

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

VICERRECTORÍA ACADÉMICA

CARRERA DE FARMACIA

***DOSSIER DE REVISIÓN PERIÓDICA DE UN PRODUCTO
(RPP), PARA UN PRODUCTO TÓPICO DE DOS PRINCIPIOS
ACTIVOS PARA EL PERIODO 2019 EN UN LABORATORIO
FARMACÉUTICO COSTARRICENSE.***

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

OSCAR ALPÍZAR LÓPEZ

DR. HUGO LEANDRO ALPÍZAR

SEDE ARANJUEZ

JULIO, 2020.

Contenido

| | |
|--|----|
| I. Tabla..... | 4 |
| II. Figuras | 6 |
| III. Dedicatoria y agradecimiento | 8 |
| IV. Resumen | 9 |
| CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN | 10 |
| Planteamiento del Problema | 10 |
| Objetivos..... | 12 |
| Objetivo general | 12 |
| Objetivos específicos..... | 12 |
| Justificación | 13 |
| Limitaciones y proyecciones | 16 |
| Limitaciones..... | 16 |
| Proyecciones | 17 |
| Antecedentes..... | 18 |
| Antecedentes internacionales..... | 18 |
| Antecedentes nacionales..... | 22 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 23 |
| Farmacia | 23 |
| Farmacia industrial..... | 23 |
| Generalidades de la industria farmacéutica | 23 |
| Farmacia Industrial en Costa Rica | 25 |
| Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)..... | 25 |
| Limpieza | 27 |
| Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) Costa Rica..... | 27 |
| Buenas Prácticas de Manufactura de acuerdo con DIGEMID | 28 |

| | |
|---|------------|
| Calidad en la industria farmacéutica | 28 |
| Sistema de gestión de calidad en la industria farmacéutica..... | 29 |
| Aseguramiento de la calidad..... | 30 |
| Herramientas del desempeño de la calidad..... | 38 |
| Planta farmacéutica | 48 |
| Elaboración de medicamentos | 51 |
| Procesos farmacéuticos | 51 |
| Procesos farmacéuticos estériles | 52 |
| Procesos farmacéuticos no estériles | 52 |
| Revisión anual de producto (RAP) | 53 |
| Índices de capacidad de proceso | 56 |
| CAPÍTULO III: METODOLOGÍA | 58 |
| Enfoque de la investigación..... | 58 |
| Método de la investigación..... | 59 |
| Fuentes de información | 59 |
| VARIABLES O UNIDADES DE ANÁLISIS | 59 |
| Unidades de análisis | 59 |
| Variables..... | 60 |
| Instrumentos..... | 61 |
| Recolección de datos | 61 |
| Proceso para la recolección y análisis de datos | 61 |
| CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS..... | 63 |
| CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 129 |
| Conclusiones..... | 129 |
| Recomendaciones..... | 130 |

| | |
|---|-----|
| REFERENCIAS..... | 131 |
| APÉNDICES | 141 |
| Apéndice 1. Procedimiento de revisión periódica de producto | 141 |
| Apéndice 2. Protocolo de revisión periódica de producto..... | 158 |
| Apéndice 3. Cronograma de Revisión Periódica de Producto..... | 198 |

I. Tabla

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Análisis de los índices de capacidad de proceso (ICP). | 57 |
| Tabla 2. Descripción de los índices de capacidad de proceso | 57 |
| Tabla 3. Cuadro de unidades de análisis | 59 |
| Tabla 4. Operacionalización de variables..... | 60 |
| Tabla 5. Descripción básica del producto en revisión..... | 66 |
| Tabla 6. Detalles de los lotes por evaluar..... | 67 |
| Tabla 7. Acciones derivadas de la revisión anterior. | 68 |
| Tabla 8. Formula vigente de principios activos y excipientes..... | 69 |
| Tabla 9. Fórmula vigente de material de envase y empaque..... | 70 |
| Tabla 10. No conformidades de proveedor | 71 |
| Tabla 11. Revisión de materias primas en lotes fabricados..... | 72 |
| Tabla 12. Datos de desviaciones..... | 72 |
| Tabla 13. Resultados fuera de especificación..... | 73 |
| Tabla 14. Información sobre los reportes de quejas..... | 74 |
| Tabla 15. Información sobre las devoluciones de producto | 75 |
| Tabla 16. Datos del sistema de retiro de producto (Recall) | 76 |
| Tabla 17. Datos recopilados de temperatura | 77 |
| Tabla 18. Datos recopilados de humedad..... | 77 |
| Tabla 19. Datos de los atributos críticos de calidad..... | 78 |
| Tabla 20. Datos sobre el control de llenado | 78 |
| Tabla 21. Datos sobre el pH | 79 |

| | |
|---|----|
| Tabla 22. Datos sobre viscosidad..... | 80 |
| Tabla 23. Datos sobre la potencia..... | 80 |
| Tabla 24. Datos en relación con el rendimiento del proceso de la fabricación..... | 81 |
| Tabla 25. Datos en relación con el rendimiento del proceso de manufactura..... | 81 |
| Tabla 26. Datos en relación con el rendimiento del proceso de subdivisión..... | 82 |
| Tabla 27. Datos en relación con el rendimiento del proceso de embalaje..... | 82 |
| Tabla 28. Calificación de equipos relacionados con el proceso de fabricación del producto | 84 |
| Tabla 29. Validación de procesos..... | 85 |
| Tabla 30. Validación de métodos analíticos..... | 85 |
| Tabla 31. Revisión de muestras de retención de producto..... | 86 |
| Tabla 32. Registro de los lotes que sufrieron un rechazo, retrabajo o reproceso..... | 87 |
| Tabla 33. Datos relacionados con los estudios de estabilidad natural..... | 88 |
| Tabla 34. Registro de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas relacionadas con medicamentos (RAM)..... | 89 |
| Tabla 35. Conclusiones del informe de protocolo de RAP..... | 89 |
| Tabla 36. Presentación y codificación de los lotes revisados..... | 90 |
| Tabla 37. Atributos críticos de calidad relacionados al producto..... | 99 |

II. Figuras

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Sistema jerárquico de documentos..... | 37 |
| Figura 2. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de dispensado 1 en el periodo desde el 05/01/2019 al 19/12/2019. | 93 |
| Figura 3. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de almacenamiento de materia prima en el periodo desde el 18/12/2018 al 19/12/2019..... | 94 |
| Figura 4. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de llenado de semisólidos en el periodo desde el 18/12/2018 al 19/12/2019. | 95 |
| Figura 5. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de empaque en el periodo desde el 18/12/2018 al 19/12/2019. | 96 |
| Figura 6. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de manufactura 1 en el periodo desde el 18/12/2018 al 19/12/2019..... | 97 |
| Figura 7. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de manufactura 2 en el periodo desde el 18/12/2018 al 19/12/2019..... | 98 |
| Figura 8. Gráfico de la capacidad de proceso del control de llenado para los lotes desde 1012425 hasta el 5022425. | 101 |
| Figura 9. Gráfico de tendencias del control de llenado Xbarra-R para los lotes comprendidos a partir del 1012425 al 5022425..... | 104 |
| Figura 10. Gráfico del primer segmento del gráfico de las tendencias de control de llenado | 105 |
| Figura 11. Gráfico del segundo segmento del gráfico No.9 analizado | 106 |
| Figura 12. Gráfico de capacidad de proceso para los lotes desde 6022425 hasta el 18092425. | 107 |
| Figura 13. Gráfico de X-Barra del proceso de control de llenado para los lotes comprendidos desde el 6022425 hasta el 18092425. | 110 |
| Figura 14. Gráfico de valores de pH del contenedor 1 aplicando la gráfica I-MR en los lotes fabricados durante el periodo 2019. | 111 |
| Figura 15. Gráfico de valores de pH del contenedor 2 en los lotes fabricados durante el periodo 2019. | 112 |
| Figura 16. Gráfico de valores de pH del contenedor 3 en los lotes fabricados durante el periodo 2019. | 113 |

| | |
|--|-----|
| Figura 17. Gráfico comparativo de los valores de pH de los contenedores 1, 2, 3 en los lotes producidos durante el periodo 2019. | 114 |
| Figura 18. Gráfico de valores de viscosidad del contenedor 1 en los lotes producidos durante el periodo 2019. | 115 |
| Figura 19. Gráfico de valores de viscosidad del contenedor 2 en los lotes producidos durante el periodo 2019. | 116 |
| Figura 20. Gráfico de valores de viscosidad del contenedor 3 en los lotes producidos durante el periodo 2019. | 117 |
| Figura 21. Gráfico de capacidad de proceso de la potencia del principio activo 1 en los lotes producidos durante el periodo 2019. | 118 |
| Figura 22. Gráfico de capacidad de proceso de la potencia del principio activo 2 en los lotes producidos durante el periodo 2019. | 121 |
| Figura 23. Gráfico comparativo de rendimientos en los lotes producidos durante el periodo 2019. | 124 |

III. Dedicatoria y agradecimiento

Quiero dedicar esta tesis a mis padres, por todo su apoyo incondicional brindado durante todo el trayecto de mi carrera, por creer y velar siempre por mi bien; a mi mamá por creer siempre en mí y a mi papá por todos sus esfuerzos para brindarme los medios para cumplir esta meta, y por ayudarme a salir adelante sin tomar en cuenta las adversidades.

También quiero dedicarla a mi hermana, que ha sido una fuente de inspiración para mí, por sus consejos y apoyo brindado, sin ella difícilmente hoy estuviera donde estoy, y a todas las personas que una o de otra forma han aportado su esfuerzo en este trabajo.

A Dios, por permitirme llegar a donde estoy, porque a pesar de las adversidades nunca permitió que me rindiera y por darme a mis padres, que sin duda son irremplazables para mí.

Quiero agradecer primero a Dios por permitirme cumplir una de las metas que más he anhelado en mi vida, porque sin su ayuda nada de esto hubiese sido posible.

A mis amigos/colegas por todo lo que hemos compartido, ya sea buenos momentos y otros no tan buenos, que Dios los bendiga y les conceda muchos éxitos en su camino.

Quiero agradecer al Dr. Hugo Leandro, por su guía y su valiosa colaboración para realizar este trabajo de investigación.

A la Dra. Yajaira Quesada mi gratitud por brindarme su ayuda cuando la necesite.

Agradezco profundamente al Dr. Esteban Mejías y a la Ing. Martha Cardona, dueños de la industria farmacéutica y a todos los colaboradores, por toda la ayuda que me brindaron para realizar esta investigación en la industria farmacéutica.

Y de manera muy especial a mis padres por su apoyo incondicional, guía, consejos y sobre todo por estar a mi lado en todo momento, y nunca perder la fe en mí... ¡Gracias!

IV. Resumen

La Revisión Periódica de Producto (RAP) es una inspección de la calidad del producto, mediante un análisis histórico de un producto en el cual se toma como referencia todos los documentos regulatorios, criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos propios de cada empresa. En la actualidad, en Costa Rica, a causa de su legislación en el apartado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), no es exigida la RAP, por lo cual el proyecto se enfocó en realizar un *dossier* de RAP para un producto tópico que contiene dos principios activos para el periodo 2019 en un laboratorio farmacéutico costarricense.

El objetivo de la investigación es evaluar el desempeño del producto tópico mediante una revisión de todos los atributos de calidad y de proceso definidos para la detección de oportunidades de mejora, para esto se investigó acerca de la calidad y el sistema de gestión de calidad, que involucra temas como el cumplimiento de las BPM, aseguramiento de calidad y la herramienta de revisión periódica de producto.

La investigación es de carácter mixto, con un diseño exploratorio secuencial (DEXPLOS), se compuso de dos fases: la primera se trató de la recolección y análisis de datos cualitativos pertenecientes a guías internacionales como ICH, DIGEMID, FDA, EMA, NOM para elaborar la herramienta y la segunda se trató de la recolección y análisis de los datos cuantitativos de los documentos de gestión de calidad del laboratorio farmacéutico, donde se concluyó que la herramienta de RAP es efectiva, y el proceso se encuentra en estado de control parcial. Asimismo, se recomendó implementar acciones correctivas y la revisión a otros productos que se fabrican en la empresa farmacéutica.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

Hoy en día los mercados, especialmente los de medicamentos, presentan una gran competencia, lo que exige a la industria farmacéutica emplear el concepto y uso de la palabra “calidad” como parte esencial de sus procesos, la cual tiene la finalidad de garantizar excelencia de un bien o servicio que llega al consumidor, que con el tiempo ha sido mejor informado, por lo cual llega a ser más exigente en cuanto a las características deseadas en los productos que consume (Pérez, Luna, 2011).

Según Moreno (2012), hablar sobre calidad nunca ha sido sencillo, debido a que implica hacer las cosas bien, cumplir con las especificaciones, propiedades que le confieren características a un producto para cumplir con las expectativas del cliente, aunque muchos autores difieren en su visión del significado, siempre han tenido en común que la han relacionado con la salud y en particular con los medicamentos, presentado límites muy definidos convirtiéndola en una característica por defecto del producto. Por lo tanto, los sistemas de gestión de calidad se han vuelto una necesidad imperiosa de todas las empresas que quieren sobresalir en el ambiente comercial actual, siendo el sector farmacéutico uno de los más exigentes en esta materia, ya que de su desempeño depende la salud y el bienestar de los seres vivos que consumen sus productos.

Un sistema de gestión de calidad involucra tanto calidad ambiental como de la salud y seguridad en el trabajo. Las exigencias de la sociedad, las condiciones que imponen los socios comerciales y el enlace con los mercados, tanto nacionales como internacionales, hacen que las industrias de manufactura y servicios deban incorporar y cumplir con los estándares internacionales tanto en calidad del producto como en medio ambiente, salud y seguridad laboral. La problemática de las industrias no son una consecuencia de hechos aislados o casuales, sino de la forma en que se plantean y realizan las estructuras y procesos de la empresa, por lo cual es decisivo organizar los sistemas de gestión de calidad para reducir los riesgos, permitiendo conseguir los objetivos propuestos, reduciendo los costos y teniendo menos sucesos de reproceso (Medardo, 2012).

Según Martínez (2014), la industria farmacéutica, en la búsqueda de mejorar la calidad de sus productos, a lo largo del tiempo se ha esmerado no solo en asegurar que el producto cumpla con los requisitos de las normas, sino que su objetivo vital es que se alcance el efecto terapéutico, evitando la fabricación de productos no conformes mediante la verificación de procesos involucrados en la manufactura y aún más por encontrar posibles mejoras con la finalidad de optimizar continuamente el sistema de calidad.

De acuerdo con Mayurbhai, Shah, Maheshwari (2015), la revisión de la calidad del producto permite verificar retrospectivamente la conformidad con las BPM y el cumplimiento de los límites de especificaciones y los parámetros fuera de especificación para el producto farmacéutico. También determina los posibles defectos y las posibles acciones basadas en análisis de tendencias que se definirán para evitar posibles riesgos. A través de la implementación de lo establecido en RPACP, se puede minimizar los riesgos del producto farmacéutico, lo que es imprescindible para que las compañías farmacéuticas desarrollen sus productos consistentemente de la mejor calidad cada año.

En Costa Rica actualmente no se ha exigido la realización de la revisión periódica de producto, el Ministerio de Salud (MINSAL) y el Colegio de Farmacéuticos son los encargados de cumplir las normas, pero solo el MINSAL es quien se encarga de fiscalizar y se rige por el Reglamento Técnico Centroamericano sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica, y dado que en el año 1991 se emitió el primer decreto sobre BPM en el país para garantizar la integridad de los productos, con el tiempo estos requisitos han sido modificados y este reglamento ya no satisface las necesidades propuestas por la Organización Mundial de la Salud en su informe 32, no presentándose la misma situación en otros países de la región, como en el caso de México y Perú, que exigen la revisión periódica como requisito para importar productos debido a que se rigen con las últimas tendencias de la industria (Henríquez, J., 2017).

Ante la situación expuesta, se plantea la siguiente interrogante: ¿El laboratorio farmacéutico costarricense cumple con los requerimientos de calidad según la regulación internacional específicamente DIGEMID?

Objetivos

Objetivo general

Evaluar el desempeño de un producto tópico realizando una revisión de todos los atributos de calidad y de proceso definidos para la detección de oportunidades de mejora, en un laboratorio farmacéutico costarricense en el periodo 2019.

Objetivos específicos

Elaborar un procedimiento del proceso de revisión periódica que permita una construcción sistemática según el formato y diagrama previamente establecidos por el laboratorio.

Cotejar información de calidad, de procesos y registros en la aplicación del procedimiento de revisión periódica de acuerdo con los requerimientos regulatorios de nivel 4.

Realizar un informe global de la información cotejada en relación con la calidad, procesos y registros del producto tópico, que permita la generación de acciones preventivas correctivas.

Justificación

El presente trabajo es importante para la industria farmacéutica costarricense, ya que como mencionan Mayurbhai, Shah, Maheshwari (2015), la revisión periódica anual de calidad del producto (RPACP) es un procedimiento realizado anualmente para evaluar el estándar de calidad de cada medicamento con el fin de verificar la consistencia del proceso existente y verificar la idoneidad de las especificaciones actuales y resaltar las tendencias para determinar la necesidad de cambiar cualquier especificación de producto, procesos de fabricación o procedimientos de control.

Según Sanjeevaiah, Munaga (2017), la RAP permite minimizar los riesgos asociados a la producción y funciona como una herramienta de control para mejorar la calidad año con año; determinando la calidad y los defectos asociados al proceso de manufactura y permitiendo las mejoras en métodos analíticos y procesos de fabricación que abarcan tendencias de rendimientos, resultados analíticos, parámetros de fabricación de productos. La revisión anual de producto permite revisar la calidad de la materia prima, material de embalaje que se utiliza en el producto, verificando la idoneidad de las especificaciones actuales tanto de las materias primas como para el producto terminado.

De acuerdo con la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) - que es parte del Ministerio de Salud de Perú- en su manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (2018) posee un apartado de revisión anual de producto (RAP) donde menciona cuáles son los requisitos para elaborar un reporte de RAP que incluye datos como nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación, periodo de caducidad, entre otros como: materias primas y materiales de envase utilizados, atributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso, desviaciones (que incluyen reprocesos, retrabajos, retiros y su investigación respectiva), todos los cambios involucrados, vigilancia del programa de estabilidad, mantenimiento del estado validado, estado de calificación de equipo (por ejemplo: agua, gases comprimidos, aire acondicionado) y acuerdos técnicos actualizados.

Con base en lo anterior, si no se implementa el sistema de análisis de revisión anual de producto de acuerdo con la normativa internacional, específicamente DIGEMID (2018), para los productos farmacéuticos elaborados por el laboratorio farmacéutico costarricense, este reduciría

considerablemente sus oportunidades de crecer al no poder exportar sus productos al país deseado, así mismo con otros países que poseen requisitos similares.

Además, se limitaría el conocimiento que posee la empresa sobre sus productos farmacéuticos y procesos asociados, conllevando a que con menor regularidad se detecten problemas en los procesos, aumentando el gasto asociado y aportando un mejoramiento de calidad lento en comparación con la implementación de la RAP que aporta una visión generalizada del proceso de manufactura y asociados al producto deseado mediante elementos estadísticos para mostrar tendencias y proponer acciones correctivas-preventivas.

La industria farmacéutica debe cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), así como con las normas de la calidad para manufactura de productos seguros y eficaces que no pongan en riesgo la salud de la población, siendo que las BPM son un factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se prevé para los productos, tomando en cuenta las exigencias para su distribución y uso; por lo cual cabe mencionar que las BPM están orientadas principalmente a disminuir los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutico (Balmora, 2013).

De acuerdo con Martínez (2014), para un laboratorio de medicamentos para uso humano determina que la herramienta de calidad revisión anual de producto (RAP) posee principios, y que las expectativas de la RAP es que se pueda evaluar e interpretar toda la información recolectada disponible sobre los procesos de manufactura, medio ambiente etc., ya que la RAP representa una recopilación de la información para lograr los objetivos propuestos. Por ello en ningún momento se debe pretender que esta herramienta sea robusta con datos sin sentido, sino que debe agregar lo suficiente para demostrar la robustez, tanto en las evaluaciones como en la interpretación de datos.

En la actualidad la competitividad es un parámetro muy importante en muchos ámbitos, no siendo la industria farmacéutica la excepción, por lo cual se exige el concepto y uso de la calidad como una parte fundamental de sus procesos que garantiza excelencia de un bien o servicio que llega a posesión de un cliente cada vez más exigente, así entonces la industria ha debido apegarse a la legislación internacional y nacional para cumplir con los estándares, por lo cual el autor estableció un programa para RAP donde se planteó qué productos se iban a incluir y el periodo, mediante el uso de estadística se evaluaron las tendencias y se concluyó que la variable no está centrada en la media en la gráfica de la capacidad de proceso, mostrando que aunque no está fuera

de especificación, existe el riesgo de que se salga de los parámetros establecidos, por lo cual la variable no se está controlando de forma adecuada y el proceso necesita cambios para disminuir el riesgo asociado (Pérez, Valverde, 2011).

Por lo anteriormente mencionado se explica que la herramienta revisión anual de producto es un parámetro esencial y trascendente que no solo beneficia a la industria, a la cual ofrece un sistema de control para manufactura, sino que repercute en la salud de la población en general, aportando mejoras progresivas para obtener medicamentos seguros y efectivos de acuerdo con las exigencias actuales, con lo cual se espera que en el proceso, de acuerdo con lo mencionado por la *Food and Drug Administration* (FDA) (2015), proceda con el objetivo de proteger y promover la salud pública, pudiéndose presentarse a largo plazo como estrategia para mitigar la escasez de medicamentos, presentando un enfoque basado en el riesgo.

Por esta razón, la herramienta de elaboración propia ayudará al laboratorio farmacéutico costarricense no solo a cumplir con las BPM, sino también a determinar posibles problemas y mejoras en sus procesos de fabricación de productos.

Limitaciones y proyecciones

Limitaciones

- En Costa Rica no se evalúa la revisión anual de producto en las auditorías por parte de la agencia regulatoria (MINSA), por lo cual no se aplica, provocando que la información nacional sea escasa en dicho tema.
- A nivel nacional no existe una guía oficial / borrador para la elaboración de la revisión periódica anual de producto por parte del organismo regulador, por lo cual se trabaja con una recopilación de guías, intentando adaptar el fundamento teórico a la realidad nacional para cumplir con los requerimientos de las legislaciones internacionales sobre calidad para la exportación de productos.
- La información presentada internacionalmente sobre la revisión periódica anual de producto es escasa. Además, las diferentes guías internacionales respecto a la información sobre los requisitos para una revisión anual de producto son bastante ambiguas sobre los detalles por evaluar.
- La información por recopilar necesaria para aplicar la revisión periódica es muy extensa, por lo cual se requiere mucho tiempo para registrar toda la información en la métrica propuesta para su futura aplicación.

Proyecciones

Se pretende que con el presente trabajo se elabore una herramienta que aporte una ayuda al departamento de calidad de la empresa farmacéutica nacional para determinar si los controles de proceso, así como los procesos en sí, son suficientes y efectivos para el aseguramiento de la calidad.

Se desea que la información recolectada sobre los distintos aspectos de proceso de manufactura sea valiosa para la determinación de tendencias de procesos, con el fin de mejorar la calidad de los productos.

Se pretende que el departamento de Aseguramiento de calidad pueda determinar los puntos fuertes y débiles de los procesos de manufactura de los productos farmacéuticos elaborados, mediante gráficos y tablas, para la búsqueda de mejoras de la calidad.

Se desea que la presente revisión anual de producto cumpla con los requisitos planteados por las agencias regulatorias como DIGEMID para la exportación de productos farmacéuticos.

Se espera que la herramienta permita presentar de forma oportuna toda la información sobre calidad en los procesos para realizar un seguimiento anual sobre las mejoras planteadas y realizadas para contribuir a la mejora de los procesos de manufactura.

Antecedentes

Antecedentes internacionales

Pérez M. y Luna A. (2011) en su artículo llamado Implementación de la Revisión Anual de Producto (RAP) en la industria farmacéutica, utilizaron una metodología basada en elaborar una RAP, estableciendo un programa para determinar los productos a someter a análisis, asimismo realizaron una demostración estadística de las herramientas de evaluación y evaluaron las tendencias de calidad para establecer acciones correctivas y/o preventivas.

Respecto a los resultados, se muestra que los datos se encuentran distribuidos de acuerdo con la media de especificación con una capacidad de proceso mayor a 1.33. Como conclusión, los autores mencionan que el análisis estadístico muestra que la variable no se encuentra centrada alrededor de la media, lo que explica que la variable cumple, pero existe el riesgo de que pueda salirse de especificaciones. Además, los índices de capacidad de proceso, al ser menores a la unidad, indican que la variable no ha sido controlada de manera adecuada, por lo cual se han propuesto mejoras para controlar esta tendencia.

Martínez V. (2014), en su artículo titulado implementación de la revisión anual de producto con base en la NOM-059-SSA1-2013 para un laboratorio de medicamentos para uso humano, menciona que su objetivo es implementar una revisión anual de producto para dos productos en un laboratorio farmacéutico para uso humano, para lo cual se realiza el procedimiento, análisis de las tendencias con la información recopilada e informes para demostrar que se cuenta con un proceso de revisión anual de producto.

Respecto a resultados se obtuvieron los datos sobre los productos antimicótico y analgésico; presentándose que algunos lotes de producto han tenido problemas de valoración, tiempo de orden emitida, almacenamiento de orden surtida, así como control de cambios, concluyéndose que a pesar de todo, las pruebas cumplen al estar dentro de especificaciones, los tiempos de orden cumplen con los tiempos máximos y el proceso de fabricación no posee variaciones que impacten la calidad.

Por otra parte, Barria (2013), en su trabajo de tesis titulado Implementación de un sistema de revisión periódica de productos para formas farmacéuticas sólidas: Comprimidos, en laboratorios SAVAL S.A., tuvo como objetivo implementar una revisión anual de producto (RAP) para comprimidos, reuniendo la información generada anualmente, según los requerimientos de la normativa vigente.

En el trabajo se diseñó y aplicó procedimientos operativos estándar y protocolos de RAP, generando un informe con los resultados de cada uno de los controles realizados a cada producto en revisión, arrojando resultados mediante herramientas estadísticas de control de procesos como capacidad de proceso (Cp) y capacidad real (CpK), entre otras, encontrándose variaciones entre lotes en el producto A que requieren atención; concluyéndose que el proceso de fabricación del producto A se encuentra bajo control dados los atributos críticos dentro de especificaciones y no se requiere revalidar el proceso.

De acuerdo con lo mencionado por Patel KT, Chotai NP, (2012) en su artículo llamado “Documentation and Records: Harmonized GMP Requirements” cuya metodología se basó en una revisión bibliográfica, la documentación es vital cuando se trata de manufactura de un producto en el cual se cumple la regla “si no está escrito, nunca ocurrió”, ya que se cita que en el año 1972 en Devonport, Reino Unido, se llevó a cabo un incidente donde hubo al menos 5 muertes debido a un producto pensado para ser intravenoso cuyo lote no fue uniformemente estéril. Analizando el incidente se llegó a la conclusión de que fue una cadena de sucesos lo que comprometió el producto, y debido a lo anterior se crearon las validaciones y requerimientos de validación de equipo y las inspecciones legales mediante una autoridad regulatoria.

Con base en Haleem, R., Salem, M., Fatahallah F., Abdelfattah, L. (2015) en su artículo “Quality in the pharmaceutical industry-A literatura review”, cuya metodología fue una revisión bibliográfica, su trabajo se realizó mediante una revisión de 102 publicaciones, de las cuales 56 eran de calidad farmacéutica, donde se trabajó con las pautas de la OMS, FDA, UE y las ICH; otorgando mucha información que explica sobre las pautas y prácticas generales, pero la literatura carece de suficientes datos en la sección donde se describe la aplicación y se concluye que en la literatura se debe especificar más el área de aplicación y su importancia.

Lawrence, Akseli, Allen, Bizjak, Boam, Caulk, Doleski, Famulare, Fisher, Furness, Hasselbalch, Havel, Hoag, Iser, Johnson, Ju, Katz, Lacana, Lee, Lostritto, McNally, Mehul Mehta, Ganapathy Mohan, Nasr, Nosal, Oates, O'Connor, Polli, Raju, Ramanadham, Randazzo, Susan Rosencrance, Schwendeman, Selen, Seo, Shah, Sood, Thien, Tong, Trout, Tyner, Vaithiyalingam, VanTrieste, Walsh, Wesdyk, Woodcock, Wu, Wu, Yu y Zezza (2016), presentan “Advancing Product Quality: a Summary of the Second FDA/PQRI Conference”.

El propósito de esa conferencia fue reunir a reguladores, investigadores, profesionales de la industria para desarrollar mejoras en la calidad farmacéutica a nivel mundial, consistiendo la conferencia en una sesión plenaria y 20 sesiones separadas donde se discutió sobre temas como iniciativas reguladoras emergentes, presentación regulatoria, evaluación e inspección, desarrollo de productos y procesos, fabricación, gestión de riesgos y garantía de la calidad.

Se indicó que siempre hay retos cuando se trate de calidad de producto, siendo la calidad y la fiabilidad de la cadena de suministro un gran desafío ya que la calidad no se evalúa con pruebas aisladas sino como un conjunto; a pesar de que la calidad tiene naturaleza integral puede necesitar diseñar soluciones por segmento industrial para no aumentar el riesgo de interrupción del suministro en ciertos segmentos de la industria.

De acuerdo con Ram, Jyothi, JS, Babu, Nanda, Chakrapani (2018) en su artículo “A short communication on preparation and application of annual product quality review in biopharmaceutical industries”, durante un año las industrias farmacéuticas producen muchos medicamentos y el método de producción debe cumplir para abarcar los requisitos de seguridad del paciente y en general la revisión anual de la calidad del producto (APQR) debe elaborarse de acuerdo con las BPM de los entes regulatorios.

Lo anterior hace que la manufactura se realice de forma controlada, proporcionando seguridad, rendimiento y requisitos de cumplimiento. En sí el artículo propone lo mismo que otros autores, que la calidad viene implícita durante el proceso de manufactura, por lo cual un resumen estructural y exhaustivo de un producto es necesario (APQR), ya que proporciona información, consistencia y robustez al proceso; así mismo, es importante para mejorar y llenar los vacíos en el sistema de manufactura para el cumplimiento, llegando a la conclusión de que APQR es un

documento útil para analizar el estado en general de un producto en relación con las BPM durante las inspecciones reguladoras, además debe estar aprobado por el responsable de control de calidad (C.C.).

Según lo mencionado por Montes de Oca, N., Villoch, A., Pérez, E., Roque, E., De la Noval, N., Pérez, A., González, I., Hidalgo, L.(2010) en su artículo “Sistema informático para el aseguramiento de la calidad de los productos fabricados en el CENSA”, elaboraron un sistema informático para el aseguramiento de la calidad de los productos elaborados, donde el desarrollo del *software* se ejecutó siguiendo etapas y fases de la metodología general para el desarrollo de prototipos de sistemas informáticos propuesta por Laudon. El programa cuenta con una estructura de base de datos donde se encuentra lo siguiente: Generalidades, organización y personal, instalación y equipos, documentación, evaluación de proveedores, producción, auditoría, revisión anual de productos, entre otros.

Además, Montes de Oca, N. *et al.* (2010) proporcionan un desarrollo sobre revisión anual de productos (RAP) mencionando que recientemente es un aspecto que forma parte de los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), que se realiza con el fin de efectuar un análisis histórico de calidad, tomando como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en diferentes campos como el químico y el farmacéutico, tanto nacional como internacional, así como lineamientos internos de la empresa.

Con lo anterior se busca un análisis de tendencia de calidad de los productos y procesos, permitiendo conocer el cumplimiento de los requerimientos de calidad para determinar la necesidad de cambios que pueden ser de especificaciones, controles o procesos de producción.

Tomando en cuenta lo anterior, el sistema toma en cuenta elementos que son imprescindibles para una RAP, como lo son: control de las producciones (permite realizar un análisis de controles de procesos), controles de producto final, estabilidad, no conformidades, productos no conformes, devueltos o retirados y los rendimientos; por otro lado, las quejas y reclamaciones son un componente que registra los resultados de la investigación y el seguimiento de todas las medidas y decisiones adoptadas. Por último, la validación y calificación en la que se centran todos los aspectos críticos que demuestran que las operaciones involucradas en el proceso de fabricación de un lote se encuentran controladas; el sistema en sí permite un estudio amplio de las causas problemas, errores, defectos y las acciones correctivas. (Montes de Oca, N. *et al.*, 2010).

Sanjeevaiah y Munaga (2017) en su artículo “Annual product quality review: Guidance for industry by regulatory perspective” mencionan que la revisión anual de producto (RAP) es una herramienta que se utiliza para evaluar y que se prepara de acuerdo con los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura de diferentes autoridades reguladoras, principalmente las de Estados Unidos (U.S.A.) y Europa que pueden variar un poco unas de otras respecto a requisitos, aunque las RAP no solo son requeridas por las GMP, sino que se utilizan para realizar mejoras importantes de la calidad para la fabricación de los productos. El informe generado está diseñado para disminuir los riesgos de producción, siendo aceptado universalmente por la industria, concluyendo que los requisitos para las RAP en Europa son más estrictos con respecto a U.S.A., ya que las reglamentaciones europeas tienen más requisitos, por lo cual no se sabe qué esperar de la autoridad regulatoria.

Antecedentes nacionales

En Costa Rica se ha presentado una investigación en la Universidad de Costa Rica dirigida por Henríquez J., en el año 2017, titulada Implementación de un sistema de revisión anual de producto para formas farmacéuticas sólidas en Laboratorios Lisan S.A, cuyo objetivo fue aplicar los elementos estadísticos para visualizar mejor los datos y evaluar tendencias.

Respecto a la metodología, el autor realizó una revisión bibliográfica y del sistema de gestión de calidad de las normativas vigentes para la elaboración de un procedimiento y eventual reporte de RAP, centrándose en la línea de producción de sólidos, obteniendo resultados de diferentes aspectos de producción como rendimiento de granulado, tableteo, por otra parte se calcularon C_p y C_{pK} , concluyéndose que la RAP generó un reporte modelo para otros productos sólidos, además logro manifestar tendencias de las diferentes etapas de producción, generando mayor conocimiento del producto, visualizando la tendencia de proceso para proponer acciones correctivas y preventivas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Farmacia

De acuerdo con el Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica (COLFAR), citado por el Ministerio de Salud de Costa Rica (2010), la farmacia se define como una ciencia de la salud, interdisciplinaria y aplicada, cuyo fin es contribuir a mantener o mejorar el nivel de calidad de vida de la población por medio de la utilización de medicamentos y su interacción con los organismos vivientes. Asimismo, el COLFAR indica que, al menos en Costa Rica, los profesionales en Farmacia pueden ejercer en diferentes áreas, entre las que se destacan: regulación y política, comercialización y promoción, farmacia de comunidad, farmacia hospitalaria, educación farmacéutica y farmacia industrial.

Farmacia industrial

De acuerdo con el 30th Congreso Anual Europeo de Farmacia (2019), la farmacia industrial es una disciplina que incluye la fabricación, desarrollo, comercialización y distribución de productos farmacéuticos, incluido el aseguramiento de la calidad de estas actividades; esta amplia área de investigación se relaciona con diferentes funciones en la industria farmacéutica y con áreas de contacto con Ingeniería y Economía.

De acuerdo con Ajun (2013), la industria farmacéutica es un sector dedicado a la investigación y preparación de productos químicos medicinales para la prevención o tratamiento de enfermedades. En este sector algunas industrias pueden enfocarse en elaborar productos químicos farmacéuticos a granel (producción primaria), mientras que otras lo preparan para su uso médico a través de métodos conocidos como producción secundaria, siendo estos altamente automatizados y especializados, los cuales permiten que se fabriquen medicamentos dosificados en diversas presentaciones de acuerdo con los requerimientos.

Generalidades de la industria farmacéutica

La industria farmacéutica es uno de los sectores empresariales más beneficiosos y respetados del mundo, siendo que a nivel mundial el valor de las ventas de fármacos alcanzó los 634.000 millones de euros para el 2010, donde su principal impulso es la extensión de patentes debido a los altos costos de investigación y desarrollo relacionados a los fármacos. Las principales

compañías, tales como Pfizer, Merck, Bayer y Novartis son multinacionales que poseen diversas representaciones a nivel mundial, y se han caracterizado por un alto ritmo de innovación, variedad en sus productos y el gran tamaño de las compañías que integran (Ajun, 2013).

El sector farmacéutico es un sector industrial que posee un riesgo muy alto, con una actividad de elevado valor estratégico debido a sus aportes a la salud, por lo que este sector otorga mucha importancia a la protección de la innovación. Pero en la actualidad la evolución del mercado farmacéutico a nivel mundial ha favorecido a la competencia, especialmente al sector de expansión, los cuales son medicamentos biosimilares, favoreciéndose la tendencia que la primera empresa en comercializar un medicamento biosimilar adquiere una cuota muy elevada del mercado (Laguna, 2019).

La industria farmacéutica actualmente se encuentra clasificada en dos tipos de mercados: El primero es reconocido como patente vigente, el cual se caracteriza por empresas que poseen patentes comerciales de productos novedosos -o también llamados originales- para atender enfermedades y padecimientos humanos y de carácter veterinario. Por consiguiente, el segundo mercado es un sector que se ha generado de forma reciente y es los de genéricos o biosimilares, el cual inicia al expirar la patente de un medicamento y da comienzo a la competencia. Por ello en la actualidad, debido al nuevo modelo de propiedad, se ha favorecido las operaciones de fusiones y adquisiciones (Ríos, Contreras, 2019).

Desde hace mucho tiempo la industria farmacéutica busca el desarrollo en sus estructuras internas desde el enfoque estratégico, gerencial y operativo, con el fin de satisfacer las necesidades, atender intereses y dar respuesta a las preguntas que surjan de su interior, cuestiones como la consciencia, identificación, satisfacción, han sido los enfoques a acontecer en la industria actual.

Según diferentes opiniones de autores como Becerra, los procesos complejos que se desarrollan en las organizaciones modernas proporcionan incertidumbre, inestabilidad e incapacidad de lograr certeza, por lo que el conocimiento presenta un reto y cada organización tiene que construir la dirección del cambio dentro de su estructura, lo que implica que se incorpora a la vida diaria la idea de autosuperación continua (Ramiro, Buitrago, 2018).

Farmacia Industrial en Costa Rica

En Costa Rica operan un total de 77 industrias farmacéuticas, la mayoría (54%) se encuentran ubicadas en la provincia de San José. En cuanto a la industria de medicamentos, en el país se ubican dos tipos de industrias farmacéuticas, la primera es la de cosméticos, que se enfoca en la mejora de la imagen y estética del cuerpo humano, y la de medicamentos humanos, que son los encargados de la fabricación de productos que prevengan o controlen problemas prioritarios de salud pública. (Sánchez, Gutiérrez, Calderón y Duran, 2019).

De acuerdo con Petrecolla (2011), las industrias en Costa Rica se centran en la producción de medicamentos de tipo genérico y a comercializar medicamentos importados de firmas internacionales a través de droguerías o distribuidoras vinculadas.

La situación en Costa Rica respecto al mercado de medicamentos es controversial, debido a que el sector farmacéutico presenta una relación vertical entre los distintos actores de la industria. El poder de negociación y acceso a la información es descendente entre la cadena de valor, pero otorgando solo a unos pocos, negocios especiales que afectan el mercado.

Los laboratorios son los que poseen más información sobre las características de los fármacos que producen, pero en ocasiones ocultan posibilidades de sustitución de medicamentos para concentrar el poder monopólico en el submercado de dicho medicamento. Costa Rica es un país con un ingreso per cápita alto en comparación con el resto de Centroamérica, pero así mismo paga un precio mayor por los medicamentos (Porrás, Jara, 2015).

En el mercado privado de medicamentos la oferta determina la demanda debido a que el consumidor carece de toda la información relevante para realizar un análisis costo-beneficio que le permita comparar los distintos fármacos, dependientes de un médico y donde el farmacéutico no posee el apoyo para realizar cambios a medicamentos de menor precio. (Porrás, Jara, 2015).

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

De acuerdo con Gouveia, Rijo, Goncalo, Reis (2015):

Las buenas prácticas de manufactura son una compilación de varias directrices, documentos de orientación, directivas emitidas y elaboradas por organizaciones e instituciones internacionales, en colaboración con la industria farmacéutica y varias

autoridades reguladoras nacionales en diferentes regiones y países, con el fin de garantizar los más altos estándares de eficacia, calidad y seguridad en cualquier proceso que implique la fabricación de productos para la salud; las BPM son pautas que rigen la producción, distribución y suministro de medicaciones, siendo una condición necesaria para la autorización de comercialización. (p.1).

Históricamente las BPM surgieron como respuesta a hechos graves relacionados con la falta de inocuidad, pureza y eficacia de alimentos y medicamentos; remontándose al año 1906 en Estados Unidos cuando se creó la *Federal Food and Drugs* (FDA). En el año 1938 se dio a conocer el Acta sobre alimentos, drogas y cosméticos, presentando el concepto de inocuidad, pero un hecho en particular marcó la pauta, sucedió en 1962 al conocerse los efectos secundarios de un medicamento, lo que motivó la creación de la guía de buenas prácticas de manufactura. A través del tiempo esta guía ha sufrido modificaciones y revisiones hasta llegar a la zona que es hoy.

En la actualidad muchos países han legislado para que las compañías farmacéuticas, así como de dispositivos médicos, crearan sus propias reglas de BPM en cuanto a su legislación. No obstante, los conceptos básicos de las BPM tienen como objetivo mejorar la vida del paciente y producir medicamentos, dispositivos o productos farmacéuticos activos de buena calidad. Estas pautas se comenzaron a formalizar en la década de 1960 y actualmente se aplican en más de 100 países desde Afganistán hasta Zimbabwe (Chaudhari, Yadav, Verma, Singh, 2014).

La aplicación de las BPM debe abarcar, como mínimo, personal, procesos, áreas de producción, instalaciones y servicios a estas, maquinaria, equipo, almacenaje, transporte, limpieza, higiene y la desinfección. Los procedimientos operativos estándar (SOP) complementan a las BPM, el objetivo de los SOP es estandarizar las operaciones para garantizar la obtención de productos constantes a través del tiempo, siendo una herramienta para administrar el proceso productivo de la empresa, regulando las actividades de una empresa en sus diferentes etapas de proceso y aspectos organizacionales del abastecimiento de materias primas, despacho y venta de producto terminado (Araya, 2012).

De acuerdo con Patel y Chotai (2011), en todo el mundo existen diferentes declaraciones y directrices regulatorias oficiales por cumplir, tanto nacionales como internacionales, de buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos, también llamados medicinales o medicamentos. De conformidad con la región donde se comercialice se va a contar con diferentes

características en las directrices, es decir, en el caso de países como Estados Unidos, Corea y Japón se denotan como regulaciones, mientras que en Europa se conocen como directrices, en Inglaterra como guías, en Australia como códigos o en muchos países del sudeste asiático como código de la OMS. Entre todos ellos se han destacar como los de mayor influencia y referencia los siguientes:

- a. Buenas Prácticas de Manufactura para producto terminado de los Estados Unidos. (cGMPs EE.UU.).
- b. Guía de buenas prácticas de fabricación de medicamentos de la Unión Europea (Guía de GMP de la CE).
- c. Guía de buenas prácticas de fabricación de la ICH Q7 para ingredientes activos.
- d. Buenas prácticas de fabricación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Limpieza

Las instalaciones y equipos deben mantenerse bajo un sistema adecuado de limpieza y desinfección, para este fin se deben practicar métodos de limpieza y desinfección, ya sea individuales o en conjunto. Por lo anterior se debe contar con un programa de mantenimiento, limpieza y desinfección para conservarse en buen estado. Los procedimientos y registros deben demostrar el cumplimiento del mantenimiento y la limpieza de las instalaciones; asimismo debe establecerse una rotación del uso de agentes de desinfección cuya eficacia este demostrada y aprobada por el departamento de control de calidad y aseguramiento de calidad. (DIGEMID, 2018).

Los procedimientos de limpieza y desinfección de las instalaciones según DIGEMID, 2018 deben contar con al menos: una descripción de los métodos de limpieza, desinfección, equipos, utensilios y materiales utilizados, responsabilidades del personal, descripción de los niveles de limpieza y desinfección establecidos, frecuencia, preparación de los agentes de limpieza y desinfección, manejo de los desechos derivados, listado de revisión de los puntos críticos y el formato de registro. (DIGEMID, 2018).

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) Costa Rica

En Costa Rica las buenas prácticas de manufactura se rigen actualmente por el Reglamento técnico sobre buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica, productos farmacéuticos y medicamentos de uso humano N° 35994-S, el cual fue aprobado en el año 2010 debido a que el decreto N° 21085-S publicado en el año 1991, conocido como el Reglamento de buenas prácticas de manufactura para la fabricación y la inspección en la industria farmacéutica,

con el paso del tiempo y la modificación de los requisitos había quedado desactualizado en relación con las necesidades establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe 32 (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2010).

En la actualidad el Reglamento de buenas prácticas de manufactura N° 35994-S establece los principios y directrices de las BPM que están destinadas a regular todos los procedimientos involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de estos. En dicho reglamento se establecen una serie de pautas y responsabilidades asociadas a cada puesto, además de los requisitos que deben cumplir las industrias para operar de forma eficiente, segura y de calidad, que van desde la fabricación de la planta farmacéutica, control de las áreas y departamentos, procesos hasta las condiciones de equipos. (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2010).

Buenas Prácticas de Manufactura de acuerdo con DIGEMID

La legislación de Perú es similar a la de Costa Rica en el sentido a que el ministerio de salud es competente en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos. Además, el sector salud está conformado por el ministerio de salud que es el órgano rector, entidades adscritas a él, instituciones públicas y privadas a nivel nacional, regional, local y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias. De acuerdo con reglamentos, se contempla que los laboratorios de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios deben acogerse a las exigencias establecidas en las Buenas Prácticas de Manufactura y normas complementarias vigentes.

Calidad en la industria farmacéutica

En la actualidad todos los organismos reguladores le han dado importancia a la calidad de los productos farmacéuticos, definiendo la calidad como la satisfacción del cliente en términos de servicio, producto y proceso. Por lo tanto, muchas de las actividades relacionadas con la calidad reflejan la necesidad de las empresas por destacarse en la competencia global; debido a que los clientes exigen la perfección en calidad, confiabilidad, bajo costo y desempeño oportuno de los productos que consumen. La satisfacción del cliente se puede alcanzar mediante dos caminos: las características del producto y la falta de deficiencias en los productos. Ciertas características como rendimiento, confiabilidad, robustez -entre otras- deben integrarse en el producto y estar libres de deficiencias; por lo tanto, se dice que la calidad, productividad, costo, tiempo de ciclo y valor son

términos que se encuentran interrelacionados (Sangshetti, Deshpande, Zaheer, Shinde, y Arote (2017).

La calidad puede definirse de acuerdo con la norma ISO 8402: como “conjunto de propiedades y características de un producto o servicio que le confíen su aptitud para satisfacer una necesidades expresadas o implícitas”, por lo tanto, se confirma que la calidad no es un resultado de la casualidad, sino que es la consecuencia de un esfuerzo planificado que inicia desde el diseño del producto, pasa por la producción de este y finaliza con la satisfacción del cliente. Pero se debe ser cauteloso, pues la calidad no es de carácter estático sino dinámico, es decir, debe mantenerse en movimiento continuo y actualizarla en función de los requerimientos de los clientes (Tabuena, 2014).

Las actividades relacionadas con la calidad deben tratar de detectar los problemas de calidad con suficiente tiempo de antelación como para permitir que se lleven a cabo acciones que no requieran un compromiso en el costo, cronograma o en la calidad. El enfoque de estas acciones debe estar en la precaución más que en la corrección de los problemas de calidad, debido a que la calidad puede ser herramienta que potencie los resultados de otros parámetros (Sangshetti *et al.*, 2017).

De acuerdo con DIGEMID, 2018 los atributos críticos de calidad pueden definirse como propiedades o características físicas, químicas, microbiológicas o biológicas que necesitan ser controladas ya sea directa o indirectamente para asegurar la calidad de un producto.

Sistema de gestión de calidad en la industria farmacéutica

La gestión de calidad, según Pandey y Anju (2018), se define como el aspecto de la función de gestión que determina e implementa la política de calidad, es decir, la intención general y la dirección de una organización en relación con la calidad, de acuerdo con lo expresado y autorizado formalmente por la alta gerencia. Los elementos básicos de la gestión de calidad son:

- a. Una infraestructura adecuada o sistema de calidad, que abarque la estructura organizativa, los procesos y los recursos.

- b. Acciones sistemáticas necesarias para asegurar que un producto satisfaga los requisitos dados de calidad, denominándose a la totalidad de estas acciones como aseguramiento de la calidad.

Un sistema de gestión de calidad generalmente consta de cuatro facetas.

- a. Planificación de la calidad: proceso de traducir la política de calidad en procesos, procedimientos e instrucciones para lograr objetivos y requisitos medibles.
- b. Aseguramiento de la calidad: actividades planificadas y metódicas llevadas a cabo como parte de un sistema de calidad para proporcionar confianza en que se satisfacen los requisitos del proceso, producto o servicio para la calidad.
- c. Control de calidad: acto de monitorear, evaluar y corregir un proceso, producto o servicio para garantizar que se cumplan los requisitos de calidad.
- d. Mejora de la calidad: proceso de analizar el desempeño y tomar medidas metódicas y sistémicas para mejorarlo.

Aseguramiento de la calidad

El aseguramiento de calidad es un aspecto crucial en todos los campos de la industria, relacionándose con el campo de la ingeniería, productos farmacéuticos, alimentos, bebidas entre otros. En la actualidad cuando se habla de algún campo de la industria es imprescindible hablar de calidad, por esta razón se dice que el control de calidad es un aspecto vital dado que todos los productos manufacturados deben cumplir con ciertos criterios de calidad para que sean eficaces y seguros para los consumidores.

Un producto farmacéutico que no cumpla con los criterios de seguridad no recibirá la aprobación de comercialización, dado que los medicamentos hoy en día se han convertido en una necesidad esencial en nuestras vidas, por lo cual la calidad de los productos se espera que se encuentre con un estándar muy alto para garantizar que no se produzcan perjuicios en los consumidores, dado que tener altos estándares es necesario, pero mantener la calidad es aún más importante para garantizar la salud de la población (Cruz, Cruz, 2015).

El aseguramiento de la calidad es un proceso que se realiza para validar y garantizar que los productos que se lleguen a liberar en la industria sean seguros y cumplan con los requisitos en todos los aspectos, desde la materia prima hasta el producto empaquetado y terminado. El

aseguramiento de calidad debe ser independiente de cualquier estrés financiero, es decir, evitando causar estrés a un departamento en particular, ya que podría ser contraproducente en la calidad del producto y en las ganancias de la empresa; por lo tanto, el departamento de control de calidad debe contar con suficiente personal para cumplir con el cronograma de validaciones y evitar retrasos en el lanzamiento de productos.

Por lo anterior se resalta la necesidad de las industrias de contar con un departamento de control de calidad, debido a que cada industria tiene políticas y procedimientos como pautas por seguir. Por lo tanto, se debe asegurar que se respeten las pautas y especificaciones en cada producto manufacturado en la industria, debido a que cualquier desviación podría afectar gravemente al producto, y si no se cuenta con un estándar adecuado esto puede conducir a la retirada de producto o al cese de la producción de forma abrupta (Cruz, Cruz, 2015).

Capacitación

De acuerdo con Durivage (2016), las buenas prácticas de manufactura (BPM) requieren de un personal que cuente con educación, capacitación y la experiencia necesaria para llevar a cabo sus responsabilidades asignadas, una capacitación inadecuada puede conllevar a que una agencia reguladora como FDA declare que el producto está adulterado de acuerdo con la ley de medicamentos y cosméticos (FDCA), que potencialmente evita que el producto sea vendido o comercializado, por lo que es importante contar con capacitaciones en las tareas de trabajo y en las BPM.

La tarea de definir la capacitación necesaria para un puesto en específico es responsabilidad de los gerentes, en una lista de documentos requeridos y cursos de capacitación. Existen capacitaciones que deben realizarse periódicamente, como en el caso de las prácticas asépticas, plan de estudios, entre otras. El plan de estudios es un documento que indica las capacitaciones necesarias para llevar a cabo una tarea específica, por lo que la capacitación se realiza y documenta con anterioridad a la realización de la tarea asignada (Durivage, 2016).

La capacitación es un ejercicio que debe considerarse parte del diario vivir en la industria farmacéutica y no solo cuando se contrate personal. La capacitación relacionada con las tareas de trabajo es necesaria cuando se revisan los procedimientos, registros de lotes o métodos de prueba o cuando una tarea no se ha realizado recientemente; de manera similar, cuando en el área de trabajo

un empleado cambia de funciones dentro de la organización, su educación, experiencia y capacitación se reevalúan para determinar qué temas deben abordarse para la realización de la nueva tarea (Durivage, 2016).

Las capacitaciones en BPM pueden incluir temas como tendencias recurrentes en la industria, nuevas regulaciones de BPM, resumen de las desviaciones y observaciones de auditoría interna del último año o revisión de las regulaciones BPM que impactan en la organización, de acuerdo con la FDA el personal de la unidad de calidad debe tener cierta comprensión de los temas científicos y técnicos, el conocimiento del producto y del proceso, así como la capacidad de evaluar el riesgo; siendo esto para cumplir con la tarea de aprobar o rechazar un producto, por lo cual el personal debe estar capacitado. Las regulaciones europeas de BPM indican que la capacitación no aplica solo al personal, sino también a los visitantes que no estén capacitados para ingresar a las áreas de producción o control de calidad (Durivage, 2016).

Inspección

El proceso de inspección de las instalaciones farmacéuticas es una actividad que se espera que ayude al cumplimiento por parte de la industria con las pautas reconocidas internacionalmente que sirven de respaldo a las buenas prácticas de manufactura (BPM) (Garg, Hasan, Scahill y Badar, 2012). La autoinspección es uno de los factores clave en la industria farmacéutica, ya que permite identificar tanto el incumplimiento conocido como el desconocido del proceso, procedimiento, equipos, condiciones de almacenamiento, servicios públicos, entre otros, y se regulariza según el procedimiento operativo estándar o los requisitos regulatorios. Esta inspección se lleva a cabo una vez al año, o se puede variar su frecuencia en función de las observaciones y su control en trimestral o mensual, por supuesto debe llevarse a cabo por expertos en la materia respectiva (Venkatesh y Puranik, 2018).

De acuerdo con Garg, *et al.* (2012) existen muchos tipos de auditorías e inspecciones, ya sean rutinarias o formales, concisas o abreviadas, seguimiento, inspecciones especiales y revisiones del sistema de calidad; y así mismo diversos roles de las personas dentro de las agencias reguladoras y la industria farmacéutica. Los enfoques de las inspecciones pueden estar dirigidos al proceso, producto o el sistema e incluso a todos ellos. En los países de altos ingresos la evaluación

de las BPM está bien determinada con la existencia de protocolos establecidos para abordar las inspecciones, por lo tanto, la inspección se ha convertido en una práctica normal y las auditorías se aceptan como rutina y como un aspecto importante del proceso relacionado con la cadena de suministro, ya se exige una verificación de BPM para cumplir con los requisitos de inspección de los mercados de exportación.

Auditorías

La auditoría, según Kumar, Tanwar, Arora (2013) es una función crítica dentro de una empresa farmacéutica debido a que proporciona información a la gerencia sobre la eficacia con la que la empresa controla la calidad, tanto de procesos como de productos. La auditoría se puede definir generalmente como una evaluación realizada a una persona, organización, sistema, proceso, empresa, proyecto o producto.

Las auditorías son herramientas para evaluar el cumplimiento de los objetivos establecidos en el sistema de calidad, por lo que conduce al programa de mejora continua mediante la información que aporta a la gerencia. Se realizan para determinar la validez y confiabilidad de la información, así como para proporcionar una evaluación del control interno de un sistema. La organización internacional para la estandarización (ISO) define las auditorías como “un proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencia de auditoría y evaluarlas objetivamente para determinar el grado en que se cumplen los criterios de verificación”. Los resultados de la auditoría y las acciones correctivas derivadas aseguran a todas las partes involucradas que el proceso o lo auditable funciona de acuerdo con las reglas establecidas. (Agarwall y Mishra (2018),

Por otra parte, según Agarwall y Mishra (2018), las organizaciones internacionales como la federación de alimentos y medicamentos (FDA) e ISO consideran que la auditoría de cumplimiento y del desempeño es esencial, debido a que en auditoría farmacéutica incluye la redacción y revisión de las políticas de validación, directrices y procedimientos operativos estándar (SOP) desde la calificación del proyecto hasta las fases de evaluación del desempeño, siendo que si se logra implementar de forma correcta puede ser una herramienta importante en la búsqueda de mejoras.

Quejas y reclamos

El manejo de las quejas en relación con la calidad de los productos es un asunto serio en las industrias farmacéuticas, las cuales deben tomarse como atributos positivos y deben ser bienvenidas, ya que permiten la búsqueda de la mejora continua de los productos, por lo que su manejo ante cualquier queja no debe ser considerado como una justificación para buscar responsables para asumir la culpa, sino como una oportunidad para corregir y garantizar un mejor servicio. Cuando se tramita una queja esta otorga una visión de la empresa, siendo en el sector de la salud un tema importante debido a que el destino final es mejorar la salud de la población (Devliyal, H., 2014).

Es esperado que un pequeño sector de la población que utiliza el producto reporte una queja, y otros no lo reporten, aunque lo comenten entre conocidos. El departamento de reclamos de calidad en las compañías farmacéuticas obtiene información adicional sobre las deficiencias de sus productos y trabaja para solventarlas, por lo cual el sistema de gestión de quejas debe ser honesto y justificado, garantizando la confidencialidad con la promesa de implementar una acción en consecuencia y una respuesta oportuna al demandante (Devliyal, H., 2014).

Documentación

Según la OMS (2010), la documentación es parte esencial del sistema de gestión de calidad. El laboratorio debe establecer y mantener los procedimientos para controlar y revisar todos los documentos generados, tanto los internos como los que provienen del exterior, que forman parte de la documentación de calidad.

Por otro lado, autores como Patel, *et al.* (2011) mencionan que la documentación en sí es la clave para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y garantiza la trazabilidad de todas las actividades en desarrollo, fabricación y prueba; por otra parte, la documentación proporciona una ruta para que los auditores evalúen la calidad en general de todas las operaciones llevadas a cabo dentro de la empresa y el producto final. Además, mencionan que la documentación como tal constituye una parte esencial del sistema de garantía de la calidad, debido a que los procedimientos escritos de forma clara evitan errores que pueden resultar de la comunicación oral, y también una documentación clara permite rastrear las actividades realizadas. Asimismo, mencionan que la documentación debe cumplir con una serie de requisitos generales, los cuales son:

- a. Los documentos oficiales deben ser diseñados, preparados, revisados y distribuidos con cuidado.
- b. Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas competentes y autoridades correspondientes.
- c. Los documentos deben poseer contenidos inequívocos; es decir, el título, la naturaleza y el propósito deben estar claramente definidos; los documentos como tal deben presentarse de forma ordenada, siendo fáciles de verificar, legibles y claros.
- d. La documentación debe revisarse periódicamente y mantenerse actualizada, por tanto, cuando se revisa un documento los sistemas deben funcionar correctamente para evitar el uso de versiones desactualizadas; por lo cual debe pretender que la documentación vigente sea la única disponible.
- e. Los documentos no deben estar escritos a mano, sin embargo, cuando se requiere el ingreso de datos, estos pueden realizarse a mano siempre y cuando la letra sea clara y legible usando un medio indeleble, es decir no se permite ingresar datos utilizando lápiz, en el documento, que como tal debe proporcionar el espacio para ingresar dichos datos.
- f. Cualquier corrección realizada a un documento o registro deberá ser firmada, rubricada y fechada; siendo que la corrección debe permitir la lectura de la información original; si esto no fuera así entonces se deberá ingresar el motivo de la corrección.
- g. Todas las actividades relacionadas con la realización de estudios preclínicos, ensayos clínicos, fabricación y control de productos deben contar con un registro, denotando el momento que se toma cada acción, para que las actividades puedan ser rastreables.
- h. El almacenamiento de registros críticos debe realizarse en un lugar seguro, con acceso limitado a personas autorizadas; además dicha instalación debe garantizar una protección adecuada contra pérdidas, destrucción o falsificación, y contra daños causados por incendios, agua, etc.
- i. Los registros que son críticos para el cumplimiento normativo o para apoyar actividades comerciales esenciales deben duplicarse en papel o electrónicamente; almacenándose en un lugar separado y seguro, en un edificio separado de los originales.
- j. La fecha en los documentos puede registrarse por medios electromagnéticos o fotográficos, pero los procedimientos detallados relacionados con cualquier sistema adoptado deben estar disponibles. Si el manejo de la documentación se realiza mediante métodos de

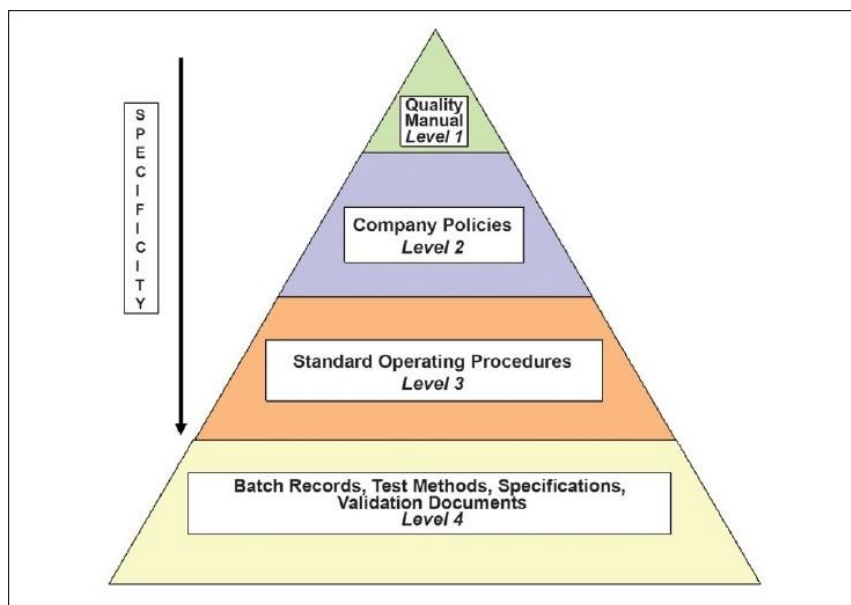
procesamiento electrónico de datos, entonces solo las personas autorizadas deben tener a disposición el ingreso y modificación de datos en la computadora, para lo cual el acceso debe ser restringido mediante contraseñas u otros medios, y la entrada de datos críticos debe verificarse de forma independiente.

- k. Toda modificación que se realice a los datos deberá ser trazable, además es importante que durante el periodo de retención exista la posibilidad de que los datos puedan hacerse legibles en el tiempo oportuno.

Por otra parte, Khoja, Patel, Khoja, Panjwani y Ray (2019) en su trabajo sobre el volumen 4 de Good Manufacturing Practice (GMP) Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2010 of the European Commission, confirman la idea de otros autores en cuanto a que la documentación constituye una parte fundamental del sistema de garantía de la calidad y de cierta forma es clave para operar de conformidad con los requerimientos de BPM. Por lo anterior, los diversos tipos de documentación deben estar bien definidos en el sistema de gestión de calidad de la empresa, dado que la documentación puede existir en una gran variedad de formas desde impresa y tecnológica hasta fotográfica, con la finalidad de que sea utilizada para controlar, monitorear y registrar todas las actividades que impactan directa o indirectamente en todos los aspectos de la calidad de los medicamentos.

La documentación puede establecerse en un orden jerárquico de acuerdo con Patel, *et al.* (2011), como se menciona en la Figura No. 1.

Figura 1. Sistema jerárquico de documentos



Fuente: Patel, K. y Chotai, N. (2011). Documentation and Records; Harmonized GMP Requirements.

De acuerdo con la Figura 1, en la parte superior de la pirámide de documentos se van a encontrar las regulaciones internacionales que la empresa debe acatar, por ejemplo: USFDA / EU GMP / ICH / Schedule M, etc. y deben regir las directivas de los subniveles. Hay que argumentar que los documentos de niveles superiores se aplican a todos los departamentos de la empresa y no son de naturaleza específica.

En el nivel por debajo de la reglamentación se encuentra el nivel 1, donde se ubica, por ejemplo, el manual de calidad. Estos documentos establecen los principios y pautas generales sobre cómo la compañía planea desarrollar, documentar e implementar un sistema de calidad compatible con cCMP. En el nivel 2, los documentos son más específicos que los anteriores del nivel 1 y se pueden encontrar documentos como, por ejemplo: Políticas de la empresa que están destinadas a establecer pautas con las que se deben cumplir todos los procedimientos de nivel subordinado para garantizar la coherencia entre los departamentos; asimismo, en este nivel se destaca que sus documentos no proporcionan instrucciones directivas específicas o formularios para documentar datos, sino más bien proporcionan las intenciones y pautas generales que rigen los programas o sistemas críticos, así como la explicación de la lógica y los diseños de los programas (Patel, *et al.* 2011).

En el siguiente nivel de jerarquía, después de las políticas de la empresa se encuentran los Procedimientos Operativos Estándar (SOPs), estos documentos se caracterizan por proporcionar instrucciones específicas paso a paso para realizar las tareas o actividades operativas de las que se habló en los niveles anteriores, así como también un medio para documentar tales tareas utilizando, por ejemplo, hojas de datos, formularios o registros de lotes, por ejemplo: POE. Asimismo, se destaca que los SOP deben ser específicos del departamento o específicos de la función. El nivel 4 es el último nivel de la jerarquía de documentos, estos se caracterizan porque son de naturaleza más específica como, por ejemplo: registros de lotes, métodos de prueba, pruebas de validación; los cuales se aplican a un departamento, producto, equipo o proceso específico (Patel, *et al.* 2011).

Es necesario destacar que los detalles descritos en los documentos de nivel 4 pueden anular las instrucciones dadas en otros documentos de nivel, por ejemplo: el procedimiento operativo estándar puede indicar que los números se redondean a tres cifras significativas, y el registro de lote por otro lado puede indicar que todos los números se expresen en notación científica. Por lo anterior se detalla que las instrucciones de los documentos de nivel 4 son de carácter específico de un proceso en particular, por lo que pueden anular las instrucciones mencionadas en documentos de clasificación inferior que sean de naturaleza más general, como los del nivel 3 (Patel, *et al.* 2011).

Herramientas del desempeño de la calidad

Todo sistema de gestión de calidad implementado en una empresa conlleva el uso de las herramientas de gestión de calidad con el propósito de obtener una mejora en la calidad interna tanto de los productos como del servicio prestado. El uso de estas herramientas está pensado para permitir a las empresas la mejora continua al dejar identificar las causas de los problemas y determinar las mejores soluciones, así como la comprensión de situaciones complejas, identificar oportunidades de mejora y desarrollar planes de implantación (Álvarez, 2012).

Las herramientas de calidad constituyen la dimensión operativa necesaria para apoyar la implantación de los principios de calidad total (GCT), de acuerdo con la literatura de GCT, el sistema de calidad total contiene dos componentes: el sistema de gestión y el sistema de dirección o también denominados de otro modo como la parte blanda y dura. La parte blanda engloba los esquemas, la misión, objetivos, estrategia, cultura, estilos de dirección, gestión de recurso humano, estructura organizativa y de comunicación que acompañan a las especificaciones técnicas y

operativas; la parte dura incluye la búsqueda de la calidad técnica mediante la producción y técnicas de control de procesos, los cuales se complementan para asegurar su correcto funcionamiento, así mismo existen otros como diseño de proceso, norma ISO 9000 y las 7 herramientas básicas de control de calidad, entre otros (Álvarez, Vila, Fraiz y del Rio Rama, 2012).

De acuerdo con Durivage (2016), existen varias herramientas empleadas en el respaldo de la evaluación de datos y en agilizar la toma de decisiones, algunas de esas herramientas más comunes son: Diagrama de causa-efecto (espina de pescado), hoja de verificación, gráfico de control, histograma, diagrama de Pareto, diagrama de dispersión, estratificación. Cada herramienta se describe a continuación:

El diagrama de causa efecto, también llamado diagrama de Ishikawa, identifica muchas de las posibles causas para un efecto o problema y clasifica las ideas en categorías útiles. La hoja de verificación es un formulario estructurado y preparado para recopilar y analizar los datos, con la posibilidad de adaptación a una gran variedad de propósitos. Gráficos de control son una serie de gráficos que se emplean para estudiar los cambios que se presentan en el proceso con el tiempo. Histograma es un gráfico comúnmente usado para mostrar las distribuciones de frecuencia, o con qué tasa de frecuencia hace aparición un valor distinto al conjunto de datos. Diagrama de Pareto muestra, en un gráfico de barras, los factores más significativos. Diagrama de dispersión es una gráfica par de datos numéricos, con un variable en cada eje para buscar una relación y la Estratificación es una técnica que separa los datos recopilados de una diversidad de fuentes para observar los patrones (Durivage, 2016).

No conformidades

Las no conformidades, de acuerdo con la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC), 2019 se define como: “un incumplimiento de los requisitos de acreditación puesto de manifiesto por un conjunto de hechos identificados durante una auditoría”.

Las no conformidades, según la Foundation Food Safety System Certification (FSSC) 22000 en su anexo III, 2019 pueden clasificarse en mayores, menores y críticas.

- a. No conformidad menor: Se emite cuando no se afecta a la capacidad del sistema de gestión para alcanzar los resultados previstos.

- b. No conformidad mayor: Es la no conformidad en la cual se afecta la capacidad del sistema de gestión para alcanzar los resultados previstos.
- c. No conformidad crítica: Es la no conformidad que afecta directamente a la inocuidad del producto y la organización no ha tomado las medidas apropiadas.

Retrabajos y rechazos

En la industria los procesos se ven afectados por una serie de factores, como lo son la variación en la calidad entre lotes de materia prima, defectos propios del material, desgaste de las herramientas, fallas en las maquinarias y las mismas condiciones ambientales, debido a esta complejidad se hace casi imposible que los sistemas de manufactura elaboren productos de calidad perfecta todo el tiempo. Por ello en la mayoría de las industrias como la química y farmacéutica los procesos de retrabajo son muy comunes. Los productos que no se pueden someter a retrabajos son considerados como productos de baja calidad y por lo tanto son desechados. La decisión de rechazar o retrabajar un producto se basa en un informe de inspección generado por los departamentos de control de calidad en la mayoría de las industrias (Ullah, M. y Kang, C., 2013).

Validaciones

La validación se puede definir, según la Norma Oficial Mexicana NOM-59-SSAI, 2015, como la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación científicas de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, a lo largo del todo el ciclo de vida de un producto, cuya finalidad es demostrar la funcionalidad, consistencia y robustez de un proceso dado en cuanto a su capacidad para entregar un producto de calidad.

Asimismo, se considera la validación como un elemento esencial que debe cumplirse en las buenas prácticas de manufactura, permitiendo demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple con las características fundamentales de funcionabilidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los medicamentos. Por otra parte, cabe mencionar que la validación no debe ser considerada un evento puntual en el tiempo, es más, involucra un enfoque relacionado con el ciclo de vida del producto, el cual debe considerar la variabilidad como una característica intrínseca de los procesos de fabricación, por lo que al conocer la variabilidad, controlarla y analizar el impacto tanto en la calidad como en la seguridad y eficacia de los medicamentos conduce a una mejora continua de los procesos (NOM, 2015).

La validación de procesos debe realizarse con un enfoque en la gestión de riesgos para la calidad, por lo cual debe establecerse un sistema documental que soporte el conocimiento y la mejora continua a lo largo del ciclo del producto, es decir desde su desarrollo hasta su discontinuación en el mercado, pero pensando que el enfoque debe estar basado en ciencia sólida y en el nivel de entendimiento y control del fabricante (NOM, 2015).

De acuerdo con la NOM (2015) la validación de procesos conlleva una serie de etapas dentro del ciclo de vida del producto:

La etapa 1 se denomina Diseño del proceso: Con base en principios y métodos sólidos basados en la ciencia, incluyendo las Buenas Prácticas de Distribución (BPD), deben definirse los procesos de fabricación y sus registros de control, por otra parte, deben definirse las estrategias para el control del proceso, las cuales deben documentarse e incluir la calidad de los materiales, monitoreo de los parámetros críticos del proceso y atributos críticos de la calidad que se hayan identificado.

La etapa 2 se llama calificación del proceso, puede realizarse con dos enfoques, ya sea prospectivo o de liberación concurrente; y consta de dos elementos: el diseño de las instalaciones y calificación de equipos y servicios, por su parte estos deben estar calificados ya sea que se califiquen mediante planes individuales o todos los elementos en un plan general. Durante esta etapa se califica el desempeño del proceso, donde se definen y confirman las condiciones de fabricación.

Se combinan con el proceso de fabricación para la producción de lotes comerciales de todos los elementos previamente calificados que lo integran, incluyendo procedimientos de control e insumos; así mismo se establecen métodos de medición según las herramientas estadísticas, ya que en esta se deben realizar los muestreos y pruebas adicionales para un mayor conocimiento del desempeño del proceso, que es lo usual en una producción comercial. Cabe destacar que el nivel de monitoreo y pruebas deben confirmar la uniformidad de la calidad del proceso, por lo cual la calificación de procesos se lleva a cabo con lotes de tamaño comercial, empleando al menos un total de lotes consecutivos en un periodo de tiempo definido para aportar suficientes datos para demostrar la capacidad, estabilidad y consistencia del proceso (NOM, 2015).

La etapa 3 se denomina verificación continua del proceso, en ella etapa se debe asegurar de forma continua que los procesos se mantienen en un estado de control durante la manufactura comercial, es decir, deben establecerse sistemas de control que detecten los cambios en la variabilidad del proceso con el fin de aplicar correcciones inmediatas y llevar nuevamente a condiciones previas de validación de operación.

Estos deben estar incluidos en procedimientos que incluyan la recopilación de datos con frecuencias, cálculos e interpretación de los resultados con sus acciones derivadas correspondientes, utilizando, según sea el caso, herramientas estadísticas para el respaldo. Toda información recopilada contribuye al mejoramiento continuo de proceso, por lo cual la variabilidad de procesos puede detectarse de forma oportuna mediante quejas relacionadas con el proceso y el producto, reportes de producto no conforme, reportes de desviaciones, variación de los rendimientos, revisión de los expedientes de los lotes, registros de recepción de insumos y reportes de eventos adversos.

Calificaciones

La calificación es una parte importante del sistema de garantía de calidad del fabricante farmacéutico: ya que debe mostrar que las instalaciones son adecuadas para el uso previsto y también debe garantizar que el producto farmacéutico sea de calidad adecuada. El plan maestro de validación controla y describe las responsabilidades y actividades esenciales para la calificación y validación (Avinasha, Gangadharappa, Hemanth, y Gowrav, 2019).

Por otra parte, Kumar, Yadav, Kumar, Kumar (2014) definen que la calificación es una acción para garantizar que las instalaciones, los sistemas y los elementos del equipo funcionen de forma correcta y realmente conduzcan a los resultados esperados en relación con la fabricación de productos farmacéuticos.

La calificación es uno de los pasos más importantes para mantener y lograr la calidad de los productos farmacéuticos que se manufacturan, siendo que la calificación de los equipos y sistemas se plantea para llevar a cabo las pruebas y registrarlas; por lo cual se dice que su diseño va ligado directamente a la documentación.

Dado que es imposible fabricar productos farmacéuticos sin equipo, se debe aspirar a poseer la validación de los equipos implicados en la fabricación, ya que eso implica que el producto por comercializar será de una mejor calidad. Comúnmente a la calificación se le conoce como la

validación del equipo, debido a que la calificación es un paso importante de la validación, siendo la acción emprendida para demostrar el uso previsto y el rendimiento tanto de las utilidades como del equipo. (Avinasha *et al.*, 2019).

Desviaciones

En la industria todas las actividades se realizan de acuerdo con los protocolos operativos y procedimientos estándar. Los protocolos son documentos escritos predefinidos que se utilizan para el diseño y ejecución de experimentos, mientras los procedimientos operativos estándar son las instrucciones preestablecidas para llevar a cabo operaciones de rutina mediante un sistema de pasos (Kavina, Charmy, Chirag y Manan, 2019).

En la industria farmacéutica las desviaciones son muy importantes, por lo que se define como una desviación del procedimiento o especificación aprobada; igualmente se puede definir una desviación de forma más detallada como una actividad realizada de manera diferente y/o modificada a la especificada en un documento aprobado que incluye el procedimiento operativo estándar (SOP), protocolo, procedimiento de prueba estándar, registro de fabricación por lotes (BMR), entre otros. Se debe tomar en cuenta que el sistema de desviaciones interactúa con otros sistemas, como es el caso del sistema de acciones correctivas y preventivas (CAPA) y la gestión de calidad del sistema (QMS). (Kavina *et al.*, 2019).

De acuerdo con Kavina *et al.* 2019, existen dos tipos de desviaciones: La desviación planificada y la desviación no planificada.

Las desviaciones planificadas, de acuerdo con su nombre, son las que se planifican y se describen con anterioridad, siendo desviaciones preaprobadas en el documento y/o sistema operativo actual, posee la característica que cubre un periodo de tiempo específico o número de lotes, y se deberá aprobar la desviación antes de la ejecución; es decir, estas desviaciones son las que conocemos antes que ocurran, un ejemplo podría ser que de acuerdo con el cronograma aprobado por la industria no pueda realizar una calificación y/o validación debido a retrasos por diversas razones.

Por su parte, una desviación no planificada puede definirse como aquella que no se tenía contemplada y surge ante cualquier cambio del procedimiento anterior o escrito, y puede impactar la calidad del producto. Las desviaciones observadas como resultado de incidentes están incluidas

en este grupo, donde, por ejemplo, podemos mencionar un fallo de un procedimiento, material, equipo o cualquier sistema.

Así mismo, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2013 las desviaciones pueden clasificarse en tres categorías en relación con el riesgo:

- a. Desviaciones menores: Son las desviaciones que no afectan ningún atributo de calidad, parámetro crítico de proceso, un equipo o instrumento crítico para el proceso en sí o el control de este. Unos ejemplos comunes de este tipo de desviaciones son:

No cumplimiento del principio FIFO (de primero en entrar primero en salir) en el manejo de materias primas.

Balanza fuera de la tolerancia permitida para la determinación del peso bruto de las materias primas en la recepción.

Diferencial de presión fuera de los límites establecidos en el área de lavado.

Personal poco capacitado para realizar las tareas de limpieza de almacenes.

- b. Desviaciones mayores: Son las desviaciones en las cuales se ven afectados un atributo crítico de calidad, paramétrico crítico de proceso, un equipo o instrumento crítico para el proceso o control, cuya característica es que el impacto en los pacientes es poco probable; aunque requiere de una acción inmediata procediéndose a la investigación, para documentarse en el procedimiento operativo estándar apropiado. Se pueden citar unos ejemplos de este tipo de desviaciones como los siguientes:

Uso de un estándar de referencia no aprobado para probar un principio activo o un medicamento.

Iniciar la producción de lote de producto sin antes realizar el despeje de línea.

Tener un personal no capacitado para realizar pruebas de esterilidad.

La prueba de integridad de filtros se ha llevado a cabo utilizando equipos que no poseen la debida calificación documentada.

Diferencial de presión fuera de los límites establecidos en áreas de llenado aséptico.

- c. **Desviaciones críticas:** Son las desviaciones en las cuales se afecta un atributo de calidad, parámetro crítico de proceso, un equipo o instrumento crítico para el proceso o control; su diferencia con las anteriores es que se caracteriza en que su impacto es altamente probable en los pacientes, provocando situaciones que pueden amenazar la salud, por lo cual se requiere una acción inmediata con su debida investigación y documentación. Unos ejemplos de desviaciones críticas son:

Uso de un principio activo caducado o rechazado para la elaboración de producto farmacéutico.

Registro de esterilización del material en contacto con el producto utilizado en el proceso de llenado aséptico no disponible o inaceptable.

Acciones Correctivas y Acciones Preventivas (CAPAS)

Las no conformidades del sistema de gestión de calidad (SGC) y otras deficiencias del sistema, incluido el incumplimiento legal, se analizan para detectar patrones o tendencias. La identificación de tendencias le permite al fabricante anticipar y prevenir problemas que se presenten a futuro. Una de las prioridades del fabricante de medicamentos es enfocarse en corregir y prevenir problemas, debido a que generalmente el enfoque en prevención de problemas es más rentable que solucionar problemas después de que sucedan, provocando oportunidades de mejoras que se aplican de forma gradual (Haleem, Salem, Fatahallah, Abdelfattah, 2013).

El análisis de la causa raíz es un proceso mediante el cual el fabricante puede identificar causas y acciones preventivas. En general, los expertos en CAPA recomiendan que las investigaciones de causa raíz abarquen un proceso de cuatro pasos:

1. Identificar el problema.
2. Evaluar su magnitud (incluye la evaluación de riesgo).
3. Investigar y asignar responsabilidades.
4. Analizar y documentar la causa raíz del problema.

Dichas acciones, según Haleem *et al.* (2013) están enfocadas a enlazar numerosos sistemas para un cierre eficiente de las acciones correctivas, provocando que el acceso y el registro de información sea más rápido, lo que a su vez permite a los encargados de calidad enfocarse en temas prioritarios.

Verificación de las acciones CAPA

De acuerdo con Durivage (2013), el departamento de auditoría es el responsable de rastrear y garantizar que las acciones correctivas se cierren como se ha indicado. El departamento de auditoría puede realizar dicha tarea de dos maneras: mediante un seguimiento de las fechas en que se completan las acciones o verificar periódicamente (por ejemplo, mensualmente) para asegurarse que las acciones se llevaron a cabo y completaron. El departamento de auditoría revisa la información objetiva para cerrar la observación, y a su vez confirmar que se implementó la acción correctiva.

Para garantizar que las acciones correctivas se resuelvan efectivamente en las brechas de conformidad, la próxima vez que se efectúa la auditoría en el área donde se realizaron las observaciones, el auditor revisa las observaciones de la auditoría anterior, así mismo revisa las no conformidades anteriores para asegurarse que se hayan abordado de forma correcta y que las no conformidades ya no existen.

Otro método que es válido para el seguimiento de las CAPAS es revisar la brecha de conformidad después de que transcurre un periodo de tiempo. Si dado el caso no se implementaron las acciones correctivas de acuerdo con la auditoría, el departamento de auditoría debe determinar la causa de no implementación, si es un problema de recursos se intenta resolver mediante un trabajo conjunto con la administración del área, pero si es por falta de cooperación de la administración como último recurso se escala el problema a la administración superior o se emite un incumpliendo en el procedimiento de auditoría (Durivage, 2013).

Si dado el caso se implementó una acción correctiva pero se encontró que no era efectiva, la empresa necesita encontrar la verdadera causa raíz y abordarla con una acción correctiva apropiada, para esto puede realizar una auditoría de seguimiento para revisar de forma exhaustiva el contexto de la conformidad, o el área responsable puede abrir una nueva investigación en relación con la causa de la no conformidad, utilizando herramientas más rigurosas para resolver problemas, además cabe mencionar que la segunda ronda de acciones correctivas debe tener seguimiento del departamento de auditoría y la efectividad de estas acciones correctivas debe verificarse después de su implementación (Durivage, 2013).

Resultados fuera de especificación (*out of specifications*)

Los resultados fuera de especificación (OOS) se definen, según Kumar y Gupta (2015), como los resultados de las pruebas en proceso o del producto terminado, que se presentan fuera de las especificaciones o criterios de aceptación establecidos para el medicamento en compendios oficiales, *drugmaster file* o *drugapplication*. Los OOS pueden surgir debido a desviaciones en el proceso de fabricación del producto, errores en el procedimiento de prueba o debido al mal funcionamiento del equipo analítico.

Cuando se presenta un OOS que afecta la calidad del producto se debe realizar un análisis de causa raíz para investigar la causa del suceso, los motivos de OOS pueden clasificarse en asignables y no asignables. Cuando se produce un OOS este es manejado por el departamento de control de calidad, donde el analista debe informar al gerente, para la emisión de un formulario OOS y proceder a analizar, además es importante mencionar que se asigna un número de identificación único para cada suceso (Kumar y Gupta, 2015).

Una vez que se haya encontrado la razón del resultado de OOS, el siguiente paso es cerrar la investigación lo más rápido posible, particularmente cuando se ha reconocido un error de laboratorio y ahora es necesario liberar el lote que se está probando. Sin embargo, la razón del resultado de OOS no es la misma que la causa raíz subyacente, y a menudo existe más de una causa raíz que amerita investigación para evitar que vuelva a ocurrir.

Los resultados fuera de especificaciones (OOS) incluyen los productos terminados, intermedios, materias primas, materiales de embalaje muestras de estabilidad, muestras de agua, muestras de trabajo, calificación de trabajo estándar, solventes recuperados, materiales recuperados, análisis de microbiología, muestras de proveedores, también es aplicable a las pruebas de componentes de productos farmacéuticos que se compran (Kumar y Paneesh, 2019).

***Recall* (Retiro de producto)**

Un retiro de medicamentos es una instancia para devolver al fabricante un lote o producción completa de un producto farmacéutico, que por lo general se presenta cuando existen problemas de seguridad o defectos del producto farmacéutico que tienen un efecto potencialmente dañino para los clientes debido a su calidad, seguridad o eficacia deficientes, por lo cual los productos son retirados del mercado lo más pronto posible y toda la información en relación con dicho suceso se adjunta.

Independientemente de cómo se realice una manufactura, siempre existe una posibilidad de que un producto defectuoso llegue al cliente; no obstante, se procura que esto no suceda, por lo cual en la industria el departamento de gestión de la calidad tiende a procesar las quejas y retiros de productos para garantizar la seguridad del cliente (Nagaich, U., y Sadhna, D., 2015).

Planta farmacéutica

De acuerdo con la FDA (*Food and Drug Administration*) (2011), se define las instalaciones farmacéuticas como cualquier edificio o edificios utilizados en la fabricación, procesamiento, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico, debe ser del tamaño, construcción y ubicación más apropiados para facilitar la limpieza, el mantenimiento y las operaciones adecuadas.

Asimismo, la FDA menciona que estas instalaciones deben contar con un espacio adecuado para la disposición ordenada de equipos y materiales con la finalidad de evitar confusiones entre diferentes componentes, contenedores de productos farmacéuticos, cierres, etiquetados, materiales en distintas fases de proceso o productos terminados, y por consiguiente para prevenir que exista contaminación de cualquier tipo; por lo tanto, el flujo de componentes e insumos también debe estar diseñado.

Según el Ministerio de Salud de Costa Rica en su Reglamento Técnico sobre BPM 35994-s (2010), las instalaciones farmacéuticas son diseñadas, construidas, remodeladas y mantenidas de forma conveniente a las operaciones que se realizan, por lo que su disposición y diseño deben pretender minimizar el riesgo de errores, permitiendo el mantenimiento y la limpieza efectiva para evitar casos de contaminación cruzada, así como la acumulación de polvo, suciedad o cualquier evento que tenga un carácter negativo sobre la calidad de los productos.

La FDA (2011) determina que todas las operaciones relacionadas con la producción de productos farmacéuticos deben estar delimitadas específicamente a áreas definidas que posean un tamaño adecuado, además estas áreas deben estar físicamente separadas de otras áreas para evitar la contaminación o la confusión durante el curso de los diferentes procesos llevados a cabo dentro de la planta farmacéutica, como: el ingreso de materiales, identificación, almacenamiento, retención de insumos e etiquetados, insumos a la espera de muestreo y pruebas referentes al departamento de control de calidad que se llevan a cabo previamente a la liberación del producto.

Las instalaciones farmacéuticas, de acuerdo con la NOM (2015) cuenta con áreas como producción, almacenamiento, control de calidad, auxiliares.

a. Área de producción

El área de producción es la que cuenta con un acabado sanitario, donde todos los componentes como plomería, instalaciones eléctricas, ventilación están diseñados e instalados para evitar la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, por lo que es común observar el descenso de redes de instalación.

b. Área de almacenamiento

El área de almacenamiento está diseñada, construida o adaptada para asegurar las condiciones de almacenamiento adecuadas, con una capacidad suficiente para implementar un ordenamiento en categorías de insumos y productos con la separación correspondiente en: materias primas, materiales de envase, materiales de empaque, productos intermedios, a granel y terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados, especialmente los productos psicotrópicos y estupefacientes. Esta área tiene condiciones específicas, por lo cual debe mantenerse limpia, seca, bien iluminada, y en cumplimiento con los límites de temperatura y humedad según aplique, por lo tanto, estas condiciones se deben garantizar mediante un monitoreo diario (DIGEMID, 2018).

El área de almacenamiento debe contar un área de recepción y otra de despacho físicamente separadas para protección de los productos e insumos. Las áreas de recepción se deben diseñar y equipar pensando que los contenedores de los insumos recibidos se pueden limpiar y desinfectar antes del almacenamiento; asimismo se deben rotular las áreas donde se mantengan insumos o productos en cuarentena, garantizándose el acceso restringido a personal autorizado.

Por otra parte, en lo que respecta a productos o insumos que han sido rechazados, retirados del mercado o devueltos, deben contar con áreas previstas para su almacenamiento con su debida rotulación e igualmente que el producto en cuarenta su acceso queda restringido solo a personal autorizado. Además, cabe mencionar en lo que respecta a toda el área de almacenamiento, que las materias primas, materiales de envase, empaque y productos nunca deben encontrarse directamente sobre el piso, por lo cual deben disponerse en tarimas o anaqueles.

El acceso al área de almacenamiento de muestras de retención, a diferencia de las demás, está restringido solo al personal autorizado por control de calidad o aseguramiento de calidad (DIGEMID, 2018).

c. Área de control de calidad

Los laboratorios de control de calidad deben encontrarse físicamente separados de las áreas de manufactura y almacenamiento, contando con un espacio e instalaciones adecuadas para las pruebas y análisis que se lleven a cabo. Por otra parte, en las áreas donde se realizan análisis de diferente índole, como biológicos, microbiológicos e incluso instrumentales, deben estar separadas entre sí, y diseñarse para ajustar a las necesidades. Asimismo, el área de laboratorio debe estar diseñada atendiendo los requerimientos técnicos que facilitan el flujo de muestras, reactivos, personal, equipos, instrumentos y otros recursos necesarios para el trabajo (DIGEMID, 2018).

En relación con las condiciones ambientales, el laboratorio debe mantenerlas controladas para evitar que se invaliden los resultados o que se comprometa la calidad requerida de cualquier medición, por lo que se deben adoptar las precauciones cuando se realizan muestreos o análisis en sitios diferentes al laboratorio. El diseño del área de laboratorios queda a conformidad con las operaciones que se realizan, y las exigencias de seguridad de acuerdo con la manipulación de sustancias peligrosas, evacuación del personal en caso de emergencia, entre otras; pero garantizando que exista espacio suficiente para que personal pueda desarrollar sus labores y cumplir con las exigencias de seguridad (DIGEMID, 2018).

d. Áreas Auxiliares

Las áreas auxiliares, de acuerdo con la NOM (2015), se refieren a todas aquellas áreas que son vitales para el buen funcionamiento de una empresa farmacéutica, entre estas tenemos las destinadas al servicio médico, comedores, vestidores, lavados, lavandería, duchas, servicios sanitarios, área de mantenimiento, residuos de fabricación y archivo de documentación. Las áreas auxiliares -por lo general- no deben comunicar directamente ni localizarse en vías de paso con las áreas de fabricación, a no ser que existan excepciones como, por ejemplo, la creación de un área de mantenimiento donde esta deberá cumplir con las condiciones sanitarias propias del área. Por otra parte, cabe mencionar que servicios como lavandería, vestidores, lavados, duchas y servicios sanitarios, a diferencia de los demás, deben ubicarse en lugares de fácil acceso y su tamaño dependerá de la necesidad en relación con la planilla laboral.

Elaboración de medicamentos

En la actualidad, a pesar de todos los avances en la tecnología, el descubrimiento y la innovación de nuevos fármacos es un proceso largo y arriesgado que conlleva un alto costo y complejidad con el tiempo. Las compañías de investigación farmacéutica están esforzándose para encontrar nuevos enfoques para disminuir el costo y el tiempo de innovación y aprobación de nuevos medicamentos, se dice que el proceso de descubrir y desarrollar una molécula requiere 13,5 años, pero un candidato para estar disponible comercialmente debe demostrar su eficacia y seguridad. Por lo anterior, las entidades regulatorias como la FDA se enfocan en la regulación y supervisión de las industrias farmacéuticas y sus productos; debido a que en la actualidad existen desafíos técnicos, científicos y reglamentarios asociados con el desarrollo de medicamentos que crean complejidad (Khueana, Rohilla y Deep, 2018).

Procesos farmacéuticos

De acuerdo con la Real Academia Española, un “proceso es un conjunto de fases sucesivas de un fenómeno natural o de una operación artificial”. Pero de acuerdo con Loayza, Silva (2013) un proceso industrial:

Es el conjunto de etapas que hacen la posible la transformación de la materia prima e insumos en productos, subproductos, residuos y desechos; usando de forma racional la energía, teniendo en cuenta en cada etapa las condiciones de operación que hagan posible que los procesos sean eficientes. Las etapas son actividades unitarias que pueden ser operaciones o procesos unitarios, aunque entre algunas de ellas la diferencia es muy sutil y en otras se complementan. (p.1).

Las definiciones anteriores no presentan diferencias importantes y cabe destacar que los procesos industriales no solamente buscan llevar a cabo fases sucesivas para obtener un rendimiento final, sino que la meta es proporcionar una serie de controles de operaciones unitarias que a largo plazo van a proporcionar productos de una mejor calidad brindando seguridad, eficiencia y rendimientos en mayor proporción.

Los procesos industriales sostenibles están constituidos por etapas que son actividades unitarias, pero que están destinadas a potenciar el aprovechamiento de los materiales y la energía para la producción de productos, minimizando -o eliminando, de ser el caso- la presencia de residuos y desechos. En la actualidad los procesos industriales se han orientado a contribuir al

desarrollo sostenible, que se ha de entender como el tipo de desarrollo orientado a garantizar la satisfacción de las necesidades fundamentales de la población y elevar su calidad de vida, a través del manejo racional de los recursos naturales, proporcionando su conservación, recuperación, mejoramiento y uso adecuado (Loayza, Silva, 2013).

Los productos farmacéuticos en términos microbiológicos se pueden dividir en dos grupos: estériles y no estériles; donde los medicamentos deben satisfacer los criterios de pureza microbiológica apropiados que se incluyen en las monografías farmacopeicas. Las ediciones consecutivas de la farmacopea europea son herramientas útiles para la evaluación de la calidad, ya que establecen las especificaciones microbiológicas, criterios y métodos para la determinación microbiológica. Los métodos utilizados y los resultados obtenidos deben cumplir con criterios y especificaciones descritas en la farmacopea apropiada, por lo que se considera que para mantener un control microbiológico efectivo se deben realizar pruebas tanto a materias primas como a productos terminados, que incluyen prueba de recuento de aerobios totales, recuento total de levaduras y mohos, además de determinación de microorganismos patógenos específicos que se consideran indeseados como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Cándida albicans*. (Rajezak, Kubicka, Kamińska, Sawicka y Długaszewska, 2014).

Procesos farmacéuticos estériles

De acuerdo con el Manual de buenas prácticas para la fabricación de productos estériles de Cuba, este proceso se puede definir como:

Proceso diseñado y conducido a través de técnicas que reducen al mínimo el riesgo de contaminación microbiológica para la obtención de un producto estéril. Se emplea, generalmente, en el procesamiento de productos termolábiles (p.2).

Procesos farmacéuticos no estériles

Según Rajezak *et al.* (2014), el control microbiológico de productos no estériles es particularmente pertinente en vista del hecho que la contaminación microbiana puede reducir o eliminar el efecto terapéutico de las drogas o causar infecciones, los microorganismos presentes en las drogas no solo las hacen peligrosas desde la perspectiva de causar una infección, sino que pueden variar las propiedades químicas, físicas y organolépticas del producto o cambiar la proporción de los principios activos, provocando que su contenido sea tóxico.

Debido a lo anterior, la presencia de incluso un nivel bajo de microorganismos patógenos u oportunistas es indeseada, así mismo los metabolitos/toxinas pueden provocar síntomas graves si se encuentran en pequeñas cantidades, donde los síntomas son variados, desde malestar leve hasta daño estomacal dependiendo de factores como sensibilidad, cantidad ingerida, salud general.

Revisión Anual de Producto (RAP)

Dentro de las normas Buenas Prácticas de Manufactura existe una herramienta de evaluación anual que en la actualidad está tomando cada vez más importancia entre el sector industrial farmacéutico, debido a que permite demostrar la eficiencia de un Sistema de Gestión de Calidad Farmacéutico (SGC), esta herramienta es la Revisión Anual de Producto (RAP) o Revisión Periódica de Productos (RPP) (Barria, 2013).

Según CIPAM (2009), citado por Barria (2013), la RPP es un análisis retrospectivo y estadístico de la información completa de un producto fabricado en una industria farmacéutica, con el fin de calificar si el producto se está fabricando con procesos uniformes, que le permitan mantener una calidad constante, dentro de los parámetros diseñados para cada producto durante su desarrollo. Corresponde a un elemento esencial de un sistema de calidad robusto, y es una herramienta eficaz que debe formar parte del planeamiento estratégico en la industria farmacéutica, además es una herramienta eficiente en la mejora de los procesos y demostración de una calidad reproducible de los productos.

Principios

Según Martínez (2014), mantener registros de la fabricación puede permitir evaluaciones de los estándares de calidad de cada producto farmacéutico para determinar la necesidad de cambios en las especificaciones, procedimientos de control o procedimientos de manufactura, por lo menos anualmente, esto con la finalidad de identificar y poner en práctica mejoras en el proceso de fabricación.

Las expectativas de la Revisión Anual de Producto (RAP) son evaluar e interpretar toda la información disponible sobre los procesos de fabricación, su medio ambiente y las salidas de cada proceso, la RAP representa una recopilación de la información para lograr estos fines. No pretende en ningún modo ser una montaña de datos o una enorme lista sin sentido. Para demostrar robustez

en la interpretación de los datos y en las evaluaciones al menos deben considerarse los datos de un año (Martínez, 2014).

Objetivos

Según Pérez, Luna (2011) se menciona que:

Los propósitos de la Revisión Anual de Producto están implícitamente definidos en las Buenas Prácticas de Fabricación, por lo cual es importante que la industria farmacéutica se preocupe por realizar la Revisión Anual de Producto, lo cual permite obtener:

- a. Análisis de tendencia de calidad de proceso y productos: Tener un mayor conocimiento de los procesos, factores que afectan al producto y las tendencias de calidad que presenta
- b. Mejora continua de procesos: Procede del uso continuo de gráficos de control, interpretándolos y del uso de información obtenida para introducir los controles necesarios al conocer el comportamiento de procesos relacionados con la manufactura.
- c. Cumplimiento con los requerimientos legales: Las empresas, de forma obligatoria, deben controlar y demostrar que sus productos son fabricados de forma adecuada, por lo cual se basan en las Buenas Prácticas de Manufactura y en las normas vigentes.

Beneficios

Los principales beneficios adquiridos por la industria farmacéutica son la reducción de costos debido a que se realizan modificaciones en los controles para optimizar la manufactura reduciendo los tiempos, y aumentando la producción abasteciendo el mercado, evitando el desabastecimiento y los problemas de calidad asociados al producto; además, le aporta a la industria un control total de calidad, logrando que sea un factor para la toma de decisiones en las inversiones.

Desarrollo y requisitos

De acuerdo con Moreno (2012), se deben realizar revisiones de calidad de todos los productos farmacéuticos con la finalidad de verificar la coherencia de los procesos existentes, y detectar ajustes que sea necesario realizarles, tanto para materias primas como para productos

terminados, con el fin de aplicar la mejora continua. Estas revisiones deben llevarse a cabo y documentarse anualmente, y deben incluir, al menos:

- a. Una revisión de las materias primas y materiales de embalaje utilizados para el producto, sobre todo los provenientes de nuevos proveedores.
- b. Una revisión de controles importantes durante el proceso y los resultados de los productos terminados.
- c. Una revisión de todos los lotes que no cumplieron las especificaciones establecidas y su investigación.
- d. Una revisión de todas las desviaciones significativas o no conformidades, las investigaciones correspondientes, la eficacia de correctivo resultante y las acciones preventivas tomadas.
- e. Una revisión de todos los cambios realizados en los procesos o métodos analíticos.
- f. Un análisis de las variaciones del expediente presentado, concedido o negado.
- g. La revisión de los resultados del programa de monitoreo de estabilidad y las tendencias adversas.
- h. Una revisión de todas las declaraciones relacionadas con la calidad, reclamaciones y retirada de productos y las investigaciones hechas en el momento.
- i. Un examen de la adecuación de las medidas correctivas anteriormente implementadas sobre los productos, procesos o equipos.
- j. Para los nuevos expedientes y variaciones de los expedientes, una revisión de compromisos post-comercialización.
- k. El estado de calificación de los equipos pertinentes y los servicios públicos, por ejemplo, calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), agua o gases comprimidos.
- l. La revisión de los acuerdos técnicos para asegurarse de que están al día. Revisiones de calidad se pueden agrupar por tipo de producto, por ejemplo, formas de dosificación sólidas, las formas de dosificación líquida o productos estériles, cuando es científicamente justificable.

De acuerdo a Henríquez (2017), en la actualidad no se ha exigido la realización del apartado de la Revisión periódica de producto como parte de las BPM en Costa Rica, debido

a que el Ministerio de Salud es quien se encarga de fiscalizar y se rige por el Reglamento Técnico Centroamericano sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica, y dado su antigüedad, con el tiempo estos requisitos han sido modificados y este reglamento ya no satisface las necesidades propuestas por la OMS en su informe 32.

Análisis de capacidad de proceso

La capacidad del proceso es la comparación de la voz del cliente (VOC) con la voz del proceso (VOP). El VOC son los límites de especificación del proceso que se basa en los requisitos del cliente, mientras que el VOP se define por los límites de control, que se basan en datos de rendimiento y tienden a presentar variaciones con el tiempo (Haleen, Saleem, Fatahallah y Abdelfattah, 2015).

Índices de capacidad de proceso

A través de los años, el desarrollo industrial ha sido acompañado de una ardua búsqueda de métodos que permitan controlar los atributos de calidad de los productos fabricados, dado que las industrias anhelan tener una característica en sus productos que los destaque en el mercado, y sea evidente a los clientes potenciales en sus elecciones de compra. Por lo tanto, este desarrollo ha llevado a enfocar las políticas de calidad, no en el producto sino en el control de los procesos, siendo esto último un potenciador en el desarrollo de diferentes métodos para controlar los factores relacionados con la calidad, entre los más conocidos se encuentran las certificaciones ISO y cartas de control estadístico (Mosquera, Artamonova, Mosquera, 2011).

Las cartas de control permiten conocer si la distribución de un proceso o sus parámetros (promedio, dispersión) se encuentran en el nivel deseado, por otro lado, estos parámetros son estimuladores relevantes para obtener los diferentes índices de capacidad o indicadores conformados por los cocientes entre la variación natural del proceso y el nivel de variación específica. Por lo tanto, para que un proceso se pueda considerar capaz, la variación actual no debe ser mayor al 75% de la variación permitida.

Para realizar una valoración objetiva de la capacidad del proceso, es necesario contar con indicadores que permitan saber si un servicio o producto, puede o no cumplir con unos límites de especificación, que permitan aumentar paulatinamente la capacidad de los procesos evaluados. Estos indicadores reciben el nombre de índices de capacidad. El índice de capacidad del proceso

(ICP) es el método utilizado para calcular la habilidad del proceso, para cumplir con las especificaciones (Mosquera *et al.*, 2011).

Los índices de capacidad de proceso (ICP) suministran información numérica del ajuste del proceso a los límites de especificación establecidos, por lo que deben cumplir con dos condiciones: que el proceso se encuentre bajo control y que los datos se ajusten a una distribución normal. De acuerdo con los valores que se obtengan en los ICP se puede saber la habilidad que posee el proceso de cumplir con las especificaciones preestablecidas, como se muestra en la tabla de análisis de los ICP (Mosquera, Artamonova, Mosquera, 2014).

Tabla 1. Análisis de los índices de capacidad de proceso (ICP).

| ICP | Decisión |
|------------------|--|
| $ICP > 1,33$ | Más que adecuado. |
| $1 < ICP < 1,33$ | Adecuado para lo que fue diseñado. |
| $0,67 < ICP < 1$ | No es adecuado para cumplir con el diseño inicial. |

Fuente: Mosquera, Artamonova y Mosquera, 2014.

En la práctica, como se muestra en la tabla de índices de capacidad de proceso, un valor de 1,33 es el valor mínimo aceptable para un índice de capacidad. Valores por debajo de este umbral 1,3 y por encima de 1, permiten afirmar que, aunque esté bajo control estadístico, el proceso no cumple con las especificaciones deseadas (Mosquera *et al.* 2011). En la Tabla 2 de descripción de los ICP se muestran algunas referencias sobre cuándo usar cada índice en caso de normalidad.

Tabla 2. Descripción de los índices de capacidad de proceso

| Índice | Uso | Fórmula |
|-----------|---|---|
| Cp o Pp | El proceso está centrado en los límites de especificación. | $(LSE - LIE) / 6\sigma$ |
| Cpk o Ppk | El proceso no está centrado en los límites de especificación. | $\min \{ (LSE - \mu) / 3\sigma, (\mu - LIE) / 3\sigma \}$ |
| CPU o PPU | El proceso solo tiene un límite de especificación superior. | $(LSE - \mu) / 3\sigma$ |

| | | |
|-----------|---|---------------------|
| CPL o PPL | El proceso solo tiene un límite de especificación inferior. | $(\mu-LIE)/3\sigma$ |
|-----------|---|---------------------|

Fuente: Mosquera, Artamonova y Mosquera, 2014.

En dado caso que los datos no se ajusten a una distribución normal, se debe realizar una estimación de la distribución o transformación, escogiendo la que presente el mejor ajuste con los datos recolectados del proceso evaluado. Se debe aclarar que los indicadores de capacidad son muy diversos, entre los que están: Cpm, Cpmk, Cpp, Cs, Cpw, CCpk, Cpcu; convirtiendo la labor de determinar la capacidad de proceso en una tarea compleja.

Los procesos que no sigan una distribución normal no se pueden analizar mediante índices de capacidad a corto plazo como Cp, Cpk, CPU y CPL y solo mediante los índices de capacidad a largo plazo o también denominados globales, que son Ppk, Pp, PPU y PPL. Por otro lado, los procesos que sigan una distribución normal se pueden analizar mediante los ICP de corto plazo y también los de largo plazo; la capacidad global indica cómo se comporta el proceso respecto a las especificaciones prefijadas (Mosquera *et al.*, 2014).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

Según Sampieri, una investigación mixta se define como:

Un conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación e implican la recolección y el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, así como su integración y discusión conjunta, para realizar inferencias producto de toda la información recabada (metainferencias) y lograr un mayor entendimiento del fenómeno bajo estudio (2008, p. 534).

De acuerdo con lo anterior se explica que el enfoque de la investigación presentada es mixto, debido a que se busca elaborar una herramienta *dossier* mediante una recopilación de información de guías internacionales sobre *Annual product review* para la evaluación de los

procesos de manufactura de unos productos seleccionados de un laboratorio farmacéutico costarricense. Mediante la recopilación de datos sobre calidad de los diferentes procesos se promueve la elaboración de gráficos y tablas para la determinación de problemas o mejoras en los procesos, por lo cual en dicha investigación el enfoque más favorable es el mixto de tipo Diseño Exploratorio Secuencial (DEXPLOS).

Método de la investigación

El tipo de diseño para la investigación mixta es el exploratorio secuencial (DEXPLOS). La Guía de la Universidad Internacional de las Américas (UIA) (2018) define al diseño exploratorio secuencial (DEXPLOS) como una investigación que se compone de dos fases: la primera trata de la recolección y análisis de datos cualitativos y la segunda fase trata de la recolección y análisis de datos cuantitativos, para finalmente realizar una interpretación de los datos recolectados.

Lo anterior se explica ya que durante el desarrollo de la investigación se toman datos tanto cualitativos como cuantitativos para completar la herramienta *Dossier* de revisión periódica de los diferentes aspectos relacionados con la calidad en el laboratorio farmacéutico costarricense durante el periodo 2019, que a su vez servirá para generar gráficas para mostrar las características relacionadas con los productos elegidos para generar informes de proceso y recomendaciones.

Fuentes de información

La información utilizada para emprender el análisis estadístico es la proporcionada por los diferentes análisis de calidad de los lotes de producto manufacturados durante el periodo de revisión por el laboratorio farmacéutico costarricense.

VARIABLES O UNIDADES DE ANÁLISIS

Unidades de análisis

Tabla 3. Cuadro de unidades de análisis

| Objetivos específicos | Unidad de análisis | Definición conceptual | Instrumento |
|---|--------------------|--|--|
| Elaborar un procedimiento del proceso de revisión periódica que permita una construcción sistemática según el | Procedimiento | Conjunto de las fases sucesivas de un fenómeno natural o de una operación artificial (Real Academia Española, 2019). | <i>Dossier</i> de revisión periódica de producto |

| | | | |
|--|---------|---|--------------------------------------|
| formato y diagrama previamente establecidos por el laboratorio. | | | |
| Elaborar un informe global de la información cotejada en relación con la calidad, procesos y registros del producto aerosol, que permita la generación de acciones preventivas correctivas. Cualitativo. | Informe | Descripción, oral o escrita, de las características y circunstancias de un suceso o asunto. (Real Academia Española, 2019). | <i>Dossier</i> de revisión periódica |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Variables

Tabla 4. Operacionalización de variables

| Objetivos específicos | Variable | Definición conceptual | Indicador: señala qué es medible/ cuantificable | Instrumento |
|---|-------------|--|---|-------------------------|
| Cotejar información de calidad, de procesos y registros en la aplicación del procedimiento de revisión periódica de acuerdo con los | Información | Comunicación o adquisición de conocimientos que permiten ampliar o precisar los que se poseen sobre una materia determinada. Real Academia | Se determinará si el proceso es confiable o no, mediante el valor de variables como Cp y CpK. | Informes de manufactura |

| | | | | |
|---|--|------------------|--|--|
| requerimientos regulatorios de nivel 4. | | Española, 2019). | | |
|---|--|------------------|--|--|

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Instrumentos

El instrumento para recopilar información es el *dossier* de elaboración propia para revisión anual de producto (RAP), basado en las guías internacionales como DIGEMID, ICH, EMEA, OMS, Comisión Europea, de acuerdo con los informes recopilados de la empresa farmacéutica costarricense de los diferentes controles de proceso de manufactura del producto aerosol y suero oral durante el periodo de 2019.

Recolección de datos

Según Planas, Lecha, Rodríguez (2004). Los registros/bases de datos se pueden definir como:

Herramientas de trabajo capaces de proporcionar información sobre una actuación concreta en la población como un todo, ofreciéndonos una estimación de las tendencias recientes y los riesgos de futuro a escala nacional. Por su tamaño, generalidad y oportunidad proporcionan estimaciones ajustadas de las probabilidades de distintos resultados en situaciones concretas (análisis de subgrupos o categorías de pacientes o situaciones). (p.1).

Se pretende recopilar los datos registrados en los diferentes registros de procesos de manufactura en el laboratorio farmacéutico costarricense que se produjeron durante el periodo de 2019.

Proceso para la recolección y análisis de datos

De acuerdo con el diseño de investigación DEXPLOS se realizó la recolección de datos/información exhaustiva de toda la bibliografía referente a la elaboración de la RAP, normativa internacional e internacional -ICH, DIGEMID, FDA, entre otros- relacionada con el tema de investigación, en relación con los sistemas de calidad de producto y la situación actual de la industria para elaborar el protocolo de RAP y documentos relacionados (Procedimiento y cronograma de RAP).

Ya habiendo completado el protocolo de RAP con la seguridad de que se cumplieron todos los aspectos claves, se recolectó la información de diversos departamentos (producción, aseguramiento de la calidad, control de calidad), referente a los lotes de producto elaborados durante el periodo de revisión, asegurándose que se incluyeron los lotes del periodo correspondiente y tomando en cuenta que se evalúan todos los reportes de tendencias adversas y desviaciones, así como los reportes de incidentes relaciones con el producto por evaluar.

Se revisó la información y se analizaron los datos recolectados de cada proceso, determinándose que no era necesario realizar el apartado de justificación del informe de RAP. Por otra parte, el análisis de datos por secciones de la herramienta *dossier* se llevó a cabo mediante la generación de gráficas y observaciones generadas de cada apartado, apoyándose en la herramienta estadística Minitab 18. Estas gráficas, debido a la normativa de protección de datos del laboratorio farmacéutico, fueron modificadas para efectos de este trabajo, realizando un tratamiento de datos donde se multiplicó por un número secreto.

Por último, se recopilaron todos los análisis en un resumen general para la determinación de si el proceso está controlado, si lo está se procede a la implementación de programas de mejora, de lo contrario, si el proceso no estuviese controlado implica que se deben realizar las acciones correctivas y preventivas derivadas del informe, y se procede a recomendar a la gerencia general la asignación de responsabilidades, así como seguimiento, nuevos resultados, evidencia documental y resguardo.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para la investigación se decidió realizar el análisis de solo un producto semisólido destinado para uso tópico, producido en un laboratorio farmacéutico nacional. La intención del proyecto fue crear un protocolo/manual para la elaboración de la herramienta conocida como Revisión Periódica de Producto (RPP) o Revisión Anual de Producto (RAP), que a futuro debe aplicarse a todos los demás productos manufacturados por el laboratorio, por lo que la base de datos para la recopilación de información se extiende a todos los productos, y se colocó en el servidor de la empresa para asegurar que la persona asignada pueda ingresar información y acceder a ella cuando la necesite.

Para el proyecto se presentó la necesidad de elaborar documentos debido a que la empresa no disponía de ellos; estos comprenden manual/protocolo, procedimiento, cronograma e informe relacionados con la revisión periódica de producto de acuerdo con el formato del documento interno de protocolo para la elaboración de procedimientos y lo recomendado por diferentes reguladores internacionales como DIGEMID, FDA, Unión Europea, ICH.

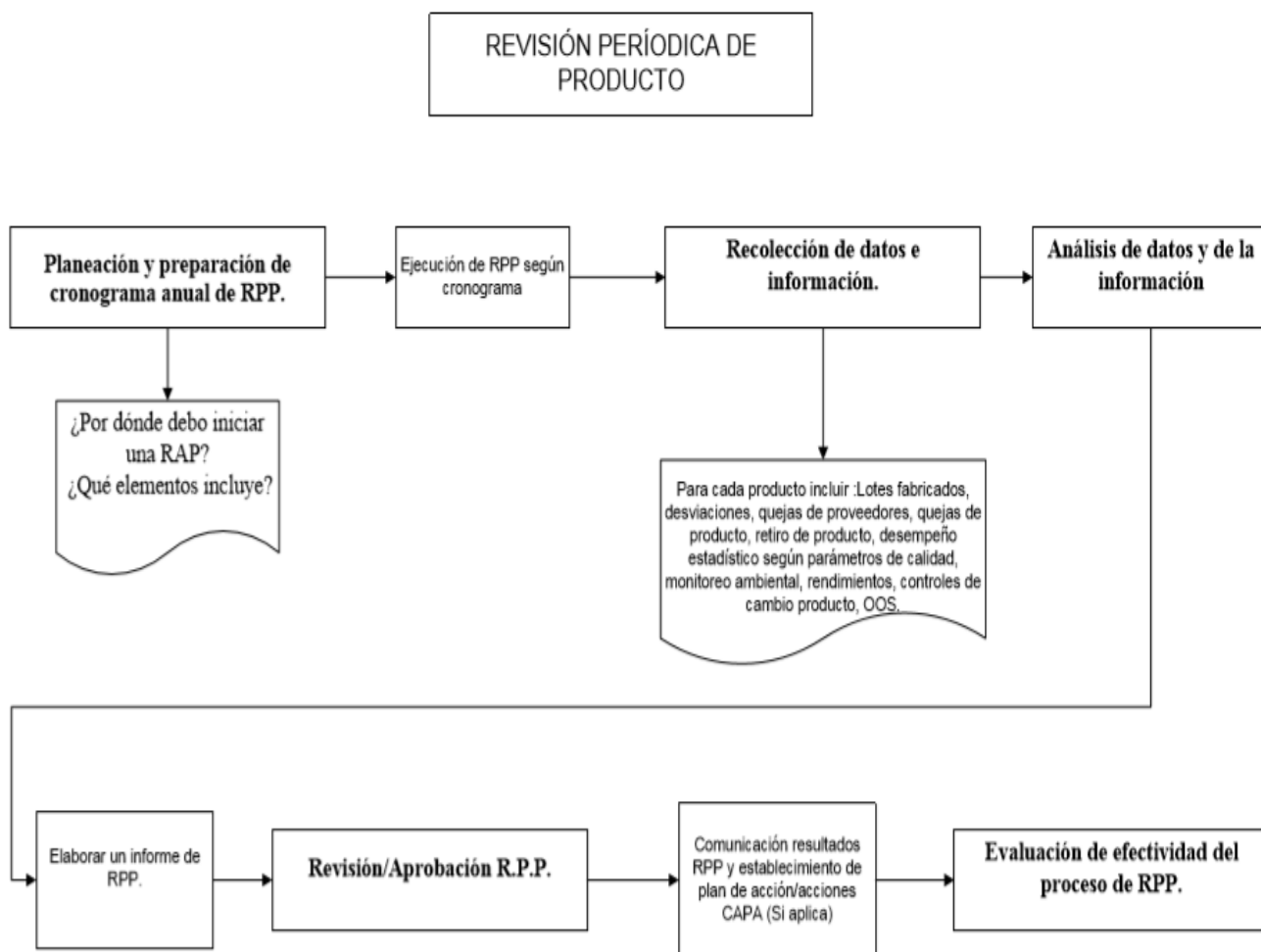
En relación con el informe del trabajo, se llevó a cabo en dos etapas: la primera fue la recopilación de datos e información de los sistemas de información disponibles, así como las bases para la elaboración de la herramienta, y posteriormente se aplicó la herramienta, recopilando información en cuanto a la calidad de un producto, para desarrollar un análisis en el cual para aplicar la estadística se dispuso del *software* de control estadístico Minitab, y se finalizó con la discusión de lo recopilado.

De acuerdo con la implementación continua de la revisión periódica de producto, el departamento de aseguramiento de la calidad asumió la responsabilidad de realizar los seguimientos y administrar la base de datos donde se encuentra recopilada la información de los lotes fabricados. Asimismo, el departamento de aseguramiento de la calidad es el responsable de generar la RAP, al contener el análisis de calidad anual de cada producto, así como los factores involucrados que lo afecten, tendencias presentadas y el comportamiento anual de la manufactura.

El procedimiento para llevar a cabo la revisión periódica de producto se elaboró de acuerdo con las guías internacionales, donde se trabajó definiendo responsables, frecuencia y procedimiento como tal. El procedimiento elaborado de revisión periódica de producto se compone de cinco

etapas, las cuales se presentan en la Figura 2; de ser necesario revisar más detalladamente el procedimiento, este se añadió completo en la sección de anexos.

Figura 2. Flujograma general del procedimiento de revisión periódica de producto



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura No. 2, el procedimiento de revisión anual de producto se introduce con la etapa de planeación y preparación de cronograma anual de RAP, la cual toma en cuenta las CAPAS de revisiones anteriores, el volumen de producción, sistemas de calidad y requerimientos de calidad para determinar la frecuencia de revisión, jerarquía de productos de acuerdo con características específicas definidas con anterioridad, así como fechas de revisión para asegurar que todos los productos elegidos se les realice.

Por otra parte, la etapa dos consiste en la recolección de datos e información que se desarrolló para realizarse según cronograma en acción conjunta entre departamentos, donde se asignaron responsabilidades específicas a los colaboradores y jefes de cada departamento para que reúnan la información y se la suministren al encargado de realizar la RAP, asegurándose que se cumplan los aspectos indicados en el formulario de revisión periódica elaborado.

La etapa 3 abarca el análisis de datos e información, donde el encargado que ha recibido toda la información de los demás departamentos debe asegurarse de que todas las secciones estén completas, y analizar los datos mediante *software* estadístico para generar conclusiones y un reporte.

La etapa 4 consiste en la preparación del reporte de RAP, donde se documentan todos los hallazgos encontrados durante el periodo de revisión, como problemas de calidad y tendencias, durante el periodo de revisión, y se proponen recomendaciones para realizar mejoras, y finalmente la última etapa del procedimiento es la aprobación por parte de la gerencia de calidad, para la implementación de las mejoras encontradas en dicha revisión y se evalúa la efectividad del proceso de revisión periódica, para lo cual se reúnen todos los informes de acuerdo con el cronograma para realizar un análisis por producto, área o línea de producción, evaluando aspectos como tendencias, recurrencias, comportamiento, desviaciones y otros datos que se consideren relevantes, para presentárselos a la gerencia general a fin de determinar la aprobación de las CAPAS que se consideren necesarias.

El protocolo de revisión periódica de producto se elaboró principalmente siguiendo las pautas propuestas por DIGEMID en su Manual de Buenas Prácticas de Manufactura De Productos Farmacéuticos (2018), por lo tanto, el documento cuenta con diversas secciones, las cuales son: Revisión de la documentación, revisión del sistema de gestión de desviaciones, el monitoreo rutinario, tendencias de procesos, revisión de atributos críticos de calidad, control de cambios, validaciones, calificaciones, revisión de muestras de retención, modificación de las condiciones de registro, compromisos post-mercadeo adquiridos con las entidades regulatorias, rechazos, reprocesos y retrabajos, estabildades, notificaciones de las reacciones adversas y el análisis global de todos los sistemas para generar conclusiones y recomendaciones.

De las secciones mencionadas anteriormente cabe mencionar que las guías internacionales no especifican el contenido de cada sección, se sugieren dichas secciones como requisito, pero no

aportan un protocolo para utilizar de referencia, por lo se deduce que la obligación de determinar el grado de calidad deseado queda a decisión del fabricante, por ello se valoró cuáles son los componentes esenciales de acuerdo con guías internacionales como: la Organización Mundial de la Salud en su documento Buenas Prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos (2010), para determinar las secciones que se requiere informar. Las guías internacionales, si bien por lo general no hablan de revisión periódica de producto, dada la naturaleza de ser una revisión de aspectos cotidianos de un sistema de calidad, es posible adaptar la misma revisión a los requerimientos de la empresa en relación con la calidad.

Para facilitar la comprensión se detalla cada apartado del protocolo de RAP elaborado, donde la primera sección es la aprobación por parte del departamento de aseguramiento de la calidad, seguida de una descripción básica del producto sometido a revisión como se muestra en la Tabla 5, con la finalidad de facilitar el proceso de revisión.

Tabla 5. Descripción básica del producto en revisión

| Nombre del Producto | |
|---|--|
| Código interno | |
| Lote estándar | |
| Denominación Común Internacional (DCI) | |
| Forma farmacéutica | |
| Concentración | |
| Presentación | |
| Registro sanitario | |
| Origen | |
| Venta | |
| Periodo de Revisión | |
| Desde: [1/Ene/2019] Hasta: [31/DIC/2019] | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Para esta sección, como se muestra en la Tabla 5, se estructuró con la información básica que posee el producto con el objetivo de poder hacer efectiva su identificación, evitando así posibles errores y ayudando a la trazabilidad, para lo cual se consideró relevante agregar el nombre del producto, código interno, cantidad de unidades elaboradas, las cuales van a aportar información importante al encargado de RAP para futuras revisiones en cuanto a la elaboración de jerarquías de productos, entre otros aspectos como son la concentración, forma farmacéutica, presentación, origen, venta y registro sanitario.

En relación con la sección de introducción, esta cuenta con propósitos, alcances, detalle de los lotes evaluados y una revisión del informe anterior de RAP generado; así mismo, estas secciones contienen resúmenes para simplificar la información, como el resumen del apartado de todos los lotes por evaluar, donde el objetivo es mostrar -mediante una tabla sencilla- la cantidad de lotes del producto de interés que se han elaborado en el tiempo comprendido por la revisión, y, por consiguiente, la cantidad de lotes que se han aprobado, rechazado o aprobado con desviaciones; por otra parte para el desarrollo de la sección de lotes por evaluar como tal, se elaboró un cuadro como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Detalles de los lotes por evaluar

| Lote de manufactura (código) | Lote de empaque (código) | Conformidad (aprobado/rechazado) | Cantidad teórica (unidades) | Código de producto | Presentación | Fecha de liberación (Día/mes/año) |
|------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------|-----------------------------------|
| | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Tabla 6, para detallar los lotes por evaluar se recurrió a la información en las órdenes físicas de manufactura y se estructuró de acuerdo con la información de calidad. Para analizar un producto es necesario tener el conocimiento vasto de la manufactura, para lo cual es esencial conocer: si algún lote de manufactura se ha subdividido por lo que se agregó dicho dato como lote de empaque, si el lote fue aprobado o rechazado de ser el caso por el departamento de control de la calidad, la cantidad en unidades con las que cuenta cada lote de producto, código de producto para evitar la confusión de productos que presentan diferentes formas farmacéuticas, un ejemplo de esta situación puede relacionarse con el caso del paracetamol, que se posee diferentes formas farmacéuticas, entre estas sólidas y líquidas, por lo cual es relevante especificar debido a

que la manufactura es distinta, la presentación en las unidades correspondientes según producto y por último la fecha de liberación al mercado para utilizar de referencia.

En la introducción se encuentra el resumen comparativo en relación con el reporte anterior de RAP, en dicho apartado se agrega un resumen de las tendencias más relevantes detectadas durante la revisión y sus respectivas diferencias en comparación con el reporte anterior, para corroborar si el producto ha solventado los problemas, o si se siguen presentado los problemas después de implementación de las CAPAS. Por consiguiente, se involucra otra sección del mismo apartado llamada Revisión del reporte anterior de RAP, la cual consiste en mostrar la información sobre las acciones implementadas (CAPA), como se muestra en la Tabla 7, de acuerdo con las conclusiones que surgieron en relación con la revisión anterior.

Tabla 7. Acciones derivadas de la revisión anterior.

| Código de CAPA | Acción (Mejora/riesgo/recomendación y/o CAPA). | Fecha de inicio | Fecha de vencimiento | Fecha de realizado | Estado (cerrado, en proceso y otro). | Resultado/efectividad (Indicar si el resultado fue el deseado). |
|----------------|--|-----------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------|---|
| | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Como se muestra en la Tabla 7, se implementó un cuadro para la recopilación de datos de las acciones derivadas de la revisión anterior, donde tomando como base los documentos de la empresa, se creó el siguiente cuadro, donde el “código de CAPA” aportará información esencial para la trazabilidad.

Por otra parte, la “Acción” ayudará a indicar si es por mejora o riesgo debido a que de acuerdo con Haleem *et al.* (2013), la finalidad del sistema CAPA es principalmente la prevención de los problemas que su vez generan oportunidades de mejora. Además, las fechas ayudarán para determinar si las acciones se han llevado a cabo en el periodo efectivo; así mismo, el estado aporta información relevante de respaldo para verificar si la implementación de las acciones está en proceso o si se han finalizado y por último, el resultado o efectividad aportará información para la búsqueda de oportunidades de mejora en futuras revisiones en caso de que el resultado de las acciones implementadas no fuera el esperado.

Debido a que la intención de las revisiones periódicas de producto es presentar la información de forma sencilla y clara, sin causar una saturación de datos, mucha de la información por recopilar en diferentes productos no es relevante, aunque no aplica en todos los casos, por lo que se creó una sección denominada justificación de la exclusión de los parámetros de producto, la cual consiste en realizar una lista de los parámetros excluidos y justificar de acuerdo con su impacto en el producto ya sea en la calidad, desempeño de producto y/o procesos de manufactura relacionados, así como equipos, sistemas críticos e insumos claves que son esenciales para la calidad.

El apartado de revisión de la documentación contiene la información recopilada acerca de la fórmula vigente del producto, revisión de lotes en relación con proveedores y fabricantes, así como las no conformidades pertenecientes a proveedores; toda información en el apartado se encuentra distribuida en secciones, las cuales se denominan: desempeño de insumos claves, no conformidades de proveedores y la revisión de principios activos, excipientes y material de empaque en lotes de fabricación, las cuales se explican más detalladamente a continuación.

La primera sección del apartado de Revisión de la documentación corresponde al desempeño de insumos claves, la cual se diseñó pensando en registrar la información de la fórmula vigente de principios activos, excipientes, así como de materiales de envase y empaque, por lo cual se elaboraron dos cuadros para recolectar dicha información que se presentan en la Tabla 8 y en la Tabla 9 respectivamente. Esta información es relevante para la revisión periódica debido a que los medicamentos son productos formulados, es decir, son sistemas complejos cuyo desempeño en el ámbito de la aplicación depende en gran medida de los parámetros de formulación, de proporción y de procesos.

Tabla 8. Fórmula vigente de principios activos y excipientes

| Producto | Código interno | Cantidad (g) | Tipo | Fabricante | Proveedor |
|----------|----------------|--------------|------|------------|-----------|
| | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Como se observa en la Tabla 8, de acuerdo con la fórmula de principios activos y excipientes esta se elaboró según la información presentada en las órdenes de manufactura, de las cuales se consideró conveniente recopilar los datos acerca del nombre de la materia prima, código

interno que proporciona una herramienta para la trazabilidad, la cantidad en gramos, el tipo, donde se indica si la materia prima es un principio activo o excipiente dentro de la formulación, así como el fabricante y proveedor, con la finalidad de que si existen problemas relacionados con las materias primas, pueda identificarse el material con el problema y notificarse con mayor facilidad.

En la formulación de un producto el material de envase y empaque no puede dejarse aparte debido a que su función no abarca únicamente contener el producto, sino que aporta una serie de funciones como identificación, transporte y almacenamiento, entre las que se destaca la protección del producto, ya que aporta aislamiento de las condiciones adversas entre las cuales se pueden mencionar las químicas, biológicas, mecánicas y ambientales, permitiendo que un medicamento se mantenga en condiciones para ser utilizado durante todo el periodo de vida útil del producto.

Pero la elección de los materiales no es sencilla, debido a que no todos los principios activos se pueden almacenar en un mismo material debido a la existencia de incompatibilidades, así como que ciertas drogas necesitan condiciones específicas, variando mucho de acuerdo con la forma farmacéutica y a las condiciones climáticas a las que se somete un medicamento al ser almacenado.

Tabla 9. Fórmula vigente de material de envase y empaque

| Producto | Código | Cantidad | Tipo | Fabricante | Proveedor |
|----------|--------|----------|------|------------|-----------|
| | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Por lo anterior, para efectos de la Tabla 9 y de acuerdo con la información disponible en las órdenes de manufactura, se consideró esencial que abarcara el nombre del producto, código interno debido a razones de trazabilidad, cantidad en kilogramos utilizados en la producción de un lote, así como el tipo, especificándose si se refiere a materiales de envase o empaque y los respectivos fabricantes y proveedores.

La sección de no conformidades se añadió para registrar todos los incumplimientos de los requisitos hallados durante el análisis de materias primas relacionados a los productos adquiridos de un proveedor en específico.

Tabla 10. No conformidades de proveedor

| Insumo | Código de producto | Entrada | Proveedor | Tipo de no conformidad | Número de no conformidad | Referencia | Fecha |
|--------|--------------------|---------|-----------|------------------------|--------------------------|------------|-------|
| | | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

La Tabla 10 se diseñó para recopilar la información en relación con el insumo, donde se especifica si se trata de un principio activo, excipiente o material de empaque, código interno de producto, número de entrada, ya que en las industrias se le asigna un número específico a cada material que ingresa en las instalaciones para realizar la trazabilidad, el nombre del proveedor es indispensable para remitir una queja de ser el caso.

En el tipo de no conformidad donde se pueden presentar tres situaciones; la de tipo 1 es cuando se recibe el producto notificándose al proveedor, la de tipo 2 es cuando producto no se recibe hasta que se solventa el problema y la del tipo 3 se presenta cuando el producto se rechaza y se devuelve al proveedor, indicándose tipo 1, 2, 3 según sea el caso. Por otra parte, las no conformidades cuentan con un número específico que ayuda a la trazabilidad de los sucesos, la referencia se agregó para aportar el código de OOS según sea el caso, y la fecha tiene la función de elaborar un orden cronológico.

En la última sección del apartado de la Revisión de la documentación se encuentra la Revisión de los principios activos, excipientes y material de empaque en los lotes fabricados, esta sección, a diferencia de la anterior, relacionada con la formulación, tiene como objetivo el registrar todos los cambios referentes a materias primas en la totalidad de los lotes en revisión, a causa de que los productos formulados son constituidos por una gran cantidad de materias primas, y dado el caso de que para una misma composición de partida se pueden obtener mezclas finales con estructuras distintas al variar el protocolo de fabricación utilizado, así mismo una modificación menor de la proporción de un ingrediente o un cambio de origen pueden modificar notablemente la estabilidad de la fórmula, por lo que explica su relevancia en la RAP.

Tabla 11. Revisión de materias primas en lotes fabricados

| Código | Insumo | Tipo de insumo | Lote | Proveedor |
|--------|--------|----------------|------|-----------|
| | | | | |
| | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

La Tabla 11 se elaboró para la recopilación de datos como lo son el código interno del material, la especificación de si el insumo se trata de un principio activo, excipiente o material de empaque, el número de lote de producto manufacturado del cual procede y el nombre del proveedor del material.

Otro apartado del protocolo de revisión periódica de producto está relacionado con el sistema de gestión de desviaciones, el cual implicó la creación de secciones de desviaciones, resultados fuera de especificación (OOS) y una sección denominada quejas, devoluciones y *Recall*, las cuales se desarrollan a continuación.

Las desviaciones en la industria son muy importantes debido a que todas las operaciones que se realizan en el ámbito de la industria se encuentran ligadas con un protocolo operativo estándar y procedimiento estándar de acuerdo con Kavina *et al.* (2019); así mismo, las desviaciones como tales son unas actividades realizadas de manera diferente o modificadas a las especificadas en un documento aprobado, entonces se destaca que llevar un registro de todas actividades es esencial en la búsqueda de problemas relacionados con procesos y sus correcciones respectivas. Por lo tanto, se creó la siguiente Tabla No.12 para llevar el registro de las desviaciones.

Tabla 12. Datos de desviaciones

| Código desviación | Causa probable | Tipo de desviación | CAPAS | Lotes involucrados | Estado | Fecha de cierre |
|-------------------|----------------|--------------------|-------|--------------------|--------|-----------------|
| | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

La Tabla 12 en el documento de protocolo de revisión periódica se elaboró de acuerdo con los documentos preexistentes en la industria, con el objetivo de recopilar la información más relevante en relación con la base de datos de las desviaciones de la empresa; por lo tanto, en la tabla anterior se incluyeron datos como: código de desviación, que ayuda realizar la trazabilidad;

la causa probable, donde se busca presentar una justificación puntual a dicho suceso; el tipo de desviación.

De acuerdo con el manejo y adaptación se clasifican como desviaciones menores, mayores y críticas según su impacto en la calidad del producto además en la tabla se debe especificar el código de la CAPA generada si es que aplica, se indican los números de lotes involucrados, así como el estado de desviación que se maneja según lo propuesto por la OMS (2013) como cerrada o abierta según caso y se agregó de forma adicional la fecha de cierre para generar un respaldo de la información.

Los resultados fuera de especificación, también llamados *Out of specifications* (OOS) son relevantes para tomar en cuenta en la revisión periódica de producto debido a que forman parte de la misma estrategia de control de calidad de los medicamentos, definiéndolos según Kumar *et al.* (2015) como resultados de las pruebas en procesos o producto terminado que no se ajustan a los criterios preestablecidos; debido a la naturaleza de los procesos es difícil probabilísticamente que los resultados sean siempre los mismos a través del tiempo, pero cuando existe una variación importante que sobrepase el rango de aceptación en las pruebas de laboratorio, hay que tener certeza de si ese resultado está relacionado con el proceso de fabricación, métodos de análisis o es un error relacionado con el analista, por lo tanto en la Tabla 13 se presenta un cuadro con los datos de OOS.

Tabla 13. Resultados fuera de especificación

| Código de OOS | Lote | Causa descrita | Tipo de OOS | ¿Generó una desviación ? | Código de desviación | Fecha de emisión | Fecha de cierre |
|---------------|------|----------------|-------------|--------------------------|----------------------|------------------|-----------------|
| | | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Como se muestra en la Tabla 13, para el protocolo de revisión periódica de productos en la sección de OOS, se recopilaron datos en relación con: el código de OOS, número de lote con el objetivo destinado a la trazabilidad, causa descrita, que busca aportar información puntual y sencilla, tipo de OOS, donde se debe especificar si es un error analítico, instrumental o de proceso.

Por otra parte, como no todos los resultados fuera de especificación implican la realización de una desviación, se generó la opción en la Tabla 13 de responder Sí o No según sea el caso, aportando así el código de la desviación si aplica, además se consideró añadir las fechas para realizar un orden cronológico y determinar si todos los OOS se han resuelto.

El manejo de las quejas es un asunto serio en el campo de las industrias farmacéuticas, ya que aporta una visión de la empresa en relación con la calidad, y así mismo otorga una oportunidad de mejora continua en los productos, por lo cual se agregó en el protocolo de RAP, recopilando la información según la Tabla 14.

Tabla 14. Información sobre los reportes de quejas

| Código de queja | Lote | Naturaleza de la queja | Clasificación de queja | Causa primaria | Código de Desviación | Fecha de emisión | Fecha de cierre real |
|-----------------|------|------------------------|------------------------|----------------|----------------------|------------------|----------------------|
| | | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Tabla 14 para el protocolo de revisión periódica de producto, se recopilaron datos en relación con el código de la queja, números de lotes implicados, naturaleza de la queja, donde se indica si la causa es técnica, médica, calidad, falta de eficacia, falsificación, evento adverso, entre otras. Por otra parte, la clasificación de las quejas se ha planteado según la criticidad de su impacto en el paciente en críticas, mayores o menores, y se consideró importante que se especifique la causa, así como el código de la desviación asociada con sus respectivas fechas para realizar un orden cronológico y comprobar así la solución de las quejas presentadas.

Las devoluciones de producto terminado son un tema frecuentemente discutido en la industria, dado que en la actualidad las devoluciones tienen una connotación cada vez más relevante, debido a que se les ha considerado como uno de los procesos críticos en el cual una inadecuada gestión provoca que las empresas incurran en costos significativos, de acuerdo con lo comentado por Bastidas (2012). Así mismo, no quiere decir que las quejas deban ser consideradas un suceso frecuente, sino que las medidas tomadas deben dirigirse hacia la resolución definitiva de los problemas, con énfasis en la disminución de las quejas.

Tabla 15. Información sobre las devoluciones de producto

| Código de producto | Lote | Proveedor o cliente | Razón / Dictamen | Cantidad (unidades) | Acción | Referencias | Fecha de emisión |
|--------------------|------|---------------------|------------------|---------------------|--------|-------------|------------------|
| | | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Para la sección de devoluciones de producto terminado, que forma parte del protocolo de revisión periódica, se elaboró la Tabla 15, tomando en cuenta los documentos internos de la empresa a la cual se le adaptó la revisión periódica y la información disponible en relación con las devoluciones, por lo cual recopilamos datos como el código de producto, número de lote, nombre de proveedor, razón del suceso, cantidad en unidades de producto, acción efectuada, referencias y fecha de emisión.

Los datos recopilados, como el código de producto y el número de lote, se consideraron necesarios en la RAP debido a que ofrece una forma de identificar el producto, el nombre del proveedor se adjuntó para determinar si las devoluciones son realizadas por proveedores o clientes; por otra parte, la razón es muy importante porque ofrece una forma de determinar la causa por la cual el producto fue devuelto y mostrar si la tendencia se repite en diferentes unidades del mismo lote o producto durante el año.

Así mismo, la cantidad de unidades es un dato valioso porque si bien una devolución puede deberse a un hecho aislado como, por ejemplo, malas condiciones de almacenamiento, una serie de devoluciones referidas a un mismo lote de producto puede referir a un problema de calidad debido a una deficiencia en los controles realizados por control de calidad que no había sido detectada, la acción se agregó a la Tabla 15 para determinar cuáles actividades se llevaron a cabo para solventar el problema, y de presentarse nuevamente el mismo suceso aportará información valiosa para la toma de decisiones. Por último, las referencias y fecha de emisión se añadieron para ejecutar la trazabilidad y aplicar un orden lógico.

La última sección del apartado del sistema de gestión de desviaciones corresponde al retiro de producto del mercado (*Recall*), el cual es relevante en la revisión periódica de producto debido a que indica que una cierta cantidad de unidades de producto están comprometidas con un efecto potencialmente dañino para la salud de la población debido a deficiencias en la calidad, seguridad

o eficacia, según lo comentado por Nagaich *et al.* (2015); por lo anterior, se recopila la información referente por medio de una tabla en el protocolo de RAP.

Tabla 16. Datos del sistema de retiro de producto (*Recall*)

| Código de producto | Lote | Descripción | Tipo de retiro | Cantidad de unidades implicadas | País | Referencias | Fecha de emisión | Fecha de cierre. |
|--------------------|------|-------------|----------------|---------------------------------|------|-------------|------------------|------------------|
| | | | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Como se muestra en la Tabla 16, para la sección de *Recall* del protocolo de RAP se recopilaron datos en relación con el código de producto implicado, número de lote, descripción, tipo de retiro, unidades implicadas, país involucrado, referencias y la fecha de emisión.

Los datos como código de producto y los números de lote se añadieron con la finalidad de realizar la identificación y trazabilidad del producto, así mismo, la descripción como tal ofrece un resumen puntual y conciso de la razón que llevó al *Recall*; por otra parte, el tipo de retiro se escogió de acuerdo con la adaptación del protocolo elaborado de RAP a los documentos preexistentes de la empresa, por lo tanto se heredó la clasificación de N1, N2 o N3, siendo N1 cuando la devolución se genera por parte del paciente, N2 cuando se realiza por farmacias o hospitales y N3 cuando se trata de centros de distribución.

Por otro lado, el dato de unidades implicadas es valioso debido a que aporta información acerca de la efectividad en la recuperación del producto distribuido y el país se agregó porque la RAP está dirigida a revisar todas operaciones y procedimientos relacionados con el producto, indiferentemente del país de comercialización.

El monitoreo ambiental es otro apartado del protocolo de revisión periódica de producto que se diseñó para recopilar la información de las pruebas y resultados de los informes generados relacionados con el producto de interés durante el periodo de revisión mediante gráficos en relación con la temperatura, humedad relativa, y sistemas críticos como el sistema de agua que incluye pruebas como carbono orgánico total(TOC), conductividad y microbiología, mientras que para el sistema de aire se realiza particulado, flujo de aire, recambios y microbiología.

Para evitar la saturación y duplicación de datos y a su vez mostrar de forma efectiva la información, se crearon excepciones en la recopilación de datos debido a que los documentos de validación de sistemas críticos y mantenimiento abarcan muchos aspectos por recopilar en este apartado, entonces se propuso que como la validación de sistemas críticos comprende un periodo mayor a dos años, siendo el máximo cinco años, si dado el caso la validación de sistemas críticos se realizó el año anterior a la elaboración de la RAP o posee menos de dos años de antigüedad en referencia con la RAP se omiten datos como TOC, conductividad y microbiología en este apartado, siempre y cuando se añada la referencia o validación en el respectivo apartado del documento.

La temperatura y humedad relativa son datos ordinarios, los cuales son registrados de forma rutinaria en las distintas áreas destinadas a la fabricación en las industrias farmacéuticas con el fin de garantizar la protección del producto, por lo cual cuentan con un rango mínimo aceptable, el cual garantiza que el producto que se comercializa se elaboró en condiciones favorables que no afectan la vida útil del producto.

Tabla 17. Datos recopilados de temperatura

| S/N | Fecha | Temperatura C | Promedio | Especificación |
|-----|-------|---------------|----------|----------------|
| | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Tabla 18. Datos recopilados de humedad

| S/N | Fecha | Humedad HR (%) | Promedio | Especificación |
|-----|-------|----------------|----------|----------------|
| | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Para la realización de los gráficos de línea de tiempo respectivos, ya sea referente a la temperatura o humedad de cada área relacionada a la fabricación, se recopila la información necesaria en relación con la temperatura o humedad mediante la Tabla 17 o Tabla 18 según sea el caso, la información recopilada en estas tablas se basa en los informes de control de áreas registrados durante el periodo comprendido de la revisión; por lo cual para el Gráfico 17 se especifica la fecha, la temperatura en Celsius, promedio y especificación, por otra parte el gráfico 18 es muy similar al anterior, con la diferencia de que se registra el porcentaje de la humedad relativa en vez de la temperatura.

El apartado de revisión de los resultados de atributos críticos de la calidad se diseñó con la finalidad de evaluar las tendencias en los resultados analíticos, así como la capacidad del proceso, y el impacto de los cambios de especificaciones en el desempeño del proceso, así como la estabilidad del producto

Tabla 19. Datos de los atributos críticos de calidad

| Prueba analítica | Especificaciones | Método (indique el método y el número de versión utilizado) | Mínimo | Máximo |
|------------------|------------------|---|--------|--------|
| | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Para registrar la información referente atributos críticos se realizó la Tabla 19, donde se recopila y resume toda la información relacionada con nombre de la prueba analítica, especificaciones, el método y los límites tanto superior como inferior. Respecto a lo anterior, esta tabla también funciona de guía para discutir acerca de todos atributos críticos referentes al producto, y dado que en el apartado de tendencias de procesos se incluyen los gráficos, no hay necesidad de duplicar la información, por lo cual solo se comentan brevemente.

Por otra parte, los atributos críticos que no son de carácter estadístico, como la apariencia o identificación de principios activos, se han de comentar en este apartado.

El apartado de tendencias de procesos se elaboró para determinar si existen variaciones en los resultados de los controles de procesos y verificar su relación con la calidad de producto, así mismo se busca determinar la existencia de tendencias emergentes y confirma el cumplimiento de las especificaciones en los procesos y la efectividad de los controles de proceso, así como los límites de especificación y su impacto en el desempeño y la calidad del producto terminado, por lo cual se diseñó con diferentes secciones, las cuales son controles de proceso y límites de rendimiento.

Tabla 20. Datos sobre el control de llenado

| Lote | Muestras de control de llenado | | | | Li | XX |
|------|--------------------------------|----|----|----------|----|----|
| | X1 | X2 | X3 | Promedio | VN | XY |
| | | | | | LS | YY |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

En relación con la Tabla 20, se encuentran los datos relativos al control de llenado, los cuales están comprendidos por el número de lote, las muestras de control de llenado realizadas por triplicado y el promedio, pero también se recopilamos los límites especificados para el parámetro de control de llenado denominados límite inferior (LI) y límite superior (LS), así como el volumen nominal de cada unidad; el número de lote se colocó con la intención de permitir la identificación de los lotes muestreados, y las muestras de control de llenado se recopilamos con la finalidad de elaborar gráficos de control de proceso y de control de la capacidad de proceso.

El análisis de la capacidad de proceso se interpreta como la aptitud del proceso para cumplir con los límites de tolerancia, y por otra parte, el análisis de control de proceso se utiliza para informar sobre la estabilidad y variabilidad del proceso, ayudando a identificar causas especiales de dicha variabilidad para poder controlarla y eliminarla.

Un atributo crítico en todo proceso de fabricación de producto en forma líquida o semisólida en la industria farmacéutica es el valor de pH, ya que puede ejercer un efecto de solubilidad del principio activo condicionando la estabilidad de los medicamentos, la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo con base en lo mencionado por Velázquez *et al.* (2017), por lo tanto, es relevante recopilar dicha información en el documento de revisión anual de producto como se muestra en la Tabla 21.

Tabla 21. Datos sobre el pH

| Lote | pH | | | Límite Inferior |
|------|----|----|----|-----------------|
| | | | | XX |
| | X1 | X2 | X3 | Límite superior |
| | | | | XY |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Como se muestra en la Tabla 21, para el apartado de tendencias de proceso se recopilamos los datos referentes al pH, los cuales son el número de lote implicado en la medición que permite la identificación, así como los datos de pH reportados que debido al proceso cada lote producido contará con 3 contenedores a los cuales se les registra el valor de pH por separado, y se realizan gráficos de control de proceso para mostrar las tendencias y la variabilidad de los datos en cada uno de los contenedores durante el periodo de revisión.

La viscosidad es un atributo fundamental para determinar la calidad de productos líquidos y semisólidos y puede ser considerado el más importante, ya que define la aceptación por parte del consumidor de acuerdo con *Alvis et al.* (2016), por lo tanto, dichos datos se recopilan mediante la siguiente Tabla 22.

Tabla 22. Datos sobre viscosidad

| Número | Lote | Viscosidad | | | LI |
|--------|------|------------|----|----|----|
| | | | | | XX |
| | | x1 | x2 | x3 | LS |
| 1 | | | | | XY |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Como se muestra en la Tabla 22 en relación con la viscosidad, se recopilaron datos como número de lote y las muestras de viscosidad referentes a cada uno de los tres contenedores producidos de cada lote de producto manufacturado con la finalidad de generar gráficos de control de proceso para determinar la variabilidad y las tendencias presentadas en cada una de los contenedores a lo largo del periodo de revisión.

La prueba de potencia, de acuerdo con Durán (2011), es una de las pruebas importantes en el control de calidad de las formas farmacéuticas, ya que debe existir correspondencia entre la cantidad del rotulado y la cantidad o concentración real de principios activos en una forma farmacéutica; ya que de otra forma el fármaco podría provocar graves problemas a la salud de la población, por lo que es relevante recopilar la información de este atributo crítico de calidad en la revisión anual de producto mediante la Tabla 23.

Tabla 23. Datos sobre la potencia

| Número | Lote | Potencia | | | | | |
|--------|------|--------------------|----|----|--------------------|----|----|
| | | Principio Activo A | | | Principio Activo B | | |
| | | x1 | x2 | X3 | x1 | x2 | x3 |
| 1 | | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

La Tabla 23 se elaboró para recopilar la información en relación con el número de lote de producto muestreado, así como los datos de potencia de los principios activos que forman parte del

producto en revisión, para elaborar gráficas de capacidad de proceso a fin de determinar la variación, presencia de tendencias y el cumplimiento de las especificaciones.

De acuerdo con la OMS en su guía de Buenas Prácticas de Producción y Control de la Calidad, en la medida de lo necesario debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no existan discrepancias que superen los límites aceptables, así mismo, cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

Por ello se elaboró un sistema para registrar de forma concisa toda la información referente a los procesos de fabricación, manufactura, subdivisión y embalaje mediante una serie de tablas que permiten una visualización más sencilla de los datos de interés.

Tabla 24. Datos en relación con el rendimiento del proceso de la fabricación

| Fabricación | | | |
|-------------|-----------------------|--------------------|------------|
| Lote | Rend. Deseado (unid). | Rend. Real (unid). | % obtenido |
| | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Tabla 24, para efecto de recopilación de datos relacionados con la fabricación se consultan las órdenes de manufactura de cada lote producido durante el periodo de revisión para conseguir el rendimiento deseado en unidades y el rendimiento real obtenido en unidades; y para calcular el porcentaje de fabricación se debe dividir el rendimiento deseado entre el rendimiento real, ambos en unidades de producto y multiplicar el resultado por 100.

Tabla 25. Datos en relación con el rendimiento del proceso de manufactura

| Manufactura | | | | | |
|----------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------|---------------|
| Cantidad pesada (kg) | Cantidad obtenida (kg) | Cantidad pesada en unidades | Cantidad obtenida en unidades | Unidades perdidas | % Rendimiento |
| | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Respecto a los cálculos para determinar el porcentaje del rendimiento de manufactura que se presenta en la Tabla 25, se debe dividir la cantidad obtenida en unidades entre la cantidad pesada en unidades y multiplicar el resultado por 100, pero para obtener la cantidad pesada en unidades primero hay que buscar en las órdenes de manufactura los datos referentes a la cantidad pesada (kg) y la cantidad obtenida (kg) al final del proceso, ya adquiridos ambos datos, primero se toma el dato de cantidad pesada (kg) y se divide entre el valor nominal del llenado de producto (kg), por otra parte para calcular la cantidad obtenida en unidades se divide el dato de la cantidad obtenida (kg) entre el valor nominal del llenado de producto (kg), y por consiguiente para calcular las pérdidas de unidades se resta la cantidad pesada en unidades menos la cantidad obtenida en unidades.

Tabla 26. Datos en relación con el rendimiento del proceso de subdivisión

| Subdivisión | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------|----------|-----------------|
| Cantidades recibidas de manufactura | Cantidades obtenidas | Unidades perdidas | Muestreo | (%) Rendimiento |
| | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Tabla 26, para calcular el porcentaje de rendimiento del proceso de subdivisión se debe contar con el dato de las unidades recibidas de manufactura y el dato referente a las unidades obtenidas, así como las unidades de muestreo que se adquieren mediante la revisión de las órdenes de manufactura, todo esto para calcular las unidades perdidas mediante una resta de las cantidades recibidas menos las cantidades obtenidas (cantidades recibidas - las cantidades obtenidas), y por consiguiente para el cálculo del rendimiento se ha realizar la fórmula ($(\text{Cantidades obtenidas} - \text{Unidades perdidas}) / \text{Cantidades recibidas}$)*100.

Tabla 27. Datos en relación con el rendimiento del proceso de embalaje

| Embalaje | | | Confirmación de datos |
|-------------------------------------|-------------------|---------------|-----------------------|
| Cantidades recibidas de Subdivisión | Unidades perdidas | % Rendimiento | Unidades obtenidas |
| | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

El cálculo del rendimiento de embalaje sirve como sistema de verificación de datos, debido al final de los cálculos, los datos de unidades obtenidas del proceso de embalaje deben coincidir con el rendimiento real en unidades del proceso de fabricación, que es un valor adquirido de las órdenes de manufactura y el porcentaje de rendimiento del proceso de embalaje debe ser el mismo que el porcentaje de rendimiento del proceso de fabricación para cada lote de producto.

De acuerdo con la Tabla 27 para el cálculo del rendimiento embalaje, se ha de contar con las unidades obtenidas en el embalaje que se calcula a su vez restando las cantidades obtenidas de subdivisión menos el muestreo. Ya adquirido el dato, se divide entre el rendimiento real deseado en unidades que se recopila en la Tabla 24 y se multiplica por 100 para obtener el porcentaje de rendimiento de embalaje. Por otra parte, para calcular las unidades perdidas en el proceso de embalaje se ha restar el rendimiento real obtenido en unidades a las cantidades recibidas de subdivisión.

El apartado de control cambios del protocolo de revisión periódica de producto se elaboró con el objetivo de identificar todos los cambios implementados durante el periodo de revisión en los que se pueden abarcar cambios en equipos, cambios en procesos de manufactura, así como las actualizaciones de registros de manufactura y empaque.

El apartado de control de cambios está conformado por diferentes secciones como controles de cambio de fórmula, control de cambios relacionados a insumos clave, control de cambios en relación con el proceso, control de cambio en métodos analíticos y especificaciones y control de cambios de las validaciones de métodos analíticos.

El apartado del estado validado se agregó para garantizar que los equipos y sistemas críticos cuentan con la validación y calificación durante el periodo de revisión. El estado validado cuenta con las secciones: calificación de equipos y sistemas críticos, validación de procesos, y validación de métodos analíticos.

Calificación de equipos y sistemas críticos

Tabla 28. Calificación de equipos relacionados con el proceso de fabricación del producto

| Equipo | Código | Fecha de calificación | Referencias de calificación | Observaciones |
|--------|--------|-----------------------|-----------------------------|---------------|
| | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

La Tabla 28 se elaboró para recopilar la información de todos los equipos relacionados con los procesos de fabricación, con base en el documento interno de calificación de equipos, por lo cual se recopiló la información del nombre del equipo, código interno, fecha de calificación, referencia de calificación y las observaciones; el nombre del equipo así como su código se añadieron para poder identificar de forma adecuada el equipo en cuestión, debido a que en la industria es común realizar reparaciones y sustituciones de equipos.

Por otro lado, la fecha de calificación, así como sus referencias, se agregaron con el objetivo de poder ser utilizadas para la trazabilidad de la calificación y por último las observaciones corresponden a un espacio para comentar todos esos aspectos puntuales de interés que fueron resultado de las calificaciones.

La calificación en relación con los sistemas críticos de proceso, para efectos del producto en revisión, corresponde a la calificación de los cuartos de producción, sistema de aire y sistema de agua purificada, debido a que existen documentos internos relacionados con recopilación y análisis de estos sistemas se debe recopilar la información más relevante mediante los gráficos aportados por dichos documentos, para evidenciar mediante pruebas que se cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

La validación de proceso para la revisión anual de producto es fundamental según la NOM-059-SSA1-1993, debido a que aporta evidencia fundamentada de que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple de forma consistente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos, por lo que es relevante añadir dicha información en el protocolo de revisión anual de producto. Los datos relacionados con la validación de procesos se añadieron en la Tabla 29.

Tabla 29. Validación de procesos

| Código de validación | Proceso | Fecha de validación | Fecha de vigencia | Referencias |
|----------------------|---------|---------------------|-------------------|-------------|
| | | | | |
| | | | | |

Fuente: Elaboración propia.

La Tabla 29 se elaboró para recopilar la información acerca de la validación de procesos que comprende el código de la validación, el nombre del proceso, fecha vigencia y la referencia correspondiente. La información de código de validación se añadió, al igual que las referencias, para realizar la respectiva trazabilidad de ser necesaria. Por otro lado, el nombre del proceso se añadió para identificarlo y por último, las fechas -tanto de validación como de vigencia- se agregaron para determinar si existe la validación para un proceso específico y si se encuentra vigente.

Tabla 30. Validación de métodos analíticos

| Código | Descripción | Fecha de validación | Fecha de vigencia | Referencias |
|--------|-------------|---------------------|-------------------|-------------|
| | | | | |
| | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Como se muestra en la Tabla 30, los datos relevantes de la validación de métodos analíticos corresponden al código de validación, descripción de la validación, fecha de validación, fecha de vigencia y las referencias. El código de la validación de los métodos analíticos, así como las referencias, se añadieron como una forma de aportar información para la trazabilidad; por otra parte, la descripción ayuda a la identificar del método analítico que se somete a la validación, y para finalizar, las fechas de validación y de vigencia determinan la existencia y vigencia de la validación de un método analítico.

El apartado de revisión de muestras de retención en el protocolo de revisión periódica de producto tiene como objetivo documentar todo cambio que no esté acorde a las especificaciones, determinando si existen señales de deterioro en las muestras almacenadas y evaluando los cambios detectados en las muestras de retención, así como las implicaciones de las observaciones

Tabla 31. Revisión de muestras de retención de producto

| Numeración | Lotes inspeccionados | Número de muestras | Resultados | | | | Fecha de vencimiento | Fecha de revisión |
|------------|----------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------|
| | | | Apariencia del empaque primario | Apariencia del empaque secundario | Apariencia del producto | Presencia de derrames (Sí, No) | | |
| 1 | | | | | | | | |
| n | | | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

La Tabla 31 se elaboró para recopilar la información referente a la revisión de las muestras de retención, que está conformada por el número de lote inspeccionado, número de muestras, la apariencia del empaque primario, secundario y apariencia en general, así como las fechas de vencimiento y revisión.

El número de lote se añadió para identificar las muestras a un lote en específico, por otra parte, el número de muestras se agregó debido a que no todos los productos cuentan con la misma cantidad de muestras y también ayuda a la verificación de la ejecución correcta del muestreo.

Por otro lado, al registrar los datos de apariencia como conformes y la presencia de derrames negativa se verifica que el producto tiene la capacidad de mantener sus características dentro de especificaciones durante su almacenamiento en condiciones normales, y por último, se añadió la fecha de vencimiento con la finalidad de confirmar que las muestras de retención no se encuentran vencidas durante su almacenamiento, además de la fecha de revisión para confirmar que se llevó a cabo el procedimiento.

El apartado de las actividades subcontractadas analítico y proceso de fabricación se añadió al protocolo de revisión anual de producto para determinar todas esas actividades que se realizan mediante un contrato con terceros, las cuales son importantes ya que se debe verificar que todas estas actividades no tienen un impacto en la calidad de los productos que se fabrican.

El apartado de la modificación de las condiciones de registro se añadió al protocolo de revisión periódica de producto para detectar todos esos cambios que se realizaron durante el periodo de revisión en relación con las condiciones de registro; por otro lado, el apartado de los

compromisos post-mercadeo con las entidades regulatorias se añadió para detectar todas esas obligaciones pactadas con entidades regulatorias, tanto nacionales como internacionales, con el objeto de verificar que se hayan realizado todas las actividades prometidas.

El apartado de rechazos, reprocesos y retrabajos se agregó al protocolo de RAP debido a que es crucial conocer la porción de los lotes sometidos a revisión que presentan actividades de retrabajos, reprocesos o que son rechazados, para prevenir que se repitan las situaciones que conducen a dichas actividades.

Tabla 32. Registro de los lotes que sufrieron un rechazo, retrabajo o reproceso

| Código Lote | descripción | Rechazo, retrabajo, reproceso | Causa | Fecha |
|-------------|-------------|-------------------------------|-------|-------|
| | | | | |
| | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Para recopilar la información acerca de los lotes a los cuales se les realizó un retrabajo, reproceso o rechazo, se diseñó la Tabla 32, la cual registra la información referente a código de lote, descripción, tipo de actividad, causa y la fecha en la que se presentó. El código de lote y la descripción se añadieron para identificar específicamente las unidades de producto involucradas. Por otra parte, se añadió especificar el tipo de actividad, ya sea rechazo, retrabajo o reproceso, así como su causa y la fecha, para dar una idea consistente cronológicamente de la situación que llevó a las actividades y verificar si los sucesos se repitieron a lo largo del año.

El apartado de estabilidades se agregó al protocolo de revisión periódica de producto con la finalidad de que aporte la evidencia de que el producto durante toda su vida útil tiene la capacidad de mantenerse dentro de las especificaciones fisicoquímicas preestablecidas, para confirmar que el producto fabricado es eficaz, seguro y de calidad; por lo tanto, se elaboró la siguiente tabla.

Tabla 33. Datos relacionados con los estudios de estabilidad.

| Código de estudio | Número de lote | Tipo de estudio | Condiciones ambientales | Vigencia en producto registrado | Motivo del estudio | Fecha de inicio | Fecha de finalización | Tiempo del estudio |
|-------------------|----------------|-----------------|-------------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Como se muestra en la Tabla 33, los datos recopilados acerca de los estudios de estabilidad del producto durante la revisión comprenden el código del estudio, número de lote, tipo de estudio, condiciones ambientales, vigencia en producto registrado, fecha de inicio, fecha de finalización y tiempo del tiempo.

El código del estudio se añadió para poder realizar la trazabilidad de ser necesaria, el número de lote se añadió para identificar el producto y el tipo de estudio y las condiciones ambientales se agregaron para especificar si se trata de estudio de estabilidad natural, acelerado o súper acelerado y sus condiciones específicas que acompañan a cada tipo de estudio de estabilidad.

Por otra parte, en el motivo del estudio se debe especificar si es por renovación de registro, registro de una nueva fórmula, entre otros, y por último las fechas aportan información valiosa ya que indican el tiempo que lleva corriendo el estudio de estabilidad y si se detuvo debido a problemas relacionados con la calidad.

El apartado de notificación de sospecha de reacciones adversas relacionadas con medicamentos se añadió debido a los requerimientos regulatorias de DIGEMID, en la cual se pretende que todas las notificaciones que se lleguen a presentar durante el periodo de revisión se registren de acuerdo con la Tabla 34, donde se especifique su código, descripción de la reacción adversa, clasificación, causa y referencias.

Tabla 34. Registro de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas relacionadas con medicamentos (RAM)

| Código | Descripción | Clasificación | Causa | Referencias |
|--------|-------------|---------------|-------|-------------|
| | | | | |
| | | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

En la Tabla 34 se añadió el código de notificación para poder hacer la trazabilidad a la queja correspondiente, y la descripción para obtener información acerca de los efectos presentados. Por otro lado, la clasificación se agregó para determinar si la reacción adversa es de tipo A (dosis dependiente), B (dosis independiente), C (dosis y tiempo dependiente), D (tiempo dependiente), E (suspensión y abstinencia) o F (falla terapéutica). La causa se añadió para determinar el resultado de la investigación y, por último, la referencia hace énfasis al documento interno consultado para obtener más información de ser necesario.

El apartado de análisis global se añadió para incorporar todas las tendencias y cambios presentados en el producto final e insumos claves, mediante una revisión de cada apartado de la revisión periódica de producto, para determinar los posibles puntos de inflexión y otros efectos ocurridos cercanos al cambio, así mismo se vinculan todas las tendencias encontradas y los cambios diferentes apartados en un análisis para determinar las soluciones a los posibles problemas encontrados o posibilidades de mejora que se pueden implementar.

El último apartado del protocolo de revisión periódica de producto se denomina conclusiones y recomendaciones en él se refieren todas las conclusiones de los datos destacados de cada apartado anterior, así como las acciones de mejora determinadas y todas las recomendaciones derivadas de la revisión periódica de producto. Dicho apartado se registra de acuerdo con la Tabla 35.

Tabla 35. Conclusiones del informe de protocolo de RAP

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Informe generado a partir de la herramienta de protocolo de revisión periódica de producto

Los datos recopilados mediante la herramienta elaborada de protocolo de revisión periódica de producto se presentan mediante un informe en el cual se trabajó con el registro interno de órdenes de manufactura en la empresa donde se realizó el internado, obteniéndose un número de lotes para analizar respecto a los puntos indicados en el protocolo de RAP.

En relación con los lotes analizados, debido a protección de la información de la empresa, para efectos de este informe se diseñaron códigos de lote acordes con el objetivo de guiar la discusión sin comprometer la información, para lo cual se realizó la Tabla 36 para presentar una perspectiva más clara en cuanto a la discusión de los puntos del informe.

Tabla 36. Presentación y codificación de los lotes revisados.

| N/A | Número de lote |
|-----|----------------|
| 1 | 1012425 |
| 2 | 2012425 |
| 3 | 3012425 |
| 4 | 4012425 |
| 5 | 5022425 |
| 6 | 6022425 |
| 7 | 7042425 |
| 8 | 8042425 |
| 9 | 9042425 |
| 10 | 10042425 |
| 11 | 11082425 |
| 12 | 12082425 |
| 13 | 13082425 |
| 14 | 14082425 |
| 15 | 15092425 |
| 16 | 16092425 |
| 17 | 17092425 |
| 18 | 18092425 |

Elaboración propia, 2020.

En relación con el primer apartado de la revisión periódica de producto, que corresponde a la introducción, se omitieron secciones como el resumen comparativo y la revisión del informe anterior, debido a que el informe actual de RAP es el único existente en la empresa. El presente

informe de revisión abarca todos los parámetros incluidos en la revisión anual producto, por lo cual el apartado de justificación de la exclusión de parámetros no aplicó en el documento.

Revisión de la documentación

De acuerdo con el apartado de revisión de la documentación para la primera de las secciones, llamada Insumos claves para los procesos de manufactura, no se encontraron problemas asociados, la información fue fácilmente recopilada, obteniéndose que el producto se encuentra formulado por un Principio activo 1, Principio activo 2, Excipiente C, Excipiente D, Excipiente F, Excipiente G, Excipiente X, Excipiente Y, Excipiente Z.

Por otra parte, la sección de no conformidades de proveedor mostró un resultado donde el problema se relacionó con la coloración del empaque primario que no cumplía con la especificaciones de arte aprobado, pero se concluyó que este problema no afectaba la integridad y calidad del producto, por lo tanto el producto se comercializo, no obstante, se realizó una notificación al proveedor para evitar que la situación se repitiera, y durante el periodo de revisión no se volvió a presentar dicha no conformidad.

Para la sección de revisión de principios activos, excipientes y material de empaque en lotes fabricados se encontró que únicamente existió un cambio de proveedor correspondiente al Excipiente D a partir del lote 7042425 hasta el final del año, los demás componentes no sufrieron cambios de proveedor, pero sí hubo cambios en el número de entrada de materias primas, donde el que tuvo más cambios de entrada fue el Excipiente F con tres entradas diferentes seguido del Excipiente D con dos entradas, seguidamente de Excipiente G, Principio activo 2, Excipiente Z con un solo cambio de entrada y no sufrieron cambios el Excipiente X, Excipiente Y, Principio Activo 1.

En relación con el material de empaque, durante el periodo de revisión el empaque primario y el empaque secundario tuvieron ambos dos cambios en el número de entrada en el periodo de revisión abarcando primer lote producido 1012425 y el 11082425.

Revisión del sistema de gestión de desviaciones

Para el apartado de la Revisión del sistema de gestión de desviaciones en su primera sección denominada desviaciones, se encontró que durante el periodo de revisión no se registró ninguna

desviación referente al producto, esto quiere decir que los procesos implicados en la fabricación se encuentran bajo control, manteniéndose la calidad.

Por otra parte, en la sección de resultados fuera de especificación (OOS) se encontró que durante el periodo de revisión se presentaron cinco resultados fuera de especificación, de los cuales se destaca que no existe más de un OOS por lote fabricado; no obstante, tampoco se presentan en lotes consecutivos y la tendencia no aplica a todos los lotes fabricados, es más, son hechos aislados, destacándose que no se presenta el mismo problema en todos los casos reportados, así mismo ningún OOS ameritó la elaboración de una desviación debido a que no tuvieron un impacto en la calidad, ya que el origen se debió a problemas analíticos e instrumentales en su mayoría, no relacionados con el proceso de fabricación.

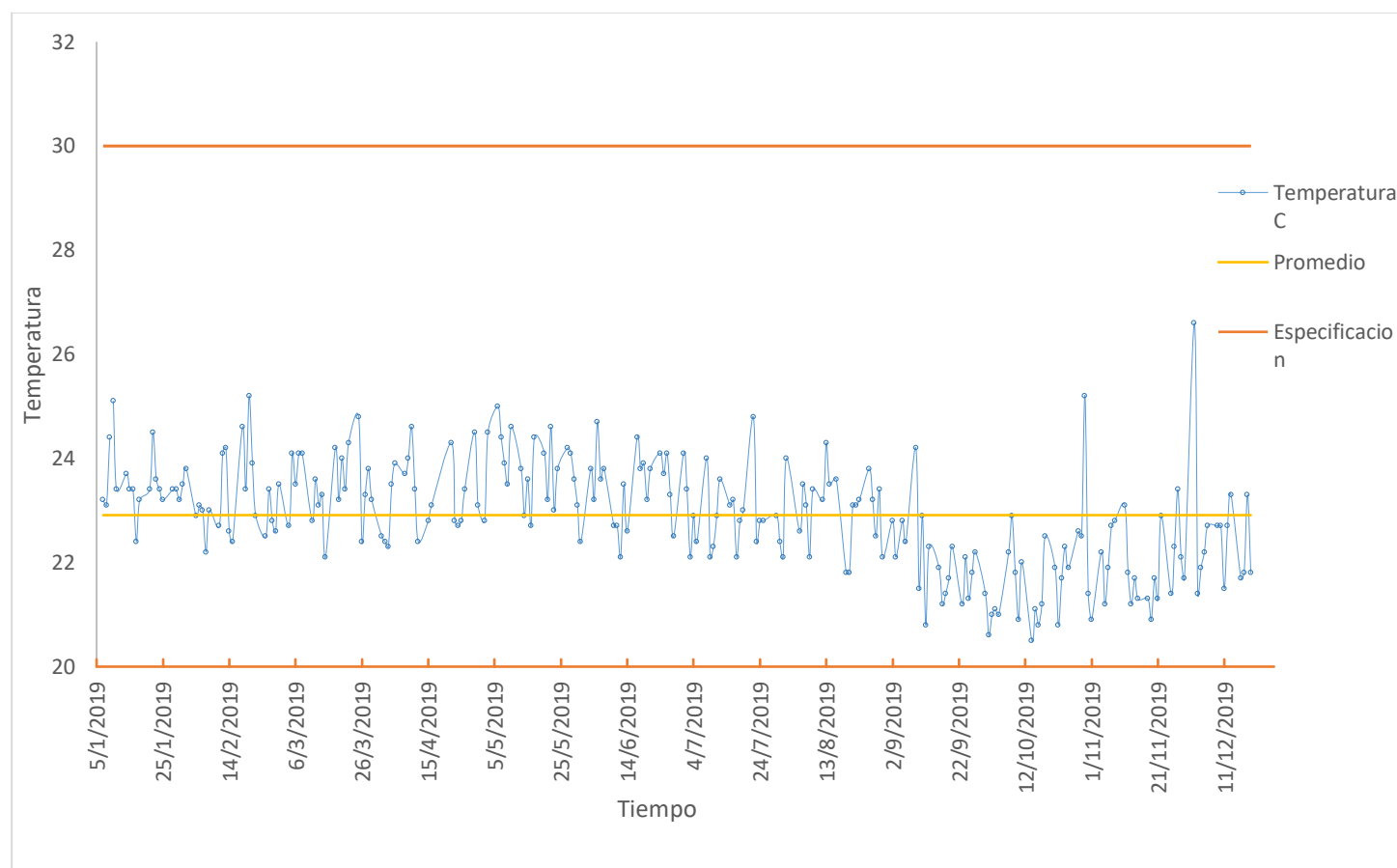
Para la última sección, correspondiente a quejas, devoluciones y *Recall* del apartado de gestión de desviaciones, se encontró que durante el periodo de revisión 2019 entre los lotes implicados de producto no se reportaron incidencias de quejas ni *Recalls*, pero sí dos devoluciones de una misma distribuidora cuya causa referida es el daño, implicando una unidad del lote 1012425 y dos unidades del lote 10042425 entre los meses de abril y octubre del año de revisión, pero se determinó que fueron hechos aislados.

Monitoreo ambiental

En cuanto al apartado de monitoreo rutinario, se recopilaron únicamente los datos relacionados con la temperatura de las áreas de manufactura, almacenamiento y empaque relacionadas con el producto en revisión, a causa de que existe una validación vigente para los sistemas críticos que se verificó el año anterior al periodo de revisión, por lo tanto, no fue necesario adjuntar los datos relacionados a las pruebas de los sistemas críticos como del agua purificada en donde se incluyen Carbono Orgánico Total (TOC), conductividad, y microbiología, así como del sistema de aire donde se incluye particulado, flujo, microbiología, igualmente los datos de humedad relativa no son necesarios; ya que en zona de líquidos y semisólidos se han de omitir los datos en relación con la humedad debido a que según el RTCA 11.01.04:10 de productos farmacéuticos, para los líquidos y semisólidos que se someten a los estudios de estabilidad de medicamentos bajo condiciones zona IV (30 °C y 70% de humedad) a largo plazo es innecesario aplicar límites de especificación en relación con la humedad.

Los criterios de aceptación para la temperatura de los cuartos indican que durante todo el periodo de muestreo la temperatura debe encontrarse entre los 15°C y no sobrepasar los 30 °C, si lo hace que no sean más de 2 puntos consecutivos. De acuerdo con lo anterior, se presentan únicamente las gráficas acorde a cada área de manufactura involucrada en la elaboración del producto:

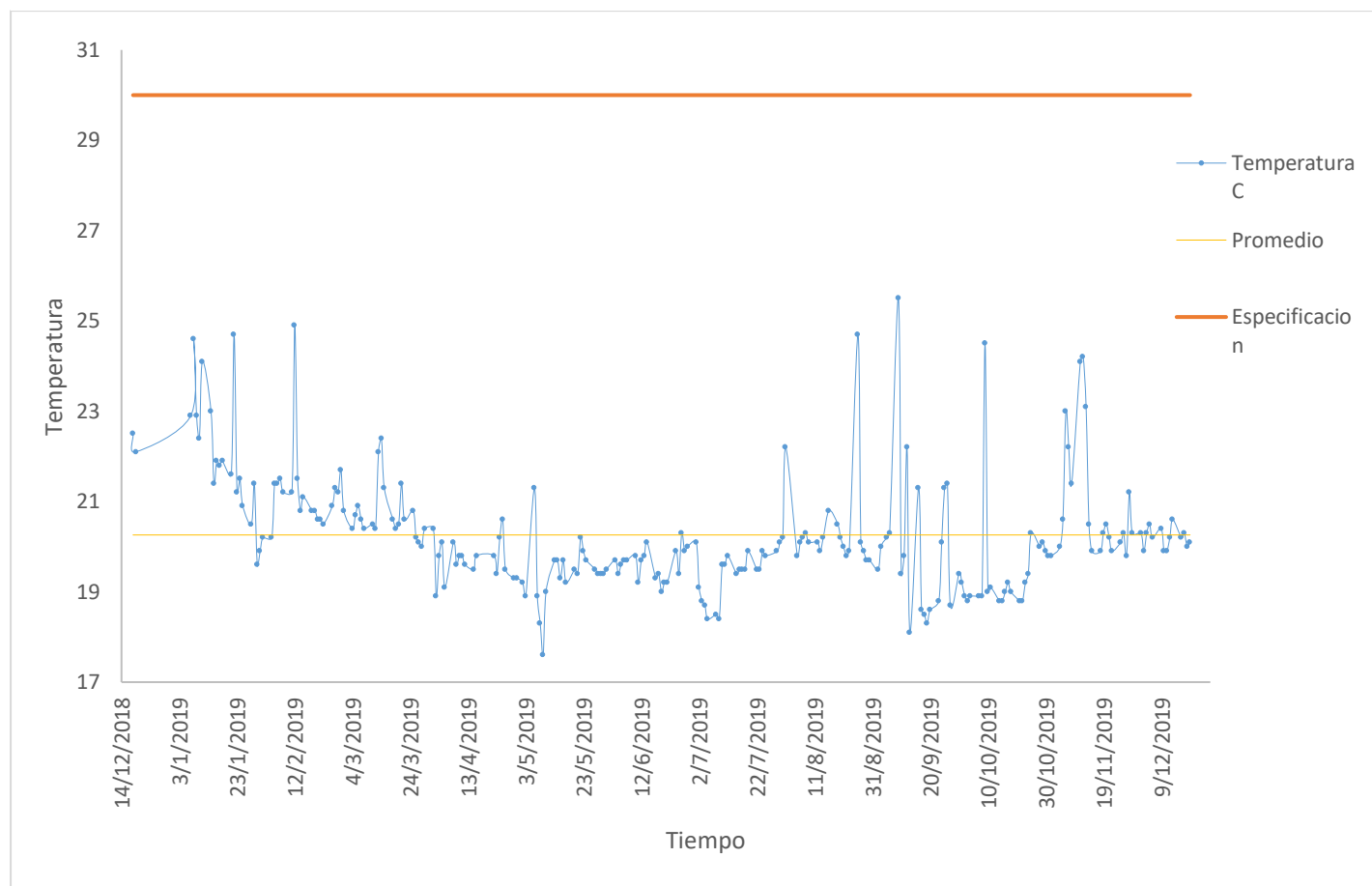
Figura 2. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de dispensado 1 en el periodo desde el 05/01/2019 al 19/12/2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 2, se muestra que la temperatura a través de los días se mantiene estable entre valores de 20-26°C, solo con la disminución de la temperatura en la parte principal de la época lluviosa, y la entrada de la temporada del final de año, mostrando una tendencia a mantenerse por encima del promedio, y por debajo el límite superior de 30°C, concluyéndose que la temperatura dentro del cuarto de dispensado 1 es la adecuada.

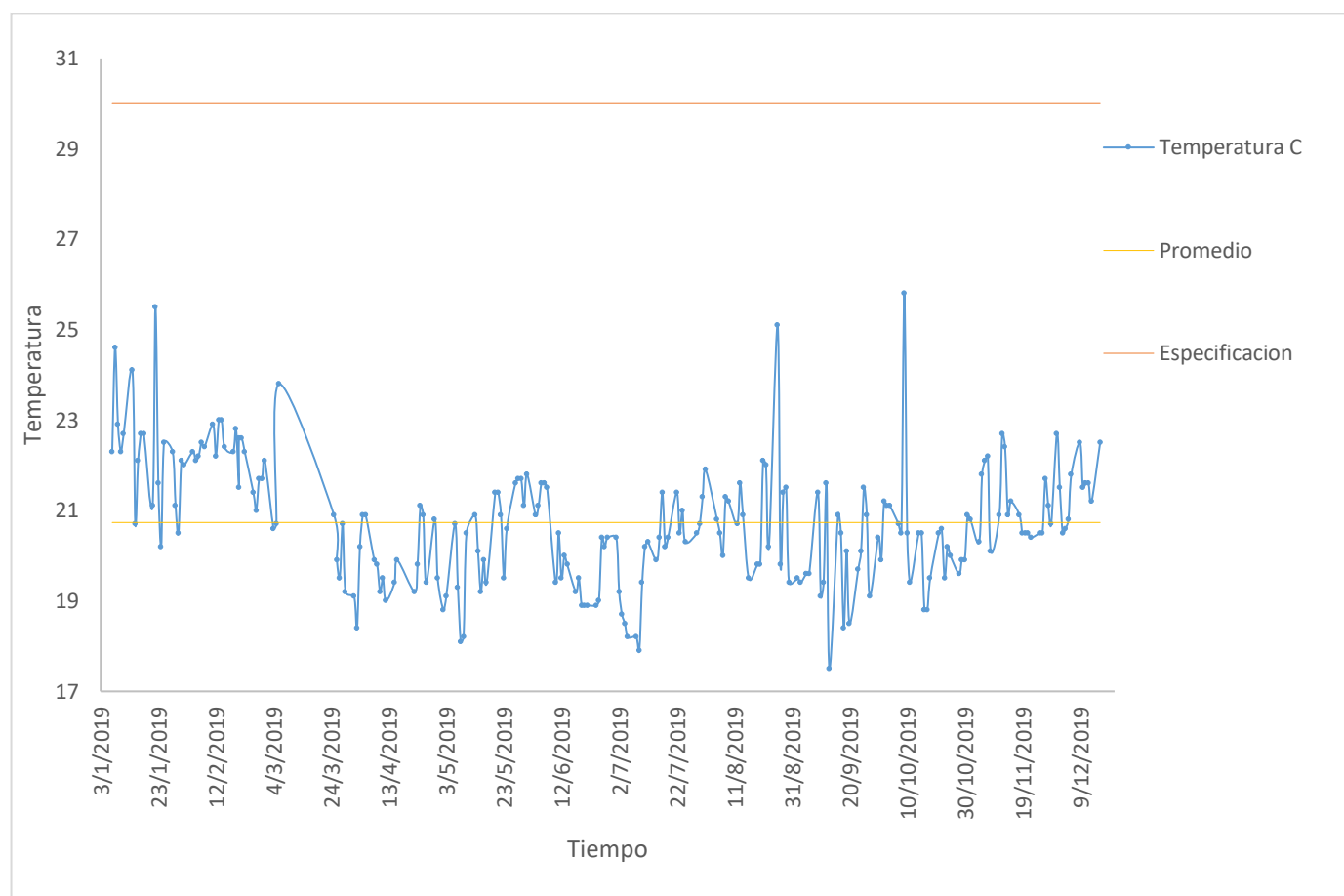
Figura 3. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de almacenamiento de materia prima en el periodo desde el 18/12/2018 al 19/12/2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 3, se muestra que la temperatura del cuarto de almacenamiento de materia prima durante el año 2019 nunca se mantuvo constante, no obstante se mantuvo entre 19-27°C, pero se destaca que se presentaron picos pronunciados y aislados a principio y fin de año sin sobrepasar los límites de especificación, con una tendencia que a mitad de año la temperatura presenta poca variación, por lo que se puede concluir que la temperatura dentro del área es la adecuada.

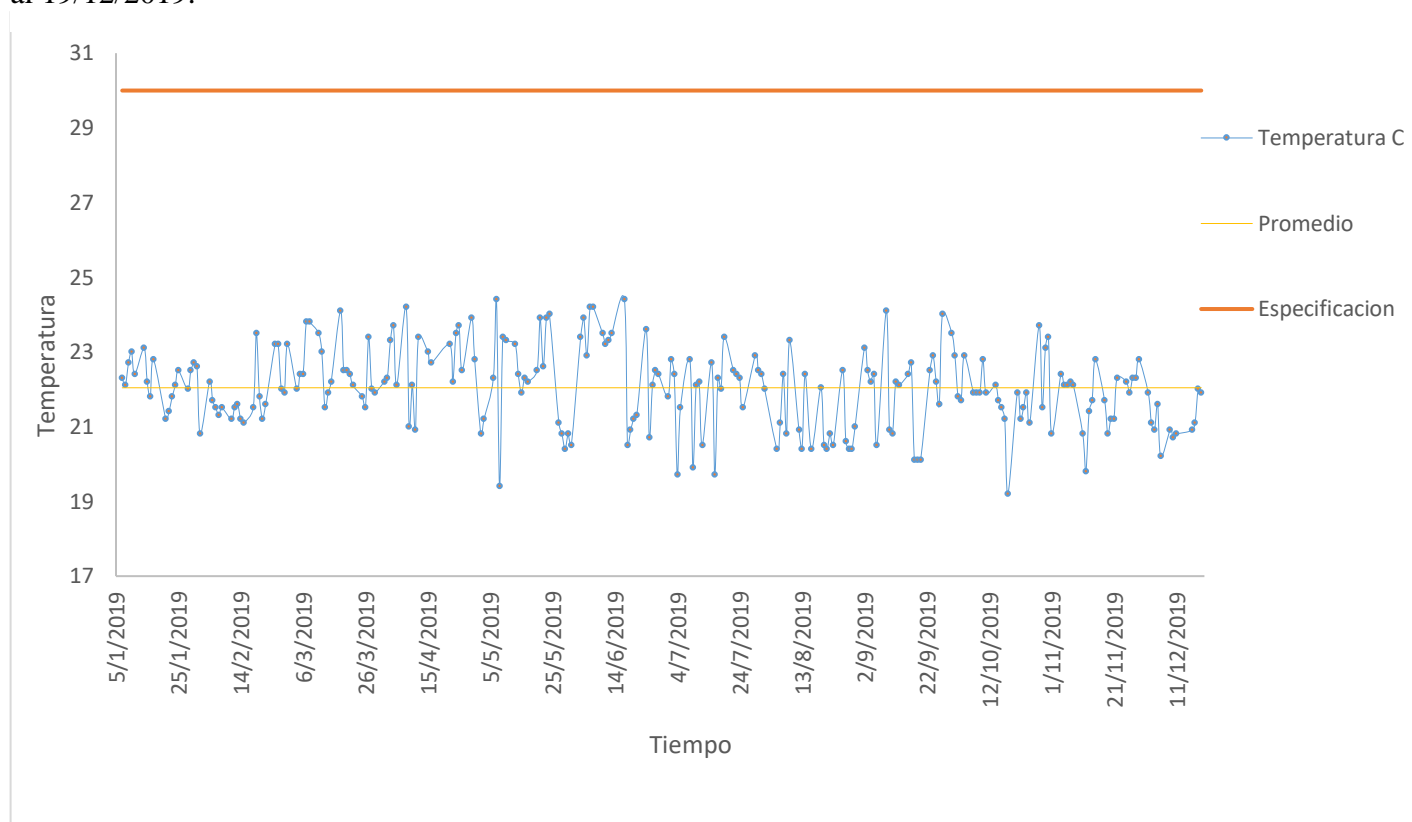
Figura 4. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de llenado de semisólidos en el periodo desde el 18/12/2018 al 19/12/2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 4 se muestra que la temperatura en el cuarto de llenado de semisólidos durante el periodo 2019 se mantuvo entre 19-26°C, presentando que la variación de temperatura durante todo el año fue importante, demostrándose mediante picos pronunciados aislados de los cuales destacan cuatro picos sobre los demás, que aun así se mantienen dentro de especificaciones, distribuidos mayormente en el último cuatrimestre del año, por lo que se concluye que la temperatura dentro del cuadro es la adecuada,

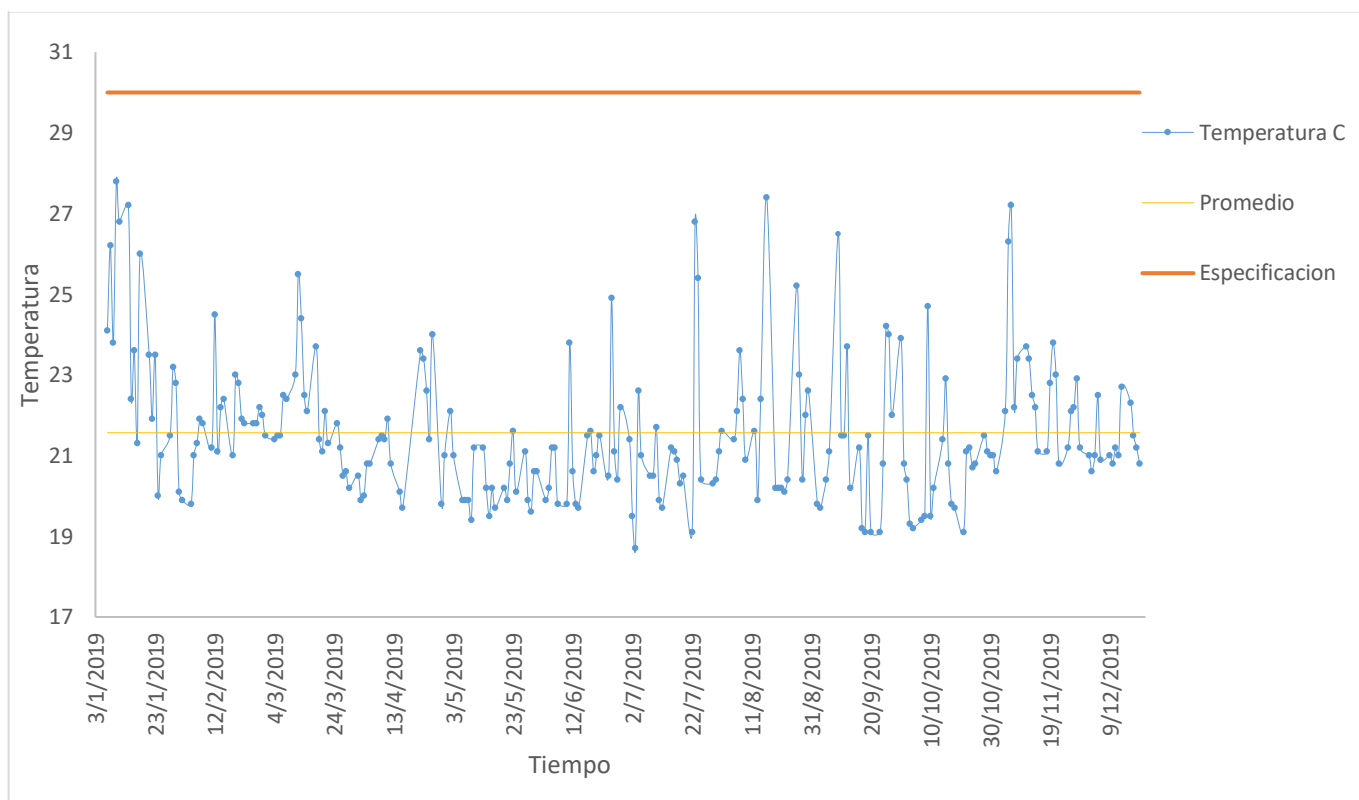
Figura 5. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de empaque en el periodo desde el 18/12/2018 al 19/12/2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

La temperatura del cuarto de empaque durante el periodo 2019, de acuerdo con la Figura 5, muestra una tendencia a mantenerse entre 19-25°C, con variaciones de temperatura entre puntos que son mayores con el progreso del año, aun así, no se presentan picos de temperatura destacables que incumplan los límites de especificación, por lo que se concluye que la temperatura se encuentra controlada, cumple y es la adecuada para el área.

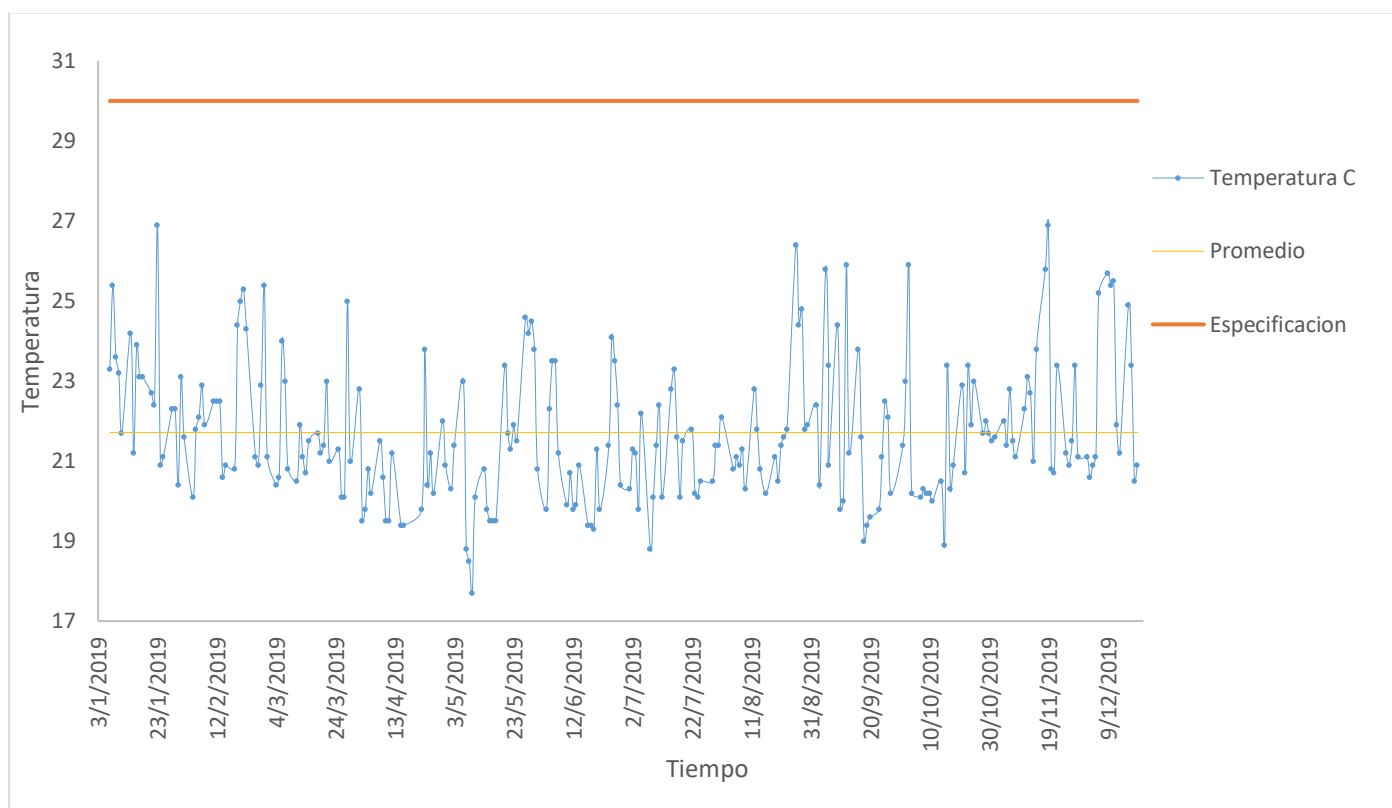
Figura 6. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de manufactura 1 en el periodo desde el 18/12/2018 al 19/12/2019



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 6, la temperatura dentro del cuarto de manufactura I durante el periodo 2019 se mantiene dentro de un rango de 19-28°C, sin presentar una tendencia a ser constante, es más al inicio del año presenta picos de temperatura importantes, donde se encuentra la mayor temperatura del cuarto, siendo mayor a 27°C, y conforme avanza el año la temperatura tiende a presentar picos pronunciados que no superan el límite de especificación de 30°C y distribuidos principalmente al final del año, esto puede explicarse porque en el cubículo se realizan labores de manufactura, donde constantemente existe movimiento de personal, equipo además del proceso en sí mismo, por lo que se concluye que la temperatura del área se encuentra controlada, en cumplimiento de especificaciones, por lo cual es la adecuada.

Figura 7. Gráfico de temperatura vs tiempo en el cuarto de manufactura 2 en el periodo desde el 18/12/2018 al 19/12/2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 7, la temperatura del cuarto de manufactura 2 durante el periodo 2019 se mantiene entre 17-28°C, donde se muestran variaciones de temperatura importantes durante todo el año, mediante la aparición de picos pronunciados, dos de los cuales destacan del resto presentando un valor superior a 27 °C, pero menor al límite de especificación de superior de 30 °C, esto puede explicarse porque en el cubículo se realizan labores de manufactura donde constantemente existe movimiento de personal y equipo, además del proceso en sí mismo, por lo cual se puede concluir que la temperatura dentro del cuarto cumple con las especificaciones, está controlada y es la adecuada.

Revisión de los resultados de atributos críticos de calidad

En el apartado de resultados de los atributos críticos de calidad se trabajaron las secciones de cumplimiento de especificaciones de producto y cumplimiento de las especificaciones

microbiológicas en relación con los datos presentados en las órdenes de manufactura del producto en revisión.

Tabla 37. Atributos críticos de calidad relacionados al producto

| Prueba analítica | Especificaciones | Método (indique el método y el número de versión utilizado). | Mínimo | Máximo |
|---|--|--|------------|------------|
| Nivel de PH | Se debe encontrar el valor entre el rango | Desarrollado por la empresa | 38,1 | 41,9 |
| Viscosidad | Se debe encontrar el valor entre el rango | Desarrollado por la empresa | 1287200cps | 8247600cps |
| Características organolépticas | Se debe encontrar el valor entre el rango | Desarrollado por la empresa | N/A | N/A |
| Potencia Principio activo 1 | Se debe encontrar el valor entre el rango | Desarrollado por la empresa | 1148% | 1379% |
| Potencia Principio activo 2 | Se debe encontrar el valor entre el rango | Desarrollado por la empresa | 1148% | 1379% |
| Identificación Principio activo 1 | - | Desarrollado por la empresa. | N/A | N/A |
| Identificación Principio activo 2 | - | Desarrollado por la empresa. | N/A | N/A |
| Recuento total de microorganismos aerobios | Tiene que existir < 10 UFC/g de producto. | Método USP vigente | N/A | 10 UFC |
| Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras | Tiene que existir < 10 UFC/g de producto. | Método USP vigente | N/A | 10 UFC |
| Ausencia de patógenos | Ausencia de: Pseudomona Aeruginosa Staphylococcus aureus Escherichia Coli Salmonella spp /ml de producto | Método USP vigente | N/A | 0 UFC |

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Como se observa en la Tabla 37, la empresa, mediante el departamento de control de calidad, implementa la revisión de atributos deseados a cada lote de producto fabricado; durante la revisión se encontró que el atributo de pH no presenta problemas en relación con los límites de especificación puesto que todas las ollas presentan una variación tolerable.

Por otra parte, la viscosidad de las ollas tampoco mostró problemas, presentándose valores dentro de la variación esperable. Asimismo, al analizar el atributo de la potencia de los principios activos se encontró solo un dato atípico que supero el límite de especificación para el principio activo 1, pero al ser un hecho aislado no se considera relevante, mientras el principio activo 2 no presentó problemas. En la revisión se recopilaron los datos referentes a la prueba de identificación de ambos principios activos 1 y 2, siendo que para todos los lotes la prueba fue aprobada.

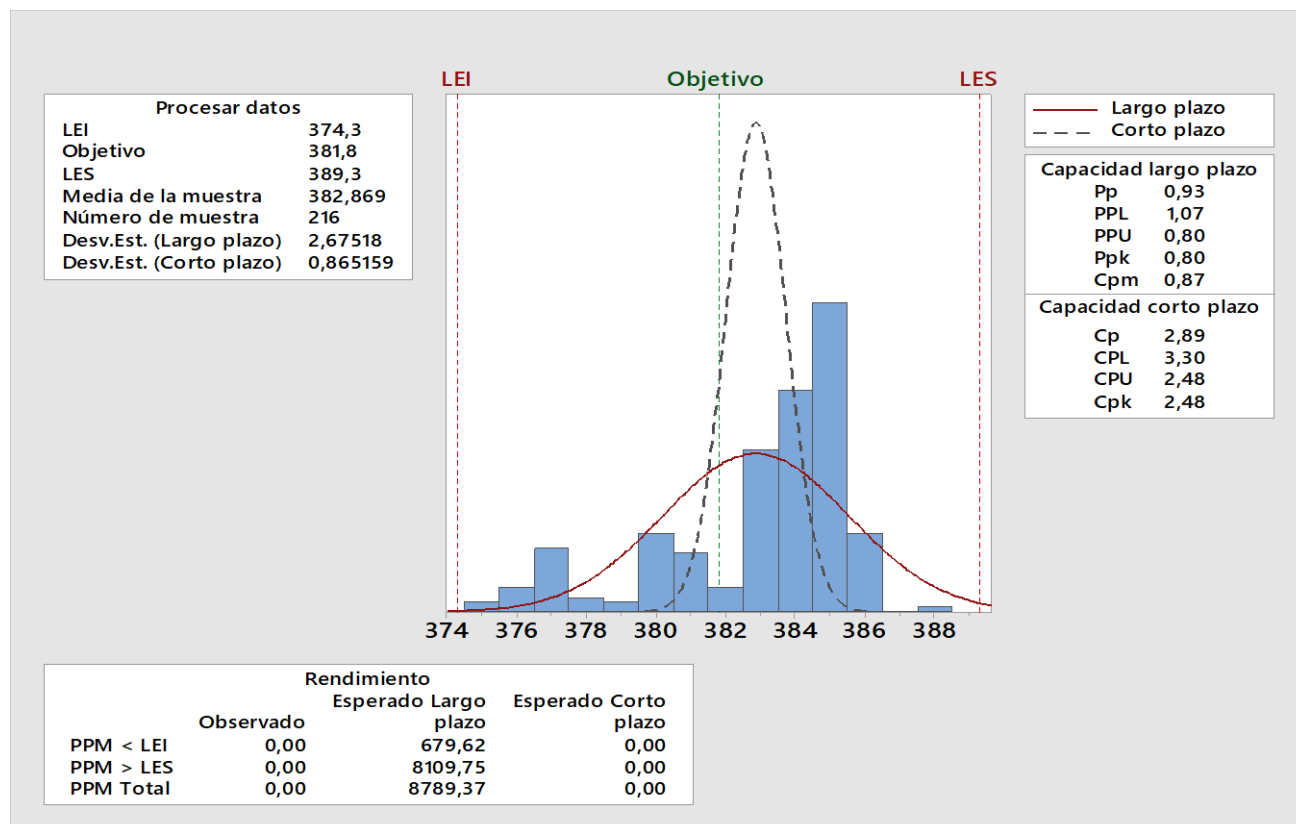
El cumplimiento de las especificaciones microbiológicas se llevó a cabo mediante los métodos especificados en la USP vigente como se muestra en la Tabla 37, por lo que al revisar la información disponible relacionada con microbiología de los 18 lotes producidos durante el periodo de revisión, se verificó mediante las pruebas que no existió ningún dato que incumpliera con los atributos críticos de recuento total de microorganismos aerobios, ausencia de patógenos y recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras, determinándose la ausencia de microbiología a través de los lotes por la presencia de valores inferiores a los detectados por el método.

Tendencias de proceso

En el apartado de Tendencias de procesos de acuerdo con el protocolo de RAP se analizaron mediante gráficos los datos recopilados de las secciones de controles de proceso y límites de rendimiento de acuerdo con los intereses de cada sección; así mismo, cabe mencionar que se ha realizado un tratamiento de datos para mantener los números en secreto con el objetivo de efectuar el acuerdo de protección de datos de la empresa para ser presentados en el proyecto.

En la sección de control de proceso se analizaron los resultados de los distintos controles de proceso que aplican en el producto como el control de llenado, pH, viscosidad; además, para determinar el cumplimiento con las especificaciones y la efectividad de los controles de proceso, así como los límites de alarma.

Figura 8. Gráfico de la capacidad de proceso del control de llenado para los lotes desde 1012425 hasta el 5022425.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

Nota: los límites de llenado son 374,3g y 389,3g para cada unidad de producto.

De acuerdo con la Figura 8, se muestran los índices de capacidad (PCIs) para análisis, los cuales son Pp, Ppk, Cpm, capacidad potencial (Cp), capacidad real durante la producción (Cpk), que se analizan a continuación:

En relación con el primer índice de capacidad a largo plazo "Pp", menciona cuánta variabilidad existe en la curva del proceso en relación con la dispersión de especificaciones, es decir, si la curva de proceso está contenida en su totalidad entre los límites de especificación, donde en el caso del gráfico anterior se encuentra que posee un valor menor a 1,33 e incluso menor a 1,

siendo de 0,93, por lo cual teóricamente se considera que el proceso posee una capacidad a largo plazo deficiente, necesitando mejoras debido a que los datos se salen de especificaciones en el límite superior. Pero el índice Pp solo indica la variabilidad de los datos, pero no si realmente el proceso se encuentra centrado en el objetivo de interés, por esto se ha de comparar el Pp (0,93) con el Ppk (0,80) y al poseer valores distintos se llega a la conclusión de que el proceso no se encuentra centrado.

Otra medida de capacidad de proceso a largo plazo es la “Ppk”, se caracteriza por tomar en cuenta la variabilidad dentro de los subgrupos y los cambios rápidos y graduales entre ellos, además de la posición en relación de la media del proceso al límite de especificación más cercano (LES), es decir, indica la cercanía de la media del proceso al límite de especificación más cercano.

En el gráfico 7 se obtuvo un valor de Ppk menor a 1,33 e incluso menor a 1, teniendo un valor de 0,80 esto quiere decir que la capacidad a largo plazo es deficiente, debido a que la distancia que existe desde la media del proceso al límite de especificación más cercano (LES) es menor a la dispersión unilateral del proceso, por lo que se puede observar en el gráfico que la curva se sale de especificación específicamente en el extremo del límite superior (LS).

Para determinar si el proceso se encuentra bajo control estadístico se comparan el Ppk (0,80) que abarca la variación total del proceso con el Cpk (2,48) que incluye solo la variación entre subgrupos, presentando valores significativamente diferentes, por lo que el proceso no se encuentra bajo control, y se entiende que existen problemas con fuentes de variación de proceso, donde la diferencia representa la mejora en la capacidad de proceso que puede esperarse luego de corregirse los problemas.

El índice de Taguchi (Cpm) es un índice para calcular la capacidad a largo plazo, donde lo que busca es reducir variabilidad del proceso en torno a un valor nominal en cumplimiento de especificaciones, por lo cual al analizar la Figura 9, se presenta un Cpm que es menor a 1,33 y al tener un valor menor a 1, siendo de 0,87 respectivamente se considera que pueden ocurrir dos situaciones debido a dicho valor, la primera es que los datos se encuentran dentro de los límites de especificación, pero el proceso está fuera del objetivo, o la segunda, que el proceso está en el objetivo, pero no todos los datos se encuentran dentro de los límites de especificación.

Para determinar lo anterior se compara la C_{pm} (0,87) con la P_{pk} (0,80), observándose que son valores aproximadamente iguales, por lo que se indica que el proceso se encuentra centrado, concluyéndose que en el gráfico de control de llenado de acuerdo con las proyecciones del C_{pm} el proceso está centrado en el objetivo, pero los datos no se encuentran dentro de especificaciones.

De acuerdo con los índices de capacidad a corto plazo se presenta la capacidad potencial (C_p), esta indica si los subgrupos del proceso tienen una capacidad general adecuada en relación con su variabilidad, en el gráfico de control de llenado se presenta un valor mayor a 1,33 e incluso al ser mayor a 2, teniendo un valor de 2,88, por lo cual se considera que el C_p es alto, es decir, que la capacidad general es adecuada debido a que la dispersión de especificación es considerablemente mayor a la dispersión general del proceso, en otras palabras, la curva del proceso a corto plazo se encuentra dentro de especificaciones.

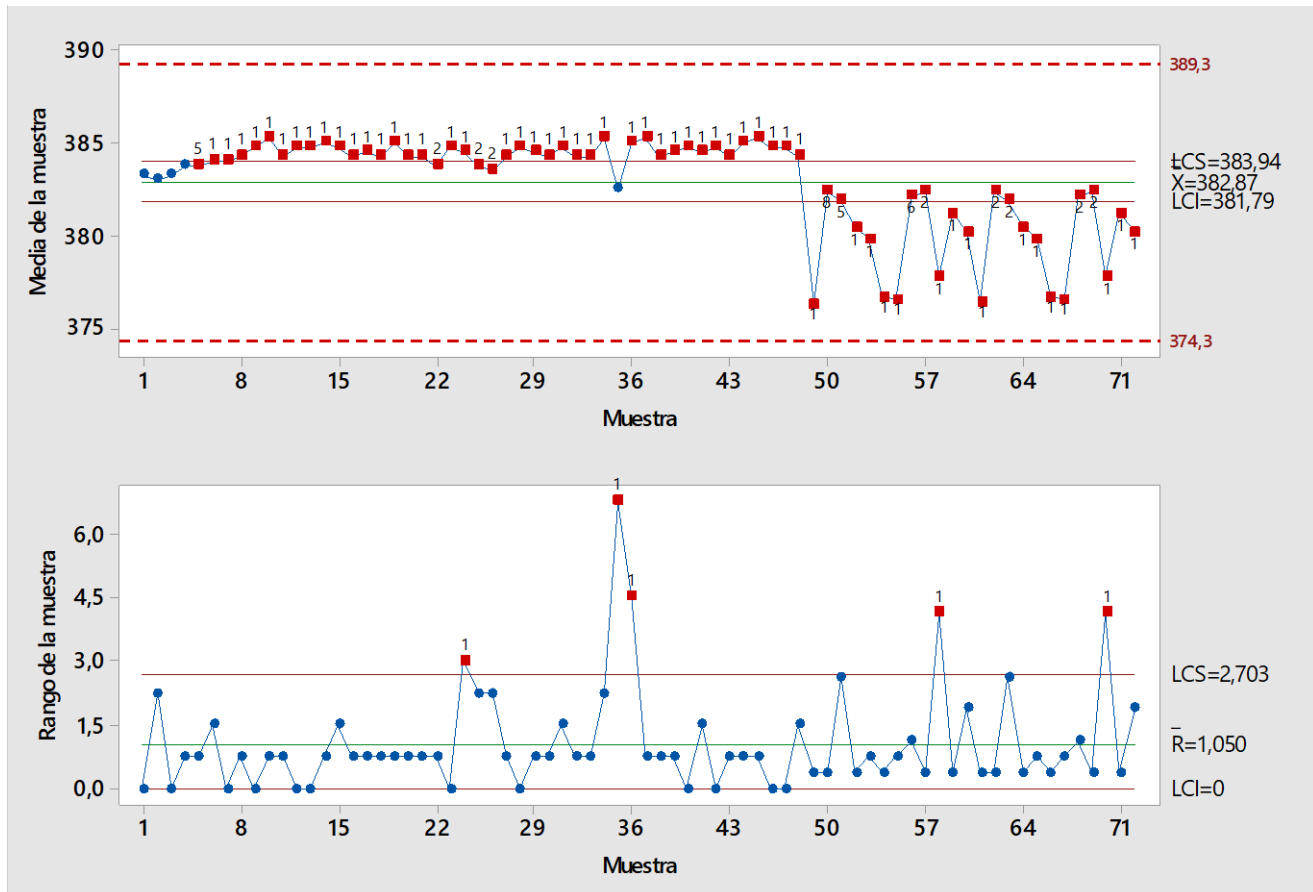
Para determinar si existen fuentes de variabilidad sistémica en el proceso, además de las variaciones entre y dentro de los subgrupos, se comparan el C_p (2,88) con el P_p (0,93), mostrándose que el C_p es considerablemente mayor, por lo que se descarta que existan fuentes de variación adicionales a las relacionadas con los subgrupos; por otra parte, la capacidad potencial (C_p) como otros PCI por sí misma no indica si el proceso se encuentra centrado, por lo cual se compara el C_p (2,88) con el C_{pk} (2,47), mostrándose que sus valores son distintos, por lo cual se interpreta que el proceso no se encuentra centrado.

El índice C_{pk} es una herramienta que indica si la capacidad de los subgrupos a corto plazo del proceso es adecuada según las tolerancias y si la media natural del proceso se encuentra centrada o no; en la Figura 7 se muestra un C_{pk} mayor a 1,33 e incluso a 2, con un valor de 2,48, por lo que se considera el C_{pk} como alto, indicando que la capacidad de subgrupos/corto plazo del proceso es adecuada, debido a que la distancia de la media del proceso al límite de especificación más cercano es mayor que la dispersión unilateral del proceso, es decir, que la curva del proceso está contenida dentro de los límites de especificación.

Además, se comparan el C_{pk} (2,48) con el P_{pk} (0,80) para determinar si existen fuentes de variación en el proceso, por lo cual al ser C_{pk} considerablemente mayor que la P_{pk} se considera que pueden haber otras fuentes de variación sistémica en el proceso además de la variación entre y dentro de los subgrupos, como ejemplo podemos mencionar que el desgaste de las herramientas

pueden ser una fuente sistémica de variación que podría provocar que el proceso de manufactura exhiba un mayor Cpk que Ppk.

Figura 9. Gráfico de tendencias del control de llenado Xbarra-R para los lotes comprendidos a partir del 1012425 al 5022425.



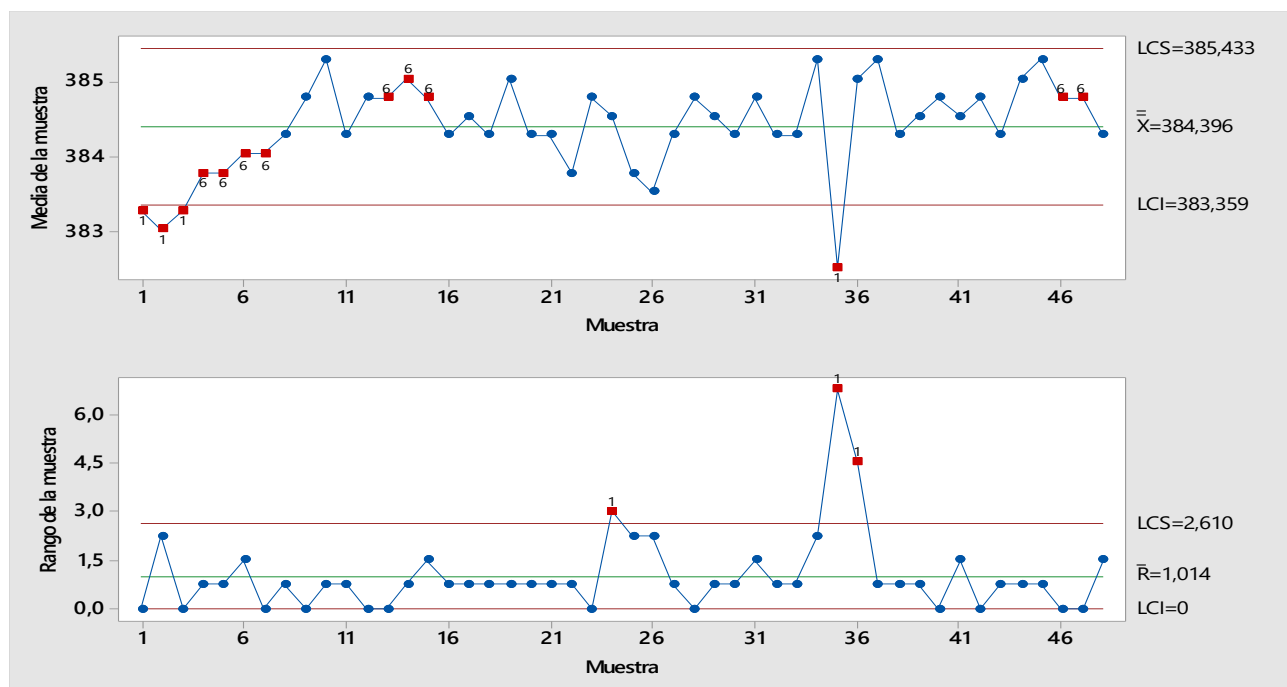
Fuente: Elaboración propia, 2020.

El proceso control de llenado para los lotes comprendidos entre 1012425 y el 5022425 de acuerdo con la Figura 9 de X-Barra-R no se encuentra controlado, pese a que los datos se encuentran dentro de los límites de especificación ($LI=374,3g$ y $LS=389,3g$), debido a que los datos por lo general presentan mucha variabilidad en relación con la media, por lo que excede las tres desviaciones estándar hacia arriba y hacia abajo, presentándose una tendencia de los datos al inicio a mantenerse entre valores de 383 y 385; pero posteriormente decae de forma importante hasta un poco menos de 380 y sucesivamente la variación entre medidas se vuelve importante,

presentándose picos entre 380 y 382,87 aproximadamente y mostrando que al final es donde se presentan los mayores problemas de control de proceso.

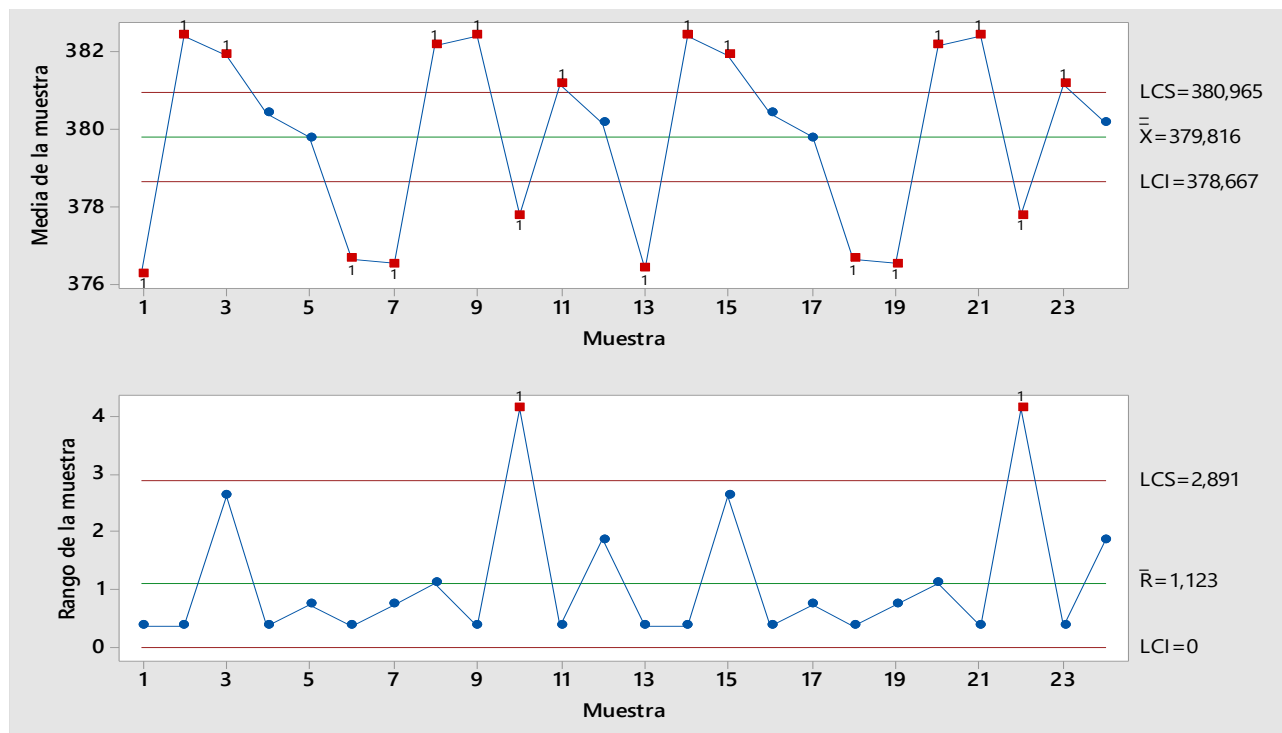
Nota: se decidió separar la Figura 9 para analizar el proceso por secciones y detectar en qué momento se presentó el mayor problema de control de proceso debido a que la gran variación en la desviación estándar de los subgrupos de datos podría afectar el proceso, por lo cual se crearon la Figura 10 y la Figura 11.

Figura 10. Gráfico del primer segmento del gráfico de las tendencias de control de llenado



Fuente: Elaboración propia, 2020.

Figura 11. Gráfico del segundo segmento del gráfico No.9 analizado

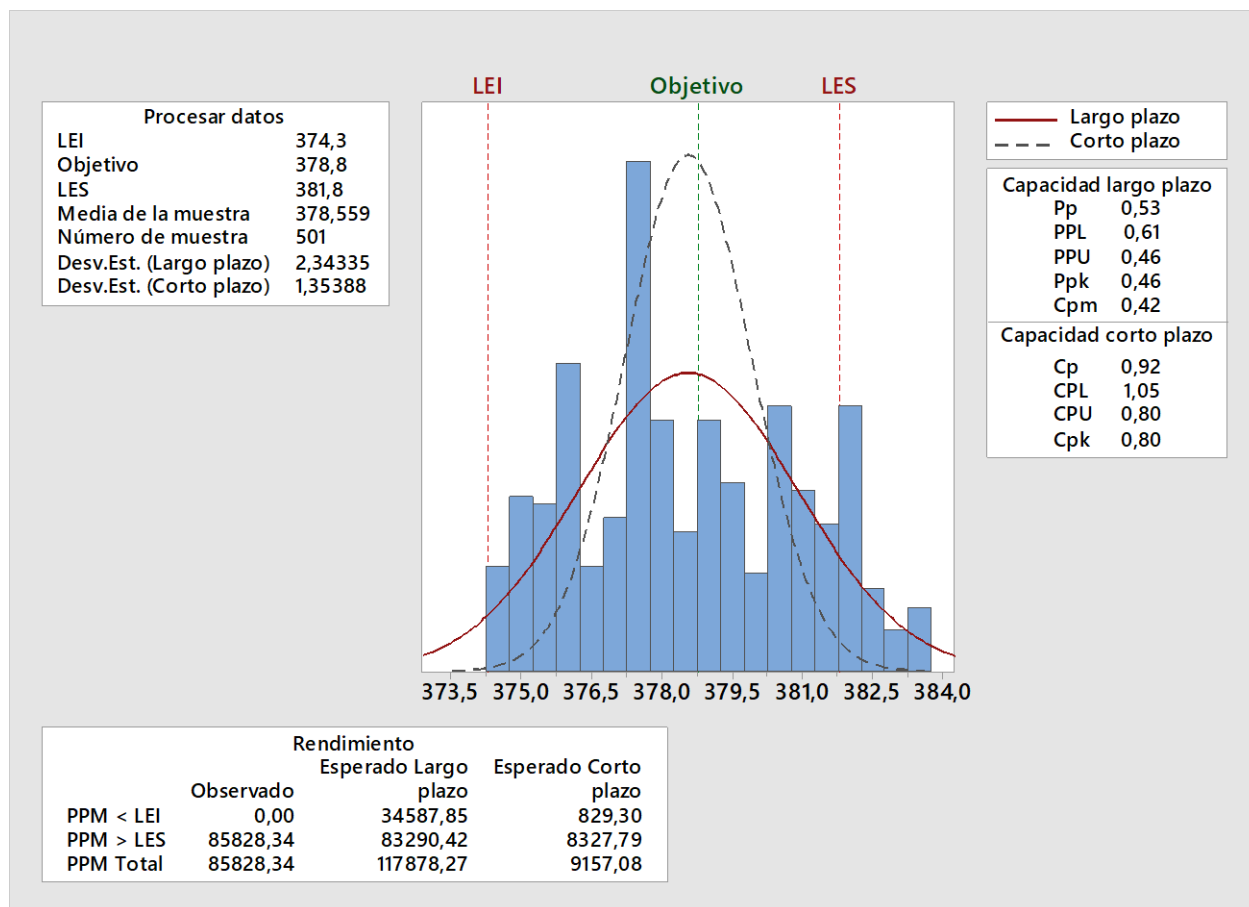


Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 11 anterior, se demuestra que el proceso de control de llenado para los lotes desde 1012425 hasta el 5022425 presentaba problemas desde los primeros lotes que se fabricaron mostrando un descontrol de proceso al inicio, aunque leve, de 2 puntos de acuerdo con el gráfico, posteriormente se mantiene una tendencia de los datos a no presentar mucha variabilidad dentro de las tres desviaciones estándar, concluyéndose que dicha sección se encuentra controlada.

En lo que se refiere a la Figura 11, que corresponde al segundo segmento, este es el que presenta mayormente el problema, demostrándose mediante picos pronunciados que tienden a sobrepasar los límites de tres desviaciones estándar, por lo cual dicha sección no se encuentra controlada. De acuerdo con ambos gráficos (Figura No. 10 y Figura No. 11), se concluye que el control de llenado es un proceso que no se encuentra controlado, y el cambio en el instrumento de medición ayudó a mostrar dicha variación y se necesita tomar medidas para mejorarlo.

Figura 12. Gráfico de capacidad de proceso para los lotes desde 6022425 hasta el 18092425.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

Nota: A partir de lote 6022425 se cambiaron las especificaciones para llenado a 374,3g y 381,8 g respectivamente.

De acuerdo con la Figura 12 se muestran los índices de capacidad para análisis, los cuales son Pp, Ppk, Cpm, Cp, Cpk que se detallan a continuación:

En relación con el primer índice de capacidad a largo plazo “Pp”, se refiere a cuánta variabilidad existe en la curva del proceso en relación con la dispersión de especificaciones, es decir, si la curva de proceso está contenida en su totalidad entre los límites de especificación, donde en el caso de la Figura 12 se encuentra que la Pp posee un valor menor a 1,33 e incluso menor a 1, siendo de 0,53, por lo cual teóricamente se considera que el proceso posee una capacidad a largo plazo deficiente en relación con su variabilidad, y necesita mejoras debido a que los datos se salen de los límites de especificaciones, ya que la dispersión de especificación es menor que la dispersión

a largo plazo de los datos. El índice Pp solo indica la variabilidad de los datos, pero no indica si realmente el proceso se encuentra centrado en el objetivo de interés, por esto se ha de comparar el Pp (0,53) con el Ppk (0,46) y al poseer valores distintos se llega a la conclusión de que el proceso no se encuentra centrado.

El índice de capacidad de proceso a largo plazo Ppk se caracteriza por tomar en cuenta la variabilidad dentro de los subgrupos y los cambios rápidos y graduales entre ellos, además de la posición en relación de la media del proceso al límite de especificación más cercano (LES), es decir, indica la cercanía de la media del proceso al límite de especificación más cerca.

En el gráfico de la Figura 12 se obtuvo un valor de Ppk menor a 1,33, e incluso menor a 1 y dado que su valor es de 0,46 se considera como un Ppk bajo, por lo que se entiende que la capacidad de proceso a largo plazo es deficiente, siendo que la distancia de la media del proceso al límite de especificación más cercano (LES) es menor que la dispersión unilateral del proceso, es decir, que los datos de la curva del proceso tienden a estar más hacia la derecha, saliéndose de especificaciones en el extremo del límite superior(LS).

Se comparan el Ppk (0,46) y el Cpk (0,79) y se muestra que son diferentes, por lo cual se indica que el proceso no está bajo control estadístico, donde la variación del proceso es mayor que la variación entre los subgrupos, entonces, al eliminar dicha diferencia, se representa la capacidad de proceso que puede esperarse si se eliminan los cambios rápidos y graduales del proceso.

El índice de Taguchi (Cpm) es un índice que toma en cuenta la variación entre el promedio del proceso y su valor objetivo; de acuerdo con la Figura 12 se presenta un Cpm con un valor menor a 1,33 e incluso menor 1, siendo de 0,42, por lo cual teóricamente se considera que es un Cpm bajo que lleva a dos situaciones, que para determinar cuál de las dos procede se comparan la Cpm (0,46) con la Ppk (0,42), observándose que son valores aproximadamente iguales por lo que se indica que el proceso se encuentra centrado en el objetivo y dado esto se concluye que en el gráfico de la Figura 13, de acuerdo con las proyecciones de la Cpm, la curva del proceso se encuentra centrada en el objetivo, pero no todos los datos se encuentran dentro de los límites de especificaciones.

De acuerdo con los índices de capacidad a corto plazo se presenta la capacidad potencial (Cp), la cual indica si los subgrupos del proceso tienen una capacidad general adecuada en relación con su variabilidad; en el gráfico se presenta una Cp con un valor menor a 1,33 e incluso menor 1,

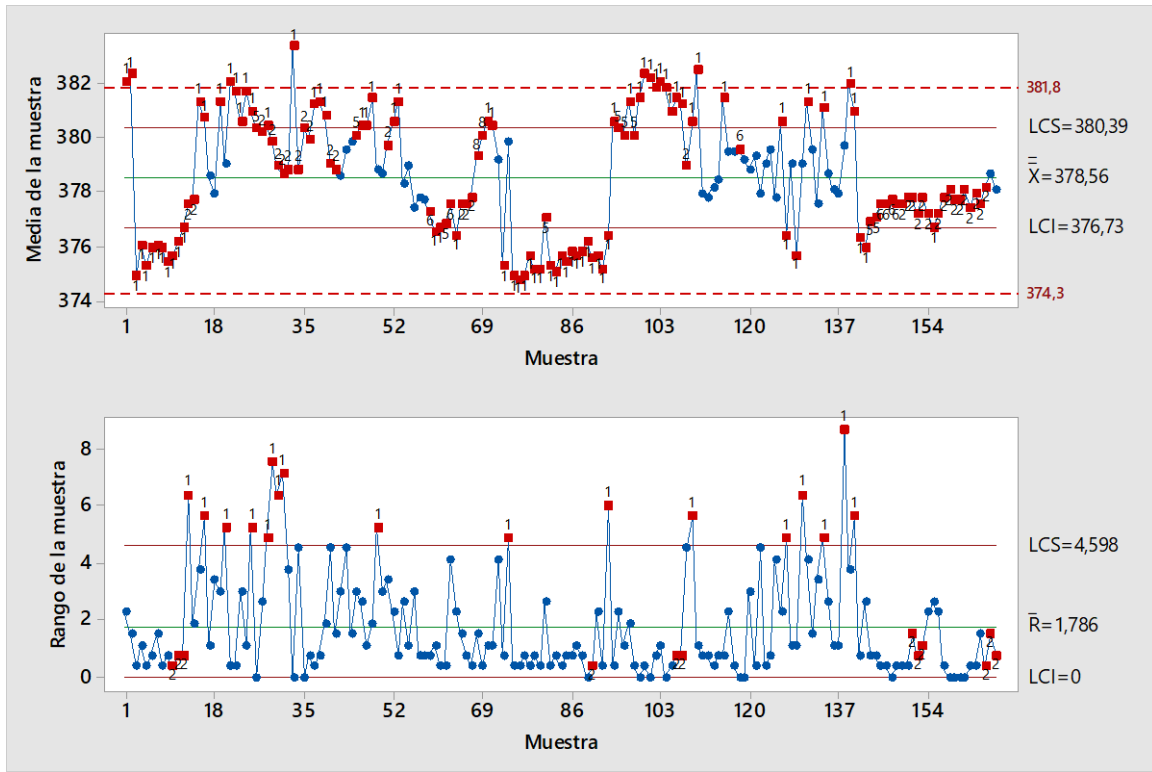
dado que su valor es 0,92 se considera una capacidad potencial baja que indica que la capacidad del proceso general es deficiente debido a que la dispersión general del proceso es mayor que la dispersión de la especificación; es decir, la curva del proceso a corto plazo en sus extremos supera los límites de especificación.

Para determinar la existencia de fuentes de variabilidad sistémica en el proceso, además de las variaciones entre y dentro de los subgrupos, se comparan el C_p (0,92) con el P_p (0,53), mostrándose que el C_p es considerablemente mayor, por lo que existen otras fuentes de variación además de las relacionadas a los subgrupos; la C_p es un índice que por sí mismo no indica la posición del proceso en relación objetivo, por lo cual se compara el C_p (0,92) con el C_{pk} (0,79), mostrándose que sus valores son diferentes, por lo tanto se interpreta que el proceso no se encuentra centrado en relación con el objetivo.

El índice C_{pk} se utiliza para indicar si la capacidad de los subgrupos a corto plazo del proceso es adecuada de acuerdo con las tolerancias y si la media natural del proceso se encuentra centrada o no, en la Figura 12 se muestra una C_{pk} menor a 1,33 e incluso menor a 1, presentando un valor de 0,79 por lo que se considera la C_{pk} como baja, indicando que la capacidad de subgrupos a corto plazo es deficiente, debido a que la distancia de la media del proceso al límite de especificación más cercano es menor que la dispersión unilateral del proceso, es decir, que la curva del proceso se sale de especificaciones.

Además, se comparan el C_{pk} (0,79) con el P_{pk} (0,46) para determinar si existen fuentes de variación en el proceso, por lo cual al ser C_{pk} considerablemente mayor que la P_{pk} , se considera que puede haber otras fuentes de variación sistémica en el proceso además de la variación entre y dentro de los subgrupos.

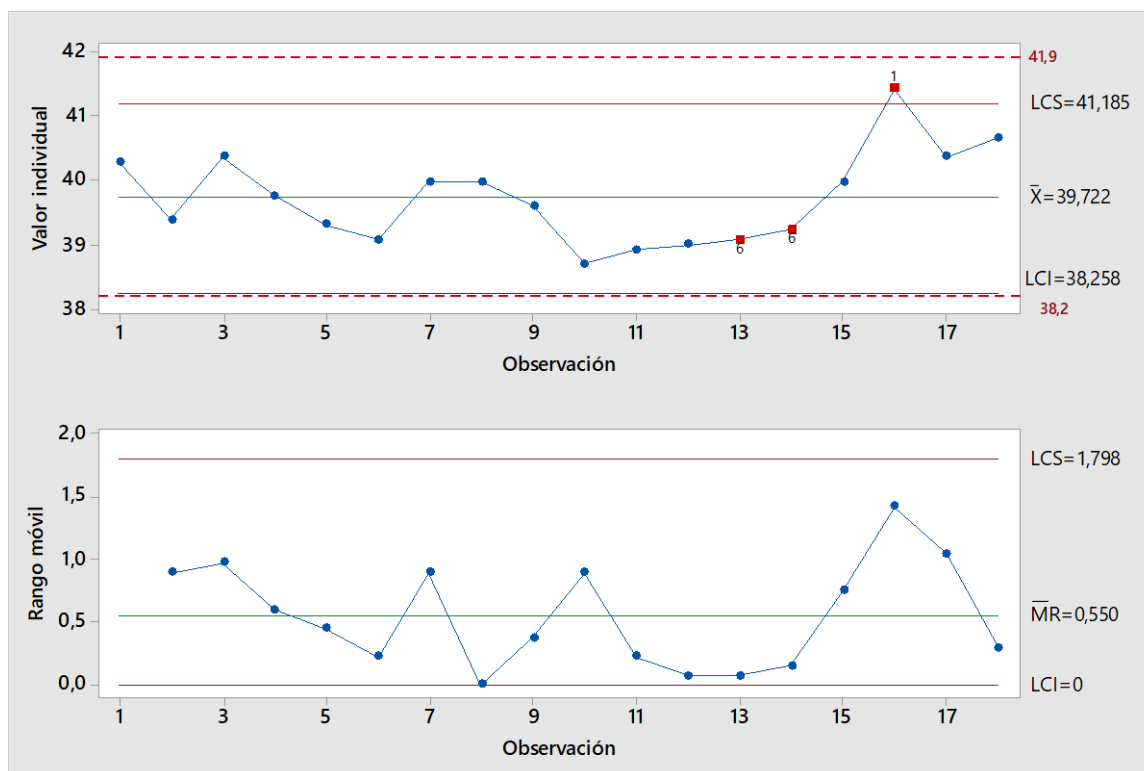
Figura 13. Gráfico de X-Barra del proceso de control de llenado para los lotes comprendidos desde el 6022425 hasta el 18092425.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 13, en el gráfico de X-Barra-R para los lotes comprendidos desde el 6022425 hasta el 18092425, se muestra que algunos datos no se encuentran dentro de los límites de especificación para el control de llenado, específicamente en el límite superior, y al no ser puntos aislados indica que el proceso debe mejorarse. Por otra parte, existen variaciones importantes en el proceso, mostrándose una tendencia de los datos a salirse del rango de tres desviaciones estándar en relación con la media del proceso, y situarse, por lo general, en los extremos muy cercanos a los límites de especificación, por lo cual se concluye que el proceso no se encuentra controlado y necesita mejoras.

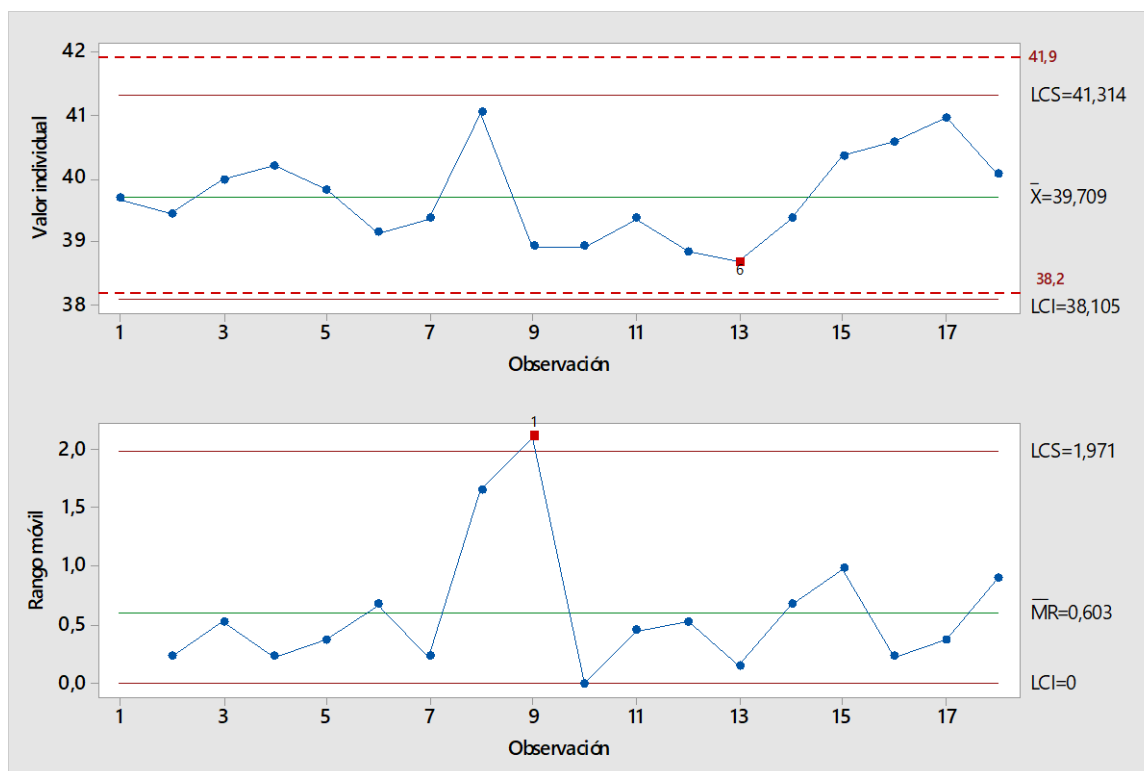
Figura 14. Gráfico de valores de pH del contenedor 1 aplicando la gráfica I-MR en los lotes fabricados durante el periodo 2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 14 de I-MR, se puede observar que el pH del contenedor 1 se mantuvo dentro de los límites de especificación de 38,2 a 41,9 durante el periodo de revisión, y al revisar la variación de los datos se determina que existe un sistema controlado en relación con el pH del contenedor 1, excepto por un lote, el cual superó las tres desviaciones estándar en relación con la media, pero debido a que es un dato aislado en cuanto al lote, se considera como un dato atípico que no impacta al proceso en general.

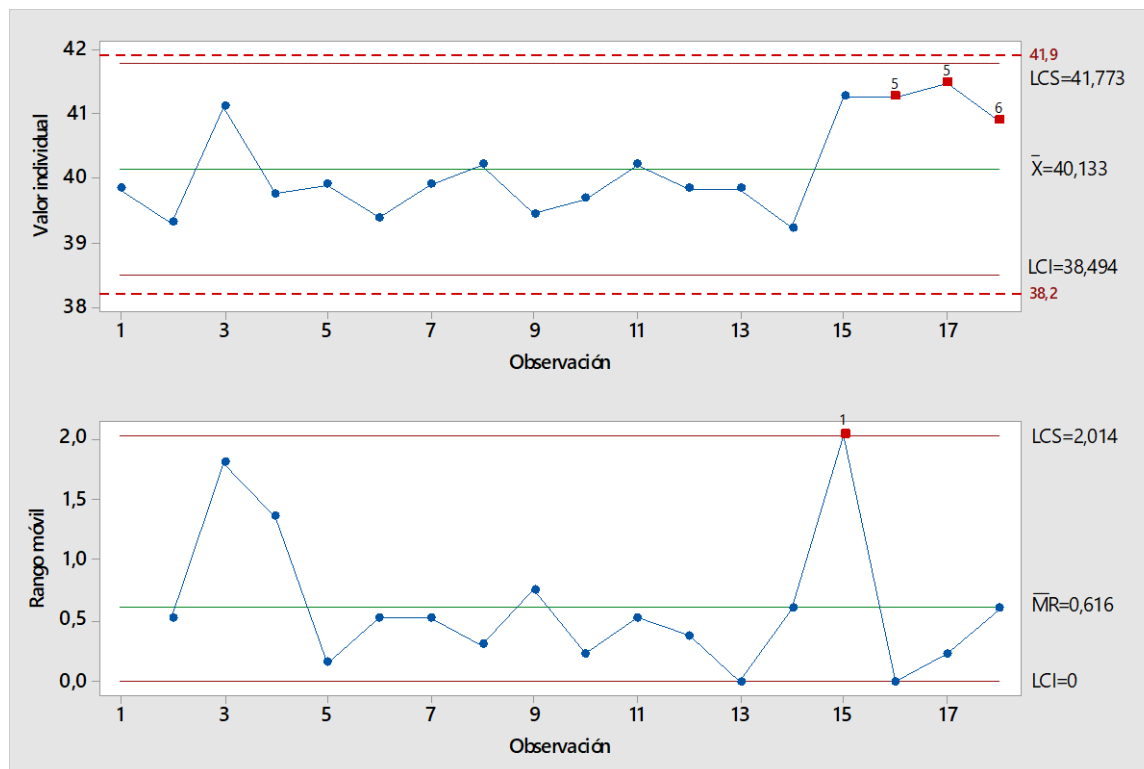
Figura 15. Gráfico de valores de pH del contenedor 2 en los lotes fabricados durante el periodo 2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 15 de I-MR se puede observar que el pH del contenedor 2 se encuentra dentro de especificaciones entre 38,2 a 41,9 durante el periodo de revisión; por otra parte, en relación con la variación del proceso se determina que los datos no superan las tres desviaciones estándar en relación con la media, por lo que el proceso se podría considerar controlado para la olla 2. No obstante, esa variabilidad supera el límite inferior de 38,2, mostrando el límite de alerta en 38,1; esto indica que de mantenerse la tendencia, existe la posibilidad de que en algún momento el pH del contenedor se salga de especificaciones, por lo cual hay que realizar mejoras.

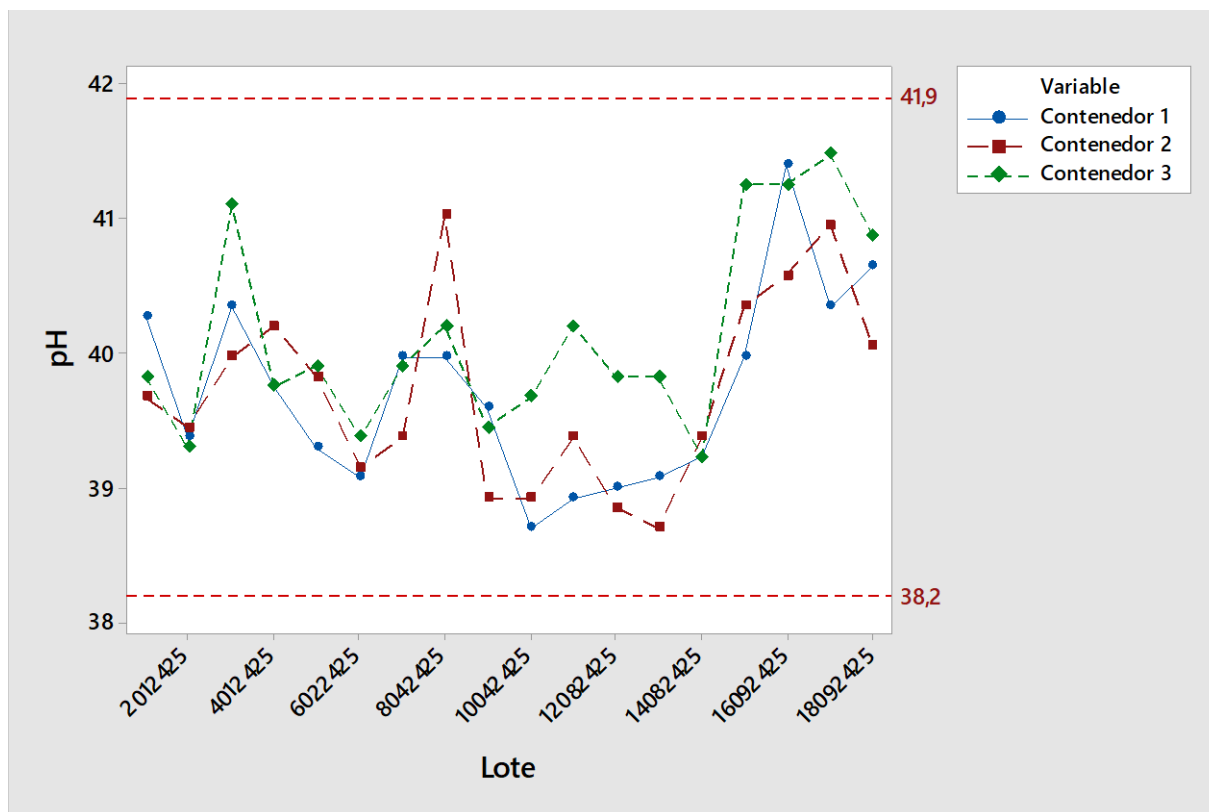
Figura 16. Gráfico de valores de pH del contenedor 3 en los lotes fabricados durante el periodo 2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 16 de I-MR se puede observar que el pH del contenedor 3 se encuentra dentro de especificaciones de 38,2 a 41,9, y al determinar el grado de variación de los datos se encuentra que no superan las tres desviaciones estándar en relación con la media, por lo cual el pH para el contenedor 3 se considera controlado; pero el proceso en general no está controlado y necesita mejoras.

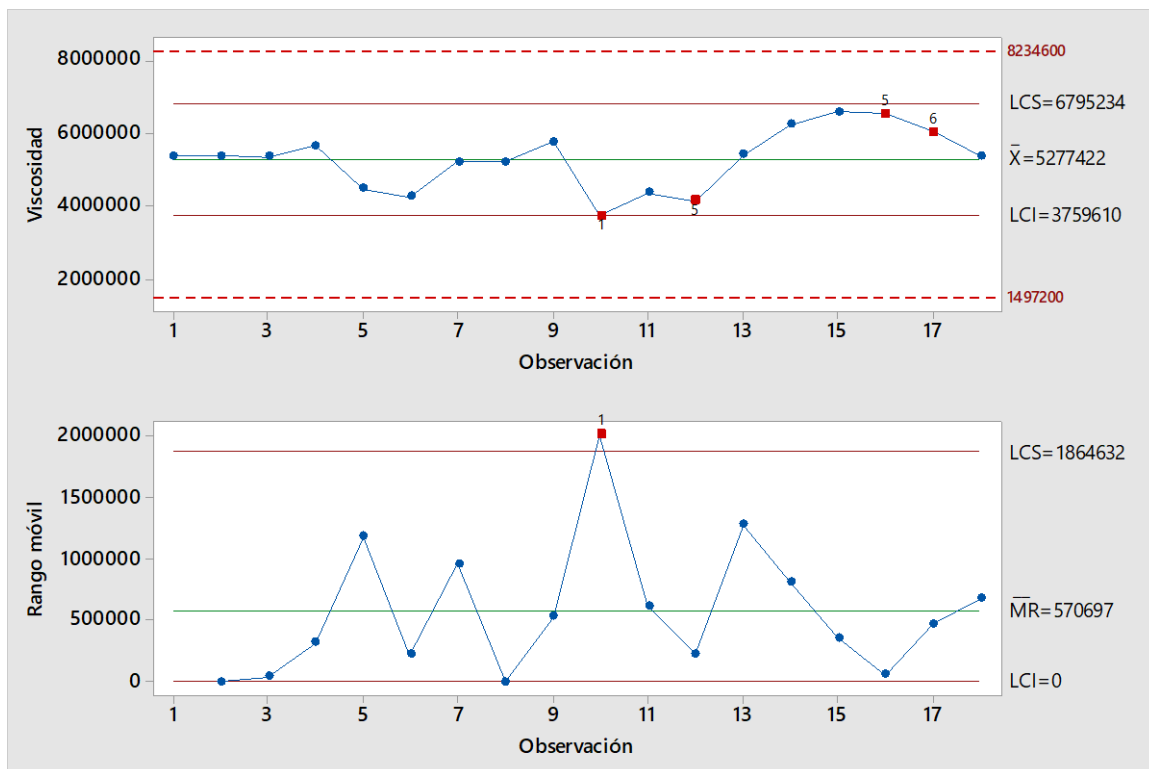
Figura 17. Gráfico comparativo de los valores de pH de los contenedores 1, 2, 3 en los lotes producidos durante el periodo 2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 17, se presenta un gráfico de línea de tiempo de los contenedores 1, 2, 3 para cada lote producido durante el periodo 2019, al compararlas se muestra que existe una variación de pH entre contenedores para cada lote producido, sin existir una tendencia clara, donde el contenedor 3 la mayoría del tiempo presenta valores de pH mayores, el contenedor 1 presenta valores pH menores en comparación con los otros contenedores, y el contenedor 3, aunque es el que contiene menor cantidad de producto, presenta datos con una menor alteración; pero en los últimos cuatro lotes producidos se muestra que el pH de todas los contenedores es mayor a los lotes producidos anteriores.

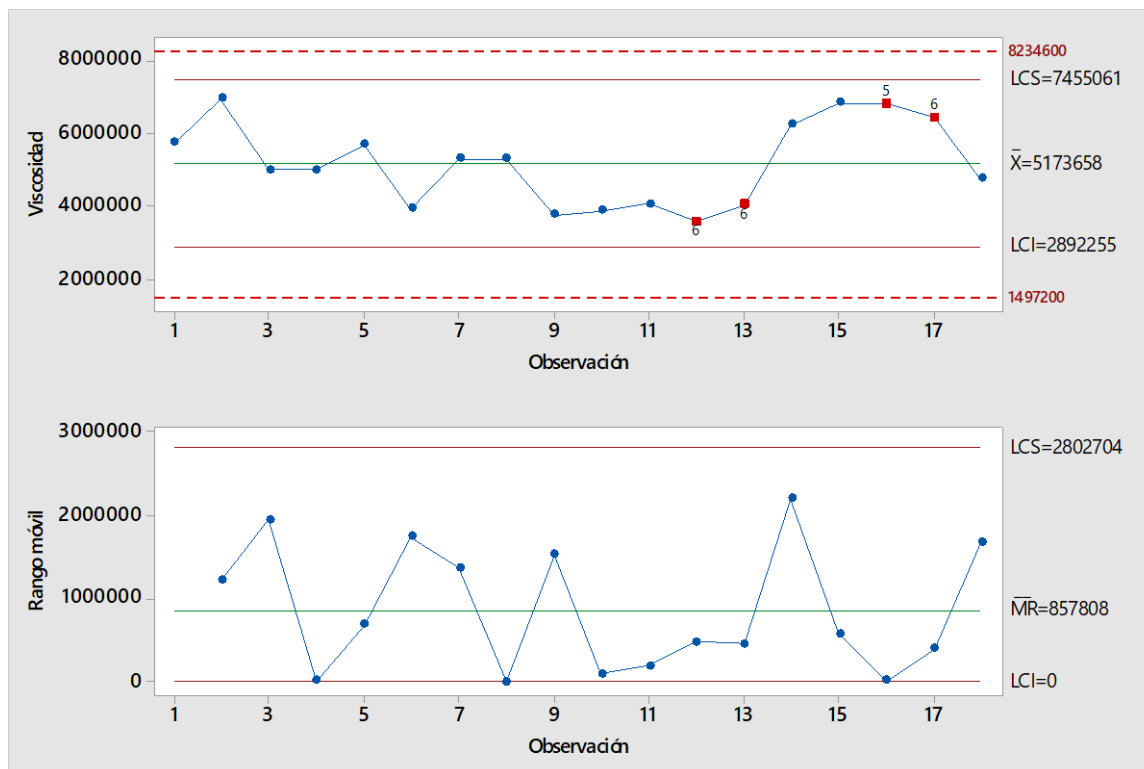
Figura 18. Gráfico de valores de viscosidad del contenedor 1 en los lotes producidos durante el periodo 2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 18, gráfico de IM-R en relación con la viscosidad del contenedor 1 de los lotes producidos durante todo el año 2019, se muestra que se mantuvo dentro de los límites de especificación, y con respecto a la variación de los datos no se superó las tres desviaciones estándar en relación con la media de los datos, por lo que se considera que el proceso es estable con respecto al contenedor 1.

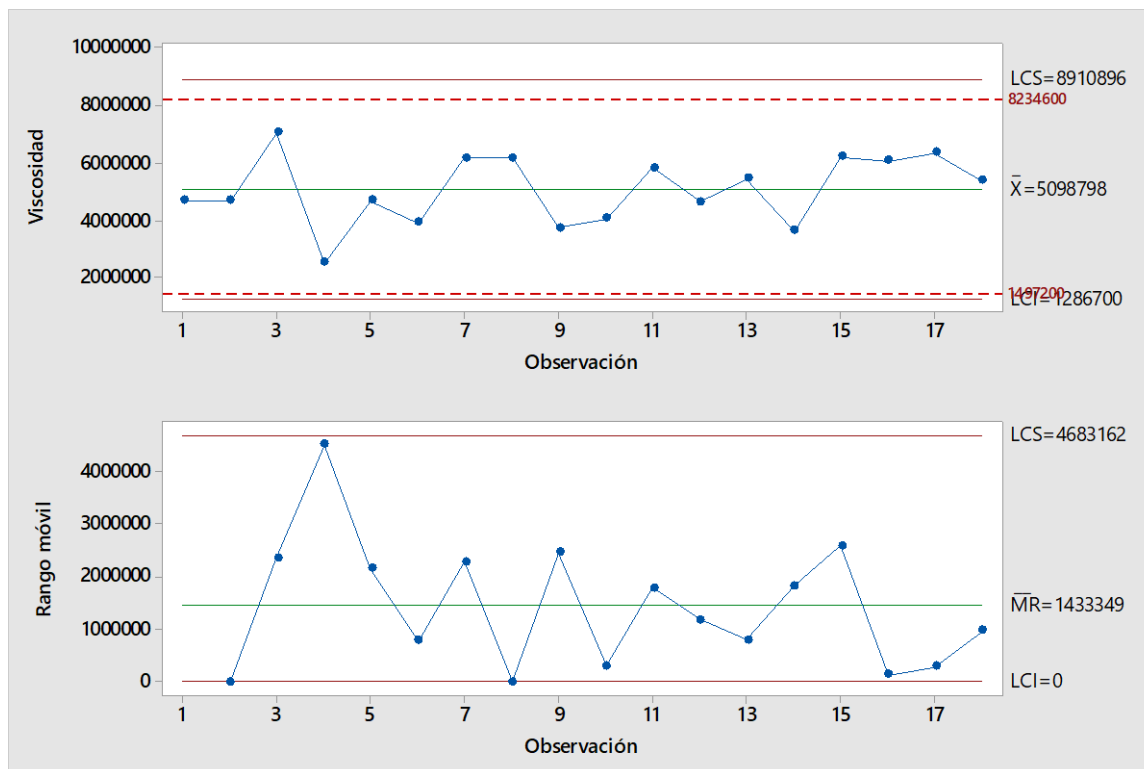
Figura 19. Gráfico de valores de viscosidad del contenedor 2 en los lotes producidos durante el periodo 2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 19, se presenta un gráfico de IM-R en relación con la viscosidad del contenedor 2 de los lotes producidos durante todo el año 2019, se muestra que se mantuvo dentro de los límites de especificación, al determinar la variación de los datos se encuentra que no se superaron las tres desviaciones estándar en relación con la media de los datos, por lo que se considera que el proceso es estable en relación al contenedor 2.

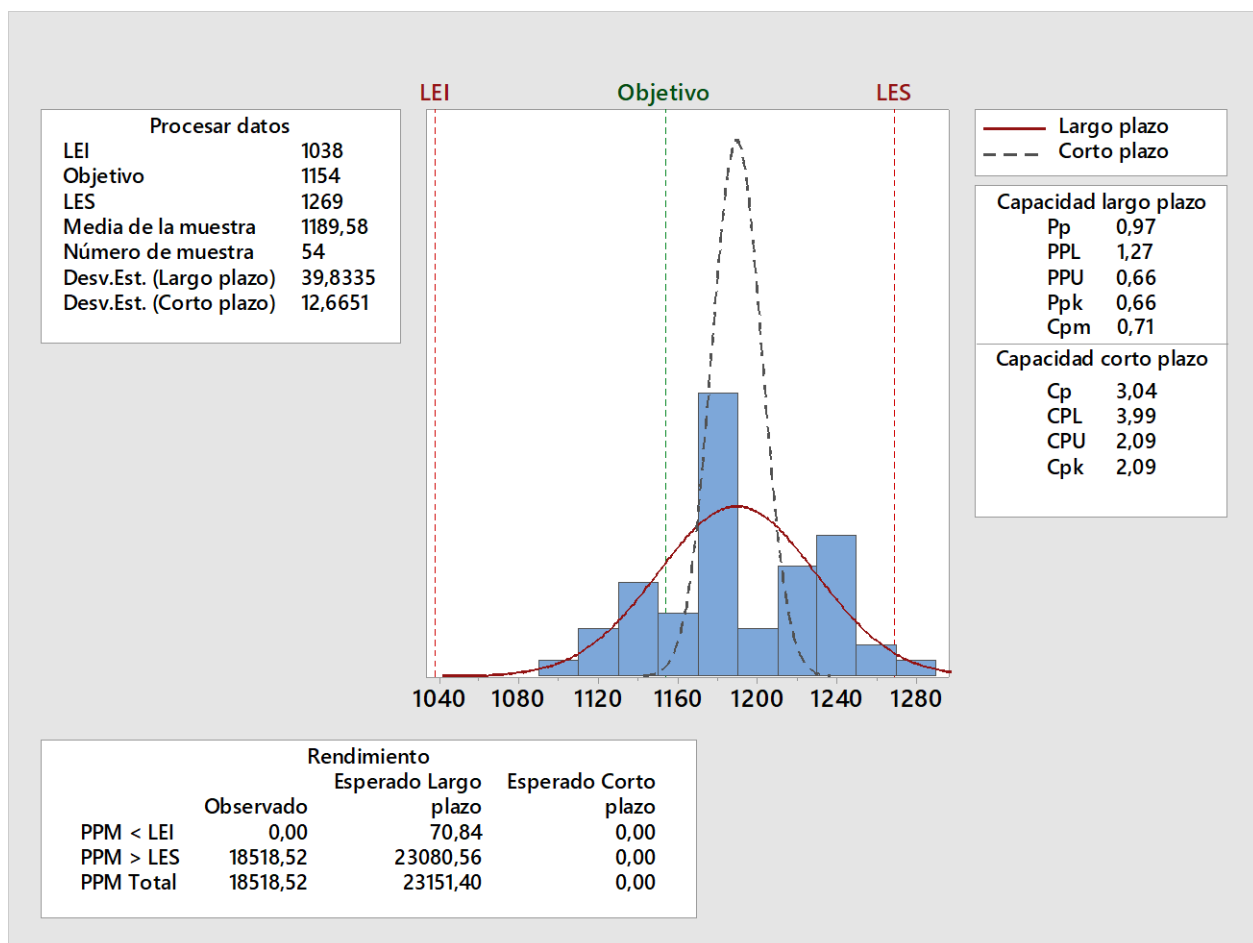
Figura 20. Gráfico de valores de viscosidad del contenedor 3 en los lotes producidos durante el periodo 2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 20, gráfico de IM-R en relación con la viscosidad del contenedor 3 de los lotes producidos durante todo el año 2019, se muestra que se mantuvo dentro de los límites de especificación, al determinar la variación de los datos se encuentra que no superan las tres desviaciones estándar, pero la desviación estándar es mayor a los límites de especificación, por lo cual es un indicador que en algún momento el proceso se va a salir de especificaciones y necesita mejoras.

Figura 21. Gráfico de capacidad de proceso de la potencia del principio activo 1 en los lotes producidos durante el periodo 2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 21, gráfico de capacidad de proceso de la potencia del principio activo 1, se muestran los índices de capacidad para análisis, los cuales son Pp, Ppk, Cpm, Cp, Cpk, que se analizan a continuación:

En relación con el primer índice de capacidad a largo plazo “Pp”, menciona cuánta variabilidad existe en la curva del proceso en relación con la dispersión de especificaciones, es decir, si la curva de proceso está contenida en su totalidad entre los límites de especificación, donde en el caso del gráfico de la Figura 21 se muestra que la Pp es menor a 1,33, teniendo un valor de

0,97, por lo que se puede considerar un Pp bajo al ser menor a 1, por lo que se indica que la capacidad a largo plazo del proceso es deficiente con base en su variabilidad, necesitando mejoras debido a que los datos se salen de los límites de especificación, ya que la dispersión de la especificación es menor que la dispersión a largo plazo del proceso.

El índice de Pp solo indica la variabilidad de los datos, pero no indica si el proceso se encuentra centrado en el objetivo de interés, por esto se compara el Pp (0,97) con el Ppk (0,66) y al poseer valores diferentes se llega a la conclusión de que el proceso no se encuentra centrado.

En cuanto al índice de capacidad a largo plazo Ppk, es destacable mencionar que toma en cuenta la variabilidad de los subgrupos, y los cambios rápidos y graduales entre ellos, además indica la cercanía de la media del proceso al límite de especificación más cercano.

Al analizar el gráfico de la Figura 21 se encuentra una Ppk con un valor menor a 1,33 con un valor de 0,66; y teóricamente al ser menor a 1 se considera que la Ppk es baja, por lo que se entiende que la capacidad a largo plazo del proceso es deficiente, siendo que la distancia de la media del proceso al límite de especificación más cercano, en este caso, el límite de especificación superior (LES) es menor que la dispersión unilateral del proceso, es decir, que los datos de la curva del proceso se encuentran desplazados hacia la derecha del objetivo, superando el límite de especificación superior.

Para comprobar si el proceso se encuentra bajo control estadístico se comparan el Ppk (0,66) con el Cpk (2,09), donde se encuentra que son diferentes, lo que indica que el proceso no se encuentra controlado, entonces al eliminar dicha diferencia se representa la capacidad del proceso que se puede esperar si se eliminan los cambios rápidos y graduales del proceso, ya que la Ppk abarca la variación de todo el proceso, mientras que la Cpk solo comprende la variación que existe entre los subgrupos. Por otra parte, al ser la Ppk mucho mayor a la Cpk se entiende que pueden existir otras fuentes de variación del sistema, además de la variación entre y dentro de los subgrupos.

El índice de Taguchi (Cpm) se toma en cuenta debido a que indica la variación entre el promedio del proceso y su valor objetivo; en el gráfico de la Figura 21 se presenta que el Cpm posee un valor menor a 1,33 e incluso menor a 1, siendo de 0,71, considerándose como un Cpm bajo, por lo cual en teoría puede indicar dos situaciones, que se determinan mediante la

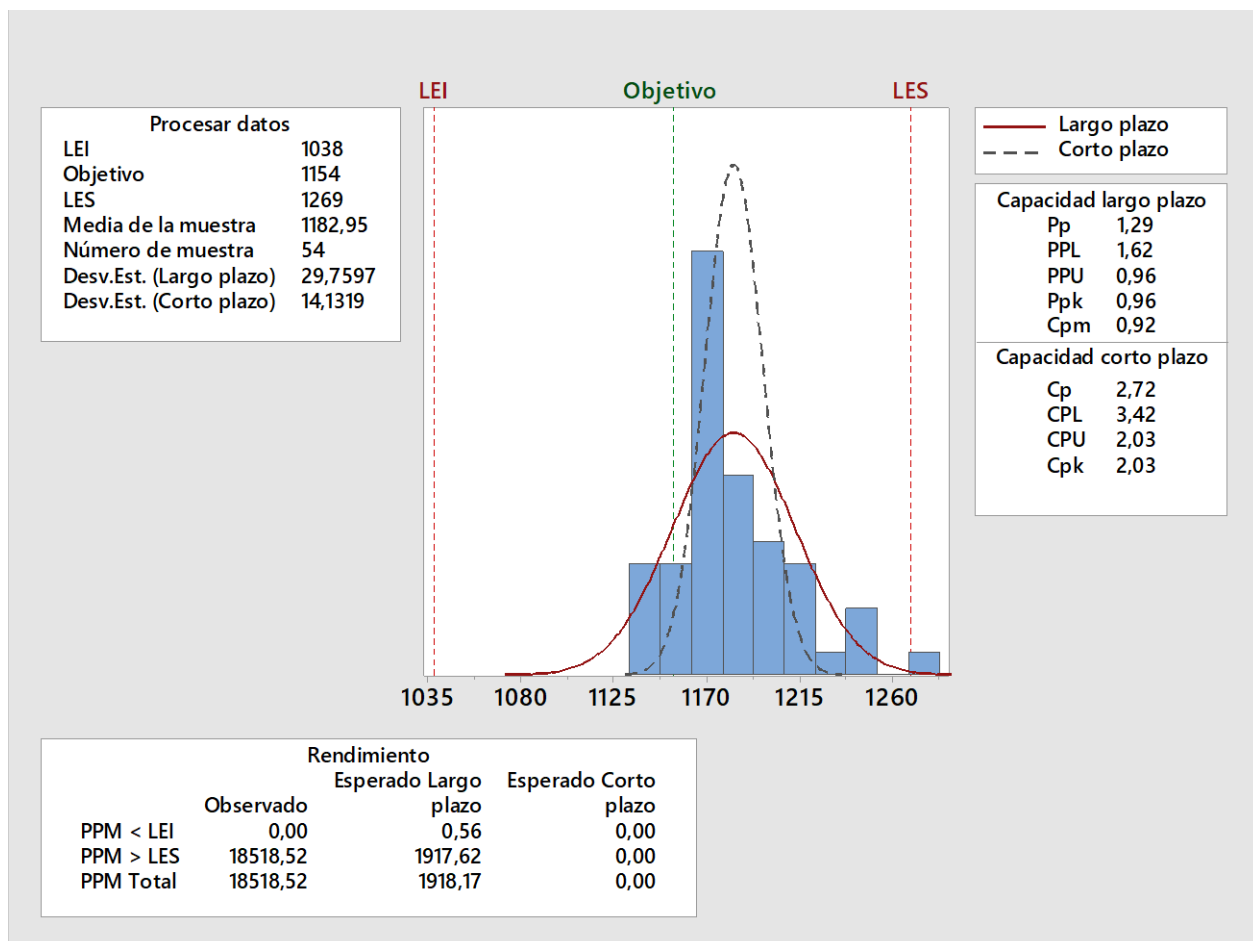
comparación de la C_{pm} (0,71) con la P_{pk} (0,66), donde se observa que poseen valores distintos que a su vez indica que el proceso no se encuentra centrado en el objetivo, y debido a lo anterior se puede concluir que para el gráfico de la Figura 21 la curva de proceso se encuentra centrada en el objetivo, pero no todos los datos se encuentran dentro de especificaciones.

De acuerdo con los índices de capacidad a corto plazo se presenta “ C_p ”, la cual indica si los subgrupos del proceso tienen una capacidad general adecuada en relación con su variabilidad; por lo que en el gráfico de la Figura 21, al presentarse una C_p mayor 1,33 e incluso mayor a 2, teniendo un valor de 3,04, significa que la capacidad general a corto plazo del proceso es adecuada, debido a que la dispersión general del proceso es menor que la dispersión de la especificación, en otras palabras, la curva del proceso a corto plazo puede contenerse dentro de los límites de especificación.

Para determinar la existencia de fuentes de variabilidad sistémica en el proceso, además de las variaciones entre y dentro de los subgrupos, se comparan el C_p (3,04) con el P_p (0,97), demostrándose que el C_p es considerablemente mayor, por lo que existen otras fuentes de variación además de las relacionadas a los subgrupos; por otra parte, se debe recordar que la C_p es un índice que por sí mismo no indica la posición del proceso en relación objetivo, por lo cual se compara el C_p (3,04) con el C_{pk} (0,97), mostrándose que sus valores son diferentes, por lo tanto se interpreta que el proceso no se encuentra centrado en relación con el objetivo.

En lo que se refiere al índice de C_{pk} , es un parámetro que indica la capacidad de los subgrupos a corto plazo de acuerdo con la media del proceso, donde en el gráfico de la Figura 21 se encuentra la C_{pk} con un valor superior a 1,33 e incluso a 2, teniendo un valor de 2,09, por lo que se le considera que la C_{pk} es alta, indicando que la capacidad de proceso de subgrupos a corto plazo es adecuada, debido a que la distancia de la media del proceso al límite de especificación más cercano es mayor que la dispersión unilateral del proceso, observándose en el gráfico de la Figura 21 que la curva del proceso se encuentra completamente contenida dentro de los límites de especificación.

Figura 22. Gráfico de capacidad de proceso de la potencia del principio activo 2 en los lotes producidos durante el periodo 2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 22, gráfico de capacidad de proceso de la potencia del principio activo 2, se muestran los índices de capacidad para análisis, los cuales son Pp, Ppk, Cpm, Cp, Cpk, que se analizan a continuación:

En relación con el primer índice de capacidad a largo plazo “Pp”, menciona cuánta variabilidad existe en la curva del proceso en relación con la dispersión de especificaciones, es decir, si la curva de proceso está contenida en su totalidad entre los límites de especificación, donde en el caso del gráfico de la Figura 22 se muestra que la Pp es menor a 1,33, teniendo un valor de 1,29, por lo que se puede considerar un Pp adecuado al estar entre 1 y 1,33, por lo que se indica que la capacidad a largo plazo del proceso es deficiente con base en su variabilidad, necesitando

mejoras debido a que los datos se salen de los límites de especificación, ya que la dispersión de la especificación es menor que la dispersión a largo plazo del proceso. El índice de Pp solo indica la variabilidad de los datos, pero no indica si el proceso se encuentra centrado en el objetivo de interés, por esto se compara el Pp (1,29) con el Ppk (0,96) y al poseer valores diferentes se llega a la conclusión de que el proceso no se encuentra centrado.

En cuanto al índice de capacidad a largo plazo Ppk es destacable mencionar que toma en cuenta la variabilidad de los subgrupos, y los cambios rápidos y graduales entre ellos, además indica la cercanía de la media del proceso al límite de especificación más cercano. Al analizar el gráfico de la Figura 22 se encuentra una Ppk con un valor menor a 1,33 con un valor de 0,96; y teóricamente al ser menor a 1 se considera que la Ppk es baja, lo que se entiende que la capacidad a largo plazo del proceso es deficiente, siendo que la distancia de la media del proceso al límite de especificación más cercano, en este caso, el límite de especificación superior (LES), es menor que la dispersión unilateral del proceso, es decir que los datos de la curva del proceso se encuentran desplazados hacia la derecha del objetivo, superando el límite de especificación superior.

Para comprobar si el proceso se encuentra bajo control estadístico se comparan el Ppk (0,96) con el Cpk (2,03), donde se encuentra que son diferentes, indicando que el proceso no se encuentra controlado, entonces al eliminar dicha diferencia se representa la capacidad del proceso que se puede esperar si se eliminan los cambios rápidos y graduales del proceso, ya que la Ppk abarca la variación de todo el proceso mientras que la Cpk solo comprende la variación que existe entre los subgrupos, por otra parte, al ser la Ppk mucho menor a la Cpk se entiende que pueden existir otras fuentes de variación del sistema, además de la variación entre y dentro de los subgrupos.

El índice de Taguchi (Cpm) se toma en cuenta debido a que indica la variación entre el promedio del proceso y su valor objetivo; en el gráfico de la Figura 22 se presenta que el Cpm posee un valor menor a 1,33 e incluso menor a 1, siendo de 0,92, considerándose como un Cpm bajo, por lo cual en teoría puede indicar dos situaciones, que se determinan mediante la comparación de la Cpm (0,92) con la Ppk (0,96), donde se observa que son valores aproximadamente iguales y que a su vez indica que el proceso se encuentra centrado en el objetivo, y debido a lo anterior se puede concluir que para el gráfico de la Figura 22 la curva de proceso se encuentra centrada en el objetivo, pero no todos los datos se encuentran dentro de especificaciones.

De acuerdo con los índices de capacidad a corto plazo se presenta “Cp”, la cual indica si los subgrupos del proceso tienen una capacidad general adecuada en relación con su variabilidad; por lo que en el gráfico de la Figura 22, al presentarse una Cp mayor 1,33 e incluso mayor a 2, teniendo un valor de 2,72, significa que la capacidad general a corto plazo del proceso es adecuada debido a que la dispersión general del proceso es menor que la dispersión de la especificación, en otras palabras, que la curva del proceso a corto plazo puede contenerse dentro de los límites de especificación.

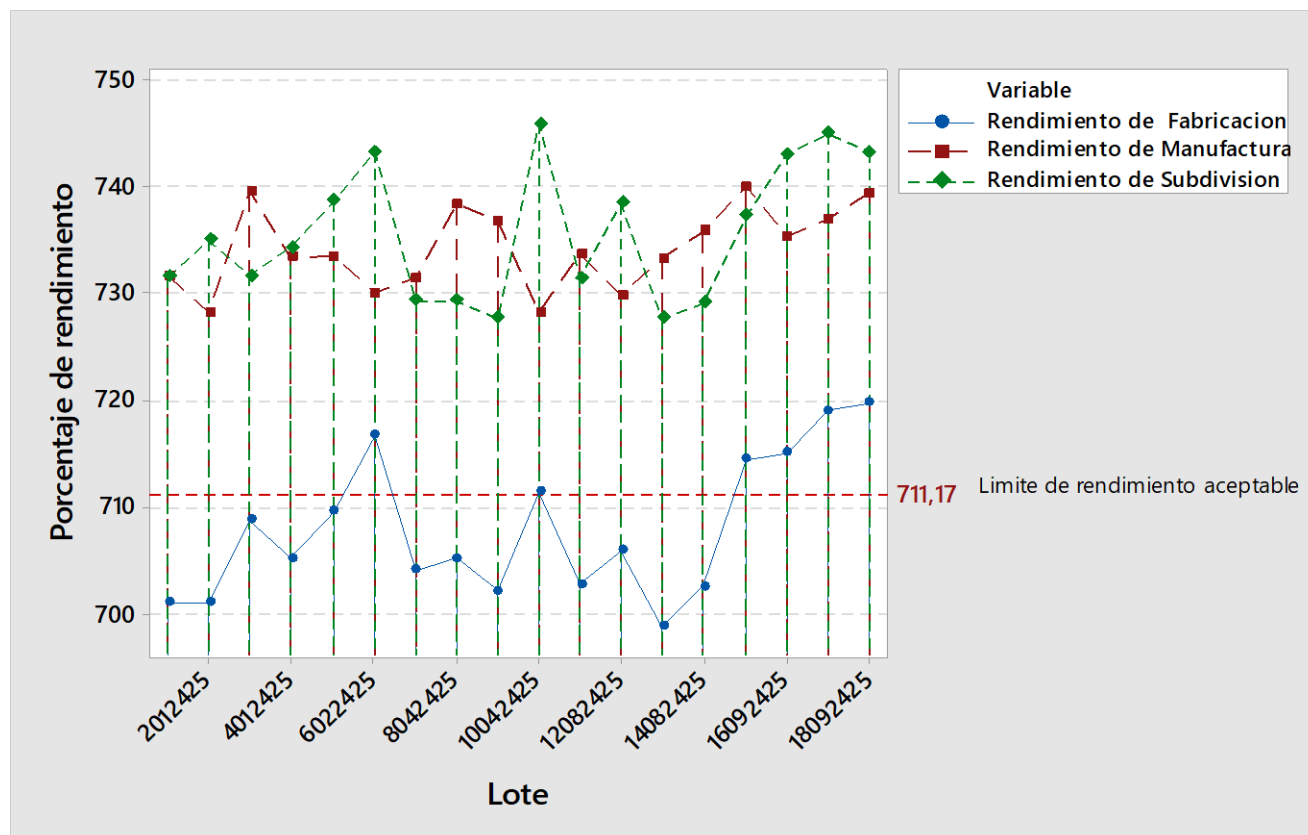
Para determinar la existencia de fuentes de variabilidad sistémica en el proceso, además de las variaciones entre y dentro de los subgrupos, se comparan el Cp (2,72) con el Pp (1,29), demostrándose que el Cp es considerablemente mayor, por lo que existen otras fuentes de variación además de las relacionadas a los subgrupos. Por otra parte, se debe recordar que la Cp es un índice que por sí mismo no indica la posición del proceso en relación con el objetivo, por lo cual se compara el Cp (2,72) con el Cpk (2,03), mostrándose que sus valores son diferentes, por lo tanto se interpreta que el proceso no se encuentra centrado en relación con el objetivo.

Por lo que se refiere al índice de Cpk, es un parámetro que indica la capacidad de los subgrupos a corto plazo de acuerdo con la media del proceso donde el gráfico de la Figura 22 se encuentra la Cpk con un valor superior a 1,33 e incluso a 2, teniendo un valor de 2,03 por lo que se le considera que la es Cpk alta, indicando que la capacidad de proceso de subgrupos a corto plazo es adecuada, debido a que la distancia de la media del proceso al límite de especificación más cercano es mayor que la dispersión unilateral del proceso, observándose en el gráfico de la Figura 22 que la curva del proceso se encuentra completamente contenida dentro de los límites de especificación.

Límites de rendimiento

En la sección de límites de rendimiento se calcularon de acuerdo con los datos recopilados de las órdenes de manufactura los rendimientos de fabricación, manufactura y subdivisión en porcentaje, comparándose los rendimientos entre sí, como se muestra en la Figura 23, esto para determinar las tendencias en los rendimientos e identificar los puntos de mayor desperdicio de materiales para destacar la necesidad de mejoras en los procesos de ser necesarias.

Figura 23. Gráfico comparativo de rendimientos en los lotes producidos durante el periodo 2019.



Fuente: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo con la Figura 23, gráfico de series de rendimientos vs tiempo de fabricación, manufactura y subdivisión, se muestra el rendimiento de los 18 lotes producidos durante el periodo de revisión, en el cual el rendimiento de subdivisión a través de los lotes tiende a presentar valores superiores y así mismo una mayor variación entre datos, que va desde 727 a 746%; en cambio el rendimiento de manufactura tiende a ser menor en comparación con el anterior, pero más estable, porque sus valores van de 728 a 740%.

Es importante destacar que el rendimiento final de fabricación en relación con los anteriores mencionados es mucho menor, presentando valores de 698-720%, y dado que el límite de rendimiento permitido es 711,2% se destaca que el 66,67% de los lotes producidos durante el año (12 lotes del total) no cumplen con el rendimiento deseado, una justificación de dicho fenómeno

es que el producto se trabaja en un reactor, y parte del producto queda en los equipos de producción, así mismo hay que destacar que posibles derrames pueden hacer que se pierdan unidades y como el producto en su fórmula contiene el Excipiente F, existe el riesgo de evaporación que puede ser otra causa de la pérdida de producto y así mismo impacta el rendimiento; estas justificaciones ofrecen una oportunidad de mejora las cuales siendo corregidas de forma efectiva se espera que el rendimiento de fabricación aumente.

El apartado de control de cambios se analizó de acuerdo con la información recopilada acorde al protocolo de RAP, y se encontró que se realizaron cambios en las secciones de control de cambios relacionados a insumos clave, control de cambios en relación con el proceso y en el control de cambios en métodos analíticos y/o especificaciones. Para la sección relacionada con insumos clave se registró únicamente el cambio de proveedor que sufrió el Excipiente D.

Por otra parte, para la sección relacionada con el proceso se encontró que se llevó a cabo un cambio en un instructivo de manufactura debido al cambio de equipo; para la sección de métodos analíticos y/o especificaciones se actualizó las especificaciones del Excipiente X de acuerdo con la USP vigente y en relación con los cambios de las validaciones de métodos analíticos se encontraron tres cambios pertenecientes a pruebas de identificación de principios activos, determinación de potencias de principios activos, características organolépticas y prueba de viscosidad.

En relación con el apartado de estado validado se encontró en la sección calificación de equipos y sistemas críticos que dos equipos utilizados en la manufactura de los primeros lotes fabricados del año quedaron fuera de uso, siendo estos una plantilla de calentamiento y una codificadora, siendo reemplazadas, también se detectó que dos equipos respectivamente no contaban con la respectiva calificación.

En cuanto a las calificaciones de sistemas críticos se encontró que se cuenta con la calificación del sistema aire y cuartos de producción que se verifican mediante pruebas de microbiología realizadas en las diferentes áreas de manufactura, donde de acuerdo con los resultados analizados podemos deducir que el sistema está conforme a lo requerido para ejecutar un buen desempeño.

Para la calificación del sistema de agua purificada se recopiló la información de las diferentes pruebas realizadas, las cuales consistieron en cloro total, conductividad, TOC y recuento microbiológico; las cuales se declararon conforme de acuerdo con los resultados de las pruebas ya que si bien se presentaron, en algunos casos, eventos fuera de especificaciones, estos fueron abordados exitosamente, evitando reapariciones en casos posteriores.

Por otra parte, se aborda la elaboración de pruebas adicionales como la prueba de inspección en sitio al sistema de agua purificada que se realizó para la verificación del estado físico del sistema, del cual no se encontró ninguna observación relevante que afectara el desempeño del sistema, y otra prueba fue la prueba de revisión de mantenimientos programados al sistema de agua purificada, donde se demostró que los mantenimientos se habían efectuado exitosamente manteniendo el sistema en un estado de control.

En cuanto a la validación de procesos se encontró que los procesos implicados en la manufactura, subdivisión y empaque relacionados con el producto se encuentran en proceso de validación y vigentes, además con esto se establece la evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad en cuanto a que los procesos de manufactura, subdivisión y empaque, de forma consistente producen un producto que cumple las especificaciones y satisface las características de calidad predeterminadas, así pues para terminar la sección del estado validado durante el periodo de revisión se realizó una validación de métodos analíticos, que consistió en la potencia del Principio Activo 1.

En lo que se refiere al apartado de Revisión de las muestras de retención, se revisaron las muestras de retención almacenadas en el área de bodega pertenecientes a los lotes del producto de interés, y de acuerdo con los datos se comprobó que las muestras de retención de los lotes fabricados durante el periodo de revisión se encuentran completas, bien identificadas y en buenas condiciones en relación con su apariencia, empaque primario, secundario, no evidencian signos de ningún derrame y no se encuentran vencidas.

Debido a que la empresa no tiene actividades subcontratas relacionadas con el proceso de fabricación o análisis del producto sometido a revisión periódica, se omite el apartado de actividades subcontratadas. Por otro lado, en el apartado de la modificación de las condiciones de registro se encontró que existe una modificación con estatus abierto en relación con la extensión del periodo de vida útil del producto.

Asimismo, para el apartado de compromisos post-mercadeo del protocolo elaborado de RAP se detectaron dos compromisos con entidades regulatorias internacionales, los cuales están relacionados con la renovación de registro y el suministro de referencias bibliográficas que no habían sido entregadas debido a un error de comunicación, pero se cerraron con éxito.

En cuanto al apartado de rechazos, reprocesos y retrabajos, se encontró que la empresa durante el periodo de revisión no tuvo la necesidad de efectuar reprocesos, retrabajos ni rechazos referentes a los lotes de producto manufacturados. En el apartado de estabilidades se determinó que la empresa cuenta con un estudio de estabilidad natural que posee una duración de 3 años y finalizo el año 2020, y se determinó mediante las muestras de cuatro lotes, los cuales son 1012225, 2012225, 3022225, 4022225, que el producto en relación con las características fisicoquímicas con el pasar de tiempo al primer año tiende a tener un cambio ligero en la apariencia pero es lo esperado, sin partículas extrañas en todo el proceso, manteniendo su consistencia homogénea, libre de grumos hasta el final del estudio.

El pH de todos los lotes presentó variaciones muy leves que pueden ser parte de la misma incertidumbre derivada del método, instrumentos o incluso del mismo producto debido a su naturaleza de semisólido, manteniéndose dentro de especificaciones, por lo cual no impacta la calidad del producto. Los datos más significativos se encuentran en relación con las pruebas de viscosidad y determinación de potencias del Principio Activo 1 y Principio Activo 2, en las cuales los datos no tenían una tendencia al comparar los lotes entre ellos ni con el mismo lote a diferentes tiempos, por lo cual se describe como que los datos subían y bajaban sin mostrar un patrón, esto se puede explicar con que el producto no se encuentra homogéneo debido a que el mezclado es deficiente.

Por otra parte, en el apartado de notificaciones de sospechas de reacciones adversas no se registró ninguna notificación relacionada con el producto en revisión, completándose de esta manera los apartados de revisión periódica de producto.

Se determina, con base en la información de las secciones del informe presentadas anteriormente, que el proceso no se encuentra bajo control en relación con el control de llenado, pH, potencia a pesar de cumplir con las especificaciones, los datos poseen una gran variabilidad que superaban las tres desviaciones estándar, que puede ser a causa de que el proceso se agita con un equipo que no es el más indicado y además presenta problemas de bajo rendimiento de

fabricación en relación con la meta fijada, donde el 66,67% de los lotes producidos durante el año son inferiores al 711,17% indicando que se pierden muchas unidades en las últimas etapas en relación con las cantidades iniciales. En cuanto a la calificación de equipos se encontró que existen dos equipos involucrados en el proceso que no poseen su debida calificación.

Debido a lo anterior, respecto a la pregunta de si el laboratorio farmacéutico costarricense cumple con los requerimientos según la regulación internacional, se responde que, debido a la información recopilada en relación con la calidad en el laboratorio farmacéutico, este no cumple con la totalidad de los requerimientos, por lo cual se recomienda tomar acciones pertinentes de acuerdo con los problemas encontrados.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- La revisión anual de producto es una herramienta esencial para un sistema de gestión de calidad porque recopila, analiza y presenta mediante gráficos la información para detectar problemas, recomendar acciones CAPA y proseguir en la búsqueda de mejora continua, disminuyendo los gastos de materias primas y costos asociados.
- Se elaboró con éxito la herramienta RAP, que se compone de protocolo, cronograma e informe y permite recopilar de forma eficiente información sobre materias primas, producto terminado, especificaciones, y equipos de un producto en particular.
- Se elaboró un procedimiento de revisión periódica de producto que cumple con los requerimientos regulatorios de la autoridad sanitaria de Perú (DIGEMID) y se encuentra dentro del sistema de gestión de calidad de la empresa para estar a disposición de los involucrados.
- La revisión anual de producto es una herramienta valiosa para aplicar en Costa Rica ya que permite una amplia visualización de datos y agrupa la información de un producto, además logra verificar el cumplimiento de especificaciones y la consistencia de los procesos de manufactura.
- El análisis de los apartados de revisión periódica de producto arrojó que las potencias y el control de llenado se encuentran en un estado de control parcial, y que la determinación de pH y viscosidad deben intervenir para prevenir que en el futuro puedan salirse de especificaciones de acuerdo con su variabilidad.
- Se determinó que el desempeño del producto no es satisfactorio debido a que existen muchas pérdidas de producto a lo largo de los procesos de manufactura y subdivisión, provocando que el 66,7% de los lotes no cumplan con el porcentaje aceptable. No obstante, en cuanto a las variables de desempeño (pH, viscosidad) sí son satisfactorias.

Recomendaciones

Se recomienda a la industria farmacéutica:

- Implementar la revisión anual de producto en otras formas farmacéuticas que produce la empresa.
- Fomentar la implementación de RAP para el ámbito de legislación costarricense, debido a las ventajas que presenta.
- Elaborar las acciones CAPA correspondientes, con base en la investigación realizada.

Se recomienda a la Universidad Internacional de las Américas:

- Incentivar el internado en la industria a más estudiantes.
- Incentivar el aprendizaje integral en relación con la revisión anual de producto.
- Profundizar en el tema de revisión anual de producto.
- Implementar un internado con una mayor duración para analizar más datos.

REFERENCIAS

- Agarwal, P. y Mishra, A. (2018). Pharmaceutical quality audits: a review. Department of Pharmaceutics Bhupal Noble's Institute of Pharmaceutical Sciences, Bhupal Noble's University. Recuperado de: [file:///C:/Users/oscar/Downloads/29709-Article%20Text-147745-1-10-20190108%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/oscar/Downloads/29709-Article%20Text-147745-1-10-20190108%20(1).pdf).
- Ajún, T. (2013). Estrategia de mercadeo para la comercialización de productos naturales en una empresa farmacéutica de venta al detalle. Universidad de Costa Rica. <http://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/27820/Tesis%20Tannia%20Aj%20C3%20BAn%20Bo1%20C3%20ADvar.pdf?sequence=1>
- Akseli, I., Barbara, A., Lawrence Y., Gregory, A., Tara, B., Boam, A., Caulk, M., Doleski, D., Famulare, J., Fisher, A., Furness, S., Hasselbalch, B., Havel, H., Hoag, S., Iser, R., Johnson, B., Ju, R., Katz, P., Lacana, E., Lee, S., Lostritto, R., McNally, Mehta, G., Mohan, G., Nasr, M., Nosal, R., Oates, M., O'Connor, Polli, T., Raju, G., Ramanadham, M., Randazzo, G., Rosencrance, S., Schwendeman, A., Selen, A., Seo, P., Shah, V., Sood, R., Thien, M., Tong, T., Trout, B., Tyner, K., Vaithiyalingam, S., VanTrieste, M., Walsh, F., Wesdyk, R., Woodcock, J., Wu, G., Wu, L., Yu, L., y Diane Zezza, D. (2016). "Advancing Product Quality: a Summary of the Second FDA/PQRI Conference", Meeting Report, CrossMark.
- Álvarez, J. (2012). Grado de utilización de las herramientas de calidad en el sector de alojamiento turístico español. *Revista de Turismo y Patrimonio Cultural*, vol. 10, núm. 5. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/881/88124507005.pdf>.
- Álvarez, J., Vila, M., Fraiz, J. y del Rio Rama, M. (2012). Relación entre herramientas y factores críticos de la calidad. *Revista Europea de dirección y economía de la empresa*. 23(2) 82-97. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-europea-direccion-economia-empresa-346-pdf-S1019683813000632>, doi: 10.1016/j.redee.2012.11.004
- Alvis, A., Hernández, E. y García, C. (2016). Técnicas de análisis de viscosidad de cátsup. Recopilado de: <https://www.redalyc.org/pdf/339/33947690010.pdf>.
- Araya, E. (2012). Diseño de la documentación del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura y los programas de soporte del sistema HACCP, y validación del procedimiento de limpieza

y desinfección de los moldes de chocolates en la empresa Taller del Chocolate S.A. Universidad de Costa Rica. Recuperado de: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/2591/1/34801.pdf>.

Avinasha, S., Gangadharappa H., Hemanth, S. y Gowrav, M., (2019). A Review on qualification of the tablet compression machine. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. Recuperado de: <https://pharmascope.org/ijrps/article/view/2124/3843>.

Barria, R. (2013). Implementación de un sistema de revisión periódica de productos para formas farmacéuticas sólidas: Comprimidos, en laboratorios SAVAL S.A.

Bastidas, Y. (2012). Estructuración del proceso de devoluciones para la recuperación de su valor económico en la empresa RTA Design-Planta Yumbo. Universidad Autónoma de occidente Facultad de ingeniería. Recuperado de: <https://red.uao.edu.co/bitstream/10614/3040/1/TID00964.pdf>.

Balmora, R. (2014). Informe de internado realizado en industria farmacéutica como parte de los requisitos para optar por el título de químico- farmacéutico. Universidad Austral de Chile. Escuela de Química y Ciencia.

Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos (CECMED). Buenas prácticas para la fabricación de productos estériles de la regulación 16-2000.

Chaudhari V., Yadav V., Verma P., Singh A. (2014). A review on good manufacturing practice (GMP) for medicinal products. Department of pharmaceutical chemistry, Department of pharmacognosy, Singh College of pharmacy, Jaunpur, Uttar Pradesh, India. Recuperado de: <https://www.pharmatutor.org/magazines/articles/september-2014/review-good-manufacturing-practice-medicinal-products>.

Chotai, N. P., & Patel, K. T. (2012). Documentation and Records: Harmonized GMP Requirements, PubMed, doi: 10.4103/0975-1483.80303.

Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica. (2010). Reglamento de Especialidades Farmacéuticas. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=69093&nValor3=118040&strTipM=TC.

- Congreso Anual Europeo de Farmacia (2019). Recuperado de: <https://europe.pharmaceuticalconferences.com/events-list/industrial-pharmacy>.
- Cruz, L. y Cruz, F. (2015). Vital role of quality assurance as a backbone in pharmaceutical industry. *International Journal of Advances in Pharmaceutics*. Recuperado de: <https://ssjournals.com/index.php/ijap/article/download/2688/2112/>; Doi: 10.7439/ijap.
- Devliyal, H. (2014). Product Quality Complaint Management in Pharmaceutical Industry – An Overview; *PharmaTutor*; 2(10); 8-16 Recuperado de: <https://www.pharmatutor.org/magazines/articles/october-2014/product-quality-complaint-management-pharmaceutical-industry-overview#>.
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). (2018). Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos. Recuperado de: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS-021-2018.pdf>.
- Durán, D. (2011). Análisis fisicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica. Recuperado de: <http://portal.facyt.uc.edu.ve/pasantias/informes/P75515319.pdf>.
- Durivage, M. (2016). *The certified pharmaceutical GMP professional handbook*, Second edition. Editorial American Society for Quality, Quality Press, Milwaukee, 53203.
- Entidad Nacional de Acreditación (ENAC). 2019. Directrices para la clasificación de no conformidades. NO-11, REV-8. Recuperado de: <https://www.enac.es/documents/7020/7beeb07e-c02b-4281-ada2-1fa68ed00ae0>.
- Foundation Food Safety System Certification (FSSC) 22000, 2017. Anexo III: Escala de no conformidad. Recuperado de: <https://www.fssc22000.com/wp-content/uploads/Annex-3-Part-4.pdf>.
- Food and Drugs. (2011). CFR-Code of federal regulations title 21. Recuperado de: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.42>.
- Garg, S., Hasan, R., Scahill, S. y Badar, Z. (2012). Investigating inspection practices of pharmaceutical manufacturing facilities in selected Arab countries: views of inspectors and

pharmaceutical industry employees. School of Pharmacy, University of Auckland, Auckland, New Zealand. Recuperado de: https://pdfs.semanticscholar.org/6879/3f9a88280561b08183a0b3099586a5a8a7b7.pdf?_ga=2.245841092.1972199728.1594687207-880898080.1594089259.

Gouveia, B., Rijo, P., Gonçalo, T., y Reis, C. (2015). Good manufacturing practices for medicinal products for human use. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 7(2), 87–96. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399016/> doi: 10.4103/0975-7406.154424.

Haleem, R., Salem, M., Fatahallah, F., Abdelfattah, F. (2015). Quality in the pharmaceutical industry – A literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, volume 23, issue 5, pages 463-469. Recuperado de: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1319016413001114?token=EA88950826B796E4F9E89DA21EE5AD5ECDA6D62F0B39065ED4E0BDBDECDE2D43EB0CD1B055D3CC720695E4A864652390>; Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004>.

Henríquez J. (2017). Implementación de un sistema de revisión anual de producto para formas farmacéuticas sólidas en Laboratorios Lisan S.A. Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia.

Kavina, S., Charmy, K., Chirag, M. y Manan, S. (2019). Deviations handling and corrective actions and preventive actions: Case studies for parenteral dosage form. *Journal of Generic Medicines: The Business Journal for the Generic Medicines Sector*. Recuperado de: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1741134319869404>.

Khoja, S., Patel, L., Khoja, S., Panjwani, K. and Ray, J. 2019. Review on Good Documentation practice in pharmaceutical manufacturing unit as per European Union GMP Chapter-4 on Documentation. *PharmaTutor*. 7, 1 (Jan. 2019), 1-4. Recuperado de: <http://www.pharmatutorjournal.com/index.php/pt/article/view/review-on-good-documentation-practice-in-pharmaceutical-manufacturing-unit-as-per-european-union-gmp-chapter-4-on-documentation/1120>; Doi:<https://doi.org/10.29161/PT.v7.i1.2019.1>.

Khueana, G., Rohilla, A. y Deep, A. (2018). Drug Development Process and Novel Drugs Approved by FDA for 2017-18. Department of Pharmaceutical Sciences, Chaudhary Bansi

Lal University, Bhiwani 127021, Haryana, India. Recuperado de: <http://www.eurekaselect.com/162699/article,> DOI: 10.2174 / 2213476X05666180604083001.

Kumar, H. y Pannesh, C. (2019). Handling out-of-specification during laboratory incidence. Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences. Recuperado de: <https://www.jgtps.com/admin/uploads/9qCS3k.pdf>.

Kumar, K. y Gupta, N. (2015). Handling of Out of Specification Results. International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance 6(02):38-4. Recuperado de: <https://www.ijpqa.com/index.php/IJPQA/article/view/344>.

Kumar, S., Tanwar, D. y Arora, N. (2013). The role of regulatory GMP audit in pharmaceutical companies. Department of Quality Assurance, ISF College of Pharmacy, Moga, Punjab. Recuperado de: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.361.3731&rep=rep1&type=pdf>.

Kumar, V., Yadav, V., Kumar, P. y Kumar, A. (2014). A review on Good Manufacturing Practice (GMP) for Medicinal Products. Recuperado de: https://www.pharmatutor.org/pdf_download/pdf/Vol.%202,%20Issue%209,%20September%202014,%20PharmaTutor,%20Paper-1.pdf.

Laguna, N. (2019). Supresión de barreras a la industria farmacéutica de la UE: oportunidades y retos. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7050549>.

Loayza, J., Silva, V. (2013). Los procesos industriales sostenibles y su contribución en la prevención de problemas ambientales. Industrial Data, vol.16., Lima, Perú. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/816/81629469013.pdf>.

Ministerio de Salud de Costa Rica, (2010). Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano N° 35994-S. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=67935&nValor3=80710&strTipM=TC.

- Martínez, V. (2014). Implementación de la revisión anual de producto con base en la NOM-059-SSA1-2013 para un laboratorio de medicamentos para uso humano. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios superiores. Zaragoza.
- Mayurbhai, V., Shah, J., & Maheshwari, D. (2015). Annual Product Quality Review: Regulatory aspect. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*.
- Mayurbhai, V., K., Shah, J., & Maheshwari, D. (2015). Comparative evaluation of annual product quality review with respect to US and Europe. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*.
- Medardo, E. (2012). Riesgos del Trabajo en el Sistema de Gestión de Calidad. Universidad Técnica de Cotopaxi. Latacunga, Ecuador. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1815-59362012000200002
- Montes de Oca, N., Villoch, A., Pérez, E., Roque, E., De la Noval, N., Pérez, A., & Hidalgo, L. (2010). Sistema informático para el aseguramiento de la calidad de los productos fabricados en el CENSA. Comunicación corta .
- Moreno, C. (2012). Propuesta de articulación de un sistema de gestión de calidad ISO 9001:2008 y los requisitos del informe 45 anexo 3 la Organización Mundial de la Salud OMS para producción de medicamentos estériles. Universidad EAN, Facultad de Postgrados, Gerencia de Procesos y Calidad.
- Mosquera, J., Artamonova, I., y Mosquera, J. (2011). Indicadores de capacidad aplicados a la deserción en las universidades colombianas. Universidad Militar Nueva Granada. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/911/91123440010.pdf>.
- Mosquera, J., Artamonova, I., y Mosquera, J. (2014). Diagnóstico del proceso de inspección mediante índices de capacidad. Facultad de Ingeniería. División de Estudios de Posgrado. Universidad Autónoma de Querétaro. Querétaro, México. Recuperado de: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-33052014000100006, Doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-33052014000100006>.

Nagaich, U. y Sathna, D. (2015). Drug recall: An incubus for pharmaceutical companies and most serious drug recall of history. *International Journal Pharmaceutical Investigation*. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286830/> ; Doi: 10.4103/2230-973X.147222.

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2013. Deviation Handling and quality risk management. Recuperado de: https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/risk_july_2013.pdf.

Organización Mundial de la Salud. (2010). Anexo 1: Buenas Prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Series de informes técnicos de la OMS, 957. Recuperado de: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/TRS957_annex1_SPANISH.pdf.

Pandey, P. y Anju, G. (2018). Quality Management System in Drug Industry: A Review. Recuperado de: <https://biomedres.us/pdfs/BJSTR.MS.ID.000653.pdf>, doi: 10.26717/BJSTR.2018.02.000653.

Planas, M., Lecha, M. y Rodríguez, T. (2004). La importancia de los datos. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112004000100003.

Pérez, M. y Luna. A. (2011). Implementación de la revisión anual de producto en la industria farmacéutica. Instituto Politécnico Nacional. Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología.

Petrecolla, D. (2011). Estudio regional de las condiciones de competencia en la cadena de distribución mayorista y minorista de medicamentos en Centro América y Panamá. Condiciones de competencia en el sector de medicamentos de Centroamérica. Recuperado de: <https://www.coprocom.go.cr/publicaciones/informes/informe-sector-medicamentos-ene2011.pdf>

Porras, L., Vargas, R. (2015). Ministerio de Economía, Industria y Comercio. Diagnóstico del mercado de medicamentos. DIEM-INF-191-15. Recuperado de: <http://reventazon.meic.go.cr/informacion/estudios/2015/medicamentos.pdf>

- Ram, S., Jyothi, D., JS, N., Babu, S., Nanda, A. y Chakrapani, KVC. (2018). A short communication on preparation and application of annual product quality review in biopharmaceutical industries. *Mintage Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences* (ISSN: 2320-3315), 6-8. Recuperado de: <http://mjpms.in/index.php/mjpms/article/view/416>.
- Ramiro, A., Buitrago, A. (2018). Liderazgo reformador: comportamiento humano evolutivo hacia la concienciación de la gerencia en la industria farmacéutica. *Facultad de ciencias económicas y empresariales (FACE)*. Recuperado de: http://revistas.unipamplona.edu.co/ojs_viceinves/index.php/FACE/article/view/3436.
- Rajezak, M., Kubicka, M., Kamińska, D., Sawicka, P., Długaszewska, J. (2014). Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. *Saudi Pharmaceutical Journal*, volume 23, issue3. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016414001510>; Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.11.015>.
- Real Academia Española (2019). *Diccionario de la lengua española, definición de informe, edición del tricentenario*. Recuperado de: <https://dle.rae.es/informe>.
- Real Academia Española (2019). *Diccionario de la lengua española, definición de proceso, edición del tricentenario*. Recuperado de: <https://dle.rae.es/proceso>.
- Real Academia Española (2019). *Diccionario de lengua española, definición de información, edición del tricentenario*. Recuperado de: <https://dle.rae.es/informaci%C3%B3n>
- Ríos, N., Israel, E., y Contreras, I. (2019). Rendimientos a escala en la industria farmacéutica mundial: La importancia de la evaluación de los gastos en fusiones y adquisiciones, 2012-2017. *Análisis económico*, 34(85), 95-120. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-66552019000100095&lng=es&tlng=es.
- Sampieri, R., Fernández, C. y Baptista M. (2014). *Metodología de la investigación*. Mc Graw Hill. cap 17. pág. 534.
- Sangshetti, N., Deshpande, M., Zaheer, Z., Shinde, D., & Arote, R. (2017). Quality by design approach: Regulatory need. *Arabian Journal of Chemistry*. Recuperado de:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535214000288> , doi:
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.025>.

Sánchez, A., Gutiérrez, M., Calderón, S. y Durán. M. (2019). Estudio del mercado privado de medicamentos a nivel detallista en Costa Rica. Ministerio de Economía, Industria y Comercio. Recuperado de:
<http://reventazon.meic.go.cr/informacion/estudios/2019/medicamentos/DIEM-INF-006-19.pdf>

Sanjeevaiah, N. y Munaga. S. (2017), “Annual product quality review: Guidance for industry by regulatory perspective”, International Journal of medicine Research.

Secretaría de Salud Mexicana, (2015). Norma Oficial de Medicamentos Mexicana NOM-059-SSAI, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Recuperado de:
http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016.

Tabuenca, D. (2014). Aplicación de la calidad integral al medicamento. Academia de farmacia “Reino de Aragón”. Recuperado de:
<https://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento66.pdf>.

Ullah, M. y Kang, C. (2013). Effect of rework, rejects and inspection on lot size with work-in-process inventor. Department of Industrial and Management Engineering, Hanyang University, Ansan, Republic of Korea. Recuperado de:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00207543.2013.873554?scroll=top&needAccess=true&journalCode=tpres20>; doi: <https://doi.org/10.1080/00207543.2013.873554>.

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) (2015). “Request for Quality Metrics Guidance for Industry”.

Universidad Internacional de las Américas (UIA). (2018). Guía para la elaboración del Marco Metodológico: Enfoque y diseño, p 7.

Vázquez, S., González, L., Carmen, M. y Crespo, C. (2018). Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas. Recuperado de:
http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v42n6/es_2171-8695-fh-42-06-221.pdf.

Venkatesh, C. y Puranik, S. (2018). Importance of self- Inspection in Pharmaceutical industry as per various regulatory guidelines. Biomedical y pharmacology journal. Recuperado de: <https://biomedpharmajournal.org/vol11no1/importance-of-self-inspection-in-pharmaceutical-industry-as-per-various-regulatory-guidelines/>, doi: <http://dx.doi.org/10.13005/bpj/1384>.

APÉNDICES

Apéndice 1. Procedimiento de revisión periódica de producto

| | | | |
|--------------------------|--|-----------------------|------------|
| | Empresa Farmacéutica ZX | | Página 141 |
| | de 199 | | |
| | Código: P-DX45-94 | Versión: 01 | |
| | Nombre: Procedimiento para Revisión Periódica de producto. (RPP). | | |
| | Fecha de efectividad: | Fecha de vencimiento: | |
| Documento elaborado por: | | Firma: | |
| Documento revisado por: | | Firma: | |
| Documento aprobado por: | | Firma: | |

1. Propósito

Proporcionar un procedimiento estandarizado para la elaboración de una revisión periódica de la calidad de un producto elaborado y empacado en la empresa ZX. para:

Evaluar el desempeño de los procesos y calidad del producto.

Determinar si son necesarios cambios en los controles de procesos o en el proceso en particular.

2. Alcance

El procedimiento aplica para todo producto comercializado por la empresa ZX y los que se encuentran debidamente incluidos en el cronograma de revisión periódica anual de la calidad aprobado, realizado mediante fuentes como BPM y DIGEMID (para productos comercializados en Perú).

3. Definiciones

RPP: Revisión periódica de producto

CAPA: Acciones correctivas y preventivas, por sus siglas en inglés (*Corrective and Preventive Action*).

Retiro de productos (Recall): Producto devuelto o recogido del mercado a causa de un evento relacionado con la calidad o el cumplimiento de este.

Rastrear y recobrar, en el menor tiempo posible, de los centros de distribución, sitios clínicos, mercados y consumidores, un lote o una serie de lotes de producto que ya ha sido comercializado, al cual se le detecta un incumplimiento de los estándares regulatorios.

Capacidad de proceso: Aptitud del proceso de producir productos dentro de los límites de especificaciones de calidad.

Análisis de tendencia: Procesos para monitorear de manera continua la capacidad del proceso. Identifica las variaciones potenciales antes de que se conviertan en fallas de proceso o resultados fuera de especificación.

Rendimiento final u obtenido: Cantidad de producto obtenido al final del proceso respecto a la cantidad planeada.

Rendimiento teórico: Cantidad de producto que se espera obtener través de un proceso de acuerdo con los cálculos efectuados.

Estatus retenido u on Hold: Aquellos productos que se encuentran dentro de una investigación por un evento extraordinario, como lo son desviaciones, validaciones, controles de cambio, etc.

Desviación crítica: Una desviación crítica es aquella que pone en riesgo la seguridad o eficacia del producto debido a un uso inadecuado de los controles o procesos. Una falla en la detección podría llevar a un retiro del mercado/ Queja seria. La diferencia entre una desviación crítica y un Incidente Critico es el método de detección. Una desviación crítica es detectada en el proceso de rutina de revisión o controles, mientras que un Incidente Crítico se detecta por casualidad.

Desviación informativa: Desviación que abarca aspectos administrativos no relacionados con la calidad del producto.

Desviación mayor: No afecta directamente la seguridad y eficacia del producto, que podría requerir una acción correctiva antes de que se dé la aprobación de la manufactura. Esto puede llevar a:

- Implicaciones serias de cumplimiento regulatorio.
- Mayor costo al negocio.
- Comentarios adversos de los inspectores.

Desviación menor: No tiene influencia directa en la seguridad y eficacia de la calidad del producto, pero podría tener un impacto cosmético en la calidad del producto. También incluye irregularidades menores en documentación. Esto puede llevar a:

- Quejas cosméticas del empaque.

- Quejas estéticas de la presentación.
- Atraso en las órdenes.

Evento: Cualquier no conformidad o situación indeseable, incluyendo salidas no planeadas de los controles documentados indicados en los procedimientos e instructivos de trabajo y las buenas prácticas de manufactura.

Garantía de Calidad: Grupo conformado por Gerente de Calidad, Jefe de Producción y Jefe de Aseguramiento de la Calidad.

Incidente Crítico: Un evento que puede comprometer el producto en su seguridad y eficacia, debido al uso de un proceso o control inadecuado. Un incidente crítico corresponde a una desviación que no ha sido detectada por los sistemas actuales o procedimientos, pero ha sido encontrada por inspección u observación ocasional. Una falla en la detección podría llevar a un retiro del mercado / queja seria.

Lote estándar: Cantidad específica dada en la fórmula cuali-cuantitativa de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un periodo determinado, que asegura características y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura. La característica esencial del lote es su homogeneidad.

Orden de producción y envasado: Conjunto de documentos que agrupan toda la información: registros, instructivos y toda aquella evidencia objetiva referida a la producción de un lote determinado, la cual es emitida por el sistema de cómputo (SAP).

4. Responsables

| Rol | Responsabilidades |
|---|--|
| <p align="center">Personal designado</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Prepara un listado de productos por revisar y las frecuencias de revisión, justifica si un producto no se revisará. ➤ Elabora el cronograma para la RPP. ➤ Elabora bases de datos de revisión periódica de producto y monitorea el cumplimiento del cronograma. ➤ Brinda un soporte eficaz del proceso de RPP, para garantizar que los pasos de revisión de producto cumplan con los estándares de la empresa ZX y de las regulaciones de los diferentes mercados con los cuales se comercializa. ➤ Realiza o delega la evaluación de muestras en retención. |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Recopila información y elabora el reporte final del RPP. ➤ Corroborar la exactitud de los datos y la información recolectada y suministrada por cada una de las áreas. ➤ Analiza la efectividad del proceso de RPP. ➤ Distribuye los informes para la aprobación. ➤ Ingresa las CAPAS según el procedimiento P-GC-07. |
| Jefe de Control de Calidad (JC) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Programar las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas en Control de Calidad. |
| Gerente de Calidad (GC) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aprueba el cronograma de revisión de producto, los parámetros y el tiempo de revisión. ➤ Asegura que el análisis de los datos se realice por personal competente. ➤ Aprueba los reportes de revisión de producto. ➤ Establece, acuerda y asegura que las conclusiones y recomendaciones del proceso de RPP sean manejadas y cumplidas. ➤ Asegura que se presente la evaluación del RPP en una junta con el Gerente General. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Gerencia General | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aprueba los informes de revisión del producto. ➤ Proporciona los recursos para apoyar las acciones de mejora acordadas. ➤ Facilita las técnicas y/o procedimientos para la revisión de la efectividad de la RPP. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Especialista de aseguramiento de la calidad | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Revisa y firma el reporte de RPP, asegurando que los datos son conformes y confiables y que si algún dato esta fuera de especificación se abrió una desviación. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Jefes de áreas | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Facilitan la información con los datos relevantes para la RPP, según cronograma. ➤ Analizan los datos recopilados según lo indicado en el reporte de RPP. ➤ Resaltan cualquier hallazgo, mejora o comentarios relevantes. ➤ Elaboran las conclusiones del análisis de los datos y escala cualquier problema de calidad considerable. |

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">➤ Revisan y aprueban los informes de revisión de producto y aseguran en conjunto con Calidad que las recomendaciones sean incluidas como acciones. |
|--|--|

5. Frecuencia

Una vez por año de acuerdo con el programa anual de revisión periódica.

6. Procedimiento

El procedimiento de revisión periódica de producto se compone de una serie de pasos, entre los que se encuentran:

- Planeación y preparación de cronograma anual de RPP
- Recolección de datos e información
- Análisis de datos y de la información
- Revisión y aprobación RPP
- Evaluación de la efectividad del proceso de RPP

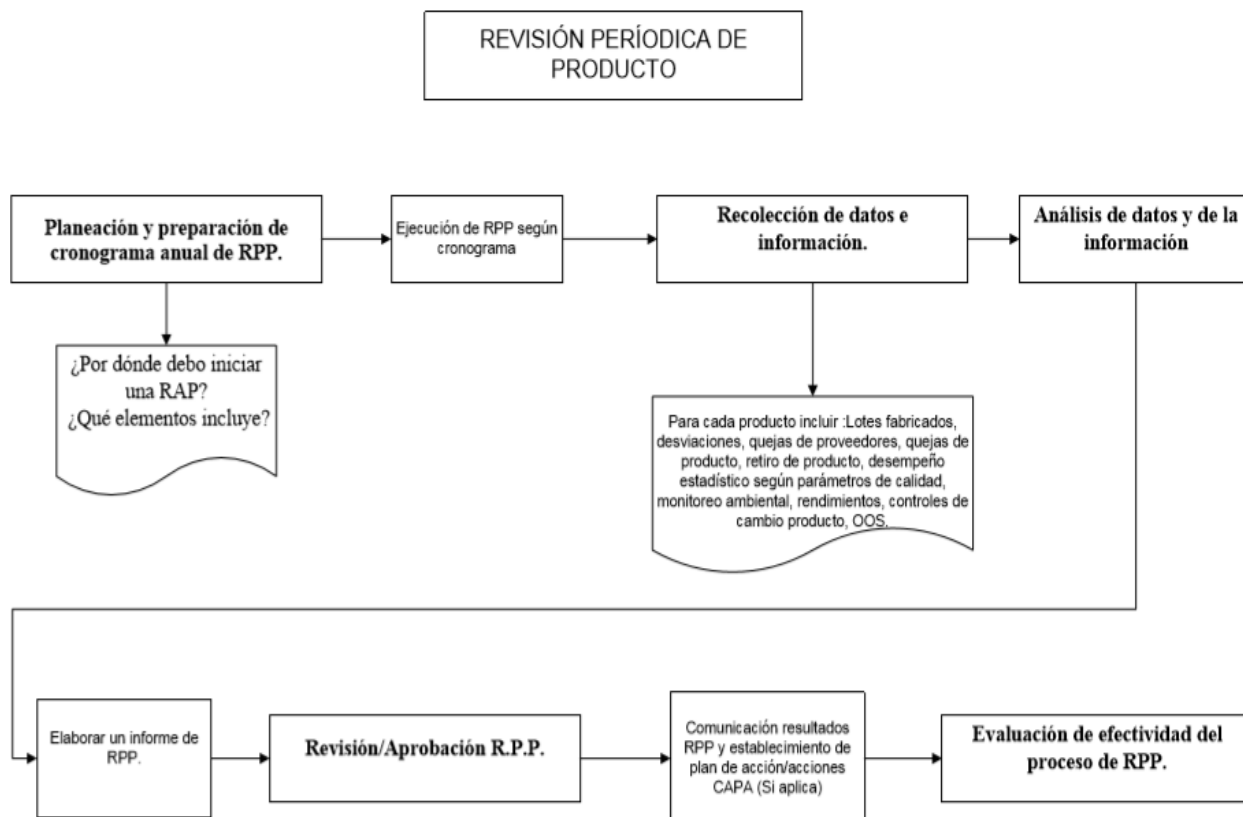


Figura 1: Diagrama General del procedimiento de revisión periódica de producto.

6.1 Planeación y preparación del cronograma

Nota: En los siguientes puntos, que abarcan desde el 6.1.2 hasta 6.1.7 el responsable es el Encargado de RPP o designado (XX).

6.1.2 XX prepara en el mes de diciembre, de forma anual, un cronograma de revisión periódica para los próximos reportes. Debe considerar los siguientes elementos:

- Si hay un cambio fisicoquímico no se deberían evaluar parámetros críticos de proceso ni datos críticos de calidad, no se deberían comparar con los anteriores, las excepciones a esto deben ser ampliamente justificadas.
- Si hay cambios en los empaques se podrían evaluar los atributos críticos de calidad, y se ha de analizar si se puede comparar los parámetros críticos de proceso, por ejemplo, el control de llenado.

- XX Solicita al Departamento de Logística una lista de todos los productos manufacturados y lotes según demanda anual.
- XX realiza una jerarquía colocando de primeros aquellos productos, con un número similar de lotes, cuya complejidad en los procesos demandan mayor control y se requiere una pronta recolección y análisis de datos.

Nota 1. Realice de ser necesario correcciones en la lista de productos en caso de tener razones justificables y someta a aprobación.

- XX prepara un listado actualizado de los productos manufacturados y empacados en planta y completa el formulario de revisión anual de producto.

Nota 2. Se confecciona una base de datos con las revisiones por realizar cada año, donde se incluya la siguiente información: código de granel, periodo de inicio, periodo final, mes programado, responsable, estatus, mes de cierre, tipo de aprobación. Consulte la base de datos digital, y para actualizar mes a mes se envía Aseguramiento de Calidad para que actualice la base de datos en SGC.

6.1.3 XX determina la frecuencia de la RAP, tomando en cuenta:

- Productos con mayor volumen de producción, teniendo prioridad en condiciones normales.
- Requerimientos regulatorios de los mercados a los que se abastece.
- Conclusiones, recomendaciones, resultados y acciones del reporte de la RAP del periodo anterior, cuando aplique.
- Sistemas de calidad tales como: Desviaciones, *Out of specifications* (OOS), rechazos, quejas de clientes, reclamos a proveedores, devoluciones, estudios de estabilidad continuo, *Recalls*, controles de cambio de proceso y sistemas de riesgo.

6.1.4 XX completa el cronograma usando la lista de productos aprobada y los productos asignados para revisar. Incluye la frecuencia de revisión de cada producto en el formulario F-DX45-94.

Nota 3: La frecuencia de la revisión puede variar debido a propósitos de revisiones de datos y establecimiento de tendencias, siendo posible expandir el plazo de revisión a 18 meses e incluso más para obtener datos estadísticamente más significativos, o reducir el plazo debido a un hallazgo importante en la RAP previa.

Además, se debe considerar que se deben evaluar los lotes del último año calendario, es decir, si una RAP se encuentra programada para marzo del 2021, deber incluir los datos de los lotes manufacturados y empacados en el periodo comprendido entre enero 2020 y diciembre 2020.

- 6.1.5 XX presenta el cronograma a la GG y GC para su aprobación según la frecuencia establecida en las políticas de empresa ZX, las regulaciones de los mercados y los cambios previstos en planta.
- 6.1.6 Cualquier desviación al programa de revisión periódica de producto se maneja de según **X4DGY6 MANEJO Y ANÁLISIS DE CAPAS** y notifique a la GC.

Nota 4: los siguientes puntos 6.1.7 y 6.1.8 son responsabilidad de la Gerencia de Calidad.

- 6.1.7 La Gerencia de Calidad revisa que el cronograma de RPP que cumpla con lo establecido en este procedimiento, la frecuencia establecida en las políticas de la empresa ZX., las regulaciones de los mercados y los cambios previstos en la planta.
- 6.1.8 La Gerencia de Calidad debe firmar como aprobado si está conforme.

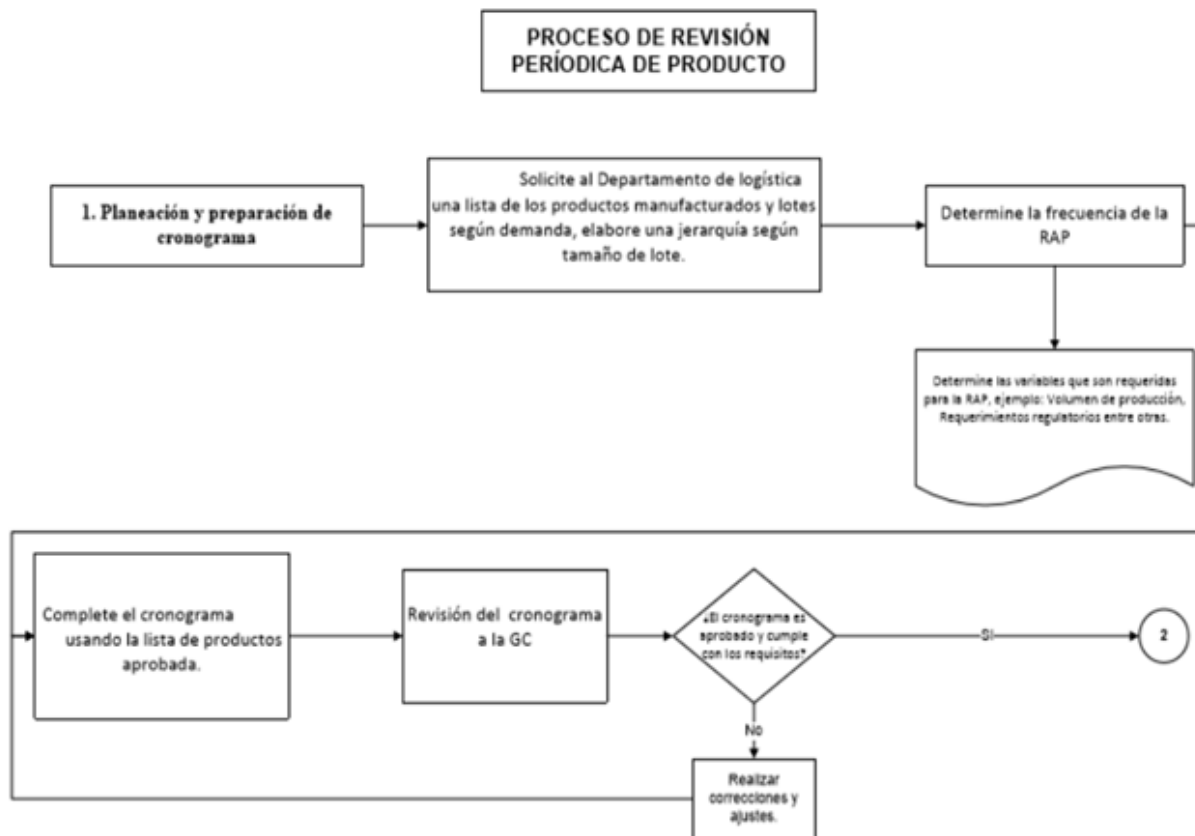


Figura 2: Diagrama del proceso de planeación y preparación del cronograma.

6.2 Recolección de datos e información

6.2.2 XX debe iniciar la recolección de datos/información al menos dos meses antes de la fecha establecida para realizar el reporte de la RAP.

6.2.3 XX coordina junto a los encargados de cada departamento involucrado para la recolección de los datos necesarios para la evaluación, proporcionándoles el cronograma aprobado F-DX45-95 y el formato de reporte de RAP F-DX45-94.

Nota 5: los siguientes puntos 6.2.4 hasta 6.2.6 son responsabilidad de los **Supervisores de Áreas (SA)**

6.2.4 El SA se asegura que se cumpla con todos los aspectos indicados en el formulario de revisión anual de producto F-DX45-94, además de las siguientes consideraciones:

- Inclusión de todos los lotes contenidos en el cronograma de RAP. Excepto lotes en proceso de investigación durante el periodo de revisión, los cuales se deberán incluir en la RAP

posterior de presentarse dicho suceso; así mismo no incluya los lotes de producto que se realicen en una cantidad diferente al lote estándar descrito en el documento maestro.

- Evaluación de todos los atributos críticos de calidad y controles críticos de proceso documentados en cada producto durante el periodo de evaluación.

6.2.5 El SA somete a revisión por parte de una segunda persona si durante el proceso se realizó una transferencia de datos de otro sistema, por ejemplo, un registro a una base de datos.

6.2.6 Devolver a XX encargado de RAP, el formato del formulario de revisión anual de producto F-DX45-94 y los datos fuente (gráficas, tablas, etc.), un mes antes de la fecha establecida para producir el reporte de la RPP.

Nota 6: Se deberá considerar que, si en el reporte se trabaja con más de un producto, los gráficos generados deberán ser individualizados para cada producto. Por otra parte, para los estudios de estabilidad se deben realizar las evaluaciones utilizando gráficos o cuadros considerando la fórmula farmacéutica y el tipo de estudio (acelerado o largo plazo), para cada parámetro fisicoquímico por evaluar.

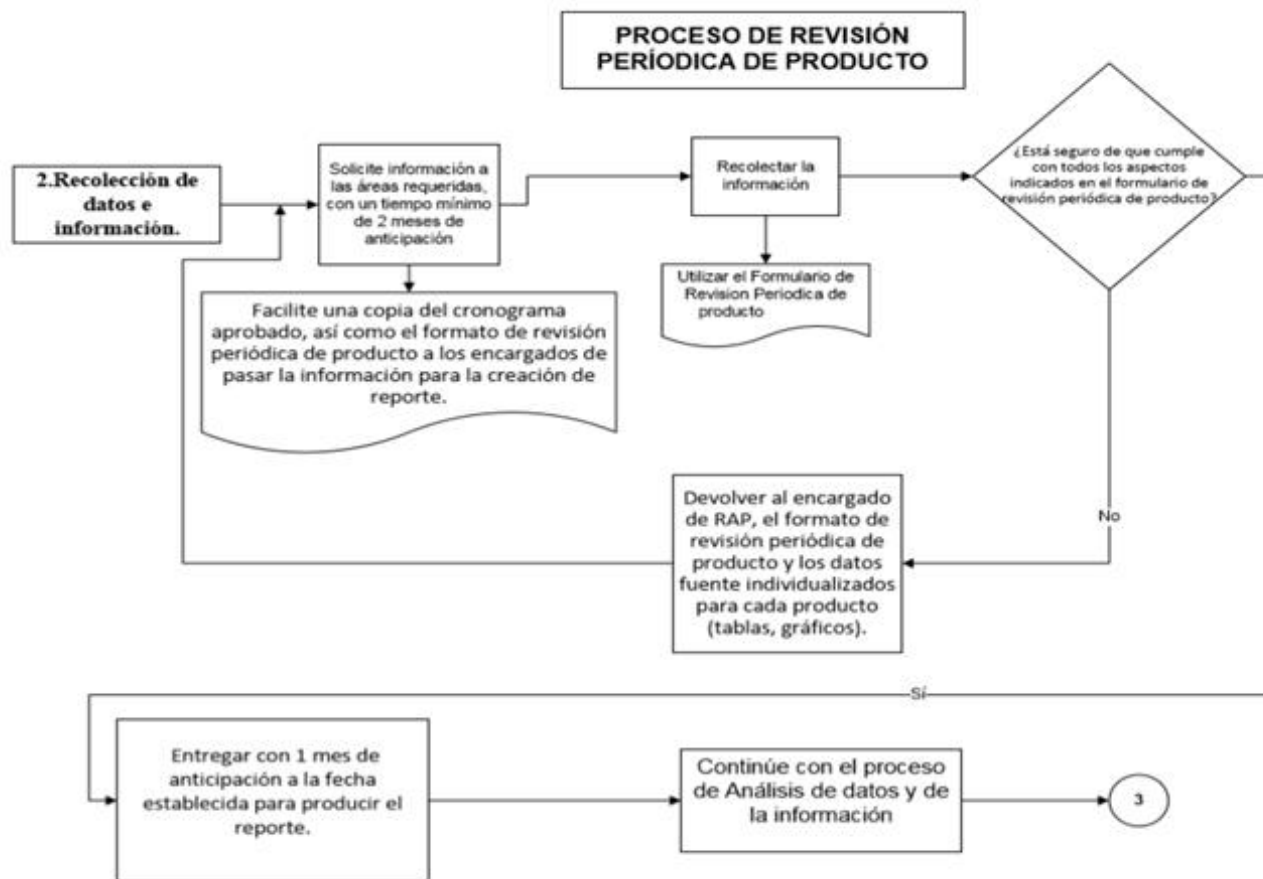


Figura 3.: Diagrama del proceso de recolección de datos e información.

6.3 Análisis de datos y de la información.

Nota 7: los siguientes puntos 6.3.2 y 6.3.8 son responsabilidad del Supervisor de Áreas (SA)

- 6.3.2 El SA debe recolectar los reportes del RPP de cada área, al menos un mes antes de cumplir con el periodo de cierre de la RPP.
- 6.3.3 Además, el SA debe revisar la información y analizar los datos recolectados y asegurar que el análisis, conclusiones y recomendaciones sean los adecuados para cada proceso. Además, revisa y asegura que en los espacios donde fue colocado un *no aplica* venga una justificación del porqué no aplican los datos.
- 6.3.4 El SA se asegura de que el análisis estadístico de los datos es adecuado y el *software* se encuentra validado, este último únicamente se valida si tiene un impacto directo con el producto (estadística).

- 6.3.5 El SA debe revisar que se tomaron en cuenta todos los lotes fabricados y empacados, aprobados y rechazados durante el periodo. Excepto los lotes en proceso de investigación durante el periodo de revisión, los cuales deben quedar fuera de análisis estadístico (se deben incluir en la RPP posterior).
- 6.3.6 Es responsabilidad del SA asegurarse de que las conclusiones indiquen la solidez del proceso de fabricación a través de la evaluación y el análisis de los datos, incluidos los parámetros clave del proceso, material o los atributos del producto y si existen no conformidades.
- 6.3.7 El SA debe asegurarse de que cualquier lote con un rendimiento fuera de especificaciones fue reportado y se abrió la desviación respectiva.
- 6.3.8 El SA deberá realizar el cuadro que se adjunta en el F-DX45-94 PROTOCOLO DE RAP, para lo cual deberá revisar el reporte de Control de muestras de retención FCR-67, y completar lo faltante mediante una programación de una revisión de muestras de retención con la finalidad de revisar en las muestras de retención seleccionadas de cada lote cuentan que:
- El empaque secundario (caja) se encuentre en buen estado, sin arrugas ni daños.
 - El empaque primario (frasco) se encuentre en buen estado, revise que la tapa no tenga daños ni fugas.
 - El empaque primario (sobres) esté en buenas condiciones, bien sellado, no inflado, que el contenido dentro del sobre no esté compactado.
 - Las etiquetas se encuentren en buen estado, que el lote de empaque y fecha de expiración sean legibles.

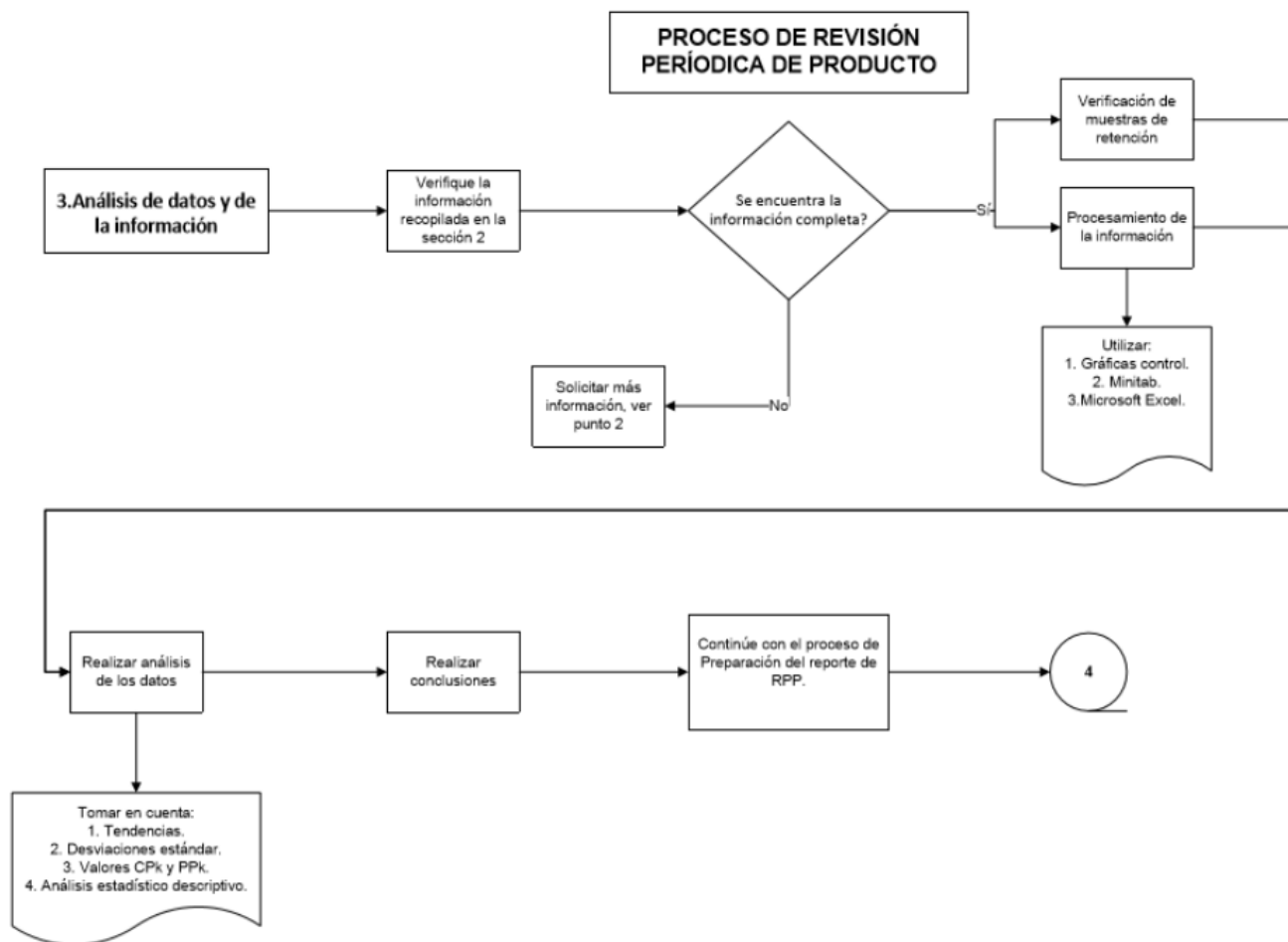


Figura No.4: Diagrama del proceso Análisis de datos y de la información

6.4 Preparación del reporte de RPP

Nota 8: los siguientes puntos 6.4.1 al 6.4.7 son responsabilidad del designado para la labor (PD).

6.4.1: El PD deberá documentar todos los hallazgos como: Problemas de calidad y/o tendencias adversas de los datos analizados. Además, incluye las recomendaciones para las mejoras, teniendo en cuenta la fabricación, procedimientos de control, especificaciones, métodos de pruebas y cualquier necesidad de una revalidación.

6.4.2. El PD es responsable de reportar y/o escalar cualquier problema de calidad identificado.

6.4.3. El PD debe asegurarse de que todas las secciones del formulario de revisión periódica F-DX45-94 se hayan completado y que la información/datos fuente se encuentre adjunta.

6.4.4. El PD debe redactar si aplica en el formulario de revisión periódica de producto F-DX45-94, un resumen comparativo en relación con el reporte anterior, que contenga un breve análisis de los aspectos más importantes de la RPP. Asegure que este sea claro y puntual.

6.4.5. El PD será responsable de firmar el reporte y pasar para la aprobación según lo definido en el formato del formulario de revisión periódica de producto F-DX45-94.

Nota 9: el punto 6.4.6 es responsabilidad de la coordinadora de Aseguramiento de la Calidad (CAC).

6.4.6. Es responsabilidad de la CAC firmar el reporte como revisado. Su firma significa que revisó que los datos son conformes y confiables y que si algún dato esta fuera de especificación se abrió la investigación correspondiente, se tomaron las acciones pertinentes y que la evaluación en general cumple con lo indicado en este procedimiento operativo estándar (SOP) y sus anexos.

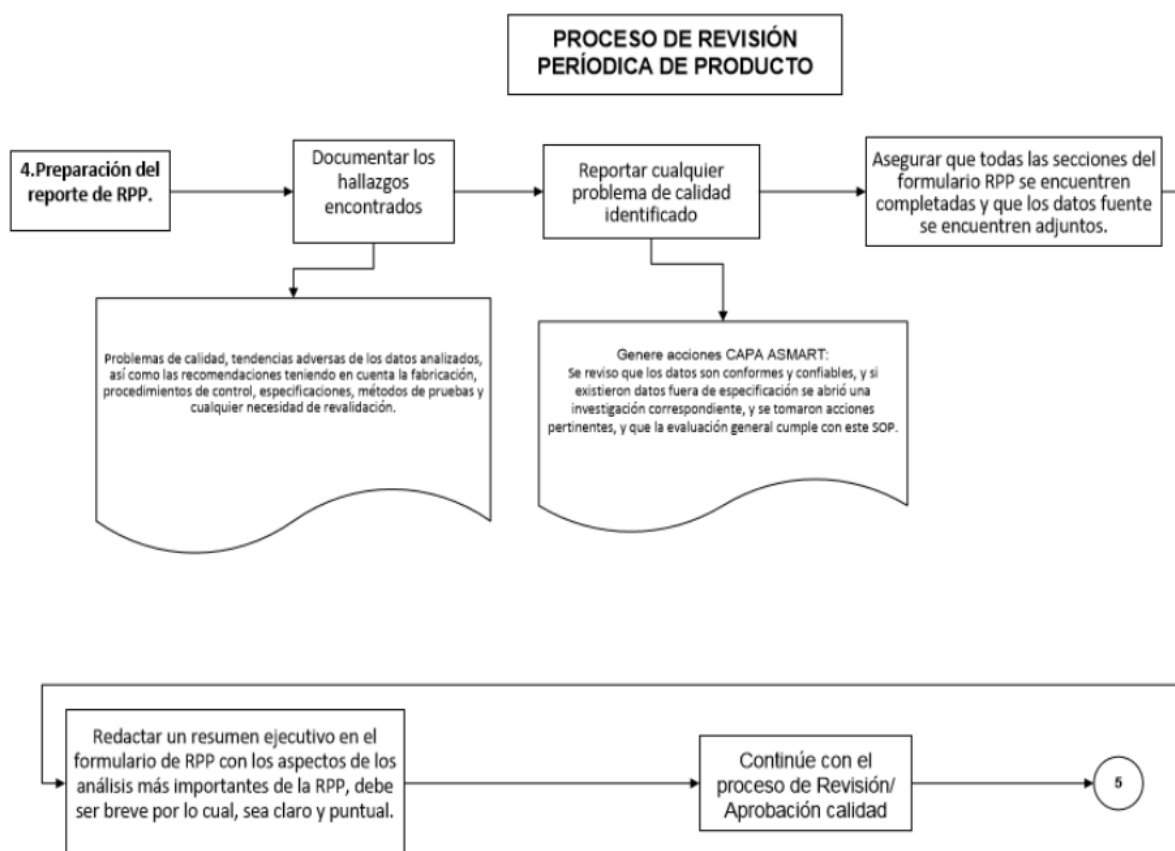


Figura 5: Diagrama del proceso de preparación del reporte de RPP.

6.5 Revisión / aprobación gerencial

Nota 10: el punto 6.5.1 es responsabilidad del Gerente de la Calidad y 6.5.2, del personal designado para dicha labor.

6.5.1 El GC deberá firmar el reporte como aprobado. Su firma significa que está de acuerdo con la evaluación realizada en la RPP, aprueba las recomendaciones y apoya las decisiones y acciones acordadas.

6.5.2. El PD deberá presentar las CAPA de las RPP a la Gerencia General para su respectiva aprobación.

6.6 Evaluación de efectividad del proceso de RPP

Nota 11: los siguientes puntos 6.6.1 al 6.6.4 son responsabilidad del personal designado para dicha labor.

6.6.1. El PD deberá tomar todos los reportes, una vez completado el cronograma de RPP, y realiza un análisis por producto, área o línea de producción, evaluando aspectos tales como:

- Tendencias.
- Recurrencias.
- Comportamiento.
- Hallazgos.
- Desviaciones (incluyendo las no relacionadas con ningún producto).
- Otros datos/información relevante.

6.6.2. El PD debe redactar un resumen ejecutivo en el Formulario **FCXDF**, que adjunte información relevante.

6.6.3. El PD deberá hacer uso de las bases de datos disponibles para obtener métricas y monitorear el cumplimiento del cronograma de revisión periódica de producto.

6.6.4. Es responsabilidad del PD preparar una presentación del reporte aprobado para evaluar la efectividad del proceso de RPP con el Gerente General.

Nota 12: el punto 6.6.5 es responsabilidad del Gerente General.

6.6.5. Será responsabilidad del GG discutir acerca de la efectividad del proceso de la RPP, y cuando se requiera debe aprobar las CAPA y designar responsables para cerrar las acciones e implementar la recomendación derivadas de la RPP.

Nota 13: Los puntos 6.6.6 y 6.6.7 son responsabilidad del personal designado para la labor.

6.6.6. Es responsabilidad del PD ingresar las CAPA que ya fueron aprobadas por el Gerente General, según el procedimiento de acciones correctivas y preventivas en el sistema.

6.6.7 El PD debe archivar toda la documentación de la RPP.

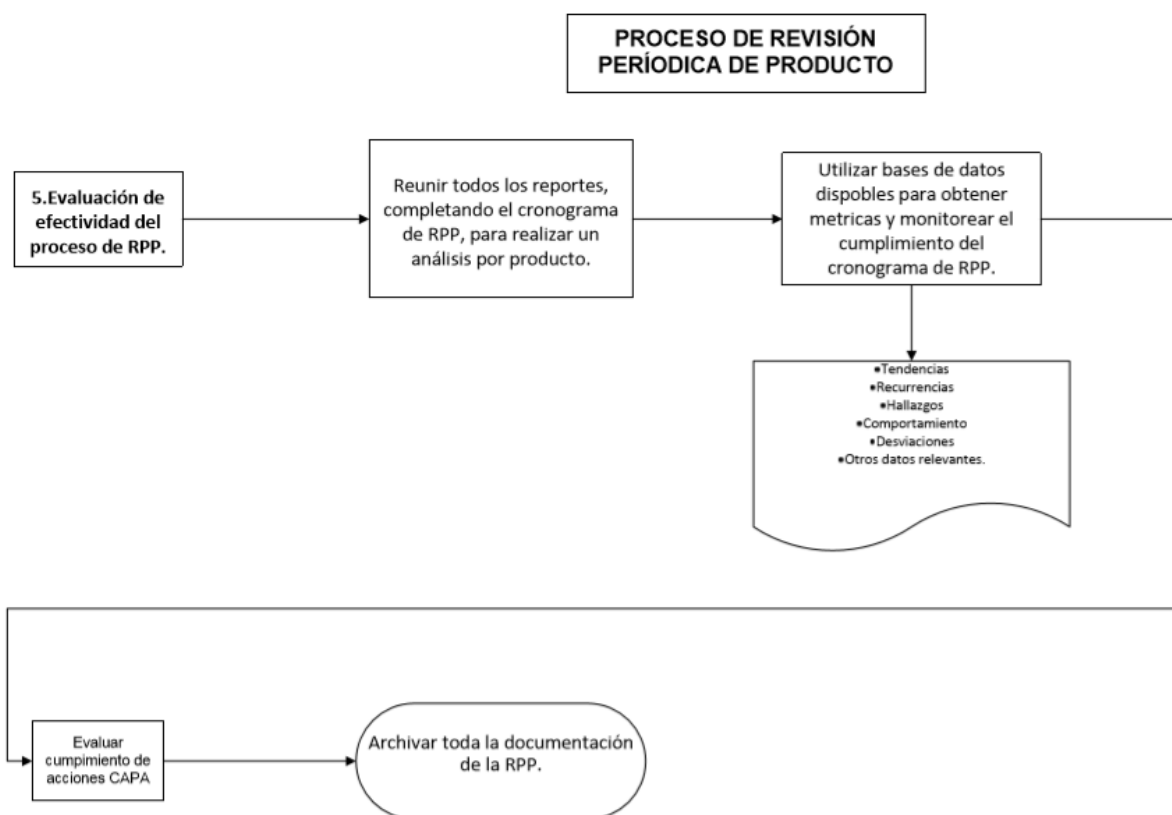


Figura 6. Diagrama del proceso de evaluación de efectividad del proceso de RPP.

7 Documentos relacionadosF-DX45-94 **Formato de revisión anual de producto**F-DX45-95 **Cronograma de revisión anual de producto****8 Control de cambios**

| Fecha | Versión | Persona solicitante del cambio | Descripción del cambio respecto a la versión anterior |
|--------------|----------------|---------------------------------------|--|
| día-mes-año | 01 | OAL | Creación del documento |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

0. Anexos:

Apéndice 2. Protocolo de revisión periódica de producto

| | | |
|---|-------------|-----------------|
| Código: F-DX45-94 | versión: 0X | Página X de 199 |
| Nombre: MANUAL/PROTOCOLO DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO | | |

**REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO
(RAP) PARA UN PRODUCTO TÓPICO
DE DOS PRINCIPIOS ACTIVOS
(PRODUCTO®)**

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO:

| Documento | Nombre y Puesto | Firma | Fecha |
|-----------------------|------------------------|--------------|--------------|
| Elaborado por: | | | |
| Revisado por: | | | |
| Aprobado por: | | | |

| Nombre del Producto | |
|---|--|
| Código Interno | |
| Lote estándar | |
| Denominación Común Internacional (DCI) | |
| Forma farmacéutica | |
| Concentración | |
| Presentación | |
| Registro sanitario | |
| Origen | |
| Venta | |
| Periodo de Revisión | |
| Desde: [Día/Mes/Año] Hasta: [Día/Mes/Año] | |

Tabla de contenido

| | | |
|--------------|---|-----|
| <u>1</u> | <u>Introducción</u> | 163 |
| <u>1.1</u> | <u>Propósito:</u> | 163 |
| <u>1.2</u> | <u>Alcance</u> | 163 |
| <u>1.2.1</u> | <u>Resumen de los lotes revisados.</u> | 163 |
| <u>1.2.2</u> | <u>Detalle de los lotes revisados.</u> | 164 |
| <u>1.3</u> | <u>Resumen comparativo en relación con el reporte anterior.</u> | 164 |
| <u>1.3.1</u> | <u>Resultados</u> | 165 |
| <u>1.4</u> | <u>Revisión del Informe Anterior de Revisión Periódica.</u> | 165 |
| <u>1.4.1</u> | <u>Objetivo:</u> | 165 |
| <u>1.4.2</u> | <u>Acciones Derivadas de la revisión del RAP anterior.</u> | 165 |
| <u>1.4.3</u> | <u>Conclusiones</u> | 166 |
| <u>2</u> | <u>Justificación de la exclusión en la selección de parámetros de producto</u> | 166 |
| <u>3</u> | <u>Revisión de la documentación</u> | 167 |
| <u>3.1</u> | <u>Desempeño de Insumos Clave (Materias primas y materiales de empaque)</u> | 167 |
| <u>3.1.1</u> | <u>Insumos clave para los procesos de manufactura de (Nombre de producto):</u> | 167 |
| <u>3.2</u> | <u>No conformidades de proveedor</u> | 168 |
| <u>3.3</u> | <u>Revisión de principios activos, excipientes y material de empaque en lotes fabricados</u> 169 | 169 |
| <u>4</u> | <u>Revisión del sistema de gestión de desviaciones.</u> | 169 |
| <u>4.1</u> | <u>Desviaciones</u> | 169 |
| <u>4.2</u> | <u>Resultados fuera de especificación (OOS).</u> | 170 |
| <u>4.3</u> | <u>Quejas, Devoluciones y Recall</u> | 171 |
| <u>4.3.1</u> | <u>Quejas</u> | 171 |
| <u>4.3.2</u> | <u>Devoluciones</u> | 171 |
| <u>4.3.3</u> | <u>Retiro de producto (Recalls).</u> | 172 |
| <u>5</u> | <u>Monitoreo Rutinario</u> | 173 |
| <u>5.1</u> | <u>Objetivo</u> | 173 |
| <u>5.2</u> | <u>Resultados</u> | 173 |
| <u>5.2.1</u> | <u>Monitoreo ambiental</u> | 173 |
| <u>5.2.2</u> | <u>Análisis estadístico</u> | 174 |
| <u>6</u> | <u>Tendencias de los procesos</u> | 175 |
| <u>6.1</u> | <u>Controles de proceso</u> | 175 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 6.1.1 | <u>Objetivos</u> | 175 |
| 6.1.2 | <u>Resultados</u> | 175 |
| 6.1.3 | <u>Observaciones</u> | 176 |
| 6.2 | <u>Límites de Rendimiento</u> | 176 |
| 6.2.1 | <u>Objetivos:</u> | 176 |
| 6.2.2 | <u>Resultados</u> | 176 |
| 6.2.3 | <u>Conclusiones</u> | 177 |
| 7 | <u>Revisión de los resultados de atributos críticos de calidad</u> | 177 |
| 7.1 | <u>Objetivos y</u> | 177 |
| 7.2 | <u>Resultados</u> | 177 |
| 7.2.1 | <u>Cumplieron con las especificaciones</u> | 178 |
| 8 | <u>Control de cambios</u> | 179 |
| 8.1 | <u>Objetivos:</u> | 179 |
| 8.2 | <u>Controles de Cambio de formula</u> | 179 |
| 8.3 | <u>Control de cambios relacionados a insumos clave</u> | 180 |
| 8.3.1 | <u>Cambios de proveedores</u> | 180 |
| 8.3.2 | <u>Cambios en la materia prima o material de empaque</u> | 180 |
| 8.4 | <u>Control de cambios en relación con el proceso</u> | 181 |
| 8.5 | <u>Cambios en Métodos Analíticos y/o especificaciones</u> | 182 |
| 8.5.1 | <u>Control de cambios de especificaciones</u> | 182 |
| 8.5.2 | <u>Control de cambios de las validaciones de métodos analíticos</u> | 182 |
| 9 | <u>Estado validado</u> | 183 |
| 9.1 | <u>Calificación de equipos y sistemas críticos</u> | 183 |
| 9.2 | <u>Validación de procesos</u> | 184 |
| 9.3 | <u>Validación de métodos analíticos</u> | 185 |
| 10 | <u>Revisión de las muestras de Retención</u> | 186 |
| 11 | <u>Actividades Subcontratadas analítico y proceso de fabricación</u> | 187 |
| 11.1 | <u>Proceso de fabricación</u> | 187 |
| 11.2 | <u>Análisis y controles</u> | 187 |
| 12 | <u>Modificación de las condiciones de registro</u> | 188 |
| 13 | <u>Compromisos post-mercadeo adquiridos con las entidades regulatorias</u> | 188 |
| 14 | <u>Rechazos, Reprocesos y Retrabajos</u> | 190 |

| | | |
|---------------|--|-----|
| <u>14.1</u> | <u>Objetivos</u> | 190 |
| <u>14.2</u> | <u>Datos de Lotes Rechazados, retrabajos, reprocesos</u> | 190 |
| <u>14.2.1</u> | <u>Análisis estadístico</u> | 190 |
| <u>15</u> | <u>Estabilidades</u> | 191 |
| <u>16</u> | <u>Notificaciones de sospecha de reacciones adversas</u> | 192 |
| <u>17</u> | <u>Análisis Global</u> | 193 |
| <u>18</u> | <u>Conclusiones y Recomendaciones</u> | 194 |
| <u>19</u> | <u>Control de Cambios</u> | 197 |

1. Introducción

1.1 Propósito:

Proporcionar una herramienta que permita registrar toda la información referente a los procesos implicados en la manufactura de productos de la empresa ZX con la finalidad de:

- Realizar un monitoreo del desempeño de procesos y de la calidad de producto.
- Identificar oportunidades de mejora referentes al producto y los procesos productivos.
- Identificar la necesidad de cambios en los procesos de manufactura, control o en las especificaciones de producto.
- Confirmar el estatus de validación y el cumplimiento regulatorio y de los procesos de manufactura asociados.
- Aumentar el conocimiento del producto y de sus procesos asociados con la finalidad de la mejora continua de los procesos de manufactura, procurando reducir los problemas asociados y defectos en la calidad.

1.2 Alcance

El presente manual de revisión anual de producto abarca todos los lotes manufacturados y empacados de (**indicar producto**) en la planta de la empresa ZX durante el periodo de revisión (Indicar periodo mes/año). Presentándose a continuación los lotes cubiertos por esta revisión.

1.2.1 Resumen de los lotes revisados

De acuerdo con el producto por evaluar se rellenan los siguientes datos: Cuando el número de lote de manufactura y empaque son los mismos para ese periodo se deberá colocar *No aplica* (N.A.) en la sección de número de lote de manufactura de lo contrario si existen tandas se indican como lotes diferentes en manufactura, pero en empacados se contarán como un único lote, de la misma forma se procederá con el porcentaje y la cantidad en unidades.

| Concepto | Número (#) | Porcentaje (%) | Cantidad /unidades |
|-----------------------------|------------|----------------|--------------------|
| Total, de lotes manufactura | | | |
| Total, de lotes empacados | | | |
| Aprobados | | | |
| Aprobados con desviaciones | | | |
| Rechazados | | | |
| Lotes solo de exportación | | | |

1.2.2 Detalle de los lotes revisados

Se recopila la información de las órdenes de manufactura de los lotes de producto a revisión, además se consulta el programa digital.

Para completar el siguiente cuadro se ha de consultar las órdenes de manufactura y especificar el número de lote de manufactura (si el lote se trabaja en tandas), si no se trabaja en tandas no es necesario agregarlo y se debe colocar, por lo tanto, *no aplica* (N.A.). Por otra parte, también se debe indicar el lote de empaque, el estado de conformidad, cantidad de unidades teóricas, código interno de producto, presentación y fecha de liberación, que es la del día en que se realizó el traslado al sistema digital que se encuentra en las órdenes de manufactura en el documento XXV-XX en la sección de Flujograma.

| Lote de manufactura (código) | Lote de empaque (código) | Conformidad (aprobado/rechazado) | Cantidad teórica (unidades) | Código de producto | Presentación | Fecha de liberación (Día/mes/año) |
|------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------|-----------------------------------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |

1.3 Resumen comparativo en relación con el reporte anterior

Se elabora un resumen de las tendencias más relevantes detectadas durante la revisión y sus respectivas diferencias en comparación con el reporte anterior, si no existe un reporte del año anterior se deberá realizar en comparación con el año antepasado a dicha revisión, y si anteriormente no existe ningún reporte o el tiempo entre revisiones es mayor a 2 años no se deberá realizar el resumen comparativo.

1.3.1 Resultados

Se indica, de acuerdo con los datos obtenidos, si el proceso puede considerarse robusto y, asimismo, si los resultados encontrados para los parámetros críticos de desempeño de producto se encuentran dentro de especificación; si el producto se encuentra con las especificaciones de calidad, si los datos analizados durante esta revisión periódica de producto soportan el estatus de validación y otros aspectos que fueron encontrados durante la RAP.

Se registra cualquier problema potencial detectado, así como sus CAPA recomendadas y todas las iniciativas que surjan en pro de la mejora de la calidad.

Observaciones:

| |
|--|
| |
|--|

1.4 Revisión del Informe Anterior de Revisión Periódica

1.4.1 Objetivo: Evaluar el grado del cumplimiento respecto a la resolución de las acciones correctivas y preventivas que surgieron en la RAP anterior.

Durante la revisión anual de producto anterior llevada a cabo (**indicar fecha de reporte**), mediante el reporte número (**número de reporte**), se propusieron las siguientes mejoras, recomendaciones o acciones que se deben tomar en cuenta en la presente RAP.

1.4.2 Acciones derivadas de la revisión del RAP anterior

Con la información recopilada del informe de RAP anterior se completa el siguiente cuadro con la información requerida:

| Código de CAPA | Acción (Mejora/riesgo/recomendación y/o CAPA). | Fecha de inicio | Fecha de vencimiento | Fecha de realizado | Estado (Cerrado, en proceso y otro). | Resultado/efectividad (Indicar si el resultado fue el deseado) |
|----------------|--|-----------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------|--|
| | | | | | | |
| | | | | | | |

1.4.3 Conclusiones

En el siguiente apartado se concluye acerca de la efectividad y progreso en comparación con el compromiso y las recomendaciones sugeridas en la RAP anterior.

| |
|--|
| |
|--|

Acciones derivadas de las conclusiones de la RAP

En el siguiente cuadro se completa con la información acerca de las acciones tomadas con base en las recomendaciones aportadas por la RAP anterior para corregir los problemas encontrados o mejorar el sistema.

| Número | Acción | Fecha de inicio | Fecha de vencimiento | Fecha de realizado | Resultado |
|--------|--------|-----------------|----------------------|--------------------|-----------|
| 1 | | | | | |
| n | | | | | |

2 Justificación de la exclusión en la selección de parámetros de producto

Se realiza una lista de los parámetros excluidos para la revisión anual de producto, así como su debida justificación. Dichos parámetros se deben justificar tomando en cuenta su impacto en la calidad, desempeño de producto y en los procesos de manufactura relacionados, incluyendo equipos, sistemas críticos e insumos claves (materias primas, materiales de empaque), considerados críticos para la calidad.

| |
|--|
| |
|--|

3 Revisión de la documentación

De acuerdo con la información aportada por la base de datos virtual y las órdenes de manufactura más reciente, se recopila la información y se completa las secciones que se le solicita a continuación en cuanto a la documentación.

3.1 Desempeño de insumos clave (materias primas y materiales de empaque)

Objetivos

- Enlistar las fórmulas vigentes y cambios producidos durante el periodo de revisión.
- Evaluar el impacto de los cambios implementados sobre la calidad del producto final.
- Determinar tendencias de los productos manufacturados y posibles mejoras en el proceso.

Resultados

3.1.1 Insumos clave para los procesos de manufactura de (Nombre de producto):

Para completar el cuadro de la sección 3.1.1. se debe solicitar las órdenes de producto físicas, y completar la sección del nombre del producto, cantidad de producto en las unidades correspondientes, tipo, donde se le solicita que especifique si el insumo es principio activo o excipiente, o en el caso de materiales de empaque, si estos son primarios, secundarios o terciarios, y por último, el fabricante y proveedor de dicho insumo se pueden encontrar en la base de datos de proveedores.

Fórmula Vigente (Principios activos y excipientes)

| Producto | Código interno | Cantidad (g) | Tipo | Fabricante | Proveedor |
|----------|----------------|--------------|------|------------|-----------|
| | | | | | |
| | | | | | |

Fórmula Vigente (Material de envase y empaque)

| Producto | Código | Cantidad | Tipo | Fabricante | Proveedor |
|----------|--------|----------|------|------------|-----------|
| | | | | | |
| | | | | | |

Observaciones:

| |
|--|
| |
|--|

3.2 No conformidades de proveedor

Las no conformidades de proveedor se manejan con el XXX-XX-YX PROCEDIMIENTO DE CONTROL NO CONFORMIDADES. Por ello, para completar el cuadro debe dirigirse al servidor electrónico para encontrar el documento XX-XX-XX INFORME DE NO CONFORMIDADES DE PROVEEDORES con el insumo, en este caso especificar si es principio activo, excipiente o material de empaque, el proveedor que proporciona el material, el código interno del producto, lote, el tipo de no conformidad. Según XXX-XY-XX existen tres tipos (tipo 1: se recibe el producto, pero se advierte al proveedor; tipo 2: Producto no se recibe hasta que se arregle el problema, tipo 3: el producto se rechaza y devuelve al proveedor, si es del tipo 3 repórtela en la sección de quejas, devoluciones y *Recall*), la causa raíz es aportada, y la referencia del documento de cual se tomó y así mismo la fecha de apertura de dicha no conformidad.

Los siguientes lotes de insumos clave no cumplieron con las especificaciones durante el periodo de revisión:

| Insumo | Código de producto | Entrada | Proveedor | Tipo de no conformidad | Número de no conformidad | Referencia | Fecha |
|--------|--------------------|---------|-----------|------------------------|--------------------------|------------|-------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

3.3 Revisión de principios activos, excipientes y material de empaque en lotes fabricados

Para completar el cuadro de revisión diríjase a las órdenes de manufactura del producto o a la base de datos específicamente al servidor digital y para los datos de proveedor y fabricante diríjase al servidor digital o directamente al programa digital de compras/ventas.

Para obtener información acerca de dicha revisión diríjase al Anexo 1: **Datos de la Revisión de materias primas y material de empaque en lotes fabricados.**

Se debe completar el siguiente cuadro colocando el código del insumo, el nombre del insumo, en el tipo de insumo se deberá especificar si es principio activo, excipiente o material de empaque, el número de lote y el nombre del proveedor.

| Código | Insumo | Tipo de insumo | Lote | Proveedor |
|--------|--------|----------------|------|-----------|
| | | | | |
| | | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

4 Revisión del sistema de gestión de desviaciones

4.1 Desviaciones

Las desviaciones se van a manejar de acuerdo con el documento XY-XX-XX Control de desviaciones análisis de causa raíz y acciones CAPA.

Para ello se ha de aportar de los informes de desviaciones el código de desviación, la causa probable de la desviación, tipo de desviación (críticas, mayores, menores, informativas); código de CAPA si aplica, los lotes que están involucrados en dicha desviación, estado (si sigue vigente o está cerrada) y las fechas tanto de reporte de la desviación como la de resolución de esta. Para los criterios de aceptación se espera que todas las desviaciones críticas y mayores han sido

cerradas dentro del tiempo establecido, y al menos las desviaciones menores e informativas estén en proceso.

| Código desviación | Causa probable | Tipo de desviación | CAPAS | Lotes involucrados | Estado | Fecha de cierre |
|-------------------|----------------|--------------------|-------|--------------------|--------|-----------------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

4.2 Resultados fuera de especificación (OOS)

Los OOS se van a manejar de acuerdo con el documento XX-XR-XX manejo de datos fuera de especificación, con el cual se va a recopilar información de la base de datos digital, específicamente la base de datos de OOS. Para completar el cuadro se deberá colocar el código respectivo de OOS, número de lote implicado, causa descrita, en el tipo de OOS especificar si es un error analítico o de proceso, instrumental, así como especificar el código de desviación si aplica, y aportar tanto la fecha de reporte de OOS así como si se ha solucionado.

| Código de OOS | Lote | Causa descrita | Tipo de OOS | ¿Generó una desviación? | Código de desviación | Fecha de emisión | Fecha de cierre |
|---------------|------|----------------|-------------|-------------------------|----------------------|------------------|-----------------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

4.3 Quejas, Devoluciones y Recall

4.3.1 Quejas

Las quejas se van a manejar según el XX-XX-XV DOCUMENTO DE QUEJAS, donde se menciona que estas se van a clasificar según el tipo, ya sea según la criticidad de su impacto en el paciente (críticas, mayores, menores) y su naturaleza (técnica, calidad, médica, servicio, falta de eficacia, falsificación, evento adverso u otra); y se ha de indicar su causa primaria, su código de desviación si aplica y su fecha de apertura y cierre. En caso de necesitar información adicional refiérase al reporte de las quejas XVX-XX-XXX con su respectivo código.

Para rellenar el siguiente cuadro consulte la base de datos digital para corroborar la información consulte el ampo en físico QUEJAS Y CONSULTAS.

| Código de queja | Lote | Naturaleza de la queja | Clasificación de queja | Causa primaria | Código de Desviación | Fecha de emisión | Fecha de cierre real |
|-----------------|------|------------------------|------------------------|----------------|----------------------|------------------|----------------------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Nota: En caso de presentarse diversas quejas, se realiza una separación según la causa de la queja presentada, y diríjase a XX-AX-XF ESTUDIO PERIÓDICO DE QUEJAS.

4.3.2 Devoluciones

La presente sección se va a manejar de acuerdo con el documento XX-XX-CX DEVOLUCIONES DE PRODUCTOS, por lo cual debe comunicarse con el departamento de mercadeo y ventas para solicitar el ampo físico relacionado con las devoluciones de producto terminado para completar el siguiente cuadro, se han de recopilar datos del XX-XX-XVB REGISTRO DE QUEJAS sobre el número de lote, especificar si la devolución la realiza un proveedor o cliente, motivo que llevó

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Observaciones:

| |
|--|
| |
|--|

5 Monitoreo rutinario

5.1 Objetivo

- Analizar las tendencias adversas y los datos cercanos o en los límites de alerta encontradas en la producción de (**Nombre del producto**), relacionadas con el monitoreo diario de las áreas o sistemas de abastecimiento involucrados.

5.2 Resultados

5.2.1 Monitoreo ambiental

Las revisiones emitidas por el laboratorio de microbiología de la empresa ZX detallan los resultados obtenidos de las pruebas realizadas dentro del área de manufactura y llenado, así como los sistemas críticos de abastecimiento. Estas pruebas y los resultados obtenidos se resumen de los informes generados durante el año de revisión, mediante gráficos de control en relación con temperatura y humedad, Carbono Orgánico Total (TOC), conductividad, y microbiología del sistema de aire como para el sistema de agua en forma anual; los datos crudos recopilados están contenidos en el anexo 2: **Datos relacionados con el monitoreo ambiental rutinario de cubículos de manufactura durante el periodo de revisión.**

Respecto de la información de temperatura y humedad de las áreas se consultan los documentos físicos que se encuentran en la bodega de documentos, específicamente **XXE-XX-VBD REGISTRO DEL CONTROL DE CONDICIONES AMBIENTALES DE LAS ÁREAS.**

Debido a que la empresa ZX. cuenta con validaciones para los sistemas críticos como el caso de la validación **XYX-XYX-XY VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE AGUA**

PURIFICADA, que comprende un periodo de 3 años, se permite al año siguiente, al término de dicha validación, omitir los datos de TOC, conductividad y microbiología en la sección monitoreo ambiental, con su debida justificación en la sección de observaciones y se refiere a la sección de estado validado.

Para el control de las áreas, específicamente el sistema de aire, se cuenta con un documento llamado CALIFICACIÓN DEL SISTEMA DE AIRE Y CUARTOS DE PRODUCCIÓN, por lo cual el particular otros parámetros quedan omitidos en esta sección siempre y cuando se cuente con dicha calificación, por lo que se refiere a XYX-XX-XY COMPROBACIÓN DE CALIFICACIÓN: SISTEMA DE AIRE Y CUARTOS DE PRODUCCIÓN.

La recopilación de información sobre la microbiología del aire se realiza únicamente si el informe de calificación del sistema de aire y cuartos de producción no corresponde al año anterior a la creación de este informe, de lo contrario se omite el dato, se justifica en la sección de observaciones y se refiere a la sección de validaciones

5.2.2 Análisis estadístico

Evaluación mediante gráficos de control para identificar tendencias y cambios (datos o grupos de datos anormales, así como puntos de inflexión).

Para la zona de líquidos se ha de omitir los datos en relación con la humedad debido a que según el RTCA 11.01.04:10 de productos farmacéuticos para los líquidos y semisólidos que se someten a los estudios de estabilidad de medicamentos bajo condiciones zona IV (30 °C y 70% de humedad) a largo plazo es innecesario aplicar límites de especificación en relación con la humedad, aunque se ha de recopilar los datos únicamente por carácter informativo.

Los criterios de aceptación para la temperatura de los cuartos es que durante todo el periodo de muestreo se encuentre entre 15°C y no sobrepase los 30 °C, si lo hace que no sean más de 2 puntos consecutivos.

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

6 Tendencias de los procesos

6.1 Controles de proceso

6.1.1 Objetivos

- Revisar la variación de resultados de los controles de proceso y verificar su relación con la calidad de producto.
- Revisar las tendencias emergentes.
- Confirmar el cumplimiento de las especificaciones en proceso.
- Confirmar de la efectividad de los controles de proceso, de límites de alerta y límites de acción.
- Evaluar el impacto de las medidas aplicadas a las especificaciones de desempeño o controles de proceso y la calidad del producto terminado.

Para tener una comprobación semestral y un respaldo de las tendencias de procesos del producto diríjase a la carpeta física XX-XXY-XY TENDENCIAS DE PROCESOS.

6.1.2 Resultados

A continuación, se resumen los datos correspondientes a los lotes manufacturados por la empresa ZX, durante el periodo de revisión. Los datos en detalle se pueden observar en el anexo 3 **Datos relacionados a los controles de proceso**. Incluir todos los controles necesarios para el proceso de manufactura y empaque (por ejemplo, promedio de llenado). Y utilice la capacidad de proceso C_p y C_{pk} para determinar el cumplimiento.

Análisis estadístico

Para realizar los gráficos y análisis consulte el documento XXY-XX-YX PROCEDIMIENTO SOBRE LOS CONTROLES DE PROCESO, donde se encuentran los lineamientos respectivos, que se puede encontrar en el servidor digital.

Se debe incluir la estadística descriptiva, para lo cual el gráfico por utilizar se elige de acuerdo con el criterio propio para mostrar los resultados de controles en procesos, así mismo se ha de abarcar el análisis de la distribución de los datos y la capacidad de proceso. Para la evaluación de tendencias se recomienda realizar gráficos de control donde se incluyan los límites de aceptación y acción vs límite sigma.

Además de la identificación de tendencias y cambios (grupos de valores anormales y sus puntos de inflexión), y de ser necesario se pueden incluir gráficos de Pareto para el análisis de las causas de los resultados fuera de los límites de alerta o especificación.

6.1.3 Observaciones

De acuerdo con la evidencia recopilada anteriormente se puede concluir que si los lotes cumplen con las especificaciones de los controles en proceso durante el periodo de revisión y si la revisión de los datos muestra que existen tendencias emergentes en los siguientes controles en proceso, los límites de acción y de alerta para los parámetros se confirman como satisfactorios o no.

| |
|--|
| |
|--|

6.2 Límites de rendimiento

6.2.1 Objetivos

- Validar el rango de rendimiento de manufactura y llenado para producciones futuras.
- Identificar puntos de mayor desperdicio de materiales, así como destacar las mejoras necesarias.

6.2.2 Resultados

Datos de rendimientos

Para obtener la información de rendimientos de manufactura y empaque durante el periodo de revisión, hay que dirigirse a las órdenes de manufactura, y observar la cantidad obtenida de producto de cada proceso, y si hay producto que no está en su unidad de medida más simplificada convertirla a dicha unidad, por ejemplo el producto X se cuenta en unidades, entonces si el producto se encuentra en la unidad Kilogramos durante la manufactura, se pasa a gramos y se divide entre la cantidad que trae cada unidad (9000 g) para obtener la unidades producidas en dicho proceso; los datos obtenidos se encuentran en el Anexo 4: **Datos en relación con los límites de rendimiento del producto durante el periodo de revisión.**

- **Análisis estadístico**

Incluir la estadística descriptiva, y realizar un gráfico de línea de tiempo para determinar las tendencias de producción.

6.2.3 Conclusiones

Con respecto a la información y análisis realizado anteriormente llegar a concluir si los límites de rendimiento de manufactura y llenado esperados son satisfactorios y si la revisión de los datos demuestra que existen tendencias en el rendimiento de manufactura o llenado.

| Descripción |
|-------------|
| |

7 Revisión de los resultados de atributos críticos de calidad

7.1 Objetivos

- Evaluar las tendencias de los resultados analíticos, así como la capacidad del proceso.
- Evaluar el impacto de los cambios de especificaciones en el desempeño del proceso, así como en la calidad y estabilidad del producto.
- Identificar cambios en la metodología de análisis y evaluar su impacto en los datos obtenidos, así como en el cumplimiento de las especificaciones.
- Evaluar el nivel de resultados fuera de especificación para el producto terminado.
- Resumir las desviaciones del laboratorio, así como las acciones correctivas y preventivas que pueden impactar los resultados analíticos para el producto bajo revisión.
- Evaluar tendencias de desviaciones de laboratorio y destacar cualquier discrepancia que pueda requerir acciones correctivas/preventivas adicionales para prevenir recurrencia.

7.2 Resultados

Se deberán comentar solo los lotes que no cumplieron con las especificaciones durante el periodo de revisión.

7.2.1 Cumplieron con las especificaciones

Evaluación de tendencias (agregar los parámetros/ atributos críticos de proceso)

A continuación, se resumen los datos analíticos correspondientes a los lotes manufacturados durante el periodo de revisión. El detalle de los datos se presenta en el Anexo 5. **Datos relacionados con los atributos de calidad de producto.**

| Prueba analítica | Especificaciones | Método (indique el método y el número de versión utilizado) | Mínimo | Máximo |
|------------------|------------------|---|--------|--------|
| | | | | |
| | | | | |

Nota: Mencionar cuáles atributos no se incluyeron en el análisis de tendencias, así como la justificación (análisis de tendencias no es necesario cuando se trata de una prueba límite).

Análisis estadístico

Se debe mostrar, mediante gráficos de control, los análisis de tendencias encontradas y de ser necesario se puede incluir gráficos de tipo Pareto para mostrar el análisis de los resultados fuera de especificación.

Cumplimiento de especificaciones microbiológicas (cuando aplique)

Evaluación de tendencias

A continuación, se resumen los datos analíticos correspondientes a los lotes manufacturados durante el periodo de revisión. El detalle de los datos se presenta en el Anexo 6: **Datos de especificaciones microbiológicas.**

| Prueba microbiológica | Especificaciones | Método (Indique el método y # de versión utilizado si aplica). | Mínimo | Máximo | Promedio |
|-----------------------|------------------|--|--------|--------|----------|
| | | | | | |
| | | | | | |

Nota: indicar cuáles atributos no fueron incluidos en el análisis de tendencias, así como la justificación (análisis de tendencias no es necesario cuando se trata de una prueba límite, por ejemplo).

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

8 Control de cambios

8.1 Objetivos:

- Identificar todos los cambios implementados durante el periodo de revisión, que pueden abarcar cambios en equipos, cambios en los procesos de manufactura, así como actualizaciones de registros de manufactura y empaque.
- Evaluar el impacto de las medidas empleadas en el desempeño de procesos, así como el cumplimiento de especificaciones por parte del producto elaborado.

8.2 Controles de cambio de fórmula

| Código de documento | Producto | Descripción del cambio | Revisión | Fecha | Estado de la solicitud de control de cambios | Impacto (regulatorio, validaciones, estabilidades) |
|---------------------|----------|------------------------|----------|-------|--|--|
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

8.3 Control de cambios relacionados a insumos clave.

Se realizaron un total de (**Número total de cambios**) relacionados con insumos claves (cambios en el materiales, especificaciones o proveedores) durante el periodo de revisión. A continuación, se presenta un resumen detallado de los cambios mencionados.

8.3.1 Cambios de proveedores

| Código | Insumo | Descripción del cambio | Fecha de implementación | Estado de la solicitud de control de cambios | Impacto (regulatorio, validaciones, estabildades) | Referencia |
|--------|--------|------------------------|-------------------------|--|---|------------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

8.3.2 Cambios en la materia prima o material de empaque

| Código | Insumo | Referencia (XF/ZTY/XXY) | Descripción del cambio | Fecha de implementación | Estado de la solicitud de control de cambios | Impacto (regulatorio, validaciones, estabildades) |
|--------|--------|-------------------------|------------------------|-------------------------|--|---|
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

8.4 Control de cambios en relación con el proceso

Para buscar la información en relación con el control cambios de proceso diríjase al ampo físico CONTROLES DE CAMBIOS EN LOS PROCESOS, y de ser necesario diríjase a la base de datos del servidor digital para encontrar los controles de cambios.

Se realizaron un total de (Número) cambios relacionados con procesos o equipos durante el periodo de revisión. Los detalles de estos cambios previstos se resumen a continuación: (incluir cambios correspondientes a equipos).

| Código | Descripción del cambio | Fecha de implementación | 1er lote con el cambio implementado | Impacto (regulatorio, validaciones, estabildades) |
|--------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|---|
| | | | | |
| | | | | |

A continuación, se tabulan los cambios y actualizaciones en registros/instructivos de manufactura y empaque, así como procedimientos de limpieza que impacten la calidad del producto final.

| Proceso (manufactura, empaque, limpieza). | Ítem | Referencia (versión) | Descripción del cambio |
|---|------|----------------------|------------------------|
| | | | |
| | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

8.5 Cambios en métodos analíticos y/o especificaciones

Durante el periodo de revisión se han realizado cambios en los métodos de análisis o especificaciones, los cuales se resumen a continuación:

8.5.1 Control de cambios de especificaciones

Para completar el cuadro diríjase al servidor digital. Utilizando los datos recopilados se ha de rellenar el siguiente cuadro, colocando primero el nombre del insumo, tipo de insumo (especificar si es un principio activo, excipiente o material de empaque primario o secundario), código del documento de referencia, motivo de cambio, versión vigente del documento de especificaciones, fecha de efectividad y vigencia del documento consultado.

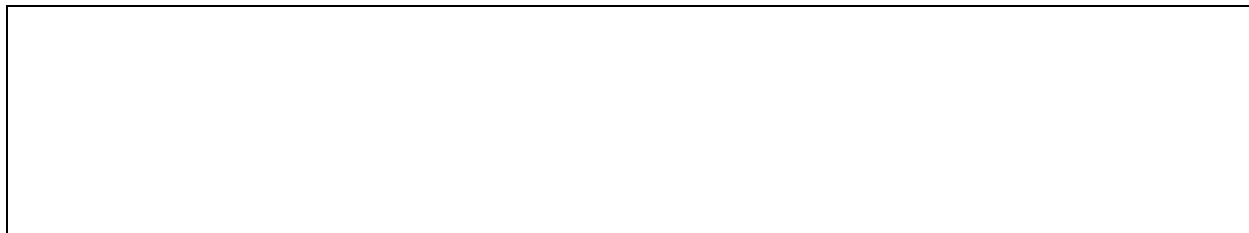
| Referencia del cambio | Insumo | Descripción del cambio | Estatus del cambio | Fecha de implementación | Estado de la solicitud de control de cambios | Impacto (regulatorio, validaciones, estabildades) |
|-----------------------|--------|------------------------|--------------------|-------------------------|--|---|
| | | | | | | |
| | | | | | | |

8.5.2 Control de cambios de las validaciones de métodos analíticos

Para completar el siguiente cuadro diríjase al documento digital en el servidor digital

| Referencia (N de versión) | Descripción | Situación actual | Propuesta del cambio | Fecha de emisión | Fecha de cierre | Impacto (regulatorio, validaciones, estabildades) |
|---------------------------|-------------|------------------|----------------------|------------------|-----------------|---|
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Observaciones



9 Estado validado

Para determinar la validación y calificación de los equipos durante el periodo de revisión diríjase al servidor digital donde encontrara el documento VALIDACIONES Y CALIFICACIONES.

9.1 Calificación de equipos y sistemas críticos

Para el complete del siguiente cuadro, revise las órdenes de manufactura, la primera y la última del año, para confirmar si se han realizado cambios en los equipos; diríjase al documento XX-XX-XY Validaciones y calificaciones de la empresa ZX, disponible en servidor digital.

Respecto a la información recopilada, se completa lo que se solicita a continuación, iniciando por el nombre del equipo, código del equipo, fecha de aprobación de la calificación, fecha de vigencia, referencia (citar el documento de calificación) y observaciones que se crean pertinentes.

| Equipo | Código | Fecha de calificación | Referencias de calificación | Observaciones |
|--------|--------|-----------------------|-----------------------------|---------------|
| | | | | |
| | | | | |

Análisis estadístico

Determinar si todos los equipos implicados en la elaboración del producto poseen calificación, de no poseerla, analizar qué implicación poseen en el proceso y qué importancia tienen en la consistencia y calidad del producto.

Calificación de sistemas críticos

Calificación del sistema de aire y cuartos de producción

Para la calificación del sistema de aire y cuartos de producción se ha de recurrir a XX-XX-XY COMPROBACIÓN DE CALIFICACIÓN: SISTEMA DE AIRE Y CUARTOS DE PRODUCCIÓN, donde encontrará los gráficos y se deberá copiarlos en la revisión para hacer constar que se ha realizado y garantizar que el sistema de filtros está funcionando de forma adecuada, basándose en el conteo de microbiología (UFC).

Calificación del sistema de agua purificada

Para la calificación del sistema de agua purificada se ha de recurrir a XX-XX-XY TENDENCIAS DE PROCESO: SISTEMA DE AGUA PURIFICADA, recopilando los resultados más relevantes de las pruebas de cloro total, conductividad, carbono orgánico total (TOC) y recuento microbiológico.

Resumen

| Pruebas | Estado |
|-------------------------|--------|
| Cloro total | |
| Conductividad | |
| TOC | |
| Recuento microbiológico | |

9.2 Validación de procesos

Para realizar el resumen de la validación, este se basa en XX-XX-XBXACSSD PROTOCOLO PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS.

Objetivos

- Demostrar el desempeño y el estado validado de los procesos de manufactura relacionados con el producto en revisión.

Resultados

| Código de validación | Proceso | Fecha de validación | Fecha de vigencia | Referencias |
|----------------------|---------|---------------------|-------------------|-------------|
| | | | | |
| | | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

9.3 Validación de métodos analíticos

Objetivos

- Enlistar las validaciones aplicadas durante el periodo de revisión.
- Confirmar el estado validado de los métodos analíticos empleados por la empresa ZX para el análisis del producto.
- Evaluar el grado de robustez del método analítico e identificar mejoras en los métodos correspondientes.

Resultados

De acuerdo con el manejo interno de la empresa ZX, las validaciones en relación con métodos analíticos se realizan en promedio cada VX años postérmino de la última validación y de acuerdo con su programación, por lo cual para completar el cuadro siguiente diríjase al documento digital que se encuentra en servidor digital y busque el producto en revisión; anote el código de validación, descripción de la validación, tiempo comprendido por la validación, fecha de vigencia, y la referencia al informe.

| Código | Descripción | Fecha de validación | Fecha de vigencia | Referencias |
|--------|-------------|---------------------|-------------------|-------------|
| | | | | |
| | | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

| | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 1 | | | | | | | | |
| n | | | | | | | | |

Observaciones

Se presentan de forma puntual hallazgos más relevantes encontrados en las muestras de retención, además de las implicaciones relacionadas con dichos hallazgos.

| |
|--|
| |
|--|

11 Actividades subcontratadas analítico y proceso de fabricación

Durante el periodo de revisión se ha de especificar si la empresa ZX ha procedido a contratar a terceros para llevar acabo procesos de fabricación, así como análisis y controles en relación con el producto de interés, por lo cual si durante el periodo de revisión se ha utilizado dichas subcontrataciones se deberá indicar con un *No aplica* (NA) en las casillas correspondientes y en la sección de observaciones se deberá justificar.

o Proceso de fabricación

| Producto | Proceso | Maquilador |
|----------|---------|------------|
| | | |
| | | |

o Análisis y controles

| Producto | Análisis y/o control | Laboratorio de Servicio |
|----------|----------------------|-------------------------|
| | | |
| | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

12 Modificación de las condiciones de registro

Durante el periodo de revisión se ha de especificar si el producto de interés ha sufrido cambios en sus condiciones de registro en los países donde se comercializa. Por lo anterior se ha de completar el siguiente cuadro, iniciando por el número de registro del país implicado, descripción del cambio, país de referencia, estatus (abierto o cerrado), fecha de emisión y la fecha de vigencia.

| N.º Registro | Descripción | País | Estatus | Fecha de emisión | Fecha de vigencia |
|--------------|-------------|------|---------|------------------|-------------------|
| | | | | | |
| | | | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

13 Compromisos postmercadeo adquiridos con las entidades regulatorias

Para completar el cuadro es necesario acudir al servidor electrónico, donde se debe ingresar la información iniciando por el código de caso, seguido del compromiso y la agencia regulatoria, donde se especifica el país con el cual se adquiere el compromiso, así mismo se debe especificar la fecha.

| Código | Compromiso | Agencia Regulatoria | Fecha | Fecha de vencimiento | Referencias |
|--------|------------|---------------------|-------|----------------------|-------------|
| | | | | | |
| | | | | | |

Observaciones

| |
|--|
| |
|--|

Si el producto ha tenido cambios durante el año de revisión en cuanto a los registros sanitarios en los diferentes países a los cuales se comercializa, se completa la siguiente sección, de lo contrario hay que justificar -si es que no aplica- por qué no se realizaron cambios.

| | |
|------------------------------|--|
| Número de registro sanitario | |
| País | |

| Comparación de especificaciones analíticas de producto terminado y estabilidad | | | | | |
|---|----------------|-------------------|------------------|-------------|---------------------|
| Especificación | <i>Dossier</i> | Reporte analítico | Método analítico | USP Vigente | Conformidad (Sí/No) |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Observaciones: Justificar si no aplica realizar un cambio, de lo contrario concluir si la revisión confirma que las especificaciones utilizadas durante el periodo de revisión están conformes con los requerimientos regulatorios, así como con los requerimientos de la empresa ZX para todos los mercados de comercialización. | | | | | |

| Especificaciones Técnicas de los Materiales | | | | | | |
|---|----------|----------------|---------|------------------|-----------|----------------|
| Material de empaque | | | | | | |
| ítem | Material | Especificación | Dossier | Servidor digital | Proveedor | Número de arte |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Observaciones: Justificar si no aplica realizar uno, de lo contrario concluir si la revisión confirma que las especificaciones utilizadas durante el periodo de revisión están conformes con los requerimientos regulatorios, así como los requerimientos de la empresa ZX para todos los mercados de comercialización. | | | | | | |

14 Rechazos, reprocesos y retrabajos

14.1 Objetivos

- Evaluar la efectividad de las acciones realizadas para reducir las fallas del producto.
- Identificar las oportunidades para reducir el nivel de rechazos/reprocesos/retrabajos.
- Documentar todo lo relacionado con rechazos/reprocesos/retrabajos para el producto.

14.2 Datos de lotes rechazados, retrabajos, reprocesos

Para completar el siguiente cuadro acuda al Departamento de Aseguramiento de la Calidad y pregunte acerca de qué lotes han sido impactados durante el periodo de estudio, para el otorgamiento de acceso a la base de datos digital, y busque el documento INSTRUCTIVO PARA RETRABAJO Y REPROCESOS DE PRODUCTOS; para la información de lotes rechazados diríjase al sistema electrónico. Complete la información de acuerdo con el código de lote implicado, descripción encontrada, indique si el problema es un rechazo, retrabajo o reproceso, indique la causa de dicha situación y la fecha en que se dio el informe.

Durante el periodo de revisión se encontró que se rechazaron, retrabajaron, reprocesaron los lotes que se presentan a continuación.

| Código Lote | descripción | Rechazo, retrabajo, reproceso | Causa | Fecha |
|-------------|-------------|-------------------------------|-------|-------|
| | | | | |
| | | | | |

14.2.1 Análisis estadístico

Si aplica se analizan las causas de dichas situaciones con los lotes implicados durante el periodo, a ver si existe un patrón de tendencia respecto a dichas situaciones.

Observaciones

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Análisis estadístico

Se debe incluir la estadística descriptiva y análisis de tendencias mediante las gráficas de control para los resultados analíticos de los estudios de estabilidad, siempre y cuando se aplique, de lo contrario solo verifique y especifique los datos más relevantes.

Observaciones

De acuerdo con la información recopilada se debe llegar a la conclusión de si realmente existen tendencias implicadas o cualquier desviación que afecte el perfil normal de estabilidad. Por otra parte, con la recopilación de datos se busca demostrar que los datos relacionados con estabildades se mantienen dentro de especificaciones hasta la fecha de vencimiento del producto, esto incluido cuando se encuentre en almacenamiento (en condiciones recomendadas) para todos los mercados que se abastece.

| |
|--|
| |
|--|

16 Notificaciones de sospecha de reacciones adversas

Durante el periodo de revisión el producto registró una serie de notificaciones de sospecha de reacciones adversas que se presentan a continuación:

| Código | Descripción | Clasificación | Causa | Referencias |
|--------|-------------|---------------|-------|-------------|
| | | | | |
| | | | | |

Observaciones

17 Análisis Global

- Realizar la vinculación de las tendencias y cambios en el producto final con las tendencias y cambios en los insumos claves. Realizar gráficos de caja-bigote para los lotes antes y después de los cambios en insumos clave. Revisar las gráficas de tendencias para determinar posibles puntos de inflexión u otros efectos ocurridos cercanos al cambio. Si es posible, realizar un análisis de correlación y regresión.
- Realizar la vinculación de las tendencias y cambios en el monitoreo ambiental con la variabilidad y/o valores inusuales en los datos de producto terminado. Determinar si existe correlación entre la variabilidad y/o valores específicos del producto terminado y las tendencias y excursiones de monitoreo ambiental.
- Realizar la vinculación de las tendencias y cambios en el producto final con las tendencias y cambios en los controles en proceso y especificaciones.
- Realizar la vinculación de las tendencias y cambios en el producto final con los cambios realizados en métodos analíticos y/o especificaciones
- Revisar si las desviaciones en los procesos, así como las CAPA impactaron los procesos productivos relacionados con el producto en revisión.
- Incluir estadística descriptiva, así como gráficos de caja-bigote para atributos críticos de calidad antes y después de la implementación de cambios. Si es posible, realizar pruebas de equivalencia o significancia. Realizar la vinculación de las tendencias y cambios en los atributos críticos de calidad del producto final con los cambios realizados. Revisar las gráficas de tendencias para determinar posibles puntos de inflexión u otros efectos ocurridos cercanos al cambio.
- Determinar si los cambios realizados durante el período de revisión tienen o no impacto en el desempeño de los procesos, así como en la calidad del producto final.

- Determinar si la desviación en las condiciones ambientales de almacenamiento y distribución impactaron los lotes de producto involucrados en dichas desviaciones.
- Asegure que cualquier lote con un rendimiento fuera del rango aceptable debe contar con la desviación respectiva.

18 Conclusiones y recomendaciones

- Se deben incluir las conclusiones de acuerdo con los objetivos consignados al inicio del documento, así como acciones de mejora y recomendaciones que hayan sido identificadas como resultado de la revisión periódica del producto.
- Referirse al desempeño de los procesos productivos y la calidad del producto.
- Plasmar oportunidades de mejora correspondientes al producto y los procesos productivos, así como cualquier riesgo asociado a la calidad o cumplimiento del producto.
- Recomendar la realización de cambios en los procesos de manufactura o control o las especificaciones del producto.
- Documentar el mantenimiento del estatus de validación, así como el cumplimiento regulatorio del producto y sus procesos productivos asociados.
- Indicar si se debe realizar alguna modificación en un registro de manufactura o empaque.
- ¿Se requiere abrir o se abrieron desviaciones durante esta RPP?

Las conclusiones presentadas a continuación se han de presentar de acuerdo con las secciones del documento para facilitar la comprensión de acuerdo con cada apartado de la revisión periódica.

- Revisión de documentación

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Revisión del sistema de gestión de desviaciones

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Monitoreo rutinario

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Tendencias de los procesos

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Límites de rendimiento

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Revisión de atributos críticos de calidad

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Control de cambios

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Estado validado

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Revisión de las muestras de retención

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Revisión de los estudios de estabilidad

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Modificación de las condiciones de registro

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Compromisos postmercadeo adquiridos con las entidades regulatorias

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Rechazo, reprocesos y retrabajos

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |

- Estabilidades

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

- Notificaciones de sospecha de reacciones adversas

| Conclusión | Acción | Responsable | Fecha de implementación |
|------------|--------|-------------|-------------------------|
| | | | |
| | | | |

19 Control de cambios

| Fecha | Versión | Persona solicitante del cambio | Descripción del cambio respecto a la versión anterior |
|-------------|---------|--------------------------------|---|
| día/mes/año | 0X | CXV | Se crea formato de plantilla para la revisión periódica de producto |
| | | | |

Apéndice 3. Cronograma de Revisión Periódica de Producto.

| | | | | |
|--------------------------|---|-----------|----------------------|----|
| | Empresa ZX. | | | |
| | Código | F-DX45-95 | Versión | 01 |
| | Relacionado con el SOP | | | |
| | Nombre: CRONOGRAMA DE REVISION PERIODICA DE PRODUCTO AÑO XXXX | | | |
| | Fecha de efectividad | | Fecha de vencimiento | |
| Documento elaborado por: | | Firma | | |
| Documento revisado por: | | Firma | | |
| Documento aprobado por: | | Firma | | |

| Fórmula | Ítem granel | Código RPP | Número de revisión | Periodo de inicio | Periodo final | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN | JUL | AGO | SEP | OCT | NOV | DIC |
|---------|-------------|------------|--------------------|-------------------|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | |
|-------------------------------|---------------------|--|-------|--|
| Gerencia de la Calidad | Aprobado por | | Fecha | |
| Dirección de planta | Aprobado por | | Fecha | |

| control de cambios | | | |
|--------------------|---------|--------------------------------|---|
| Fecha | Versión | Persona solicitante del cambio | Descripción del cambio con respecto a la versión anterior |
| día/mes/año | 1 | Ver Documento 01 | Documento Nuevo |
| | | | |
| | | | |