



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

**Comparación de los Requerimientos Regulatorios Nacionales e
Internacionales de la Revisión Anual de Producto (RAP) como Herramienta
para la Mejora de la Calidad**

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

PRESENTA

DIANA CRISTINA ROBLEDO ROMO



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor:** NORMA TRINIDAD GONZÁLES MONZÓN

VOCAL: **Profesor:** ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

SECRETARIO: **Profesor:** VERÓNICA ZAMORA SALAZAR

1er. SUPLENTE: **Profesor:** MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ

2° SUPLENTE: **Profesor:** ÁNGEL ÁVILA VILLAGRAN

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: AVENIDA UNIVERSIDAD 3000 COL.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO C.P. 04510

ASESOR DEL TEMA: QFB. VERÓNICA ZAMORA SALAZAR

SUSTENTANTE (S): DIANA CRISTINA ROBLEDO ROMO

Dedico este trabajo con mucho cariño a:

Mis padres Roberto y María del Carmen, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de este proyecto.

A mis hermanos Karla Fabiola y Roberto, quienes me han acompañado en todo momento a lo largo de mi vida.

Agradecimientos

De entre las muchas personas que de una, u otra, manera contribuyeron en la realización de este trabajo, quiero brindar mi más sincero agradecimiento a mis sinodales: Dra. Norma Trinidad González Monzón, M. en F. Ernestina Hernández García, Q.F.B. Verónica Zamora Salazar, Q.F.B. María Eugenia Ivette Gómez Sánchez y Q.F.B. Ángel Ávila Villagran, ya que con su gran disponibilidad, dirección y apoyo he tenido la oportunidad de llevarlo a cabo.

También quiero hacer un reconocimiento a la M. en F. María del Socorro Alpizar Ramos por el apoyo y orientación que me brindó.

ÍNDICE	Pág.
Introducción	i
Objetivo	iii
I. Antecedentes	1
1.1 Sistema de Calidad	1
1.1.1 Sistemas de Aseguramiento de la Calidad: ISO 9000:2005	1
1.2 Calidad Total	2
1.3 Mejora Continua de Procesos	4
1.4 Métodos Estadísticos Útiles en el Mejoramiento de Calidad	6
1.4.1 Gráficos de Control	6
1.4.2 Tipos de Gráficos de Control	9
1.4.2.1 Gráficos de Promedios y Rangos ($\bar{X} - R$)	9
1.4.3 Análisis de Patrones en Cartas de Control	11
II. Inicios de la Revisión Anual de Producto/ Revisión de la Calidad: MÉXICO, EE.UU. y la UE.	15
III. Revisión Anual de Producto (RAP)	17
3.1 Objetivo	17
3.1.1 Requerimientos Legales	17
IV. Normatividad	19
4.1 Normatividad Nacional	19
4.1.1 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006	20
4.2 Normatividad Internacional	21
4.2.1 Estados Unidos	21
4.2.2 Canadá	22
4.2.3 Europa	24

Análisis Comparativo de la Revisión Anual de Producto (RAP)	27
Propuesta	32
Conclusión	35
Glosario	36
Índice de tablas y figuras	39
Referencias	40

Introducción

La industria Químico Farmacéutica (IQF) tiene que asegurar que los medicamentos son consistentemente producidos y controlados conforme a estándares de calidad establecidos, a fin de eliminar riesgos involucrados en la fabricación. Es por ello que el desempeño de los estándares de calidad logrado por cada producto, debe ser revisado regularmente para determinar la necesidad de cambios en los procedimientos de fabricación o de control y/o en las especificaciones del producto y con ello definir acciones correctivas, preventivas y de mejora, por lo que la Revisión Anual de Producto (RAP) surge como una herramienta de Aseguramiento de la Calidad, la cual debe ser documentada en un reporte escrito y debe cumplir de acuerdo a los requerimientos regulatorios establecidos por el país en el que se fabrican y distribuyen los productos. Los resultados obtenidos en la Revisión Anual de Producto se toman como base para la implementación de una mejora continua de los procesos, cumplir con los requerimientos regulatorios, mejorar la calidad del producto y con ello contribuir a la satisfacción total del cliente.

La Revisión Anual de Producto se ha convertido en un proceso de carácter normativo que cada vez va adquiriendo mayor importancia en la Industria Farmacéutica, hoy en día es uno de los principales requisitos solicitados en las inspecciones y auditorías realizadas por las diferentes autoridades sanitarias.

La normativa nacional e internacional establece diferentes mecanismos en la Revisión Anual de Producto para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos, para fines prácticos el presente trabajo se limita a conocer y comparar las normativas entre México, Estados Unidos, Canadá y Europa, con la finalidad de proponer cambios en los requisitos entre ellas, que nos ayuden a mejorar la implementación o elaboración de la Revisión Anual de Producto en la Industria Farmacéutica y con ello conducir a un entendimiento más profundo del

producto, proceso o sistema y una evaluación del impacto potencial de los cambios al proceso, sobre la calidad del producto. Al elevar los niveles de calidad y servicio en nuestro mercado nacional, llevará a que México aumente la participación en los mercados internacionales.

OBJETIVO GENERAL

Realizar un análisis comparativo de la normatividad nacional e internacional, aplicable a la Revisión Anual de Producto (RAP), con el fin de fortalecer la regulación en México y alcanzar niveles comprobables con países que mantienen altos niveles de calidad obteniendo ventajas competitivas en el mercado internacional.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Proponer la integración de los requerimientos para la elaboración de la Revisión Anual de Producto entre México, Estados Unidos, Canadá y Europa como herramienta para una mejora continua en la calidad de los productos farmacéuticos.

I. ANTECEDENTES

1.1 Sistema de Calidad

La calidad no se ha convertido únicamente en uno de los requisitos esenciales del producto sino que en la actualidad es un factor estratégico clave del que dependen la mayor parte de las empresas farmacéuticas, no sólo para mantener su posición en el mercado sino incluso para asegurar su supervivencia. Un Sistema de Calidad se centra en garantizar que lo que ofrece una organización cumple con las especificaciones establecidas previamente por la empresa y el cliente, asegurando la calidad a lo largo del tiempo.¹

1.1.1 Sistemas de Aseguramiento de la Calidad: ISO 9000:2008

El Aseguramiento de la Calidad nace como una evolución natural del Control de Calidad, que resultaba limitado y poco eficaz para prevenir la aparición de defectos. Para ello, se hizo necesario crear sistemas de calidad que incorporasen la prevención como forma de vida y que, en todo caso, sirvieran para anticipar los errores antes de que estos se produjeran. Las definiciones, según la Norma ISO, son:

✓ **Aseguramiento de la Calidad:**

Conjunto de acciones planificadas y sistemáticas, implementadas en el Sistema de Calidad, que son necesarias para proporcionar la confianza adecuada de que un producto satisfará los requisitos dados sobre la calidad.

✓ **Sistema de Calidad:**

Conjunto de la estructura, responsabilidades, actividades, recursos y procedimientos de la organización de una empresa, que ésta establece para llevar a cabo la gestión de su calidad.²

En los últimos años se está poniendo en evidencia que no basta con mejoras que se reduzcan, a través del concepto de Aseguramiento de la Calidad, al control de los procesos básicamente, sino que la concepción de la Calidad sigue evolucionando, hasta llegar hoy en día a la llamada Gestión de la Calidad Total. Dentro de este marco, la Norma ISO 9000:2008 es la base en la que se asientan los nuevos Sistemas de Gestión de la Calidad.¹

1.2 Calidad Total

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

- ✓ Consecución de la plena satisfacción de las necesidades y expectativas del cliente (interno y externo).
- ✓ Desarrollo de un proceso de mejora continua en todas las actividades y procesos llevados a cabo en la empresa (implantar la mejora continua tiene un principio pero no un fin).
- ✓ Total compromiso de la Dirección y un liderazgo activo de todo el equipo directivo.
- ✓ Participación de todos los miembros de la organización y fomento del trabajo en equipo hacia una Gestión de Calidad Total.
- ✓ Involucración del proveedor en el sistema de Calidad Total de la empresa, dado el fundamental papel de éste en la consecución de la Calidad en la empresa.

- ✓ Identificación y Gestión de los Procesos Clave de la organización, superando las barreras departamentales y estructurales que esconden dichos procesos.
- ✓ Toma de decisiones de gestión basada en datos y hechos objetivos sobre gestión basada en la intuición. Dominio del manejo de la información.

La Calidad Total proporciona una concepción global que fomenta la Mejora Continua en la organización y la involucración de todos sus miembros, centrándose en la satisfacción tanto del cliente interno como del externo. Podemos definir esta filosofía del siguiente modo: Gestión (el cuerpo directivo está totalmente comprometido) de la Calidad (los requerimientos del cliente son comprendidos y asumidos exactamente) Total (todo miembro de la organización está involucrado, incluso el cliente y el proveedor, cuando esto sea posible).³

En la actualidad las empresas farmacéuticas no pueden sobrevivir por simple hecho de realizar un buen trabajo o crear un buen producto. Sólo una excelente labor de interacción con los consumidores permite tener éxito en los mercados globales, cada vez más competitivos.

El desafío actual del mercado nacional, requiere definir una estrategia de servicio; lograr que los gerentes y en el fondo todo el personal de una determinada organización se comprometa por satisfacer a sus consumidores mediante la calidad y los servicios, diseñar productos y servicios coherentes con las expectativas reales de los consumidores; esto requiere invertir en una serie de elementos y monitorear constantemente el logro de las metas que estas deben estar siempre en constante superación.

Las empresas modernas, especialmente las denominadas excelentes en los países desarrollados, han demostrado que la causa principal del éxito consiste en haber colocado a la calidad como uno de los fundamentos esenciales y sustantivos de actividades como: proveedores, insumos, procesos, productos,

comercialización, servicios y todo esto se verá traducido en satisfacción para el consumidor. Así, el término de calidad se ha convertido en una plataforma sólida, sobre la cual puede construirse la gerencia de calidad asociada a la satisfacción, como las exigencias actuales lo exigen.¹

1.3 Mejora Continua de Procesos

El objetivo de la mejora continua del sistema de gestión de la calidad es incrementar la probabilidad de aumentar la satisfacción de los clientes y de otras partes interesadas. Las siguientes son acciones destinadas a la mejora:

- a) el análisis y la evaluación de la situación existente para identificar áreas para la mejora.
- b) el establecimiento de los objetivos para la mejora.
- c) la búsqueda de posibles soluciones para lograr los objetivos.
- d) la evaluación de dichas soluciones y su selección.
- e) la implementación de la solución seleccionada.
- f) la medición, verificación, análisis y evaluación de los resultados de la implementación para determinar que se han alcanzado los objetivos.
- g) la formalización de los cambios.

Los resultados se revisan, cuando es necesario, para determinar oportunidades adicionales de mejora. De esta manera, la mejora es una actividad continua. La información proveniente de los clientes y otras partes interesadas, las auditorías, y la revisión del sistema de gestión de la calidad pueden, asimismo, utilizarse para identificar oportunidades para la mejora.²

El Mejoramiento Continuo es un proceso que describe muy bien lo que es la esencia de la calidad y refleja lo que las empresas necesitan hacer si quieren ser competitivas a lo largo del tiempo.⁴ Es por ello que la Food and Drug Administration (FDA) considera a la Revisión Anual de Producto como un documento de Mejora Continua.

La aplicación del proceso de revisión de producto, conducirá a un entendimiento más profundo, del producto, proceso o sistema y una evaluación del impacto potencial de los cambios al proceso sobre la calidad del producto. Es por ello que para alcanzar la mejora continua, se requiere la aplicación de las herramientas estadísticas, como es el caso de los gráficos de control, para conocer el comportamiento de los procesos relacionados a la fabricación del producto.

De acuerdo a los requerimientos de la NOM-059-SSA1-2006 sobre la Revisión Anual de Producto, esta no especifica que controles en proceso evaluar para una mejora continua en la fabricación del producto. Por lo que cada empresa establece que procesos evaluar con la ayuda de gráficos de control y de otras herramientas estadísticas y de la calidad, para así optimizar sus procesos de fabricación y reducir producto defectuoso.

La recopilación de información de análisis de tendencias tales como: rendimientos de fabricación y acondicionamiento y contenido de principio activo permite al área de Calidad conocer los resultados y establecer controles y asimismo comparar los resultados obtenidos con las especificaciones, pudiendo establecer acciones correctivas y/o preventivas cuando se observen discrepancias significativas entre ellos. Cualquier tendencia adversa identificada a través de la revisión anual de producto, debe ser notificada a las áreas involucradas con la intención de detectar oportunidades de mejora en los procesos, técnicas analíticas, adecuado control del producto y en el sistema de calidad establecido.

1.4 Métodos Estadísticos Útiles en el Mejoramiento de Calidad.

El uso de técnicas estadísticas puede ser de ayuda para comprender la variabilidad y ayudar por lo tanto a las organizaciones a resolver problemas y a mejorar su eficacia y eficiencia. Asimismo, estas técnicas facilitan una mejor utilización de los datos disponibles para ayudar en la toma de decisiones.

La variabilidad puede observarse en el comportamiento y en los resultados de muchas actividades, incluso bajo condiciones de aparente estabilidad. Dicha variabilidad puede observarse en las características medibles de los productos y los procesos, y su existencia puede detectarse en las diferentes etapas del ciclo de vida de los productos, desde la investigación de mercado hasta el servicio al cliente y su disposición final.

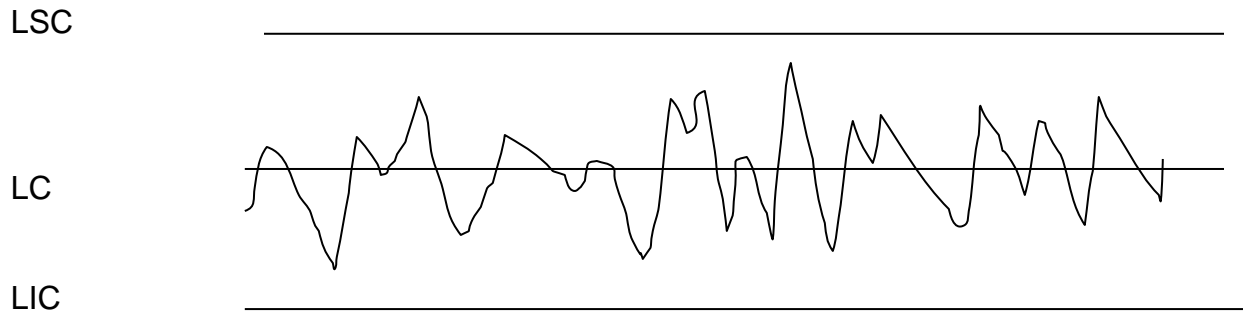
Las técnicas estadísticas pueden ayudar a medir, describir, analizar, interpretar y hacer modelos de dicha variabilidad, incluso con una cantidad relativamente limitada de datos. El análisis estadístico de dichos datos puede ayudar a proporcionar un mejor entendimiento de la naturaleza, alcance y causas de la variabilidad, ayudando así a resolver e incluso prevenir los problemas que podrían derivarse de dicha variabilidad, y a promover la mejora continua.²

1.4.1 Gráficos de Control

Los gráficos de control se especializan en estudiar la variabilidad a través del tiempo. Lo anterior es clave para mejorar los procesos, a través de tres actividades básicas:

- a) Estabilizar los procesos (lograr control estadístico) mediante la identificación y eliminación de causas especiales.
- b) Mejorar el proceso mismo, reduciendo la variación debida a causas comunes.
- c) Monitorear el proceso para asegurar que las mejoras se mantienen y para detectar oportunidades adicionales de mejora.

El objetivo básico de una carta de control es observar y analizar el comportamiento de un proceso a través del tiempo. Así, es posible distinguir entre variaciones por causas comunes y especiales (atribuibles), lo que ayudará a caracterizar el funcionamiento del proceso y decidir las mejores acciones de control y de mejora.⁵



LSC = Límite superior de control

LC = Línea central

LIC = Límite inferior de control

Figura 1. Carta de control de Shewhart y sus límites de control.

Los gráficos de control contiene una línea central que representa el valor promedio de la característica de calidad correspondiente al estado “en control” y dos líneas adicionales llamadas límites inferior y superior de control (LIC y LSC), los cuales se seleccionan de tal forma que casi la totalidad de los puntos se encuentren dentro de ellos, si esto ocurre no se requiere tomar ninguna acción.

Un punto que se encuentre fuera de los límites de control mostrará evidencia que el proceso está fuera de control y será necesaria una investigación de la causa especial y la acción correctiva necesaria para eliminarla. También se tendrá un alto riesgo de situación fuera de control si los puntos se agrupan en forma sistemática dentro de los límites de control o muestran una tendencia.

La carta de control es una técnica muy útil para el monitoreo de los procesos, cuando se presentan variaciones anormales donde las medias o los rangos salen de los límites de control, es señal de que se debe tomar acción para remover esa fuente de variabilidad anormal. Su uso sistemático proporciona un excelente medio para reducir la variabilidad.⁶

Los gráficos de control han sido muy populares por las siguientes razones:

1. Son una herramienta probada para mejorar la productividad. Su aplicación exitosa ayuda a reducir producto defectivo y retrabajos, que son factores que reducen la productividad (productos buenos por hora).
2. Son efectivas como herramientas de prevención de defectos. Apoyan el concepto de hacerlo bien a la primera vez, es más costoso seleccionar productos buenos en un lote con productos defectuosos, que fabricarlos bien desde el principio.
3. Evitan que se hagan ajustes innecesarios en el proceso. Apoyan el concepto de “si no está mal, no lo arregles”, ya que identifican las causas comunes de las especiales, evitan que se hagan ajustes cuando sólo se están teniendo variaciones aleatorias en el proceso.
4. Proporcionan información de diagnóstico. Proporcionan un patrón de puntos que permite la toma de decisiones para la mejora del proceso, al operador o al ingeniero experimentado.
5. Proporcionan información acerca de la capacidad o habilidad del proceso. Proporcionan información acerca de los parámetros importantes del proceso y de su estabilidad con el tiempo, permitiendo la estimación de la capacidad del proceso para producir producto dentro de especificaciones.⁵

1.4.2 Tipos de Gráficos de Control

Las cartas de control pueden ser clasificadas en dos clases: por atributos y por variables dependiendo de cómo se evalúe la característica de calidad.

Si la característica de calidad se puede evaluar y expresar como un número real en alguna escala de medición continua, se denomina una variable. En tales casos se utilizan cartas de control de valores individuales o medias, que describan la tendencia central y cartas de control basadas en rango o desviación estándar para controlar la variabilidad del proceso.

Muchas características de calidad no pueden ser medidas en una escala continua, en esos casos se puede juzgar cada producto como conforme o como no conforme sobre la base de que posea o no ciertos atributos, o se pueden contar el número de no conformidades o defectos que aparecen en una unidad de producto. Las cartas de control para tales características de calidad, se denominan cartas de control por atributos.⁶

1.4.2.1 Gráficos de Promedios y Rangos ($\bar{X} - R$)

Ésta se usa para controlar y analizar un proceso en el cual la característica de calidad del producto que se está midiendo toma valores continuos, tales como longitud, peso o concentración, y esto proporciona la mayor cantidad de información sobre el proceso; \bar{X} representa un valor promedio de un subgrupo y R representa el rango del subgrupo. Una gráfica R se usa generalmente en combinación con una gráfica \bar{X} para controlar la variación dentro de un subgrupo.⁷

Interpretación de cartas de control ($\bar{X} - R$)

Se debe iniciar con la interpretación de la carta R, identificando causas especiales y después analizar la carta \bar{X} .

De esta forma la carta \bar{X} monitorea la variabilidad entre subgrupos respecto al tiempo y la carta R monitorea la variabilidad interna entre muestras en un tiempo dado.⁶

Tabla 1. Ecuaciones para calcular los límites 3-sigma en las gráficas de control de Shewhart para variables.⁷

Tipo de gráfica de control	Límite superior de control (LCs) Línea central (LC) Límite inferior de control (LCi)
Valor continuo – promedio \bar{X}	$LCs = \bar{\bar{x}} + A_2 \bar{R}$ $LC = \bar{\bar{x}}$ $LCi = \bar{\bar{x}} - A_2 \bar{R}$
Valor continuo – rango R	$LCs = D_4 \bar{R}$ $LC = \bar{R}$ $LCi = D_3 \bar{R}$

Dónde:

\bar{R} = Promedio de rangos

$\bar{\bar{x}}$ = Promedio pesado o de proceso

A_2 = Factor para el gráfico de control

D_3 y D_4 = Factores para el gráfico de rangos

1.4.3 Análisis de patrones en cartas de control

Puntos fuera de control: Una carta de control indicará una condición fuera de control cuando uno o más puntos caigan más allá de los límites de control o cuando los puntos graficados formen un patrón no aleatorio de comportamiento.

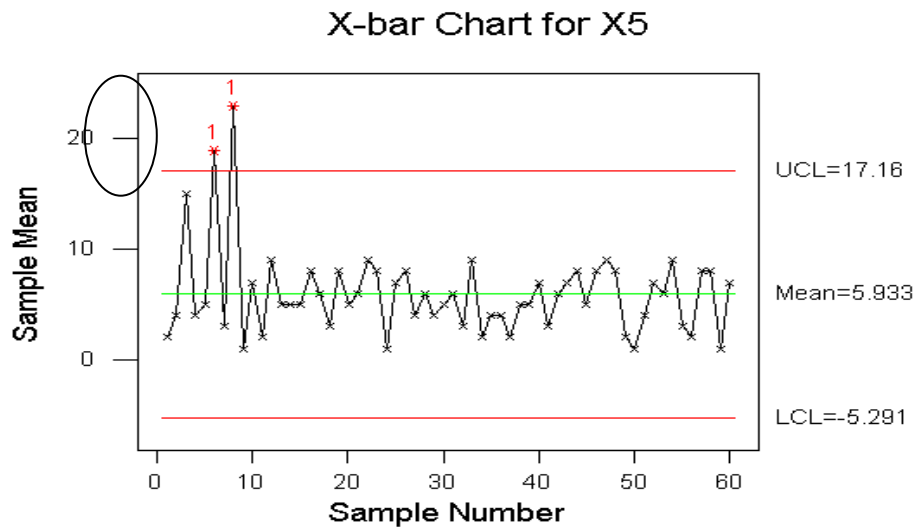


Figura 2. Proceso con puntos fuera de control

Tendencias: Se pueden presentar tendencias hacia arriba o hacia abajo en las cartas de control (ascendentes o descendentes), se considera que 7 puntos o más indican una situación fuera de control.

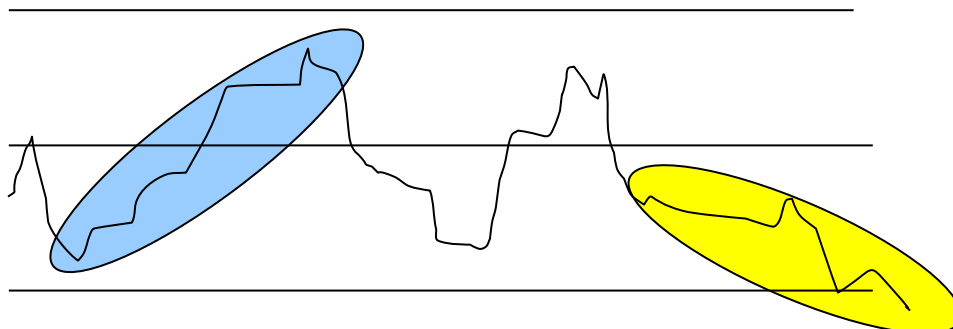


Figura 3. Proceso fuera de control por tendencias

Corrimiento en la media del proceso: Esto puede ser generado por un cambio en métodos, operadores, materias primas, métodos de inspección, etc.

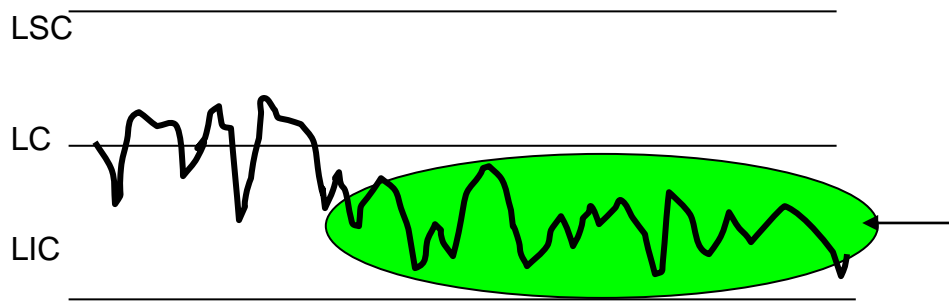


Figura 4. Patrón de anomalía con corrimiento en media

Estratificación: Se muestra como una adhesión a la media, puede ser causado por límites mal calculados, tomar piezas de procesos diferentes o falta de resolución del equipo de medición.

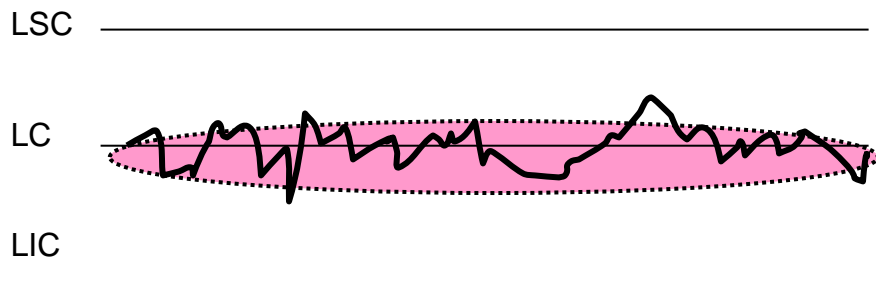


Figura 5. Patrón de anomalía de "estratificación"

Patrones cíclicos: Otro patrón de inestabilidad se presenta cuando el comportamiento del proceso muestra patrones cíclicos.

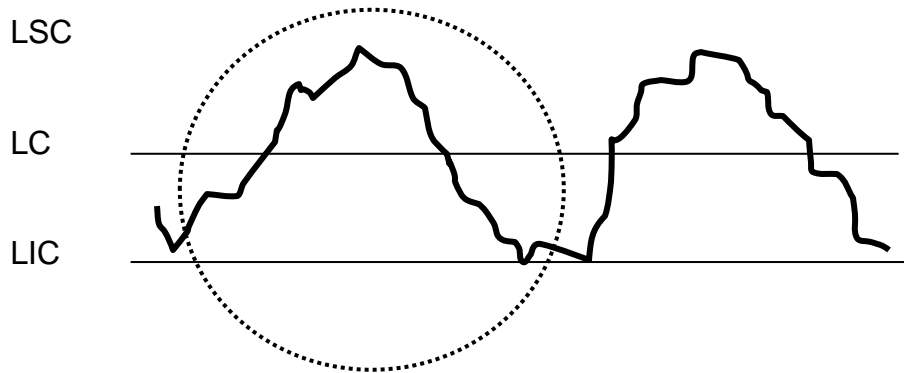


Figura 6. Patrón de anomalía cíclico

Mezclas de lotes: Se presenta cuando los puntos graficados se localizan cerca o fuera de los límites de control, con muy pocos puntos cerca de la línea central, puede ser causada por un sobre control de los operadores sobre el proceso o cuando se toman productos de varias fuentes con diferente media.

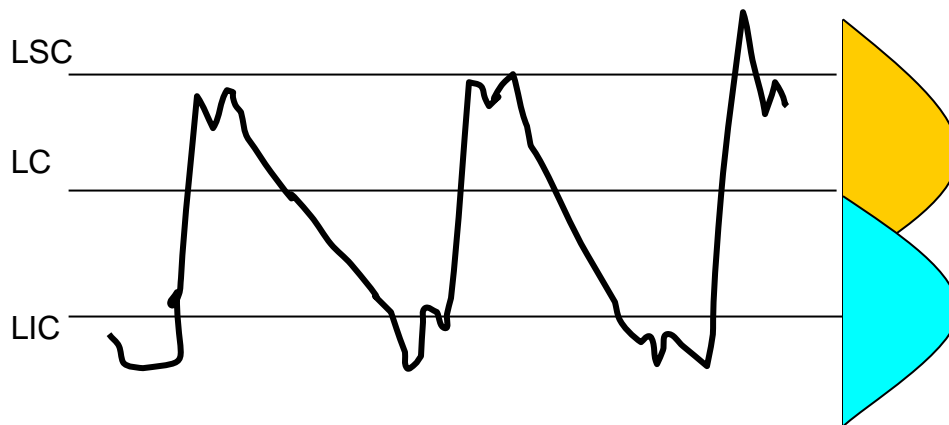


Figura 7. Patrón de anomalía con mezcla de lotes

Para reconocer un patrón de comportamiento no sólo se requiere conocer las técnicas estadísticas, sino también es necesario tener un conocimiento profundo del proceso.⁶

En el libro de la Western Electric (1956) se recomiendan las reglas siguientes para detectar patrones no aleatorios en las cartas de control:

1. Un punto fuera de los límites de control de 3-sigma.
2. Dos de tres puntos consecutivos sobre los límites preventivos a 2-sigma.
3. Cuatro de cinco puntos consecutivos que se encuentren a una distancia de 1-sigma o más allá a partir de la línea central.
4. Ocho puntos consecutivos graficados hacia un lado de la línea central.⁶

Algunas reglas adicionales recomendadas por la industria son:

1. Siete puntos formando una tendencia creciente o decreciente.
2. Quince puntos consecutivos encontrados entre más menos 1-sigma de la línea central (adhesión a la media).
3. Catorce puntos en un renglón alternándose arriba y abajo.
4. Siete puntos que se encuentren más allá de 1-sigma de la línea central.
5. Un patrón no usual o no aleatorio de datos.
6. Uno o más puntos cerca de los límites preventivos.⁶

II. Inicios de la Revisión Anual de Producto/Revisión de la Calidad: MEXICO, ESTADOS UNIDOS (EE.UU.) y la UNIÓN EUROPEA (EU).

Hay diferencias significativas entre los requisitos de Estados Unidos (EE.UU.), la Unión Europea (EU) y México para la revisión anual de los registros relacionados con la fabricación y el control de los productos farmacéuticos.

La Food and Drug Administration (FDA) propuso un requerimiento para la implementación de un resumen escrito para cada producto farmacéutico el 13 de febrero de 1976. El propósito de éste requerimiento, era proporcionar procedimientos fiables para un fabricante de medicamentos para revisar los estándares de calidad para cada producto farmacéutico. En respuesta a los numerosos comentarios de la industria de oponerse a la preparación de resúmenes escritos, la Food and Drug Administration (FDA) revisó la propuesta de permitir a cada compañía establecer sus propios procedimientos para la evaluación de las normas de calidad del producto, mediante la revisión de los registros requeridos por Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) en una base anual. Este requerimiento fue publicado a finales de septiembre de 1978 en las Good Manufacturing Practices (GMP's) en la regulación para productos farmacéuticos (21 CFR 211.180 (e)) y entró en vigor el 28 de marzo de 1979. Desde su publicación, 21 CFR 211.180 (e) ha sido comúnmente conocido por la FDA y la industria farmacéutica como "revisión anual del producto" (RAP) o "Annual Product Review" (APR).

En 2004, la European Medicines Agency (EMA) publicó un proyecto de revisión de la Guía de Good Manufacturing Practices (GMP's) de la Unión Europea (EU) donde propuso por primera vez, un requisito para un PQR (Product Quality Review). La Comisión Europea anunció oficialmente la revisión de la Guía de Good Manufacturing Practices (GMP's) de la Unión Europea (EU) en noviembre de 2005 con efecto a partir de enero de 2006. En el Capítulo I de la Guía de Good Manufacturing Practices (GMP's) contiene ahora un requisito para realizar una Revisión de Calidad de Producto (PQR).⁸

Por otra parte la Comisión Federal para La Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) publicó el 6 de octubre de 2005 en el Diario Oficial de la Federación que la Revisión Anual de Producto (RAP), será un requisito que tendrá que ser implementado en las empresas farmacéuticas nacionales, en el apartado 7.5.7 de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”; contiene ahora un requisito para realizar una RAP con el fin de conocer el impacto beneficio de esta en la mejora de sus procesos, ya que permite determinar oportunidades de mejora de los mismos.⁹

III. REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO (RAP)

3.1 Objetivo

La Revisión Anual de Producto tiene como finalidad el análisis de tendencias en los procesos de fabricación, acondicionamiento y análisis del producto, de manera que pueda predecirse su comportamiento en el plazo inmediato, se puedan tomar acciones correctivas sobre las causas de variación y se establezcan medidas preventivas permanentes, que además de evitar la fabricación de productos defectuosos, permitan mejorar el proceso gradualmente. La información que proporciona, está basada en la historia de los procesos y de los productos.¹⁰

3.1.1 Requerimientos Legales

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”; la Revisión Anual de Producto, es el análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa.

En el punto 7.5.7 de esta norma se establece que debe existir un registro de la Revisión Anual de cada Producto, el cual debe contener la siguiente información:

7.5.7.1 Nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad.

7.5.7.2 Número de lotes fabricados en el año, número de lotes aprobados con desviaciones o no conformidades y número de lotes rechazados.

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

7.5.7.4 Registro de las desviaciones o no conformidades, resultados fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del

mercado incluyendo el informe de la investigación y conclusiones de las acciones realizadas.

7.5.7.5 Estudios de estabilidad.

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

7.5.7.7 Conclusiones de los resultados obtenidos.¹¹

Esta información es la mínima necesaria que debe contener el reporte de RAP (Revisión Anual de Producto), para cada producto farmacéutico, sin embargo cada empresa establece sus propios lineamientos sobre cómo llevar a cabo la Revisión Anual de Producto. Todo esto tiene como objetivo confirmar que cada lote de producto liberado durante el periodo que se examina ha cumplido con las normativas y con Buenas Prácticas de Fabricación.

Los resultados arrojados en la Revisión Anual de Producto se toman como base para la implementación de una mejora continua de los procesos, cumplir con los requerimientos regulatorios, mejorar la calidad del producto y con ello contribuir a la satisfacción total del cliente.

IV. NORMATIVIDAD

Cualquier producto farmacéutico que salga al mercado debe cumplir con las especificaciones que aseguren su identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad; vigilando que se haya fabricado siguiendo los requerimientos regulatorios aplicables y cumpliendo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Cada empresa deberá implementar un sistema de Revisión Anual de Producto, en el que se indique cómo se llevará a cabo, basándose en un Procedimiento Normalizado de Operación y/o políticas de cada compañía.

El cumplimiento regulatorio deberá ser siempre enfocado a la regulación del país donde se comercializará el producto.

En esta sección, se describirá el marco regulatorio aplicado a cada uno de los países de interés (México, Estados Unidos, Canadá y Europa) y la forma en que la Revisión Anual de Producto está implementada en cada uno de ellos.

4.1 NORMATIVIDAD NACIONAL

La Salud es un factor de suma importancia para el bienestar y desarrollo social de la comunidad, por lo que corresponden al Ejecutivo Federal a través de la Secretaría de Salud, establecer los requisitos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación de los medicamentos que garantice la calidad de los mismos.

La Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), es responsable de instrumentar la política nacional de protección contra riesgos sanitarios en materia de establecimientos de salud; medicamentos y otros insumos para la salud.¹¹

4.1.1 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006

La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”, establece en el punto:

7.5.7 que debe existir un registro de la Revisión Anual de cada Producto, el cual debe contener la siguiente información:

7.5.7.1 Nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad.

7.5.7.2 Número de lotes fabricados en el año, número de lotes aprobados con desviaciones o no conformidades y número de lotes rechazados.

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

7.5.7.4 Registro de las desviaciones o no conformidades, resultados fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado incluyendo el informe de la investigación y conclusiones de las acciones realizadas.

7.5.7.5 Estudios de estabilidad.

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

7.5.7.7 Conclusiones de los resultados obtenidos.¹¹

4.2 NORMATIVIDAD INTERNACIONAL

4.2.1 ESTADOS UNIDOS.

El Code of Federal Regulations (CFR), es la codificación de las normas generales y permanentes publicadas en el Registro Federal por los departamentos ejecutivos y agencias del Gobierno Federal de los Estados Unidos.

Dentro del Code of Federal Regulations, título 21 parte 211 –Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals-, Subparte J Registros e Informes, Sección 211.180(e) Requisitos generales; especifica que debe haber una Revisión Anual, para evaluar los estándares de calidad de cada producto farmacéutico para determinar la necesidad de cambios en las especificaciones de los productos farmacéuticos o procedimientos de fabricación o de control. Los procedimientos escritos deberán ser establecidos y seguidos para tales evaluaciones e incluirá disposiciones para:

- (1) Una revisión de un número representativo de los lotes, ya sea aprobado o rechazado, y en su caso, los registros asociados con el lote.

- (2) Una revisión de las quejas, retiros del producto del mercado o recalls (en inglés) y devoluciones para cada uno de los productos, y las investigaciones realizadas para cada producto.¹²

4.2.2 CANADÁ

Las directrices desarrolladas por Health Canadá, de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), Versión 2 (GUI-0001), del Reglamento de Alimentos y Medicamentos, están diseñadas para facilitar el cumplimiento por la industria regulada y para mejorar la coherencia en la aplicación de los requisitos reglamentarios.

Dentro de esta guía de Buenas Prácticas de Manufactura (GUI-0001), se establece que debe llevarse a cabo una Revisión Anual de la Calidad de todos los productos con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos existentes, la adecuación de las especificaciones actuales de las materias primas y producto terminado para destacar las tendencias e identificar las mejoras de producto y proceso. Dichas revisiones deben llevarse a cabo normalmente y se documentan anualmente, teniendo en cuenta las revisiones anteriores, y debe incluir al menos:

- 51.1 Una revisión crítica de los controles durante el proceso, los resultados de pruebas de productos terminados y las especificaciones.
- 51.2 La revisión de todos los lotes que no cumplen con las especificaciones establecidas y su investigación.
- 51.3 La revisión de todas las desviaciones significativas o no conformidades, sus investigaciones, y la eficacia de la resultante de las acciones correctivas y preventivas adoptadas.
- 51.4 La revisión de todos los cambios realizados a los procesos, métodos analíticos, materias primas, materiales de embalaje, o los proveedores críticos.
- 51.5 La revisión de los resultados del programa de continuidad de la estabilidad y las tendencias adversas.
- 51.6 Una revisión de todas las quejas relacionadas con la calidad, devoluciones y recalls, y las investigaciones realizadas en el momento.

- 51.7 Una revisión de la adecuación de las acciones correctivas anteriores relacionadas con el proceso del producto o equipo.
- 51.8 El estado de calificación de equipos y sistemas relevantes (por ejemplo, sistemas de climatización, agua, gases comprimidos, etc), y
- 51.9 Una revisión de los acuerdos para garantizar que se encuentren al día.

Dentro de esta guía de Buenas Prácticas de Manufactura (GUI-0001), sobre la Product Quality Review (PQR), en los apartados que se enlistan a continuación se establece que:

- 52. La Revisión de la Calidad se puede agrupar por tipo de producto (por ejemplo, formularios de dosificación sólida, formas farmacéuticas líquidas, productos estériles, etc).
- 53. El departamento de Control de Calidad del importador o distribuidor debe garantizar que la Revisión Anual de la Calidad del producto se realiza de manera oportuna.
- 54. Cuando sea necesario, debe haber un acuerdo en vigor entre las distintas partes interesadas (por ejemplo, el importador y el fabricante) que define sus respectivas responsabilidades en la producción y la evaluación de la revisión de la calidad y tomar las acciones correctivas y preventivas posteriores.
- 55. El área de Control de Calidad debe evaluar los resultados de ésta revisión y la evaluación debe decidir si las acciones correctivas y preventivas o de cualquier revalidación debe llevarse a cabo. Las razones para tales acciones correctivas deben estar documentadas. Acordadas las acciones correctivas y preventivas deben ser completadas de manera oportuna y eficaz.¹³

4.2.3 EUROPA

La industria farmacéutica de la Unión Europea mantiene un elevado nivel de Garantía de Calidad en el desarrollo, control y fabricación de medicamentos. El sistema de autorizaciones de comercialización garantiza que todos los medicamentos son evaluados por una autoridad competente para asegurar el cumplimiento de los niveles actuales de seguridad, calidad y eficacia. Por otro lado, el sistema de autorización de fabricación garantiza que todos los productos autorizados en el mercado europeo son fabricados solamente por fabricantes autorizados, cuyas actividades son inspeccionadas periódicamente por las autoridades competentes. Las autorizaciones de fabricación se exigen a todos los fabricantes de medicamentos de la Comunidad Europea, con independencia de que sus productos se vendan dentro o fuera de la comunidad.

La Comisión adoptó en 1991 dos directivas que establecen principios y directrices de Normas de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para medicamentos aprobadas por la Comisión Europea, un órgano ejecutivo de la Unión Europea, que a través del EUDRA (European Union Drug Regulatory Authorities) emite el EugraLex, una colección de reglas y regulación gubernamental para productos medicinales, constituido por 10 volúmenes. Directiva 2003/94/CE que aplica a los medicamentos de uso humano y la Directiva 91/412/CEE para uso veterinario. Directrices detalladas de acuerdo con esos principios han sido publicadas en la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación que se utilizan en la evaluación de las solicitudes de autorización de fabricación y como base para la inspección de los fabricantes de medicamentos.

La Guía se divide en tres partes y es completada por una serie de anexos. El Título I comprende los principios de GMP's para la fabricación de medicamentos. La Parte II cubre GMP's para las sustancias activas utilizadas como materias primas.

La Parte III contiene documentos relacionados con GMP's, que aclaran las expectativas regulatorias.¹⁴

La importancia y los requisitos para realizar las Revisiones Anuales de la Calidad del Producto Terminado (PQR's) son descritas y definidas en el Volumen 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part I, Capítulo I Quality Management, incluye la Revisión de la Calidad de Producto donde se especifica:

Deberá realizarse una revisión periódica de la calidad de todos los productos con licencia, incluyendo los productos de exportación, con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos existentes, la adecuación de las especificaciones actuales, tanto para materias primas y producto terminado para destacar cualquier tendencia e identificar necesidades de mejora del producto y proceso.

Dichas revisiones deben llevarse a cabo normalmente y se documentan anualmente, tomando en cuenta revisiones anteriores, y deberán incluir al menos:

- i. La revisión de materias primas y materiales de envase y empaque empleados en el producto, especialmente aquellos provenientes de nuevas fuentes.
- ii. La revisión de los controles críticos de procesos y resultados de producto terminado.
- iii. La revisión de todos los lotes con resultados fuera de especificación y su correspondiente investigación.
- iv. La revisión de todas las desviaciones o no-conformidades significativas, su correspondiente investigación y las acciones preventivas y correctivas tomadas.
- v. La revisión de todos los cambios llevados a cabo en el proceso o métodos analíticos.

- vi. La revisión de todas las modificaciones a la autorización de comercialización sometidas / concedidas / rechazadas, incluyendo aquellas para expedientes de productos de importación.
- vii. La revisión de los resultados del programa de monitoreo de estabilidad y cualquier tendencia adversa.
- viii. La revisión de todas las devoluciones adjudicables a la calidad, reclamos y recuperaciones del mercado y las correspondientes investigaciones realizadas en el momento.
- ix. La revisión de la necesidad de implementación de acciones correctivas, previa a cualquier parte del proceso.
- x. La revisión de compromisos post-marketing para nuevas autorizaciones de comercialización y modificaciones a las ya obtenidas.
- xi. El estatus de la calificación de equipos e instalaciones relevantes a la producción.
- xii. La revisión de acuerdos técnicos para asegurarse que sean actualizados.

El fabricante y titular de la autorización deberá evaluar los resultados de la revisión y decidir si alguna acción correctiva o preventiva debe ser tomada. Las razones para tales acciones correctivas deben ser documentadas. Acordadas las acciones correctivas y preventivas deberán ser completadas en un tiempo y de manera efectiva. Deberá existir un procedimiento gerencial para la revisión y seguimiento de la efectividad de las acciones tomadas, durante las auto inspecciones. Las revisiones de calidad podrán ser agrupadas por tipo de producto dando un sustento científico.

Cuando el dueño de la autorización no es el fabricante, deberá existir un acuerdo técnico entre ambos, en donde se definan las responsabilidades con respecto a la revisión de calidad. La persona calificada responsable de la certificación final del lote, junto con el titular de la autorización de comercialización debe garantizar que la revisión de calidad se realiza de manera oportuna y precisa.¹⁴

ANALISIS COMPARATIVO DE LA REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO (RAP)

Existen diferencias significativas entre los requisitos regulatorios de Estados Unidos, Canadá, la Unión Europea y México para la Revisión Anual de los registros relacionados con la fabricación y el control de los productos farmacéuticos.

Debido a que Estados Unidos de América, fue el primer país que estableció a la Revisión Anual de Producto, con la finalidad de evaluar estándares de calidad de cada producto farmacéutico para determinar la necesidad de cambios en las especificaciones de los medicamentos o procedimientos de fabricación o de control, sus requisitos regulatorios son mínimos; limitándose específicamente a incluir dentro del resumen escrito para cada producto farmacéutico: desviaciones generadas para cada uno de los lotes fabricados dentro del periodo de revisión, devoluciones, quejas y retiros del producto del mercado o recalls (en inglés).

Por otro lado, al comparar los requerimientos regulatorios que Canadá y la Unión Europea incluyen dentro de sus guías de Buenas Prácticas de Fabricación, se observa que son similares, específicamente sobre los puntos a incluir dentro de la Revisión Anual; debido a que estos países son muy puntuales en cuanto a los requisitos que se tienen que cubrir para cada producto farmacéutico con licencia, incluyendo los productos de exportación, esto ayudara a detectar oportunidades de mejora no solo para los procesos de fabricación, técnicas analíticas y/o especificaciones de los productos, sino también se detectan oportunidades de mejora en el Sistema de Calidad establecido.

En cuanto a los requerimientos regulatorios que México incluye dentro de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 para la Revisión Anual, en general cumple con la mayoría de los requerimientos que Canadá y la Unión Europea establecen para cada uno de sus productos farmacéuticos.

En la **Tabla 2**, se presentan cada uno de los requerimientos regulatorios nacionales e internacionales, para la Revisión Anual de Producto.

Tabla 2. Requerimientos regulatorios nacionales e internacionales para llevar a cabo la Revisión Anual de Producto (RAP).

REQUISITO	NOM-059: Revisión Anual de Producto (7.5.7)	FDA: Annual Product Review 21 CFR 211.180(e)	Health Canada: Annual Product Quality Review (51.1)	EC: Product Quality Review (1.4)
Periodo de revisión.	✓	✓	✓	✓
Revisión de materias primas y materiales de envase y empaque.			✓	✓
Descripción del producto (nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad del producto).	✓			
Número de lotes fabricados en el año.	✓	✓	✓	✓
Numero de lotes aprobados con desviación o no conformidades y acciones tomadas (CAPA's).	✓	✓	✓	✓
Numero de lotes rechazados.	✓	✓		
Análisis de tendencias de operaciones críticas (controles de proceso y producto terminado).	✓		✓	✓
Resultados fuera de especificaciones.	✓		✓	✓
Control de cambios.	✓		✓	✓
Devoluciones.	✓	✓	✓	✓

REQUISITO	NOM-059: Revisión Anual de Producto (7.5.7)	FDA: Product Annual Review 21 CFR 211.180(e)	Health Canada: Annual Product Quality Review (51.1)	EC: Product Quality Review (1.4)
Revisión de modificaciones a la autorización de comercialización sometidas / concedidas / rechazadas.				✓
Revisión de compromisos post-marketing para nuevas autorizaciones de comercialización.				✓
Quejas.	✓	✓	✓	✓
Retiro de producto del mercado o recalls.	✓	✓	✓	✓
Estudios de estabilidad.	✓		✓	✓
Validación del proceso.	✓			
Calificación de equipos e instalaciones.			✓	✓
Validación del método analítico.	✓			
Actualización de acuerdos técnicos.			✓	✓
Conclusiones de resultados obtenidos.	✓			

- ✓ **Requisito que pide cada marco regulatorio**
NOM: Norma Oficial Mexicana
FDA: Food and Drug Administration
EC: Comisión Europea

Como se puede observar en la tabla anterior y como se describe a continuación, seis son los requerimientos en los que coinciden los cuatro marcos regulatorios involucrados para un reporte de Revisión Anual de Producto (RAP), a continuación se analizarán estos requerimientos y su importancia dentro de la RAP para una mejora continua en la calidad de los productos farmacéuticos.

- ✓ **Periodo de revisión:** La revisión de cada producto farmacéutico de acuerdo a la regulación nacional e internacional deberá ser mínimo anualmente, ya que durante este periodo se puede predecir estadísticamente mejor su comportamiento y así poder tomar acciones correctivas sobre las causas de variación y establecer medidas preventivas permanentes. Sin embargo cada empresa puede establecer el periodo de revisión que requiera para el comportamiento de cada producto farmacéutico como control interno y así poder optimizar sus procesos de fabricación en un periodo más corto.
- ✓ **Número de lotes fabricados en el año:** Este requerimiento servirá como control para conocer cuántos lotes se fabricaron en el periodo de revisión, su dictamen (aprobado o rechazado) y número de piezas procesadas por lote y por presentación. Los lotes dictaminados como aprobados mostrarán que el producto cumplió satisfactoriamente con las especificaciones de calidad requeridas que aseguran su integridad, potencia, pureza y seguridad correspondientes.
- ✓ **Número de lotes aprobados con desviación o no conformidades:** Este requerimiento ayudará a detectar con qué frecuencia se tienen incumplimientos a los requisitos establecidos y poder detectar oportunidades de mejora en el proceso de manufactura y así poder eliminar la recurrencia de las no conformidades mediante la implementación de acciones correctivas y preventivas.
- ✓ **Devoluciones:** Se debe mantener un sistema adecuado para el manejo de devoluciones relacionadas a la calidad del producto, conservando siempre la visión de que lo más importante es la salud del consumidor y que este tipo de eventos pueden suceder en cualquier momento y no son anticipados.
- ✓ **Quejas:** Teniendo un sistema adecuado de manejo de quejas, se podrán implementar las acciones correctivas y preventivas, previniendo la recurrencia de estas así como retiros de producto del mercado con la finalidad de reducir el impacto negativo, tanto en la imagen del producto como en el de la compañía.
- ✓ **Retiro de producto del mercado o recalls:** el recuperar productos defectuosos que están en el mercado, minimizara el riesgo en la salud para

los consumidores y clientes, siempre con la finalidad de tratar de reducir en lo posible el impacto financiero y de mercado para la empresa y cuidar la imagen de la misma, evitando un daño mayor y repercusiones posteriores.

Finalmente al analizar cada uno de los requerimientos incluidos dentro de la Revisión Anual de Producto de países que mantienen un elevado nivel de Garantía de Calidad en el desarrollo, control y fabricación de medicamentos, como es el caso de Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea, en general son muy similares a los que México establece para cada uno de sus productos, esto sin duda asegura que los productos farmacéuticos nacionales tienen y mantienen altos niveles de calidad, asegurando su integridad, pureza, potencia y seguridad correspondientes. Esto llevará a que México alcance niveles comparables con países de alta regulación obteniendo ventajas competitivas en el mercado internacional.

PROPUESTA

Al evaluar cada una de las normativas de México, Estados Unidos, Canadá y Europa y la forma en como esta implementada la RAP en cada uno de estos países, se establecerá una propuesta de homologación de los requerimientos regulatorios mostrados en la Tabla 2, con la finalidad de fortalecer a las regulaciones que actualmente se encuentran menos fortalecidas en el tema de la Revisión Anual de Producto, como es el caso de Estados Unidos de America.

Tabla 3. Propuesta de homologación de requerimientos para la Revisión Anual de Producto entre México, Estados Unidos, Canadá y Europa.

REQUISITO	BENEFICIO SOBRE LA RAP
Periodo de revisión.	El periodo de revisión anual para cada producto, puede predecir estadísticamente mejor su comportamiento y así poder tomar acciones correctivas sobre las causas de variación y establecer medidas preventivas permanentes.
Descripción del producto (nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad del producto).	El incluir la descripción del producto (nombre y concentración del producto, forma farmacéutica, presentación, periodo de caducidad, etc.) dentro de la RAP, facilitará a auditorias regulatorias el conocimiento sobre la documentación legal del producto, sin tener que acudir a la revisión de la documentación maestra (Master Batch).
Número de lotes fabricados en el año.	Este requerimiento servirá como control para conocer cuántos lotes se fabricaron en el periodo de revisión, su dictamen (aprobado o rechazado) y número de piezas procesadas por lote y por presentación. Los lotes dictaminados como aprobados mostrarán que el producto cumplió satisfactoriamente con las especificaciones de calidad requeridas que aseguran su integridad, potencia, pureza y seguridad correspondientes.

REQUISITO	BENEFICIO SOBRE LA RAP
Numero de lotes aprobados con desviación o no conformidades y acciones tomadas (CAPA's).	Ayudará a detectar con qué frecuencia se tienen incumplimientos a los requisitos establecidos y poder detectar oportunidades de mejora en el proceso de manufactura y así poder eliminar la recurrencia de las no conformidades mediante la implementación de acciones correctivas y preventivas.
Resultados fuera de especificaciones.	Ayudará a detectar oportunidades de mejora en los métodos analíticos, equipos, reactivos y estándares dentro del laboratorio, mediante la implementación de acciones correctivas y preventivas.
Control de cambios.	Evaluar los efectos potenciales de los cambios realizados en insumos, especificaciones, procedimientos, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas computarizados que pudieran impactar la calidad de los productos.
Quejas y Recalls.	Teniendo un sistema adecuado de manejo de quejas, se podrán implementar las acciones correctivas y preventivas, previniendo la recurrencia de estas así como retiros de producto del mercado con la finalidad de reducir el impacto negativo, tanto en la imagen del producto como en el de la compañía.
Estudios de estabilidad.	No solo para demostrar que el producto mantiene sus características fisicoquímicas, sino también para comprobar y ampliar fechas de caducidad así como soportar cambios en formulación, material de empaque, para soportar pruebas clínicas para solicitud de autorización para venta y evaluación post-aprobación.

REQUISITO	BENEFICIO SOBRE LA RAP
Validación de procesos y Métodos analíticos.	<p>Poder determinar si los métodos empleados son confiables, reproducibles y repetitivos. Incrementando la eficiencia de la productividad, reducir rechazos y reprocesos, optimizar procesos y principalmente asegurar la calidad de los medicamentos.</p> <p>Para el caso de los métodos analíticos no farmacopeicos deben ser validados de acuerdo a un protocolo previamente aprobado. En el caso de métodos analíticos farmacopeicos deberán de realizarse las pruebas que demuestren la aplicabilidad del método al producto e instalaciones.</p>
Calificación de equipos (diseño, instalación, desempeño o funcionamiento, operación) e instalaciones (diseño, construcción, funcionamiento y operación).	<p>Demostrar la efectividad y reproducibilidad del diseño, instalación y desempeño o funcionamiento de los equipos utilizados durante la fabricación de productos farmacéuticos y poder identificar parámetros críticos del equipo, que son aquellos relevantes para el funcionamiento del mismo y cuyo desempeño depende de asegurar la calidad de los medicamentos.</p>
Análisis de tendencias de operaciones críticas (controles de proceso y producto terminado).	<p>Este requerimiento tiene como finalidad el observar las tendencias en el proceso de manufactura, la necesidad de cambios en las especificaciones de producto, en el proceso de manufactura o acondicionamiento y su optimización, y en consecuencia la reducción de retrabajos, reprocesos, rechazos, devoluciones y quejas.</p>
Análisis de resultados y Conclusiones.	<p>Determinar el grado de cumplimiento del producto, respecto a los estándares de calidad establecidos.</p>

Muchos son los beneficios esperados durante la Revisión Anual de Producto, pero principalmente servirá como una herramienta de mejora continua que conducirá a un entendimiento más profundo del producto, proceso o sistema y una evaluación del impacto potencial de los cambios al proceso sobre la calidad del producto.

CONCLUSION

El objetivo de esta tesis se cumplió al desarrollar un análisis comparativo de la normatividad nacional e internacional, aplicable a la Revisión Anual de Producto (RAP), demostrando que la regulación en México se encuentra fortalecida en el tema de la RAP y que puede ser utilizada como una herramienta para la mejora continua de la Calidad, con la recopilación de la información de análisis de tendencias tales como: rendimientos de fabricación y acondicionamiento, controles en proceso y contenido del principio activo permitiendo al área de Calidad conocer los resultados y establecer controles y así mismo comparar resultados obtenidos con las especificaciones, pudiendo establecer acciones correctivas y/o preventivas cuando se observen discrepancias significativas entre ellos.

Al evaluar cada una de las normativas de México, Estados Unidos, Canadá y Europa y la forma en como esta implementada la RAP en cada uno de éstos países, se logró proponer la integración y homologación de éstos requerimientos para que se pueda fortalecer a las regulaciones que actualmente se encuentran menos fortalecidas en el tema de la Revisión Anual de Producto, como es el caso de Estados Unidos. Con el objetivo de profundizar en el entendimiento del producto, proceso o sistema y una evaluación del impacto potencial de los cambios al proceso, sobre la calidad del producto.

El impacto a nivel económico que se tendrá al homologar los requerimientos regulatorios es que México obtenga ventajas competitivas en el mercado internacional con la posibilidad de obtener ganancias considerables; tomando como punto de referencia de un modelo de crecimiento y desarrollo a los países que mantienen un alto nivel de calidad como es el caso de la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá. Solo una buena interacción con los consumidores permitirá tener éxito en los mercados globales cada vez más competitivos.

GLOSARIO

Acción correctiva, a las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.

Acción preventiva, a las actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia.

Aseguramiento de calidad, al conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objetivo de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

Auditoria, al proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios establecidos.

Buenas prácticas de fabricación, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración e inocuidad, requeridas para su uso.

Calidad, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

Calificación de la ejecución o desempeño, a la evidencia documentada, de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

Calificación de la instalación, a la evidencia documentada, de que las instalaciones, sistemas, y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.

Concentración, a la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

Control de cambios, a la evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

Desviación o no conformidad, al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

Especificación, a la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

Estudios de estabilidad, pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.

Fabricación, a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.

Identidad, a la comprobación de la presencia de una sustancia específica.

Inocuidad, a la característica de un medicamento de poder usarse sin causar efectos tóxicos injustificables.

Lote, a la cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

Medicamento, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Número de lote, a la combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote.

Potencia, a la actividad terapéutica del producto farmacéutico tal como es indicada por pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada.

PQR, revisiones de calidad regulares y periódicas conducidas con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos existentes, la aptitud de las especificaciones actuales para las materias primas y para el producto terminado, para poner de manifiesto cualquier tendencia y para identificar mejoras al producto o al proceso.

Procedimiento de acondicionamiento, al documento que contiene las instrucciones detalladas y los registros correspondientes para el acondicionamiento de un medicamento.

Procedimiento de producción, al documento que contiene las instrucciones detalladas y los registros correspondientes para la producción de un medicamento.

Procedimiento normalizado de operación, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e

incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas.

Producción, a las operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel.

Producto terminado, al medicamento en su presentación final.

Queja, a toda observación proveniente de un cliente, relacionada con la calidad del producto.

Recuperación, a someter parte de un lote a una misma etapa del proceso de acondicionamiento, debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

Revisión anual de producto, 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.

Validación, a la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

Índice de figuras y tablas.	Pág.
Figura 1. Carta de control de Shewhart y sus límites de control.	7
Tabla 1. Ecuaciones para calcular los límites 3-sigma en las gráficas de control de Shewhart para variables.	10
Figura 2. Proceso con puntos fuera de control.	11
Figura 3. Proceso fuera de control por tendencias.	11
Figura 4. Patrón de anormalidad con corrimiento en media.	12
Figura 5. Patrón de anormalidad de "estratificación".	12
Figura 6. Patrón de anormalidad cíclico.	13
Figura 7. Patrón de anormalidad con mezcla de lotes.	13
Tabla 2. Requerimientos regulatorios nacionales e internacionales para llevar a cabo la Revisión Anual de Producto (RAP).	28
Tabla 3. Propuesta de homologación de requerimientos para la Revisión Anual de Producto entre México, Estados Unidos, Canadá y Europa.	32

Referencias

1. Vera del Callejo O. *Mejoramiento de la Calidad a través de un Sistema integral de Gestión en la planta purificadora de agua de la Universidad de Veracruz* (tesis maestría). Xalapa: Universidad Veracruzana; 2008. p. 6-7, 11, 13-14.
2. NMX-CC-9000-IMNC-2008. *Sistemas de Gestión de la Calidad-Fundamentos y Vocabulario*; 2008. p. 6-7, 9, 10.
3. Gonzales C. *Conceptos Generales de Calidad Total* (sitio en internet). Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos11/conge/conge.shtml>.
4. Lafaurie M. *Análisis comparativo de las herramientas estratégicas más conocidas en nuestro medio empresarial* (sitio en internet). Disponible en: https://intranet.ebc.edu.mx/contenido/faculty/archivos/analisis_comparativo.
5. Montgomery D, Runger G. *Probabilidad y estadística aplicadas a la ingeniería*. Editorial. Limusa Wiley. 2 ed. México; 2004. p. 756,758 ,761-762.
6. Reyes P. *Control Estadístico del Proceso* (sitio en internet). Disponible en: www.icicm.com/files/CursoCEP2.doc.
7. Kume H. *Herramientas Estadísticas Básicas para el Mejoramiento de la Calidad*. Editorial. Norma. Bogotá; 2002. p. 94-95.
8. Lee J, Grazal J. *Product Annual/Quality Review: US–EU Comparative Analysis and Interpretations* (sitio en internet). Disponible en: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Peer-Reviewed+Research/Product-AnnualQuality-Review-USndashEU-Comparative/ArticleStandard/Article/detail/500406>.
9. SEGOB. *Diario Oficial de la Federación* (publicación en línea) 2005 Oct 6. Se consigue en: <http://dof.gob.mx>.
10. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. *Revisión Anual de Producto*. Monografía Técnica No. 14 CIPAM. México; 1999. p. 1.
11. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006. *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*.
12. Code of Federal Regulations Title 21, Vol. 4. *Subpart J- Records and Reports*. Sec. 211.180. April 1; 2011.

13. Health Canada. *Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines* (GUI 0001).
Cite: C.02.011. March 4; 2011.
14. European Medicines Agency. *Guidelines to Good Manufacturing Practice EudraLex*.Cite: 1.4. February 14; 2008.