir datos.

d) Ocupa menos espacio que la documentación impresa.

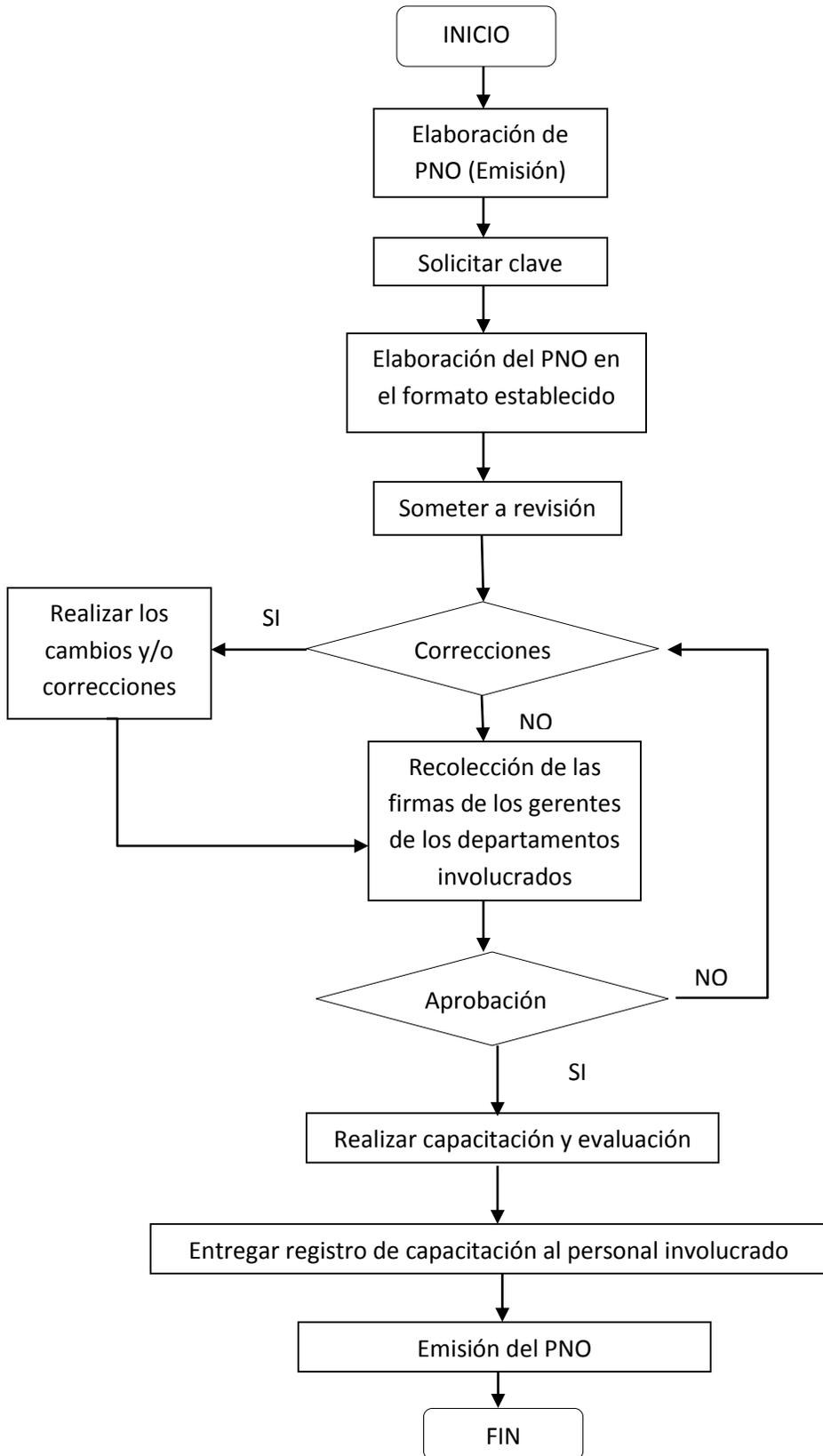
e) Facilita la organización de los documentos.

- Se archivará en base a lo indicado en la regulación vigente, o según las políticas de la empresa.
- Durante el tiempo que los documentos permanezcan resguardados, se mantendrán en perfecto estado con toda la información legible.
- Los originales de los documentos maestros que presenten modificaciones, se retendrán durante 5 años después de su cancelación o sustitución.

#### IV. METODOLOGÍA.

Para la implementación del PNO para la elaboración de la Revisión Anual de Producto se llevó a cabo la siguiente metodología:

1. Se realizó una investigación sobre la Revisión Anual de Producto (RAP), sus propósitos, ventajas, desventajas, frecuencia de realización, aspectos importantes, contenido de la RAP para de esta manera facilitar la creación de un flujo donde se homologuen todos los puntos importantes que debe contener para la elaboración del PNO correspondiente.
2. Se investigaron los requisitos para aprobar un Procedimiento Normalizado de Operación, su contenido, estructura, beneficios, formato y su implementación.
3. Con base en la información obtenida se procedió a elaborar el PNO.
4. Entregar el PNO a revisión al terminar la elaboración del documento.
5. Una vez aprobado el PNO capacitar al personal establecido en el alcance del mismo.
6. Entregar al personal involucrado el registro de capacitación.
7. Tras la emisión del nuevo PNO, pone en práctica el procedimiento aplicándolo a un producto farmacéutico de alta demanda para la elaboración del reporte de la RAP.



**Figura 5. Diagrama de flujo para la emisión del PNO**

## V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Resultados.

Se elaboró el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) para la Revisión Anual de Producto. (Ver Anexo 1)

Para evaluar la efectividad de dicho PNO, se seleccionó un producto específico fabricado por la Empresa "X", que por razones de confidencialidad, se le llamará a este producto farmacéutico, Producto "A".

El producto fue sometido a la Revisión Anual de Producto (RAP), siguiendo detalladamente las instrucciones del PNO para retarlo.

A continuación se presentan los resultados del reporte de Revisión Anual de Producto para el Producto A como resultado de la implementación del PNO en la Empresa "X"

## SECCIÓN 1. INFORMACIÓN GENERAL

### Información Técnica

Nombre comercial: Producto A

Registro sanitario: XXXXX SSA

Concentración: 600mg/100mL

Forma farmacéutica: Solución

API (principio activo): P. activo 1

Presentaciones: Caja de cartón con un frasco etiquetado de 120 mL (600 mg/100mL) vaso dosificador e instructivo anexo.

Periodo de caducidad: 24 meses (600mg/100 mL)

Indicación terapéutica: Auxiliar en la expectoración de las flemas

Número de Composición del Producto (PCID): 0000

La fabricación del medicamento así como su análisis, liberación y distribución se llevó a cabo en las instalaciones de: Empresa x en México.

El proceso de fabricación del producto comprende las siguientes operaciones críticas:

1. Manufactura (Formulación)
2. Llenado
3. Acondicionamiento

## Estatus del RAP anterior

El presente reporte es la primera revisión realizada para el producto. Por ende su periodo cubre desde el año 2013 en donde se comenzaron a liberar los primeros lotes del producto, hasta parte del año corriente 2014.

## Lotes fabricados

A continuación se presenta el número de lotes fabricados durante el periodo:

Número de lotes manufacturados:	13
Número de lotes acondicionados	13
Número de lotes aprobados:	13
Número de lotes rechazados:	0
Número de lotes librados en México:	13

Las siguientes tablas enumeran los lotes recibidos por presentación durante el periodo:

Tabla 1. Resumen de lotes por presentación

Código BPCS	Presentación	Lotes recibidos	Lotes aprobados	Lotes rechazados
030607030	Producto A V-120 mL	13	13	0
	Total	13	13	0

BPCS: Business Planning and Control System – Sistema ERP (Enterprise Resource Planning) para el control de inventarios

Tabla 2. Lotes fabricados de Producto A

No.	Lote formulación	Lote de llenado	Lote (PT)	Fecha de Fabricación	Dictamen	Presentación
1	V0565R	V0575R	V0586R	27 MAY 13	A	V-120 mL
2	V0567R	V0577R	V0587R	28 MAY 13	A	V-120 mL
3	V0568R	V0578R	V0588R	29 MAY 13	A	V-120 mL
4	V0624R	V0634R	V0644R	20 JUN 13	A	V-120 mL
5	V0626R	V0636R	V0646R	20 JUN 13	A	V-120 mL
6	V0810R	V0910R	V0920R	19 AUG 13	A	V-120 mL
7	V0811R	V0911R	V0921R	20 AUG 13	A	V-120 mL
8	V1108R	V1118R	V1128R	22 OCT 13	A	V-120 mL
9	V1306R	V1316R	V1326R	14 NOV 13	A	V-120 mL
10	A4262R	A4272R	A4282R	05 APR 14	A	V-120 mL
11	A4263R	A4273R	A4283R	05 APR 14	A	V-120 mL
12	A4210R	A4310R	A4300R	08 APR 14	A	V-120 mL
13	A4100R	A4200R	A4301R	09 APR 14	A	V-120 mL

A = aprobado / R = rechazado / Q = cuarentena / H=en retención / V= venta / M= muestra

## SECCIÓN 2. ANÁLISIS DE TENDENCIAS

### Resultados analíticos / controles en proceso

A continuación se muestran las pruebas analíticas aplicadas al producto, su especificación así como el resultado global:

Tabla 3A. Resultados analíticos de pruebas cualitativas

<b>Especificación (Prescripción de análisis TS): 00XXXXX-XXX del 19 NOV 10</b>		
<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado Global</b>
Aspecto	Líquido claro o casi claro, de incoloro a casi incoloro, ligeramente viscoso.	Cumple
Olor	Frutal, aromático de crema de fresa	Cumple
Color de la solución	No más intensamente colorido que la solución de referencia B4 o BY4	Cumple
Claridad de la solución	No más opalescente que la suspensión de referencia II	Cumple
Identidad p. activo 1	CCF: El Rf correspondiente a N-A 872 CL de la solución de prueba corresponde con el Rf de la solución estándar	Cumple
	HPLC: El Tr del N-A 872 CL de la solución de prueba debe corresponder con el Tr de la solución estándar	Cumple
Identidad conservador	CCF: El Rf correspondiente al ácido benzoico obtenido con la solución de prueba corresponde con el Rf de la solución estándar	Cumple
	HPLC: El Tr del ácido benzoico de la solución de prueba debe corresponder con el Tr de la solución estándar	Cumple
Identificación de cloruro	Positiva	Cumple
Productos de degradación	N-A 873 CL Máximo 0.8%	<0.8%
	N-A 1777 CL Máximo 0.8%	<0.8%
	N-AB 773 XX Máximo 0.4%	<0.4%
	Cualquier producto de degradación no específico Máximo 0.2%	<0.2%
	Suma de productos de degradación Máximo 2%	<2%
Contaminación microbiana*	Bacterias aerobias: Máximo 200 UFC/mL	<10 UFC/mL
	Hongos y levaduras: Máximo 20 UFC	<10 UFC
	E. coli: Ausencia en 1 MI	Ausencia

\* Los primeros 5 lotes de producción a continuación, llevar a cabo la prueba en no menos de 2 lotes por año, dependiendo de la frecuencia de la producción

Todas las pruebas organolépticas y cualitativas cumplieron con especificaciones. Estas pruebas son descartadas del análisis estadístico debido a que su resultado se reporta como un atributo o como número no continuo.

La siguiente tabla muestra de forma global las métricas estadísticas obtenidas de las diferentes especificaciones cuantitativas para los 13 lotes recibidos durante el presente periodo

Tabla 3B. Resultados analíticos cuantitativos.

<b>Especificación (Prescripción de análisis TS):</b> 00XXXXX-XXX del 19 NOV 10								
Prueba	Especificación	Media obtenida	Moda/N	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Unidad
pH	2.5- 3.5	3.0	3.0/8	0.095	2.8	3.0	0.2	NA
Densidad relativa	1.090-1.150	1.117	1.117/7	0.001	1.116	1.119	0.003	NA
Contenido P. activo 1	552.0-630.0 mg/100 mL	593.3	-	4.270	586.2	599.9	13.7	mg/100 mL
Contenido de conservador	153.0- 187.0 mg/100 mL	166.2	-	3.440	163.0	173.7	10.7	mg/100 mL

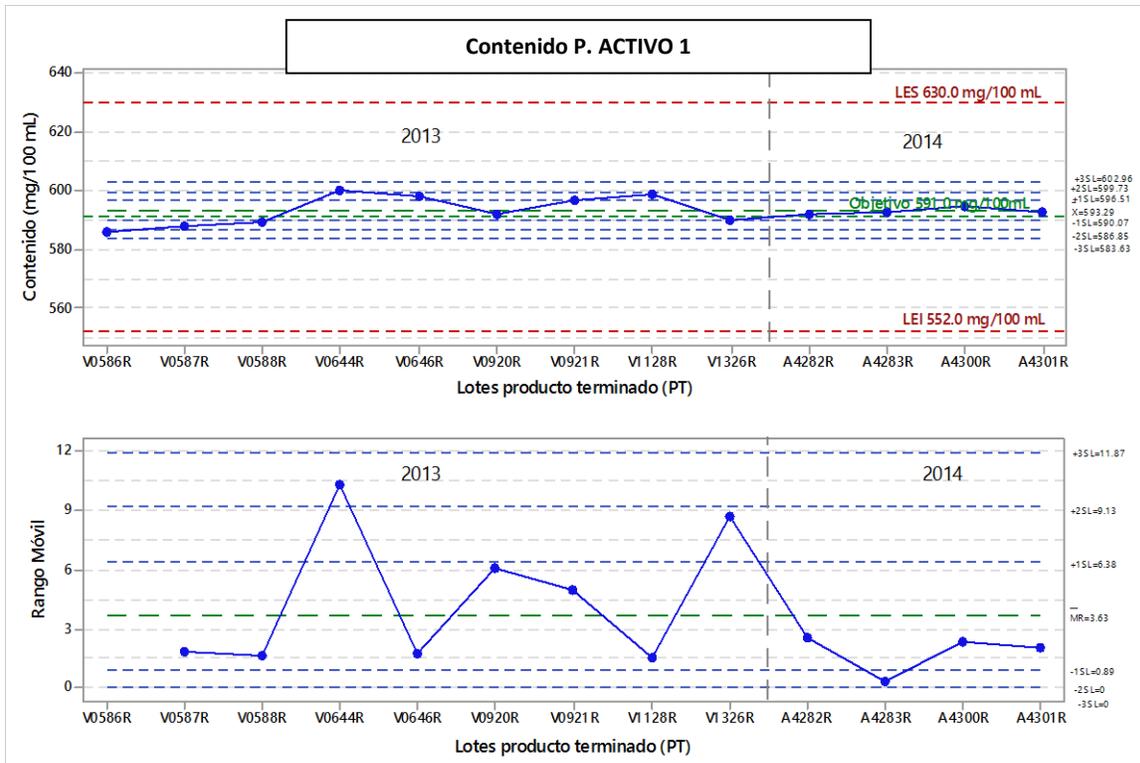
pH – La media, el valor central de especificación, así como la moda (8 de 13 lotes) muestran un resultado idéntico de 3.0. El valor mínimo (2.8) y el máximo (3.0) se encuentran dentro de los límites de especificación. La desviación es baja (0.095) existe poca dispersión entre los resultados de pH. Los resultados indican consistencia en el proceso.

Densidad relativa – La media y moda presentan valores idénticos, 1.117 (7 de 13 lotes) respectivamente. La desviación es baja ( $<1.0$ ). Los resultados indican consistencia en el proceso.

Contenido de P. activo 1: Las métricas obtenidas presentan una media ligeramente por debajo del valor central de especificación (591.0 mg/100 mL). Se muestra dispersión en los datos al obtener una desviación estándar de 4.270 mg/100 mL. Es una prueba fundamental para una acción terapéutica eficaz al ser indicativa de la cantidad de principio activo, por lo que se evalúa más adelante en un gráfico control.

Contenido de Conservador: Las métricas obtenidas presentan una media ligeramente por debajo del valor central de especificación (170.0 mg/100mL). Se muestra dispersión en los datos al obtener una desviación estándar de 3.440 mg/100 mL. Es una prueba fundamental por lo que se evalúa más adelante en un gráfico control.

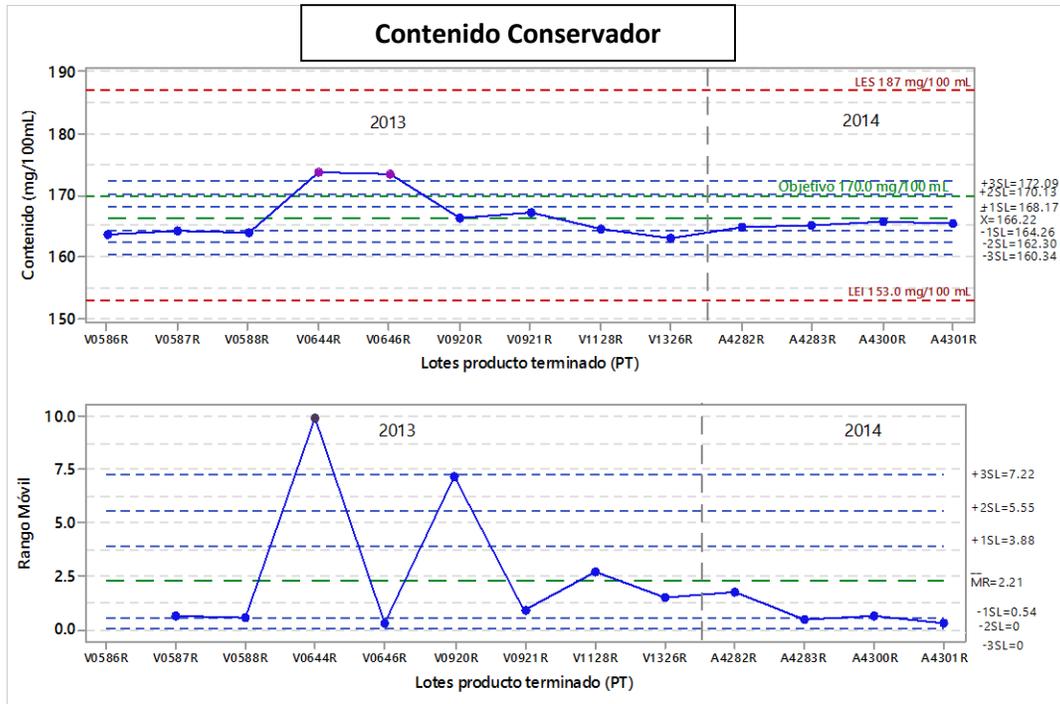
A continuación se desglosan, a manera de análisis, las gráficas de resultados de las pruebas más significativas:



**Gráfica 1. Contenido de P. activo 1**

La gráfica 1 muestra, el gráfico de control de los resultados de contenido del principio activo 1 para los 13 lotes del periodo 2013 al 2014. Todos los lotes cumplieron con especificaciones (552.0 a 630.0 mg/100mL). Los límites de control calculados de igual manera se encuentran centrados cumpliendo con especificaciones. En el gráfico control se puede observar que los resultados tienen una tendencia a encontrarse alrededor del valor central, localizados entre los límites de control calculado +3S/ -3S. De acuerdo con el rango móvil no existe una variación significativa ya que todos los lotes se encuentran dentro del intervalo de control y variación natural.

Con el análisis anterior es posible decir que no hay ninguna tendencia negativa observable negativa. La prueba de Contenido de P. activo 1 tiene un comportamiento aceptable de sus resultados.



**Gráfica 2. Contenido de Conservador**

La gráfica 2 muestra en un gráfico de control los resultados de Contenido de Conservador para los 13 lotes del periodo comprendido del 2013 a 2014. Todos los resultados cumplen con la especificación (153.0 a 187.0 mg/100mL). En el gráfico control se puede observar que a partir de mediados del 2013 los resultados tienen una tendencia a encontrarse bajo el valor central, localizados entre +1S y -2S, sin embargo cumplen con los límites de especificación, solo 2 lotes se localizan ligeramente por arriba de +3S (lote V0644R y V0646R) pero cumpliendo con especificaciones. De acuerdo con el rango móvil existe una variación mayor a 7.22 mg/100 mL derivado de estos mismos lotes con los lotes adyacentes, sin embargo el resto de los lotes se encuentran dentro del intervalo de control y variación natural. Con el análisis anterior es posible decir que no hay ninguna tendencia negativa observable negativa. La prueba de Contenido de conservador tiene un comportamiento aceptable de sus resultados

### SECCIÓN 3. NO CONFORMIDADES

#### Desviaciones

Durante el periodo, no se presentaron desviaciones en el producto.

#### Resultados fuera de especificación (OOS)

Durante el periodo analizado no se reportaron OOS relacionadas con el producto

### SECCIÓN 4. RENDIMIENTOS

La tabla siguiente muestra los rendimientos obtenidos para cada lote y proceso:

Tabla 4. Rendimientos de proceso

Lote formulación	Lote llenado	Lote (PT)	Rendimiento Formulación 97.0-102.0%	Rendimiento llenado 97.0-102.0%	Rendimiento Acondicionamiento 98.0-102.0%
V0565R	V0575R	V0586R	100.0	100.0	100.0
V0567R	V0577R	V0587R	99.0	99.0	100.0
V0568R	V0578R	V0588R	99.0	98.0	100.0
V0624R	V0634R	V0644R	99.0	100.0	100.0
V0626R	V0636R	V0646R	99.0	100.0	100.0
V0810R	V0910R	V0920R	100.0	100.0	100.0
V0811R	V0911R	V0921R	99.0	98.0	100.0
V1108R	V1118R	V1128R	98.0	98.0	100.0
V1306R	V1316R	V1326R	100.0	100.0	100.0
A4262R	A4272R	A4282R	100.0	100.0	100.0
A4263R	A4273R	A4283R	100.0	100.0	100.0
A4210R	A4310R	A4300R	99.0	100.0	100.0
A4100R	A4200R	A4301R	100.0	100.0	100.0
		Total	99.4%	99.5%	100.0%

Todos los rendimientos se encuentran dentro de límites. El rendimiento promedio de formulación fue de 99.4%, de llenado fue de 99.5 %, a su vez el rendimiento promedio de empaque es 100.0%

## **SECCIÓN 5. CONTROLES DE CAMBIO**

Durante el periodo, no se reportaron controles de cambio.

## **SECCIÓN 6. DEVOLUCIONES, QUEJAS Y RETIRO DE PRODUCTO**

### **Devoluciones**

Se registraron 34 devoluciones de Producto A. Ninguna de las devoluciones estuvo ligada con la calidad del producto. Todo el producto ingresó al almacén de devoluciones para su posterior evaluación y destrucción de acuerdo a la política establecida de la Compañía.

### **Retiro de producto del mercado**

Durante el periodo no se presentaron retiros de producto del mercado.

### **Quejas**

Durante el periodo analizado no se registraron quejas de producto.

## SECCIÓN 7. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

La siguiente tabla resume los lotes sometidos a estudios de estabilidad y su avance durante el periodo.

Tabla 5 .Estudios de estabilidad

<b>Lote</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Condición</b>	<b>Intervalo de prueba</b>
V0588R	MAY 13	25°C/60%HR	12 Meses
V0587R	MAY 13	25°C/60%HR	12 Meses
V0586R	MAY 13	25°C/60%HR	12 Meses
A4282R	ABR 14	25°C/60%HR	Inicial

Durante el periodo, no se reportó ningún resultado fuera de especificación relacionado a lotes en estabilidad. Los estudios de estabilidad demuestran que el producto conserva sus características manteniendo su vida útil.

## SECCIÓN 8. VALIDACIÓN

### Calificación de equipos

Los equipos empleados para la fabricación y el acondicionamiento del producto en revisión se encuentran calificados.

Tabla 6. Calificación de equipos

Num.	Equipo	Código	Valido hasta
<b>MANUFACTURA</b>			
1.	Tanque de acero inoxidable 5000 L	L071201	JUN 16
2.	Llenadora Tapadora IMA F57, FARMOMAC (LÍNEA 1)	L151501	JUL 15
3.	Sopleteadora NERI	L157401	AGO 15
<b>ACONDICIONAMIENTO</b>			
1.	Estuchadora Marchesini MA350 (Línea 3)	L152111	OCT 17
2.	Etiquetadora LIBRA	L152605	OCT 17

### Validación de proceso

Actualmente el producto se encuentra en etapa de validación concurrente. La siguiente tabla muestra los códigos involucrados en la fabricación del producto así como la referencia del protocolo de validación:

Tabla 7. Validación de proceso

PCID	Código BPCS	Referencia	Estado
0000	0XXXXXX1 (Formulación)	ZZZZZ-ZZZ-ZZ del 04 SEP 13	Validación concurrente

## **SECCIÓN 9 CONCLUSIONES GENERALES**

Las conclusiones significativas obtenidas de cada sección son:

1. Se fabricaron 13 lotes los cuales se acondicionaron en 13 lotes de producto terminado importado durante el periodo. Los lotes se aprobaron cumpliendo satisfactoriamente con especificaciones.
2. De acuerdo al análisis de resultados no se reportan tendencias negativas relativas a resultados analíticos.
3. Durante el periodo no se reportaron desviaciones.
4. No se reportaron resultados fuera de especificación durante el periodo.
5. No se reportaron controles de cambio.
6. Durante el periodo no se reportaron quejas para el producto.
7. Los estudios de estabilidad realizados demuestran que el producto mantiene su vida útil.
8. Se cuenta con la calificación de equipos. El producto se encuentra en etapa de validación concurrente.

Con base en las conclusiones de la revisión, el producto cumple con los estándares de calidad internos, locales e internacionales por lo cual puede ser comercializado.

## **SECCIÓN 10. REGISTROS EN PROCESO Y HALLAZGOS DERIVADOS DE LA REVISIÓN**

Durante la presente revisión no se detectaron registros en proceso ni hallazgos derivados.

## Análisis de resultados

El PNO para la Revisión Anual de Producto cumplió con su objetivo, ya que al ponerlo en práctica con la elaboración del reporte para el Producto A, se logró una reducción en el tiempo de elaboración de la RAP tras implementar dicho procedimiento.

Así mismo el tener el procedimiento en electrónico agilizó la revisión así como la distribución de los documentos entre las diversas áreas que proporcionan la información correspondiente para la elaboración de la RAP

Con base en los resultados analíticos obtenidos y las métricas estadísticas, podemos decir que el rendimiento del Producto A es el esperado y se encuentra dentro de los límites de especificación impuestos por la Empresa “x”, asegurando que el proceso es reproducible, garantizando así la obtención de productos de calidad.

Finalmente, el procedimiento facilitó la explicación a manera detallada del proceso de elaboración de la Revisión Anual de Producto en las auditorías llevadas a cabo en la Empresa “X”.

## V. CONCLUSIONES

El PNO para la Revisión Anual de Producto del Producto A desarrollado para la Empresa “X” logró demostrar ser una herramienta excelente de un Sistema de Gestión de Calidad Farmacéutico, ya que en todo momento estuvo orientado a desarrollar y mantener el control sobre los procesos, facilitando la mejora continua.

Los datos obtenidos y reunidos en la revisión anual de producto ayudaron en las actividades de resolución de problemas, en la investigación, desarrollo y comprensión del proceso, dando origen a un documento que sirve como punto de referencia para futuras investigaciones.

El utilizar este informe, en conjunto con otros componentes de un sistema integral de calidad, ayudará a evidenciar que los procesos operan en estado de control requerido por la Compañía y la entidad sanitaria y con ello se asegura que los productos farmacéuticos son seguros, puros y eficaces.

## VI. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Administración y Control de la Calidad. Evans, J.R. y W. Lindsay, International Thompson Editores, México, 2000.
- 2- Control Estadístico de la Calidad. Douglas C. Montgomery. México: Limusa Wiley, 2004. Capítulos V, VII y IX.
- 3- Code of Federal Regulations 211 § 211,180(e)
- 4- GMP Guide For Active Pharmaceutical Ingredients ICH Q7, § 2.50, 2.51
- 5- NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- 6- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10ª edición. México
- 7- National Health Surveillance Agency. Guidelines on Annual Product Review (APR) 2012, ANVISA, Brazil.
- 8- Food and Drug Administration. Biotechnology Inspection Guide, November 1991.
- 9- Health Products and Food Branch Inspectorate. Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines – 2009 Edition, Version 2. GUI-0001. Health Canada.
- 10-EUROPEAN COMMISSION. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. (2013) Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Part I. Chapter 1. Quality Management

- 11-** Revisión Anual de Producto. 1ª Edición. Guía de CIPAM, México, 1999
- 12-** Sistemas de documentación aplicables a la industria farmacéutica. CIPAM. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Monografía técnica No. 25. Primera Edición. México, D.F. 2006.
- 13-** Manual de Calidad para la Pequeña y Mediana Empresa. Gloria Ma. Castañeda Urriza. Universidad Iberoamericana, 2000.
- 14-** Norma Mexicana IMNC. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos. Instituto Mexicano de Normalización y Certificación. ISO9001:2000. NMX-CC-9001-IMNC-2000.
- 15-** Norma Mexicana IMNC. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos. Instituto Mexicano de Normalización y Certificación. ISO9001:2000. NMX-CC-9001-IMNC-2000.
- 16-** MINSAL, Ministerio de Salud de Chile (1995) D.S. 1876: Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos. Santiago, Chile. 1-3, 17-22.
- 17-** Ramírez, E. (2000) Historia, desarrollo y puesta en marcha de las buenas prácticas de manufactura. Pharmakon, Julio 2000, 28-38.
- 18-** “Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas”. Informe 42. Ginebra, organización mundial de la salud, 2008 (OMS, serie de informes técnicos, N° 948).
- 19-** Vergara, H. (1996) La dimensión social del medicamento. Actualidad Farmacéutica, 52, N°3, 4-9.

# ANEXO I

## I. OBJETIVO

Describir el procedimiento para elaborar la Revisión Anual de Producto (RAP) con la finalidad de obtener información objetiva del producto, desde su proceso de fabricación hasta su presencia en el mercado, para así determinar la consistencia, capacidad y desempeño del mismo con respecto a las especificaciones y evaluar las necesidades de cambio y cumplimiento regulatorio.

## II. ALCANCE

Este procedimiento aplica a todos los productos fabricados por Empresa "X"

Las áreas involucradas en la actividad son:

Sistemas de Calidad  
Calidad en planta  
Producción  
Validación  
Control de Calidad

## III. DEFINICIONES

**Revisión Anual de Producto:** 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.

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

**Especificación:** Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, límites de especificación y la referencia de los métodos a utilizar para su especificación.

**Expediente Único de Fabricación:** Es una serie de documentos que amparan y describen cada uno de los pasos necesarios para la fabricación, acondicionamiento, análisis y dictamen de los productos fabricados en Laboratorio "x". Este documento nos permite reconstruir la historia de cualquier actividad que se haya desarrollado durante la manufactura del producto.

**Procedimiento Maestro de Fabricación (MBR / MPR):** Documento autorizado que contiene la información para realizar y controlar las operaciones de los procesos y actividades relacionadas con la fabricación (manufactura y acondicionamiento) de un producto.

**Control de cambios:** Evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

**No Conformidad:** No cumplimiento a un requisito previamente establecido.

**Desviación:** Es cualquier situación que no cumpla o esté fuera de los procesos de BPF, ya sea alguna modificación y/o alteración que se presente en procesos de fabricación, de acondicionamiento y/o de análisis; en procedimientos escritos, equipos, áreas, sistemas críticos y/o especificaciones previamente definidas/establecidas con aplicación y cuyo impacto está relacionado directamente con la calidad de los productos, la integridad de los procesos productivos, con aspectos regulatorios y/o con aspectos de sistemas computarizados.

**OOS / OOT:** Reporte de resultados fuera de límites de especificación (OOS: "out of specifications") o resultados fuera de límites de tendencia (OOT: "out of trend")

**Estabilidad:** Propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante su tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas y biológicas dentro de los límites especificados.

**Producto devuelto:** Producto distribuido que se regresa al establecimiento.

**Queja Técnica de Producto:** Es cualquier evidencia de un defecto de calidad en un producto, que puede provenir de un cliente o autoridad y que se puede notificar por diferentes vías de comunicación. Su origen puede estar en los materiales y sustancias empleadas en la fabricación y/o acondicionamiento, en las actividades de control o aseguramiento de calidad, almacenamiento o distribución así como también en un diseño inapropiado.

**Retiro de producto del mercado:** Producto retirado del mercado después de su venta y distribución.

**Sistema CAPA: (Acciones Correctivas & Acciones Preventivas):** Es un sistema de mejora continua que incluye el conjunto de acciones (correctivas y preventivas) requeridas para corregir, prevenir y eliminar la causa raíz o posible causa raíz de una no conformidad o potencial no conformidad.

**Material crítico:** Corresponde al principio activo, los materiales de empaque primario y aquellos que tienen textos

**BPC'S (Planeación de Negocio y Sistema de Control):** Sistema modular interrelacionado cuyas aplicaciones permiten tener acceso a la información necesario para el control de la empresa en sus diferentes operaciones.

**LIMS (Sistema de Gestión de la Información del Laboratorio):** Es un sistema para la administración y automatización del flujo de la información y la operativa en el área de Operaciones de Calidad.

**Trackwise:** Software basado en un sistema de red útil para administrar los sistemas de calidad de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPFs).

#### ABREVIATURAS

QO: Operaciones de Calidad

CP: Calidad en Proceso

QC: Control de Calidad

QD: Designado de Calidad

QP: Persona Calificada

CAPA: Acciones correctivas y Acciones preventivas

GMP's: Buenas Prácticas de Fabricación

RAP: Revisión Anual de Producto

OOS: Resultado fuera de especificación

MBR: Procedimiento de fabricación

MPR: Procedimiento de acondicionamiento

TS: Prescripción de Análisis

MS: Prescripción de Fabricación

PCID: ID de composición del producto

BPCS: Planeación de Negocio y Sistema de Control

CMO: Maquillador

RA: Asuntos regulatorios

#### IV. RESPONSABILIDADES

A continuación se presentan las responsabilidades relacionadas a la entrega de información para elaborar la RAP, estas podrán ser proporcionadas de manera escrita o vía electrónica:

Área	Responsabilidades
Sistemas de Calidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Administrador de quejas /recalls</u>: proporciona la información relativa a las quejas, recalls y devoluciones con impacto a la calidad del producto que hayan existido en el periodo a reportar del producto.</li> <li>• <u>Administrador de controles de cambio</u>: proporciona información de los cambios asociados a equipos, instalaciones, MBR/MPR, procesos e insumos, considerando cambios en proceso de implementación e implementados durante el periodo a reportar del producto correspondiente.</li> <li>• <u>Administrador de Documentación CMC</u>: facilita la consulta de información técnica que comprende el Registro sanitario, TS y especificaciones, MBR/MPR y MS así como la consulta de expedientes.</li> </ul>
Control de Calidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Estabilidades</u>: proporciona información de los estudios de estabilidad del producto en el periodo correspondiente.</li> </ul>

Área	Responsabilidades
Validación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proponer información de la calificación de equipos mayores de proceso así como referencia del reporte de validación de proceso de fabricación.</li> </ul>
Soporte a negocio	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Administrador de desviaciones</u>: revisión de las desviaciones durante el periodo a reportar del producto correspondiente. (obtenidas de sistema Trackwise)</li> <li><u>Administrador de OOS</u>: revisión de las OOS durante el periodo a reportar del producto correspondiente. (obtenidas de sistema Trackwise)</li> </ul>
Disponibilidad de producto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facilita y asesora información relacionada al estatus de lotes del periodo de revisión.</li> </ul>

En caso de que la información sea obtenida por el administrador de RAP a través de los diferentes sistemas informáticos (por ejemplo Trackwise), el administrador de cada sistema debe dar el visto bueno de la información que se incluya en el reporte.

Las siguientes responsabilidades se refieren a la elaboración y aprobación del reporte:

Área	Responsabilidades
Sistemas de Calidad  Administrador de RAP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conjuntar y analizar la información generada por cada una de las áreas involucradas con el fin de elaborar y emitir el reporte RAP</li> <li>Comunicar las acciones que se encuentren en proceso, así como las recomendaciones y hallazgos derivados de la RAP</li> </ul>
Gerencia de Operaciones de Calidad (QC) o delegado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aprobar el contenido del reporte RAP</li> </ul>

Asignado a algún hallazgo derivado de RAP	<ul style="list-style-type: none"><li>La gerencia involucrada en algún hallazgo derivado de la RAP debe dar seguimiento a las acciones correctivas y/o investigaciones en proceso, así como a las propuestas derivadas de la revisión.</li></ul>
---	--

V. SEGURIDAD, HIGIENE Y PROTECCIÓN AMBIENTAL

Dado que la RAP es considerada un documento confidencial, el manejo y almacenamiento de éste debe ser de acceso restringido y controlado.

VI. CONDICIONES

1. La revisión de producto debe realizarse para cada uno de los productos que sean analizados y liberados en Empresa "X".
2. La revisión de producto debe agruparse por tipo de producto, fórmula, forma farmacéutica y concentración tomando en cuenta el PCID de cada caso.
3. Para la planeación del Programa de RAP, se debe evaluar el programa anterior así como las nuevas entradas de producto almacenadas en el sistema BPCS para considerar todos los productos a revisar así como sus periodos de revisión.
4. Los lotes a considerar en la revisión deben ser con base en la fecha de fabricación para productos fabricados en el sitio.
5. La RAP debe tomar en cuenta cada lote comercial que se encuentre dictaminado en el periodo a revisar, así como los lotes incluidos en la revisión previa cuya información aún no se encontraba completa en la fecha de corte anterior.

6. Cada lote fabricado debe incluir datos derivados de operaciones críticas tales como controles en proceso así como resultados analíticos para realizar el análisis de tendencia.

7. Deseablemente, el análisis de tendencia debe considerar los datos disponibles que hayan sido obtenidos de reportes anteriores, con la finalidad de evaluar a largo plazo el comportamiento de los resultados.

8. Los reportes RAP para México deben ser elaborados en español.

9. Los reportes de RAP deben ser archivados 15 años.

## VII. PROCEDIMIENTO

### 1. Codificación del reporte

Cada reporte debe contener un código que incluya el número de identificación de producto o PCID (Product Composition ID, por sus siglas en inglés).

### 2. Secciones de la RAP

La RAP incluye la revisión de diferentes temas que son cubiertos a través de secciones en el reporte. Las diferentes secciones que cubre la revisión son:

- Lotes (fabricados, aprobados, rechazados)
- Análisis de tendencias (controles en proceso y datos analíticos)
- Desviaciones
- OOS
- Rendimientos
- Control de cambios
- Devoluciones

- Quejas y recalls
- Calificación de equipos
- Validación de proceso
- Estudios de estabilidad

A continuación se describe cada sección en la que el autor deberá incluir la información correspondiente:

#### 2.1 Información General

Esta sección describe de manera global la información del producto y resume los lotes fabricados o ingresados durante el periodo.

##### 2.1.1 Información técnica del producto:

- Nombre comercial
- Número de registro sanitario
- Concentración
- Forma farmacéutica
- Principio activo
- Presentación(es)
- Periodo de caducidad
- ID de Composición del producto (PCID)
- Indicación terapéutica (de acuerdo a la información disponible)

2.1.2 Operaciones críticas: etapas del proceso de fabricación de acuerdo a cada producto (por ejemplo: mezclado, granulado, recubrimiento, acondicionamiento).

2.1.3 Status de la RAP anterior: Breve resumen de la RAP anterior con los puntos sobresalientes de la revisión. Mencionar aquellos registros que fueron reportados con estatus en proceso durante la revisión anterior con la finalidad de dar seguimiento al progreso de estos.

##### 2.1.4 Lotes fabricados / Ingresados (según aplique):

- Total de lotes de granel fabricados
- Total de lotes de producto terminado
- Total de lotes aprobados, rechazados, en espera de dictamen
- Numero de lotes con fecha de fabricación así como su presentación.

## 2.2 Análisis de Tendencias

2.2.1 Se describen y analizan los resultados que se encuentren disponibles relacionados a las operaciones críticas tales como los controles en proceso (por ejemplo, peso promedio, espesor, dureza, friabilidad, etc.) así como los resultados analíticos (por ejemplo, ensayo, uniformidad de contenido, disolución, etc.). Deben incluirse tablas que permitan la rastreabilidad a las especificaciones de los productos y a los controles en proceso.

**NOTA:** Para realizar el análisis estadístico de los datos referirse al punto 3 del presente procedimiento.

## 2.3 No Conformidades (desviaciones y OOS)

Mencionar las no conformidades ocurridas durante el periodo, estas incluyen desviaciones y OOS.

2.3.1 Reportar los puntos siguientes:

- Número de registro
- Descripción breve del evento
- Lote(s) afectado(s)
- Causa Raíz (o probables causas raíces)
- Acciones Inmediatas (si aplica), Acciones Preventivas y Correctivas (CAPAs)
- Área responsable
- Fecha compromiso y Estatus de acciones

2.3.2 Incluir comentarios finales de los lotes aprobados con desviaciones o no conformidades y número de lotes rechazados.

2.3.3 Mencionar si alguna investigación se encuentra en proceso o si existe alguna investigación que aplique para un evento recurrente.

**Nota:** Las OOS no confirmadas y las OOT no se reportan en la RAP dado que no son consideradas No conformidades.

#### 2.4 Rendimientos

2.4.1 Reportar a manera de tabla, los rendimientos obtenidos para cada lote en cada una de sus etapas de fabricación.

2.4.2 Todo rendimiento que se encuentre fuera de sus límites, debe contar con una justificación la cual puede estar referenciada en una Desviación del periodo (si aplica). En caso de contar con más de 20 lote graficar los resultados.

#### 2.5 Controles de cambios

2.5.1 Reportar los cambios relacionados al proceso de producción, acondicionamiento, métodos, especificaciones, insumos y material de empaque utilizados en el producto.

2.5.2 Reportar aquellos cambios que se realizaron durante el periodo de revisión, así como el seguimiento de los cambios reportados en revisiones anteriores que continúan en proceso de implementación.

2.5.3 Los puntos a reportar son:

- Número de registro
- Descripción general del cambio
- Referencia del control de cambios Internacional CRC (si aplica)
- Justificación/Motivo del cambio
- Área responsable
- Fecha compromiso y Estatus

2.5.4 De los cambios reportados, evaluar si alguno aplica a:

- Cambio en la formulación del producto o el proceso de fabricación
- Cambio en equipos mayores y áreas de proceso
- Cambio de materias primas y materiales de empaque
- Método analítico / especificaciones (materia prima y producto terminado)

**Nota:** Dado que el enfoque de la revisión es hacia el producto, se reportan cambios en procesos, equipos, especificaciones e insumos utilizados. La revisión no tiene alcance hacia cambios generales en los sistemas computarizados, documentales, sistemas críticos y de instalaciones.

#### 2.6 Devoluciones

2.6.1 Reportar en forma de lista el número de devoluciones presentadas durante el periodo de revisión, incluyendo: lote, cantidad, fecha de devolución y presentación.

#### 2.7 Retiro de producto del mercado (Recall)

2.7.1 Reportar si existen retiros de mercado durante el periodo indicando el informe de la investigación y las conclusiones de las acciones realizadas.

#### 2.8 Quejas

2.8.1 Mencionar el número total de quejas reportadas durante el periodo de revisión, incluyendo:

- Número de registro
- Fecha de recepción
- Descripción breve
- Conclusión
- Lote
- Estatus

2.8.2 Cuando se reporte alguna queja confirmada, incluir un resumen de la investigación mencionando la causa raíz y conclusiones. En caso de que apliquen acciones, se incluye el área responsable y estatus.

#### 2.9 Estudios de estabilidad

2.9.1 Reportar los lotes que se encuentran en estabildades con la siguiente información:

- Lote
- Fecha de Fabricación
- Tipo de estudio (largo plazo, acelerado)
- Condiciones de almacenamiento
- Periodo en meses
- Presentación del lote

2.9.2 Mencionar el progreso de los estudios de estabilidad a manera de conclusión.

## 2.10 Calificación de equipos y sistemas críticos

### 2.10.1 Calificación de equipos

Se reporta la calificación de los equipos mayores utilizados en el proceso de fabricación del producto. Se mencionan los siguientes puntos:

- Nombre de Equipo
- Código Interno del equipo
- Fecha de calificación

Es recomendable hacer referencia a reportes de evaluación por separado cuando sea necesario.

### 2.10.2 Validación de Proceso

Mencionar la última referencia del reporte de la validación del proceso, incluyendo:

- PCID
- Códigos BPCS
- Proceso
- Referencia del reporte y fecha

Mencionar si existe alguna actividad relacionada con la validación, por ejemplo: revalidación o mantenimiento al estado validado.

## 2.11 Conclusiones generales

2.11.1 Concluir cada sección del reporte destacando los puntos relevantes así como acciones que se encuentren en proceso de implementación.

2.11.2 Cada reporte debe contener las siguientes conclusiones:

- El proceso de manufactura está bajo control y dentro del estado validado
- Se confirma que no hay tendencias inesperadas o remarcables de las especificaciones de los insumos así como del producto terminado,
- Mencionar mejoras y recomendaciones (si aplica)

## 2.12 Registros en proceso y hallazgos derivados de la revisión

2.12.1 Mencionar aquellos registros tales como CAPAs, controles de cambio, OOS que se encuentren en proceso de ejecución.

### 3. Análisis de tendencias

3.1 Para consultar los límites y pruebas realizadas al producto consultar:

- a) TS: pruebas analíticas y especificaciones
- b) MS y MBR: controles en proceso y límites (IPC)

3.1.1 Obtener la información disponible para cada lote de:

- a) Resultados analíticos
- b) Resultados de controles en proceso

3.1.2 Conjuntar la información de los lotes del periodo con los resultados de lotes de periodos previamente reportados. Para esto, se tienen las siguientes condiciones:

- Para productos de baja fabricación: hasta 50 lotes
- Para productos de mediana y alta fabricación (>35 lotes al año): periodo actual y anterior
- Reiniciar la evaluación a partir de una revalidación o cambio mayor

3.1.3 Una vez compilada y ordenada la información, dividir aquellas pruebas cuyo resultado se reporta como un atributo o como un número no continuo (discreto) para descartarlo del análisis.

3.1.4 Para los resultados que son números continuos, obtener las métricas de estadística descriptiva y reportarlo en una tabla.

3.1.5 Con la finalidad de decidir que pruebas ameritan evaluarse en una gráfica para observar su comportamiento se deben revisar las métricas estadísticas en función de las especificaciones. Por ejemplo:

- Considerar el tamaño de la desviación y el resultado de la media respecto al valor central de la especificación.
- Evaluar la moda para saber con qué frecuencia se repite un valor y determinar en qué sección de la especificación se encuentra. Comparar la moda con la media y el valor objetivo de la especificación.
- Evaluar máximo, mínimo y rango como una estimación primaria de la dispersión de los datos ubicando los valores respecto a la especificación.
- Evaluar el índice de estabilidad (ver sección 3.4.4)

3.1.6 No obstante, las siguientes pruebas deberán evaluarse obligatoriamente:

- Contenido (ensayo)
- Uniformidad de contenido
- Disolución

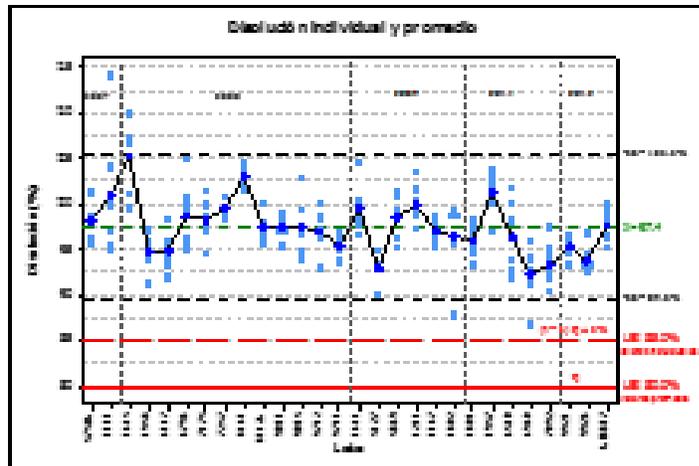
3.1.7 Una vez determinadas las pruebas que serán analizadas mediante el uso de gráficas proceder con lo siguiente en Minitab 16.

### 3.2 Gráfico de dispersión

Se usará este tipo de gráfico para decidir si se requiere dividir el análisis en etapas de manera preliminar.

#### 3.2.1 Tratamiento estadístico para pruebas con subgrupos

Para las pruebas donde se cuente con más de un resultado por lote (por ejemplo: disoluciones, contenidos, controles en proceso), realizar un gráfico donde se observe la dispersión de los datos individuales dentro de la especificación. En Minitab esta herramienta se conoce como "individual value Plot" o gráfica de valores individuales y en ella podemos observar también los promedios:



### 3.3 Gráfico de control

Es la herramienta más efectiva para analizar las variaciones en las características de calidad, esto debido a que permiten el análisis de la variabilidad instantánea (a corto plazo) así como la variabilidad en el tiempo (largo plazo).

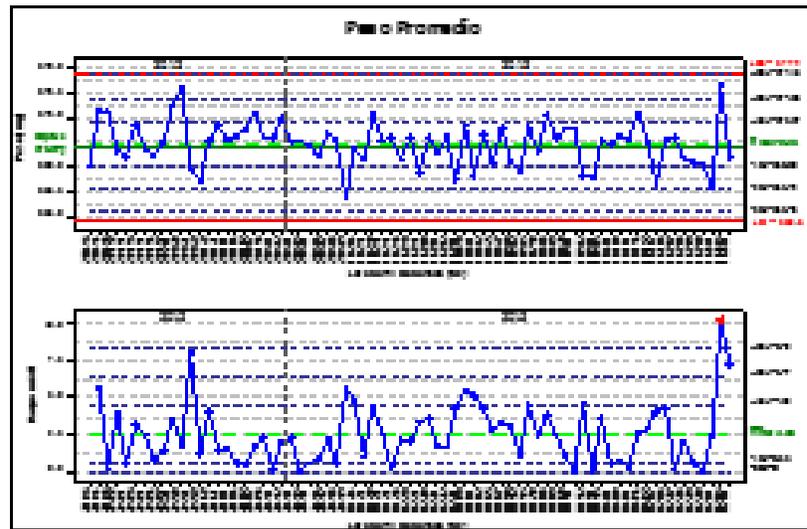
3.3.1 De acuerdo al tamaño de datos por lote (subgrupo), se podrá hacer uso de las siguientes gráficas de control:

- a) Individuales: 1 resultado por lote
- b) Xbarra-RM-R: menos de 8 resultados por lote
- c) Xbarra-RM-S: más de 8 resultados por lote

3.3.2 Al generar el gráfico de control se deberán mostrar como mínimo los siguientes criterios:

- $\pm 3$  Desviaciones estándar (límites de control)
- Media obtenida
- Valor objetivo de la especificación
- Límites de especificaciones
- Líneas de división del tiempo en años

Por ejemplo:



3.3.3 Una vez obtenido el gráfico de control, evaluar las siguientes preguntas para definir el comportamiento de los datos respecto a su especificación:

- A) ¿Los límites de control se encuentran dentro de especificación?
- B) ¿Qué tan centrados se observan los límites de control respecto a la especificación?
- C) ¿Los datos permanecen dentro de límites de control?
- D) Los datos fuera de límites de control, ¿cumplen con especificación?
- E) ¿Los datos fuera de control son consecutivos mostrando una frecuencia al final del periodo?
- F) ¿Se observa un cambio en la media de los datos (saltos drásticos en el rango móvil)?

3.3.4 Las preguntas A, B, C, D ayudan a determinar qué tan adecuados y ajustados se comportan los datos respecto a la especificación.

3.3.5 Con la pregunta E y F es posible decidir si existe un cambio en la tendencia (cambio en la media) con lo que se deberá dividir el análisis en etapas (2 gráficos de control).

Una vez finalizado el análisis, proceder con la siguiente fase:

### 3.4 Análisis de la capacidad de proceso

Mediante el uso de histogramas, cálculo de normalidad y cálculo de índices se puede resumir el desempeño de un proceso.

3.4.1 Previo a proceder con la evaluación del índice de capacidad de proceso se deben cumplir las siguientes condiciones:

#### 3.4.1.1 ¿El proceso está bajo control estadístico?

Esta parte es evaluada como la primera fase del análisis estadístico

#### 3.4.1.2 Contar con al menos 25 resultados con tamaño de subgrupo 4

La bibliografía recomienda usar aproximadamente 20 o 25 subgrupos preliminares para las gráficas de control lo cual va ligado al análisis de capacidad de proceso.

En caso de no contar con esa cantidad de datos, se puede obtener una estimación con 25 datos individuales.

#### 3.4.1.3 ¿Los resultados de la variable de calidad tienen una distribución normal?

Efectuar el cálculo en Minitab. La prueba de hipótesis se cumple cuando el valor P arrojado por el modelo matemático es  $P > 0.05$ . Algunas pruebas por su resolución o redondeo pueden no ajustarse a la normalidad.

3.4.2 Si las 3 condiciones se cumplen proceder con el cálculo de capacidad de proceso.  
Si los datos no son suficientes en número o no se cumple alguna de las condiciones anteriores, el análisis concluye hasta la fase de gráfico de control.

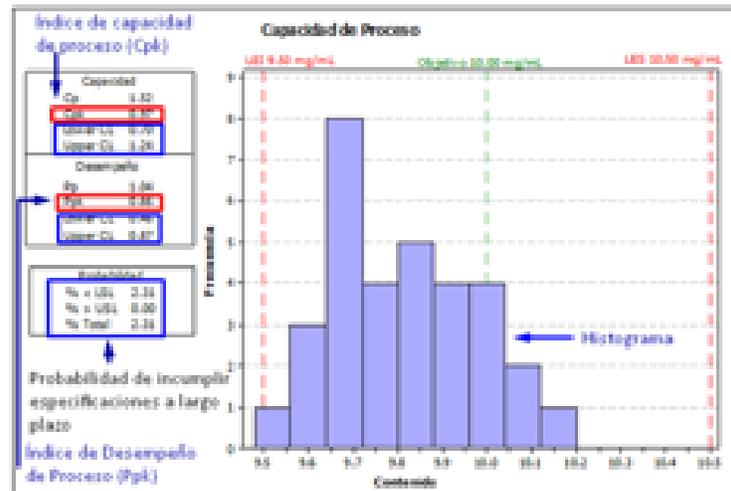
### 3.4.3 Cálculo de capacidad de proceso

Procesar los datos en Minitab para obtener la gráfica.

3.4.3.1 Es necesario incluir las opciones pertinentes para obtener los siguientes valores:

- Índice de capacidad de proceso (Cpk)
- Intervalo de confianza del Índice de capacidad de proceso
- Probabilidad en % de sobrepasar las especificaciones

Por ejemplo:



El ejemplo muestra mediante un histograma la distribución de los resultados en la especificación. La gráfica despliega además el índice Cpk, Ppk y los intervalos de confianza. Así como el porcentaje de datos fuera de límites de especificación a largo plazo.

3.4.3.2 De acuerdo a bibliografía, los valores mínimos recomendados para el índice de capacidad del proceso son:



	Especificaciones bilaterales	Especificaciones unilaterales
Procesos existentes	1.33	1.25



3.4.3.3 Con la finalidad de identificar irregularidades tales como turnos o valores atípicos (outliers) en las tendencias es recomendable evaluar los lotes producidos en campaña, estos datos deben ser comparados con otras campañas para evaluar la capacidad del proceso.

3.4.3.4 Cabe mencionar que el Cpk no evalúa la tendencia del producto en el tiempo, únicamente la capacidad de los resultados conforme a especificaciones y la probabilidad de obtener resultados fuera de especificación.

#### 3.4.4 Cálculo del índice de estabilidad (IE)

3.4.4.1 Después de realizar un análisis de todos los datos para calcular el Cpk y Ppk (asumiendo normalidad) obtener el índice de estabildades el cual servirá de indicador de estabilidad del proceso. Estimar el IE a partir de 25 datos.

3.4.4.2 El cálculo es el siguiente:

$$IE = Ppk / Cpk$$

3.4.4.3 El mínimo aceptable es 0.70 Usualmente el máximo IE teórico es 1 pero debido a la incertidumbre en la determinación de Ppk y Cpk el valor calculado puede ser ocasionalmente algo mayor a 1.

IE	Criterios de Estabilidad
1.0	Altamente estable
0.7	Mínimo aceptable
<0.7	No estable a largo plazo

### 3.4.5 Capacidad de procesos para distribuciones no normales

3.4.5.1 Cuando la prueba de normalidad no cumpla ( $P < 0.05$ ) y se trate de un grupo de datos cuya media es estable por inspección en la gráfica contra tiempo, es recomendable proceder con la siguiente metodología:

3.4.5.1.1 Identifique la distribución de los datos en el mejor modelo matemático examinando las opciones en base el valor P.

3.4.5.1.2 Seleccione la distribución (sin transformación) en la que el valor de P sea el mayor (y mayor a 0.05).

3.4.5.1.3 En caso de que ningún modelo se ajuste, busque si existe el valor de P más alto para una transformación.

3.4.5.1.4 Si todos los P son menores a 0.05, use el valor más alto de la última columna LTR

3.4.5.1.5 Con la mejor distribución, calcule el por ciento de datos fuera de límites a largo plazo

### 4. Archivado

4.1 Una vez que el reporte de revisión anual sea aprobado, será archivado por un periodo de 15 años

VIII. REFERENCIAS

1. Code of Federal Regulations 211 § 211.180(e)
2. GMP Guide For Active Pharmaceutical Ingredients ICH Q7, § 2.50, 2.51
3. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
4. MONTGOMERY, Douglas: "Control Estadístico de la Calidad". 3ª ed., México: Limusa Wiley, 2004. Capítulos V, VII y IX

IX. HISTORICO DE CAMBIOS

	Versión No. XX
Descripción del cambio	Razón
1. Primera versión del PNO	Primera versión del XXX-PNO-XX-XXX Vxx "Revisión Anual de Producto (APR)"