

Universidad de Costa Rica
Facultad de Farmacia

Informe Final de Práctica Dirigida

Laboratorios Lisan S.A.

Implementación de un sistema de revisión anual de producto para formas farmacéuticas sólidas
en Laboratorios Lisan S.A.

Coordinador de la Práctica Dirigida: Jorge Pacheco Molina
Tutor Académico: Ronny Vargas Monge
Tutor del Centro de Práctica: Arturo Badilla Ortega

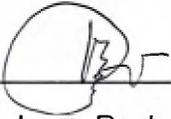
Janis Joan Henríquez Carballo

A92966

San José, Costa Rica

Julio 2017

Este Informe Final de Práctica Dirigida de Graduación fue aceptado por el Tribunal Examinador para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia.



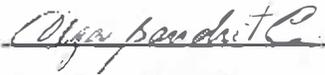
Dr. Jorge Pacheco Molina
Coordinador de la Práctica Dirigida



Dr. Arturo Badilla Ortega
Tutor del Centro de Práctica



Dr. Ronny Vargas Monge
Tutor académico



Dra. Olga Baudrit
Lector



Janis Joan Henríquez Carballo
Estudiante

Contenido

Lista de abreviaturas	4
Resumen	5
<i>I.</i> 7	
Marco Teórico de la Práctica Dirigida	6
Objetivos de la Práctica Dirigida	8
Memorias de Actividades	9
<i>II.</i> 12	
Objetivo General	11
Objetivos Específicos	11
Justificación	12
Marco Teórico	14
Metodología	24
Cronograma del trabajo de investigación	27
Resultados y Discusión:	29
Conclusiones	40
Recomendaciones:	41
Referencias	42
Anexos	44

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
OMS	Organización Mundial de la Salud
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administración de Alimentos y Medicamentos)
RTCA	Reglamento Técnico Centroamericano
USP	Farmacopea de Estados Unidos
RAP	Revisión Anual de Producto
POE	Procedimiento Operativo Estandarizado

Resumen

Implementación de un sistema de revisión anual de producto para formas farmacéuticas sólidas en Laboratorios Lisan S.A.

Henríquez, J. (2017). Implementación de un sistema de revisión anual de producto para formas farmacéuticas sólidas en Laboratorios Lisan S.A.(Informe Final de Práctica Dirigida) Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Palabras clave: Revisión anual de producto, RAP, Formas farmacéuticas sólidas, pruebas de calidad, rendimientos.

Laboratorios Lisan es una empresa nacional, comprometida con el mejoramiento continuo de la salud y la elaboración de productos de calidad. El proceso de diseño, el desarrollo, la producción y la comercialización de los productos farmacéuticos, fitofármacos y cosméticos de uso humano y veterinario están certificados bajo la norma ISO 9001 y la norma de Buenas Prácticas de Manufactura. Es por ello que surgió el interés en realizar un reporte para la Revisión Anual de Producto el cual consiste en un análisis histórico de la calidad de un producto y tiene como objetivo la verificación de su desempeño y la consistencia del proceso de fabricación.

Se realizó un reporte que recopila información de cinco productos sólidos de Lisan S.A. y permitió evaluar e interpretar todos los datos disponibles sobre los procesos de fabricación y las salidas de cada etapa. El objetivo no fue el tener los datos en el reporte sin ningún sentido, por lo que se utilizó elementos estadísticos, tablas y gráficos para visualizar mejor los datos y evaluar tendencias. Para demostrar robustez en la interpretación de los datos y en las evaluaciones se utilizaron tres años de producción 2015, 2016 y lo fabricado hasta mayo 2017.

Esto significa que se pudo evaluar el proceso de producción de estos medicamentos y documentar su comportamiento durante el periodo de los lotes de fabricación estudiados. Estos datos están disponibles los jefes de departamento, quienes podrán consultarlos y

utilizarlos como una herramienta de apoyo para la solución y prevención de posibles variaciones dentro del proceso. En conclusión la empresa ahora cuenta con la capacidad de monitorear sus procesos de una manera más práctica y obteniendo mayor provecho de los datos, con el objetivo de asegurar lá calidad de los productos y de cumplir con su política de calidad y las normas de buenas prácticas de manufactura.

I. Plan de Práctica Dirigida

Marco Teórico de la Práctica Dirigida

En la mayoría de los países la contribución de los farmacéuticos a la atención en salud se basa en los conocimientos, habilidades y actitudes adquiridos con la formación universitaria, seguida de un período oficialmente designado de práctica supervisada antes de su incorporación al ejercicio profesional. (WHO, 1988)

La Universidad de Costa Rica, en el artículo 1 del Reglamento de Trabajos Finales de Graduación (RTFG), establece que para obtener el grado de Licenciado es necesario cumplir con todos los requisitos contemplados en el Estatuto Orgánico, en los planes de estudio correspondientes, y realizar un trabajo final de graduación. (Facultad de Farmacia, 2010)

Según el artículo 2 del RTFG, con el trabajo final de graduación se pretende que el graduando sea capaz de utilizar los conocimientos adquiridos durante su carrera para plantear soluciones a problemas específicos, emplear técnicas y métodos de investigación relativos a su disciplina, y demostrar capacidad creativa, científica y su capacidad para la investigación. (Facultad de Farmacia, 2010)

Durante la práctica dirigida el estudiante podrá realizar rotaciones en los diferentes departamentos del centro de práctica o bien desempeñarse en un solo departamento esto con la intención de crear habilidades en el pasante, mediante la experiencia y bajo las circunstancias reales de una empresa. En Laboratorios Lisan S.A se permite abarcar otros departamentos además de Aseguramiento de la Calidad donde se realiza la pasantía, por ejemplo en Validación y Control de Calidad. El propósito es poder aplicar el conocimiento adquirido en las aulas y crear mayores habilidades en el concepto de industria farmacéutica.

El perfil de estudiante de farmacia con formación en la Universidad de Costa Rica tiene como objetivo formar una persona profesional en el área de la salud especialista en

medicamentos y productos de interés sanitario, capacitada para contribuir con la investigación y desarrollo, producción, control de calidad, regulación, promoción, dispensación, aplicación, evaluación y optimización del uso de los medicamentos, cosméticos, productos naturales, equipo y material biomédico y artículos farmacopeicos; con competencias que le permitan ser miembro esencial del equipo de salud, tomador de decisiones, comunicador, líder, administrador, estudiante de por vida y maestro, comprometido con la investigación, la calidad y la excelencia profesional, que vele por el mantenimiento de la salud pública mediante su participación activa en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, con altos valores éticos y humanistas. (Facultad de Farmacia, 2017)

Costa Rica desde antes de los años 50's ha contado con compañías farmacéuticas, lo que ha provocado que a través de los años y con el aumento de la demanda, más compañías hayan sido creadas y otras multinacionales hayan decidido incorporarse al mercado costarricense (Proexport Colombia, 2004). Con ello hay una demanda por profesionales en farmacia más especializados, y el internado en industria viene a crear ese primer acercamiento del estudiante con distintos campos en los que puede especializarse o dedicarse dentro de la industria y el mercado nacional.

En cumplimiento del artículo 2 del RTFG, el estudiante deberá realizar un informe final de práctica dirigida, que en el caso de la Facultad de Farmacia, incluye un trabajo de investigación, el cual está dirigido a resolver un problema, situación o requerimiento de la compañía farmacéutica o laboratorio que lo recibe (Facultad de Farmacia, 2010). Con esto y en conjunto con la presentación del trabajo final de graduación se da por concluido los requisitos para optar por el título en Licenciatura en Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

Objetivos de la Práctica Dirigida

Objetivos Generales

1. Emplear durante la pasantía los conocimientos, habilidades y destrezas adquiridas durante la formación académica.
2. Establecer un trabajo final de graduación en donde se pueda aplicar conocimientos farmacéuticos y exista un beneficio para el centro de práctica.

Objetivos Específicos

1. Integrar al estudiante en el ámbito laboral de Laboratorios Lisan S.A. para permitir un desarrollo óptimo de su ejercicio profesional posterior, como parte de un equipo de trabajo.
2. Dirigir al estudiante en su propia educación y estimular los hábitos y prácticas de observación, análisis y resolución de problemas, disciplina, responsabilidad e investigación.
3. Fomentar el intercambio de criterios y opiniones como resultado del contacto con integrantes del equipo de trabajo y con profesionales afines.
4. Promover una actitud ética y profesional en las relaciones con personal técnico, profesionales en farmacia y profesionales en el campo de la salud y áreas afines.
5. Estimular la capacidad investigativa del estudiante por medio de la elaboración de un protocolo de investigación y su ejecución.
6. Fomentar la divulgación de los resultados de los proyectos de investigación ejecutados.

Memorias de Actividades

La Práctica Dirigida fue realizada en Laboratorios Lisan S.A., específicamente en el departamento de Aseguramiento de Calidad. Lisan es un laboratorio nacional con más de 35 años de operar y tiene tres líneas de medicamentos: de uso humano, uso veterinario y productos naturales.

Calificación de Equipos:

Durante la estancia se realizó la calificación de algunos equipos como un homogenizador, marca Polytron, una llenadora de ocho boquillas y un tanque de 800 L. Para los tres casos se redactó el protocolo de calificación de instalación, de operación y de funcionalidad, se ejecutaron las pruebas para las tres etapas y se emitió el informe de cada una de ellas por separado.

Validación de Procesos:

Para la validación de procesos fue necesario realizar pruebas físicas (pH y densidad) y valoración del principio activo, cuando aplicara. Los productos a los que se les realizaron dichas pruebas son: Clotrimazol BN, Shampoo con Azufre y Arcilla, Cetirizina Jarabe, Azul de Metileno, Aciclovir crema, Shampoo de Aceite de Árbol de Té, Trimetoprima Sulfametoxazol (TMP-SMX) Suspensión y Bromhexina Jarabe.

Además se redactó el protocolo de validación del proceso de fabricación de diversos productos líquidos y semisólidos como: Aciclovir crema, Betametasona crema, Bromhexina Jarabe, Cicatrizante Emulgel, Clotrimazol BN crema, Hidrocortisona crema, Shampoo de Aceite de Árbol de Té, Shampoo de Aloe Vera, Shampoo con Azufre y Arcilla, Shampoo de Azul de Metileno y TMP-SMX Suspensión. También participé en la aplicación de un FMEA como herramienta de análisis de riesgo para la validación de los procesos de fabricación de algunos de estos productos.

Redacción de Documentos:

Durante los meses en los que estuve en Laboratorios Lisan, como parte del trabajo de

graduación o de las diferentes tareas del Departamento de Aseguramiento, realicé algunos documentos que eran necesarios para cumplir con objetivos y como parte del desempeño del departamento. Algunos de los documentos realizados son:

- Manual de Limpieza y Mantenimiento del Polytron
- Tablas de Análisis de Modo de Fallo y Efecto.
- Reporte de Pruebas Físicas para Tabletas
- Diagrama de Validación. (Ver Anexo 2)

Capacitaciones:

Participé de tres capacitaciones. Mi ingreso al centro de práctica coincidió con la instalación de nuevos equipos de HPLC, por lo que participé de la capacitación inicial que se realizó para el personal del Laboratorio de Control de Calidad; en esta capacitación se explicó el funcionamiento de cada una de las partes del HPLC, además del uso del software. En la capacitación para Limpieza de Áreas se recordó el procedimiento adecuado para limpiar y desinfectar el área, y los productos que se deben utilizar, además se recordó los responsables de las distintas tareas. Por último, la capacitación de Buenas Prácticas de Manufactura fue impartida a todo el personal y se realizó un repaso de todas las normativas que se deben seguir para cumplir con las BPM, además se realizó una evaluación al finalizar.

II. Trabajo de Investigación

Objetivo General

1. Implementar un sistema de información centralizado y que permita la emisión eficaz del reporte de revisión anual de producto para los productos sólidos de la empresa Laboratorios Lisan SA., en cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes.

Objetivos Específicos

1. Diseñar la base datos y el formato del reporte, mediante la recopilación de información necesaria para la revisión anual de producto.
2. Emitir el reporte completo de la RAP para cinco productos sólidos con mayor volumen de producción de Lisan S.A.
3. Realizar un análisis de tendencia con el uso de herramienta estadística en diferentes pruebas realizadas a los cinco productos sólidos como producto terminado.
4. Definir el procedimiento operativo estandarizado para la revisión anual de producto y capacitar al personal de los diferentes departamentos involucrados sobre la función de cada sección

Justificación

El reporte anual de producto (RAP) es una herramienta que fortalece la monitorización del desempeño de los diferentes procesos involucrados en la elaboración del medicamento, con el fin de asegurar la calidad del producto y proponer mejoras en su fabricación (PIC/S, 2007). Laboratorios Lisan S.A. cuenta con 65 medicamentos, dos cosméticos y 14 productos naturales registrados en el mercado nacional, de los cuales tres se exportan a mercados como Estados Unidos e Italia, convirtiendo la elaboración del RAP en una tarea aún más importante, con lo cual se mejora las políticas internas de calidad, se implementa un sistema capaz de proyectar una serie de variables dentro del proceso de producción que permiten identificar tendencias, ayuda a los diferentes departamentos a encontrar posibles errores y, por supuesto, genera una revisión capaz de lograr mejoras. A nivel mundial, este reporte resulta obligatorio, por ejemplo en México, la FDA, EMEA, PIC/S, ANVISA, CECMED y Canadá, entre otros; nacionalmente, sin embargo, aún no existe una normativa obligatoria pero se debe trabajar en pos de acercarse a esto. En el Reglamento Técnico Centroamericano no hay un apartado donde haga referencia a la RAP, sin embargo, sí existe una serie de requisitos en el área de documentación, en especial en la revisión de los registros de los lotes, donde menciona que "Control de calidad o garantía de calidad debe revisar y aprobar todos los registros de producción y control de cada lote terminado, para verificar el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados. Cualquier desviación no justificada debe ser ampliamente investigada, la cual debe extenderse a otros lotes afectados y a otros productos que puedan estar asociados con la discrepancia encontrada." (RTCA - N° 38732-S-COMEX-MEIC, 2014). Esto se puede comparar con los datos y la estadística que el RAP recopila y genera, así como las investigaciones de comportamientos que se evalúan mediante las tendencias observadas.

El procedimiento de la elaboración requiere de información de registros, la elaboración de base de datos y análisis estadístico, por lo que se utilizará el programa Excel para los cinco productos sólidos de mayor producción de Laboratorios Lisan S.A, elaborando un RAP individual de cada uno, para luego evaluar tendencias y características de dichos

productos de manera global.

Actualmente en Lisan SA cada departamento tiene un sistema para procesar y guardar datos; sin embargo, es necesario realizar un procedimiento operativo estandarizado y la creación de tablas y formatos que faciliten la recolección de la información, y de esta forma agilizar la elaboración del reporte y hacerlo reproducible. Por lo tanto, se debe realizar un análisis previo para detectar las necesidades del RAP para cada departamento y su manejo, así como su capacidad para la recolección de la información, creando sistema que alimente la RAP y que permita una implantación exitosa. La elaboración del RAP involucra diferentes departamentos, por lo que es vital la concientización del personal sobre la relación que existe entre este estudio y la política de calidad de la compañía, las herramientas que esta revisión brinda sobre, desviaciones, el no cumplimiento de especificaciones o la variabilidad entre lotes.

La importancia del RAP no sólo radica en una eventual obligación por parte de la legislación nacional, sino que va más enfocada en ser una herramienta capaz de brindar información eficaz y de fácil comprensión, colaborando en el desarrollo de procesos robustos.

Marco Teórico

La industria farmacéutica se rige por una serie de leyes, reglamentos y políticas para el desarrollo, la fabricación, el control de calidad, la comercialización y la venta de medicamentos, y esto tiene interés público, para consumidores, productores y proveedores de productos farmacéuticos. En estos reglamentos se establecen normas estrictas para las buenas prácticas de manufactura que buscan garantizar la calidad e integridad de los procesos, así como su seguridad y eficacia. Es por ello que en muchos países utilizan estas directrices para el desarrollo y la autorización de la comercialización de los fármacos.

En Costa Rica, el Ministerio de Salud y el Colegio de Farmacéuticos son los encargados de hacer cumplir las normas, sin embargo el único con autoridad para clausurar un establecimiento es el Ministerio de Salud, el cual se rige por el Reglamento Técnico Centroamericano sobre Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano, el cual posee un instrumento para su verificación. En el año 1991 se emitió el primer decreto sobre BPM para salvaguardar la integridad de los productos farmacéuticos pero con el paso del tiempo estos requisitos han sido modificados y este reglamento ya no satisfacía las necesidades establecidas por la Organización Mundial de la Salud en su informe 32 por lo que fue necesario actualizarlo; por lo tanto, se realizaron las modificaciones pertinentes y empezó a regir un nuevo decreto a partir de abril de 2014.

A lo largo de los años el tema de calidad y de regulación en la fabricación, el almacenamiento y la comercialización ha tenido una importante evolución, no sólo a nivel nacional, sino también internacional, volviéndose cada vez más estrictos los procesos de desarrollo de un nuevo producto y de fabricación para que sean lo más reproducibles y similares entre sí, disminuyendo la mayor cantidad de variables posibles. Lo anterior mejora la calidad del producto y también la confiabilidad entre los diferentes lotes del medicamento, por lo que es importante tener un proceso de fabricación robusto, y cumplir con las normas y requisitos que se solicitan según el producto que se está fabricando.

El concepto de calidad ha evolucionado con el tiempo y actualmente existen diferentes términos para definirla que dependen del enfoque que se requiera; por ejemplo, el objetivo fundamental de la calidad como filosofía empresarial es satisfacer las necesidades del consumidor. Centrándose en el producto como tal, el término de calidad es un concepto relativo y que está ligado al producto/cliente, además reúne un conjunto de cualidades relacionadas entre sí, que todos los bienes poseen en mayor o menor medida. (Varo, 1993). Montgomery y Deming, por ejemplo, propusieron que era multidimensional y por eso prácticamente imposible definirla; sin embargo, Hoyer y Hoyer, finalmente recopilaron la información de ocho autores en la materia y lograron categorizar la definición de calidad en dos niveles: en el primer nivel, se determina la calidad como producción de bienes o prestación de servicios, cuyas características medibles satisfacen un conjunto fijo de especificaciones que generalmente son definidos numéricamente. En el nivel dos, los productos y servicios de calidad son simplemente aquellos que satisfacen las expectativas del cliente para su uso o consumo (Martínez, 2012). Por lo tanto, el primero es independiente del cliente y es calidad de conformidad mientras que el nivel dos es dependiente del cliente y es calidad del diseño.

A pesar de que el cliente/paciente no es, como tal, parte del enfoque en la elaboración del RAP, existen puntos importantes que se deben considerar respecto a la perspectiva del cliente, ya que se crea un producto para satisfacer su necesidad en su salud, integridad y bienestar. Al desarrollar un nuevo producto se debe tomar en cuenta una serie de variables como vía de administración, seguridad, dosis, potencia, entre otros, y el cliente no siempre es consciente de todos los conceptos involucrados en el perfil de calidad del producto; sin embargo, sí son parte del control del proceso, ya que reciben el producto final y son capaces de identificar y reportar fallas mediante las quejas y devoluciones.

Además del cliente, otro factor importante es el liderazgo dentro del sistema de gestión de calidad, ya que permite a quien esté encargado, transmitir al resto de la empresa la visión y el objetivo que se desea alcanzar y, también, delegar funciones para que estos

objetivos se cumplan satisfactoriamente (ISO 9000, 2015). Lo anterior es, probablemente, el punto más importante, ya que con una buena guía y un buen manejo del personal o equipo de trabajo los resultados serán cada vez más cercanos a lo requerido, por lo que se puede pensar que sería imposible alcanzar esta meta sin la participación del personal, por lo que es indispensable, como se mencionó anteriormente, la concientización de ellos y que logren materializar lo planteado.

La calidad farmacéutica por diseño (QbD) pretende ser un enfoque sistemático para el desarrollo, comenzando con unos objetivos definidos en los productos y en la comprensión y control de los procesos, basándose en conocimientos científicos y la gestión y control de riesgos (Jacoub F, 2010). Por lo tanto, la calidad de diseño se relaciona con el rendimiento del producto y se persigue la idea de encontrar los parámetros de diseño óptimos para reducir las variaciones durante el proceso, además, de tomar en cuenta desde los materiales de partida para la elaboración de los productos farmacéuticos, lo que permite mejores resultados y una reducción de los costos de calidad (Gavin P, 2006).

La elaboración del RAP viene a colaborar con la calidad pues permite investigar posibles fallas en el proceso y evaluar la robustez de la manufactura de un producto. Esta perspectiva aporta un avance significativo a la práctica habitual de evaluar la calidad durante el proceso de fabricación o en el producto final, permitiendo argumentar con evidencia y análisis las decisiones acerca de qué parámetros de producto y proceso deben ser controlados. Con lo anterior, la empresa crece y madura a medida que consolida su sistema de gestión de calidad, por medio de la implementación de recursos que le permitan alinear todos los esfuerzos en la misma dirección, la cual debe apuntar hacia la visión de la empresa en investigar, desarrollar, producir y comercializar productos de calidad.

Las buenas prácticas, se aplican a las diferentes etapas de vida, desde el desarrollo, transferencia de tecnología y fabricación comercial, esto puede facilitar la innovación y

mejora continua, además de fortalecer el vínculo entre el desarrollo y fabricación (WHO, 2014). Al trabajar con un enfoque basado en procesos, se logra separar cada etapa de producción y desarrollo de un producto, manteniéndolas enlazadas para mantener altos estándares de calidad, pues no son procesos excluyentes, y la baja calidad de uno puede afectar al siguiente. Al vigilar y controlar cada uno de estos procesos es posible detectar fallas, presentes o potenciales, que desemboquen en la elaboración de una serie de acciones correctivas o preventivas, las cuales permiten trabajar en pos de la mejora continua. Esto es primordial para un buen manejo de la gestión, con el propósito de fomentar la calidad de los procesos y consolidar una vigorosa cultura de calidad y de evaluación permanente.

Dentro de los aspectos importantes para mantener un idóneo control de la calidad, se cuenta la relación con los proveedores de materias primas, de materiales y de equipos que se utilizan, la cual debe ser estrecha y de confianza en ambas direcciones, con un sentido de la calidad estricto. Es necesario que las empresas proveedoras de servicio que quieran avanzar en la calidad, descubran el significado de la relación compleja que mantienen con las empresas cliente y que se identifique el valor de intercambio por ambas partes (Zabala, 2012). Además, es primordial la confiabilidad que la empresa tenga en el proveedor y lo que este pueda ofrecer para respaldar que su producto tiene los requisitos solicitados por el cliente y que se encuentra dentro de los parámetros de calidad establecidos.

La revisión anual de producto (RAP) es una herramienta que permite evaluar la calidad y la necesidad de mejora. La RAP incluye lotes aceptados y rechazados, debe ser de un año, o bien, tres años máximo para completar diez lotes (FDA, 1995). Este informe puede determinar si se necesita revalidar procesos o métodos, cambiar las especificaciones del producto o si la producción y los controles están de acuerdo a los reglamentos establecidos. Es notable la importancia de la implementación de este reporte en la industria, ya que permite tener un sistema de gestión de calidad más robusto y disminuir cada vez más las variables, para obtener un proceso consistente en la producción. Al

evaluar de manera tan minuciosa cada aspecto del proceso de manufactura se debe tener como objetivo determinar la responsabilidad que deben adquirir los diferentes departamentos involucrados, así como el compromiso con la excelencia y la calidad de los medicamentos que se fabrican.

Esta importancia de la implementación del RAP ha sido reconocida por muchas entidades internacionales. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), en el año 1976 propuso preparar un resumen por escrito de cada producto en las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM); el objetivo de este requisito era proporcionar procedimientos confiables para que un fabricante de fármacos revisara las normas de calidad de cada producto farmacéutico. Sin embargo, hubo distintos comentarios en la industria que se oponían a dicha norma por lo que se revisó la propuesta y permitió a cada empresa establecer sus propios procedimientos para la evaluación de los estándares de calidad de los productos, revisando anualmente los registros requeridos; esta versión final entró en vigor en 1979 y desde su publicación ha sido comúnmente referido (FDA, 1978).

En el año 2001, la FDA adoptó y publicó la Q7 Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Ingredientes Farmacéuticos Activos de la ICH. Esta guía, que además se incorporó en la Guía de BPM de la European Community (UE) en el año 2005, en algunas secciones se especifica y se hace referencia al desempeño de una revisión de la calidad del producto. En noviembre de ese año, la UE realizó una revisión de la guía en donde contiene un requisito para realizar una RAP, sin embargo, también se reconoció que se llevaría un tiempo el desarrollar y establecer los procedimientos necesarios para implementar el requisito. (European Commission, 2013)

Tabla 1. Requerimientos y objetivos comparativos entre la FDA, ICH y UE sobre la revisión anual de producto.

Objetivos	FDA	Comisión Europea	ICH Q7A
Determinar la conveniencia de y / o cambiar la especificación del producto	Requerido	Requerido	No especificado
Adecuación de las especificaciones del material de partida	No Especificado	Requerido	No especificado
Determinar la necesidad de realizar cambios en el proceso de manufactura	Requerido	No Especificado	No Especificado
Determinar la necesidad de realizar cambios en el control de proceso de manufactura.	Requerido	No Especificado	No Especificado
Verificar la consistencia del proceso actual	No Especificado	Requerido	Requerido
Determinar la necesidad de revalidar los procesos de producción	No Especificado	Requerido	Requerido
Destacar tendencias	Esperado	Requerido	No Especificado
Determinar mejoras en procesos y productos.	No Especificado	Requerido	No Especificado
Identificar acciones correctivas	Esperado	Requerido	Requerido

Fuente: Grazal, J., & Lee, J. (2008)

En la Tabla 1 se puede observar cómo hay una diferencia en los requisitos solicitados por Estados Unidos y Europa, particularmente cuando se menciona que un requisito es “esperado” se refiere a que es lo esperado por las autoridades pero que no se encuentra dentro de la guía. La FDA tiene 3 objetivos que se especifican, los cambios en los procesos de manufactura, controles de fabricación y especificaciones del producto. En la UE sólo la especificación del producto se exige en la RAP y ninguno en el Q7A; de

igual manera, la UE tiene objetivos adicionales que no se mencionan en la FDA o Q7A, como lo son el verificar el proceso, la validación de procesos, el destacar tendencias, las mejoras en los procesos y las acciones correctivas. Los objetivos antes mencionados son importantes para permitir un RAP eficiente y dentro de los lineamientos de las BPM.

Otro aspecto por considerar es que las guías tienen distintos conceptos sobre el agrupamiento de productos con distinta forma farmacéutica pero el mismo principio activo; en el caso de la FDA no lo especifica, pero sí menciona que no está permitido, la UE sí lo permite y la Q7A no lo especifica ni hace referencia alguna. Existen algunas discrepancias con respecto a esto, por lo que algunas empresas pueden crear los reportes de revisión anual de producto por presentación y otras están agrupando los productos con una misma concentración, aunque se comercialicen en diferentes presentaciones. En México, la norma NOM-059-SSA1-2015, en el punto 5.9.1.2 establece que “No se permite la agrupación de productos independientemente de que durante su producción se empleen procesos y equipos similares”, por lo que la interpretación de la norma y guías, es clara pero existe la posibilidad de que se generen confusiones entre las diferentes empresas y consultores. (Secretaría de Salud México, 2016)

A nivel nacional, la reglamentación actual no solicita explícitamente el reporte anual de producto, por lo que no es de carácter obligatorio. Sin embargo, sí se menciona la inspección de datos de un producto en el RTCA, tal como lo es la RAP, además es inevitable que no tengan la información que se utiliza en el reporte, por lo que es parte del proceso y solo requiere un esfuerzo adicional la implantación del mismo, además la razón de crear un RAP permite evaluar los estándares de calidad, verificar la consistencia de los productos, evaluar que las especificaciones son adecuadas, determinar la necesidad de cambios en el proceso, especificaciones o control, fomentar CAPA, evaluar la efectividad del sistema y muy en especial la verificación continua de la calidad.

Dentro de las áreas donde se podría utilizar el reporte se cuenta la validación o revalidación de procesos de fabricación, que son objetivos de UE y Q7A en el RAP, pues

permite verificar la coherencia del proceso de fabricación existente y la necesidad de revalidar el proceso. Los procedimientos para realizar la RAP implican la revisión de análisis y datos generados en el último año, y esto se ajusta a la definición de validación retrospectiva de la FDA y la UE. Por lo tanto, se podría decir que la elaboración del RAP es una revalidación retrospectiva del proceso de fabricación. (FDA, 1987; European Commission, 2001)

Tal como se especifica en la sección 12.6 de Q7A, “Cuando no se han realizado cambios significativos en el sistema o proceso, y una revisión de calidad confirma que el sistema o proceso está produciendo consistentemente material que cumple con sus especificaciones, normalmente no hay necesidad para la revalidación.” De esta forma, ante la ausencia de cambios, la RAP puede anular o sustituir la necesidad de revalidación, siempre y cuando se encuentre dentro del plan maestro de validación de la empresa (FDA, 2001).

En la validación de productos nuevos o procesos modificados se utiliza la validación prospectiva, sin embargo a medida que se recopilan datos sobre los lotes después de salir al mercado, se puede utilizar la validación retrospectiva para generar confianza en la idoneidad del proceso. Aunque sólo se menciona brevemente en la UE, la RAP es un análisis para identificar fallas potenciales y es una de las herramientas para la acción preventiva y acción correctiva (CAPA).

Los datos que se utilizan para la RAP son de suma importancia, sin embargo la FDA y la UE difieren en la extensión permitida para la revisión: la FDA no permite una extensión mayor que un año, independientemente del número de lotes producidos en el período, debido a que los problemas potenciales pueden pasar desapercibidos y retrasar la revisión de especificaciones y procedimientos de fabricación o control. (PIC/S, 2007)

Por otro lado, la UE establece que se permite la agrupación por tipo de producto (formas farmacéuticas sólidas, líquidas, estériles) mientras que la FDA, por su parte, prohíbe esta práctica, a pesar de que se utilicen procesos similares en su producción, ya que las distintas especificaciones y la diversidad del proceso de cada producto puede generar

resultados de fabricación diferentes (FDA, 2001; European Commission, 2001).

La aceptación de la UE de agrupar productos, abre la posibilidad de consolidar la revisión de una serie de medicamentos y adoptar un enfoque global para el proceso de recopilación y estudio de la información. Esto consiste en utilizar el sistema establecido para un grupo de productos que proporcione datos resumidos, que cumpla con los requisitos del RAP. Lo primero que se debe hacer es comenzar con una revisión producto por producto y resaltar aquellos que puedan tener alguna tendencia o identificar mejora del producto o proceso. La justificaciones de esta escogencia debe estar bien fundamentada y los criterios pueden ser: hay un traslape entre los límites de los productos individuales, existe un sistema que genera informes por grupo de productos, las tendencias se evalúan mejor por grupo que de manera individual, no hay pérdida de detalles por producto en el reporte global o el grupo de producto tiene un solo sitio o comparten el sitio de fabricación.

En el año 1995, la FDA en las BPM, eliminó la necesidad de revisar todos los lotes producidos en 12 meses y permitió la revisión de un número representativo de lotes; además se menciona que la revisión de todos los lotes es apropiada si se logra identificar alguna tendencia adversa y que los lotes seleccionados deben ser con diferentes experiencias de fabricación; en contraste, la Q7A y la UE no permiten estas selecciones de lotes. (Barría, 2013)

Como parte de la RAP se debe seleccionar los parámetros y atributos críticos que son parte de los requisitos para la elaboración del reporte o, bien, que se consideren relevantes para evaluar el proceso de producción. Debido a que esta información proviene de distintas etapas de la fabricación del producto, los involucrados en la emisión de la RAP son un equipo de personas que incluye al administrador del RAP, el departamento de control de calidad, a aseguramiento de calidad, los encargados producción, el personal de soporte técnico y a asuntos regulatorios. La conformación de la RAP requiere que todos aporten la información que se genera en su sección conforme se realizan los productos; al realizar el análisis oportunamente de los datos se puede

actuar de manera preventiva, no esperar hasta el final del periodo.

Por lo mencionado anteriormente, es importante que exista la generación de una base de datos que capture la información y genere simultáneamente los correspondientes cálculos o gráficas para identificar si hay alarmas o notificaciones en el proceso. La herramienta estadística es indispensable para el análisis de la RAP, siendo las más comunes el promedio, la desviación estándar relativa, el análisis de capacidad de procesos y las gráficas de control; las tres áreas de la industria en las que más se han aplicado métodos estadísticos son el control de procesos de producción en línea y fuera de ella, la inspección de calidad de los productos semielaborados y terminados y la recepción de materiales y partes provenientes de diversos proveedores. (Acuña, 2002)

Estas aplicaciones han dado origen a lo que se conoce como control estadístico de la calidad, en el cual, por medio de los resultados obtenidos a partir de muestras adecuadamente seleccionadas, se infiere la situación real de la calidad en estudio. No obstante, se debe tener claro que la aplicación de la estadística al control de procesos y de materiales es solamente una herramienta para la toma de decisiones y no la solución a los problemas existentes. (Acuña, 2002)

Ishikawa, uno de los líderes mundiales de la calidad, decía que “la calidad tiene que ser construida en cada diseño y cada proceso. No puede ser creada por medio de la inspección” (Ishikawa, 1997) por lo que no se puede olvidar que la RAP no viene a sustituir las inspecciones dentro del proceso sino que, por el contrario, se crea para fortalecer las BPM y como una herramienta para detectar puntos o variables que se puedan mejorar.

Metodología

1. Revisión bibliográfica y revisión del Sistema de Gestión de Calidad:

Se realizó una búsqueda exhaustiva de bibliografía referente a la elaboración del RAP, normativas nacionales e internacionales (FDA, ICH, UE, entre otros) referentes al tema y sobre sistemas de calidad y la implementación en la industria; esto se realizó con el fin de tener un panorama claro del reporte en la actualidad. En Laboratorios Lisan el propósito de tener un SGC es satisfacer los requerimientos de la norma internacional ISO 9001, mostrando el compromiso con la excelencia de los productos y servicios de la empresa, como consta en su Política de Calidad, y que se extiende para los procesos de diseño, desarrollo, producción y venta de todos los productos de Lisan. Por lo tanto, también era indispensable el conocimiento y la familiarización con este sistema para comprender las normativas bajo las que se rigen los procesos en la empresa.

2. Búsqueda de la fuente de datos:

La RAP debe ser completada con información de los distintos departamentos (Producción, Aseguramiento de la Calidad, Empaque y Control de Calidad), por lo que se procedió a identificar la ubicación de dichos datos y el área al que pertenecen para verificar que todo lo solicitado estuviera accesible y, por último, idear la ruta de acceso a esta información.

Se recopiló la información que se solicita en la guía de HSA (Health Science Authority) en las bases de datos, las cuales se elaboraron para manejar los datos de una manera sencilla, con capacidad de alimentar la RAP de manera eficiente y efectiva⁰¹. Estas bases de datos se elaboraron con el programa Microsoft Excel, mediante hojas y herramientas como matrices que facilitan la adquisición de la información. Algunas de estas bases de datos se generaron exclusivas para el RAP y se digitalizaron algunas ya existentes.

3. Elaborar el reporte:

Para la elaboración del reporte, se creó un libro de Excel por producto, donde se introdujo la información en diferentes hojas y se destinó la Hoja 1 para que se autocompletara con los datos ingresados en las otras hojas. , está acompañado de estadística y tendencias, está sería la hoja del Reporte el cual después será impreso y presentado como revisión anual de producto.

4. Revisión y elección de productos:

La empresa tiene tres líneas de producción (sólidos, líquidos y semisólidos) y se decidió utilizar la línea de sólidos por ser la que presenta más variables y pruebas de control de calidad. De todos los productos sólidos disponibles, se escogió los cinco productos de mayor producción, según las tendencias históricas, de manera que se pudiera asegurar la mayor cantidad de lotes fabricados, además se eligió un periodo de 3 años para poder tener cantidades de lotes en lo que se pudiera aplicar estadística.

Tabla 2. Productos seleccionados para la RAP según cantidad de lotes producidos.

Producto	Número de Lotes Producidos (2015-2016-2017)
Producto 1	10
Producto 2	10
Producto 3	8
Producto 4	12
Producto 5	16

5. Análisis de Tendencias:

Los datos reportados deben ser confiables para su análisis. En la RAP se busca agrupar la información (datos) de tal manera que se puedan visualizar

comportamientos y tendencias históricas de los procesos que ayuden a interpretar los aspectos que pueden estar causando descontrol y por ende bajos niveles de calidad. En las pruebas de fuerza de ruptura, friabilidad, valoración, desintegración y disolución

6. Elaborar el Procedimiento Operativo Estandarizado y Capacitar al Personal:

Estos son aquéllos procedimientos escritos que describen y explican cómo realizar una tarea para lograr un fin específico, de la mejor manera; por ello al finalizar la RAP se realizó el POE, con lo que se asegura la reproducibilidad, consistencia y uniformidad de la revisión anual. . El documentó se sometió a revisión y aprobación por los responsables, según lo que establece el sistema de gestión de calidad de Laboratorios Lisan y luego fue incluido en la versión digital para que estuviera accesible a todo el personal. Como parte de la elaboración del procedimiento operativo estandarizado se capacitó al personal involucrado

7. Presentar el reporte de la RAP:

Se presentó a la Jefatura de Aseguramiento de la Calidad el reporte de revisión anual de producto finalizado y se evaluaron posibles correcciones. Una vez presentado al departamento de Aseguramiento se presentó a los demás jefes de departamento y se explicó la información que iba a contener, para su eventual uso.

Cronograma del trabajo de investigación

Fecha	Actividad
Enero 2017	<ol style="list-style-type: none"> 1. Conocer los niveles de documentación del Sistema de Gestión de Calidad 2. Conocer qué es la RAP 3. Conocer el Plan Maestro de Validación 4. Redacción, revisión y corrección del primer avance: <ol style="list-style-type: none"> a) Título del Trabajo de Investigación b) Objetivo general y específicos
Febrero 2017	<ol style="list-style-type: none"> 1. Elaboración de tablas de Excel para recolección y análisis de datos. 2. Borrador de informe de RAP 3. Redacción, revisión y corrección del segundo avance <ol style="list-style-type: none"> a. Justificación b. Marco Teórico 4. Asignación del tutor académico
Marzo 2017	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prueba de las tablas elaboradas 2. Captura de los datos de los distintos productos en las tablas de Excel
Abril 2017	<ol style="list-style-type: none"> 1. Redacción, revisión y corrección del tercer avance: <ol style="list-style-type: none"> a. Metodología b. Cronograma de Actividades

<p>Mayo 2017</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Redacción, revisión y corrección del tercer avance: <ol style="list-style-type: none"> 1. Resultados y Discusión 2. Plan de Pasantía 2. Creación de gráficos para estadística y evaluación de tendencias.
<p>Junio 2017</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Corregir, afinar y revisar el trabajo escrito 2. Presentación del trabajo de investigación 3. Realizar la capacitación para el personal sobre el RAP
<p>Julio 2017</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informe final del RAP, presentación y exposición del proyecto.

Resultados y Discusión:

Se definió analizar cinco productos sólidos de Laboratorios Lisan, específicamente de la forma farmacéutica de tableta. Sin embargo, la Revisión Anual de Producto (RAP) se realizará para todos los demás productos del laboratorio, por lo tanto, la base de datos para la recopilación de la información se extendió a todos los medicamentos fabricados y se colocó en el servidor de la empresa para asegurar que los usuarios que deban ingresar información tuvieran acceso a ella en todo momento.

En relación con la implementación continua de la revisión anual de producto, el departamento de Aseguramiento de la Calidad se definió como el responsable de darle seguimiento y de administrar la base de datos, en donde se encuentra la compilación de información de los lotes fabricados. También son los responsables de generar la RAP, en donde se encuentra el análisis de calidad anual de cada producto, así como los factores que lo afectan; y el resumen del comportamiento anual de fabricación de todos los productos y las tendencias que presentaron.

Dentro de la RAP se analizó diferentes aspectos de los lotes para los cuales es importante observar tendencias o comportamientos. El primer parámetro por analizar es la cantidad de unidades obtenidas, el cual se encuentra dentro del apartado de Información General del informe. Como se observa en la Figura 1, es posible conocer el tamaño de lote producido y compararlo con los meses o años anteriores, así se puede observar si existe alguna predilección en el tamaño de lote o la regularidad con que este se produce.



Figura 1. Unidades obtenidas en el producto 1 en diferentes lotes.

Por otro lado, se estudiaron los porcentajes de rendimiento de los cinco productos sólidos analizados. El rendimiento, según la Real Academia Española, es la proporción entre el producto o el resultado obtenido y los medios utilizados, por lo que dentro de la RAP se registró no solamente el rendimiento del proceso de manera global, sino que se calcularon también los rendimientos de las diferentes subetapas, como granulado, compresión y recubrimiento; esto facilita la localización de algún inconveniente dentro del proceso.

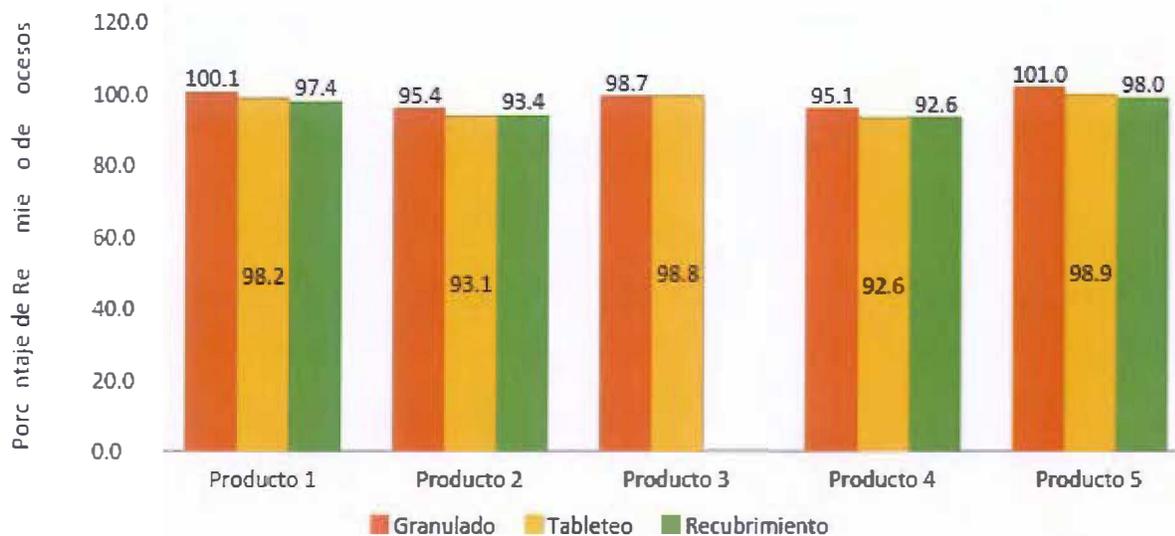


Figura 2. Promedio del porcentaje de rendimiento de granulado, tableteo y recubrimiento de los cinco productos.

En el caso del rendimiento del granulado, como se puede observar en la Figura 2, se obtuvieron valores de 100.1 y 101.0 para los Productos 1 y 5, lo que no es habitual pues es normal que existan pérdidas. El proceso de granulado inicia con el mezclado del principio activo y de los excipientes, para luego añadir el aglutinante y realizar una segunda mezcla o amasado, llevar a cabo la granulación, seguida de la desecación y, por último, la tamización. Durante estas etapas se presenta la formación de enlaces y fuerzas, entre las que se cuentan las fuerzas de cohesión en partículas de líquidos móviles; este mecanismo es especialmente relevante en presencia de pequeñas cantidades de líquido interpuesto entre partículas sólidas, acercándolas y facilitando su interacción por fuerzas de van der Waals. Por ejemplo, se produce esta situación ante procesos de captación de humedad ambiental por parte de partículas compuestas de materiales higroscópicos (Lozano, Córdoba & Córdoba, 2012). Estas fuerzas podrían explicar el aumento en el rendimiento de estos productos, los cuales pueden contener principios activos o excipientes con propiedades higroscópicas; a pesar de que se realiza una desecación para eliminar el exceso de agua, es posible que esta etapa no elimine toda el agua y por ello el peso del granulado sea más alto, que el peso teórico de la mezcla. Otra explicación, es que el peso reportado al momento del dispensado sea ligeramente mayor al reportado como teórico, con lo que no se podría apreciar la pérdida de producto durante el proceso de granulado.

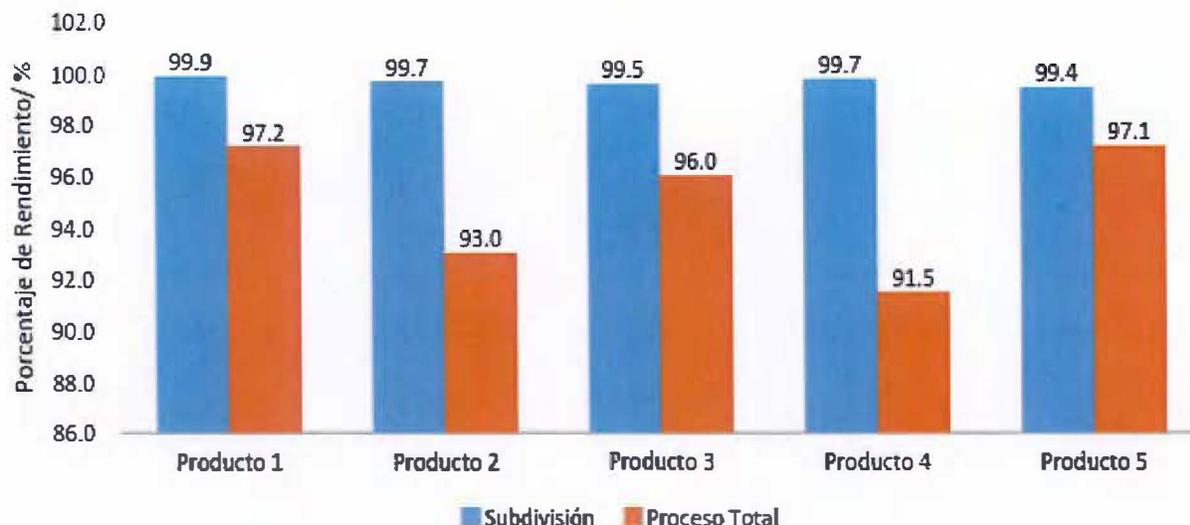


Figura 3. Promedio de porcentajes de subdivisión y total del procesos de los cinco productos.

En cuanto al rendimiento del tableteo y del recubrimiento, se observaron valores por debajo de 100% lo cual es esperado por la pérdida de producto durante estos procesos, como se mencionó anteriormente. El producto 3 es una tableta sin recubrimiento, por lo tanto el rendimiento en la Figura 2 se muestra como cero.

El rendimiento total del proceso y de la subdivisión son las etapas finales en las que se comprueba la pérdida que se pueda generar durante el empaque del producto; en este caso, como lo muestra la Figura 3, el rendimiento de subdivisión se encuentra por arriba de 99%, ya que se calcula con la cantidad de tabletas recibidas para colocar en el blister y la cantidad entregada a la bodega de producto terminado, mientras que el rendimiento total toma en cuenta la cantidad de tabletas entregadas a bodega y las solicitadas teóricamente.

La RAP, por su parte, muestra gráficos de cada proceso para los diferentes lotes de cada producto por aparte, con lo que se permite visualizar qué tan eficiente es el proceso, si se debe realizar algún ajuste para evitar pérdidas significativas de producto y en qué subetapa se está generando la mayor caída en el rendimiento.

En el siguiente apartado de la RAP, se mencionan todas las materias primas utilizadas para todos los lotes estudiados, con lo que se logra darle trazabilidad al producto, al incluir el número de stock (código de identificación interno único para cada entrada de materia prima), el número de análisis y el proveedor. Según el RTCA, “debe mantenerse registro de todas las acciones efectuadas o completadas de tal forma que haya trazabilidad de las actividades significativas relativas a la fabricación de productos farmacéuticos” (RTCA, 2014). Si en los resultados del proceso de manufactura se detecta algún comportamiento diferente o anormal, y se revisa el apartado de materias primas, se puede descartar o confirmar que el resultado observado está asociado a un excipiente o al principio activos, ya sea por un cambio de proveedor o en el método de análisis. Igualmente sucede con el material de empaque al que se le puede dar trazabilidad con el número de IR (informe de recepción) que es único para cada entrada de material y que, también, se encuentra en el RAP.

En los dos casos, los materiales deben proceder solamente de proveedores aprobados, incluidos en la especificación de cada artículo y, cuando sea posible, directamente del productor; es primordial que las especificaciones establecidas por el laboratorio fabricante para los materiales se discutan previamente con los proveedores (RTCA, 2014). Por lo tanto, la constancia entre proveedores es fundamental y debe mantenerse siempre que las circunstancias lo permitan, ya que esto disminuye en gran medida posibles variaciones en los resultados o cambios en las tendencias.

Los controles críticos en proceso y en el producto terminado son pruebas realizadas para determinar si el producto se encuentra dentro de las especificaciones, ya sean establecidas internamente o por alguna entidad de referencia, como la USP. Para el análisis en la RAP de la dureza, la friabilidad, la desintegración y el porcentaje de valoración se utilizó el promedio de los datos obtenidos en cada lote, con el fin de evaluar a modo más amplio el comportamiento del lote. En caso de que se encuentre un dato fuera de rango o con comportamiento anormal, se puede buscar en detalle los valores que arrojaron ese promedio y determinar una posible causa, o bien, definir que un lote no está dentro de la especificación y que existe algún cambio en el tiempo que llevó a

este hecho.

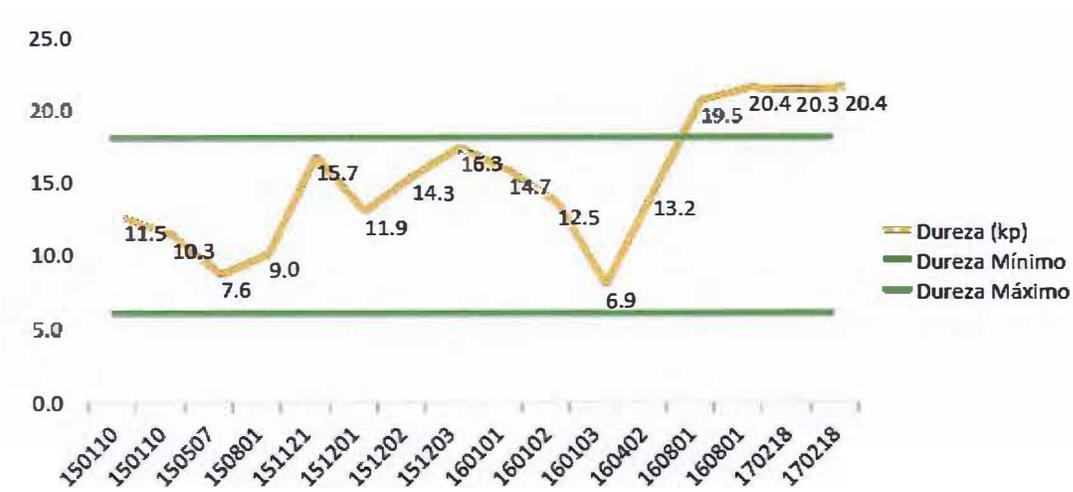


Figura 4. Durezas promedio de los diferentes lotes producidos para el Producto 5.

Con frecuencia, el proceso de desarrollo está enfocado en optimizar las características del comprimido, como su dureza, su tiempo de desintegración o su estabilidad. Como se observa en la Figura 4, hay una marcada tendencia en los últimos lotes hacia una dureza promedio mayor que la especificación, lo cual se aprecia adecuadamente gracias a este tipo de gráfico. La dureza es la resistencia que tienen las tabletas de resquebrarse o desintegrarse al ser sometidas a presión y es de uso común como criterio de calidad en su fabricación (Arias, 2000); y se puede afectar por una serie de factores: la granulación seca puede disminuirla, el exceso de aglutinante puede aumentarla, la presión durante la compresión y la adición inadecuada del desintegrante, entre otros.

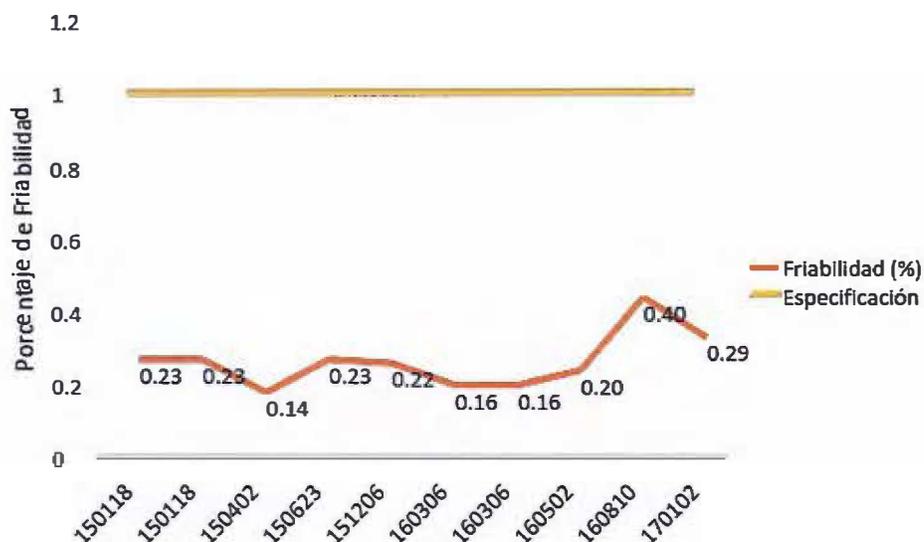


Figura 5. Friabilidad promedio de los diferentes lotes incluidos en la RAP del Producto 2.

Respecto a la Uniformidad de Unidades de Dosificación, la USP menciona que para garantizarse, cada unidad en un lote debe tener un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Según las condiciones para la ejecución realización de la prueba, para tabletas recubiertas con menos de 25 mg de principio activo o en las que el peso de la droga represente menos que 25% del peso total de la tableta se debe realizar la prueba de Uniformidad de Contenido, como es el caso de los Productos 1, 2 y 3. Por otra parte, los Productos 4 y 5 poseen una cantidad de principio activo mayor a 25 mg y que representa más del 25% del peso de la tableta, por lo que se puede medir esta prueba mediante la metodología de Variación de Peso (USP, 2017).

En esta prueba se usa el valor de aceptación, conocido como AV. No obstante, en esta prueba además se utilizó otras herramientas estadísticas como el intervalo de confianza, el intervalo de tolerancia y los índices de capacidad de proceso (C_p y C_{pk}). El intervalo de confianza describe la variabilidad entre la medida obtenida en un estudio y la medida real y corresponde a un rango de valores, cuya distribución es normal y en el cual se encuentra, con alta probabilidad, el valor real de una determinada variable. Por ello, un

intervalo de confianza de 95% indica que dentro del rango dado se encuentra el valor real de un parámetro con 95% de certeza (Candia. B & Caiozzi. A, 2005).

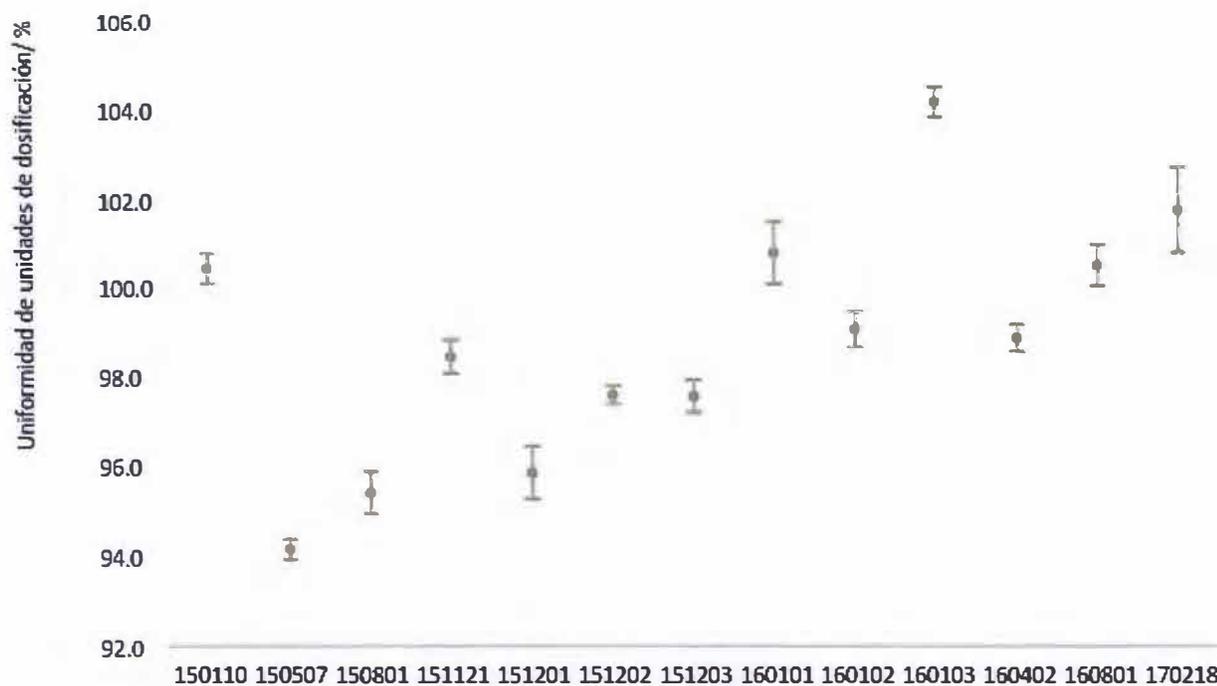


Figura 6. Intervalo de Confianza para el contenido declarado promedio de los diferentes lotes incluidos en la RAP del Producto 5.

Como se muestra en la Figura 6, la representación de los intervalos de confianza permite visualizar el rango en el que se encuentra con alta probabilidad el contenido promedio de cada lote, lo que permite observar el comportamiento de los datos y su cumplimiento de las especificaciones.. Y este rango entre más estrecho menos variabilidad tendrán los datos.

Por otro lado, con el intervalo de tolerancia se calcula un rango de valores para la característica de un producto que posiblemente cubra una proporción especificada de la salida futura del producto (Walpole, Raymond & Sharon, 1999). En el caso de los análisis realizados, se trabajó con intervalos de confianza con 95% de confianza y 95% de cobertura, es decir, que el 95% de las unidades de cada lotes se encuentran dentro de ese rango con un 95% de probabilidad. , según cada lote, por lo tanto lo ideal es que este

rango sea lo más estrecho.

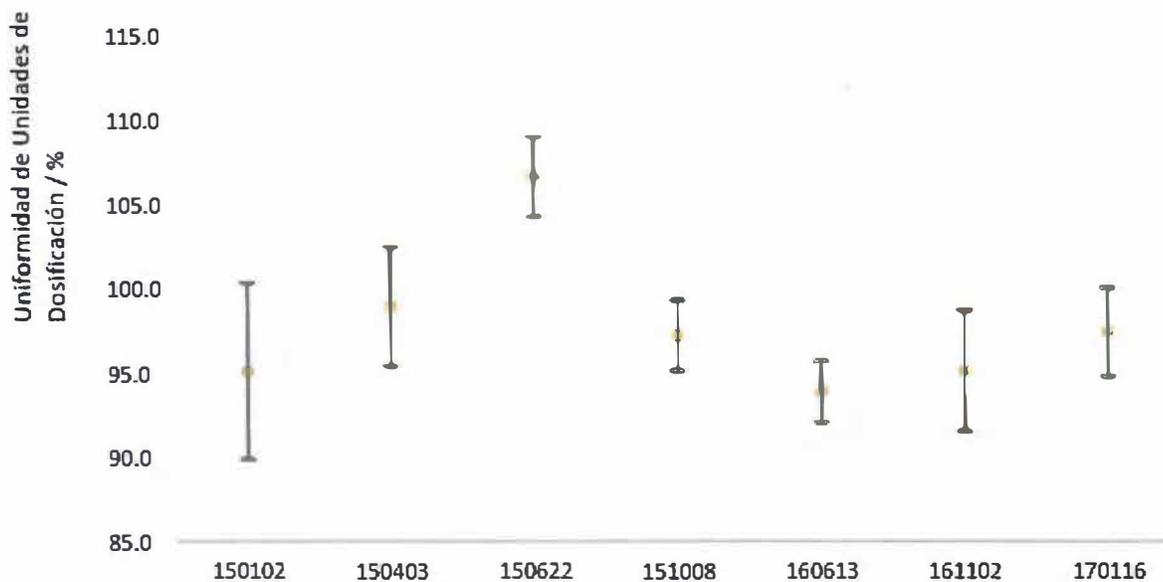


Figura 7. Intervalo de Tolerancia para el contenido de principio activo de los distintos lotes incluidos en la RAP del Producto 1

El último análisis aplicado a los datos de la prueba de Uniformidad de Unidades de Dosificación es la capacidad de proceso, la cual es uno de los requisitos indispensables en el control de procesos y que tiene como fin el conocer el grado de variabilidad con que un proceso genera una característica de calidad al ejecutar una operación determinada. Los índices de capacidad de proceso, C_p y C_{pk} , son los indicadores de qué tan alejada se encuentra una determinada variable de cumplir con las especificaciones establecidas (Acuña. J, 2002). En la Tabla 2 se presenta la interpretación que se realiza de los resultados de estos valores.

Tabla 2. Interpretación de los valores de Cp y Cpk calculados

Valor	Interpretación
$C_p \geq 1.33$ y $C_{pk} \geq 1.33$	Proceso capaz y dentro de especificación
$C_p \geq 1.33$ y $C_{pk} < 1.33$	Proceso capaz pero descentrado
$C_p < 1.33$	Proceso no capaz

Fuente: (Verdoy, Mateu & Sagasta)

Para calcular estos índices se utilizó los datos obtenidos de las muestras en la prueba de Uniformidad de Unidades de Dosificación para determinar el promedio, la desviación estándar y el valor de Cp y Cpk. En la Tabla 3 se puede observar la manera de presentar los resultados como parte del informe de la RAP, en la cual, dependiendo de los valores obtenidos para Cp y Cpk se utiliza la interpretación de la Tabla 2 para llenar automáticamente el significado de los resultados para cada lote.

Por lo tanto, con estas interpretaciones se muestra si el proceso es capaz o no y si se encuentra centrado. La condición favorable de estos índices se da cuando tienden a infinito positivo, lo que se produce cuando la variabilidad en el lote decrece. Si este índice es menor que la unidad se enfrenta un problema de incumplimiento de la especificación; y entre menor sea, mayor será el porcentaje de producto disconforme con la especificación.

La última prueba reportada en este apartado de la RAP es la valoración, una prueba de calidad universal para medicamentos orales, que es específica e indicadora de la estabilidad para determinar la potencia (contenido) del medicamento. En general, se acepta una variación de $\pm 10\%$ respecto a lo declarado en la etiqueta y, en la mayoría de los casos, pretende tomar en cuenta la variabilidad de la fabricación y la estabilidad durante la vida útil, basándose en la noción de que este atributo tiene poca probabilidad de causar un efecto adverso no deseado en el resultado clínico (USP, 2017).

Tabla 3. Interpretación de los valores de Cp y Cpk calculados para la prueba de uniformidad de unidades de dosificación de los lotes incluidos en la RAP del Producto 1.

Lote	Promedio	DS	Cp	Cpk	Interpretación
150102	95,04	2,4	8,1	4,1	Proceso capaz y dentro de especificación
150403	98,89	1,6	5,5	4,9	Proceso capaz y dentro de especificación
150622	106,58	1,1	3,7	1,3	Proceso capaz pero descentrado
151008	97,18	1,0	3,3	2,3	Proceso capaz y dentro de especificación
160613	93,85	0,9	2,8	1,1	Proceso capaz pero descentrado
161102	95,09	1,7	5,6	2,8	Proceso capaz y dentro de especificación
170116	97,38	1,2	4,1	3,0	Proceso capaz y dentro de especificación

Fuente: Revisión Anual de Producto de Laboratorios Lisan S.A. del Producto 1.

El enfoque de valoración respecto a un lote anterior genera una mayor variabilidad y una menor precisión debido a que existen una serie de cambios en el proceso como por ejemplo cambio de materias primas, equipo y otros que son parte de la manufactura de un producto. Es por ello que se busca registrar y mantener esta variabilidad entre lotes, lo más controlada posible, sin embargo como se muestra en la Figura 8 los cambios de porcentaje de valoración se deben mantener dentro de las especificaciones y con esto podemos observar si existe algún tipo de variación en dentro del desarrollo del producto.

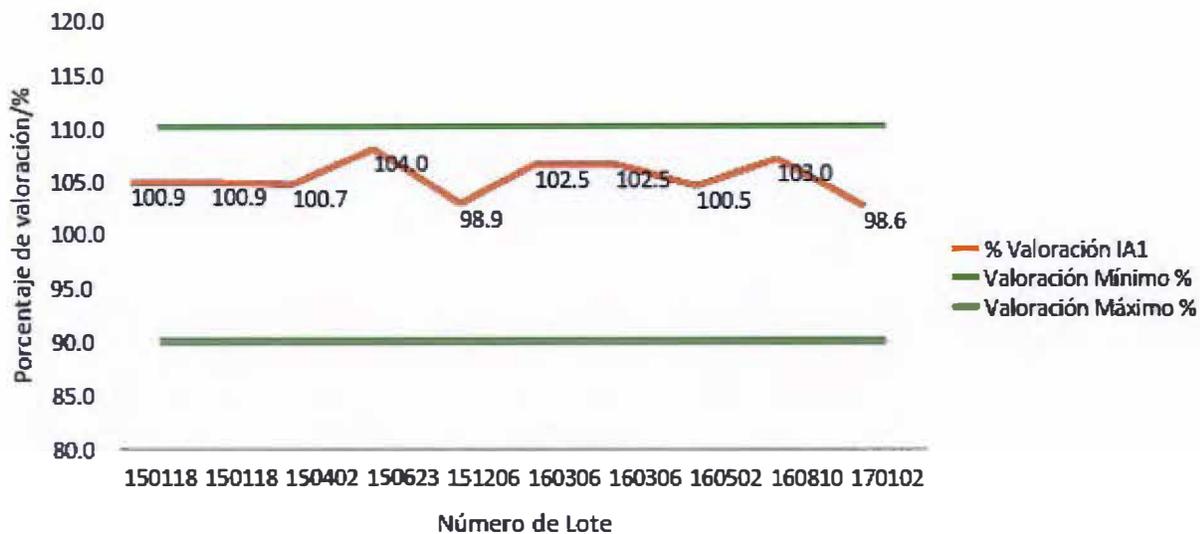


Figura 8. Resultado promedio de la prueba de valoración en los diferentes lotes incluidos en la RAP del Producto 2.

En el siguiente apartado del informe de la RAP se menciona las desviaciones y no conformidades que se presentaron en los lotes analizados. Se debe recordar que las desviaciones son el incumplimiento a un requerimiento de la orden de producción, por ejemplo. Cualquiera de estos eventos debe ser reportado en la RAP y será visible, como se muestra en el Anexo 1, con detalles como el origen de la desviación, el proceso al que está asociada, el nivel de criticidad, el número de investigación, cuando aplique, y las acciones tomadas. La inclusión de esta información en el informe permite registrar información relevante y darle trazabilidad a todas las desviaciones. A nivel interno las definiciones de desviación y no conformidad son muy similares pues ambas denotan el incumplimiento de un requisito. En el procedimiento de Control de Producto No Conforme también se especifica que un producto no conforme es aquel que no cumple con los requisitos de calidad y/o legales establecidos y puede ser detectado en los siguientes casos: durante o después de la ejecución del proceso, quejas (clientes), como resultado de un auditoría, al cumplir la fecha de expira o bien determinado por la autoridad sanitaria (Lisan SA, 2016).

La inclusión de esta información en el RAP es importante, ya que permite darle seguimiento a cambios o incumplimientos de requisitos, generando así un respaldo para el proceso. Para el manejo de las desviaciones se utiliza el Análisis de Modo y Efectos de Fallas (FMEA, por sus siglas en inglés); mediante el uso de esta herramienta se consigue un tratamiento efectivo de las desviaciones, disminuyendo la inversión de recursos al eliminar las incidencias irrelevantes y no críticas y dedicándolos a extraer información de las desviaciones críticas, con lo que se obtiene mayor conocimiento del proceso y se evita que se incurra en los mismos problemas en producciones siguientes

Por último, la calificación de los sistemas y de los equipos utilizados durante el proceso permite conocer el estado del equipo, y la trazabilidad una vez más está respaldada, brindando una mayor información de un proceso que busca disminuir la variabilidad en sus procesos, para que los mismos sean robustos y reproducibles.

La figura 9 nos da el panorama de cómo está estructurado el reporte, en general, la RAP busca darle un seguimiento al producto para que se pueda encontrar tendencias en las pruebas de los lotes y se permita conocer el estado general de los productos. Si bien es cierto que muchos de los datos que aparecen en el reporte son parte de la recolección habitual que realizan los diferentes departamentos, esta revisión viene a darle un sentido más concreto a esa información, con la posibilidad de darle una interpretación más integral a los datos, que al analizarlos individualmente podrían no brindar tanto detalle sobre el comportamiento del producto.

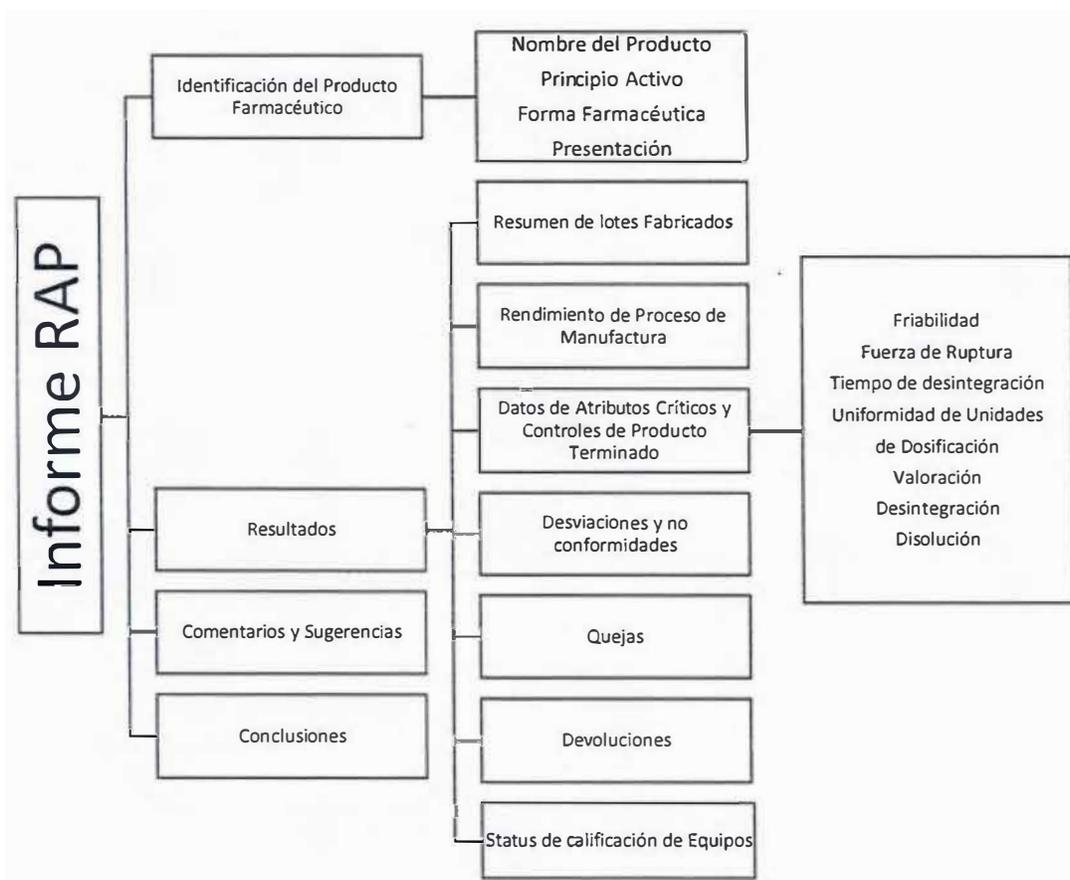


Figura 9. Estructura del reporte de Revisión Anual de Producto para formas farmacéuticas sólidas.

Conclusiones

1. La RAP es un reporte que facilita el acceso a datos y tiene la capacidad de agrupar la información de un producto y sus diferentes lotes de producción, además logra verificar la consistencia de sus procesos de fabricación y el cumplimiento de sus especificaciones.
2. Se elaboró bases de datos que permiten la recopilación eficiente de la información sobre materias primas, productos terminados, las especificaciones y equipos, con el programa Excel.
3. Se emitió un reporte completo para cinco productos sólidos de Laboratorios Lisan S.A. y además se generó el reporte modelo para los otros productos sólidos.
4. Se evaluaron los resultados de las pruebas de calidad mediante gráficos del promedio de los datos, para determinar si se encontraban dentro de las especificaciones y para comparar entre los lotes. Para la prueba de Uniformidad de Unidades de Dosificación, adicionalmente, se determinó los intervalos de confianza, tolerancia y capacidad de procesos.
5. Se logró poner en manifiesto tendencias en diferentes etapas de los procesos, alcanzando de esta manera un mayor conocimiento del producto, visualizando la tendencia de un proceso, prevenir y corregir de forma oportuna los problemas, evitando costos innecesarios para la empresa.
6. Se elaboró el POE para la Revisión Anual de Producto y se encuentra dentro del sistema de gestión de calidad de la empresa para que esté al alcance de los involucrados. además se realizó efectivamente la capacitación de una parte del personal involucrado.

Recomendaciones

1. Utilizar todos los datos para determinar la tendencia de pruebas como dureza, friabilidad y valoración, debido a que el promedio no permite valorar un comportamiento real de los datos. Esto no aplica para la prueba de Uniformidad de Unidades de Dosificación donde sí se utiliza todos los datos.
2. Incluir información de Farmacovigilancia, Registro y Asuntos Regulatorios en el informe de la Revisión Anual de Producto.
3. Se recomienda capacitar al personal faltante y que está involucrado directamente con la recolección de datos pertenecientes a la RAP.
4. Implementar la RAP para las diferentes formas farmacéuticas que produce la empresa.

Referencias

- Acuña, J. (2002). *Control de Calidad. Un enfoque integral y estadístico* (3a. ed.). Cartago: Editorial Tecnológica de Costa Rica.
- Arias, T. D. (2000). *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*. Pan American Health Org.
- Barría, R. (2013). *Implementación de un sistema de revisión periódica de productos para formas farmacéuticas sólidas: comprimidos, en laboratorios saval SA*. Valdivia - Chile: Universidad Austral de Chile.
- Candia B, R., & Caiozzi A, G. (2005). *Intervalos de Confianza*. Santiago: Revista Médica de Chile.
- Duran, D. (2011). *Análisis fisicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica*. Venezuela: Universidad de Carabobo.
- European Commission. (2001). *Final Version of Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, "Qualification and Validation"*.
- European Commission. (2013). EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. *Health Systems and Products*, 4, 8.
- Facultad de Farmacia . (2010). *Reglamento de Trabajos Finales de Graduación, Compendio de Normas Universitarias Usuales. 2 ed.*
- Facultad de Farmacia. (23 de Mayo de 2017). *Facultad de Farmacia*. Obtenido de Universidad de Costa Rica: <http://farmacia.ucr.ac.cr/node/91>
- FDA. (Setiembre de 1978). Human and Veterinary Drugs, Good Manufacturing Practices and Proposed Exemptions for Certain OTC Products. *Federal Register*, 450113-45089.
- FDA. (1987). *Guideline on General Principles of Process Validation*. Rockville, MD.
- FDA. (Enero de 1995). Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals. *Federal Register*, 60(13), 4087-4091.
- FDA. (2001). *Guidance for Industry: Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients*. Rockville, MD.
- Gavin P, O. B. (2006). A quality evaluation strategy for multi-sourced active pharmaceutical ingredient starting materials. *Journal of Pharmaceutical*, 1251–1259.
- Grazal, J., & Lee, J. (2008). Product Annual/Quality Review: US–EU Comparative Analysis and Interpretations. *Pharmaceutical Technology*, 32(3), 8.
- Ishikawa, K. (1997). *Que es el contro total de calidad? la modalidad japonesa*. Éditorial Norma.
- ISO 9000. (2015). *Norma Internacional ISO 9000*. Ginebra Suiza: Secretaría Central.

- Jacoub F, L. J. (2010). Application of Quality by Design Principles. *Journal of Pharmaceutical Innovation*.
- Lisan SA. (2016). *Control del producto no conforme 12- NC-01*. Curridabat: Laboratorios Lisan.
Recuperado el 2017
- Lozano, M., Córdoba, D., & Córdoba., M. (2012). *Manual de Tecnología Farmacéutica*. Barcelona, España: Foletra S.A.
- Martinez, A. B. (2012). *La Calidad y su Evolución en la Industria Farmacéutica* . Bogota: Pontificia Universidad Javeriana.
- PIC/S. (2007). Guidance Notes on Product Quality Review. *Health Sciences Authority*, 10.
- Proexport, C. (2004). *Estudio de Mercado- Costa Rica Sector de Productos Farmacéuticos*. Bogota, Colombia: Convenio ATN/MT-7253-CO. Programa de Información al Exportador por Internet.
- RTCA - N° 38732-S-COMEX-MEIC. (2014). *Productos Farmacéuticos Medicamentos de Uso Humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica*. San José: Ministerio de Salud y Ministerio de Comercio Exterior y de Economía, Industria y Comercio.
- Secretaría de Salud México. (2016). NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2015, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS. *Diario Oficial*, 84.
- USP. (2017). *Farmacopea de los Estados Unidos* (Vol. NF 35). United Book Press.
- Varo, J. (1993). *Gestión estratégica de la calidad en los servicios sanitarios: un modelo de gestión hospitalaria*. Valencia, España: Ediciones Díaz de Santos.
- Verdoy, P., Mateu, J., & Sagasta Pellicer, S. (2006). *Manual de control estadístico de calidad: teoría y aplicaciones*. Universitat Jaume I.
- Walpole, R., Raymond H, M., & Sharon L, M. (1999). *Probabilidades y estadísticas para ingenieros*. Pearson Educación.
- WHO. (1988). The role of the pharmacist in the health care system: report of a WHO consultative Group. 13-16.
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. (2014). *WHO good manufacturing practices for pharmaceutical. Forthly eight report*. Geneva: World Health Organization.
- Zabala, J. J. (2012). *El talento. Base de un progreso consciente para elegir un futuro: Talento, tecnología y tiempo*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos.

Anexos

Anexo I. Reporte Final de la Revisión Anual de Producto de Lisan S.A.

I. Información General

Producto	#N/A
Forma Farmacéutica:	#N/A
Lotes emitidos:	0
Aprobados:	0
Aprobados con Desviación:	0
Rechazados:	0

Concentración:	#N/A
Código	Presentación
0	PT #N/A
0	MM #N/A

Tabla I. Número de lote del producto, fecha de fabricación, expira y liberación.

Lotes	Fabricación	Expira	Liberación
0	00-ene-00	enero-00	00/01/1900
0	00-ene-00	enero-00	00/01/1900
0	00-ene-00	enero-00	00/01/1900
0	00-ene-00	enero-00	00/01/1900
0	00-ene-00	enero-00	00/01/1900
0	00-ene-00	enero-00	00/01/1900
0	00-ene-00	enero-00	00/01/1900
0	00-ene-00	enero-00	00/01/1900
0	00-ene-00	enero-00	00/01/1900
0	00-ene-00	enero-00	00/01/1900



Figura I. Total de Unidades obtenidas de producto terminado por lote producido

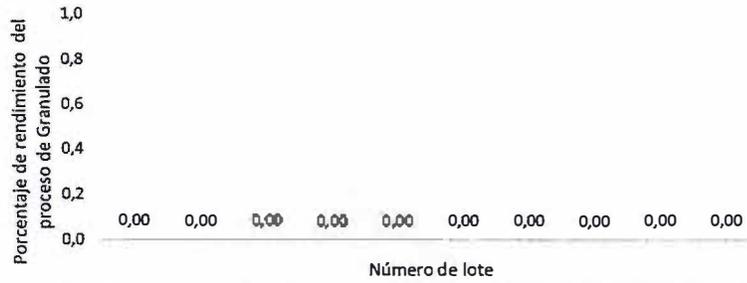


Figura II. Porcentaje del rendimiento total de granulado de los lotes producidos.

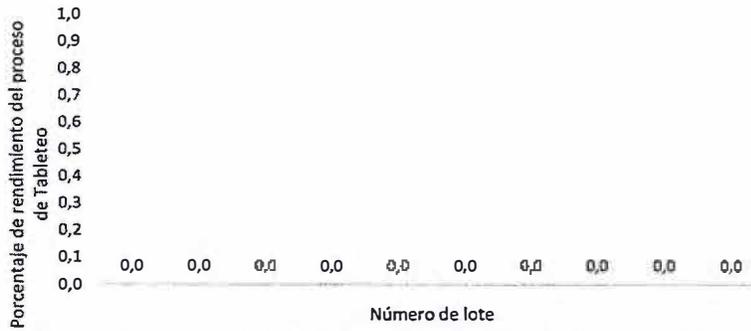


Figura III. Porcentaje del rendimiento total de tableteo de los lotes producidos.

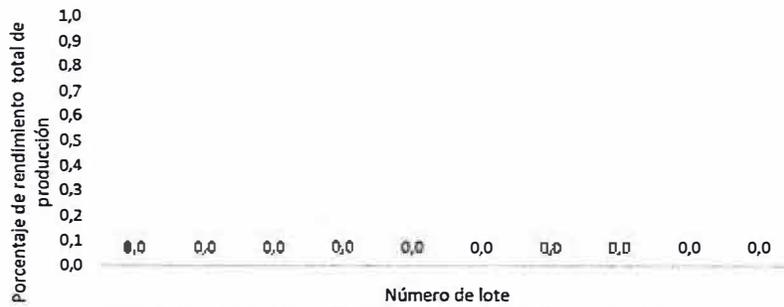


Figura IV. Porcentaje del rendimiento total de producción de los lotes.

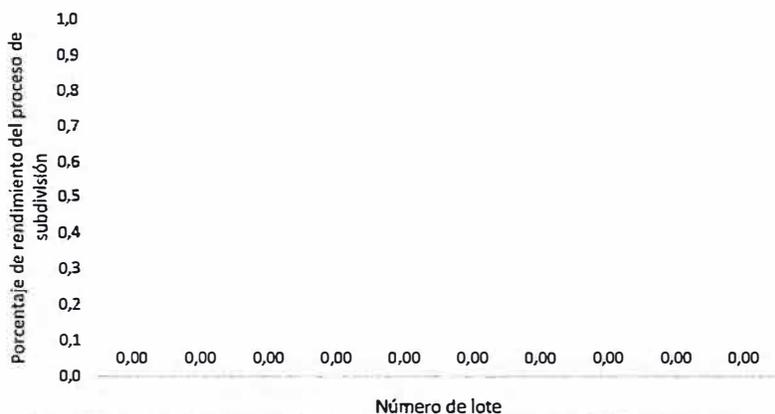


Figura V. Porcentaje del rendimiento total del proceso de subdivisión de los lotes.

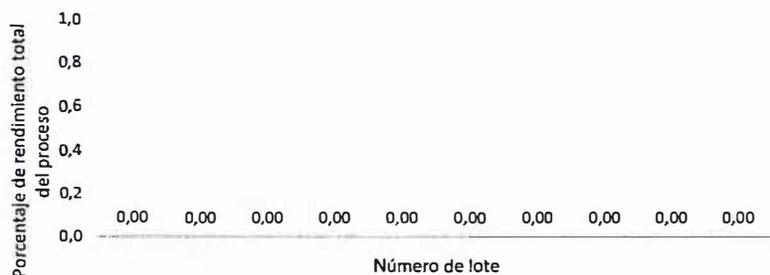


Figura VI. Porcentaje del rendimiento total del proceso de los lotes producidos.

II. Materias Primas, excipientes y material de empaque

Tabla II. Número de Stock, fecha de fabricación y número de análisis del principio activo del producto.

Lote	Stock	Nombre del producto	Proveedor	Fecha de fabricación	Número de análisis
0	0,00%	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
0	0,00%	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
0	0,00%	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
0	0,00%	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
0	0,00%	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
0	0,00%	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
0	0,00%	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A

Las pruebas realizadas mostraron resultados satisfactorios para el principio (s) activo (s) y excipientes del producto, se pueden encontrar detalladas en los certificados de análisis de los stocks antes mencionados.

Pruebas para el principio activo o excipientes, que no cumplieron o tienen alguna no conformidad:

--

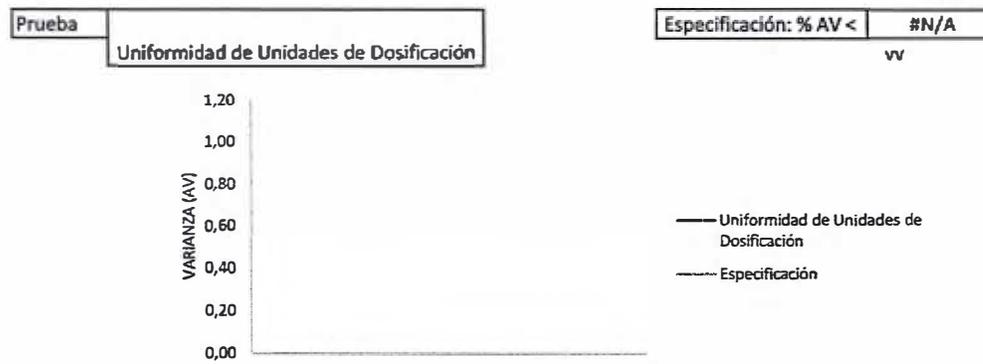
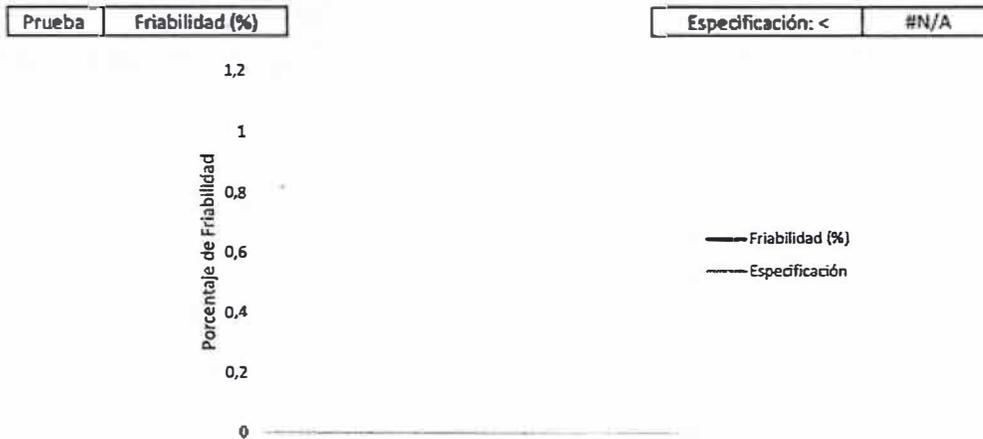
Tabla IV. Número de IR, y proveedor del material de empaque en el lote del producto.

Lote	PVC Transparente		Aluminio Impreso	
	N° IR	Proveedor	N° IR	Proveedor
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0

III. Controles críticos en proceso y producto terminado



Figura VII. Resultado promedio de la prueba de dureza en los diferentes lotes. (1 kp=9.8 N)



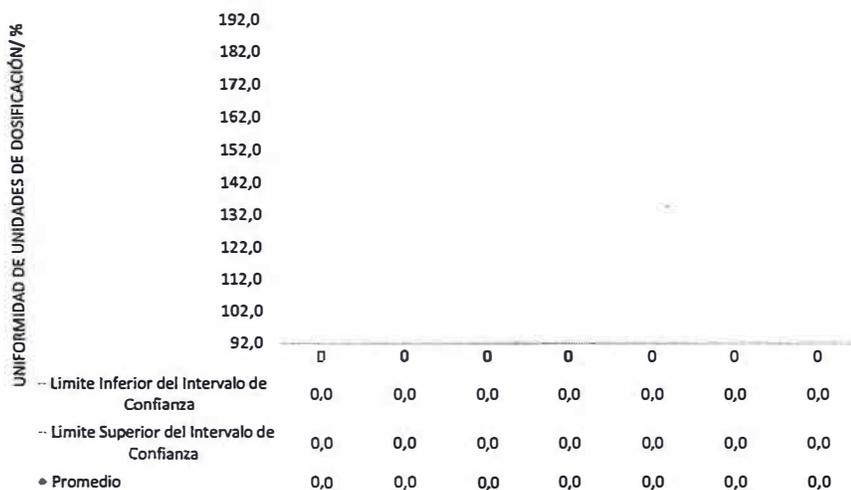


Figura X. Intervalo de confianza de la uniformidad de unidades de dosificación de los distintos lotes

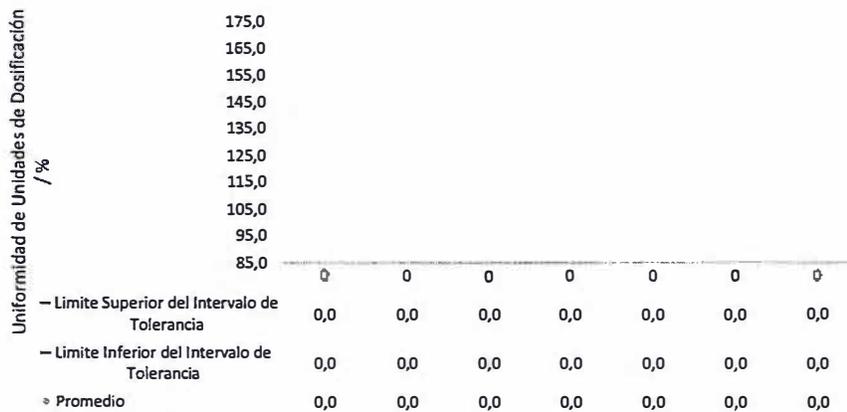


Figura XI. Intervalo de tolerancia de la uniformidad de unidades de dosificación de los distintos lotes

Tabla V. Interpretación de los valores de Cp y Cpk calculados.

Lote	Promedio	DS	Cp	Cpk	Interpretación
0	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#N/A	#N/A	#N/A
0	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#N/A	#N/A	#N/A
0	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#N/A	#N/A	#N/A
0	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#N/A	#N/A	#N/A
0	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#N/A	#N/A	#N/A
0	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#N/A	#N/A	#N/A
0	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#N/A	#N/A	#N/A

Prueba Desintegración

Especificación #N/A

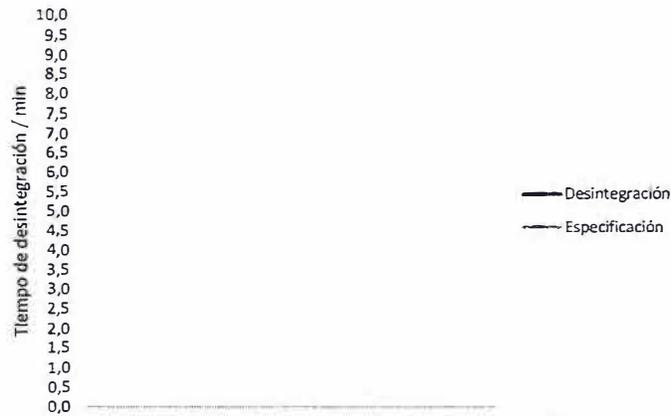


Figura XII. Resultado promedio de la prueba de desintegración en los diferentes lotes.

Prueba	% Valoración IA1
--------	------------------

Especificación	#N/A
	#N/A



Figura XIII. Resultado promedio de la prueba de porcentaje de valoración en los diferentes lotes.

IV. Una revisión de todas las desviaciones y no conformidades significativas.

Lotes Rechazados:	0
-------------------	---

Productos No Conforme:	
------------------------	--

Tabla VI. Análisis de formas de fallas y sus efectos en los lotes producidos del producto

Lote	0	0	0	0
# Desviación	0	0	0	0
Asociada a	0	0	0	0
Origen	0	0	0	0
Descripción	0	0	0	0
Tipo	0	0	0	0
Investigación	0	0	0	0
Acciones Inmediata Tomadas	0	0	0	0

Observaciones:

V. Una revisión de todos los cambios realizados a los procesos o métodos de análisis.

Tabla VII. Cambios durante el proceso de los diferentes procesos del producto.

Lote	Proceso	Cambio	Repercusiones
0	Tableteo	0	
0	N/A	0	
0	N/A	0	
0	Tableteo	0	
0	Tableteo	0	
0	N/A	0	
0	Tableteo	0	
0	N/A	0	
0	N/A	0	
0	N/A	0	

VI. Devoluciones, quejas y retiros de productos relacionados con la calidad, y las investigaciones realizadas en ese momento.

Tabla VIII. Totales en unidad neta por devoluciones de distribuidores y proveedores

Lote	Fecha	Cantidad	Motivo	Distribuidor
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

VII. El estado de calificación de los equipos y servicios básicos críticos pertinentes, ej. agua, gases comprimidos, etc.

Tabla IX. Estado de validación de los sistemas utilizados.

Sistemas	Estado	Fecha
Gas	No Validado	N/A
Agua	Validado	Marzo-2016
Aire Comprimido	No Validado	N/A
Áreas	Calificado	Noviembre- 2016

Tabla X. Estado de validación de métodos analíticos para el producto.

Método	Fecha	# Protocolo	Estado

Tabla XI. Estado de calificación de instalación, operación y funcionalidad de los equipos utilizados.

Lote	Equipo	Activo	CI	CO	CF
0	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
0	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
0	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
0	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
0	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
0	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0
	#N/A	0	0	0	0

VIII. Conclusiones y acciones derivadas del RAP.

Tabla XII. Acciones derivadas de la revisión del RAP anterior

Acción	Responsable	Fecha

Conclusión del RAP

Tabla XIII. Acciones derivadas de las conclusiones del RAP.

Acción	Responsable	Fecha

Resumen de la Revisión Anual de Producto

Realizado por: _____ Fecha: _____

Aprobado por: _____ Fecha: _____

Anexo 2. Diagrama de Validación

