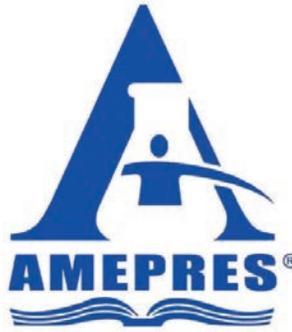


Boletín



Trabajando por la mejora regulatoria continua

Año 2 • Edición 16

Impacto en la revisión anual de producto en el mantenimiento del estado validado del proceso



Al ser un tema de gran interés para el sector farmacéutico, la Asociación Mexicana de Profesionales en Regulación Sanitaria (AMEPRES) realizó el curso *Impacto en la revisión anual de producto (RAP) en el mantenimiento del estado validado del proceso*, el cual contó con un panel de expositores conformado por el QFB. Iván Valentín Cruz Barrera, Gerente de Fármacos y Medicamentos, de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); QFB. Enrique Vargas Pérez, Asesor de la COFEPRIS en Validación, Sistemas críticos, Sistemas computarizados y Gestión de Riesgos, y responsable del área de Validación y Calibración de Bayer México; y la QBP. Juana Mercedes Hernández Cruz, Consultora Independiente en Buenas Prácticas de Laboratorio, Sistemas de Gestión de Calidad y Mejora Continua.



QFI. Carmen Margarita Rodríguez Cueva.

Como ya es costumbre, la bienvenida al evento la realizó la QFI. Carmen Margarita Rodríguez Cueva, Presidenta de la AMEPRES, y agradeció el interés de los presentes para seguirse actualizando en regulación sanitaria y cumplir cabalmente con los requerimientos de la autoridad sanitaria.

La primera exposición estuvo a cargo del QFB. Cruz Barrera quien indicó que el objetivo de la RAP es verificar la consistencia de los procesos existentes, la idoneidad de las especificaciones de las materias primas y del producto terminado para identificar cualquier tendencia, así como mejoras en el proceso y el producto. “Estas revisiones normalmente deberían documentarse anualmente, teniendo en cuenta las revisiones anteriores”.

Señaló que la RAP ayuda a identificar y priorizar oportunidades de mejora, comunicar a la Gerencia las recomendaciones de mejora de las revisiones de producto y cumplir con los requerimientos normativos, así como con la evaluación del estado validado de los procesos.

- Reducción de defectos por calidad.
- Mejor comprensión de los procesos de producción.
- Identificación de riesgos potenciales por variaciones en los procesos y materiales.
- Cumplimiento con requerimientos de las autoridades reguladoras.
- Genera una forma de trabajar de manera consistente, eficiente y efectiva.
- Fomenta una cultura de prevención más que de reacción.
- Hay un mejor conocimiento del producto.

Beneficios de la RAP.

Recordó que en la NOM-059-SSA1-2015 se establece que debe existir una revisión sistemática anual de la calidad de cada producto, el responsable sanitario debe asegurar la implementación del sistema de la RAP y designar a la persona responsable de su ejecución y difusión. “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”.

De esta manera, en la RAP se determina la necesidad de llevar a cabo cambios en el proceso de fabricación, los controles en el proceso y 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.

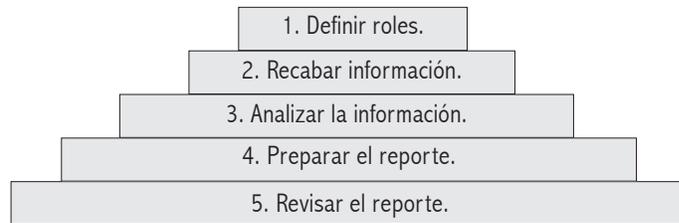
Por normativa, no se permite la agrupación de productos independientemente de que durante su producción se empleen procesos y equipos similares. Se debe contar con el reporte de la RAP para los medicamentos que son de importación, la cual debe incluir la información generada por el fabricante y ser complementada con la generada en los procesos realizados en territorio nacional.

La norma indica que 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 misma. Los resultados de la RAP deben resumirse en el formato que se especifica en el Apéndice B Normativo adjunto a la norma.



**QFB. Iván Valentín Cruz
Barrera.**

Las etapas del proceso para realizar la RAP, dijo el QFB. Cruz Barrera son las siguientes:



Las etapas del proceso para realizar la RAP.

En el primer paso, se debe definir el número de productos a revisar y el programa, identificar responsables y aprobar el programa de la RAP.

Al integrar la información, se definen los datos a recabar, números de lotes y los parámetros a revisar, se identifica la fuente de información (proceso continuo) y se capturan los datos (bases de datos en Excel, LIMS, SAP).

Dentro del análisis de la información, se consideran los datos recabados (gráficas, tablas), se interpretan y discuten los resultados (expertos de áreas), se escriben conclusiones y se revisa el reporte incluyendo las acciones de mejora.

Cuando se prepara el reporte, que es lo correspondiente al cuarto paso, se escribe el reporte y las recomendaciones. Para, finalmente en el quinto paso, revisar y aprobar el reporte, revisar las acciones y los proyectos de mejora, identificar roles y responsabilidades, así como comunicar los resultados dentro del sitio o cualquier otro que impacte en la calidad del producto.

Marco regulatorio

Este tema estuvo a cargo del QFB. Vargas Pérez quien inició recordando que en CFR 21 Parte 210 y 211 se habla del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (cBPM). “La RAP ha sido un requisito de las BPM en Estados Unidos desde 1979, Subparte J - Registros y Reportes y 211.180 Requerimientos Generales”.



QFB. Enrique Vargas Pérez.

En los requerimientos generales se señala que los registros escritos requeridos por esta parte deberán ser mantenidos de manera que los datos en él se puedan usar para evaluar, al menos anualmente, los estándares de calidad de cada producto farmacéutico para determinar la necesidad de cambios en las especificaciones del producto o los procedimientos de controles de la fabricación.

Agregó que: “Los procedimientos escritos deberán establecerse y seguirse para tales evaluaciones e incluirán disposiciones para: 1) una revisión de un número representativo de lotes, ya sea aprobados o rechazados, y, en su caso, los registros asociados con el lote, y 2) una revisión de las quejas, los retiros, las devoluciones o los medicamentos salvados, y las investigaciones llevadas a cabo bajo el numeral 211.192 para cada producto”.

Compartió que CFR 21 informa que el objetivo de la RAP es determinar la necesidad de cambio en estándares de calidad de los productos, procedimientos de fabricación y/o empaque, procedimientos de control, fecha de caducidad y revalidación. “Como parte de la expectativa, se espera obtener procesos más consistentes como consecuencia de la reducción de retrabajos y reprocesos, rechazos, reanálisis, devoluciones y quejas”.

En lo que corresponde a ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, el ponente apuntó que como parte de la Revisión de la Calidad del Producto, las revisiones periódicas de calidad de los principios activos deben llevarse a cabo con el objetivo de verificar la consistencia del proceso.

Las revisiones deben realizarse normalmente, estar documentadas anualmente e incluir:

- Una revisión de los controles en procesos críticos y los resultados de las pruebas a los principios activos.
- Una revisión de todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas.
- Una revisión de todas las desviaciones críticas o no conformidades e investigaciones relacionadas.
- Una revisión de los cambios realizados a los procesos o métodos analíticos.
- Una revisión de los resultados del programa de estabilidad.
- Una revisión de todas las devoluciones, quejas y *recalls* relacionadas con la calidad.
- Una revisión de la adecuación de las medidas correctivas.

En el caso de ICH Q9 Gestión de Riesgos a la Calidad, constituye la base para el proceso de fabricación, mejora la eficiencia de los sistemas de control, contribuye con la validación de procesos y la mejora continua, gestiona los riesgos de cambio de proceso o cambios de los atributos de los materiales, y revisa los riesgos en auditorías/inspecciones e implementa las CAPAs basadas en el riesgo.

Y explicó un cuadro comparativo de la RAP visto por diferentes normativas:

Comparación de objetivos				
Objetivos	FDA:21 CFR 211.180€	EU/PICs: Revisión de la calidad del producto	ICH Q7A: Revisión de la calidad del producto (2.5)	NOM-059-SSA1-2015
•Determinar la conveniencia y/o necesidad de cambiar las especificaciones del producto.	Requerido	Requerido	No especificado	Requerido
•Conveniente de definir especificaciones de materiales.	No especificado	Requerido	No especificado	Requerido
•Determinar la necesidad de cambios en los procedimientos de fabricación.	Requerido	No especificado	No especificado	Requerido
• Determinar la necesidad de cambios en los procedimientos para el control de la fabricación.	Requerido	No especificado	No especificado	Requerido
•Verificar la consistencia de los procesos existentes.	No especificado	Requerido	Requerido	Requerido
•Determinar la necesidad de revalidar los procesos productivos.	No especificado	Requerido (También especificado en EU GMP anexo 15)	Requerido (También especificado en la sección 12B)	Requerido
•Evaluación de tendencias.	Esperado, no especificado	Requerido	No especificado	Requerido
•Identificar mejoras al producto/proceso.	No especificado	Requerido	No especificado	Requerido

Comparación de objetivos				
Frecuencia y procedimientos	FDA:21 CFR 211.180€	EC: Revisión de la calidad del producto	ICH Q7A: Revisión de la calidad del producto (2.5)	NOM-059-SSA1-2015
• Anual.	Requerido	Requerido	Requerido	Requerido
• Toma en cuenta los comentarios de revisiones anteriores.	Esperado, no especificado	Requerido	No especificado	Requerido
• Agrupación por tipo de producto.	No permitido	Permitido	No especificado	No permitido

Enfoque y estrategia

La tercera presentación la realizó la QBP. Hernández Cruz, quien retomó lo que dice la NOM-059-SSA-2015, numeral 5.9.1.2: “No se permite la agrupación de productos independientemente que durante su producción se empleen procesos y equipos similares”.

Sin embargo, mencionó que la justificación para las agrupaciones seleccionadas debe estar documentada en la RAP, con base en el siguiente cuadro:

Agrupación apropiada	Agrupación no apropiada
<ul style="list-style-type: none"> • Las presentaciones finales son las mismas, pero diferente tamaño de empaque o nombre comercial. • Excipientes, principios activos y material de empaque primario son los mismos, pero en diferentes concentraciones. • Presentación final es la misma, pero se distribuyen en diferentes regiones y tienen distintos registros de producto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Productos con mismo principio activo, pero diferentes excipientes. • Mismo principio activo, pero en diferentes formas farmacéuticas: tabletas vs. cápsulas vs. cremas, etc.

Para el caso de los productos importados, se debe contar con la RAP, la cual debe incluir la información generada por el fabricante y ser complementada con la generada por los procesos realizados en territorio nacional. El importador debe



QBP. Juana Mercedes Hernández Cruz.

garantizar que la revisión anual de la calidad del producto se realice oportunamente, debe existir un acuerdo entre las distintas partes involucradas (importador y fabricante; maquilador y fabricante) que defina sus respectivas responsabilidades en la producción y evaluación de la revisión de la RAP, así como también la adopción de cualquier medida correctiva y preventiva subsiguiente, y el departamento de Calidad debe evaluar los resultados de esta revisión y establecer si se deben llevar a cabo acciones correctivas y preventivas o, en su caso, una revalidación.

Proceso de fabricación

“El procedimiento de la RAP debe establecer los roles y las responsabilidades, administrar las actividades y funciones para conducir un sistema eficiente de la RAP / RCP a través del establecimiento de un Comité de Calidad”, reiteró el QFB. Vargas Pérez.

Agregó que dicho comité debe estar integrado por:



Integrantes del Comité de Calidad.

Como parte de las Etapas de Validación de Procesos / Ciclo de Vida, mencionó tres:

Etapas 1. Diseño del Proceso. Definición y diseño del proceso.

Etapas 2: Verificación del Proceso. Confirmación del proceso diseñado.

Etapas 3: Verificación Continua del Proceso. Aseguramiento continuo durante la producción de rutina.

Y profundizó que en la primera etapa se define el proceso de fabricación comercial sobre la base de los conocimientos adquiridos a través de las actividades de desarrollo y escalamiento. Cubre todas las actividades relacionadas a: investigación y desarrollo del producto, formulación, estudios de lotes piloto, estudios de escalamiento, transferencia de tecnología para lotes a escala comercial, establecimiento de condiciones de estabilidad, almacenamiento y manejo de producto en proceso y producto terminado, calificación de instalación y operación de equipos, documentos de producción y capacidad de proceso. En esta etapa se establece la estrategia de control del proceso.

Durante la segunda etapa, el diseño del proceso se evalúa para determinar si el proceso es capaz de la fabricación de lotes comerciales de manera reproducible. Confirma que los límites establecidos para los Parámetros Críticos del Proceso son válidos y que pueden ser fabricados los productos que cumplen con las especificaciones, incluso bajo las condiciones del “peor caso”.

Se deben seguir los Procedimientos conforme a las BPF y la finalización exitosa de esta etapa es recomendable antes de la distribución comercial del producto. Dos aspectos deben ser considerados como parte de la verificación del proceso: 1) Diseño de las instalaciones y Calificación de los Equipos y Servicios, y 2) Calificación del desempeño del proceso.

La etapa tercera es de aseguramiento continuo obtenido durante la producción de rutina de que el proceso permanece en un estado de control. “Los programas para mantenimiento de la validación colectan y analizan datos de cada producto y su proceso para garantizar el estado de control del proceso y verifican el impacto de la variabilidad. La evaluación del desempeño del proceso identifica

posibles problemas y determina si se deben tomar acciones para corregir, anticipar o prevenir problemas, así como si el proceso se mantiene bajo control”.

El QFB. Vargas Pérez concluyó que la implementación del enfoque de validación de procesos basado en el modelo del ciclo de vida, proporciona los siguientes beneficios:

- Ayuda a entender los procesos y alcanzar un amplio conocimiento del producto.
- Establecer y mantener un estado de control, implementado y usando sistemas de monitoreo, métricas, controles de proceso y sistemas de calidad “efectivos”.
- Ayuda a identificar e implementar mejoras a los procesos y productos, reducir su variabilidad e incrementar la habilidad para alcanzar consistentemente los requerimientos relacionados a la calidad.

Por su parte, la QBP. Hernández Cruz concluyó que la RAP es un documento mandatorio que debe realizarse anualmente. “La revisión de los temas de una RAP no debe ser anual ni estático, sino dinámico y frecuentemente revisado por un equipo de trabajo; a través del análisis detallado de los datos recolectados, se deberá desencadenar la mejora continua del proceso, y después de una detallada revisión y en caso de que los datos lo requieran, deberá realizarse como última opción una revalidación del proceso y/o método analítico”. 



APE Editorial, S.A. de C.V. Patricio Sanz 1582, Col. Del Valle, C.P. 03100, México, D.F. Tel: 5634 • 9472

Directora general: Acacia Tejedo; Coordinación Editorial: Carolina Tovar; Corrección de estilo: Marisol Toriz; Diseño: Rocío Becerra;

Fotografía: Georgina Piña.