

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



“PROPUESTA DE UN PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR DEL  
PROCESO DE LA REVISION ANUAL DE PRODUCTO (RAP) EN LA  
INDUSTRIA FARMACÉUTICA SALVADOREÑA.”

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DE TRABAJO DE INVESTIGACION  
PRESENTADO POR

JESICA LESLIE NAJARRO GUEVARA

WILBER ADONALDO RAMIREZ DIAZ

PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADO (A) EN QUÍMICA Y FARMACIA

JULIO DE 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR CENTROAMERICA

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTOR**

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

**SECRETARIA GENERAL**

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

**FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**

**DECANA**

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

**SECRETARIO**

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

**DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO**

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

**TRIBUNAL EVALUADOR**

**ASESOR DE AREA EN CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS  
FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS**

Licda. Ariana Lissette García de Ventura

M.Sc. Rocío Ruano de Sandoval

**DOCENTE ASESOR**

M.Sc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis docentes directores, Licda. Ariana Lisette García de Ventura y M.Sc. Rocío Ruano de Sandoval** por acompañarme y apoyarme en la realización de este trabajo de graduación, su esfuerzo, disposición, tiempos extras hicieron que saliera adelante este proyecto, por su confianza, por la paciencia brindada a lo largo de todo este tiempo, y por su ayuda incondicional.

**A nuestro asesor, M.Sc. Eliseo Ernesto Ayala** por su apoyo por su conocimiento brindado, por su tiempo y por sus acertados consejos que contribuyeron para que este trabajo se concluyera.

**A la Coordinadora General de Procesos de Graduación, M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar** por el conocido gran esfuerzo que realiza para programar y revisar los trabajos de graduación, por sus consejos que ayudaron a que este trabajo fuera todo un éxito

## **DEDICATORIA**

**JESICA.**

**A Dios**, quien ha sido mi guía y fortaleza y gracias a su amor y su fidelidad he logrado alcanzar la meta.

**A mi querida Abuela y madre**, Quienes con todo su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y perseverancia, de no temer a las adversidades y obstáculos porque Dios está conmigo siempre.

**A mis Hijos Iván y Fiorella**, por su cariño y amor incondicional, por ser mi motor e inspiración para seguir adelante, por estar conmigo en todo momento gracias. A Walter, quien en todos estos años me ha llenado de mucha felicidad y ha luchado a mi lado las batallas más duras a las que me he enfrentado.

A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento no permitieron que me rindiera gracias por siempre celebrar mis triunfos y por estar conmigo cuando lo he necesitado.

## **DEDICATORIA**

**WILBER.**

**A mis padres Henry y Juana**, gracias el gran apoyo y esfuerzo que me brindaron a lo largo de todos mis años de estudio y por ser un buen ejemplo para mí.

**A mi hermana Brenda**, por el valioso apoyo que siempre me han brindado en todos los aspectos de la vida.

**A mi abuelita Hilda y mi tío Gerardo**, por la grata ayuda y apoyo que me han brindado desde que las conozco.

A todos mis compañeros y personas especiales, que siempre estuvieron brindándome apoyo desde inicios y a lo largo de mi carrera, que de alguna u otra manera ayudaron a que llegara a esta meta, gracias: Franklin, Karla, Margot.

## ÍNDICE GENERAL

### RESUMEN

### CAPITULO I

1.0	Introducción	XVIII
-----	--------------	-------

### CAPITULO II

2.0	Objetivos	
-----	-----------	--

2.1	Objetivo General	
-----	------------------	--

2.2	Objetivo especifico	
-----	---------------------	--

### CAPITULO III

3.0	Marco Teórico	23
-----	---------------	----

3.1	Introducción a la Calidad	23
-----	---------------------------	----

3.2	Aseguramiento de la Calidad	29
-----	-----------------------------	----

3.3	Calidad Total	30
-----	---------------	----

3.3.1	Conceptos básicos	32
-------	-------------------	----

3.3.2	La importancia de la Calidad en un medicamento	36
-------	--	----

3.3.3	Aseguramiento de Calidad en la Industria Farmacéutica	37
-------	---	----

3.4	Ciclo de control del medicamento	41
-----	----------------------------------	----

3.4.1	Área de investigación y desarrollo	42
-------	------------------------------------	----

3.4.2	Área de planificación y compras	43
-------	---------------------------------	----

3.4.3	Área de producción	43
-------	--------------------	----

3.4.4	Área de empaque	43
-------	-----------------	----

3.4.5	Área de Bodegas	43
-------	-----------------	----

3.4.6	Área de mantenimiento	43
-------	-----------------------	----

3.4.7	Área de aseguramiento de la calidad	44
3.4.8	Área de documentación	44
3.4.9	Área de informática	44
3.4.10	Área de marketing	44
3.5	Buenas prácticas de documentación	44
3.6	Revisión Anual de Producto (RAP)	47
3.6.1	Beneficios de la Revisión Anual de Producto	47
3.6.2	Involucrados	48
3.6.3	Información necesaria para la Revisión Anual de Producto	50
3.6.4	Datos generales	50
3.6.5	Datos estadísticos	53
3.6.6	Diagramas o Gráficos de Control	54
3.6.7	Documentación Técnica	54
3.7	Reporte de Revisión Anual de Producto	56
3.7.1	Conformación del Reporte Anual de Producto	56
3.7.2	Análisis del Reporte de Revisión Anual de Producto.	59
3.8	Procedimientos Estándar Operación (PEO)	59
CAPITULO IV		
4.0	Diseño Metodológico	62
4.1	Tipo de Estudio	62
4.2	Investigación Bibliográfica	62
4.3	Ámbito de Aplicación	63
4.4	Parte Experimental	63



## CAPITULO V

5.0	Resultados y discusión	70
5.1	Recopilar información para la elaboración de un reporte RAP según la NOM-059- SSA-2015	70
5.2	Diseño de un PEO´S para el desarrollo de la RAP	71
5.3	Elaboración de la propuesta de un Formato de reporte de RAP	83

## CAPITULO VI

6.0	Conclusiones	105
-----	--------------	-----

## CAPITULO VII

7.0	Recomendaciones	107
-----	-----------------	-----

## Bibliografía

## Anexos

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura N°</b>		<b>Pág. N°</b>
1.	Implementación de la norma	17
2.	Actividades que realiza el área de Control de Calidad y su relación con las áreas involucradas durante el proceso de manufactura	28
3.	Numeral 5 y el apéndice 21.2 de la NOM 059-SS1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos	49

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla N°</b>		<b>Pág. N°</b>
1.	Portada de un Procedimiento Normalizado de operación.	45
2.	Histórico de cambios en un procedimiento normalizado de operación.	46

## ÍNDICE DE ANEXOS

### ANEXO N°

1. Formato vacío de un procedimiento Estándar de Operación.
2. Formato vacío de un reporte de RAP
3. Numeral 5.6 de la Norma Mexicana 059-SS1-2015, Buenas Prácticas de fabricación de Medicamentos.
4. Apéndice B Normativo, Revisión Anual de Producto de la Norma Mexicana 059-SS1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.

## **SIGLAS Y ABREVIATURAS.**

<b>NOM</b>	Norma Oficial Mexicana
<b>RAP</b>	Revisión anual de producto
<b>GMP</b>	Buenas Prácticas de Fabricación (Good Manufacturing Practices)
<b>OTC</b>	Medicamento de venta libre (Over-The-Counter)
<b>PNO</b>	Procedimiento Normalizado de Operación
<b>CAPA</b>	Acciones Correctivas y Acciones preventivas
<b>OOS</b>	Resultados Fuera de Especificación (Out Of Specifications)
<b>PEO'S</b>	Procedimiento Estándar de Operación
<b>SGC</b>	Sistema de Gestión de Calidad
<b>CC</b>	Control de Calidad

## **RESUMEN**

## RESUMEN

En la Industria Farmacéutica es de carácter obligatorio llevar registros sobre la calidad de los productos fabricados y toda actividad relacionada con las buenas prácticas de manufactura tiene que estar documentada, lo cual es supervisado a través de inspectores de la Dirección Nacional de Medicamentos, mediante una Guía de verificación del Reglamento técnico sobre buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica RTCA 11.03.42:07. Productos farmacéuticos y medicamentos de uso humano, buenas prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica.

Actualmente muy pocos laboratorios farmacéuticos han elaborado Procedimientos Estándar de Operación para la revisión anual de producto; y la generación de un cronograma y reporte de la RAP, que cumplan con las Buenas Prácticas de manufactura, por lo que es un riesgo potencial para el otorgamiento del certificado de buenas prácticas de manufactura, dado que la RAP es una herramienta que nos permite vigilar la calidad de los productos que son elaborados y distribuidos por los laboratorios. La presente investigación se realizó en el departamento de la Libertad, municipio de Santa tecla, durante un periodo de 2 años y medio, se realizado en los meses comprendidos del 05 de enero de 2021 y se terminó en el mes de Julio 2023.

Para el desarrollo de la presente investigación fue necesario partir de una recopilación de información acerca de los requisitos para la elaboración de un reporte RAP, para ello se consultó la NOM-059- SSA-2015 específicamente los requisitos 5.9 y el 21.2 Apéndice B Normativo. A partir de esta información se elaboró un Procedimiento de operación estándar sus respectivos Registros y Formatos de las actividades necesarias para un adecuado reporte de RAP productos terminados, Los resultados obtenidos permitieron concluir que la aplicación de herramientas como la RAP incrementa la eficiencia y eficacia de los

procesos que se desarrollan en Industria Farmacéutica Nacional, permitiéndoles tener un mayor control sobre los puntos críticos más oportunidades de mejora e incremento de la competitividad, con el fin de que sirva como fuente de consulta efectiva para los estudiantes de la Cátedra de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia la Universidad de El Salvador y colegas farmacéuticos, ya que el presente trabajo es una herramienta que garantiza la ejecución adecuada de las actividades realizadas, y además permite la elaboración del adecuado reporte de RAP.



**CAPITULO I**  
**INTRODUCCION**

## 1.0 Introducción

La competitividad exige a la industria farmacéutica garantizar la calidad y excelencia de los productos que brinda a sus consumidores los cuales deben de llenar sus expectativas y satisfacer sus necesidades; es así como la industria farmacéutica debe de estar a la vanguardia para cumplir con altos estándares de calidad. En la actualidad utilizar la palabra calidad, nos exige apegarnos y cumplir con lineamientos y normativas Nacionales e Internacionales si lo requiere.

En nuestro país el ente regulatorio que evalúa a la industria farmacéutica es la Dirección Nacional de Medicamentos DNM dicha institución toma como base para sus inspecciones la Guía de Buenas Prácticas la cual se basa en el reglamento técnico centroamericano RTCA 11.03.42:07, por lo tanto, debemos de cumplir de manera obligatoria dicha normativa, sin embargo, esta entidad no exige la Revisión Anual de un Producto como un documento o requisito en la estructura documental de las empresas farmacéuticas, pero no deja de ser un punto auditable para autoridades internacionales. Por lo tanto, si el interés es abrir mercado internacional, es necesario apegarse a las normativas internacionales para dar cumplimiento a las exigencias de otros países y a los lineamientos que cada uno exige.

La revisión anual de producto (RAP) tiene como finalidad el análisis de tendencia en los procesos de fabricación, acondicionamiento y análisis fisicoquímico y microbiológico del producto, de manera que pueda predecirse su comportamiento en el plazo inmediato y se puedan tomar acciones correctivas sobre las causas de variación, así como también que se establezcan medidas preventivas permanentes, además de evitar la fabricación de productos defectuosos, permitan mejorar el proceso gradualmente. Toda la información generada conforma un reporte especial denominado Reporte de Revisión Anual de Producto (RRAP), el cual se elabora y revisa por producto y está constituido por

datos generales, datos estadísticos, diagramas de control y el reporte anual de cada producto.

El objetivo del presente trabajo de investigación fue proponer un procedimiento de operación estándar y un formato de un reporte de Revisión Anual de Producto (RAP), el cual se elabora a partir de la revisión de la NORMA Oficial Mexicana Buenas prácticas de fabricación de medicamentos NOM-059-SSA1-2015, punto 5.9 y el 21.2 apéndice B Normativo, Revisión anual del producto, en el procedimiento se enumera paso a paso el flujo que debe tener para la obtención de la información que contiene el procedimiento y reporte, y quien dentro de un laboratorio farmacéutico es el responsable de proporcionarlo, para luego llegar a un resumen y generar propuestas sobre los diferentes procesos de fabricación, análisis de calidad etc.

La finalidad del trabajo es que los laboratorios farmacéuticos de El Salvador y los alumnos de la carrera de química y farmacia que deseen consultar puedan implementar el Reporte de RAP; que puedan realizar el llenado de los formularios y registros descrito en el procedimiento en el Procedimiento Estándar de Operación estándar para comprobar el funcionamiento del sistema de registro.

**CAPITULO II**  
**OBJETIVOS**

## **2.0 Objetivos**

### **2.1 Objetivo General**

Proponer un procedimiento de operación estándar del proceso de la revisión anual de producto (RAP) en la industria farmacéutica salvadoreña.

### **2.2 Objetivo específico**

- 2.2.1** Recopilar información referente de los requisitos para la elaboración de un reporte RAP según la Norma mexicana: Buenas prácticas de fabricación de medicamentos la NOM-059- SSA-2015 indicado en el numeral 5.9 y el 21.2 Apéndice B Normativo. Revisión anual del producto
  
- 2.2.2** Diseñar la propuesta de un procedimiento de operación estándar donde describa los pasos a seguir para el desarrollo de la revisión anual de producto (RAP).
  
- 2.2.3** Elaborar la propuesta de un formato de reporte de RAP, para la forma farmacéutica estéril parenteral.

**CAPITULO III**  
**MARCO TEORICO**

## 3.0 Marco Teórico

### 3.1 Introducción a la Calidad

La historia de la humanidad está ligada directamente con la calidad desde los tiempos más remotos. Ya el hombre primitivo, al construir herramientas, armas, elaborar alimentos, confeccionar la vestimenta, etc., observaba las características del producto en busca continua de mejoras que le proporcionan ventajas competitivas. Esta búsqueda de la calidad provocó el derrumbamiento de unas culturas y el florecimiento de otras. Esta búsqueda de la calidad supuso de hecho, la aparición de los primeros y arcaicos métodos de verificación de esta. (11)

El primero de ellos, posiblemente se remonta a épocas anteriores al nacimiento de Cristo. En el año 2150 A.C., en la antigua Babilonia, la calidad en la construcción de casas era verificada y sancionada en el Código de Hammurabi, cuya norma 229 establecía que "si un constructor construye una casa y no lo hace con buena resistencia y la casa se derrumba y mata a los ocupantes, el constructor debe ser ejecutado". Los fenicios también utilizaban un programa de acción correctiva para asegurar la calidad, con el objeto de eliminar la repetición de errores. Los inspectores simplemente cortaban la mano de la persona responsable de la calidad insatisfactoria. Otros ejemplos de uso de la calidad en antiguas culturas son las pirámides egipcias, los frisos de los templos griegos, etc.

Durante la Edad Media surgen mercados con base en el prestigio de la calidad de los productos, se popularizó la costumbre de ponerles marca y con esta práctica se desarrolló el interés de mantener una buena reputación (las sedas de damasco, la porcelana china, etc.) Dado lo artesanal del proceso, la inspección del producto terminado era responsabilidad del productor, el artesano, que solía vender o no dependiendo de la calidad del producto. Con la llegada de la Era

Industrial la situación respecto a la calidad cambió. El taller cedió su lugar a la fábrica de producción masiva, bien fuera de artículos terminados o bien de piezas que iban a ser ensambladas en una etapa posterior de producción.

La era de la revolución industrial, trajo consigo el sistema de fábricas para el trabajo en serie y la especialización del trabajo. Como consecuencia de la alta demanda, unida al espíritu de mejorar la calidad de los productos, la función de inspección llega a formar parte vital del proceso productivo y era realizada por el mismo operario (el objeto de la inspección simplemente señalaba los productos que no se ajustaban a las características deseadas).

A fines del siglo XIX y durante principios del siglo XX, coincidiendo fundamentalmente con la Primera Guerra Mundial el objetivo fundamental era la producción. Con las aportaciones de Taylor la función de inspección se separa de la producción. (11) Por primera vez en la historia la producción se centraba radicalmente en el proceso por encima de las habilidades personales de los trabajadores, y más aún que el proceso, en la inspección de los productos elaborados. Estas circunstancias provocaron la aparición del control de la calidad como primera función de calidad diferenciada.

El control de la calidad se mantendría durante mucho tiempo como método fundamental, y a veces único método para la obtención de la calidad. Durante la Segunda Guerra Mundial, y años posteriores, el control de la calidad apenas varió en los países occidentales, especialmente en los Estados Unidos, trabajando fundamentalmente con las ideas de Taylor.

La Segunda Guerra Mundial fue el catalizador que permitió aplicar el control estadístico de la calidad a diversas industrias en los EE. UU., cuando la simple reorganización de los sistemas productivos resultó inadecuada para cumplir las exigencias del estado de guerra. Al utilizar el control estadístico de la calidad, los EE. UU. pudieron producir artículos militares de bajo coste y en gran cantidad, con la calidad deseada.



Sin embargo, ya en la posguerra, Japón, enfrentado a la falta de recursos naturales y dependiendo en alta grado de sus exportaciones para obtener divisas que les permitieran comprar en el exterior lo que no podían producir internamente, se dieron cuenta de que para sobrevivir en un mundo cada vez más agresivo comercialmente, tenían que producir y vender mejores productos que sus competidores internacionales como Estados Unidos, Inglaterra, Francia y Alemania. El control estadístico de la calidad llegó a Japón en 1946. Muy poco tiempo después, Ishikawa revolucionó entonces estos métodos estadísticos de control de la calidad en Japón; cuya aplicación llevó a muchas empresas de este país a liderar los mercados internacionales.

A partir de ese momento, la calidad dejó de ser entendida únicamente como control de calidad del producto, es decir, inspección del producto elaborado, para ser considerada a lo largo de todo el proceso de producción; desde el diseño del producto hasta su entrega al cliente, pasando por todas las actividades intermedias, no únicamente aquellas que implican la producción en sí, sino también las actividades administrativas, comerciales, la atención al cliente, el servicio postventa, etc. (14).

En 1950, surgió la primera publicación mundial sobre el control de calidad. Se trataba de la revista *Statistical Quality Control*, editada por la Unión de Científicos e Ingenieros Japoneses (UCIJ). (14). Posteriormente, en 1962 se publicó *Quality Control for Theo Foreman*, gracias de nuevo a la UCIJ y dirigida principalmente a los obreros y sus supervisores. La revista motivaba a los obreros a leer, intercambiar información y procurar el desarrollo mutuo. Posteriormente, en las décadas de los 70 y 80, surgirían 3 figuras que iban a ser denominados los padres de la Calidad, tal como se entiende actualmente. Se trataba de P. Crosby, E. Deming, y M. Juran.

Establecieron los conceptos que iban a dar lugar, primero a la gestión integral de la calidad (o aseguramiento de la calidad), y posteriormente a la calidad total. Se

trataba fundamentalmente de elevarse sobre el control de la calidad para gestionar la calidad. A la aplicabilidad de la calidad a todos los aspectos empresariales, se sumaban ahora los conceptos de cero defectos, mejora continua de los procesos, consecución de objetivos de calidad, institucionalización de la calidad en la empresa, etc. En los años 70 y a raíz de la crisis del petróleo se produce un cambio radical en las tendencias productivas hacia la reducción de costes y el aprovechamiento de los recursos (especialmente los materiales y energéticos). (15)

Se produce una evolución en el anterior enfoque hacia el cliente, adicionando el término “al más bajo coste”. Se establece la calidad como un grado predecible de uniformidad y fiabilidad a bajo coste, adecuado a las necesidades del mercado. Se plantea el control del proceso productivo por retroalimentación y corrección, en lugar de la inspección final. La aceptación se basa en obtener una “alta calidad a bajo coste, por lo que las empresas deben producir artículos altamente fiables, funcionales y de bajo coste”. Durante los años 80, se produce una gran inestabilidad, ya que los mercados son muy cambiantes.

Por ello la tendencia de la calidad es a evolucionar de tal forma que las empresas se adelanten a las necesidades del mercado y a la creación de productos innovadores, por lo que la aceptación consiste en alcanzar las necesidades del cliente, aun antes de que ellos sean conscientes de ellas (requisitos latentes).

En 1987 aparecen las normas 9000 fijando un nuevo lenguaje en lo referente a la Calidad y que ha llegado a tener repercusión internacional siendo referente en esta materia. En el inicio de los años 90, se percibe una inquietud en la sociedad por la calidad de los productos comprados, percibiendo la calidad como procedimiento de negocio a través de toda la empresa, tomándose a los clientes internos y externos como el eje de la actividad y se observa la necesidad de la implantación de una mejora continua. Se elabora la ISO 9001:1994 donde se

introduce el concepto de acciones preventivas para garantizar la calidad de producto previamente a la finalización de este.

La versión aparecida en 2000 centra su atención en encontrar los requisitos y expectativas de los clientes para el diseño de los procesos fundamentales de la organización. (1) 2008 trajo consigo una nueva revisión que introducía requisitos legales y una mayor implicación de la dirección.

La situación actual y las tendencias de futuro, se basan en los Sistemas de Gestión de la Calidad Total, Sistemas Integrados y los modelos de excelencia, que asumen todos los ingredientes del Aseguramiento de Calidad, o Gestión Integral de la Calidad, y los amplía con el fin de lograr esa orientación al cliente para ofrecerle lo que le satisfaga en todo momento, dando al factor humano y a su participación la importancia y relevancia que se merece como condición básica e imprescindible para lograr el citado objetivo.

A modo de resumen, en este proceso de evolución de la gestión de la calidad en las empresas se distinguen cinco diferentes etapas:

Inspección: La etapa en la que se cuida la calidad de los productos mediante un trabajo de inspección.

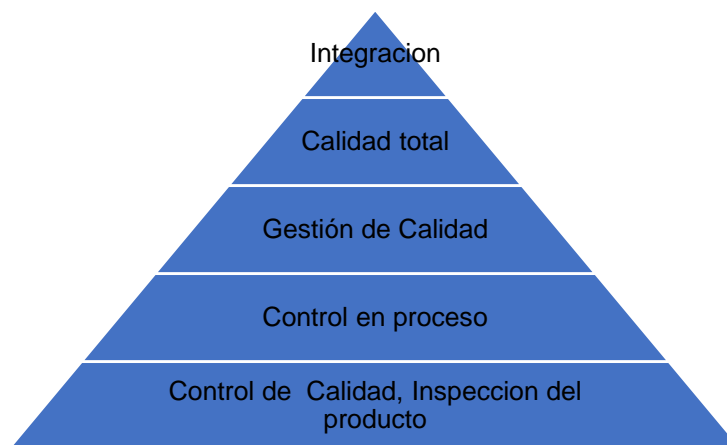
Control estadístico del proceso: La etapa en la que se cae en la cuenta de que la atención a la calidad exige observación del proceso a fin de controlarlo y mejorarlo.

Aseguramiento de la calidad o gestión integral de la calidad: La etapa en la que se percibe la necesidad de asegurar la calidad en todo el ciclo de vida del producto.

Calidad total: La etapa en la que la calidad, impregnando toda la empresa, ha de ser la estrategia para emplear para tener éxito en el mercado frente a los competidores.

Integración: La etapa en la que se integra con otros sistemas como el Sistema de Gestión Medioambiental, Sistema de Gestión de la seguridad y salud en el trabajo u otros más específicos del sector. Así, puede describirse la evolución de los métodos aplicados a la calidad, de acuerdo con la siguiente imagen: (1)(2)

Figura N°1. Implementación de la Norma <sup>2</sup>



El control de la calidad era la aplicación de técnicas y medios para alcanzar, mantener y mejorar la calidad de un producto o de un servicio. Para su consecución, se planteaban las siguientes técnicas y actividades, relacionadas en la consecución del fin tratado:

Especificación de las necesidades del producto o servicio, diseño del producto o servicio de manera que cumpliera con las especificaciones, producción o instalación que cumpliera completamente con las especificaciones, inspección para cerciorarse del cumplimiento de las especificaciones. revisión durante el uso a fin de que se recogiera información, a fin de que en caso necesario sirviera como base para modificar las especificaciones. (1)

El desarrollo de estas actividades proporcionaba al cliente un mejor producto o servicio al menor costo. Para el mejor desempeño de estos planteamientos, se empleaba el control estadístico. Este consistía en recopilar, analizar e interpretar

los datos para el uso del control de calidad, mediante el uso de técnicas que permitían conocer la situación real de la calidad del producto o servicio: control estadístico del proceso, muestreo por aceptación y por atributos, gráficas de control. A todas las acciones planeadas o sistemáticas que se necesitaban para garantizar que un producto o servicio satisficiera los requisitos de la calidad se les conocía como garantía de calidad. Se tiene la certeza que la calidad obtenida es la que se esperaba al principio. Esto implicaba una continua evaluación de la adecuación y de la efectividad para la aplicación de medidas correctoras y ofrecería una retroalimentación para el funcionamiento. Es decir, era la implantación de medidas correctivas ante anomalías detectadas. (11)

### **3.2 Aseguramiento de la Calidad**

El aseguramiento de la calidad consistía en la implantación de un conjunto de acciones planificadas y sistemáticas que eran necesarias para proporcionar la confianza adecuada de que un producto o servicio satisficiera los requisitos dados sobre la calidad. La proporción de la confianza constituía un objeto e implicaba a todas las actividades que en una empresa se desarrollaban, tanto en el seno de la empresa como en el cliente, tanto a nivel colectivo como individual. El grupo de las disposiciones del aseguramiento de la calidad debía adaptarse a la función y al uso previsto del producto o servicio.

El aseguramiento interno de la calidad hacía referencia a las exigencias de los productos elaborados normalmente y a los objetivos en materia de desarrollo comercial y de la política de la calidad. El aseguramiento de la calidad surgía de la organización implantada y de la aplicación efectiva de las disposiciones previstas. Se controlaba mediante auditorías internas. El aseguramiento externo de la calidad hacía referencia a las exigencias de los clientes. Significaba la aptitud de la empresa que suministraba productos que tenían la calidad exigida.

(5)

Se controlaba mediante auditorías externas en cualquier caso, el aseguramiento de la calidad por una empresa significaba: Tener un sistema formal de calidad, prevenir antes que detectar, ya que el aseguramiento no se creaba mediante la inspección, actuar eficaz y eficientemente eliminando la causa básica de las no conformidades y no sobre los síntomas, evidenciar activa y documentalmente las acciones para establecer confianza: cumplimiento con las normas o requisitos legales y establecer criterios de calidad acordes con los requisitos. (1)

### **3.3 Calidad Total**

Los Sistemas de Gestión de la Calidad se pueden definir como “el conjunto de actividades de la función general de la dirección que determinan la política de la calidad, los objetivos y las responsabilidades y se implantan por medios tales como la planificación, el control de la calidad, el aseguramiento de la calidad y la mejora de la calidad en el marco del sistema de la calidad”. Los objetivos básicos de los Sistema de Gestión de la Calidad son, entre otros: abarcar todas las actividades que se realizan dentro de la empresa. Es decir, definir su marco operativo, alcanzar el compromiso de cada una de las personas integrantes de la empresa, sea cual sea su puesto de trabajo y actividad. definir cuál es la composición y funciones de sus recursos, considerar que cada persona es proveedor y cliente de otras personas, como eslabón que forma la cadena de la calidad, poner énfasis en la prevención, con el objetivo de hacer las cosas bien a la primera, y en el plazo previsto, de acuerdo con los requisitos del cliente, cada departamento ha de tener sus propios sistemas para controlar su trabajo, y la función calidad se preocupa de la fiabilidad de estos sistemas y de la coordinación entre departamentos, buscar la participación y el compromiso de todos, y tiene como objetivo obtener la satisfacción de todas las personas de la empresa con su trabajo, los defectos han de ser origen de soluciones, el origen mayoritario de los problemas está en los sistemas y procedimientos de trabajo de la empresa. (11)

La gestión de la calidad pone en marcha un sistema que anima a las organizaciones a identificar y analizar los requisitos del cliente, a definir unos procesos que proporcionen productos aceptables por el cliente y a mantener estos procesos bajo control, proporcionando así confianza tanto a la organización (antiguo aseguramiento interno) como a sus clientes (antiguo aseguramiento externo) de su capacidad para suministrar productos que cumplan los requisitos de forma consistente para que se mejore o realce la satisfacción de los clientes. Ahora bien, dado que las necesidades y expectativas de los clientes son cambiantes las organizaciones deberán preocuparse por mejorar continuamente sus productos y servicios. Con lo expresado hasta el momento sobre la realidad de la organización y sus necesidades en relación con la calidad, se ve que son aspectos clave: satisfacción del cliente, la confianza en que se cumplirán los requisitos, el control de los procesos, la mejora de las prestaciones.

Así, si se observa las nuevas definiciones de planificación de la calidad, aseguramiento de la calidad, control de la calidad y mejora de la calidad se comprobará que la Planificación de la Calidad, Aseguramiento de la Calidad, Control de la Calidad y Mejora de la Calidad son partes de la Gestión de la Calidad. Todos ellos forman parte de la gestión de la calidad y deben ser puestos en juego conjuntamente para que la gestión de la calidad consiga los resultados necesarios y esperados. Todas las organizaciones requieren de procesos para llevar a cabo una adecuada planificación, de procesos para dar confianza en que lo planificado se obtendrá, de procesos para medir y demostrar qué se ha obtenido y de procesos para tomar decisiones y mejorar los resultados. Estos aspectos no son independientes y son considerados bajo una concepción global por las organizaciones. (10)

### **3.3.1 Conceptos básicos**

La calidad aplica a todas las actividades. Como se veía anteriormente, en el origen la calidad aplicaba al producto, lo cual fomentaba la inspección del producto elaborado, controlando y desechando aquellos productos considerados defectuosos según unas características inspeccionadas. Posteriormente, se consideró que desechar los productos defectuosos o sin calidad constituía un coste importante para las empresas. Este coste suponía una desventaja competitiva, ya que debía repercutir en los productos conformes, lo cual aumentaba el precio de estos. A mayor cantidad de productos defectuosos, mayor precio de los productos conformes. Esta situación de control era muy costosa de mantener, ya que únicamente se sabía si el producto era o no defectuoso, una vez elaborado, lo cual provocaba graves pérdidas a las empresas. Este hecho sugirió la posibilidad de controlar algo más que el producto elaborado, y comenzó a controlarse el proceso, de modo que se comenzaron a detectar los fallos del producto mucho antes de que este estuviera elaborado, con lo cual, se podían desechar al comienzo de la cadena, disminuyendo las materias primas empleadas, así como el tiempo de fabricación.

En definitiva, se disminuyó el coste del producto. Posteriormente, comenzó a controlarse algo más que el proceso de producción y el producto. Si ambos eran correctos, es decir, se producía correctamente de acuerdo con unas especificaciones, y los productos eran conformes, y, sin embargo, en ocasiones, los productos elaborados no satisfacían al cliente, quizá fuera debido a fallos en el diseño de estos. Se controló el diseño. Y después los requisitos del cliente, y el servicio posventa, y las condiciones de los trabajadores, y los costes, y las compras, y así sucesivamente, llegando a abarcar todos los aspectos empresariales. (11) Actualmente no existe ninguna función empresarial no sujeta a gestión de la calidad, y a mejora. Abarca desde la función de administración de las empresas a la de recursos humanos, pasando por la producción, compras, etc.



– La calidad es responsabilidad de todos.

Comúnmente se tiene la idea de que la calidad es responsabilidad de la dirección de la empresa exclusivamente, y que el trabajador simplemente debe realizar el trabajo encomendado. Esta es una visión arcaica, no aplicable a la empresa moderna. En un mundo en el que la competitividad es grande, en el que, en España, sin ir más lejos, el 70% de las empresas que se crean desaparecen antes de 3 años, la calidad debe ser responsabilidad de todos. Por una parte, responsabilidad de la dirección. La calidad permite alcanzar ventajas competitivas a la empresa, que contribuyen desde facilitar la supervivencia de esta, hasta liderar los mercados. Estas ventajas competitivas pueden estar basadas en la reducción de costes, en la obtención de los productos en momentos determinados, en la fabricación de productos con características de seguridad excepcionales. (11)

Además, la nueva norma da a la alta dirección el rol de que las responsabilidades y autoridades sean asignadas, comunicadas y entendidas por la organización. De tal forma que se prevea y se asigne la responsabilidad que garantice que el sistema de gestión es conforme a la norma, los resultados son acordes a lo previsto y hay un seguimiento del desempeño, que atiende a las oportunidades de mejora, y promueve el enfoque al cliente. Por último, también es obligación de la dirección defender la integridad del sistema a la hora de la implantación de cambios en la organización. Por otra parte, el trabajador, es igualmente responsable de la calidad. Dos son los motivos fundamentales que llevan a ello: La mejora de la calidad del trabajo individual lleva al trabajador a mayores cotas de competencia; es decir, el trabajador se desarrolla como profesional, puede aventajar en ciertos aspectos a sus compañeros, obtiene una mayor satisfacción del trabajo bien realizado, y tiene la posibilidad de comunicar su experiencia a otras personas.

En segundo lugar, el producto del trabajo de cada trabajador tiene repercusiones en el global de las empresas, el producto o servicio final ofrecido por la empresa puede considerarse como la suma de pequeñas partes; las aportadas por cada trabajador. Desde ese punto de vista, la empresa difícilmente se diferenciará competitivamente de las demás, si sus trabajadores no contribuyen a ello. Individualmente, tanto trabajador como directivo deben contribuir a la mejora de la calidad y a la búsqueda de la excelencia en todos los aspectos de la empresa. La supervivencia de estas, así como el desarrollo y la calidad de vida personal, vienen determinadas en gran medida por ello. En palabras más llanas, si la empresa sucumbe por falta de calidad, y tanto directivos como trabajadores se encuentran sin trabajo, no podrán llevar a cabo gran parte de las metas profesionales y personales deseadas por ellos. (1)

– La calidad es satisfacción al cliente.

Todos somos clientes unos de otros Es preciso variar la percepción de que cliente es exclusivamente aquel que compra un producto o un servicio. A este tipo de cliente se le denomina habitualmente “cliente externo”, debido a que suele ser ajeno a la empresa que le facilita el producto o el servicio. Dado que existe un cliente externo, existe también un “cliente interno”, dentro de las propias organizaciones. Esta visión, el hecho de que unos somos clientes de otros es necesaria en la empresa actual, ya que este concepto es el único que lleva a todos los miembros de la empresa a realizar su trabajo a conciencia, evitando ocultar o camuflar defectos del producto que aparecerán posteriormente en cualquier fase del diseño, desarrollo o comercialización de este. (5)

– Calidad es prevenir.

Calidad no es exclusivamente controlar. Esta visión es antigua. Controlar es necesario para diferenciar los productos o servicios conformes de los defectuosos. Controlar conlleva un alto coste para las empresas. Del control de la calidad es necesario pasar a la gestión de la calidad. La prevención forma parte

principal en la gestión de la calidad. Actualmente el énfasis en gestión de la calidad está orientado a la prevención de las no conformidades.

Los métodos de detección temprana de defectos han sido ampliamente desarrollados y son de uso habitual en las empresas que gozan de madurez relacionada con la gestión de la calidad. Otros defectos, detectados en el producto final, no pueden ser corregidos, y conllevan efectos desastrosos. Aún se recuerdan tragedias como la del transbordador Chállenle que supuso un grave escarnio para la agencia espacial NASA, que le obligó a modificar todo su programa espacial. Sin duda, se pueden encontrar cientos de ejemplos similares.

Es por ello por lo que el refrán español “más vale prevenir que curar” ha tomado un sentido de vital importancia en la gestión de la calidad actual. El trabajo debe hacerse bien, a la primera. (1)

– Calidad es mejorar.

La calidad no es estática; no es conformista. Es necesario alcanzar continuamente cotas de actuación superiores, ya que este hecho es el único que aseguran a las empresas alcanzar ventajas competitivas sobre las demás. Estancarse es perecer. Aquí también pueden contarse innumerables ejemplos que atestiguan este hecho. En automoción, donde los productos, los vehículos, cuentan con características de fiabilidad y seguridad elevada, se debe competir adicionalmente en coste, servicio e imagen. En la década de los 80, las compañías de automoción japonesas, especialmente Nissan, se habían adueñado del 40% del mercado norteamericano de coches, ofreciendo para ello las mejoras demandadas por los usuarios en cuanto a la relación calidad/precio. (30)

– La calidad promueve la colaboración.

La calidad promueve la colaboración. Ya se ha visto anteriormente que la calidad es responsabilidad de todos, y que cada cual, en su trabajo, tiene un cliente,

interno o externo, que hará uso de lo que el primero haya producido. Adicionalmente, se busca la mejora continua. Todo esto, lleva a promover la colaboración y la participación entre trabajadores, y entre trabajadores y directivos. Si mejoras un proceso, dalo a conocer para que los demás puedan mejorar a tiempo. Si eres cliente de otro trabajador en la empresa, esperarás que éste te proporcione el producto o servicio en las mejores condiciones, de igual modo que tu cliente en la empresa espera lo mismo de ti. Esto fomenta las relaciones humanas en el trabajo, así como el incremento de la satisfacción. (1)

### **3.3.2 La importancia de la Calidad en un medicamento**

La calidad de un medicamento se puede determinar por el cumplimiento de tres parámetros fundamentales: la eficacia del principio activo que está dada por la acción farmacológica adecuada a la forma farmacéutica, la vía de administración y la necesidad del paciente; la seguridad del medicamento que está determinada por una correcta dosificación y mínimos efectos secundarios; y la estabilidad de los medicamentos que es la cualidad de mantener sus características dentro de los límites, durante el período de vida útil (Manzano y Morales, 2003).

También es importante la rentabilidad; en este aspecto, la calidad es significativa porque al final se podrá obtener una mayor rentabilidad. Pero ¿Cómo se llega a la rentabilidad a través de la calidad? Con sensibles mejoras en la productividad y en la competitividad mediante: reducciones de costos. Al final resulta mucho más barato hacer las cosas bien desde el inicio que ir destinando recursos a corregir los defectos, cuidar la imagen del producto (evitar la liberación de productos defectuosos no detectados en la empresa sino por el cliente, lo cual generaría un retiro del mercado y afectaría la reputación e imagen de la marca y, consecuentemente, de la empresa. La reputación y la imagen tienen repercusión directa en: las ventas a consumidores finales, las negociaciones con clientes, con contratistas y con proveedores, sistemas de calidad que aseguren confiabilidad

en los procesos productivos y de Control de Calidad durante la fabricación del medicamento.

La Industria Farmacéutica salvadoreña, al igual que otras industrias, está sometida a las reglas del mercado y a las exigencias de una entidad regulatoria, que impone un requerimiento de calidad en el medicamento, sin el cual un determinado producto no podrá ser utilizado por los consumidores.

El consumidor es, especialmente, sensible a los productos farmacéuticos y los laboratorios fabricantes cuidan mucho la calidad de estos, ya que cualquier deficiencia puede incidir en la negación del permiso sanitario, lo que provocaría el inmediato retiro del producto y hasta un posible cierre del laboratorio fabricante.

### **3.3.3 Aseguramiento de Calidad en la Industria Farmacéutica**

La finalidad del área de Aseguramiento de Calidad es garantizar la disminución o eliminación de errores en el diseño, desarrollo, fabricación, control, liberación y distribución del producto cumpliendo las normas BPM, para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos. Para el cumplimiento de estas acciones es necesaria la implementación de un sistema de calidad. Cada empresa farmacéutica funciona con un sistema de calidad que le permite conseguir sus objetivos bajo condiciones de una fluida interrelación, con el criterio de procedimientos calificados por personal debidamente entrenado y consciente de que el autocontrol es el motor de la calidad. El sistema de calidad asegura que la producción farmacéutica se mantenga controlada en todas sus operaciones, desde la adquisición de la materia prima y materiales, hasta la elaboración, confección y distribución del producto. El sistema de calidad de la empresa gira en torno al cumplimiento de las normas de BPM: insumos, instalaciones y maquinaria, procedimientos operativos, registros, recursos humanos y compromiso gerencial; a su vez se complementa con normas de seguridad, normas ambientales y normas de control de laboratorio (ICH Q10, 2008).

Con el fin de comprender el contenido y alcance de las BPM, es necesario conocer su definición e importancia, lo cual involucra tanto la producción como el CC del producto para el logro de medicamentos eficaces y confiables. A las BPM se las define como un “conjunto de normas destinadas a asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos”. (11)

Los medicamentos se fabrican dentro del concepto garantía, es decir, productos farmacéuticos que posean la calidad requerida para el uso al que están destinados. El objetivo del sistema de Garantía de Calidad es conseguir que todo salga bien desde el principio, con la ayuda de todo el personal que participa en las distintas fases de elaboración de un producto farmacéutico.

El sistema de Garantía de Calidad adecuado para la fabricación de medicamentos debe asegurar que:

- Los productos estén diseñados y elaborados de manera que cumplan con los requisitos de las BPM, que incluye: diseño y elaboración de producto, Control de Calidad (CC), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA), Buenas Prácticas de Transporte (BPT) y Buenas Prácticas de Comercialización (BPC).
- Las operaciones de producción y control estén claramente especificadas y que se adapten a las BPM.
- Se mantengan procesos claramente definidos, validados y sistemáticamente revisados para que no haya dificultad en la comprensión por parte de quien lo aplique.
- Se efectúen los controles necesarios de las materias primas, productos semielaborados, productos a granel, calibraciones y controles durante el proceso, mediante la aplicación de procedimientos claros que permita

encontrar y atacar las posibles causas, responsabilizando de la ejecución de las acciones correctivas y/o preventivas a personas o grupos de trabajo, y estableciendo fechas de reporte y seguimiento de estas para permitir un estado de mejora continua.

- El producto terminado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.
- El almacenaje y distribución del producto tenga procedimientos establecidos, considerando las normas acerca de la conservación de los productos dentro de condiciones de temperatura y humedad.

Los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de la aprobación y liberación de cada lote de fabricación.

- Se evidencie documentación escrita y trazable de todas las operaciones realizadas que permita reconstruir el proceso completamente.
- Las BPM constituyen un marco de referencia necesario para la manufactura y el control de calidad de un medicamento, cuyo cumplimiento es la esencia de la estructuración de un programa de producción sin fallas. Las BPM están en primera instancia para disminuir los riesgos, inherentes a toda producción farmacéutica, que no pueden ser prevenidos completamente mediante la evaluación de los productos terminados (ICH Q10, 2008).

Por lo general, esta normativa enfoca cinco elementos básicos, considerados de influencia directa sobre la calidad del medicamento y que pueden constituir las fuentes de error que afectan a la calidad como son la mano de obra, la materia prima, la maquinaria, los métodos y el medio ambiente.

Mano de obra:

- Falta de conocimiento
- Capacitación inadecuada
- Negligencia y apatía
- Condiciones de área de trabajo inapropiados
- Enfermedad

Materia Prima:

- Mala calidad enviada por proveedores diferentes
- Variación de la calidad entre lotes del mismo proveedor
- Materiales con especificaciones incompletas o confusas
- Variación de la Calidad en un mismo lote de un proveedor

Maquinaria:

- Limpieza deficiente
- Falta de mantenimiento
- Mal uso de equipos
- Diferencia de ajuste y validación de los equipos

Métodos:

- Procedimientos operativos no estandarizados
- Procedimientos no comprobados
- Procedimientos inadecuados



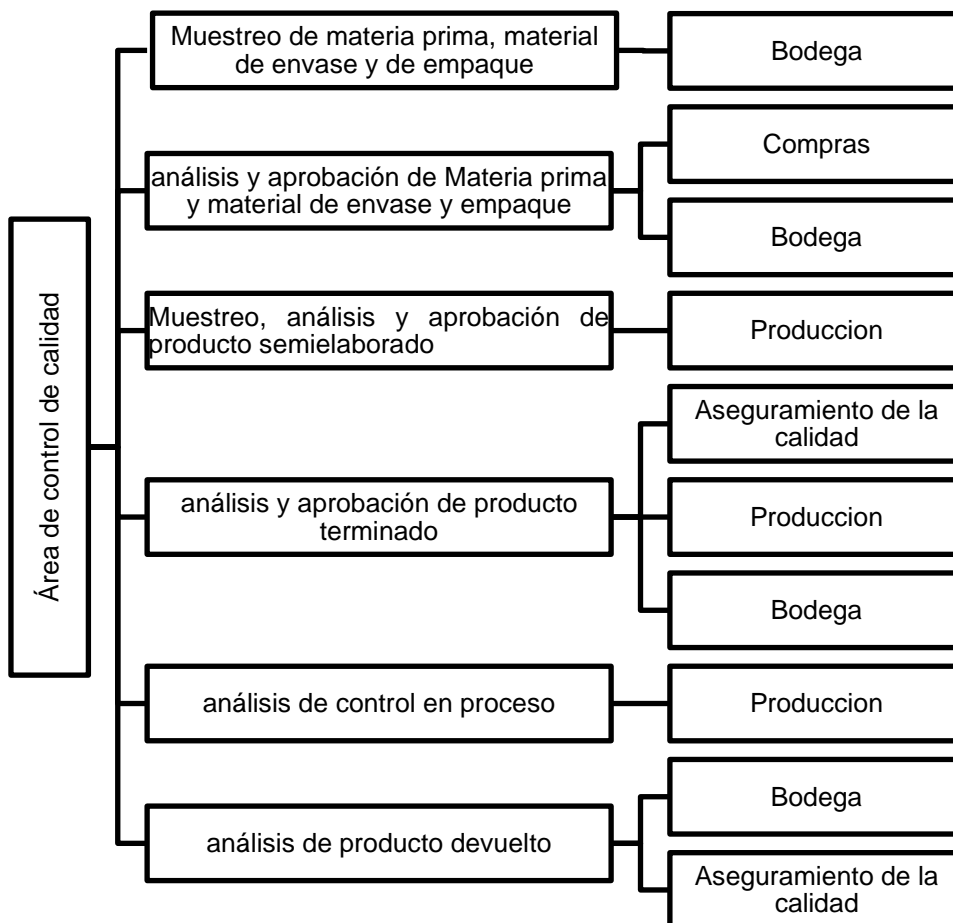
Medio Ambiente:

- Organización de la empresa y personal
- Instalaciones de los servicios y sistemas de apoyo crítico, las maquinarias y los equipos
- El control de calidad de los componentes, envases y cierres de los productos, los controles efectuados durante la producción como los procesos, empaque y etiquetado, igualmente incluye los controles de laboratorios
- Consideraciones sobre almacenamientos y distribución

### **3.4 Ciclo de control del medicamento**

Todas las dependencias de la empresa, tanto administrativas como operativas, se relacionan entre sí durante el ciclo de control del medicamento, velando siempre por el cumplimiento de las BPM. A continuación, la figura 1 muestra el esquema de las actividades que realiza el área de Control de Calidad y su relación con las áreas involucradas durante el proceso de manufactura.

Figura N°2. Actividades que realiza el área de Control de Calidad y su relación con las áreas involucradas durante el proceso de manufactura. (1)



### 3.4.1 Área de investigación y desarrollo

Es fundamental que la empresa cuente con un departamento que realice la investigación y el desarrollo de nuevos productos. Este departamento debe estar sujeto al cumplimiento de BPM y mantiene relación con todos los departamentos de la empresa. Está conformado por laboratorios de investigación y cuenta con una planta piloto de producción para fabricación de pruebas.

### **3.4.2 Área de planificación y compras**

Esta área planifica la producción con base en los requerimientos del departamento comercial y provee los insumos necesarios para la producción, tanto de materias primas como de materiales, sean de producción local o importados. Se realiza una selección y calificación de proveedores para garantizar la calidad de los insumos, mediante programas de auditorías periódicas y seguimiento de acciones que orientan el trabajo en común hacia la mejora continua.

### **3.4.3 Área de producción**

Esta área fabrica los medicamentos dentro de las BPM, en coordinación con Control de Calidad y los departamentos anteriormente mencionados.

### **3.4.4 Área de empaque**

Forma parte del departamento de producción, sector que complementa la elaboración del medicamento, donde el producto a granel es sometido al proceso de acondicionamiento y empaque final. Mantiene relación con los diferentes sectores de producción, bodegas, Control de Calidad, Mantenimiento y Aseguramiento de la Calidad.

### **3.4.5 Área de Bodegas**

En coordinación con Planificación y Compras, esta área recibe y almacena los insumos y productos que han ingresado a la empresa y junto con el área de Control de Calidad, califica los insumos mediante muestreo y análisis; esto asegura la calidad y aprueba su uso en producción.

### **Área de mantenimiento**

Como su nombre lo indica es el área que mantiene, controla y asegura la operatividad y funcionamiento de la maquinaria, instalaciones, etc., de toda planta farmacéutica.

#### **3.4.6 Área de aseguramiento de la calidad**

Departamento que administra el Sistema de Calidad de la empresa, por lo tanto, cubre a toda la compañía; realiza la Gerencia de Calidad y vigila el cumplimiento de normas en todas las dependencias de la empresa.

#### **3.4.7 Área de documentación**

Es el departamento que genera la documentación matriz del sistema de producción, de los laboratorios y de la compañía, con base en los requerimientos que establecen las BPM; mantiene los documentos bajo control, por medio de un procedimiento de entrega- recepción que permita usar documentación vigente.

#### **3.4.8 Área de informática**

Esta área controla el sistema informático de toda la compañía, por lo tanto, mantiene relación continua con las áreas que la conforman.

#### **3.4.9 Área de marketing**

Esta área asegura la promoción y venta de los medicamentos, razón por la cual, debe mantener una estrecha relación con Planificación y Compras, Producción, Control de Calidad y Bodega.

### **3.5 Buenas prácticas de documentación**

La filosofía del sistema de calidad supone que, si las actividades son planeadas, programadas y documentadas, es más fácil repetir una y otra vez los procesos operativos que logran los estándares de calidad deseados. Para la industria farmacéutica y todo su cumplimiento regulatorio, la documentación siempre ha sido una pieza esencial al ser la principal evidencia para demostrar que se están llevando a cabo todas las actividades señaladas por la entidad sanitaria.

Durante mucho tiempo no se le dio la importancia necesaria, se hacía solo por obligación y existían muchas deficiencias, principalmente en el control de la documentación, su conservación, legibilidad y vigencia.

Ahora toda empresa tiene que contar con un sistema de documentación que avale el cumplimiento y que demuestre la calidad de los productos que se liberan en el mercado. Cada empresa tiene la libertad para establecer sus sistemas documentales, dependiendo del tipo de productos y procesos que manejan dentro de la compañía.

Es necesario hacer énfasis en que:

- A pieza fundamental de cualquier sistema de calidad que tenga cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación es la documentación
- la falta de documentos demuestra que la empresa no trabaja bajo un sistema de control y, por tanto, que existe un riesgo en la calidad de sus productos.
- Si no hay documentación, la empresa no tiene bases ni fundamentos para efectuar ninguna actividad y mucho menos para liberar un producto al mercado.
- La documentación confiable ayuda a encontrar la fuente de algún error y la mejora continua.
- Y constituye la base de la auditoría.

Dada la gran variedad de documentos que pueden formar parte de este sistema, se recomienda que se clasifiquen por niveles de impacto, de esta forma se facilita su manejo. La importancia de este sistema documental radica principalmente en que se pasa de una cultura oral a una cultura escrita; en que se especifican con claridad los procedimientos de trabajo, las responsabilidades de cada área, los compromisos de calidad, las especificaciones técnicas que deben cubrir los productos o servicios, los métodos de verificación y prueba, así como los registros de atención y servicio que se brinda al cliente. (6)

La documentación es un reflejo de la calidad, por tanto, un producto no está terminado hasta que su documentación está completa. La documentación forma parte del historial del producto y de acuerdo con el criterio de las autoridades

sanitarias, un producto que no presenta documentación sólida es un producto falso, aun cumpliendo con las especificaciones analíticas.

Además, el propósito de los documentos es reducir el riesgo del error por información confusa, incompleta o no confiable, asimismo la existencia de documentos facilita que las actividades se realicen en forma reproducible, ya que se encuentran medios que aseguran que están vigentes y autorizados por el personal correspondiente, lo cual beneficia enormemente a la calidad del producto y reduce el número de no conformidades.

De acuerdo con distintas recomendaciones de estándares internacionales, generalmente el sistema de documentación se clasifica en 5 niveles:

- Nivel 1 (Él debe). Documentos legales.
- Nivel 2 (Él por qué). Documentos maestros.
- Nivel 2 (El Quién, Qué y Cuándo). Procedimientos.
- Nivel 4 (El Cómo). Instructivos.
- Nivel 5 (La evidencia). Registros.

De cada uno de estos documentos se evalúa y controla el sistema documental de calidad, y se conduce a un proceso de mejora continua; que evoluciona permanentemente desde adentro de la empresa hacia fuera, mejorando la calidad de sus productos o servicios.

Cada empresa podrá establecer sus niveles de documentación de acuerdo con su criterio. Es importante que todos los documentos que existan en la empresa se encuentren bien identificados, para esto el documento ideal para indicar los niveles documentales es el expediente maestro de planta, el manual de calidad o el plan maestro de documentación. (6)

### **3.6 Revisión Anual de Producto (RAP)**

La revisión anual de producto es un análisis histórico de calidad, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional e internacional, así como los lineamientos internos de la compañía.

Puede decirse que la revisión anual de producto es básicamente la forma de acumular conocimiento y experiencia de una manera coherente y consistente con relación al comportamiento de los procesos para estar en condiciones de modificar los factores de entrada que permiten generar mejoras en procesos y en productos progresivamente.

#### **3.6.1 Beneficios de la Revisión Anual de Producto**

Resolución de costos: Mediante la revisión anual de producto se generan procesos más eficientes, ya que se obtienen operaciones cada vez más controladas y consistentes mediante de la recopilación de la información que permite realizar un análisis de las tendencias de calidad trayendo como consecuencia la reducción del número de pérdidas, reprocesos, retrabajos, rechazos, repeticiones de análisis, desviaciones, controles de cambio, resultados fuera de especificaciones, control de fallas, quejas, devoluciones y/o reiros de producto, confinamientos y destrucciones, entre otros, aumentando y manteniendo la satisfacción de los clientes, la relación de costos por unidad de producto, y por consiguiente el aumento de ganancias para la compañía. (7)

Control total de Calidad: Se tiene una mayor confianza en la calidad del producto, ya que a través del análisis de muestras de producto terminado resulta en ocasiones imposible detectar cierto tipo de defectos en los productos. Desde el punto de vista de estadística y por naturaleza, sería imposible e impráctico analizar cada unidad del producto para verificar el cumplimiento de todas las especificaciones, así como no es usual, representar el control de calidad al final de un lote de producción sobre la base de una muestra al azar. La revisión anual

de producto permite alcanzar y mantener una continuidad de la operación/historia progresivamente.

### **3.6.2 Involucrados**

#### **3.6.2.1 Director General**

Es el encargado de establecer las políticas para definir las posiciones que adopta la empresa en materia de producción y control de calidad. Es un elemento humano clave, ya que, como la máxima autoridad, participa activamente y toma las decisiones esenciales de la empresa. (5)

#### **3.6.2.2 Funciones**

- Promover la cultura de calidad en la empresa
- Apoyar al responsable del área de calidad
- Participar activamente dentro del comité de calidad participando en la toma de decisiones y la implementación de acciones preventivas y correctivas.

#### **3.6.2.3 Comité de Calidad**

El comité de calidad está conformado por profesionales que cuentan con la suficiente experiencia para llevar a cabo de manera satisfactoria las actividades designadas. Dentro de este comité se encuentra el gerente y personal del área de control de calidad y producción y sus departamentos, los cuales deben de incluir como mínimo las áreas de Documentación, Registros Sanitarios, Aseguramiento de la Calidad, Control Físico Químico, Control Microbiológico, Validación y Asistencia Técnica. Considerando la experiencia y criterio de todos sus miembros, se designa un coordinador del comité, posición que, tomando en cuenta los objetivos de la revisión anual de producto, corresponde a la máxima autoridad del área de control de calidad.



### **3.6.2.4 Funciones**

El coordinador del Comité de Calidad tiene las siguientes funciones: organizar la recopilación de toda la información que conforma el reporte anual de cada producto, Asegurar que cada uno de los elementos Clave de la compañía conozca los principios básicos de la revisión anual de producto. Promueve que la elaboración de procedimientos normalizados de operación (PNO 's) cubra todas estas necesidades y que el personal involucrado esté familiarizado con estos.

En conjunto con otros departamentos involucrados, decidir cuáles son las medidas preventivas y correctivas que se aplican sobre la base de las observaciones detectadas durante la revisión anual de producto, así como dar seguimiento a la ejecución e implementación de estas. Manejar adecuadamente toda la información conformada en la revisión de producto. Debe asegurar que toda esta información llegue a la gerencia sin contratiempos. Mantener evidencia documental de todas las decisiones, y medidas tomadas, así como el personal involucrado en tales decisiones. Elaborar el reporte de revisión anual de producto, mantener resguardada y actualizada la información de la revisión anual de producto con la finalidad de proporcionar datos y tendencias en el momento que se requiera, trabajar en la colaboración con los responsables y especialistas de las áreas de: fabricación y acondicionamiento, maquilas, Control Fisicoquímico, Control Microbiológico, Asistencia técnica y/o desarrollo, Documentación, registros sanitarios, aseguramiento de la Calidad, almacenes.

Todos los departamentos antes mencionados deben proporcionar, revisar y verificar, la información contenida en el reporte final, así como proponer acciones de mejora deben dar seguimiento a las acciones preventivas y correctivas derivadas del análisis de tendencias durante la revisión anual de cada producto.

(7)

Dentro de las autoridades de la empresa no consideradas dentro del comité de calidad, pero a las cuales debe consultarse sobre alguna decisión o acción resultado del análisis de la información obtenida, están los responsables de las áreas de investigación clínica, planeación, venta, logística, finanzas, mercadotecnia, compras y relaciones públicas.

### **3.6.3 Información necesaria para la Revisión Anual de Producto**

La secuencia lógica para efectuar la revisión anual del producto consiste en realiza, en primer término, la demostración estadística de la habilidad de las herramientas de verificación en el rango de medición en que son usados, a continuación, efectuar la demostración de la habilidad del proceso y finalmente llevar a cabo el control estadístico en base continua.

La revisión anual de producto se enfoca tanto a la detección de problemas, así como a su corrección. Es mucho más deseable contar con un sistema que permita identificar los ajustes necesarios para eliminar la posibilidad de fabricar productos inaceptables.

Toda la información generada conforma un reporte especial denominado reporte de revisión de producto, el cual se elabora y revisa por producto y está constituido por datos generales, datos estadísticos, diagramas de control y el reporte anual de cada producto. (3)

### **3.6.4 Datos generales**

La forma más adecuada para el registro de información es mediante el uso de una base de datos. Puede considerarse que la base de datos es una caja de tarjetas donde se guarda información relacionada. Cada tarjeta tiene un formato especial en común para ingresar las características de cualquier parámetro que se esté catalogando. Se usan los datos que contiene la base de datos para clasificar por criterios específicos o por filtros, mediante formatos de acumulación de datos y/o programas de cómputo especializados. Es necesario emplear el sentido común al construir la base de datos. Hay que definir una meta lógica y

luego ser consistente en la forma en la que se ingresan los datos, es decir establecer quien, como, donde y cuando se registran todos los datos que conforman el reporte anual de cada producto.

Hay que considerar también el uso final de los datos para en base a ello, poder extraer la información que se necesita en forma eficaz. La utilidad de la base de datos se encuentra en la habilidad de proveer información específica en forma precisa y clara, todos los departamentos miembros del Comité de Calidad registran periódicamente por cada producto los parámetros que de acuerdo a su área le correspondan, la hoja de datos generales de cada producto puede dividirse en las diferentes presentaciones de este, por ejemplo, si se maneja un producto inyectable con el mismo principio activo pero en presentación de 1, 2, 5 ml o de 2mg, 5mg o 10mg de principio activo, puede existir una hoja para cada presentación o bien realizar el análisis de manera general, manteniendo solo la hoja para ese producto inyectable y capturando en ella toda la información de producto, independientemente de sus presentaciones. Cada registro debe de contener como mínimo:

- Nombre y/o logotipo de la empresa.
- Nombre del producto, código y presentación.
- Datos generales. Es necesario mantener un orden consecutivo de cada dato que se registra.
- Área de fabricación y acondicionamiento. Registra los productos fabricados y sus presentaciones, tamaño y número de lote, fecha de inicio y fin de la fabricación y acondicionamiento, equipo de fabricación y/o línea de acondicionamiento, rendimientos teóricos y rendimientos reales durante el año.
- Área de Maquilas. Registra los productos maquilados y sus presentaciones, compañía maquiladora, tamaño y número de lote, fecha de inicio y fin de la fabricación y acondicionamiento, equipo de fabricación y/o línea de

acondicionamiento, rendimientos teóricos y rendimientos reales durante el año.

- Área de Control físico químico. Registra información de los resultados químico-físicos de los lotes fabricados durante un año, es decir, incluye los resultados teóricos y reales de todos los parámetros incluidos en el reporte o certificado analítico.
- Área de Control microbiológico. Registra información de los resultados microbiológicos de los lotes fabricados durante el año, es decir incluye los resultados teóricos y reales de todos los parámetros incluidos en el reporte o certificado analítico. Área de Asistencia técnica y/o Desarrollo. Registra información referente a los estudios de estabilidad, proporciona a su vez información sobre la validación y estatus de métodos analíticos y el desarrollo de nuevos productos, (etapas de caracterización, reformulación, formulación y escalamiento).
- Área de Validación. Registra información de la validación y estatus de equipo y procesos que intervienen en cada producto.
- Área de Documentación. Registra datos provenientes del expediente de fabricación de cada lote tales como rendimiento teóricos y reales y fechas de liberación o rechazo de todos los productos fabricados durante el año.
- Control de Calidad. Registra las quejas (incluyendo reacciones adversas) devoluciones y/o retiros, fecha de recepción y causa de los mismos.
- Área de Registros Sanitarios. Informa sobre todos los nuevos registros generados en el año, así como actualización y bajas de los mismos.
- Área de Aseguramiento de Calidad. Registra los controles de cambio, desviaciones, investigación de resultados fuera de especificaciones y control de fallas para todos los productos durante el año. Incluye acciones correctivas, preventivas, y responsables.

- Área de Almacenes. Registra información de los productos en retención temporal, por devolución, para destrucción, para venta y próximos a factura el momento de cerrar el año.

Todos los departamentos antes mencionados deben incluir también en la base de datos un espacio para registrar una breve descripción de desviaciones, controles de cambio, investigaciones de resultados fuera de especificaciones y de control de fallas, así como un espacio de observaciones adicionales en el cual puedan registrar quejas, devoluciones y/o algún otro dato que se considere en el manejo de producto. Estos datos deben concordar con la información registrada por el área de Aseguramiento de Calidad.

### **3.6.5 Datos estadísticos**

La estadística es una herramienta poderosa en el control de la calidad ya que es parte integral del procedimiento e interpretación de la evidencia numérica para decidir y actuar.

Se recomienda que en cualquier programa de garantía de calidad se use la estadística para evaluar la calidad de los datos producidos durante el proceso, en el laboratorio, y la calidad de los métodos entre otros. Los valores erráticos o atípicos deben considerarse cuidadosamente como posibles síntomas de problemas analíticos o durante la elaboración del producto se recomienda el uso de diagramas de control apropiados para dar seguimiento a estos procesos.

Antes de realizar ningún cálculo estadístico sobre los datos es necesario ordenarlos y condensarlos de manera que las características principales del conjunto queden claras. Esto puede hacerse de modo cualitativo, agrupando los datos, formando tablas y diagramas de frecuencia o usando la estadística descriptiva como una de las herramientas estadísticas, hay algunas que por su importancia y facilidad en el momento de analizar información es necesario que estén presentes. Depende del criterio de cada empresa la inclusión de otras herramientas estadísticas más complejas, así como el uso de paquetes

computarizados que permitan y faciliten el manejo y análisis estadístico de los datos. Para la evolución de la información se considera que cada departamento miembro del comité de calidad determina los elementos mínimos estadísticos tales como la media, la moda, la desviación estándar, el coeficiente de variación y los límites mínimos y máximos alcanzados para cada uno de los parámetros incluidos en datos generales y que por su naturaleza permitan la aplicación de análisis estadístico.

### **3.6.6 Diagramas o Gráficos de Control**

Son la representación gráfica de los datos que muestran las tendencias y variaciones del proceso. Uno de los objetivos de la revisión anual de producto es alcanzar un control estadístico, el cual se logra solamente cuando se han corregido o eliminado las causas asignables de a variación significativa, permitiendo que se use un grupo de mediciones para predecir límites de variación y para asignar un nivel de confianza a fin de que las mediciones futuras estén dentro de estos límites.

Además de identificar los resultados que están fuera de control, el uso de un diagrama revela las tendencias y los ciclos, por lo cual se vuelve una herramienta para proporcionar el tiempo real de análisis de los datos y la información en la que se puedan basar las medidas preventivas y correctivas apropiadas. Es uno de los indicadores de calidad más representativos.

### **3.6.7 Documentación Técnica**

La documentación es parte fundamental durante la revisión anual de producto. Como apoyo a las políticas de la compañía, esta debe contar como mínimo con: Procedimientos Normalizados de Operación (PNO 's). Es necesario que existan PNO'S Específicos que transfieran los principios establecidos para obtener la información que constituye el reporte anual de cada producto en instrucciones concretas, entendibles y fáciles de ejecutar.

- Procedimientos para el reporte de desviaciones, controles de cambio, control de fallas y resultados fuera de especificación.
- Procedimientos para el manejo de quejas, devoluciones y retiro de productos.
- Procedimientos para reportar estudios de estabilidad.
- Procedimientos para reportar resultados analíticos de las áreas de control Físico químico, Microbiológico, Asistencia Técnica y desarrollo.
- Procedimientos para la elaboración del reporte anual para cada producto.

Existe la posibilidad de generar PNO 'S nuevos que sea necesario implementar como parte del análisis de información obtenido durante la revisión anual de producto. Todos los PNO'S deben actualizarse cada vez que se presentan cambios significativos en condiciones internas o externas de la compañía y en su elaboración, revisión, autorización y actualización deben estar involucrados el personal miembro del Comité de Calidad y el director general. La capacidad en todos estos PNO 'S debe ser constante, y la coordinación de esta la lleva a cabo el comité de calidad.

Cada uno de los siguientes documentos complementan y facilitan la información para el reporte anual de producto, además de la importancia de la existencia de los mismos: Expediente legal del producto, expediente maestro del Producto, expedientes de fabricación para cada lote, hojas de verificación aplicadas durante el proceso de fabricación y acondicionamiento, muestreos por tablas estadísticas (si se realizan), estudios de estabilidad acelerada y de anaquel, reportes de auditorías Internas, externas u otros reportes técnicos, reportes de transferencia de tecnología (cuando aplique), reportes de desarrollo de producto, libros de control de estupefacientes, psicotrópicos y/o antibióticos (cuando aplique), registros de validación de Procesos, métodos analíticos y sistemas computarizados, registros de calificación de equipos, reportes de control y erradicación de fauna nociva, documentos oficiales tanto nacionales como internacionales (normas, libros, farmacopeas, etc., Información proporcionada

por casa matriz, por otras filiales de la compañía, por el maquilador o por la empresa que fabrica el producto si este es de importación (cuando aplique), otra fuente de información de carácter no oficial (artículos, reportajes, etc.) (7)(9)

### **3.7 Reporte de Revisión Anual de Producto**

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

#### **3.7.1 Conformación del Reporte Anual de Producto**

Debe existir un reporte para cada producto. El reporte involucra todas las áreas relacionadas en la fabricación de un producto, tanto personal técnico y administrativo que participan dentro del Comité de Calidad y que en conjunto proporcionan cada uno, información concerniente a su área para así configurar el reporte total. Se recopila la información de productos de todo el año y se ordena de acuerdo con formatos específicos para este tipo de reportes. Para este tipo de reportes. Para mayor facilidad en el análisis de tendencias y toma de decisiones, la revisión puede dividirse a su vez en:

- Productos nuevos.
- Productos tradicionales.
- Productos de mayor o menor venta.
- Productos próximos para discontinuar.

Se recomienda dividir el reporte por presentación de cada producto ya que esto permite identificar de manera específica errores o defectos en el producto propios de cada presentación. Cada reporte de revisión anual de producto debe contener: registros de datos generales para cada producto proporcionados por los departamentos miembros del Comité de Calidad, registros de datos estadísticos para cada producto proporcionados por los departamentos miembros del Comité



de Calidad, diagramas o Gráficos de control, reporte anual de producto. En un formato específico se incluye: producto: nombre, código y presentación del producto, potencia (si aplica), año de revisión, números de lotes revisados: se deben de incluir todos los lotes que se fabrican para ese producto y para esa presentación durante un año.

El reporte anual de producto contiene varias secciones y cada una de ellas corresponde a un área miembro del Comité de Calidad. Cada departamento involucrado registra la información que le corresponde en el formato, en base a los datos obtenidos en los registros generales y estadísticos, firma el reporte y lo circula a los otros departamentos.

El reporte se divide en: Información proporcionada por el área de producción, acondicionamiento y Maquilas, registro total de lotes producidos, En caso de que el producto sea maquilado, el departamento de maquilas proporciona el número total de lotes maquilados, número de lote de productos con retrabajos, número de lote de productos reacondicionados, número de lote de productos reprocesados, acciones preventivas y correctivas, fechas compromiso para realizar dichas acciones, responsables de su ejecución y seguimiento, información proporcionada por el área de Control Físico Químico, registro total de lotes analizados (como producto a granel, intermedio y producto terminado), número de lote de productos con resultados fuera de especificaciones, número de lote de productos con desviaciones. En caso de que se hayan presentado, describir, acciones preventivas y correctivas, fechas compromiso para realizar tales acciones, responsables de su ejecución y seguimiento, información proporcionada por el área de control Microbiológico, aplican los mismos puntos marcados para el área de Control Fisicoquímico, Información proporcionada por el área de Asistencia técnica y Desarrollo, número total de productos con estudios de estabilidad, número de lote de productos con desviaciones o resultados fuera de especificaciones durante los estudios de estabilidad, resultado de los estudios

de estabilidad acelerada o de anaquel (lotes), estatus de validación de métodos, estatus de la revisión de muestras de retención (número de lotes revisados), en caso de que se hayan presentado desviaciones, acciones preventivas y correctivas, fecha compromiso para realizar tales acciones, responsables de su ejecución y seguimiento, número de productos desarrollados y en qué etapa se encuentran. Información Proporcionada por el área de Validación, estatus de validación de procesos, estatus de validación de equipos, comentarios Generales, información proporcionada por el área de documentación, número de lotes producidos, número de lotes liberados, número de lotes rechazados, número de lotes sin dictámenes.

En caso de encontrar alguna desviación, describir, acciones preventivas y correctivas, fechas compromiso para realizar tales acciones, responsables de su ejecución y seguimiento, información proporcionada por el Comité de Calidad, número de quejas recibidas, descripción de la queja, causa de las quejas, si se presentaron reacciones adversas, dar breve descripción de estas, acciones preventivas y correctivas, fechas compromiso para realizar tales acciones, responsables de su ejecución y seguimiento, número de devoluciones recibidas (lotes), número de retiros realizados (lotes), causa de la devolución o retiro, acciones preventivas y correctivas, fechas compromiso para realizar tales acciones, responsables de su ejecución y seguimiento.

Información proporcionada por el área de Registros Sanitarios, número de registros nuevos, número de registros modificados, número de registros discontinuados. Información proporcionada por el área de Aseguramiento de la Calidad, número de lotes de productos con desviación, número de lotes de productos con resultados fuera de especificación, número de lotes de productos con fallas.

En caso de que se hayan presentado describir, la desviación, el resultado fuera de especificación o falta, acciones preventivas y correctivas, fechas compromiso

para realizar tales acciones, responsables de su ejecución y seguimiento, número de controles de cambio, descripción del cambio. Actividades Involucradas en el cambio, fechas compromiso para realizar dichas actividades. Responsables de su ejecución y seguimiento. Número de muestreos, número de revisiones al 110 por ciento, información proporcionada por el área de Almacene, numero de productos vendidos. Número de productos devueltos. Número de productos retirados. Toda la información se remite al coordinador del Comité de Calidad para su análisis. (7)

### **3.7.2 Análisis del Reporte de Revisión Anual de Producto.**

La búsqueda interminable de mejoras de calidad requiere la identificación de los principales factores que impactan la variabilidad del proceso, la medida de su control individual y la acción sobre los resultados para mejorar el proceso. Dicha información está contenida en el reporte de revisión anual. (9)

## **3.8 Procedimientos Estándar Operación (PEO)**

Los procedimientos son documentos que proporcionan las instrucciones necesarias para la correcta ejecución de las actividades administrativas o técnicas. En general se puede decir que un procedimiento establece cómo debe hacerse en el sentido amplio: qué se debe hacer, cuándo, cómo y dónde se hará, y quién debe hacerlo.

Las Normas ISO 9000 definen un procedimiento como "Forma especificada para llevar a cabo una actividad o un proceso". En otras palabras, es la descripción precisa, concisa y clara del material, equipo, condiciones, actividades y requerimientos para obtener un producto o un servicio de una calidad definida.

En un laboratorio farmacéutico, los PEO son series de instrucciones que describen cómo ejecutar una tarea determinada y tienen un formato estándar definido por la institución. Es necesario que estén siempre disponibles para el personal de las áreas donde se ejecutan esos procedimientos y son vitales para llevar a cabo la implementación del sistema de gestión de la calidad.

Las personas encargadas de redactar los Reos deben seleccionarse entre el personal de la empresa pues nadie conoce mejor una actividad que quien la realiza y también deben estar familiarizadas con la estructura para la redacción. El personal de la empresa, a diferencia de otra persona extraña al servicio, 39 conoce tanto los requisitos y problemas que tiene cada tarea como las medidas que se pueden adoptar para aumentar la eficiencia y prevenir errores.

**CAPITULO IV**  
**DISEÑO METODOLOGICO**

## 4.0 Diseño Metodológico

### 4.1 Tipo de Estudio

**4.1.1 Bibliográfico:** Esta investigación se realizó a partir de la revisión de los requisitos de las normativas internacionales y nacionales para el cumplimiento de las buenas prácticas de manufacturas y se efectuó una revisión e investigaciones previas y documentos normativas internacionales relacionadas a la RAP para poder tener información necesaria para la elaboración del procedimiento de la RAP.

**4.1.2 Retrospectivo:** Este trabajo de investigación se elabora basándose en una investigación realizada a nivel internacional.

**4.1.3 Prospectivo:** Los resultados de este trabajo de investigación, podrá estar a disposición para ser utilizados para futuras investigación en la industria farmacéutica o a nivel docente.

**4.1.4 Descriptivo:** Esta investigación se realizó, recolectando datos de proceso de fabricación en un laboratorio farmacéutico de el salvador, para poder utilizarlos en el llenado de formatos y registros.

### 4.2 Investigación Bibliográfica

- Biblioteca Dr. Benjamín Orozco, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador.
  
- Biblioteca Central, Universidad de El Salvador.

- Se llevó a cabo la búsqueda y revisión de información de los requisitos mínimos que exige la normativa Mexicana NOM-059- SSA-2015 indicado en el numeral 5.9.
- Se realizó una búsqueda virtual sobre trabajos relacionados a la revision anual de productos de otros países.

### **4.3 Ámbito de Aplicación**

Ámbito de estudio: el objetivo de este estudio es informar a los lectores sobre los requisitos que necesarios para la elaboración de un reporte de RAP, así como el procedimiento necesario para poder llevar a cabo la RAP dentro de una empresa farmacéutica salvadoreña, y así poder cumplir con requisitos de buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

Esta investigación fue elaborada a partir de la información que se obtuvo de un laboratorio nacional que fabrica formas farmacéuticas parenterales de El salvador, que por confidencialidad no se dirá el Nombre.

### **4.4 Parte Experimental**

#### **4.4.1 Recopilación de los requisitos para la elaboración de un reporte de RAP según NOM-059-SSA-2015**

Para el trabajo de investigación fue necesario la compra de la Norma Mexicana NOM-059- SSA-2015: Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, luego de eso se procede a la revisión de esta norma verificación de los aparatados donde habla sobre la RAP el cual es el punto 5.9 y el apéndice 21.2 Apéndice normativo. Revision anual de producto, una vez conociendo los parámetros que nos indica lo normas, se elaboraron los objetivos de la investigación, se consultaron más bibliografías sobre la elaboración de procedimientos, luego que ya teníamos las bases documentales, se elabora el procedimiento de la RAP,

posterior a eso se recopila la información necesaria durante un año, en el periodo de 1 año, desde el mes de enero de 2022 hasta dic 2022, sobre un producto “X” que se elabora en un laboratorio farmacéutico nacional que por temas de confidencialidad no se dirá el nombre, con esta información se empezó a llenar los formatos propuestos del reporte de la RAP, según el procedimiento elaborado.

#### 4.4.2 Diseño de un PEO’S para el desarrollo de la RAP

Se definió la estructura que se dará al procedimiento estándar de operación, con el objeto de facilitar su lectura y comprensión, motivar al personal a que los utilicen y mejorar el desarrollo del entrenamiento

- Portada; el procedimiento deberá tener un encabezado de página donde con la siguiente información: logo de laboratorio farmacéutico, área encargada, nombre de procedimiento, código de procedimiento, revision, fecha efectiva y números de páginas según la tabla N°1

Tabla N° 1: Portada de un Procedimiento Normalizado de operación.  
Fuente: Elaboración propia.

Logo del laboratorio	AREA:	PAG: DE
	PROCEDIMIENTO:	
	CODIGO:                      REVISION:                      FECHA EFECTIVA:	

- Objetivo; se debe redactar un objetivo de forma correcta y clara, que indique cual es la finalidad del procedimiento.
- Alcance, se debe colocar alcance de proceso; en donde se indica brevemente a que proceso aplica el procedimiento.
- Definiciones; en este sector se coloca las definiciones que incluye el procedimiento



- Siglas y abreviaturas; se coloca aquellas abreviaturas siglas y abreviaturas que se haga referencia en el procedimiento.
- Procedimiento; este sector debe indicar la actividad general que/quien) y el responsable de realizarla, en la segunda columna se describirá el detalle de las actividades, detallando de forma clara el cómo/cuando/donde y porque de la actividad
- Referencia, concordancia con normas nacionales e internacionales y bibliografía, este sector consta de 3 partes:
  - Referencia, documentos internos emitidos por el laboratorio vigentes relacionas.
  - Documentos de tipo normativo nacional e internacional, aquí se debe colocar los documentos que se consultaron para la elaboración del procedimiento, incluir normas oficiales e internacionales consultadas.
  - Bibliografía, aquí se describe los documentos (libros oficiales y no oficiales, sitios de internet) para la elaboración del procedimiento.
- Histórico de cambios; en esta área se incluyó un cuadro el cual indicara la fecha de cambio, versión anterior, histórico de cambio (breve resumen del cambio) y la persona solicitante del cambio en el procedimiento, con esta información se puede conocer los cambios que ha sufrido:

Tabla N°2: Histórico de cambios en un procedimiento normalizado de operación.

Fuente: Elaboración propia

Fecha del cambio	Versión anterior	Histórico de cambio	Solicitante de cambio
XX-MM-AA	XX	Resumen del cambio realizado	Nombre de la persona que solicita el cambio.

- Anexos; información de consulta en el procedimiento, los cuales están referenciados en la tabla explicativa (descripción detallada de las actividades involucradas en el procedimiento) de apoyo para su entendimiento.
- Formatos; diseño estándar para la redacción de algún tipo de documento relacionado al procedimiento, puede contener espacios en blanco donde se anotan los datos de las actividades efectuadas en el momento. el formato con datos es un registro

#### **4.4.3 Elaboración de un formato de reporte de RAP, para la forma farmacéutica estéril parenteral.**

Para la propuesta de un reporte de RAP se revisó el apéndice 21.2 de la norma Mexicana NOM-059-SSA-2015 ver anexo 5. en donde se detalla un ejemplo mas no nos limita de un reporte RAP. en cual contiene las siguientes partes que se muestra a continuación:

## Cuadro N°1 Elementos de un reporte de la RAP

Fuente: Elaboración Propia.

Parte de la RAP	Contenido
Portada	Debe contener por lo mínimo; nombre de producto, número de registro, denominación común internacional o nombre comercial, concentración, periodo de revisión, total de lotes revisados, lotes aprobados, lotes con desviación, lotes rechazados.
Revisión de documentación	Debe contener por lo menos, fórmula cuali- cuantitativa de producto vigente, historial de modificaciones revisión de especificaciones del producto, modificaciones y métodos analíticos del producto, revisión del historial de fármacos/biofarmacos/aditivos/material de envase primario; detallar el historial de insumos involucrados en la fabricación de los lotes RAP, incluyendo cambios de fabricante, cambios de especificaciones y métodos analíticos referencias cruzadas, reportes y programas.
Revisión del sistema de gestión de calidad	Desviaciones y/o producto no conforme; deben incluir referencias cruzadas, reportes e investigaciones de fallas y CAPA asociados, resultados analíticos fuera de especificación/ fuera de tendencia.
Revisión de datos de proceso	Debe contener por lo menos, los datos críticos de proceso, revisión de los controles en proceso, incluir modificaciones.
Mantenimiento de estado validado	Incluir la validación de proceso, revisión de estatus de la validación de proceso, incluir revalidaciones. validación de métodos analíticos, revisión del estatus de la validación de métodos analíticos, incluir revalidaciones. Sistemas críticos: descripción y revisión del estado validado.
Revisión de muestras de retención	Observaciones adversas sobre una muestra representativa basada en una inspección visual.
Revisión de estabilidad	Reporte del cumplimiento de consistente de las especificaciones a lo largo del periodo de caducidad, refiérase a la revisión de estabilidad para el análisis de tendencia.
Actividades subcontratadas analítico y proceso de fabricación.	Se debe de incluir información referente a si se contrata análisis de calidad a terceros o procesos de fabricación a terceros.
Modificaciones a las condiciones de registro	Incluir modificaciones técnicas y administrativas del periodo con sus referencias cruzadas al número de solicitud (total sometido, aprobado, rechazado y en evaluación.)

Continuación de Cuadro N°1 Elementos de un reporte de la RAP

Fuente: Elaboración Propia.

<b>Parte de la RAP</b>	<b>Contenido</b>
Compromiso post-mercadeo adquiridos con las entidades regulatorias.	Incluir farmacovigilancia, estudios fase IV, planes de manejo de riesgo, planes de estabilidad adicionales.
Notificaciones de sospecho de reacciones adversas.	Incluir las relaciones con la calidad/y proceso de fabricación del producto.
Acciones derivadas de la revision del RAP anterior	Contener información de las acciones tomadas del rap anterior
Conclusión del RAP	Debe incluir las conclusiones del rap en revision
Acciones derivadas de las conclusiones del RAP	Debe Acciones derivadas de las conclusiones del rap.
Resumen de la revision Anual del Producto.	-

**CAPITULO V**  
**RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS**

## **5.0 Resultados y discusión**

A continuación, se presentan los resultados obtenidos mediante la investigación realizada, primero el objetivo y luego como se desarrolló.

### **5.1 Recopilar información para la elaboración de un reporte RAP según la NOM-059- SSA-2015**

A continuación, se presentan los resultados obtenidos mediante la investigación bibliográfica que se realizó. En los siguientes cuadros se encuentran de una forma sencilla detallado los puntos de la NOM 059-SS1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos donde habla acerca de la elaboración del procedimiento estándar de operación de la RAP. (Ver anexo N°1)

El reporte de RAP debe ser de datos recolectados en el periodo de 1 año, En la RAP se determina la necesidad de llevar a cabo cambios en el proceso de fabricación, en los controles en proceso y en las especificaciones. Éstos incluyen la identificación de mejoras al producto y al proceso de fabricación, basados en el análisis de tendencias y valoración de riesgos.

Otro aspecto importante que nos menciona es que no se permite la agrupación de productos independientemente de que durante su producción se empleen procesos y equipos similares, además Se debe contar con el reporte de RAP para los medicamentos que son de importación, la cual debe incluir la información generada por el fabricante y ser complementada con la información generada por los procesos realizados en territorio nacional. En la Rap debe existir el listado de países donde se comercializo los lotes liberados.


Un reporte de RAP, debe incluir una portada, en donde se detalla el nombre de producto, forma farmacéutica, presentación, resumen de lotes fabricados , listado de los lotes fabricado, en el cuerpo de la RAP debe existir la formula maestra vigente, formula de empaque vigente, especificaciones vigentes, listado de

materiales ocupados en las fabricación de los lotes, listado de materias primas utilizadas, datos de producción, como sus controles en proceso, además los datos analíticos, estudios de estabilidad, revisión anual de muestras de retención, registros sanitarios y sus modificaciones, todo lo referente a acceso al mercado como farmacovigilancia. Ver anexo 4


## **5.2 Diseño de un PEO'S para el desarrollo de la RAP**


Se elabora el Procedimientos Estándar de Operación que conforman el reporte de la RAP, basándose en la Norma Mexicana NOM-059SSA-2015. Se ha diseñado siguiendo el modelo que se presenta en apéndice 21.2 de la NOM 059-SS1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.


Este Procedimientos Estándar de Operación y sus respectivos Formatos y Registros se presentan de forma clara en las siguientes páginas.


	AREA: GERENCIA DE GARANTIA DE CALIDAD	PAG: 1 DE 2
	PROCEDIMIENTO: REVISION ANUAL DE PRODUCTO	
	CODIGO: P.SGC-DG-001 REVISION: 01 FECHA EFECTIVA: 05/2023	
–	<b>OBJETIVO</b>	
	Este procedimiento proporciona instrucciones para el desarrollo de todas las revisiones anuales de productos para todos los productos farmacéuticos. En este procedimiento se incluyen instrucciones para el contenido, la organización, el tiempo, la revisión, los elementos de acción y la aprobación de los reportes de revision anual de producto	
–	<b>ALCANCE</b>	
	Este procedimiento se aplica a todos los productos fabricados, empaquetados o probados durante cualquier período anual	
–	<b>DEFINICIONES, SIGLAS Y ABREVIATURAS</b>	
✓	<b>Definiciones</b>	
	a. Buenas prácticas de fabricación, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso.	
	b. Calidad, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.	
	c. Reporte de revisión anual de producto, documento en el que se recopila toda la información acerca de un producto durante el periodo de revisión, con el fin de realizar un seguimiento de los estándares de calidad y determinar la necesidad de realizar cambios, el cual debe contener un resumen y datos de soporte.	
	d. Resultados atípicos, son valores distintos y numéricamente distantes del resto de los datos obtenidos o usualmente esperados, no cumplen ciertos requisitos de heterogeneidad, encontrándose estos dentro de especificación.	
	e. Revisión Anual de Producto (RAP), análisis histórico de la calidad de un producto realizado en una periodicidad anual, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito farmacéutico, con el fin de realizar un seguimiento de los estándares de calidad y determinar la necesidad de realizar cambios (acciones correctivas/preventivas) en el proceso, las especificaciones, procedimientos u otros documentos relacionados con el producto.	
✓	<b>Siglas y Abreviaturas</b>	





	AREA: GERENCIA DE GARANTIA DE CALIDAD	PAG: 1 DE 2
	PROCEDIMIENTO: REVISION ANUAL DE PRODUCTO	
	CODIGO: P.SGC-DG-001 REVISION: 01 FECHA EFECTIVA: 05/2023	
CAPA	Acciones correctivas, acciones preventivas (por sus siglas en inglés, Corrective Action and Preventive Action)	
MF	Fórmula maestra	
GXP	Abreviatura general utilizada para las pautas y regulaciones de calidad de "buenas prácticas"	
N/A	No aplica	
PEO	Procedimiento Estándar de Operación	
RAP	Revisión anual de producto	
RFE	Fuera de especificación	
SGC	Sistema de Gestión de Calidad	
<b>PROCEDIMIENTO:</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. En la RAP se determina la necesidad de llevar a cabo cambios en el proceso de fabricación, en los controles en proceso y en las especificaciones. Éstos incluyen la identificación de mejoras al producto y al proceso de fabricación, basados en el análisis de tendencias y valoración de riesgos.</li> <li>1.2. La periodicidad de revisión de la calidad de cada producto debe ser anual. La emisión de cada RAP debe incluir datos del producto fabricado del año anterior a la fecha de emisión.</li> <li>1.3. Calidad es responsable de asegurar la implementación del sistema de RAP y designar a la persona responsable de su ejecución.</li> <li>1.4. Se debe mantener agrupados en el mismo periodo, productos de la misma fórmula con diferentes presentaciones o volúmenes de llenado. No debe ser permitido la agrupación de productos independientemente de que durante su producción se empleen procesos y equipos similares.</li> <li>1.5. Debe darse seguimiento a los compromisos resultantes de la RAP y asegurar su cierre de acuerdo, generando un plan CAPA.</li> <li>1.6. Para los medicamentos que son de importación, el RAP debe incluir la información generada por el fabricante y ser complementada con la información generada por los procesos realizados localmente.</li> <li>1.7. El reporte RAP se debe generar a partir de toda la información que se utilice en la fabricación y por parte de todos los procesos involucrados en la fabricación de un producto</li> <li>1.8. El encargado del RAP debe utilizar el formato F02 de este procedimiento para recopilar la información requerida para emitir el reporte de la RAP.</li> </ol>		


	AREA: GERENCIA DE GARANTIA DE CALIDAD	PAG: 1 DE 2
	PROCEDIMIENTO: REVISION ANUAL DE PRODUCTO	
	CODIGO: P.SGC-DG-001 REVISION: 01 FECHA EFECTIVA: 05/2023	
<p>1.9. Todos los involucrados deben abonar toda la información y realizar el análisis de tendencia de los resultados registrados cuando aplique en el periodo de revisión y el(los) código(s) de producto(s) en la carpeta RAP correspondiente. La información debe ser clara, completa y confiable.</p> <p>1.10. Los datos requeridos en cada sección que contiene el reporte de la RAP se enlistan a continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– CARATURA. Contendrá datos generales del producto. <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Nombre de producto.</li> <li>b. Envase primario.</li> <li>c. Número de granel.</li> <li>d. Productos terminados (Código de producto / Nombre del producto).</li> <li>e. Periodo de Revisión: Ejemplo: Desde (MMM/AAAA) hasta (MMM/AAAA).</li> <li>f. Resumen de Lotes Revisados: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Lotes fabricados en el año/Cantidad y %.</li> <li>ii. Lotes aprobados sin No Conformidad/Cantidad y %.</li> <li>iii. Lotes aprobados con No Conformidad/Cantidad y %.</li> <li>iv. Lotes rechazados/Cantidad y %.</li> <li>v. Lotes de Exportación/País/Cantidad y %.</li> </ul> </li> <li>g. Detalle de Lotes revisados (Lote/ P.O. (Packaging Order / Dictamen/Cantidad/Fecha de Liberación).</li> <li>h. Lotes de exportación/Pais (Lote/ P.O. (Packaging Order / Dictamen/Cantidad/Fecha de Liberación).</li> <li>i. Elaboró (Coordinador de la RAP/Firma/Fecha).</li> </ul> </li> </ul> <p>1.11. FORMULA MAESTRA GRANEL (PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES). Se debe colocar la formula cuali-cuantitativa de acuerdo con el registro sanitario vigente en el tiempo de periodo de revisión, desglosando Farmaco(s) y Aditivo(s).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Código.</li> <li>b. Insumo.</li> <li>c. Cantidad en la formula.</li> <li>d. Unidad de medida.</li> <li>e. Tipo de Insumo.</li> <li>f. Técnica de análisis.</li> <li>g. % en Formula.</li> </ul> <p>1.12. FORMULA VIGENTE (MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE).</p> <p>El responsable de proporcionar esta información y emitir el análisis de resultados (cuando aplique) y la conclusión debe ser el área de Cumplimiento Normativo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Código de producto.</li> <li>b. Nombre del Insumo.</li> <li>c. Tamaño de Lote.</li> </ul>		


	AREA: GERENCIA DE GARANTIA DE CALIDAD	PAG: 1 DE 2
	PROCEDIMIENTO: REVISION ANUAL DE PRODUCTO	
	CODIGO: P.SGC-DG-001 REVISION: 01 FECHA EFECTIVA: 05/2023	
<p>d. Cantidad.</p> <p>e. Unidad de medida.</p> <p>f. Formula de envase y empaque.</p> <p>1.13. ESPECIFICACION DE GRANEL. Se realiza la revisión de las especificaciones durante el periodo de revisión, se debe verificar si existió alguna modificación en la versión de la especificación con impacto en la calidad del producto.</p> <p>j. Código de producto.</p> <p>k. Código de documento (especificación).</p> <p>l. Fecha de emisión.</p> <p>m. Versión.</p> <p>n. Vigencia.</p> <p>Revisión de especificación.</p> <p>1.14. METODO ANALITICO DE GRANEL.</p> <p>a. Código del producto</p> <p>b. Código de documento (métodos analíticos).</p> <p>c. Fecha de emisión.</p> <p>d. Versión.</p> <p>e. Revisión de método analítico.</p> <p>f. Observaciones.</p> <p>1.15. PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES.</p> <p>Se debe verificar si el fármaco, biofármaco, aditivos y material de empaque cumplieron con la especificación, si no presentaron no conformidades, cuentas entradas existieron y su dictaminación como aprobados para el acondicionamiento del producto terminado.</p> <p>a. Lote de producto.</p> <p>b. Código de insumo.</p> <p>c. Lote del insumo.</p> <p>d. Cantidad (kg).</p> <p>e. Nombre del Insumo.</p> <p>f. Fabricante.</p> <p>g. Proveedor.</p> <p>1.16. MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE.</p> <p>a. Lote de producto.</p> <p>b. Lote insumo.</p> <p>c. Código de insumo.</p> <p>d. Lote de proveedor.</p>		

	AREA: GERENCIA DE GARANTIA DE CALIDAD	PAG: 1
	PROCEDIMIENTO: REVISION ANUAL DE PRODUCTO	DE 10
	CODIGO: P.SGC-DG-001 REVISION: 01 FECHA EFECTIVA: 05/2023	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>e. Cantidad.</li> <li>f. Nombre de insumo.</li> <li>g. Proveedor.</li> </ul>	
1.17.	<p style="text-align: center;"><b>DATOS DE PRODUCCIÓN.</b></p> <p>Se realiza análisis de resultados obtenidos en el proceso de fabricación del producto terminado, rendimientos, controles en proceso y se realiza tendencias de los resultados.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Nombre de producto.</li> <li>b. Envase primario.</li> <li>c. Granel.</li> <li>d. Lotes fabricados.</li> <li>e. Equipo de fabricación.</li> <li>f. Litros/Kg fabricados.</li> <li>g. Unidades llenadas/envasadas.</li> <li>h. % Rendimiento promedio empacado por Lote (Total de Unidades llenadas/Total de Unidades empacadas).</li> <li>i. % de Rechazo promedio por Lote (Total de Unidades llenadas/Total de Unidades descartadas).</li> <li>j. %Rendimiento de envasado / Flujo de Unidades por etapa.</li> <li>k. Gráficos de pruebas de proceso y tendencias.</li> </ul>	
1.18.	<p style="text-align: center;"><b>DATOS DE ANÁLISIS.</b></p> <p>Se deben analizar los resultados fisicoquímicos obtenidos para realizar un estadístico del comportamiento del producto, si cumplieron con los límites de especificación establecidos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Nombre de producto.</li> <li>b. Envase primario.</li> <li>c. Determinación analítica.</li> <li>d. Lote de producto.</li> <li>e. Especificación.</li> <li>f. Resultado microbiológico.</li> <li>g. Resultado Fisicoquímico.</li> <li>h. % Contenido.</li> <li>i. Dictamen, Gráficos de resultados obtenidos y tendencia.</li> </ul>	
1.19.	<p style="text-align: center;"><b>RESULTADOS ANALITICOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN Y DE TENDENCIA (OOS Y OOT).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Correlativo de evento OOS/OOT.</li> <li>b. No Conformidad asociada.</li> <li>c. Descripción de evento.</li> <li>d. Número de Lotes involucrados, Causa Raíz o más probable, estatus, y observaciones.</li> </ul>	


	AREA: GERENCIA DE GARANTIA DE CALIDAD	PAG: 2
	PROCEDIMIENTO: REVISION ANUAL DE PRODUCTO	DE 10
	CODIGO: P.SGC-DG-001 REVISION: 01 FECHA EFECTIVA: 05/2023	
1.20.	<p>ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.</p> <p>El propósito de esta sección es enlistar los lotes que fueron sometidos a estudio de estabilidad, así como los resultados obtenidos, con el fin de realizar un análisis de las tendencias. Se debe realizar un análisis de los resultados obtenidos y destacar las tendencias observadas, de ser necesario se debe determinar las acciones correspondientes.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Periodo de vida útil.</li> <li>b. Lote de producto.</li> <li>c. Fecha de Fabricación.</li> <li>d. Fecha de inicio de estudio de estabilidad.</li> <li>e. Periodo de estudio (meses).</li> <li>f. Condición de temperatura/%HR.</li> <li>g. Determinación.</li> <li>h. Especificación.</li> <li>i. Valor mínimo.</li> <li>j. Valor máximo.</li> <li>k. % Min.</li> <li>l. % Máx.</li> <li>m. Resultado.</li> <li>n. Gráficos de tendencias de resultados de las pruebas realizadas (ensayo, pH, degradación, etc.)</li> </ol>	
1.21.	<p>DEVOLUCIONES.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>o. Nombre de producto.</li> <li>p. Número de Devolución.</li> <li>q. Numero de Lote.</li> <li>r. Cantidad devuelto (piezas).</li> <li>s. Cliente.</li> <li>t. Fecha de devolución.</li> <li>u. Motivo de la devolución.</li> <li>v. Dictamen de la devolución.</li> <li>w. Disposición final de la devolución.</li> </ol>	
1.22.	<p>CONTROLES DE CAMBIO.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Código de control de cambios.</li> <li>b. Fecha de emisión.</li> <li>c. Cantidad devuelto (piezas).</li> <li>d. Cliente.</li> <li>e. Fecha de devolución.</li> <li>f. Motivo de la devolución.</li> <li>g. Dictamen de la devolución.</li> <li>h. Disposición final de la devolución</li> </ol>	


	AREA: GERENCIA DE GARANTIA DE CALIDAD	PAG: 3 DE 10
	PROCEDIMIENTO: REVISION ANUAL DE PRODUCTO	
	CODIGO: P.SGC-DG-001 REVISION: 01 FECHA EFECTIVA: 05/2023	
1.23.	<p>CONTROLES DE CAMBIO.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Código de control de cambios.</li> <li>b. Fecha de emisión.</li> <li>c. Descripción del cambio/Justificación.</li> <li>d. Impacto del cambio (Proceso, documental, etc.).</li> <li>e. Seguimiento.</li> <li>f. Estatus (abierto, cerrado o en proceso).</li> <li>g. Fecha de cierre.</li> </ul>	
1.24.	<p>NO CONFORMIDADES.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Código de No Conformidad.</li> <li>b. Fecha emisión.</li> <li>c. Estatus (cerrado/ abierto).</li> <li>d. Descripción.</li> <li>e. Causa raíz.</li> <li>f. Lote involucrado.</li> <li>g. Fecha de cierre.</li> </ul>	
1.25.	<p>PLANES CAPA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Código CAPA.</li> <li>b. Fecha de emisión.</li> <li>c. Descripción.</li> <li>d. Estatus (cerrado/ abierto).</li> <li>e. Fecha de compromiso.</li> <li>f. Fecha de cierre.</li> </ul>	
1.26.	<p>REVISIÓN DE MUESTRAS DE RETENCIÓN. En esta sección se realiza revisión de muestras de retención del producto verificando si se encuentran en buen estado.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Lote.</li> <li>b. Especificación.</li> <li>c. Dictamen/Resultado (cumple/no cumple).</li> <li>d. Fecha de vencimiento.</li> <li>e. Observaciones.</li> </ul>	
1.27.	<p>MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO.</p> <p>Se verifica el cumplimiento de los criterios de aceptación establecidos en los protocolos correspondientes de cada método analítico, proceso y sistemas críticos; así como si los equipos, sistemas críticos y áreas involucrados en el proceso cuanta con calificación vigente.</p>	

	AREA: GERENCIA DE GARANTIA DE CALIDAD	PAG: 4 DE 10
	PROCEDIMIENTO: REVISION ANUAL DE PRODUCTO	
	CODIGO: P.SGC-DG-001 REVISION: 01 FECHA EFECTIVA: 05/2023	
1.28.	VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Número de protocolo/Número de reporte.</li> <li>b. Nombre del protocolo/reporte.</li> <li>c. Fecha de aprobación de Validación.</li> <li>d. Estatus (Vigente/En proceso/No vigente).</li> </ul>	
1.29.	VALIDACIÓN DE PROCESO	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Número de protocolo/Número de reporte.</li> <li>b. Nombre del protocolo/reporte.</li> <li>c. Fecha de aprobación.</li> <li>d. Estatus (Vigente/En proceso/No vigente).</li> </ul>	
1.30.	CALIFICACIÓN DE EQUIPOS/AREAS	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Número de protocolo/Número de reporte.</li> <li>b. Nombre del protocolo/reporte.</li> <li>c. Fecha de aprobación de calificación.</li> <li>d. Estatus (Vigente/En proceso/No vigente).</li> </ul>	
1.31.	VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Número de protocolo/Número de reporte.</li> <li>b. Nombre del protocolo/reporte.</li> <li>c. Fecha de aprobación.</li> <li>d. Estatus (Vigente/En proceso/No vigente).</li> </ul>	
1.32.	SERVICIOS SUBCONTRATADOS (ANALITICO Y PROCESO DE FABRICACIÓN). En esta sección se debe documentar todos los Acuerdos de Calidad vigentes firmado entre Laboratorios VIJOSA y el tercero subcontratado.	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Código/Número de Acuerdo de calidad.</li> <li>b. Nombre del tercero con el que se estableció el acuerdo.</li> <li>c. Tipo de servicio.</li> <li>d. Fecha de efectividad.</li> <li>e. Fecha de próxima revisión.</li> <li>f. Estatus (vigente/en revisión/no vigente).</li> </ul>	
1.33.	MODIFICACIÓN A LAS CONDICIONES DE REGISTRO SANITARIO.	
	<p>En esta sección se debe documentar si existieron Notificaciones a Agencias Regulatorias, Sometimientos Regulatorios y si aplica compromisos, Inspecciones y compromisos regulatorios. El responsable de alimentar en el sistema esta información y emitir el análisis de resultados (cuando aplique) y la conclusión debe ser el área de Acceso a Mercado/jefe de Regulatorios.</p> <p>INFORMACIÓN GENERAL DEL REGISTRO SANITARIO.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Número de Registro.</li> <li>b. Nombre de producto.</li> <li>c. País de emisión.</li> <li>d. Fecha emisión.</li> <li>e. Fecha de vencimiento</li> </ul>	

	AREA: GERENCIA DE GARANTIA DE CALIDAD	PAG: 5
	PROCEDIMIENTO: REVISION ANUAL DE PRODUCTO	DE 10
	CODIGO: P.SGC-DG-001 REVISION: 01 FECHA EFECTIVA: 05/2023	
1.34.	<p><b>NOTIFICACIONES A AGENCIAS REGULATORIAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>f. Código/Número de reporte.</li> <li>g. Fecha de notificación.</li> <li>h. Descripción/Causa.</li> <li>i. Investigaciones relacionadas.</li> <li>j. Acciones.</li> <li>k. Estatus (Abierta/Cerrada).</li> </ul>	
1.35.	<p><b>SOMETIMIENTOS REGULATORIOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. No. de tramite/Dossier.</li> <li>b. Agencia regulatoria.</li> <li>c. Fecha de sometimiento.</li> <li>d. Cambio en formula, manufactura y/o en proceso.</li> <li>e. Estatus (En evaluación/Aprobado/Rechazado).</li> <li>f. Fecha de resolución.</li> </ul>	
1.36.	<p><b>COMPROMISOS DERIVADO DE LOS SOMETIMIENTO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. No. de trámite.</li> <li>b. Descripción.</li> <li>c. Fecha de inicio</li> <li>d. Fecha de cierre.</li> <li>e. Estatus (Abierto/Cerrado).</li> <li>f. Compromiso asociado al sitio (se deberá colocar sitio ya sea si es para sitio del laboratorio fabricante o para el maquilador cuando aplique).</li> </ul>	
1.37.	<p><b>INSPECCIONES Y COMPROMISOS REGULATORIOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. No. de trámite.</li> <li>b. Descripción.</li> <li>c. Fecha de inicio.</li> <li>d. Fecha de cierre.</li> <li>e. Estatus.</li> </ul>	
1.38.	<p><b>COMPROMISOS POST-MERCADEO ADQUIRIDOS CON LAS ENTIDADES REGULATORIAS.</b></p> <p>En esta sección deberá documentarse información de Farmacovigilancia, Estudios Clínicos (cuando aplique), Planes de manejo de riesgo (cuando aplique), Planes de estabilidad adicionales (cuando aplique) y actualización de IPP. Deberá cumplir con la normativa nacional e internacional aplicable a Farmacovigilancia y verificar que se cumpla.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Código de compromiso.</li> <li>b. Descripción.</li> <li>c. Agencia Regulatoria.</li> <li>d. Fecha de notificación del compromiso.</li> <li>e. Documentos de Referencia.</li> </ul>	
1.39.	<p><b>RETIRO DE PRODUCTO DE MERCADO (RECALL).</b></p> <p>En esta sección se documenta si existió alguna acción de mercado para el producto.</p>	



	AREA: GERENCIA DE GARANTIA DE CALIDAD	PAG: 6
	PROCEDIMIENTO: REVISION ANUAL DE PRODUCTO	DE 10
	CODIGO: P.SGC-DG-001 REVISION: 01 FECHA EFECTIVA: 05/2023	
<p>El responsable de alimentar en el sistema esta información y emitir el análisis de resultados (cuando aplique) y la conclusión debe ser el área de Acceso a Mercado/jefe de asuntos Regulatorios.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Lote(s) involucrado(s).</li> <li>b. Clasificación de la Acción de mercado (Retiro voluntario, Corrección en campo, Recall)</li> <li>c. Causa.</li> <li>d. Investigación asociada.</li> <li>e. Número de Notificación de la Agencia Regulatoria.</li> <li>f. Acciones.</li> <li>g. Estatus (Abierto/Cerrado)</li> </ol> <p>1.40. NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>o. Código generado de reacción adversa.</li> <li>p. Producto.</li> <li>q. Fecha de recibo.</li> <li>r. Categoría.</li> <li>s. Descripción del caso.</li> </ol> <p>2.0 La sección de Datos de Producción, Datos de análisis, Resultados analíticos fuera de especificación y tendencias (OOS/OOT) y Estudios de Estabilidad debe contener un apartado al final de análisis de resultados antes de emitir la conclusión.</p> <p>2.1 El encargado del RAP debe ser responsable de la revisión de la información alimentada por todas las áreas involucradas para generar el análisis de resultados (cuando aplique) y las observaciones en cada sección del formato F02 de este procedimiento.</p> <p>2.2 Si como resultado de la revisión:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Los datos son correctos y completos: se procederá a incluir y a firmar en el Reporte de la RAP, formato F02</li> <li>b. Los datos no son correctos/completos se realizará correcciones, una vez correcto se procede a documentar en el formato F02</li> </ol> <p>2.3 El encargado de la RAP debe utilizar el formato F02, para generar las conclusiones de la RAP.</p> <p>2.4 Las secciones involucradas en el Resumen de la RAP son de acuerdo con el F02.El encargado de la RAP debe imprimir el formato F02 debe estar debidamente llenado.</p> <p>2.5 El encargado de la RAP debe enviar a revisión y autorización el documento F02</p> <p>2.6 Revisores: jefe de Producción y jefe de Aseguramiento de Calidad.</p> <p>2.7 Aprobadores: Gerente de Calidad.</p> <p>2.8</p>		

	AREA: GERENCIA DE GARANTIA DE CALIDAD		PAG: 7 DE 10
	PROCEDIMIENTO: REVISION ANUAL DE PRODUCTO		
	CODIGO: P.SGC-DG-001 REVISION: 01 FECHA EFECTIVA: 05/2023		

2.9 de cada sección que conforma la revisión de la RAP, en caso contrario debe notificar a Coordinador de la RAP para realizar los cambios necesarios.

2.10 Si el documento requiere modificaciones, el Coordinador de la RAP debe realizarlas y volver a pasar a revisión y aprobación el documento.

2.11 Los revisores tienen 5 días hábiles por cada revisión.

2.12 En caso de ser necesario establecer acciones de mejora, estas deben quedar documentadas en la sección 16. ACCIONES DERIVADAS DE LAS CONCLUSIONES DE LA RAP con su respectivo

2.13 En caso de ser necesario establecer acciones de mejora, estas deben quedar documentadas en la sección 16. ACCIONES DERIVADAS DE LAS CONCLUSIONES DE LA RAP con su respectivo seguimiento de acuerdo con los lineamientos establecidos en el procedimiento PEO-CUM-011 – Manejo de Planes CAPA.

2.14 Una vez autorizado el documento, el Coordinador de la RAP debe hacer entrega al área de Cumplimiento Normativo para su correcto resguardo.

**3.0 REFERENCIA, CONCORDANCIA CON NORMAS NACIONALES E INTERNACIONALES Y BIBLIOGRAFIA**

B. Documentos de tipo normativo nacional e internacional

1. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

C. Bibliografía  
N/A

**4.0 HISTORICO DE CAMBIOS**

Fecha de cambio	Versión anterior	Histórico de Cambio	Solicitante del cambio
N/A	N/A	Documento nuevo	N/A

**5.0 FORMATOS**

F01 - PROGRAMA DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO (VER ANEXO N°2)

F02 – REPORTE DE LA REVISION ANUAL DE PRODUCTO (VER ANEXO N°3)

**Elaboro:**

Puesto	Nombre	Firma y fecha
Jefe de control de Calidad	Licda. Jesica Najarro	

**Reviso:**

Puesto	Nombre	Firma y fecha
Jefe de Producción	Lic. Wilber Ramirez	

**Autorizo:**

Puesto	Nombre	Firma y fecha
Regente	Lic. Eliseo Ayala	

Se diseñó el Procedimientos Estándar de Operación con sus respectivos Formatos y Registros que se encuentran en los anexos de la presente investigación cuando, siguiendo el modelo que se presenta en el apéndice B Normativo. Revisión Anual del Producto de la Mexicana NOM-059-SSA1-2015 y sus respectivos Formularios y Registros que nos sirve en el cumplimiento de la elaboración del reporte RAP.

### 5.3 Elaboración de la propuesta de un Formato de reporte de RAP

A continuación, se presenta el reporte de RAP, con todas sus partes que debe contener, este formato corresponde al F02 del procedimiento.

AGUA ESTERIL PARA INYECCION				
PERIODO DE REVISION				
Desde [01/2022] Hasta: [12/2022]				
RESUMEN DE LOTES REVISADOS				Cantidad
Lotes fabricados en el año				5
Lotes aprobados sin No conformidad				5
Lotes aprobados con No conformidad				0
Lotes rechazados				0
Lotes de exportación/país.				0
DETALLE DE LOTES REVISADOS				
LOTE	PACKAGING ORDER	DICTAMEN	CANTIDAD	FECHA DE LIBERACION
L01	ORDEN 01	APROBADO	10,000	10/1/2022
L02	ORDEN 02	APROBADO	10,000	25/3/2022
L03	ORDEN 03	APROBADO	10,000	15/6/2022
L04	ORDEN 04	APROBADO	10,000	20/10/2022
L05	ORDEN 05	APROBADO	10,000	18/12/2022
JESICA NAJARRO				
Encargado de la RAP (Firma/Fecha)				
Revisó:				
WILBER RAMIREZ				
Jefe de producción (Firma/Fecha)				
Aprobó:				
ELISEO AYALA				
Gerente de calidad (Firma/Fecha)				
				Pág. _____ de _____

FORMULA VIGENTE (PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES)

INSUMO	CANTIDAD EN LA FORMULA	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE INSUMO	TECNICA DE ANALISIS	CODIGO FORMULA MAESTRA	% EN FORMULA
AGUA PARA INYECCION	50	LITROS	ACTIVO	TA-05	01	100%

FORMULA VIGENTE (MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE)

CODIGO DE PRODUCTO	INSUMO	TAMAÑO LOTE (Lts)	CANTIDAD	UNIDAD DE MEDIDA	FORMULA DE ENVASE Y EMPAQUE
003	AMPOLLA 5 ML	50	10,000	UNIDADES	FE-001
004	ETIQUETA	50	10,000	UNIDADES	FE-001

ESPECIFICACIÓN DE GRANEL.

CÓDIGO DE PRODUCTO	CÓD. DEL DOCUMENTO	FECHA DE INICIO	VERSION	VIGENCIA	REVISIÓN DE ESPECIFICACIÓN
222	EG-01	01/2022	01	01/2024	N/A

METODO ANALITICO DE GRANEL

CODIGO DEL PRODUCTO	CÓDIGO DEL DOCUMENTO (METODO ANALITICO)	FECHA DE EMISIÓN	VERSION	REVISIÓN DE METODO ANALITICO	OBERVACION
222	MA-0222	01/2022	1	1	N/A

## PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES

LOTE DE PRODUCTO	CODIGO DE INSUMO	LOTE DE INSUMO	CANTIDAD (L)	NOMBRE DE INSUMO	FABRICANTE	PROVEEDOR
L01	002	A-01-2022	50	AGUA PARA INYECCION	INTERNO	INTERNO
L02	002	A-02-2022	50	AGUA PARA INYECCION	INTERNO	INTERNO
L03	002	A-03-2023	50	AGUA PARA INYECCION	INTERNO	INTERNO
L04	002	A-04-2022	50	AGUA PARA INYECCION	INTERNO	INTERNO
L05	002	A-05-2022	50	AGUA PARA INYECCION	INTERNO	INTERNO

## MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE

LOTE DE PRODUCTO	LOTE DE INSUMO	CODIGO DE INSUMO	LOTE DE PROVEEDOR	CANTIDAD	NOMBRE DE INSUMO	PROVEEDOR
L01	LI-01	003	LP-23	10,000	AMPOLLA 5 ML	JESICCA
	LI-02	004	LP-24	10,000	ETIQUETA	WILBER
L02	LI-01	003	LP-30	10,000	AMPOLLA 5 ML	JESICCA
	LI-02	004	LP-31	10,000	ETIQUETA	WILBER
L03	LI-01	003	LP-40	10,000	AMPOLLA 5 ML	JESICCA
	LI-02	004	LP-41	10,000	ETIQUETA	WILBER
L04	LI-01	003	LP-50	10,000	AMPOLLA 5 ML	JESICCA
	LI-02	004	LP-51	10,000	ETIQUETA	WILBER
L05	LI-01	003	LP-60	10,000	AMPOLLA 5 ML	JESICCA
	LI-02	004	LP-61	10,000	ETIQUETA	WILBER

DATOS DE PRODUCCIÓN

LOTES FABRICADOS	LITROS / KG	UNIDADES LLENADAS / ENVASADAS	% RENDIMIENTO PROMEDIO EMPACADO POR LOTE		% DE RECHAZO PROMEDIO POR LOTE	
L01	50	10,000	<b>100%</b>		<b>100%</b>	
L02	50	10,000				
L03	50	10,000				
L04	50	10,000				
L05	50	10,000				
			TOTAL U. LLENADAS	TOTAL U. EMPACADAS	TOTAL U. LLENADAS	TOTAL, DE U. DESCARTADAS
			<b>50,000</b>	<b>50,000</b>	<b>50,000</b>	<b>0</b>



CONTROLES EN PROCESO

LOTE	VOLUMEN PROMEDIO DE LLENADO
L01	5.1 ML
L02	5.0 ML
L03	5.1 ML
L04	5.0 ML
L05	5.2 ML

LOTE	ALTURA DE SELLADO DE AMPOLLA
L01	63 MM
L02	62 MM
L03	62 MM
L04	63MM
L05	63MM

LOTE	HERMETICIDAD
L01	CONFORME
L02	CONFORME
L03	CONFORME
L04	CONFORME
L05	CONFORME

## DATOS DE ANALISIS

DETERMINACION ANÁLITICA	LOTE DE PRODUCTO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO MICROBIOLOGIA	RESULTADO	% CONTENIDO	DICTAMEN
CONDUCTIVIDAD	L01, L02, L03, L04, L05.	0-25 $\mu$ S/cm	N/A	8.1	N/A	CONFORME
DENSIDAD	L01, L02, L03, L04, L05	0.995-0999	N/A	0.995	N/A	CONFORME
<b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS</b>	L01, L02, L03, L04, L05	Menor de 0.25UE/mL.	<0.06 UE/mL.	N/A	N/A	CONFORME
<b>ESTERELIDAD</b>	L01, L02, L03, L04, L05	Estéril.	N/A	N/A	N/A	CONFORME
<b>DESCRIPCION</b>	L01, L02, L03, L04, L05	Líquido claro incoloro, libre de partículas visibles.	N/A	N/A		CONFORME

## RESULTADOS ANALÍTICOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN Y TENDENCIA (OOS Y OOT)

CORRELATIVO OOS / OOT	NC ASOCIADA	DESCRIPCIÓN DE EVENTO	NÚMERO DE LOTES INVOLUCRADOS	CAUSA RAÍZ	ESTATUS (APROBADO/RECHAZADO)	OBSERVACIONES

REVISION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

DETERMINACION	LOTE DE PRODUCTO	PERIODO DE ESTUDIO (MESES)	CONDICIONES T / HR%	ESPECIFICACION	VALOR MIN	VALOR MAX	% MIN	%MAX	RESULTADO
CONDUCTIVIDAD	L01	6M	30/75	0-25 $\mu$ S/cm	0	25	N/A	N/A	CONFORME
DENSIDAD	L01	6M	30/75	0.995-0.999	0.995	0.999	N/A	N/A	CONFORME
ENDOTOXINAS BACTERIANAS	L01	6M	30/75	Menor de 0.25UE/mL.	N/A	N/A	N/A	N/A	CONFORME
ESTERELIDAD	L01	6M	30/75	Estéril.	N/A	N/A	N/A	N/A	CONFORME
DESCRIPCION	L01	6M	30/75	Líquido claro incoloro, libre de partículas visibles.	N/A	N/A	N/A	N/A	CONFORME

DEVOLUCIONES 6

# DE DEVOLUCION	NÚEMRO DE LOTE	CANTIDAD DEVUELTA (PIEZAS)	CLIENTE	FECHA DE DEVOLUCION	MOTIVO	DICTAMEN	DISPOSICIÓN FINAL

CONTROL DE CAMBIO

CODIGO DE CC	FECHA DE EMISIÓN	DESCRIPCION DELCAMBIO / JUSTIFICACIÓN	IMPACTO DEL CAMBIO	ESTATUS (ABIERTO, CERRADO O EN PROCESO)	SEGUIMIENTO	FECHA DE CIERRE

## NO CONFORMIDADES

CODIGO NC	FECHA DE EMISIÓN	ESTATUS (CERRADA / ABIERTA)	DESCRIPCION	CAUSA RAIZ	LOTE INVOLUCRADO	SEGUIMIENTO	FECHA DE CIERRE

## PLANES CAPA

CODIGO CAPA	FECHA DE EMISIÓN	DESCRIPCION.	ESTATUS (CERRADA / ABIERTA)	FECHA COMPROMISO	FECHA DE CIERRE	FECHA DE CUMPLIMIENTO

REVISION ANUAL DE MUESTRAS DE RETENCION

LOTE	ESPECIFICACION	DICTAMEN / RESULTADO (CUMPLE/NO CUMPLE)	FECHA DE VENCIMIENTO	OBSERVACIONES
L01	Líquido claro incoloro, libre de partículas visibles.	CONFORME	01/2027	N/A
L02	Líquido claro incoloro, libre de partículas visibles	CONFORME	02/2027	N/A
L03	Líquido claro incoloro, libre de partículas visibles	CONFORME	04/2027	N/A
L04	Líquido claro incoloro, libre de partículas visibles	CONFORME	05/2027	N/A
L05	Líquido claro incoloro, libre de partículas visibles	CONFORME	11/2027	N/A

MANTENIMIENTO DEL ESTADO DE VALIDACION

VALIDACIÓN DE METODOS ANALITICOS

NUMERO DE PROTOCOLO/ NUMERO DE REPORTE	NOMBRE DEL PROTOCOLO/REPORTE	FECHA DE APROBACIÓN DE VALIDACIÓN	ESTATUS (VIGENTE/ EN PROCESO / NO VIGENTE)
RE-01	VALIDACION TECNICA ANALITICA	01/2022	VIGENTE

VALIDACIÓN DE PROCESO

NUMERO DE PROTOCOLO/ NUMERO DE REPORTE	NOMBRE DEL PROTOCOLO/REPORTE	FECHA DE APROBACIÓN	ESTATUS (VIGENTE/ EN PROCESO / NO VIGENTE)
RE-01	PROCESO DE FILTRADO	01/2022	VIGENTE

CALIFICACIÓN DE EQUIPOS/AREAS

NUMERO DE PROTOCOLO/ NUMERO DE REPORTE	NOMBRE DEL PROTOCOLO/REPORTE	FECHA DE APROBACIÓN DE CALIFICACIÓN	ESTATUS (VIGENTE/ EN PROCESO / NO VIGENTE)
RE-01	MAQUINA ENVASADORA	01/2022	VIGENTE

VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRITICOS

NUMERO DE PROTOCOLO/ NUMERO DE REPORTE	NOMBRE DEL PROTOCOLO/REPORTE	FECHA DE APROBACIÓN	ESTATUS (VIGENTE/ EN PROCESO / NO VIGENTE)
RE-01	CALIFICACION DE SISTEMA DE AGUA	01/2022	VIGENTE



SERVICIOS SUBCONTRATADOS  
(ANALITICO Y PROCESO DE FABRICACIÓN)

CÓDIGO/ NUMERO DE ACUERDO	NOMBRE DEL TERCERO CON EL QUE SE ESTABLECIO EL ACUERDO	TIPO DE SERVICIO	FECHA DE EFECTIVIDAD	FECHA DE PROXIMA REVISIÓN	ESTATUS (VIGENTE/EN REVISIÓN / NO VIGENTE)

MODIFICACIONES A LAS CONDICIONES DE REGISTRO SANITARIO

INFORMACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

NUMERO DE REGISTRO SANITARIO	NOMBRE DEL PRODUCTO	PAIS DE EMISIÓN	FECHA DE EMISIÓN	FECHA DE VENCIMIENTO
F12345678910	AGUA PARA INYECCION	EL SALVADOR	01/2018	01/2024

A. SOMETIMIENTOS REGULATORIOS

NUMERO DE TRAMITE/DOSSIER	AGENCIA REGULATORIA	FECHA DE SOMETIMIENTO	CAMBIO EN FÓRMULA, MANUFACTURA Y/O EN PROCESO	ESTATUS (EN EVALUACION / APROBADO / RECHAZADO)	FECHA DE RESOLUCIÓN

B. COMPROMISOS DERIVADOS DE LOS SOMETIMIENTOS

NUMERO DE TRAMITE	DESCRIPCIÓN	FECHA DE INICIO	FECHA DE CIERRE	ESTATUS (ABIERTO / CERRADO)	COMPROMISO ASOCIADO AL SITIO (PUEDE SER SITIO VIJOSA O ALGUN MAQUILADOR)

COMPROMISOS POST-MERCADEO ADQUIRIDOS CON LAS ENTIDADES REGULATORIAS

CODIGO DE COMPROMISO	DESCRIPCIÓN	AGENCIA REGULATORIA	FECHA DE NOTIFICACION DEL COMPROMISO	DOCUMENTOS DE REFERENCIA

RETIRO DE PRODUCTO DEL MERCADO

LOTE(S) INVOLUCRADO(S)	CLASIFICACIÓN DE LA ACCIÓN DE MERCADO (RETIRO VOLUNTARIO / CORRECCIÓN EN CAMPO / RECALL)	CAUSA	INVESTIGACIÓN ASOCIADA	NÚMERO DE NOTIFICACIÓN A LA AGENCIA REGULATORIA	ACCIONES	ESTATUS (ABIERTO / CERRADO)

NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

CODIGO GENERADO DE REACCION ADVERSA	PRODUCTO	FECHA DE RECIBO	CATEGORIA	DESCRIPCIÓN DEL CASO

ACCIONES DERIVADAS DEL RAP ANTERIOR

CODIGO DE PRODUCTO	ACCION	FECHA DE INICIO	FECHA FINAL	RESULTADO

## CONCLUSIONES

CODIGO DE PRODUCTO	CONCLUSIONES	FECHA
222	PRODUCTO SE OBSERVA QUE EN TODAS SU ETAPAS DE PRODUCCION NO SE OBSERVAN DESVIACIONES, Y DE ACUERDO CON LOS ANALISIS DE CALIDAD REALIZADOS PODEMOS CONCLUIR QUE EL PROCESO ESTA CONTROLADO	12/2022

## ACCIONES DERIVADAS DE LAS CONCLUSIONES DEL RAP

CODIGO DE PRODUCTO	ACCION	FECHA DE INICIO	FECHA FINAL	RESULTADO

RESUMEN DE RAP		
SECCION DE RAP	RESUMEN	FECHA
DATOS DE PRODUCCION	SE RECOMIENDA REALIZAR GRAFICAS QUE ME AYUDEN A IDENTIFICAR MEJOR LA TENDENCIA DE TODOS LOS CONTROLES REALIZADOS Y LOS ANALISIS DE CALIDAD	12/0/2023

Se documento en formato con información proporcionada por un laboratorio farmacéutico, que por confidencialidad no se menciona el nombre, se trató de completar lo más que se pudo con la información, y obtuvimos buenos resultado ya que tenemos información sobre los insumos que se ocuparon para los lotes en el periodo de revisión que fue de 1 año comprendido entre enero de 2022 hasta diciembre 2023, pruebas realizadas en producción, y control de calidad, registros sanitarios, etc.

**CAPITULO VI**  
**CONCLUSIONES**



## 6.0 Conclusiones

- 6.1** Mediante la propuesta del anexo 21.2 Apéndice B Normativo. Revisión Anual del Producto de la NORMA Oficial Mexicana Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, NOM-059-SSA1-2015, se pudo conocer los requisitos y el contenido necesario para la elaboración de un procedimiento y reporte de RAP.
- 6.2** La documentación elaborada en este trabajo (PEO's, Formatos y Registros) es un aporte fundamental para los laboratorios farmacéuticos para garantizar la calidad de los procesos de fabricación de los productos a través del análisis de tendencias y a su vez cumplir con los requerimientos que exige las normativas vigentes.
- 6.3** Los registros y formatos del presente trabajo son documentos creados para tener evidencia de las actividades efectuadas, de sus controles y sus resultados; por lo tanto, son necesarios para comprobar que los procedimientos se estén llevando a cabo de manera correcta.
- 6.4** El Procedimientos de Operación estándar de RAP del presente trabajo es una fuente de consulta efectiva para enriquecer los conocimientos de los estudiantes que cursan la Cátedra de Tecnología Farmacéutica y cualquier colega farmacéutico que desee consultar, ya que tiene los requisitos necesarios para la elaboración de un reporte RAP.

**CAPITULO VII**  
**RECOMENDACIONES**

## **7.0 Recomendaciones**

- 7.1** Se recomienda a los estudiantes de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador dar seguimiento a este trabajo de graduación en donde se haga uso de los formatos y del procedimiento propuesto en el presente, en un laboratorio farmacéutico Nacional con datos históricos de proceso y realizar un análisis de tendencia para poder obtener conclusiones a cerca de sus procesos y calidad de producto.
- 7.2** A los diferentes laboratorios farmacéuticos de El Salvador específicamente al área de calidad adecuar los Procedimientos Estándar de Operación de acuerdo con el trabajo presentado para lograr cumplir con todas sus requerimientos normativos de la RAP.
- 7.3** Incentivar por medio de este trabajo de graduación a los trabajadores de los laboratorios farmacéuticos de las áreas de calidad y producción de El Salvador a que se familiaricen a trabajar bajo normas nacionales e internacionales de Buenas Prácticas de manufactura.
- 7.4** Que los laboratorios farmacéuticos de el Salvador, que implementen el reporte de RAP; cumplan con el llenado de los formularios y registros de cada uno de los Procedimientos Estándar de Operación estándar para comprobar el funcionamiento del sistema de registro; de las actividades efectuadas, de sus controles y de sus resultados.
- 7.5** Que el profesional Químico Farmacéutico responsable implemente el RAP en los laboratorios farmacéuticos de el salvador, mediante el uso esta investigación tenga una base y herramienta de trabajo para elaborar el Procedimientos Estándar de Operación.

## Bibliografía

1. Besterfield HD. Control de Calidad. México: Editorial Pearson; 2009.
2. Ortiz B, Alberto L. “¿Qué es calidad? [México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2007.
3. Ramírez CED. Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. [Quito]: Universidad católica de Ecuador; 2015.
4. Diaz ACP. Sistema de Reporte/Revisión anual de Producto. [México, D.F.]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2009.
5. U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21. 10903 New Hampshire Avenue; 1995. Code of Federal Regulations, Título 21, Registros y Reportes, parte 211.180.
6. De fabricación CI de BP. Guía de Buenas Prácticas de fabricación; Monografía Técnica N°13. 2004;150.
7. De Fabricación. CI de BP. Revision anual de Producto. México, Distrito Federal ; 1999.
8. Montgomery DC, Aplicación Estadística al Control de Calidad. México: Limusa, 2004.
9. Diario Oficial de la federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. México: Diario Oficial de la Federación; 2015.
10. Robles JRN. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM. 12a ed. Ciudad de México: Litografía Gil; 2018.
11. Sánchez JMC. Sistemas de Gestión de Calidad (ISO 9001:2015). Málaga. España: ICB. S.L. (Interconsulting Bureau S.L.); 2017.

12. Henson E. Conducting Effective Annual Product Reviews. Quality Services, Novartis consumer Health. 2002;12.
13. Pulido HG. Calidad Total y Productividad. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2010.
14. U.S. Department of Health and Human Services. Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Guidance for Industry. 10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor Silver Spring, MD 20993-0002: Office of Communications, Division of Drug Information Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration; 2016.
15. OMS (2008). Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes. Serie de Informes Técnicos de la OMS (823). Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 32.

**ANEXOS**

**ANEXO N° 1 PUNTOS DE LA NORMA MEXICANA NOM 059-SS1-2015,  
ACERCA DE LA ELABORACIÓN DEL PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE  
OPERACIÓN DE LA RAP**

Punto de la Norma Mexicana NOM-059-SSA-2015	Especificación
5.9.1	Debe existir una revisión sistemática anual de la calidad de cada producto. El responsable Sanitario debe asegurar la implementación del sistema de RAP y designar a la persona responsable de su ejecución y difusión.
5.9.1.1	<p>Los objetivos de la RAP son los de la verificación del desempeño del producto, la consistencia del proceso de fabricación y la determinación de la necesidad de revalidación de los procesos de fabricación.</p> <p>En la RAP se determina la necesidad de llevar a cabo cambios en el proceso de fabricación, en los controles en proceso y en las especificaciones.</p> <p>Éstos incluyen la identificación de mejoras al producto y al proceso de fabricación, basados en el análisis de tendencias y valoración de riesgos.</p>
5.9.1.2	No se permite la agrupación de productos independientemente de que durante su producción se empleen procesos y equipos similares.
5.9.1.3	<b>Se debe contar con el reporte de RAP para los medicamentos que son de importación, la cual debe incluir la información generada por el fabricante y ser complementada con la información generada por los procesos realizados en territorio nacional</b>
5.9.2	<p><b>Debe existir un procedimiento para llevar a cabo la RAP que contenga los objetivos para determinar y justificar las áreas seleccionadas en la revisión, así como la posible extensión de la revisión.</b></p> <p><b>Los resultados de la RAP deben resumirse en el formato que se especifica en el Apéndice B Normativo adjunto a la presente Norma.</b></p>
5.9.3	Revisión Anual de Producto para Medicamentos Huérfanos. Adicional a lo especificado en el Apéndice B Normativo de esta Norma, se debe incluir la siguiente información para el caso de la RAP en medicamentos huérfanos.
5.9.3.1	Listado de países en donde el producto ha sido registrado o reconocido (incluyendo la fecha y número de registro).



**ANEXO N° 2 PROGRAMA DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO**

**PROGRAMA DE REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO**

**AÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:**

Código de producto	Nombre del Producto	Año / Período evaluado	Seguimiento	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre

Elaboró: \_\_\_\_\_  
 Coordinador de la RAP  
 Firma/Fecha

**ANEXO N° 3 FORMATO VACIO DE UN PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE  
OPERACIÓN.**

	<b>AREA:</b>	<b>PAG:</b>																			
	<b>PROCEDIMIENTO</b>	<b>DE</b>																			
<b>CODIGO:</b>	<b>REVISION:</b>	<b>FECHA EFECTIVA:</b>																			
<p>– OBJETIVO</p> <p>– ALCANCE</p> <p>– DEFINICIONES, SIGLAS Y ABREVIATURAS</p> <p>– PROCEDIMIENTO</p> <p>– REFERENCIA, CONCORDANCIA CON NORMAS NACIONALES E INTERNACIONALES Y BIBLIOGRAFIA</p> <p>– HISTORICO DE CAMBIOS</p>																					
Fecha de cambio	Versión anterior	Histórico de Cambio	Solicitante del cambio																		
<p>6.0 FORMATOS</p> <p><b>Elaboro:</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">Puesto</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">Nombre</td> <td style="width: 34%; text-align: center;">Firma y fecha</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <p><b>Reviso:</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">Puesto</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">Nombre</td> <td style="width: 34%; text-align: center;">Firma y fecha</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <p><b>Autorizo:</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">Puesto</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">Nombre</td> <td style="width: 34%; text-align: center;">Firma y fecha</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>				Puesto	Nombre	Firma y fecha				Puesto	Nombre	Firma y fecha				Puesto	Nombre	Firma y fecha			
Puesto	Nombre	Firma y fecha																			
Puesto	Nombre	Firma y fecha																			
Puesto	Nombre	Firma y fecha																			

**ANEXO N° 2 FORMATO VACIO DE UN REPORTE DE RA**

NOMBRE DE PRODUCTO

PERIODO DE REVISION

Desde Hasta:

RESUMEN DE LOTES REVISADOS	Cantidad
Lotes fabricados en el año	
Lotes aprobados sin No conformidad	
Lotes aprobados con No conformidad	
Lotes rechazados	
Lotes de exportación/país.	

DETALLE DE LOTES REVISADOS				
LOTE	PACKAGING ORDER	DICTAMEN	CANTIDAD	FECHA DE LIBERACION

Encargado de la RAP (Firma/Fecha)  
Revisó:

Jefe de producción (Firma/Fecha)  
Aprobó:

Gerente de calidad (Firma/Fecha)

FORMULA VIGENTE (PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES)

INSUMO	CANTIDAD EN LA FORMULA	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE INSUMO	TECNICA DE ANALISIS	CODIGO FORMULA MAESTRA	% EN FORMULA

FORMULA VIGENTE (MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE)

CODIGO DE PRODUCTO	INSUMO	TAMAÑO LOTE (Lts)	CANTIDAD	UNIDAD DE MEDIDA	FORMULA DE ENVASE Y EMPAQUE

ESPECIFICACIÓN DE GRANEL.

CÓDIGO DE PRODUCTO	CÓD. DEL DOCUMENTO	FECHA DE INICIO	VERSION	VIGENCIA	REVISIÓN DE ESPECIFICACIÓN

METODO ANALITICO DE GRANEL

CODIGO DEL PRODUCTO	CÓDIGO DEL DOCUMENTO (METODO ANALITICO)	FECHA DE EMISIÓN	VERSION	REVISIÓN DE METODO ANALITICO	OBERVACION





DATOS DE PRODUCCIÓN

LOTES FABRICAD OS	LITR OS / KG	UNIDADE S LLENADA S / ENVASAD AS	<p style="text-align: center;"><b>% RENDIMIENTO PROMEDIO EMPACADO POR LOTE</b></p> <div style="text-align: center; border: 1px solid black; width: 100px; height: 50px; margin: 0 auto;">%</div>		<p style="text-align: center;"><b>% DE RECHAZO PROMEDIO POR LOTE</b></p> <div style="text-align: center; border: 1px solid black; width: 100px; height: 50px; margin: 0 auto;">%</div>	
			<p style="text-align: center;">TOTAL U. LLENAD AS</p>		<p style="text-align: center;">TOTAL, DE U. DESCARTA DAS</p>	

CONTROLES EN PROCESO

LOTE	CONTROL REALIZADO/ DICTAMEN

LOTE	CONTROL REALIZADO/ DICTAMEN

LOTE	CONTROL REALIZADO/ DICTAMEN

**DATOS DE ANALISIS**

DETERMINACION ANÁLITICA	LOTE DE PRODUCTO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO MICROBIOLOGIA	RESULTADO	% CONTENIDO	DICTAMEN

**RESULTADOS ANALÍTICOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN Y TENDENCIA (OOS Y OOT)**

CORRELATIVO OOS / OOT	NC ASOCIADA	DESCRIPCIÓN DE EVENTO	NÚMERO DE LOTES INVOLUCRADOS	CAUSA RÁIZ	ESTATUS (APROBADO/RECHAZADO)	OBSERVACIONES





PLANES CAPA

CODIGO CAPA	FECHA DE EMISIÓN	DESCRIPCIÓN.	ESTATUS (CERRADA / ABIERTA)	FECHA COMPROMISO	FECHA DE CIERRE	FECHA DE CUMPLIMIENTO

REVISION ANUAL DE MUESTRAS DE RETENCION

LOTE	ESPECIFICACION	DICTAMEN / RESULTADO (CUMPLE/N O CUMPLE)	FECHA DE VENCIMIENTO	OBSERVACIONES

MANTENIMIENTO DEL ESTADO DE VALIDACION

VALIDACIÓN DE METODOS ANALITICOS

NUMERO DE PROTOCOLO/ NUMERO DE REPORTE	NOMBRE DEL PROTOCOLO/REPORT E	FECHA DE APROBACIÓN DE VALIDACIÓN	ESTATUS (VIGENTE/ EN PROCESO / NO VIGENTE

VALIDACIÓN DE PROCESO

NUMERO DE PROTOCOLO/ NUMERO DE REPORTE	NOMBRE DEL PROTOCOLO/REPORT E	FECHA DE APROBACIÓN	ESTATUS (VIGENTE/ EN PROCESO / NO VIGENTE

CALIFICACIÓN DE EQUIPOS/AREAS

NUMERO DE PROTOCOLO/ NUMERO DE REPORTE	NOMBRE DEL PROTOCOLO/REPORT E	FECHA DE APROBACIÓN DE CALIFICACIÓN	ESTATUS (VIGENTE/ EN PROCESO / NO VIGENTE

VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRITICOS

NUMERO DE PROTOCOLO/ NUMERO DE REPORTE	NOMBRE DEL PROTOCOLO/REPORT E	FECHA DE APROBACIÓN	ESTATUS (VIGENTE/ EN PROCESO / NO VIGENTE



**SERVICIOS SUBCONTRATADOS**  
**(ANALITICO Y PROCESO DE FABRICACIÓN)**

<b>CÓDIGO/ NUMERO DE ACUERDO</b>	<b>NOMBRE DEL TERCERO CON EL QUE SE ESTABLECI O EL ACUERDO</b>	<b>TIPO DE SERVICI O</b>	<b>FECHA DE EFECTIVIDA D</b>	<b>FECHA DE PROXIMA REVISIÓN</b>	<b>ESTATUS (VIGENTE/E N REVISIÓN / NO VIGENTE)</b>

**MODIFICACIONES A LAS CONDICIONES DE REGISTRO SANITARIO**

**INFORMACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO**

NUMERO DE REGISTRO SANITARIO	NOMBRE DEL PRODUCTO	PAIS DE EMISIÓN	FECHA DE EMISIÓN	FECHA DE VENCIMIENTO

**A. SOMETIMIENTOS REGULATORIOS**

NUMERO DE TRAMITE/DOSIER	AGENCIA REGULATORIA	FECHA DE SOMETIMIENTO	CAMBIO EN FÓRMULA, MANUFACTURA Y/O EN PROCESO	ESTATUS (EN EVALUACIÓN / APROBADO / RECHAZADO)	FECHA DE RESOLUCIÓN

**B. COMPROMISOS DERIVADOS DE LOS SOMETIMIENTOS**

NUMERO DE TRAMITE	DESCRIPCIÓN	FECHA DE INICIO	FECHA DE CIERRE	ESTATUS (ABIERTO / CERRADO)	COMPROMISO ASOCIADO AL SITIO (PUEDE SER SITIO VIJOSA O ALGUN MAQUILADOR)

**INSPECCIONES Y COMPROMISOS REGULATORIOS**

**C. COMPROMISOS DE INSPECCIONES REGULATORIAS**

NUMERO DE TRAMITE	DESCRIPCIÓN	FECHA DE INICIO	FECHA DE CIERRE	ESTATUS

**COMPROMISOS POST-MERCADEO ADQUIRIDOS CON LAS ENTIDADES REGULATORIAS**

CODIGO DE COMPROMISO	DESCRIPCIÓN	AGENCIA REGULATORIA	FECHA DE NOTIFICACION DEL COMPROMISO	DOCUMENTOS DE REFERENCIA

**RETIRO DE PRODUCTO DEL MERCADO**

LOTE(S) INVOLUCRAD O(S)	CLASIFICACION DE LA ACCION DE MERCADO (RETIRO VOLUNTARIO / CORRECCION EN CAMPO / RECALL)	CAUSA	INVESTIGACION ASOCIADA	NÚMERO DE NOTIFICACION A LA AGENCIA REGULATORIA	ACCIONES	ESTATUS (ABIERTO / CERRADO)

NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

CODIGO GENERADO DE REACCION ADVERSA	PRODUCTO	FECHA DE RECIBO	CATEGORIA	DESCRIPCIÓN DEL CASO

ACCIONES DERIVADAS DEL RAP ANTERIOR

CODIGO DE PRODUCTO	ACCION	FECHA DE INICIO	FECHA FINAL	RESULTADO

CONCLUSIONES

CODIGO DE PRODUCTO	CONCLUSIONES	FECHA

ACCIONES DERIVADAS DE LAS CONCLUSIONES DEL RAP

CODIGO DE PRODUCTO	ACCION	FECHA DE INICIO	FECHA FINAL	RESULTAD O

RESUMEN DE RAP

SECCION DE RAP	RESUMEN	FECHA

CONCLUSIONE

S:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Pág. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**ANEXO N° 4 NUMERAL 5.6 DE LA NOMRMA MEXICANA 059-SS1-2015,  
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE MEDICAMENTOS.**

---

**SEGUNDA SECCION**  
**PODER EJECUTIVO**  
**SECRETARIA DE SALUD**

---

**NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.**

---

**5.9 Revisión Anual de Producto**

**5.9.1** Debe existir una revisión sistemática anual de la calidad de cada producto. El Responsable Sanitario debe asegurar la implementación del sistema de RAP y designar a la persona responsable de su ejecución y difusión.

**5.9.1.1** Los objetivos de la RAP son los de la verificación del desempeño del producto, la consistencia del proceso de fabricación y la determinación de la necesidad de revalidación de los procesos de fabricación.

En la RAP se determina la necesidad de llevar a cabo cambios en el proceso de fabricación, en los controles en proceso y en las especificaciones. Éstos incluyen la identificación de mejoras al producto y al proceso de fabricación, basados en el análisis de tendencias y valoración de riesgos.

**5.9.1.2** No se permite la agrupación de productos independientemente de que durante su producción se empleen procesos y equipos similares.

**5.9.1.3** Se debe contar con el reporte de RAP para los medicamentos que son de importación, la cual debe incluir la información generada por el fabricante y ser complementada con la información generada por los procesos realizados en territorio nacional.

**5.9.2** Debe existir un procedimiento para llevar a cabo la RAP que contenga los objetivos para determinar y justificar las áreas seleccionadas en la revisión así como la posible extensión de la revisión.

Los resultados de la RAP deben resumirse en el formato que se especifica en el Apéndice B Normativo adjunto a la presente Norma.

**5.9.3** Revisión Anual de Producto para Medicamentos Huérfanos.

Adicional a lo especificado en el Apéndice B Normativo de esta Norma, se debe incluir la siguiente información para el caso de la RAP en medicamentos huérfanos.

**5.9.3.1** Listado de países en donde el producto ha sido registrado o reconocido (incluyendo la fecha y número de registro).



**ANEXO N° 5 APENDICE B NORMATIVO, REVISION ANUAL DE PRODUCTO  
DE LA NOMRMA MEXICANA 059-SS1-2015, BUENAS PRACTICAS DE  
FABRICACION DE MEDICAMENTOS.**

**21.2 Apéndice B Normativo. Revisión Anual del Producto.**

<u>Revisión Anual del Producto</u>	
Nombre del producto	Registro no: _____
DCI	Concentración: _____
Revisión del periodo de:	Hasta: _____
Total de lotes revisados:	
Aprobados	_____
Aprobados con desviación	_____
Rechazados	_____
Total:	_____
Lotes sólo de exportación/país:	_____

Revisión de documentación	Realizado por:	Fecha:
Fórmula	<i>Información: Modificaciones en la fórmula cuali-cuantitativa.</i>	
Revisión de especificación del producto	<i>Información: Modificaciones en las especificaciones y métodos analíticos del producto.</i>	
Revisión del historial de fármacos / biofármacos / aditivos / material de envase primario	<i>Información: Revisar el historial de los insumos involucrados en la fabricación de los lotes del RAP, incluyendo cambios en fabricantes, cambios de especificación y métodos analíticos, referencias cruzadas, reportes y programas.</i>	

Revisión del sistema de gestión de calidad	Realizado por:	Fecha:
Desviaciones y/o producto no conforme	<i>Información: Incluir referencias cruzadas, reportes e investigación de fallas y CAPA asociadas.</i>	
Resultados analíticos fuera de especificación (OOS) / resultados analíticos fuera de tendencia (OOT)	<i>Información: Incluir referencias cruzadas, reportes e investigación de fallas asociadas.</i>	

Revisión de los datos del proceso	Realizado por:	Fecha:
Parámetros críticos	<i>Información: Revisión de controles en proceso, incluir modificaciones.</i>	

Mantenimiento del estado validado	Realizado por:	Fecha:
Validación de proceso	<i>Información: Revisión de estatus de la validación de proceso, incluir revalidaciones.</i>	
Validación de métodos analíticos	<i>Información: Revisión de estatus de la validación de métodos analíticos, incluir revalidaciones.</i>	
Sistemas críticos	<i>Información: Descripción y revisión del estado validado.</i>	

<b>Revisión de muestras de retención</b>	<b>Realizado por:</b> _____	<b>Fecha:</b> _____
<i>Información: No existen observaciones adversas sobre una muestra representativa basadas en una inspección visual.</i>		

<b>Revisión de estabilidad</b>	<b>Realizado por:</b> _____	<b>Fecha:</b> _____
<i>Información: El producto cumple consistentemente con la especificación a lo largo del período de caducidad. Refiérase a la revisión de estabilidad para el análisis de tendencias</i>		

<b>Actividades subcontratadas analítico y proceso de fabricación</b>	<b>Realizado por:</b> _____	<b>Fecha:</b> _____

<b>Modificación a las condiciones de registro</b>	<b>Realizado por:</b> _____	<b>Fecha:</b> _____
<i>Información: Incluir las modificaciones técnicas y administrativas del periodo con sus referencias cruzadas al número de solicitud (total sometido, aprobado, rechazado y en evaluación por la COFEPRIS).</i>		

<b>Compromisos post-mercadeo adquiridos con las entidades regulatorias</b>	<b>Realizado por:</b> _____	<b>Fecha:</b> _____
<i>Incluir farmacovigilancia, estudios fase IV, planes de manejo de riesgo, planes de estabilidad adicionales.</i>		

<b>Notificaciones de sospechas de reacciones adversas</b>	<b>Realizado por:</b> _____	<b>Fecha:</b> _____
<i>Información: Incluir las relacionadas con la calidad y/o proceso de fabricación del producto.</i>		

<b>Acciones derivadas de la revisión del rap anterior</b>	<b>Realizado por:</b> _____	<b>Fecha:</b> _____

<b>Conclusión del RAP</b>	<b>Realizado por:</b> _____	<b>Fecha:</b> _____
<i>Información:</i>		

<b>Acciones derivadas de las conclusiones del RAP</b>	<b>Realizado por:</b> _____	<b>Fecha:</b> _____

<b>Resumen de la Revisión Anual del Producto</b>		
Realizado por:	_____	Fecha: _____
Aprobado por:	_____	Fecha: _____