



Sistema de Gestión de Calidad

Temario



1. Introducción

Beneficios de contar con un Sistema de Gestión de Calidad

2. Generalidades

2.1 ¿ Qué es calidad ? ¿Qué son las BPF?

2.2 Principios de Gestión de Calidad

3. El Sistema de Gestión de Calidad

3.1 Marco regulatorio del Sistema de Gestión de Calidad nacional e internacional

3.2 La guía ICH Q10 y las Buenas Prácticas de Fabricación

3.3 Objetivos del SGC

3.4 SGC con enfoque a procesos.

3.5 Sistema de Gestión de Calidad Homologado a las norma ISO 9001, 17025 en un entorno regulado GMP.

3.6 Como abordar riesgos y oportunidades del Sistema de Gestión de Calidad.

3.7 El Sistema de Gestión de Calidad y la mejora continua.

3.8 Revisión por la dirección del desempeño del Sistema de Gestión de Calidad.

4. Elementos Mínimos del Sistema de Gestión de Calidad

4.1 Documentación y Control de la Documentación

4.2 Buenas Prácticas de Documentación e integridad de datos

4.3 [El manual de Calidad](#)

4.4 Sistema de Gestión de Riesgos

4.5 Sistema de auditorías

4.6 Gestión de Quejas

4.7 Manejo de desviaciones y Sistema CAPA

4.8 Manejo de devoluciones

4.9 Revisión Anual de Producto

4.10 Control de Cambios

4.11 Transferencia de Tecnología

5. Conclusiones del Curso

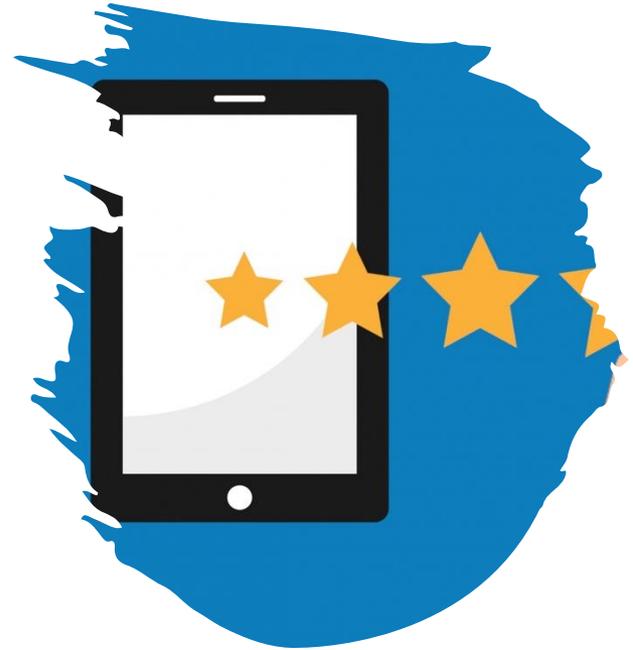


¿ Qué es calidad ?

Definición tradicional de calidad:

La adecuación para el uso satisfaciendo las necesidades del cliente de un producto o servicio.

Dependiendo de la satisfacción un producto puede denominarse como de excelente, buena o mala Calidad.





Calidad de un medicamento

Definición de Calidad de un Medicamento.

El medicamento debe cumplir con las características de:

1. *Identidad*
2. *Pureza*
3. *Seguridad*
4. *Eficacia*
5. *Calidad*



Calidad VS Calidad de un medicamento



Definición tradicional de calidad:

La adecuación para el uso satisfaciendo las necesidades del cliente de un producto o servicio.

No compro el servicio o producto

El medicamento debe cumplir con las características de:

1. *Identidad*
2. *Pureza*
3. *Seguridad*
4. *Eficacia*
5. *Calidad*

Riesgo a la salud del paciente:
Daños leves, graves, muerte.

Riesgo de salud pública



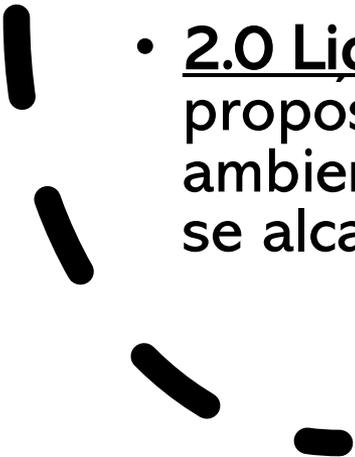
Qué son las BPF (GMPs)

- ✓ **Buenas Prácticas de Fabricación (GMP).** Se establece una norma para que las sustancias farmacéuticas y los productos farmacéuticos cumplan con la calidad estándar establecida por las diferentes autoridades reguladoras.
- ✓ **Buenas prácticas de fabricación NOM-059 SSA 2015** , al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso.



Principios de Gestión de Calidad

- 1.0 Enfoque en el Cliente Las organizaciones dependen de los clientes y por lo tanto necesitan entender sus necesidades actuales y futuras, y cubrir/sobrepasar los requisitos/expectativas.
- 2.0 Liderazgo. Los líderes establecen la unidad del propósito y dan rumbo. También proporcionan un ambiente en el que la gente se involucra y los objetivos se alcanzan.



Principios de Gestión de Calidad



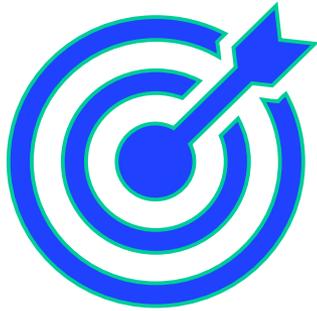
- **3.0 Compromiso de la gente.** La gente es la esencia de la organización, su participación total y el desarrollo de su verdadero potencial maximizará el beneficio para la organización.
- **4.0 Enfoque por Procesos.** Los resultados deseados se logran más eficientemente cuando los recursos relacionados y las actividades se administran como un proceso.



Principios de Gestión de Calidad



CAPAEM



- **5.0 Mejora Continua.**

Cuando se le considera un objetivo, permanente, ayuda a la organización a avanzar.

- **6.0 Toma de decisiones basada en evidencias**

Asegura que las decisiones estén basadas en datos establecidos y analizados.

- **7.0 Gestión de Relaciones.**

Las partes interesadas influyen el desempeño de una organización.

Marco
Regulatorio

NOM-059
ICH Q10



NORMA ISO/IEC
17025:2018

Marco Regulatorio

BPF (cGMP) Emitidas por diferentes autoridades regulatorias y guías emitidas por diferentes fundaciones no gubernamentales.

- ❖ **WHO** Organización mundial de salud
- ❖ **MHRA** Agencia reguladora de medicamentos y dispositivos médicos de Reino Unido
- ❖ **TGA** Therapeutic Goods Administration de Australia
- ❖ **FDA** Agencia de administración de medicamentos y alimentos USA
- ❖ **ICH** Guía de la conferencia internacional de armonización
- ❖ **PICS** Pharmaceutical Inspection Convention
- ❖ **COFEPRIS**



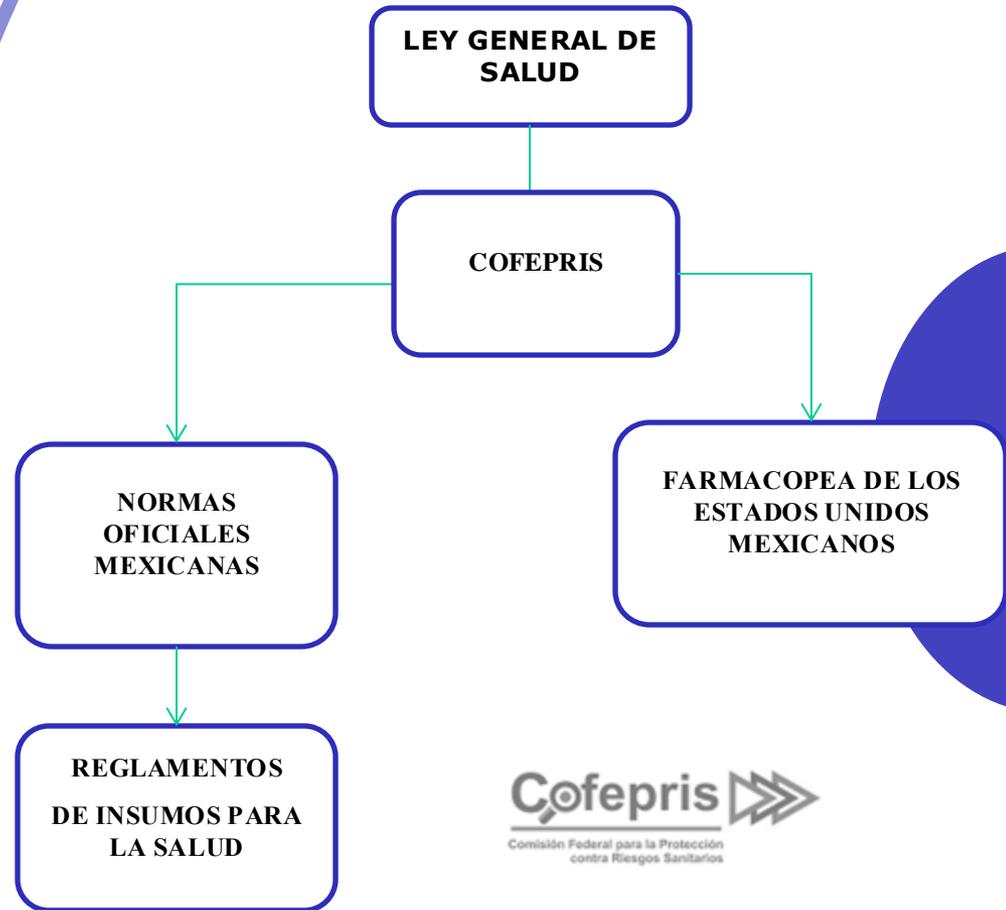
World Health
Organization



CAPAEM

Marco Regulatorio

NOM-059
Incluye las BPF y el
Sistema de Gestión
de Calidad



Guía ICH Q10

- ✓ ICH Q10 se creó a partir de aspectos de las GMP regionales, la “Guía GMP para API” de ICH Q7 y la ISO 9000. ICH Q10 mejora las GMP al describir elementos específicos del sistema de calidad y responsabilidades de gestión.
- ✓ ICH Q10 proporciona un modelo armonizado para un sistema de calidad farmacéutica durante todo el ciclo de vida del producto y está diseñado para usarse **junto con los requisitos GMP regionales de cada país**.
- ✓ Las BPF no abordan explícitamente todas las etapas del ciclo de vida del producto (por ejemplo, desarrollo). Los elementos del sistema de calidad y las responsabilidades de gestión descritas en ICH Q10 promueven el uso de enfoques basados en la ciencia y el riesgo en cada etapa del ciclo de vida, fomentando así la mejora continua a lo largo de todo el ciclo de vida del producto.



Las BPF y la Guía ICH Q10



ICH Q10 describe el **Pharmaceutical Quality System PQS** (anteriormente denominado sistema de gestión de calidad).

Se basa en los conceptos de calidad **ISO** (Organización Internacional de Normalización). Incluye los conceptos de **AC, BPF, CC, GRC**, que están interrelacionados entre sí.

Las BPF y la Guía ICH Q10

- La guía **ICH Q10** describe un enfoque integral del sistema de calidad farmacéutica
- Incluye regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)
- Está armonizado con la **ICH Q8** “Desarrollo farmacéutico” y la **ICH Q9** “Gestión de riesgos de calidad”
- Permite a la industria y autoridades regulatorias mejorar la calidad y disponibilidad de los medicamentos en todo el mundo en pro del interés de la salud pública.



Las BPF y la Guía ICH Q10

- Las BPF proporcionan orientación sobre la fabricación y el control de producto farmacéutico
- Las BPF no impulsan el enfoque de calidad del ciclo de vida
- Las BPF no abordan específicamente la mejora continua proactiva
- Las BPF sólo mencionan brevemente la responsabilidad de la gestión
- Las BPF son reactivas, las PQS son más proactivas

Objetivos del Sistema de Gestión de Calidad ICH Q10

Organizar y optimizar

Todo el ciclo de vida del producto

Desarrollo + Transferencia de tecnología + Comercialización
+ Descontinuado

- Realización del producto
- Estado de control
- Mejora continua
- Cumplimiento.



SGC basado en la Gestión de los procesos



PROCESOS DE BÁSICOS

Fabricación.
Almacenamiento.
Control de la Calidad.
Aseguramiento de la Calidad.

PROCESOS DE APOYO

Recursos Humanos.
Tecnologías de la Información
Mantenimiento.
Seguridad e Higiene.
Servicios Técnicos.
Planeación y Compras.

SGC basado en la Gestión de los procesos



PROCESOS DE MEDICIÓN Y CONTROL

- ❖ Satisfacción del Cliente
- ❖ Sistemas de auditorías Internas y Externas
- ❖ Seguimiento y medición de los procesos (Revisión anual de Producto)

- ❖ Control de Producto No conforme
- ❖ Acciones Correctivas, Acciones Preventivas
- ❖ Control de Cambios
- ❖ Gestion de Riesgos

- ❖ Devoluciones y Quejas
- ❖ Control de los Documentos
- ❖ PMV
- ❖ Retiro de producto
- ❖ Transferencia de Tecnología.

SGC basado en la Gestión de los procesos NOM-059

GARANTIA DE CALIDAD



SGC basado en la Gestión de los procesos



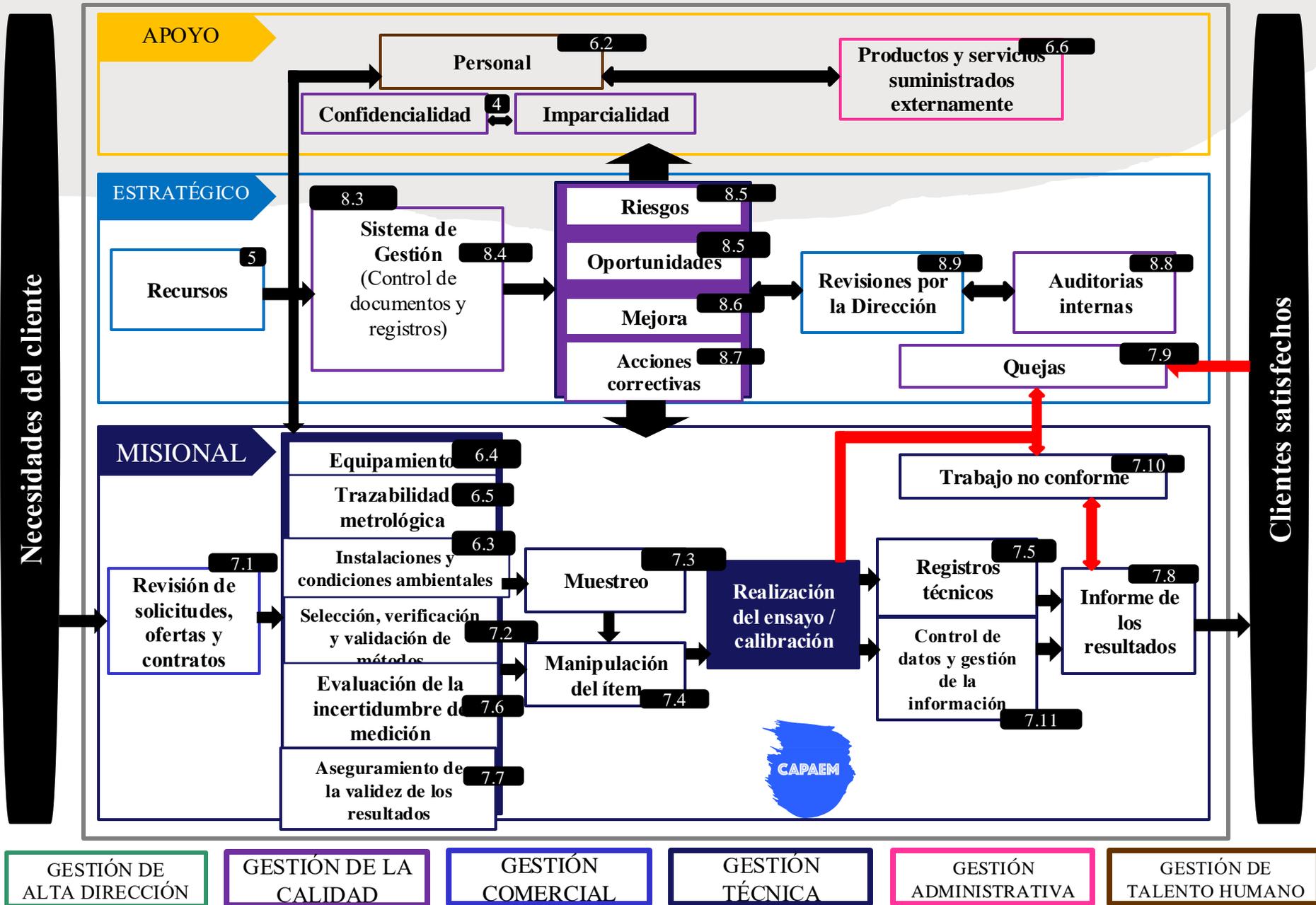
ISO 17025

- ❖ Organización y Administración
Imparcialidad, confidencialidad y estructura
Sistemas de calidad y auditorías

- ❖ Recursos
Personal, instalaciones, equipamiento, trazabilidad, servicios
Distribución y medio ambiente

- ❖ Instrumentos y equipos de medición
- ❖ Trazabilidad de las pruebas
- ❖ Métodos de medición y pruebas
- ❖ Manejo de muestras a ensayar
- ❖ Registros
- ❖ Informes de resultados
- ❖ Sub contratación de servicios
- ❖ Soporte externo y proveedores
- ❖ Atención de reclamaciones y/o atención de sugerencias

SGC basado en la Gestión de los procesos 17025



Sistema de gestión de calidad homologado

| CAMPO REGULADO | CAMPO VOLUNTARIO |
|------------------|------------------|
| NOM-059 SSA 2015 | MX 17025 2018 |
| | ISO 9001 2015 |



Sistema de gestión de calidad homologado que cumpla la
NOM-059/MX 17025/ISO9001



Sistema de Gestión de la Calidad Homologado NOM 059/ISO-9001/17025

PG-SG-001

GESTION DE LA CALIDAD
(Dentro del alcance de la NOM-059)

Manual de Calidad
PNOS del SGC aplicables
(Auditorías, control de documentos, gestión de riesgos, CAPA, OOS, etc)

PG-RH-001

PROCESOS DE SOPORTE CORPORATIVOS
(Dentro del alcance de la NOM-059)

Recursos Humanos.
Tecnologías de la información.
Seguridad e Higiene.
Mantenimiento

PG-CS-001

PROCESOS DE SOPORTE CORPORATIVOS
(Fuera del alcance de la NOM-059
ISO 9001)

Crédito y Cobranza.
Customer Service.
Cuentas por Pagar.
Finanzas.
Ventas.
Revisión por la dirección
Planeación estratégica

PE-XX-001

Procesos Operativos Estabilidades

PNOS específicos
Estabilidades

PL-AC-001

Procesos de Soporte Operativos NOM-059/MNX 17025/

PNOs específicos
AC
LC
LM

CAPAEM

Cómo abordar oportunidades y mejoras del SGC

1. A través de la planeación estratégica de una organización
2. A través de seguimiento a KPIS de desempeño y estableciendo objetivos que mejoren el desempeño medido.



Case priority



Case channel



Unresolved cases by days



Cómo abordar oportunidades y mejoras del SGC



CAPAEM

Objetivos estratégicos de la alta dirección/Departamento ejemplo:
Crecimiento del 5% en EBITA para el año 2025

| CAPAEM | | ANALISIS FODA | | F1-PG-SG-017 |
|------------------------------|--|--|--|--------------|
| DEPARTAMENTO: | | ÁREAS INVOLUCRADAS: | | |
| NOMBRE DEL PROCESO: | | | | |
| FOLIO ANALISIS DE RIESGO No: | | | | |
| OBJETIVO: | | | | |
| | | FECHA ELABORACIÓN: | | |
| | | | | |
| Fortalezas de CAPAEM | | Oportunidades para CAPAEM | | |
| | | Incluir Pruebas Nitrosamidas | | |
| | | Incorporar nuevas pruebas al portafolio IM | | |
| | | | | |
| Debilidades de CAPAEM | | Amenazas para CAPAEM | | |
| Riesgos/Peligros | | Riesgos/Peligros | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Cómo abordar oportunidades del SGC



Objetivo estratégico: Crecimiento del 5% 2025

| MATRIZ ANÁLISIS DE OPORTUNIDADES | | Codigo: |
|----------------------------------|-------------|---------|
| RESULTADOS ESPERADOS | COORDINADOR | FECHA |
| | | |

| | ESFUERZO ALTO (Se requiere gran cantidad de recursos para ser implementada) | ESFUERZO BAJO (Se requiere menor cantidad de recursos para ser implementada) |
|---|--|---|
| IMPACTO ALTO AL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD | | |
| IMPACTO BAJO AL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD | Incluir Pruebas Nitrosamidas | Incorporar nuevas pruebas al portafolio Investigación de Mercado |

Cómo abordar oportunidades del SGC



Objetivo estratégico: Crecimiento del 5% 2026

| ACCIONES Y MONITOREO | | | | | |
|--|--|------------------|-----------------|-------------|------------------------|
| DEPARTAMENTO: SGC | ÁREAS INVOLUCRADAS: | | | | F4-xxxx |
| NOMBRE DEL PROCESO: Planeación estratégica | Personal Participante: | | | | |
| ANÁLISIS DE RIESGO | FECHA ELABORACIÓN: | | | | |
| Oportunidades | ACCIONES | FECHA COMPROMISO | INDICADOR | RESPONSABLE | AVANCE DE LAS ACCIONES |
| Incorporar nuevas pruebas al portafolio investigación de mercado | | | | | |
| Incluir prueba de nitrosaminas | Investigación de Mercado | xx -xx- xxxx | Reporte mensual | ACM | |
| | Investigación de Infraestructura requerida | xx -xx- xxxx | Reporte mensual | ACM | |

Cómo abordar oportunidades y mejoras del SGC



A través de seguimiento a KPIS de desempeño ejemplo:

| CAPAS CERRADAS EN TIEMPO Y FORMA/MENSUAL | |
|---|--------------|
| Abiertas | 30 |
| Cerradas/En tiempo | 25 |
| Canceladas | 0 |
| % Cerradas | 83.33 |
| TOTAL | 30 |

Establecimiento de objetivos a partir de resultados de la medición del desempeño, ejemplo:

95% de las CAPAS cerradas de acuerdo al plan de acción en el segundo semestre del 2024

El ciclo de Deming (PHVA)

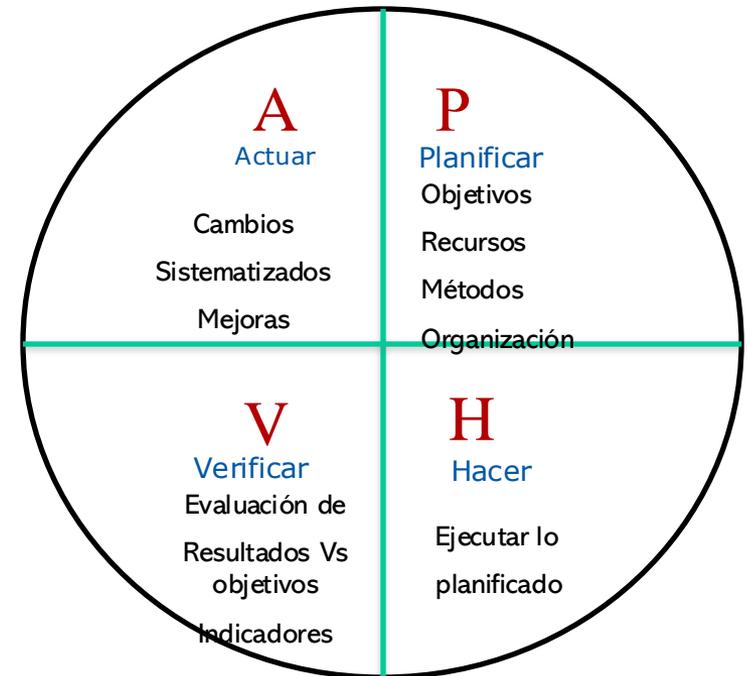


Planear. Planear política, objetivos y comunicarlos.

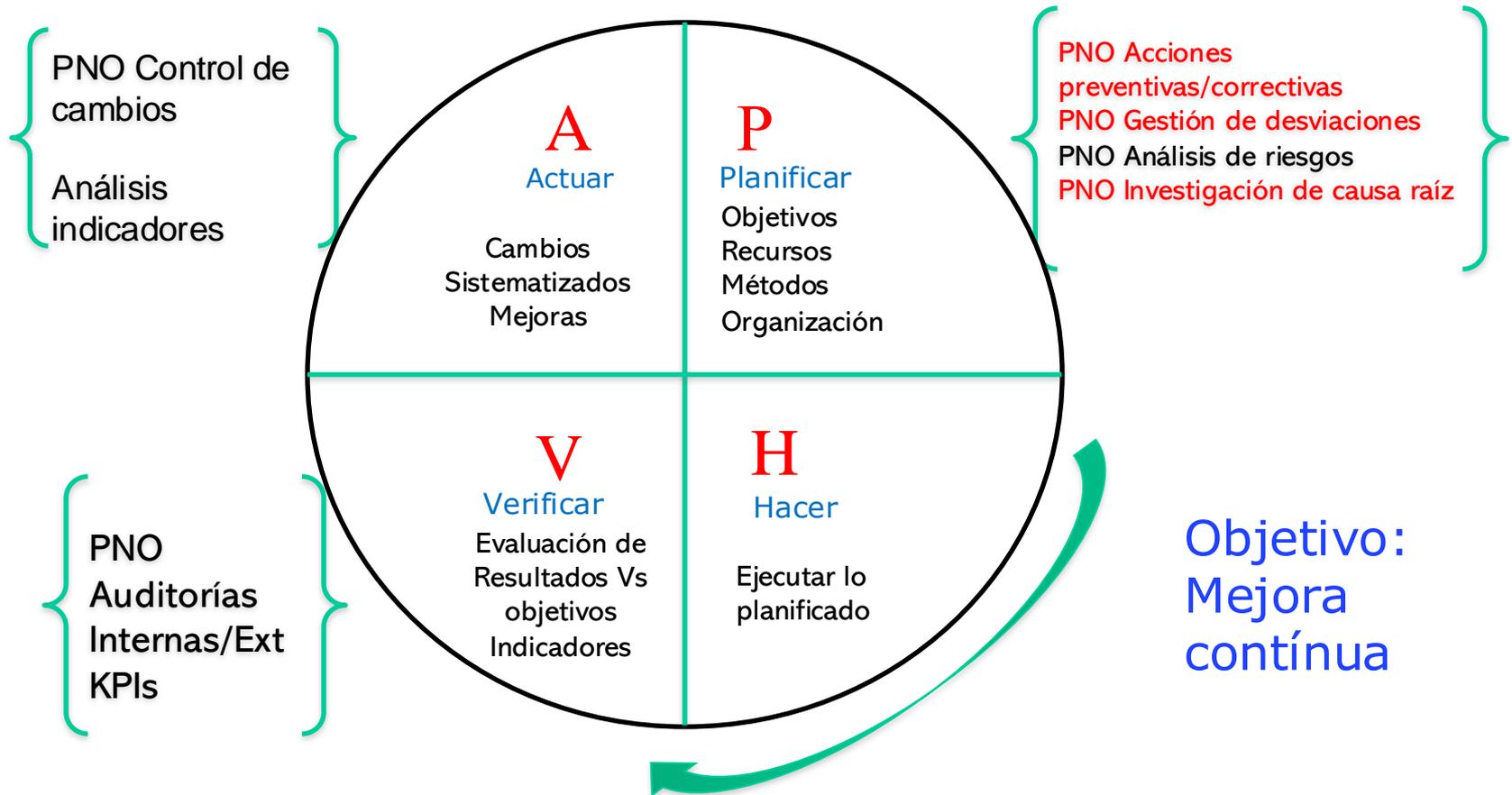
Hacer. Implementar los procesos para permitir que la política y objetivos se cumplan.

Verificar. Confirmar que los resultados sean como deben ser.

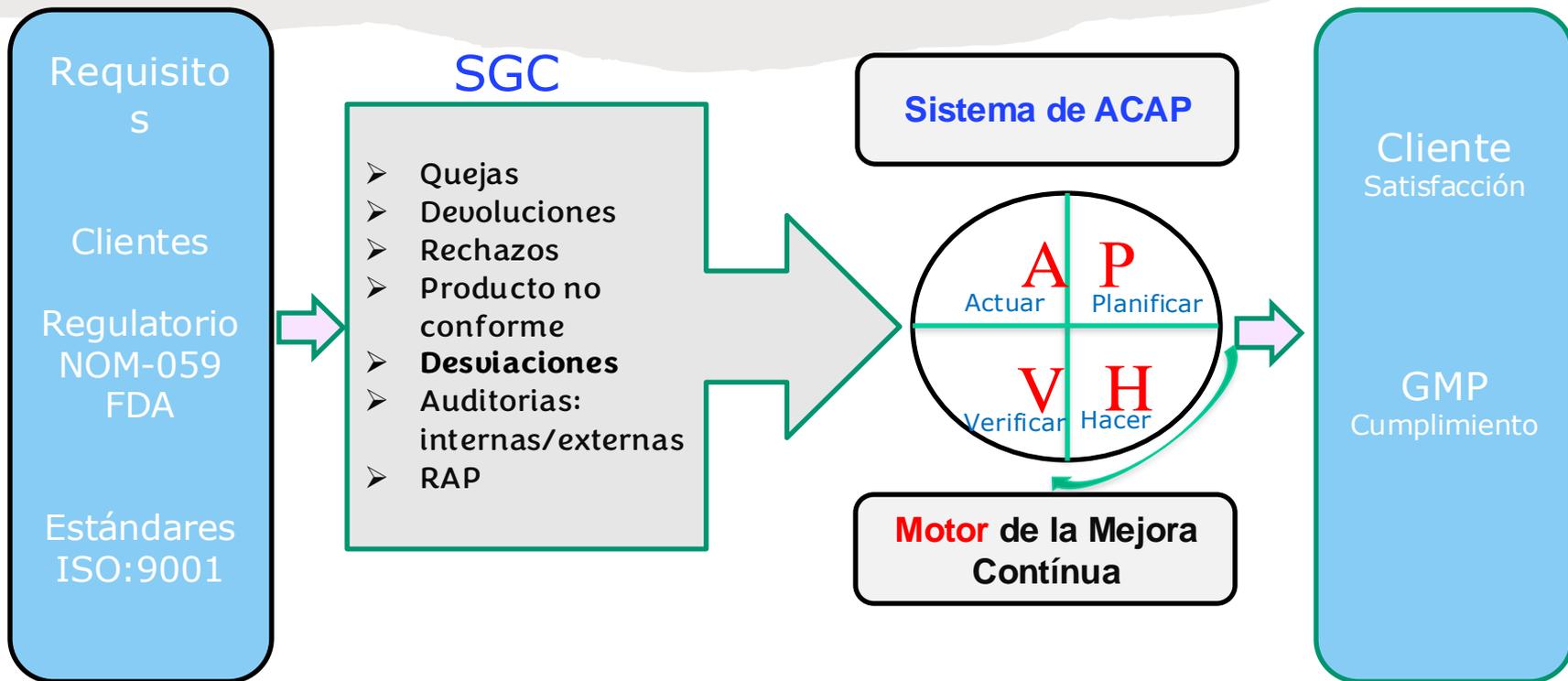
Actuar. Responder a las situaciones en las que los resultados no son como deberían.



El ciclo de Deming (PHVA)



Sistema de Gestión de la Calidad y Mejora Continua



Mejora: a través del sistema CAPA/Establecimiento de objetivos de mejora a través de los indicadores de desempeño

Revisión por la dirección

The logo for CAPAEM, featuring the acronym in white capital letters inside a blue, brush-stroke style circular shape.

Entradas de la revisión por la dirección ISO 9001

- a) Estado de las acciones de revisiones anteriores.
- b) Cambios en cuestiones internas y externas pertinentes al SGC
- c) Desempeño del SGC (Control de Cambios, KPIs, CAPAS, etc).
 - Satisfacción del cliente y retro-alimentación de partes interesadas.
- 2. Cumplimiento de Objetivos de Calidad
- 3. Desempeño de Procesos y Conformidad de los servicios
- 4. No conformidades y acciones preventivas.
- 5. Resultados de seguimiento y medición.

Revisión por la dirección



Entradas de la revisión por la dirección ISO 9001

- 6. Resultados de auditorias internas y externas.
- 7. Desempeño de proveedores externos.
- d) Asignación de Recursos.
- e). Eficacia de acciones tomadas para abordar los riesgos y oportunidades.
- f) Oportunidades de mejora

Revisión por la dirección



Salidas de la revisión por la dirección ISO 9001

- a) Oportunidades de Mejora
- b) Necesidades de cambio al SGC
- c) Necesidades de Recursos

Revisión por la dirección.



6. Desempeño del SGC Desviaciones

Estatus de desviaciones Año por Área



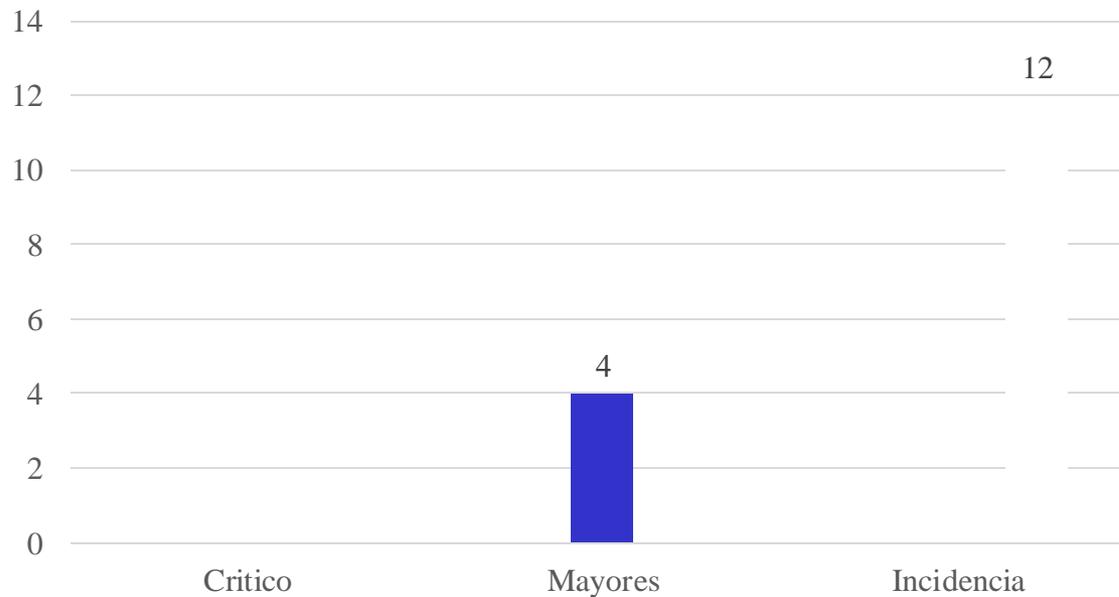
| Desviaciones Generadas del año | |
|--------------------------------|-----------|
| Abiertas | 12 |
| Cerradas | 12 |
| Canceladas | 0 |
| TOTAL | 12 |

Revisión por la dirección.



6. Desempeño del SGC Desviaciones

Gráfico 1: Tipo de Hallazgos por categoría
Total de hallazgos detectados



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD NOM-059



Requisitos Generales

Establece, documenta, implanta y mantiene el SGC y mejora continuamente su eficacia a través de:

1. Determinar los criterios y los métodos necesarios para asegurar la eficacia y eficiencia de la operación y del control de los procesos a través de: **Manual de calidad, los Procedimientos Normalizados de Operación, Especificaciones, Fórmulas Maestras, Hojas Técnicas, Planes Maestros, Protocolos e Indicadores**

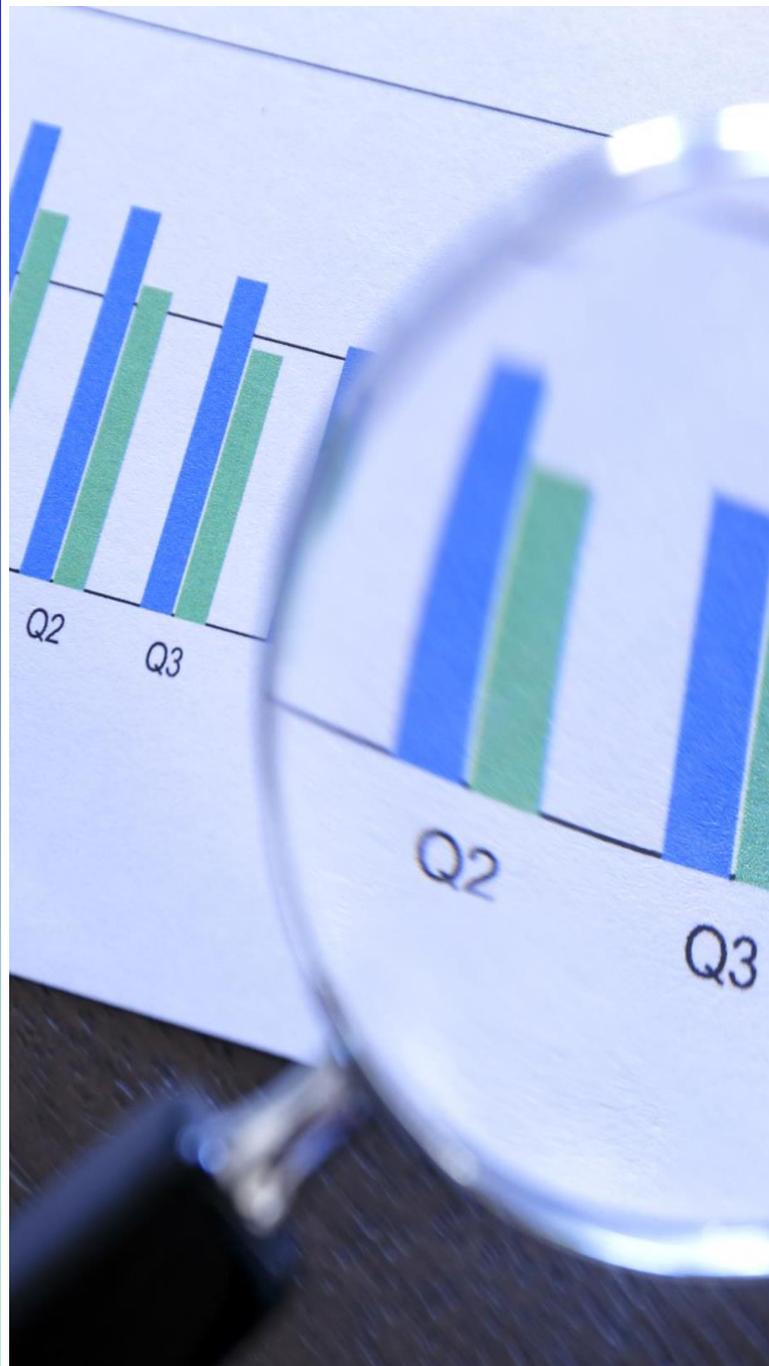




SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD.

Requisitos Generales

2. Realizar el seguimiento, la medición y el análisis de los procesos a través de los Objetivos de la Calidad e Indicadores (KPIs)
3. Implementar las acciones que sean necesarias para alcanzar los objetivos establecidos y lograr la mejora continua a través de las acciones preventivas y correctivas
4. Asegurar el cumplimiento de las BPF, BPD y BPL para garantizar la calidad de los productos



5. SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD NOM-059 SSA-2015



| | | | |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Manual de calidad | Sistema de auditorías | Manejo de Quejas, Devoluciones | Producto no conforme |
| Retiro de producto | Control de cambios | PMV | Revisión anual de producto |
| Transferencia de Tecnología | Gestión de riesgos | Control de documentos | Devoluciones |

Requisitos de la documentación del SGC

Pirámide de la documentación

NIVEL 1

MC
EMSF

Declaración de Política y Objetivos de Calidad

NIVEL 2

PROCEDIMIENTOS

Define ¿QUÉ?, ¿QUIÉN?, ¿CUÁNDO?, ¿DÓNDE?

NIVEL 3

REGISTROS DE RESULTADOS
Y/O BASE DE DATOS

Muestra las evidencias que el sistema de Gestión de Calidad está funcionando.



PROCEDIMIENTOS DEL SGC

Gestión de desviaciones

Control de Cambios.

Determinación de Causa Raíz

Manejo de Quejas.

Auditorias internas.

Control de producto no conforme y destino final.

Acciones Preventivas y Correctivas.

Manejo de Devoluciones.

Selección y Calificación de auditores.

Auditorias Externas

Evaluación de Proveedores

Reprocesos y Retrabajos

Elaboración de documentos

Elaboración de procedimientos normalizados de operación

Registros y Buenas Prácticas de documentación

Control de la documentación

Control de Documentos

CAPAEM

Todos los documentos que forman parte del **SGC** son controlados, revisados y aprobados a través los lineamientos establecidos en los procedimientos como:

PNO Elaboración de Documentos

PNO Elaboración de Procedimientos Normalizados

PNO Control de Documentos

PNO Registros de Calidad y Buenas Prácticas de Documentación



PNO Elaboración de documentos

Los documentos del SGC que describen los procesos de soporte dentro del alcance de la NOM-059-SSA 2015, se codifican y elaboran de acuerdo a los PNO que describen la elaboración de cada tipo de documento

Tipos de documentos

| Documento | Codificación Ver PNO |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Bitácoras de Registro | PF-FQ-019 |
| PNOS | PF-DO-001 |
| Protocolo Estabilidad | PF-FQ-015 |
| Especificación | PF-FQ-004 |
| Ordenes de análisis | |
| Fórmulas Maestras | |
| Planes de Validación | |
| Orden maestra de producción | |
| Protocolo de Validación | |
| Orden Maestra de Acondicionamiento | |
| Requerimientos de usuario | |
| Protocolos de Validación de Métodos | |
| Hojas de Seguridad | |
| Manual de Calidad | |
| Expediente de sitio de fabricación | |
| Análisis de Riesgos | |

PNO Control de Documentos



1. Las responsabilidades para aprobar y autorizar los documentos antes de su emission
2. Lineamientos para la distribución de copias autorizadas y/o controladas
3. Control de la vigencia de los documentos y actualización
4. El método para identificar los cambios y el estado de la revisión de los documentos
5. El método para asegurar que las versiones vigentes de los documentos se encuentren disponibles en los lugares de uso y consulta
6. El método para prevenir el uso no intencionado de los documentos obsoletos y para que sean retirados.



Base de BPF: PNO de procedimientos normalizados de operación



¿Cuál es el Objetivo de un Procedimiento Estándar de Operación ?

1. Especificar y detallar las actividades y operaciones de un proceso, de forma ordenada y secuencial.
2. Identificar a los responsables de la ejecución de cada etapa del proceso.

Base de BPF: PNO
de procedimientos
normalizados de
operación

Un PNO nos permite:

1. Mostrar que el trabajo fue realizado
2. El proceso se ejecutó pasa a paso
3. Evita errores
4. Encuentra fuentes de problemas
5. Cumplimiento con las BPF
6. Capacitación de personal de nuevo ingreso

Base de BPF: PNO de procedimientos normalizados de operación

Un PNO :

1. **Contiene instrucciones detalladas muy explícitas de un proceso**
2. **Define los pasos esenciales, la secuencia de ejecución y precauciones a tomar para reproducir un proceso.**

Base de BPF: PNO de procedimientos normalizados de operación

Un PNO :

1. Es estándar permite a todos realizar de la misma manera el proceso descrito
2. Describe y da instrucciones
3. Están disponibles para todo el personal en su área de trabajo y sirven de consulta
4. Permiten revisión y verificación de cada etapa del proceso
5. Dan control y trazabilidad, son la base para demostrar cumplimiento ante auditorías.

| | | |
|----------------------|--------------------|------------------|
| Logo | TÍTULO: | |
| DEPARTAMENTO EMISOR: | | |
| CODIGO: | VERSIÓN: | SUSTITUYE A: |
| FECHA DE EMISIÓN: | FECHA DE VIGENCIA: | PÁG. <u>1</u> DE |

SECCIÓN DE FIRMAS

Elaboró, Reviso, Autorizo

- 1.0 Objetivo
- 2.0 Alcance
- 3.0 Responsabilidades
- 4.0 Definiciones y Generalidades
- 5.0 Desarrollo del Proceso
- 6.0 Formato y Anexos
- 7.0 Referencias Bibliográficas
- 8.0 Histórico de Cambios
- 9.0 Registros de Calidad
- 10.0 Diagrama de Flujo

| | |
|--|---------------------------------------|
| 5.0 Desarrollo del Proceso Personal que elabora el PNO | Elaboración de Nuevos Procedimientos. |
| Jefe de área | Revisión de Procedimientos. |
| Gerente de área | Aprobación del Procedimiento |

5.0 FORMATOS Y ANEXOS:

| LISTADO DE FORMATOS | |
|---------------------|--------|
| CLAVE FORMATO | NOMBRE |
| | |

6.0 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

7.0 HISTORICO DE CAMBIOS

| VERSIÓN | DESCRIPCION DEL CAMBIO / JUSTIFICACION | FECHA |
|---------|--|-------|
| | | |

8.0 REGISTROS DE CALIDAD:

| Nombre del registro | Responsable de su custodia | Tiempo de retención. |
|---------------------|----------------------------|----------------------|
| | | |

PNO ELABORACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN

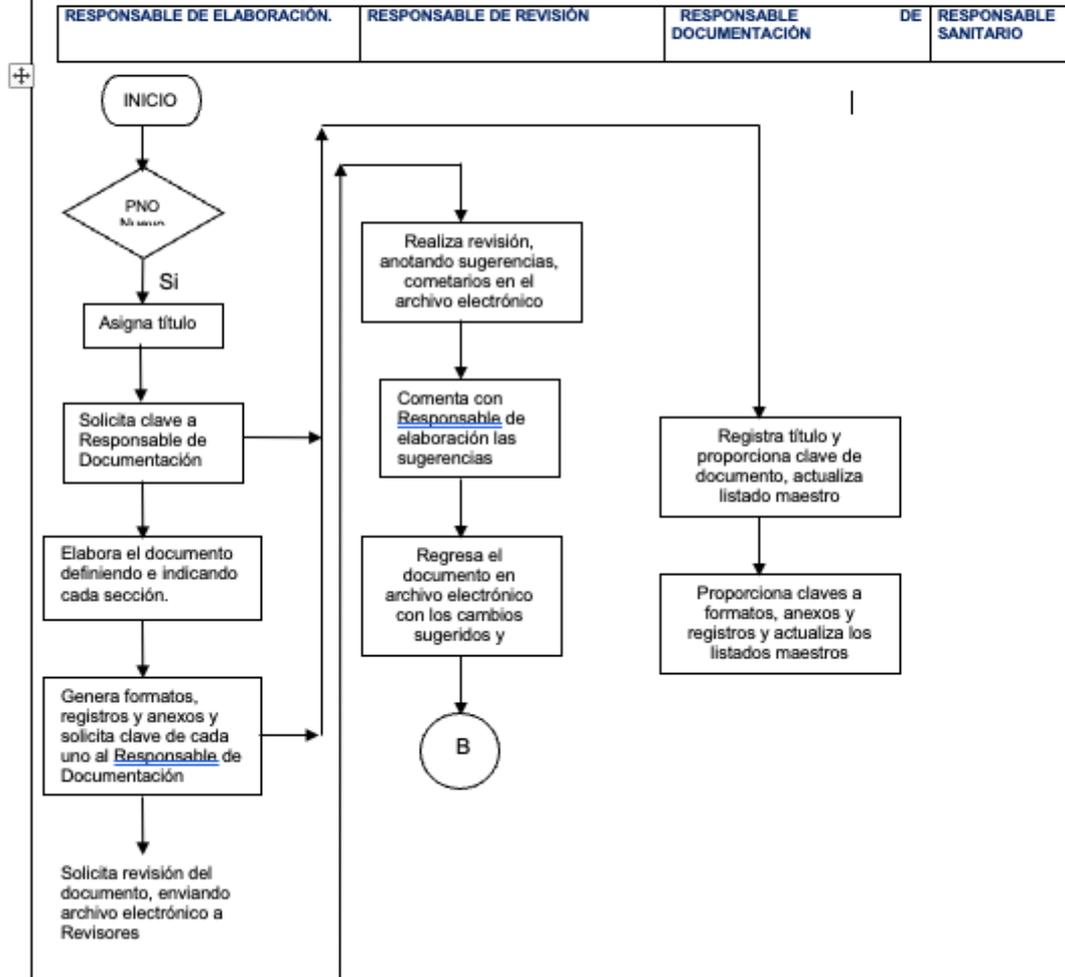
PNO
ELABORACIÓN DE
PROCEDIMIENTOS
ESTÁNDAR DE
OPERACIÓN

Diagrama de flujo
del proceso
(Permite identificar
responsables de las
actividades, los
puntos críticos del
proceso descrito y
establecer la
secuencia lógica
del mismo)

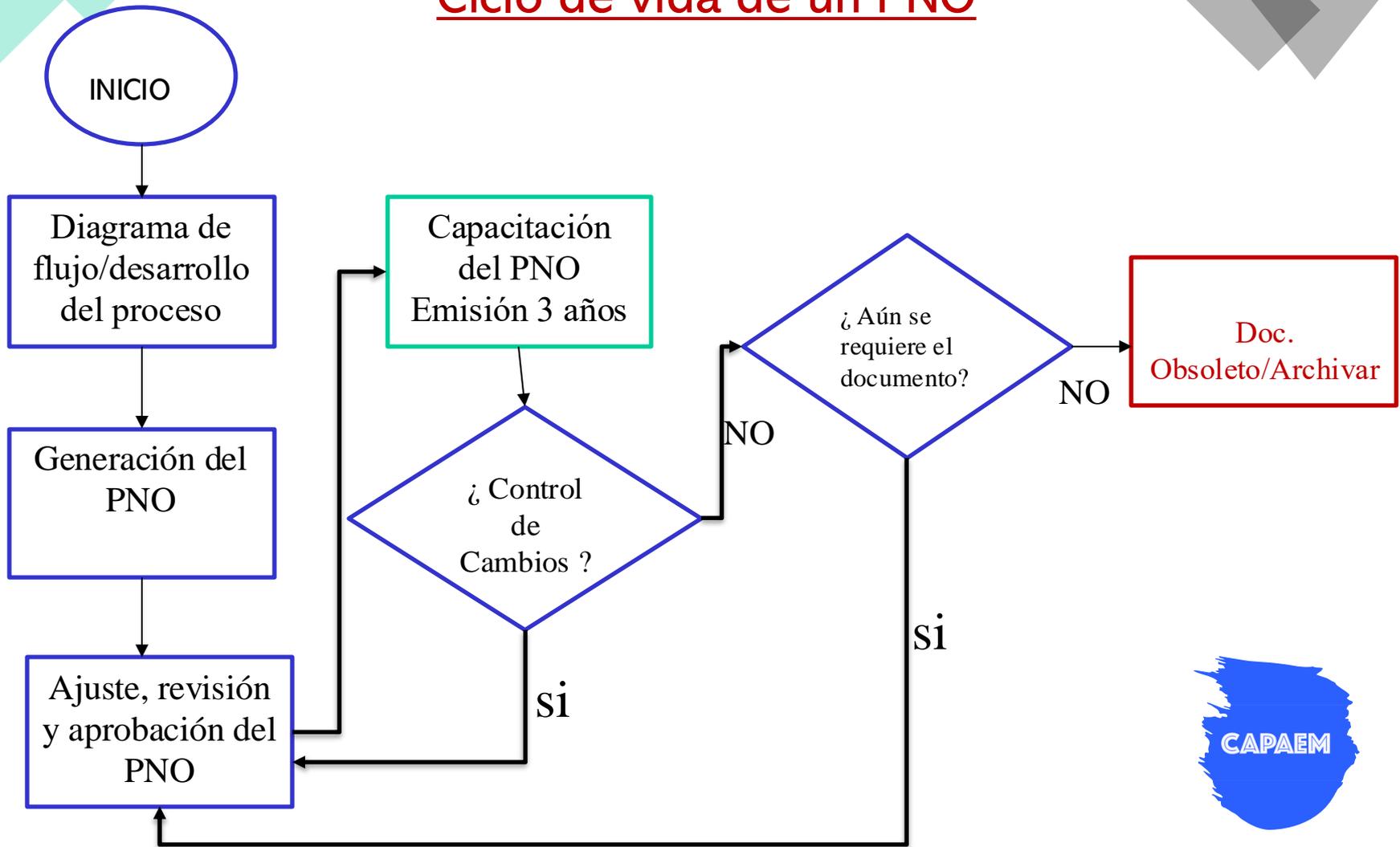
CAPAEM

| | | |
|-------------------|--------------------|-----------|
| TÍTULO: | | |
| FECHA DE EMISIÓN: | FECHA DE VIGENCIA: | PÁG. 2 DE |

9.0 DIAGRAMA DE FLUJO



Ciclo de vida de un PNO





PNO Integridad de datos y buenas practicas de documentación





¿ Porqué es importante la integridad de datos en la Industria Farmacéutica?

- Genera confianza entre las agencias regulatorias y la industria.
- Evita costosos rechazos regulatorios de los productos
- Ayuda a garantizar la calidad y seguridad de los medicamentos.
- Cumplimiento regulatorio. Las agencias reguladoras como FDA, EMA, COFEPRIS, etc. exigen a las empresas farmacéuticas que mantengas registros precisos y completos de sus procesos y pruebas.

¿ Como aseguramos la validez de los resultados del laboratorio y el control de los documentos como: Formatos, protocolos, etc., y la integridad de los registros de calidad en un entorno de GXP ?

1. Registro de Calidad y BPD
2. ALCOA ++
3. PNO Control de Documentos
4. Sistema de Gestión de Calidad





Registro de Calidad: Evidencia documentada de las acciones realizadas para demostrar cumplimiento de las instrucciones de un proceso.

Trazabilidad: a la capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

BPD: Buenas prácticas de documentación. Herramientas creadas para asegurar el empleo correcto y permanente de los documentos, con la finalidad de garantizar que las operaciones se llevaron a cabo de manera adecuada y permiten la trazabilidad oportuna de la información



Registro de datos de Calidad y BPD



1. Usar bolígrafo de tinta azul indeleble (no plumón, pluma fuente) y letra de molde.
2. Registrar los datos de una forma clara y concisa.
3. Registrar los datos inmediatamente después de la actividad. Los registros extemporáneos documentar a través de una desviación.
4. No encima no sobre-escribir los datos.
5. No utilizar corrector, marcador, plumones, bolígrafo de tinta de gel, lápiz, papeles autoadheribles (etiquetas o Post-it)



Registro de datos de Calidad y BPD

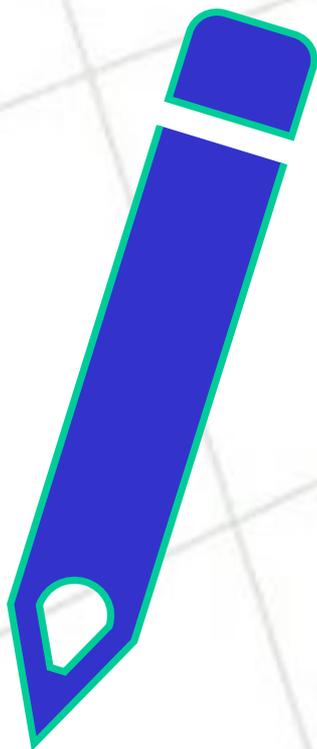
Reglas de escritura

- Utilizar el sistema internacional de unidades de medida para el registro de datos.
- Utilizar formato de 24 h para el registro del tiempo

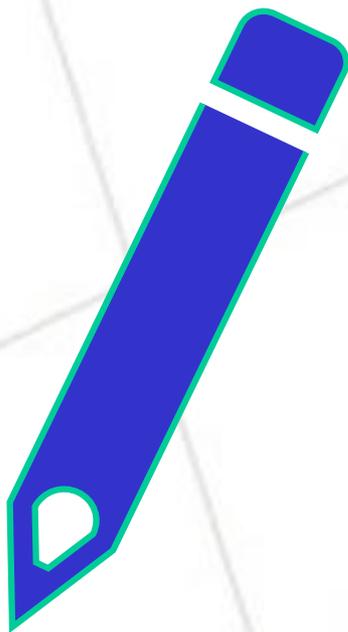
Ejemplo: 14:54 h

- Registrar la fecha utilizando los siguientes formatos:

***Ejemplo: 24/Feb/2023 o
24-Feb-2023 o
24 . Feb . 2023 o 24/03/23***



Registro de datos de Calidad y BPD



Reglas de escritura

- Para el reporte de resultados analíticos utilizar valores numéricos de acuerdo a lo indicado en la especificación o de acuerdo a la lectura del equipo.

Ejemplo: 0.1125 mg

- Redondear los resultados numéricos al final de la operación.
- Cuando el dígito a redondear es mayor o igual a 5, el siguiente dígito a la izquierda se incrementa.
- Cuando el dígito a redondear es menor a 5, el dígito que se encuentra a su izquierda no sufre ninguna modificación



Registro de datos de Calidad y BPD



Correcciones y Cancelaciones

Cruzar una línea diagonal de izquierda a derecha y de abajo hacia arriba.

Escribir el dato correcto al abajo, firmar y fechar.

Ejemplo:

Lote: ~~LM12001~~

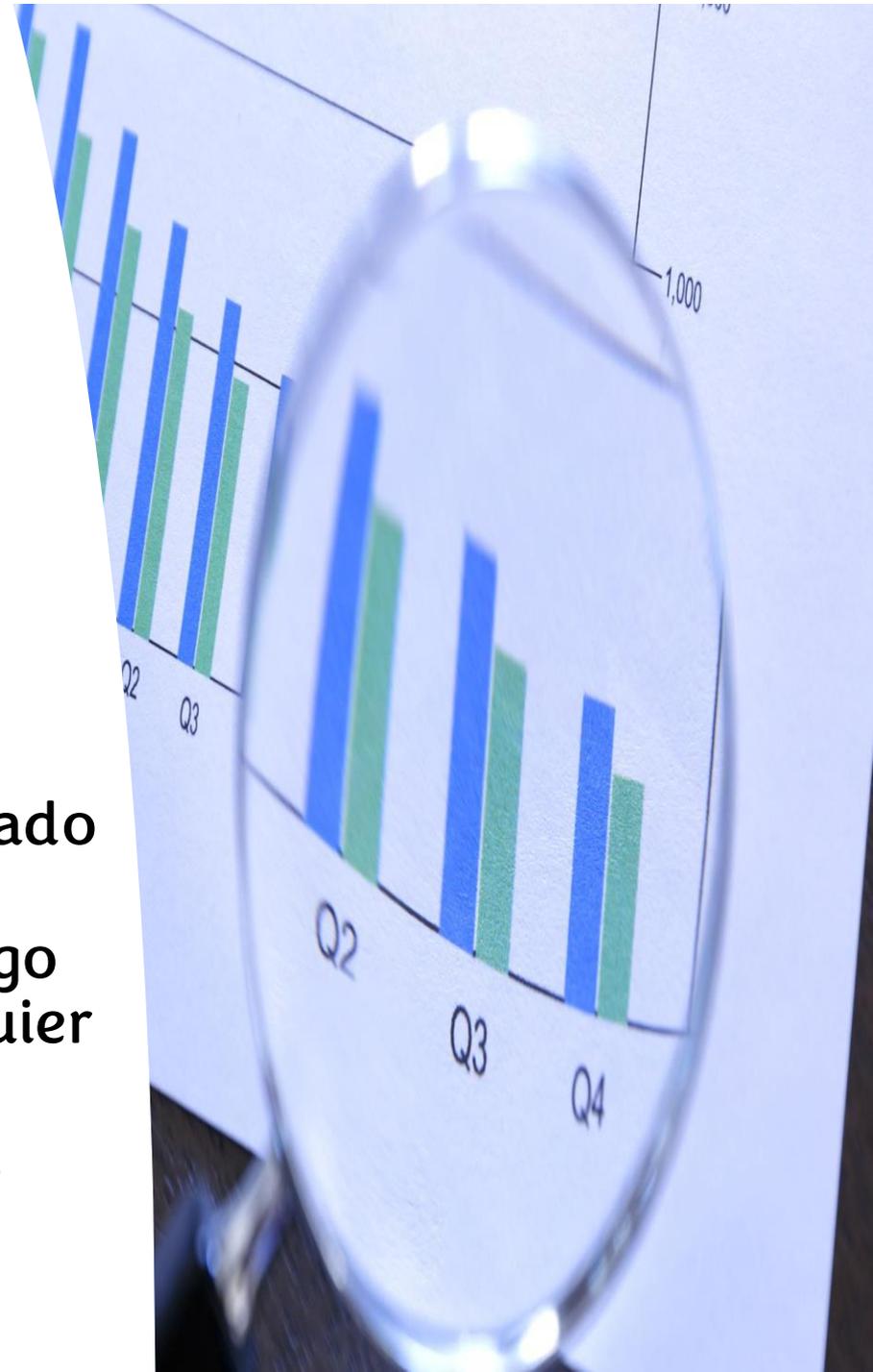
LM12002

P. López
24/Ene/2024



¿Porqué es importante la integridad de datos en la Industria Farmacéutica?

La integridad de datos en la industria farmacéutica es el estado en que los datos son precisos, completos y coherentes a lo largo de su ciclo de vida donde cualquier error podría tener graves consecuencias para el paciente.





¿ Qué es el acrónimo ALCOA ++ ?

La FDA (Administración de medicamentos y alimentos) a principios de los 90 introdujo el acrónimo **ALCOA**

La EMA (Agencia europea de medicamentos) añade 4 requerimientos centrados en la gestión de datos.
ALCOA +

Recientemente el término trazable ha sido añadido a la lista con el nuevo acrónimo de **ALCOA ++**

Cumpliendo con los atributos de **ALCOA ++** para el registro y gestión de los datos, una organización puede cumplir las normativas que rigen los entornos GXP.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Integridad de Datos y BPD



ALCOA

| ATRIBUTO | REQUERIMIENTO |
|--|---|
| A tribuible (Attributable) | Debe ser posible identificar a la persona que realizó el registro de datos y que la persona está enterada y calificada, incluyendo si realiza correcciones, eliminación de datos, cambios, entre otros. |
| L egible | Todo registro debe ser legible, la información debe poder ser leída, para ser usada en cualquier momento. |
| C ontemporáneo (Contemporaneous) | La evidencia de la acción, evento o decisión debe ser registrada en el momento en que está sucediendo. |
| O riginal | El registro original puede ser descrito como la primera captura de información. |
| A ccurance (Exacto) | Los registros no pueden contener ningún error y deben ser exactos y precisos. Los cambios que se realicen a los datos deben estar documentados y anotar las modificaciones realizadas. |

Integridad de Datos y BPD



ALCOA +

| ATRIBUTO | REQUERIMIENTO |
|-------------------------------------|--|
| C ompleto (Complete) | Se debe tener toda la información requerida para recrear y entender un evento. Incluyendo cualquier repetición o reanálisis se encuentra registrada. |
| C onsistente (Consistent) | Todos los registros se encuentran fechados o cuentan con registro de hora en la secuencia esperada. |
| D uradero (Enduring) | Los registros deben existir en forma adecuada durante el tiempo de retención del registro, en forma intacta y accesible. Por ejemplo: en bitácoras de laboratorio o registros electrónicos |
| D isponible (Available) | Los registros deben estar disponibles para ser auditados durante todo su ciclo de vida. |

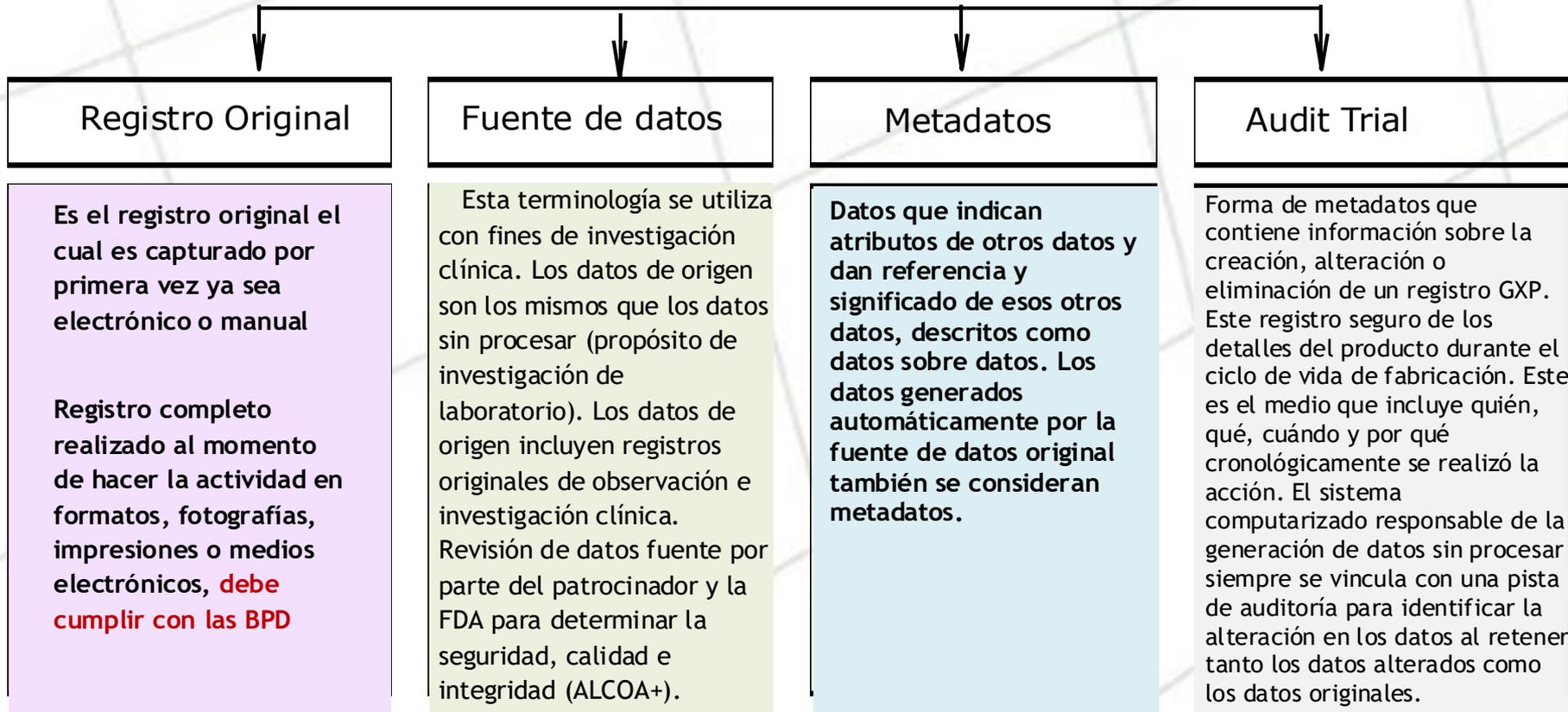
El principio añadido - *Traceable* (Trazable) **ALCOA ++**

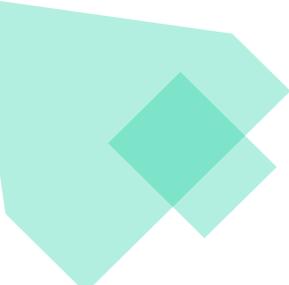
La información debe ser trazable durante todo su ciclo de vida, y los cambios que se realicen deben ser registrados como parte de los metadatos (por ejemplo, Audit Trail).

Integridad de Datos y BPD



Tipos de datos





Receso 10 min





El manual de calidad



Definición:
documento que describe el Sistema de Gestión de Calidad de acuerdo con la política y los objetivos de la calidad establecidos en el mismo manual.

El manual de calidad



El manual de calidad, contiene todas las directrices y pautas que una empresa debe seguir para cumplir con sus estándares, debe incluir:

- Política de Calidad
- Alcance del Sistema de Calidad
- Identificación de los procesos del sistema de calidad, los mapas de los procesos y diagramas de flujo
- Responsabilidades de gestión dentro del sistema de calidad



CAPAEM

El manual de calidad



El ciclo de vida de productos
Expediente maestro de sitio de fabricación (EMSF)
Lista de productos
Organización/Organigrama
Planos de instalaciones
Certificaciones regulatorias
Sistemas críticos, instalaciones y equipos
Producción, acondicionamiento, almacenamiento y distribución
No conformidades y control de cambios
Innovación y mejora continua

El manual de calidad



- 1. PROPÓSITO Y ALCANCE**
 2. Propósito.
 3. Alcance

- 2. MISIÓN, VISIÓN, RAZONES Y BENEFICIOS**
 - 2.1 Misión
 - 2.2 Visión.
 - 2.3 Razones
 - 2.4 Beneficios.
 - 2.5 Compromiso
 - 2.6 Control

- 3. INTRODUCCIÓN A LA ORGANIZACIÓN.**

- 4. SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD.**
 - 4.1 Requisitos Generales.
 - 4.2 Sistema basado en la gestión de los procesos
 - 4.3 Requisitos de la Documentación
 - 4.4 Liberación de Producto terminado,
 - 4.5 Gestión de Proveedores y contratistas.
 - 4.6 Gestión de Riesgos de la Calidad.
 - 4.7 Revisiones de la Calidad del Producto.

El manual de la calidad



5. RESPONSABILIDAD DE LA DIRECCIÓN.

- 5.1 Compromiso de la Dirección.
- 5.2 Enfoque al Cliente.
- 5.3 Política de la calidad
- 5.5 Responsables de la Política de la Calidad.
- 5.4 Planeación
- 5.5 Responsabilidad, Autoridad y comunicación.
- 5.6 Revisión por la Dirección.

6. GESTIÓN DE LOS RECURSOS.

- 6.1 Provisión de Recursos.
- 6.2 Recursos Humanos.
- 6.3 Infraestructura.
- 6.4 Ambiente de Trabajo.



El manual de la calidad



7. FABRICACIÓN DEL PRODUCTO.

- 7.1 Planeación de la fabricación del Producto.
- 7.2 Validación de los Procesos.
- 7.3 Política de Reprocesos y Retrabajos.
- 7.4 Transferencia de Tecnología.

- 7.5 Identificación y trazabilidad
- 7.6 Compras.

8. MEDICIÓN DEL DESEMPEÑO DEL SGC, ANÁLISIS Y MEJORA.

- 8.1 Generalidades.
- 8.2 Control de Equipos, Seguimiento y Medición.
- 8.3 Control del Producto no Conforme.
- 8.4 Manejo de Quejas y Desviaciones.
- 8.5 Análisis de Datos.
- 8.6 Mejora.
- 8.7 Control de Cambios.
- 8.8 Auditorias

Gestión de Riesgos de Calidad





Gestión de Riesgos de Calidad

Definición:
al proceso sistemático
para la valoración, control,
comunicación y revisión
de los riesgos a la calidad
de los medicamentos a
través de su ciclo de vida.

USO SISTEMÁTICO DE LA INFORMACIÓN
PARA IDENTIFICAR PELIGROS Y ESTIMAR
LA FRECUENCIA DE OCURRENCIA Y
CONSECUENCIAS





Gestión de Riesgos de Calidad

- Permite tener la capacidad para identificar el Riesgo, para prevenir/evitar que suceda y se convierta en una *no conformidad o desviación*, ayuda a establecer controles.
- El proceso de Gestión de Riesgos es realizado por equipos multidisciplinarios.



Proceso de Gestión de Riesgos de Calidad



Consideraciones del porqué un Sistema de Gestión de Riesgos puede fallar

- **No se tiene conocimiento homologado de todos los usuarios del SGR.**
- **No se cuenta con herramientas apropiadas para las causas de riesgo (Procesos operativos y administrativos)**
- **Las escalas que se tienen establecidas no se encuentran bien definidas. (Se recomiendan escalas multipropósito)**
- **No se cuenta con facilitador o facilitadores**

Proceso de Gestión de Riesgos de Calidad

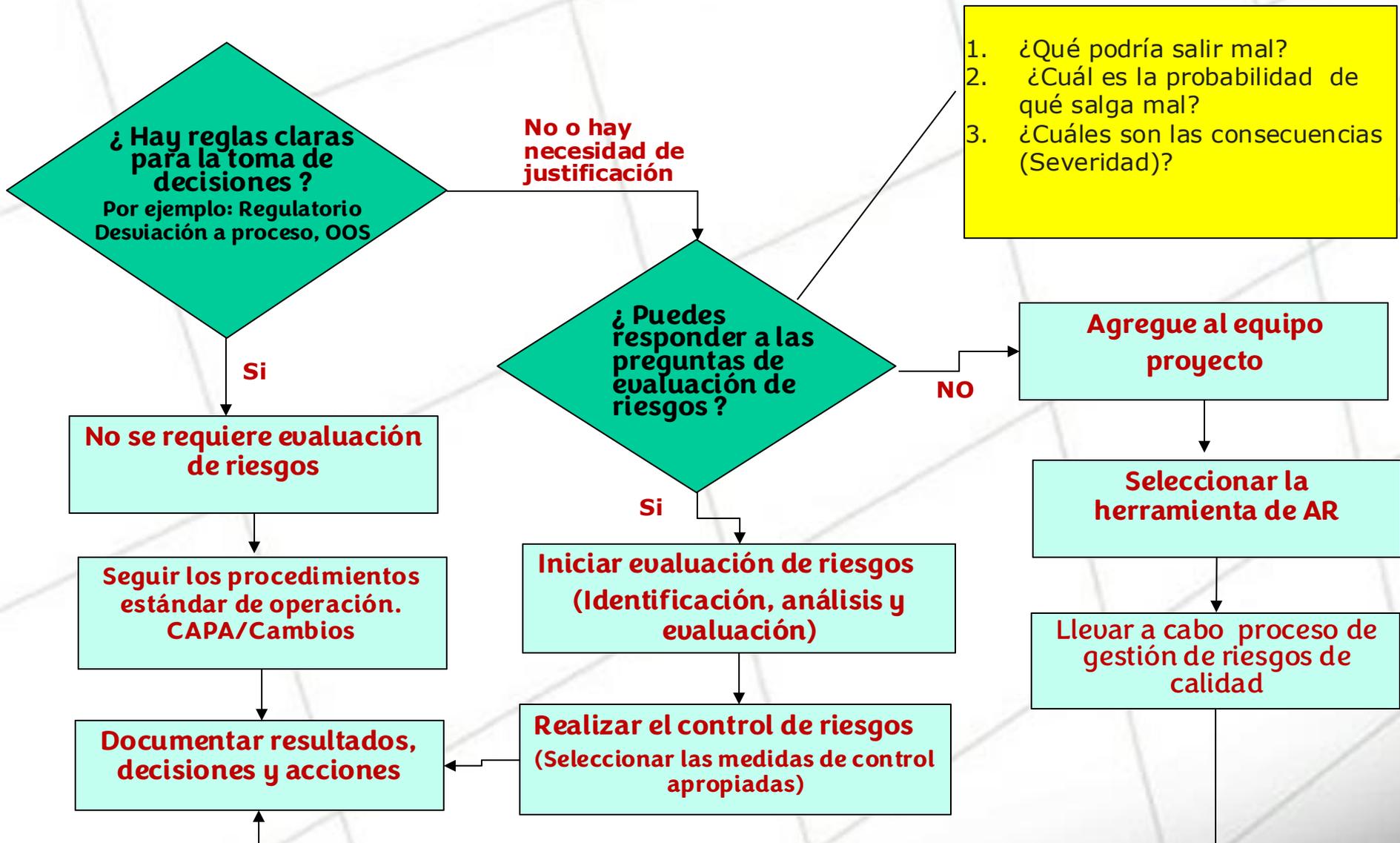


Cuando aplica un análisis de riesgos

Los requerimientos regulatorios deben de cumplirse, **no se puede realizar un AR para justificar una falta de cumplimiento a un requerimiento regulatorio.**

Proceso de Gestión de Riesgos de Calidad

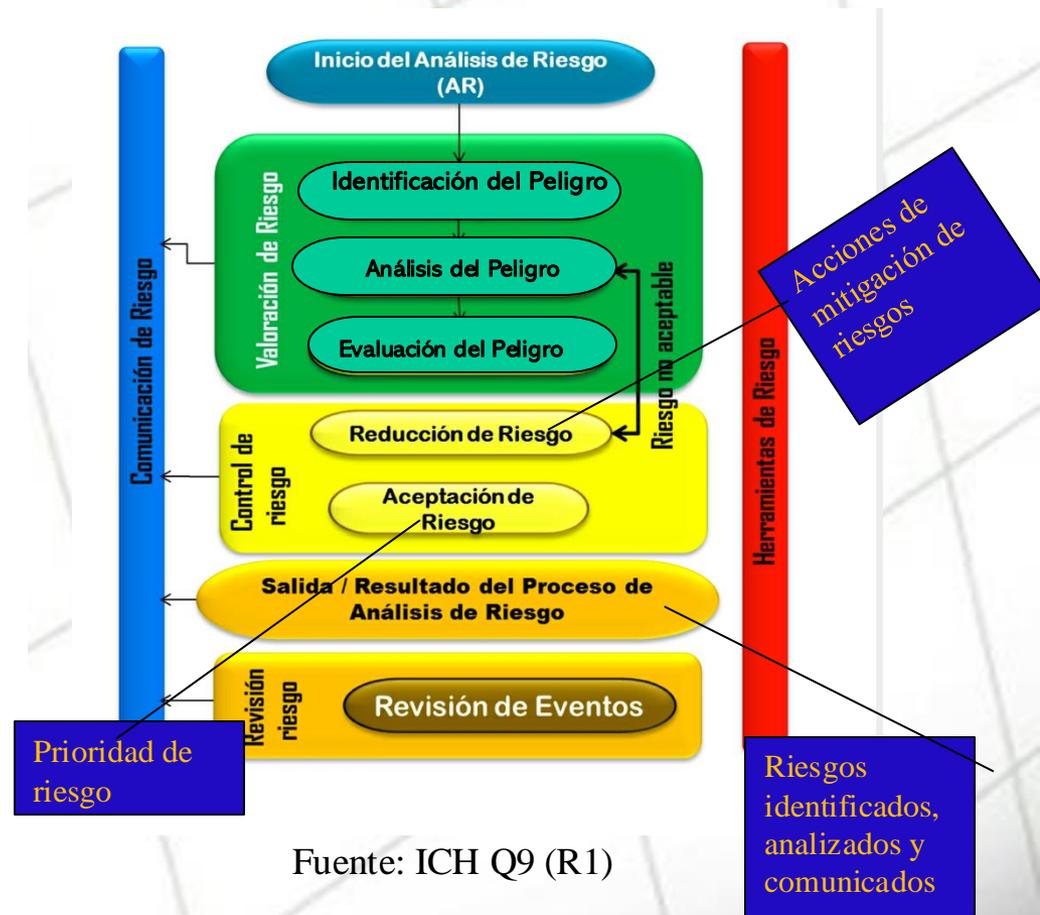
Cuando aplica un análisis de riesgos/Peligros ICH Q9



Proceso de Gestión de Riesgos de Calidad



Fuente: Norma ISO 31000



Fuente: ICH Q9 (R1)

Peligro y Riesgo no es lo mismo



- Durante la identificación de peligros, el riesgo aún no es una consideración
- La atención se centra en los peligros y para cada peligro, es útil considerar el daño que puede provocar.
- El daño puede estar relacionado con los pacientes, así como el impacto en la calidad o disponibilidad del producto.

Peligro y Riesgo no es lo mismo



Peligro

Fuente potencial de daño (para la salud del paciente, la calidad del producto o disponibilidad del producto)

Daño

Daños a la salud, incluyendo daños por una pérdida de la calidad o disponibilidad del producto

Riesgo

Probabilidad de ocurrencia del daño y la severidad del mismo.

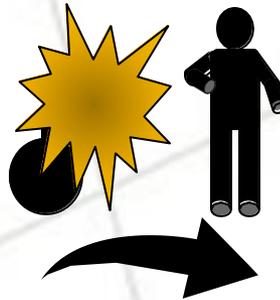
$$R = (PO * S)$$

Peligro y Riesgo no es lo mismo

CAPAEM



Peligro Fuente potencial de daño (la bomba)



Riesgo: Es la combinación de **probabilidad de ocurrencia de daño** a través de exposición al peligro (la bomba) y la **severidad de ese daño** (ser herido por la explosión). **PO*S**



Daño a salud causada por exposición al peligro (la bomba)



Proceso de Gestión de Riesgos de Calidad

Parte 1. Valoración del Riesgo

a).- Identificación del peligro.

Es un uso sistemático de la información para identificar los peligros en referencia a la cuestión de riesgo o descripción del problema.

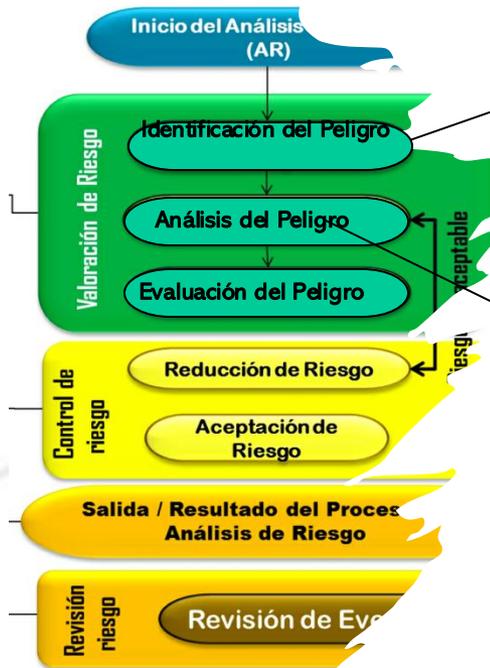
Luvia de ideas, Diagrama de flujo, Mapeo de Procesos, FODA, SISTEMA CAPA, Control de Cambios.

b).- Análisis del peligro.

Es el proceso cualitativo o cuantitativo de vincular la **probabilidad de ocurrencia (PO)** del peligro y la **severidad de daños (S)**, la capacidad de detectar el daño (D).

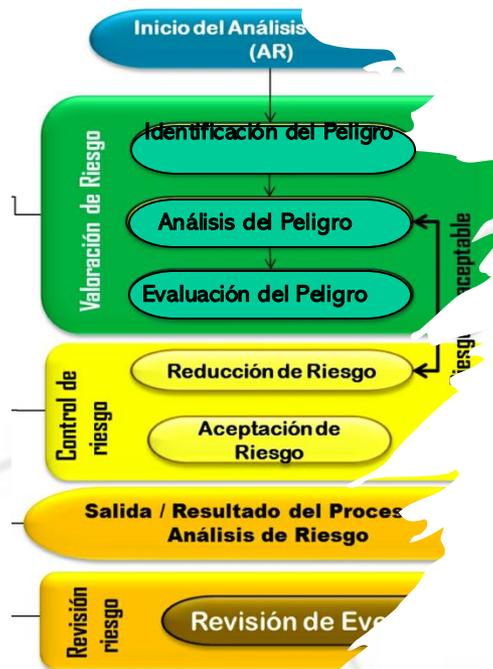
$(PO * S) =$ Clase de Riesgo

$NPR = (PO * S * D) =$ Clase de Riesgo





Parte 1. Valoración del Riesgo



c).- Evaluación del peligro.

Compara la identificación y análisis de los riesgos contra los criterios de riesgo dado

El resultado de una evaluación del riesgo es una estimación cuantitativa del riesgo y se utiliza una probabilidad numérica, o se puede expresar mediante descriptores cualitativos, tales como "alto", "medio", o "bajo"

Escalas de Probabilidad de ocurrencia, severidad y detectabilidad

Resumen

Parte 1. Evaluación del Riesgo

Identificación de los peligros

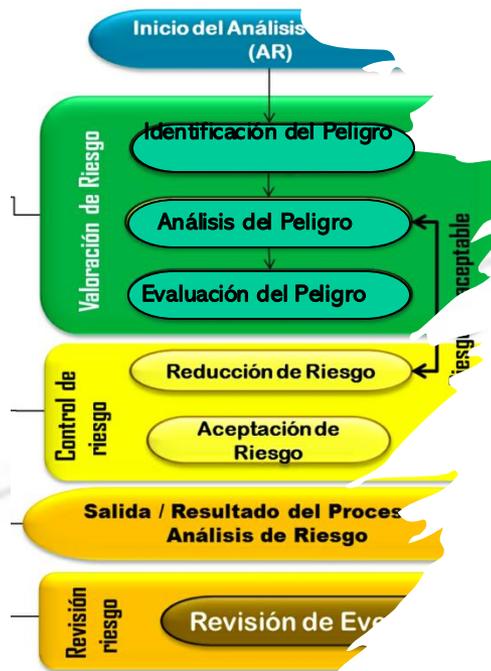
Diagrama de flujo, FODA, CAPA, Control de Cambio, lluvia de ideas etc.

Análisis del Peligro

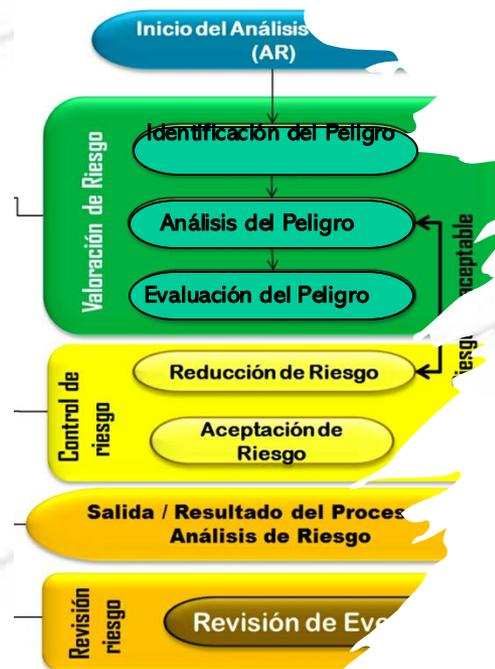
Probabilidad VS Severidad: alto/bajo/Escala numérica, cuantitativo/cualitativo. Clase de riesgo

Evaluación del Peligro/Riesgo

Comparación del peligro VS las escalas de Probabilidad de ocurrencia, severidad y detectabilidad



Parte 2. Control del Riesgo



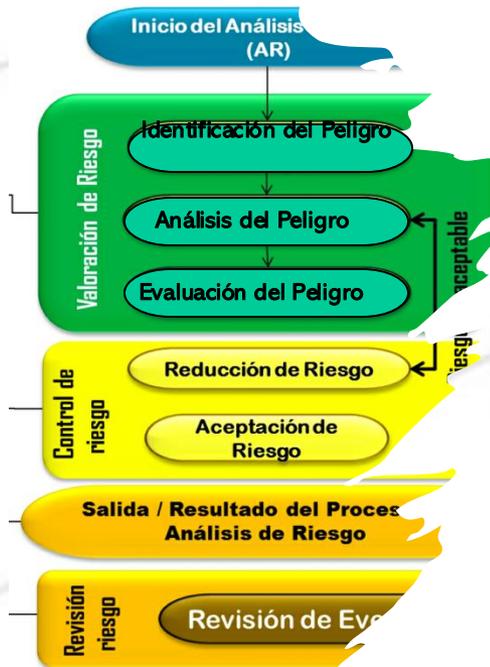
a).- Reducción del riesgo.

Se centra en los procesos de **mitigación o prevención** de peligros de calidad cuando se supera un nivel de aceptación.

La reducción de peligros puede incluir **acciones adoptadas para mitigar la gravedad y la probabilidad de daño**.

Toma de acciones para mitigar, controlar o prevenir los riesgos

Parte 2. Control del Riesgo



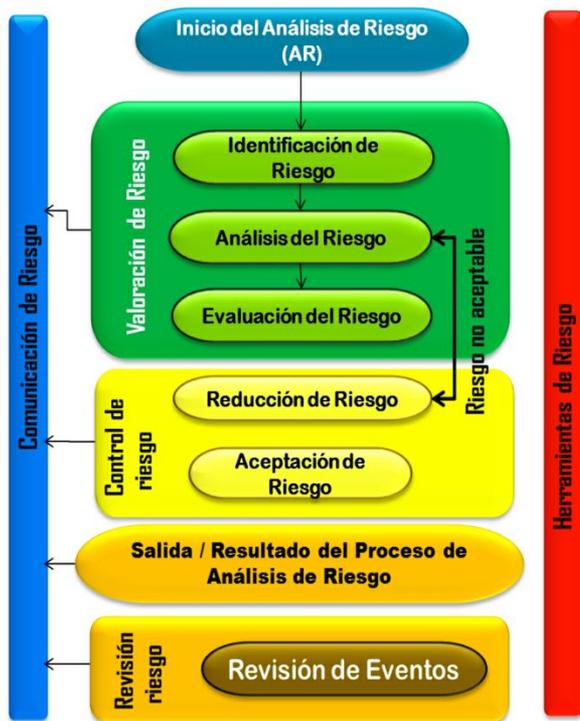
b).- Aceptación del riesgo.

Puede ser una decisión formal de aceptar el riesgo residual o puede ser una decisión pasiva en el que los riesgos residuales no son específicos. Para algunos tipos de daños, incluso las mejores prácticas de gestión de riesgos de calidad podrían no eliminar por completo el riesgo (Riesgo residual)

Acciones de gestión de riesgos/Prioridad de riesgo



3. Comunicación del Riesgo



Es el intercambio de información sobre el riesgo y la gestión de riesgos entre las partes interesadas en cualquier etapa del proceso, por ejemplo, el equipo interdisciplinario y las áreas involucradas, reguladores y la industria, la industria y el cliente, la autoridad, etc.

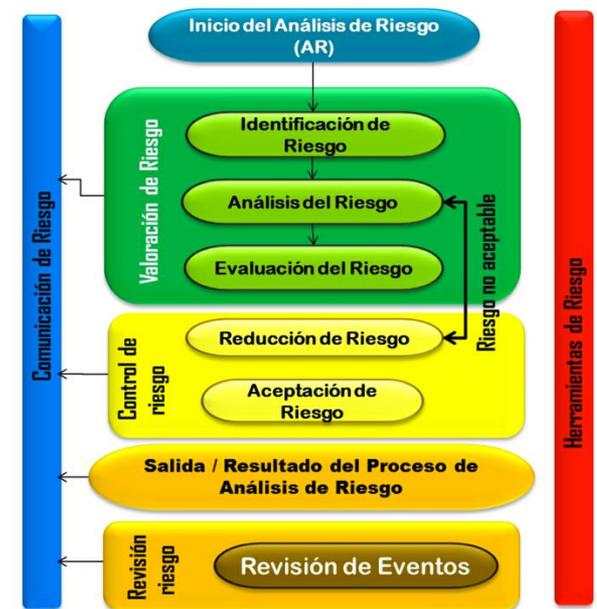
La salida/resultado del proceso de gestión de riesgos de la calidad deberá ser debidamente comunicado y documentado.

Proceso de comunicación, documentado en el Sistema de Gestión de Calidad

Parte 4

Revisión y monitoreo del riesgo.

- ❖ Se debe de aplicar un mecanismo de revisión o de control de los riesgos , los resultados del proceso deben revisarse para verificar su efectividad
- ❖ Monitoreo, seguimiento y eficacia de las acciones/Sistema CAPA





Cómo llevamos el proceso de análisis de riesgos a piso.

1. Identificación de los Riesgos (Inventario de Riesgos)

Diagrama de flujo, análisis FODA, Sistema CAPA, Control de Cambios, lluvia de ideas etc.

2. Evaluación del Peligro/Riesgo

Comparación del riesgo VS las escalas de Probabilidad de ocurrencia, severidad y detectabilidad

3. Análisis del Peligro/Riesgo

Probabilidad VS Severidad: alto/medio/bajo.

Escala numérica, cuantitativo/cualitativo.

PO*S = Clase de riesgo

4. Acciones de control y reducción de riesgo/Revisión/Monitoreo



Herramientas Para Análisis de Riesgos

***PHA matriz 3 X 3
Cualitativo**

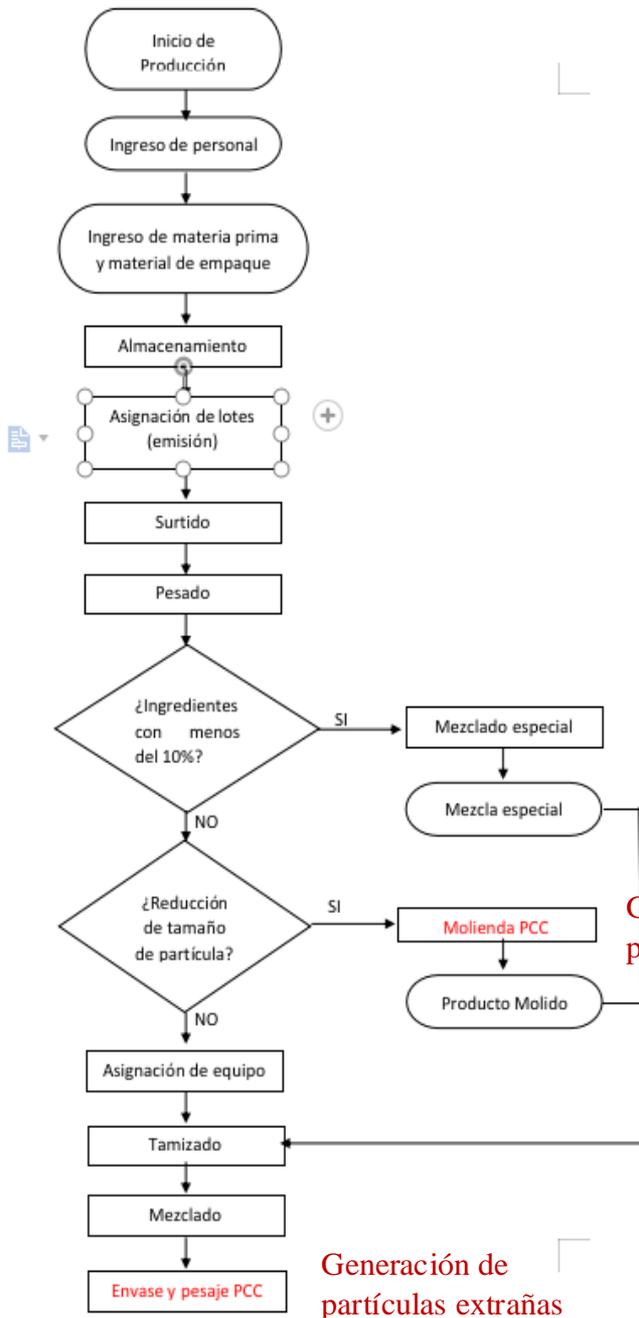
Herramientas para análisis de riesgos ISO 31010

1. What-If.¿Que pasa si...?
2. Luvia de ideas
3. HAZOP Análisis de riesgo y operabilidad
4. Modo de fallas y efectos (FMEA)
5. Análisis de árbol de fallas (FTA)
6. **Análisis Preliminar de Peligros PHA***
7. Análisis del árbol de sucesos (ETA)
8. LOPA Análisis de capas de protección
9. BTA Análisis de corbatín
10. Técnica Delphi
11. Análisis de peligros y puntos críticos de control (APPCC)
12. Análisis de causas principales

Ejemplo de Análisis Foda

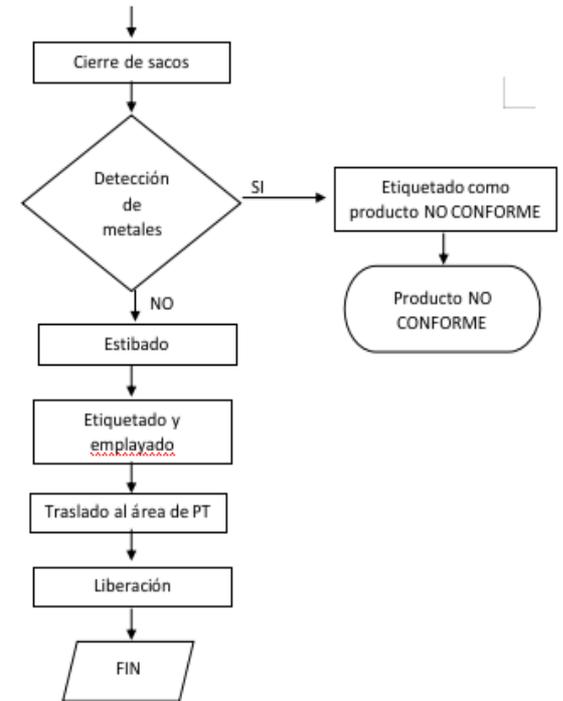


| ANALISIS FODA | | Codigo: |
|--|--|---|
| DEPARTAMENTO: Sistema de Gestión de Calidad | | ÁREAS INVOLUCRADAS: Sistema de Gestión de Calidad. |
| NOMBRE DEL PROCESO: Sistema de Gestión de Calidad | | Personal participante: |
| FOLIO ANALISIS DE RIESGO No: AR-SG-2022-002 | | |
| OBJETIVO: Evaluar | | |
| | | FECHA ELABORACIÓN: |
| Fortalezas | Oportunidades | |
| Personal especializado Apego a los procesos del SGC | Reingeniería del sistema de oportunidades de mejora Plataforma de oportunidades de mejora | |
| Debilidades | Amenazas | |
| Cultura de calidad Capacitación Falta de personal para el área No se comunica el proceso de BSC a todo el personal Falta de conciencia sobre política, objetivos y cultura de calidad al | Actualizaciones de normas y legislación sanitaria vigente. Rotación de personal. | |



Generación de partículas metálicas

Generación de partículas extrañas



3.0 Diagrama de Flujo Proceso de molienda



Cómo llevamos el proceso de análisis de riesgos a piso. Valoración del riesgo

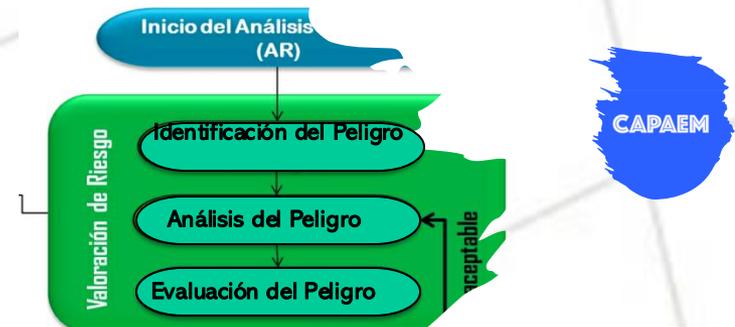


| | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------|-------------------------------------|
| DEPARTAMENTO: Producción | F3-xxxx | | |
| NOMBRE DEL PROCESO: Molienda | ÁREAS INVOLUCRADAS: | | |
| FOLIO ANALISIS DE RIESGO | Personal Participante: | | |
| INVENTARIO DE PELIGROS | ANÁLISIS DEL RIESGO | | CLASE DE RIESGO |
| Descripción (Inventario de peligros) | Probabilidad de ocurrencia (PO) | Severidad (S) | Clase/Nivel de riesgo (PO*S) |
| Generación de Partículas Metálicas | BAJA | ALTA | |
| Contaminación de partículas extrañas | ALTO | MEDIO | |
| Evento XXX | BAJO | BAJO | |

Escalas de Severidad y Ocurrencia

| SEVERIDAD (S) | OCURRENCIA (PO) |
|-------------------|-----------------------------|
| Crítico (Alta). | Frecuente (Alta). |
| Media (Ocasional) | Poco frecuente (Ocasional). |
| Menor (Baja). | Ocasional (Baja). |

Cómo llevamos el proceso de análisis de riesgos a piso. Valoración del riesgo



| | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------|-------------------------------------|
| DEPARTAMENTO: Producción | F3-xxxx | | |
| NOMBRE DEL PROCESO: Molienda | ÁREAS INVOLUCRADAS: | | |
| FOLIO ANALISIS DE RIESGO | Personal Participante: | | |
| INVENTARIO DE PELIGROS | ANÁLISIS DEL RIESGO | | CLASE DE RIESGO |
| Descripción | Probabilidad de ocurrencia (PO) | Severidad (S) | Clase/Nivel de riesgo (PO*S) |
| Generación de Partículas Metálicas | BAJA | ALTA | ALTA |
| Contaminación de partículas extrañas | ALTA | MEDIO | MEDIO |
| Evento XXX | BAJA | BAJA | BAJA |

Clase de riesgo PO*S

| | | | |
|----------|--------------------------|-------|------|
| | BAJO | MEDIO | ALTO |
| P | BAJO | BAJO | BAJO |
| O | BAJO | MEDIO | ALTA |
| | BAJO | ALTA | ALTA |
| | BAJO | MEDIO | ALTO |
| | IMPACTO/Severidad | | |

Cómo llevamos el proceso de análisis de riesgos a piso. Control del Riesgo.



ACCIONES Y MONITOREO

| DEPARTAMENTO: SGC | ÁREAS INVOLUCRADAS: | F4-xxxx | | | |
|---|--|-----------------------------|-----------|-------------|------------------------|
| NOMBRE DEL PROCESO: | Personal Participante: | | | | |
| ANÁLISIS DE RIESGO | FECHA ELABORACIÓN: | | | | |
| | | Revisión y Monitoreo | | | |
| PRIORIDAD DEL RIESGO/ CLASE DE RIESGO Semaforización | ACCIONES Control/Reducción del riesgo | FECHA COMPROMISO | INDICADOR | RESPONSABLE | AVANCE DE LAS ACCIONES |
| Generación de Partículas Extrañas | | | | | |
| Contaminación de Partículas Extrañas | | | | | |



ACCIONES DE GESTION DE RIESGOS

Prioridad de riesgo

| Clase de Riesgo | Riesgo | Prioridad de Acciones |
|-----------------|----------------|---|
| Alto | Inaceptable | Deben tomarse acciones inmediatas y monitorear. Obligatorias |
| Medio | Aceptable | Pueden tomarse acciones a largo o mediano plazo si así lo considera el comité |
| Bajo | Insignificante | Acciones no necesarias para mitigar el riesgo. Opcional |

Control del Riesgo
 Reducción del riesgo/Aceptación del Riesgo/Revisión y monitoreo



Sistema de Auditorías

Definición de Auditoría



Auditoría: Al proceso **sistemático, independiente y documentado** para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios de auditoría establecidos.

Sistemático

Si no se adopta una estrategia lógica y estructurada para auditar, hay una probabilidad alta que la auditoría no cubra no cubra todos los puntos relevantes y por lo tanto la confianza en los resultados de la auditoría será baja

Independiente

Para evitar la subjetividad y poder llegar a las decisiones que estén libres de prejuicios y que no sean afectadas por conflictos de interés, los auditores deben asegurarse de que sus hallazgos y conclusiones estén basadas en evidencias objetivas.

Documentado

Las auditorías internas son un proceso que requiere ser documentado

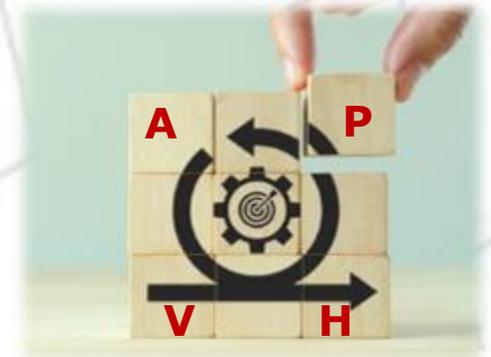
CAPAEM

Objetivo de auditoría

- Detectar GAPS en el cumplimiento de los requisitos GMPs o Estándares de Calidad
- Evaluar el desempeño del SGC
- Detectar y corregir no conformidades
- Identificar necesidades de capacitación
- Para enfatizar fortalezas y debilidades
- Detectar riesgos y áreas de oportunidad



**Lograr la Mejora
Continúa**



Sistema de CAPA

CAPAEM



Objetivo de auditoría

- ❖ Detectar oportunidades de mejora/Desviaciones
- ❖ Verificar que las actividades se estén llevando de acuerdo a los procesos establecidos en la NOM-059 u otros estándares de calidad como ISO:9001, FSSC 22000, Exipact, etc.

Beneficios de una auditoria



- **Agrega valor y mejora las operaciones de una organización**
- **Mejora el desempeño y eficacia de los procesos.**



Beneficios de una auditoria

- Identifica las oportunidades de mejora a través de los hallazgos
- Se desarrollan destrezas para ser más competitiva a la organización



Tipos de Auditorías



GMPs/Organismos de certificación

- Auditoría de primera parte/Internas (autoinspecciones)
- Auditoría de Segunda parte/Auditorías a Proveedores
- Auditoría de Tercera parte/Autoridades regulatorias y organismos de certificación

Tipos de Auditorías



Tipos de auditorías

- Primera parte/internas
- Segunda parte/proveedores
- Tercera parte/autoridades regulatorias y organismos de certificación

Comunicación de Resultados

(Liderazgo y comunicación)

- A todo el personal
- Revisión por la dirección
- (Resultados, indicadores de desempeño)
- Análisis de Riesgos (acciones para mitigar los riesgos)

Alcance



Auditoria de Primera parte

Internas/Autoinspecciones

- **GMPs:** Se realiza a las áreas que intervienen en el proceso de manufactura del producto
- **Certificaciones ISO9001:** Se auditan todos los procesos declarados en el mapa de interacción de procesos de la organización.

Auditoria de Segunda Parte

Auditorias a Proveedores

- **GMPs /ISO 9001.** Se auditan proveedores de servicios y mp definidos a través de un análisis de riesgos

Auditoría de Tercera Parte

Autoridades regulatorias y organismos de certificación

- **GMPs/ISO900.** Se realizan de acuerdo a los procesos internos de la organización

Marco Regulatorio



Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios

NOM-059-
SSA-2015
Auditorías
Externas

EQUIPO AUDITOR

- Calificado
- Capacitado
- Experiencia
- Independencia

PNO

- Alcance
- Planeación
- Proceso de recepción
- Preparación de la información
- Registro
- Evaluación
- Cierre

SISTEMA DE ANÁLISIS DE RIESGOS/CAPAS

- Hallazgos incluirlos en sistema
CAPA
- Hallazgos críticos AR

COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

- Personal Involucrado
- Alta dirección

Ejecución de la auditoría PNO



Plan de auditoría interna

| | | |
|------------------------------|--------------------------|---------------|
| PLAN DE AUDITORÍA INTERNA. | | |
| Tipo de Auditoría: | | |
| Inicial | <input type="checkbox"/> | |
| Seguimiento | <input type="checkbox"/> | |
| DATOS DEL AUDITADO | | |
| Auditado | Área | |
| | | |
| DATOS DE LA AUDITORÍA | | |
| Fecha | Criterio | |
| | | |
| Equipo Auditor | | |
| Auditor Líder | | |
| Auditor 1 | | |
| Auditor 2 | | |
| Auditor en formación | | |
| AGENDA DE AUDITORÍA | | |
| Día 1 (Fecha) | | |
| Horario | Actividad | Participantes |
| | | |

Fecha y Firma Auditor Líder

Enviar plan de auditoría al menos con 15 días de anticipación

Ejecución de la auditoría PNO



Reunión de Apertura

1. Presentación del equipo auditor, el equipo auditado y sus roles
2. Definición del alcance y propósito de la auditoría
3. Confirmar el plan de auditoría fecha y hora de la reunión de cierre
4. Revisar con el equipo auditado los criterios de auditoría
5. Preguntas y dudas por parte del equipo auditado

Ejecución de la auditoría PNO



- 6. Canales de comunicación formales entre auditor y auditado
- 7. Revisión del tema de confidencialidad
- 8. Quejas y apelaciones por parte del auditado
- 9. Realizar el registro de asistentes a la reunión de apertura

Ejecución de la auditoría PNO



Visita a instalaciones

Observar situaciones relevantes y **entrevistar** al personal del área.

Verificar cumplimiento regulatorio de instalaciones, equipos, áreas.

Revisión de Información Documentada

Confirmar cumplimiento de criterios de auditoría
(herramientas de trazabilidad y ramificación)

Enfoque a procesos

Listas de verificación

- Producción
- Almacenes
- Compras
- Aseguramiento de la calidad
- Laboratorios FQ y MI
- Estabilidades
- Procesos declarados en el mapa de procesos, etc.

Ejecución de la auditoría PNO



Reunión
de Cierre

Lectura de hallazgos preliminares

Reporte Preliminar

Informe final

Seguimiento a la auditoría

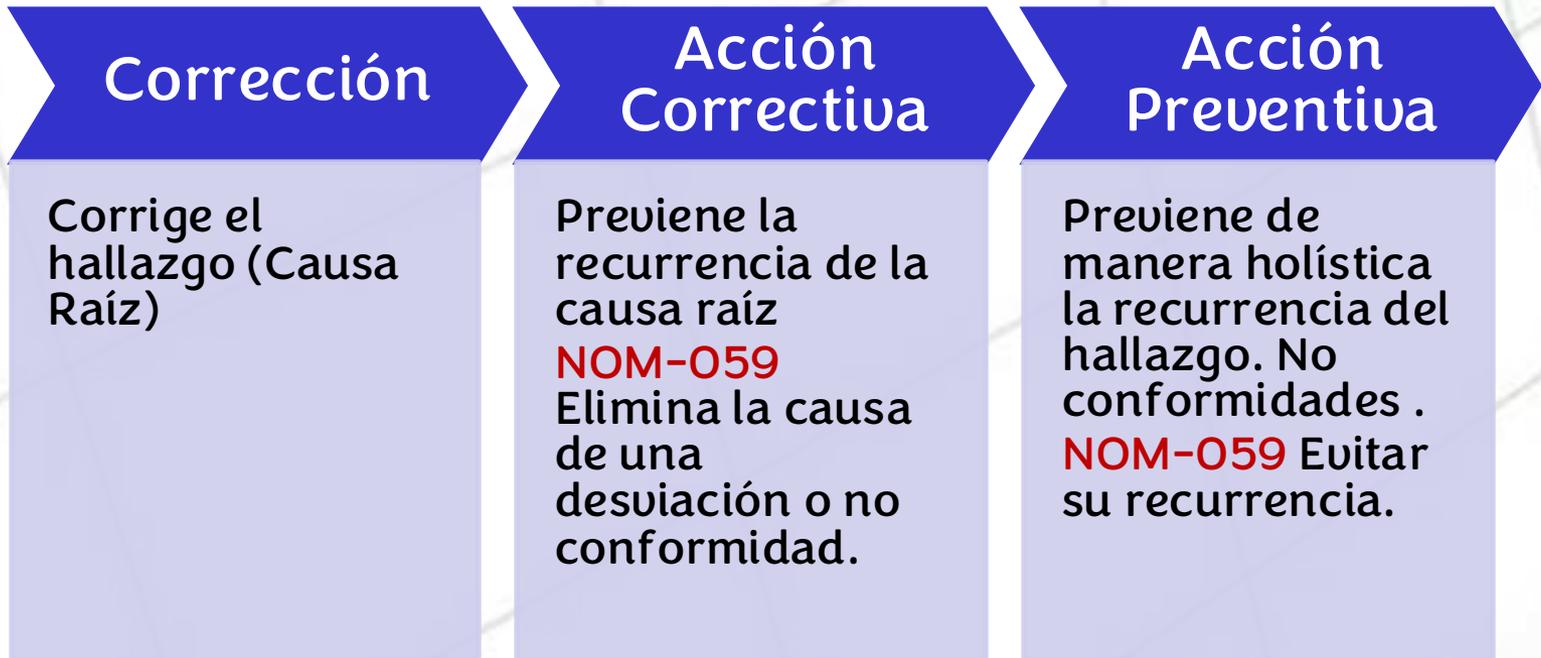


- **Auditor.** Verificar la implementación y efectividad de del plan CAPA realizado por el auditado.
- **El auditado** en respuesta a la auditoria presenta un plan CAPA, importante señalar las fechas de cumplimiento

Seguimiento a la auditoría



Criterios del Plan de ACAP



Elaboración del Plan de CAPA



Describir el hallazgo exactamente como aparece en el reporte de auditoría

Determinar la causa raíz del hallazgo.
5 ¿Porqué? Ishikawa

| Apdo. de la norma ISO-9001:2015 | Descripción de la no conformidad | Categoría | Análisis de la Causa Raíz de la no conformidad | Corrección | Acción Correctiva | Acción Preventiva |
|---------------------------------|---|-----------|---|---|---|---|
| 9.2 | No se ha concluido un ciclo de auditoría interna completo para todos los procesos del SGC y no se han evaluado todos los requisitos de la norma. Por ejemplo para los procesos de Ventas y RH, las listas de verificación (código XXX) consideran únicamente hasta el requisito 8.5.2 de ISO:9001:2015. | Mayor | La organización solamente considero el ejercicio de auditoría de gmp's de acuerdo a la NOM 059, falta considerar la evaluación de acuerdo al del estándar ISO:9001:2015 | Se actualizan las listas de verificación de auditoría interna ISO:9001:2015 y se actualiza el programa de auditoría interna con enfoque ISO:9001:2015 | Se realiza las auditorias de acuerdo al estándar ISO:9001:2015 de acuerdo a cronograma y se programarán anualmente. | Se actualiza el mapa de procesos incluyendo: procesos estratégicos, operativos de de apoyo. |



Elaboración del Plan de CAPA

| Acción Preventiva | Responsable de la implementación | Fecha de cierre de no conformidad |
|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | | |
| | | |

Documentar los hallazgos en el sistema CAPA

Quejas y Devoluciones

- Queja: a toda observación proveniente de un cliente, relacionada con la calidad del producto
- Devolución: a la acción de enviar de regreso un producto al fabricante o distribuidor, el cual puede presentar o no un defecto de calidad.



Quejas y Devoluciones



Una queja es la notificación de que un producto presenta defectos que pueden afectar la funcionalidad o desempeño del producto o bien, no cumple con especificaciones previamente establecidas.

Las quejas se clasifican en Quejas por defecto de Calidad y Quejas Administrativas o incidencias, cada una a su vez se clasifica en base al impacto que presenta.

Clasificación de Quejas



Quejas por defecto de calidad se clasifican en tipo de defecto y son definidas como sigue:

Defecto crítico: Afectan directamente la funcionalidad y calidad del producto como: partículas extrañas, color no homogéneo del producto, presencia de grumos, mezcla de dos o más productos similares entre sí, etc.

Defecto Mayor: Son ocasionados por defectos que no permiten la utilización del producto como: Datos de impresión omitidos como lote, fecha de caducidad, material de empaque dañado, etc.

Defecto Menor o incidencia. Son ocasionados por defectos que no afectan la funcionalidad del producto como: Defecto de material de empaque como texto con impresión suave, profunda o ligeramente corrida pero legible, etc. o quejas administrativas.

PNO Manejo de quejas



- ✓ Debe existir un responsable de la Gestión de Quejas.
- ✓ La obligatoriedad de la atención y documentación de todas las quejas.
- ✓ El proceso de investigación incluyendo el impacto a la calidad, seguridad y eficacia del producto.
 - Toda queja debe de insertarse al sistema CAPA y considerarse como una desviación.
 - Quejas no procedentes, por ejemplo: Empleo injustificado del producto, producto caduco, cuando el producto no se almaceno en condiciones indicadas en la etiqueta.

PNO Manejo de quejas



- ✓ La forma y el tiempo de respuesta al cliente, en su caso.
- ✓ Indicar en qué casos se procederá al retiro de producto del mercado y notificar a la Secretaría a través de la COFEPRIS.
- ✓ Como parte de la investigación de una queja de un lote de producto defectuoso, debe extenderse la evaluación prospectiva y retrospectiva a otros lotes con el fin de determinar si éstos también están afectados.

PNO Manejo de quejas



- Los registros de las quejas deben como mínimo contar con lo siguiente:
 - Nombre del producto, presentación y número de lote.
 - Cantidad involucrada.
 - Motivo.
 - Nombre y localización de quien la genera.
 - Resultado de la investigación.
 - Acciones tomadas

Cierre de la queja

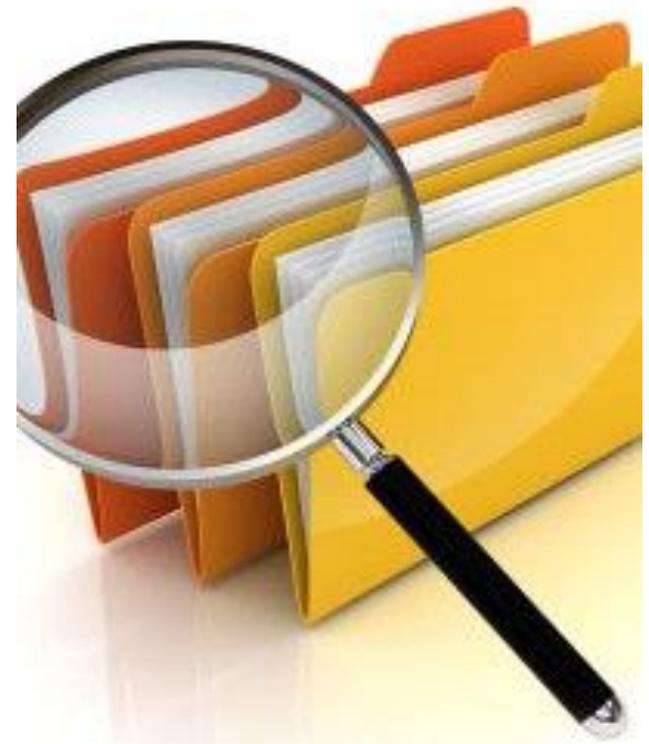
Conclusiones, plan CAPA



| REGISTRO DE RECEPCIÓN DE QUEJAS | | Codigo |
|---|---------------------|---|
| Fecha: _____ Hora: _____ | | Queja No. _____ |
| Vía de Notificación: <input type="checkbox"/> Telefónica <input type="checkbox"/> Correo Electrónico <input type="checkbox"/> Personal | | |
| Departamento que recibe la queja | | Nombre de Quien Recibe |
| <input type="checkbox"/> Almacén <input type="checkbox"/> Aseguramiento y Control de Calidad <input type="checkbox"/> Recepción <input type="checkbox"/> Otro: _____ | | |
| Cliente | | |
| Tipo de Cliente | | Nombre de la Compañía |
| <input type="checkbox"/> Persona Física <input type="checkbox"/> Persona Moral | | |
| Teléfono (con clave lada) | Celular | Correo electrónico |
| | | |
| Ciudad | Estado | Contacto (Para Personas Morales) |
| | | |
| Descripción de la Queja | | |
| Producto | Presentacion | |
| | | |
| Lote: | Caducidad: | Cantidad: |
| | | |
| Detalle/ Motivo de la Queja | | |
| | | |
| Observaciones | | |
| | | |
| Medio de Respuesta Acordado | | |
| <input type="checkbox"/> Correo Electrónico <input type="checkbox"/> Carta membretada <input type="checkbox"/> Otro _____ | | |
| Tiempo de Respuesta: | | |
| | | |
| Elaboró Registro | | |
| Gestión de Calidad (Nombre, Firma) | | Fecha de Registro |
| | | |



-
- Todas las quejas deben registrarse de forma cruzada con los reportes de investigación generados y hacer referencia a los correspondientes registros del lote involucrado.
 - Se debe hacer la revisión periódica de las quejas para identificar problemas específicos o recurrentes.



Devoluciones



- Se debe contar con un sistema para el manejo de devoluciones que establezca la recepción, inspección, análisis si aplica, y dictamen para disposición final.
- Se debe de realizar una evaluación de los medicamentos devueltos antes de cualquier aprobación para reingreso a inventario.



Devoluciones por causas administrativas



- Si el producto ha sido devuelto por causas de tipo administrativo como facturación, tiempo de entrega, cantidad, etc.,
- Si el producto ingresa al almacén del cliente el producto debe ser evaluado previamente por Control de Calidad y liberado por Aseguramiento de la Calidad y el Responsable Sanitario antes de su reingreso al inventario.
- Si el producto solo se envió, pero no ingreso al almacén del cliente y la devolución es definitiva puede ser ingresada nuevamente al almacén de producto terminado, previa evaluación del área de Aseguramiento de la calidad

Devoluciones



- Debe existir un procedimiento para el control de los productos devueltos, que indique:
 - Que deben ponerse en retención temporal/cuarentena y ser evaluados por la Unidad de Calidad para determinar si deben liberarse o destruirse.
 - Registros de recepción, identificación, evaluación y destino.
 - Nombre del producto, presentación, número de lote y fecha de caducidad.
 - Fecha de devolución, cantidad devuelta.
 - Fecha y motivo de la devolución.
 - Nombre y localización de quien devuelve.
- La evaluación para probar que el producto cumple con las especificaciones, estándares de integridad, seguridad, identidad, calidad y pureza
- No está permitida la recuperación de producto devuelto si durante la evaluación las condiciones del contenedor, los estuches o cajas, o los textos del etiquetado generan dudas de la integridad, seguridad, identidad, concentración, calidad o pureza del producto



PRODUCTO FALSIFICADOS

Cuando se tenga la sospecha de que algún producto devuelto o robado pueda ser falsificado deberá reportarse al Responsable Sanitario.

Verificar que sea separado inmediatamente y que se envíe al área devoluciones.

Se deberá hacer la investigación que corresponda a este caso, se debe documentar y guardar toda la documentación.

Esto deberá asegurar que no vuelva a entrar en la cadena de suministro, incluyendo la retención de las muestras

Manejo de desviaciones y Sistema CAPA



- Desviación o no conformidad, al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.
- Durante la investigación de desviaciones, sospechas de defectos de productos u otro tipo de problemas, debe aplicarse un análisis de la causa raíz.
- Este análisis puede determinarse en base a los principios de gestión de riesgos.
- En los casos en los que la causa(s) raíz no pueda determinarse, debe considerarse la causa o causas más probables, y abordar éstas.

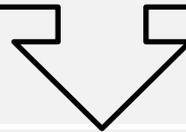




Manejo de desviaciones y Sistema CAPA

Debe existir un sistema para la implementación de las CAPA resultantes de las no conformidades, quejas, devoluciones, fuera de especificaciones, auditorías, tendencias, y las que defina el propio sistema.

Debe ser establecida una metodología para la investigación de desviaciones o no conformidades que incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas para determinar la causa raíz, la definición de responsables y las fechas compromiso.



Se debe dar seguimiento a las CAPA implementadas para verificar su efectividad.



Sistema CAPA NOM-059

Describir el evento-desviación

¿Qué?, ¿Cómo?
¿Dónde?, ¿Cuándo?
¿Quién?

Determinar causa raíz

5 porqué,
Ishikawa, etc.

Plan de CAPA

- Corrección
- Acción Correctiva
- Acción preventiva.

Eficacia de las
CAPA

KPIs
Medición
del desempeño



Redacción de la no conformidad

Es un enfoque estructurado que ayuda a recopilar información básica sobre el problema, determinar la **causa raíz** y crear un plan de acción integral.



¿Quién? ¿Qué? ¿Donde? ¿Cuándo?
¿Como? ¿Cuanto?

Redacción de una no conformidad



Descripción de la desviación

- ✓ Descripción completa de la no conformidad y datos del producto la redacción debe incluir: ¿Qué? ¿Dónde? ¿Cuándo? ¿Cómo? ¿Cuánto?
- ✓ La descripción debe ser concisa, pero debe contener información suficiente para asegurar que el problema pueda entenderse al leer la desviación



Documentación /Evidencia

- ✓ Fecha de la CAPA
- ✓ Evidencias de la desviación como: Fotografías, Queja del cliente, etc.
- ✓ Potencial impacto en la calidad del producto
- ✓ Clasificación de la desviación
- ✓ ¿Riesgos?
- ✓ Datos de identificación del producto: Lote, cantidad, Presentación, ubicación física del producto



Registro de Desviación

| | | | |
|---|--|---|------------------|
| Responsable del Proceso: Juan Pérez | Fecha: 15 Ene 2024 | Área: Compras | Folio No: |
| Nombre y Firma | | | |
| Información: | | | |
| <input type="checkbox"/> Quejas de cliente | <input type="checkbox"/> Devoluciones | <input type="checkbox"/> Auditoría Externa: | |
| <input type="checkbox"/> Procesos No Conformes | <input type="checkbox"/> Proveedor | <input type="checkbox"/> Visita de COFEPRIS No: | |
| <input type="checkbox"/> Revisión de la Dirección | <input checked="" type="checkbox"/> Auditoría Interna | Otro: _____ | |
| Descripción de la No Conformidad ¿Quién?, ¿Dónde?, ¿Cómo?, ¿Cuándo? | | | |
| En el ejercicio de auditoría interna realizada al área de compras con fecha de 15 dic de 2023 se encontró que en la lista de proveedores aprobados código F2-AC -003 de la compañía Pharmacia LTD no se encuentra la compañía Proline transportes. El área de compras coloco OC no. 333 con fecha de 14 sep del 2023 a favor de Proline Transportes | | | |
| Nombre del Producto/proceso/servicio: Transportes Proline | ¿Cuándo se notó el defecto / falla? (En el ciclo productivo)/Servicio 15 Dic 2023 | | |
| Presentación y Número de lote: Ver OC 333 | ¿Dónde se encuentra el producto o proceso con falla o defecto? Almacén de mp | | |
| ¿Qué defecto o falla se presentó o motivo? Proveedor de transporte no aprobado | | | |
| Dónde está el defecto / falla el producto o proceso? Compras | | | |
| ¿Cuándo se presentó la desviación (fecha)? 14 Sep 2023 | ¿Cuántos productos o procesos están defectuosos (cantidad involucrada)? NA | | |



Control de Cambios



Principios de Control de Cambios

Antes de que se pueda comercializar un medicamento se requiere:

- Se deben contar con los requerimientos mínimos de BPF para que el producto cumpla con las características **de calidad, eficacia, pureza, seguridad e inocuidad, es decir:**
- Cuartos adecuados, instalaciones calificadas, personal capacitado, procedimientos, procesos y equipos validados.
- El procedimiento de fabricación y Acondicionamiento, especificaciones establecidas, etc.



Principios de Control de Cambios



Cada cambio a los requisitos previamente aprobados requiere una revisión y autorización para mantener el sistema en su estado original.



El control de cambios formal garantiza que todos los cambios se evalúen por su efecto en la calidad del producto o al estado de validación.



El control de cambios minimiza el riesgo que los cambios pueden tener sobre la calidad o las características del proceso.



Los programas de control de cambios han sido reconocidos como un elemento esencial del sistema de garantía de calidad farmacéutica.

Principios de Control de Cambios



- Se debe demostrar la idoneidad de los equipos/instalaciones y procedimientos mediante **calificación/validación**.
- Este principio no sólo es válido la primera vez que se fabrica un medicamento o la primera vez que se utiliza una instalación o entra en vigor un procedimiento.
El principio se aplica a toda la historia de fabricación un medicamento, procedimiento o instalación
- Como cada requisito se establece en un documento, está claro que cada control de cambio de los requisitos también debe implicar siempre un control de documentación.



Principios de Control de Cambios

El control de cambios no es una tarea específica de un departamento, sino de toda la empresa.

El Sistema de control de cambios monitorea todo tipo de cambios que pueden influir en la calidad del proceso o del producto y establece las medidas necesarias para implementar el cambio o decide que un cambio no debe implementarse.



Principios de Control de Cambios

En el CFR, la responsabilidad de la verificación y autorización de cambios es tarea de la **unidad de control de calidad**.

En la normativa UE la responsabilidad se asigna a la **unidad de Calidad**

Dado que el control de cambios se considera un elemento esencial del sistema de aseguramiento de la calidad farmacéutica, es lógico que la persona responsable sea el **representante de control de calidad, jefe o gerente de control de calidad**.

Definiciones



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

Comité Técnico: Grupo integrado por representantes de las áreas involucradas en la propuesta de un cambio.

Cambio significativo o Mayor o Nivel 2: Cualquier cambio que tenga el potencial de alterar las propiedades físicas, químicas o microbiológicas previamente establecidas por la regulación y/o que puedan alterar el desempeño del excipiente en la forma farmacéutica.

Cambio no significativo o Menor o Nivel 1: Al control de cambios que no tiene un impacto directo sobre la calidad del producto.



Marco Regulatorio de Control de Cambios

- ❖ **WHO** Organización mundial de salud
- ❖ **FDA** Agencia de administración de medicamentos y alimentos USA
- ❖ **PICS** Pharmaceutical Inspection Convention
- ❖ **UE**
- ❖ **COFEPRIS**
- ❖ **ICH Q10**
- ❖ **IPEC** Consejo Internacional de Excipientes





13. Control de cambios

PICS Control de
Cambios 2023PE
009-17 parte II



- ✓ La posibilidad de que cambios críticos afecten las fechas de re-análisis o caducidad establecidas debe ser evaluado. Si es necesario, instalar muestras del API en estabilidad acelerada.
- ✓ **Se debe notificar a los fabricantes** de formas farmacéuticas sobre los cambios procedimientos establecidos de control de procesos y producción que pueden afectar la calidad del API.



13. Contro de cambios

Se debe establecer un sistema formal de control de cambios para evaluar todos los cambios que puedan afectar la producción y control del intermedio o API.

Los procedimientos escritos deben prever la identificación, documentación, revisión y aprobación apropiadas de cambios en materias primas, especificaciones, métodos analíticos, instalaciones, sistemas de apoyo, equipos (incluidos hardware), pasos de procesamiento, materiales de etiquetado y embalaje, y computadora software

Cualquier propuesta de cambios relevantes a las BPF debe redactarse, revisarse y aprobado por las unidades organizativas apropiadas, y revisado y aprobado por la(s) unidad(es) de calidad.

Debe evaluarse el impacto potencial del cambio propuesto en la calidad del producto.



13. Control de cambios

Clasificación de cambios:

Menor o mayor

Cambios deben ser justificados

Dependiendo sobre la naturaleza y el alcance de los cambios, y los efectos que estos cambios puedan tener en el proceso. Se debe determinar qué medidas adicionales y pruebas de validación son apropiados para justificar un cambio en un proceso validado.

Al implementar los cambios aprobados, se deben tomar medidas para garantizar que se revisan todos los documentos afectados por los cambios.

Una vez implementado el cambio, se debe realizar una evaluación del primeros lotes producidos o probados bajo el cambio.



PICS Control de
Cambios 2023PE
009-17 parte II



WHO-GMP



World Health
Organization

En el glosario de directrices de la OMS-GMP existe una definición del término “control de cambios”

Un sistema formal mediante el cual los representantes calificados de las diferentes disciplinas revisan los cambios propuestos o reales que podrían afectar un estado de validación.

La intención es la necesidad de tomar medidas que aseguren que los sistemas se mantienen en un estado de validación

Sin embargo, la directriz GMP básicamente contiene solo algunas notas sobre el manejo de cambios.

CFR-FDA/UE



En el Código Americano de Regulación Federal CFR, la responsabilidad de la verificación y autorización de cambios es **tarea de la unidad de control de calidad**.



El control de cambios se considera un elemento esencial del sistema de aseguramiento de la calidad es lógico que la persona responsable de aprobar los cambios es el representante de control de calidad, jefe de control de calidad.

En la EU la responsabilidad de autorizar los cambios es unidad de calidad

- Un sistema de gestión de cambios garantiza que la mejora continua se lleve a cabo de manera oportuna y eficaz.
 - ❑ Debe proporcionar un alto grado de seguridad de que el cambio no tendrá consecuencias no deseadas.

- La Gestión del Cambio debe aplicarse, según corresponda para la etapa del ciclo de vida:
 - ❑ Utilizar la gestión de riesgos de calidad para evaluar los cambios propuestos.
 - ❑ Evaluar los cambios propuestos en relación con el registro autorizado y la necesidad de un cambio en las condiciones originales de registro.
 - ❑ Evaluar los cambios propuestos utilizando equipos de expertos.
 - ❑ Evaluar el cambio después de la implementación para confirmar que se lograron los objetivos del cambio y que no hubo ningún impacto en la calidad del producto.

Sistema de gestión de cambios



- ❑ Gestión de cambios: Debe tener un enfoque sistemático para proponer, evaluar, aprobar, implementar y revisar los cambios.

Debe incluir:

- ❑ Gestión de riesgos de calidad para evaluar los cambios propuestos. El nivel de esfuerzo y formalidad de la evaluación debe ser proporcional al nivel de riesgo.



Sistema de gestión de cambios



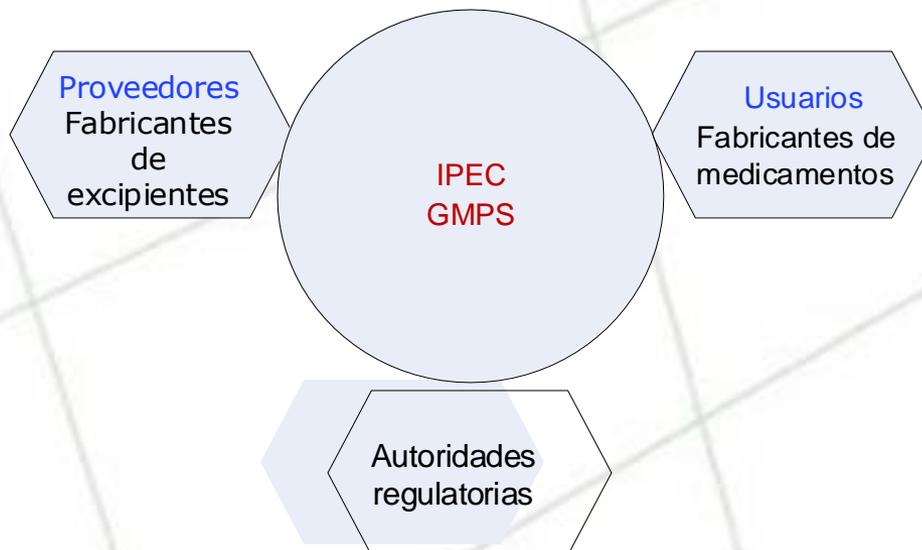
- ❑ La innovación, la mejora continua, el resultado del desempeño del proceso y el monitoreo de la calidad del producto, y CAPA impulsan el cambio.
- ❑ Para evaluar, aprobar e implementar estos cambios adecuadamente, una empresa debe contar con un sistema de gestión de cambios eficaz (SGC)
- ❑ El SGC debe proporcionar un alto grado de seguridad de que el cambio no tendrá consecuencias no deseadas.



Sistema de gestión de cambios



El IPEC tiene tres grupos principales de partes interesadas



Sistema de gestión de cambios



- ❑ El fabricante de excipientes debe establecer y mantener procedimientos documentados para evaluar y aprobar cambios que puedan tener un impacto en la calidad del excipiente, esto puede incluir cambios en:
 - ✓ Sitio de fabricación,
 - ✓ Escala de fabricación
 - ✓ Equipo de producción
 - ✓ Proceso de producción
 - ✓ Embalaje
 - ✓ Etiquetado y documentación
 - ✓ Materias primas para la fabricación del excipiente
 - ✓ Especificaciones de excipientes y métodos de prueba
 - ✓ Cadena de suministro
 - ✓ Sistemas computarizados.



Sistema de gestión de cambios



- La evaluación y aprobación de los cambios debe ocurrir antes de la implementación.
- La unidad de calidad debe aprobar cambios significativos que puedan afectar la calidad del excipiente.
- Los cambios significativos a los clientes y/o a las autoridades reguladoras cuando aplique.
- Se deben conservar registros del proceso de control de cambios.



Sistema de gestión de cambios



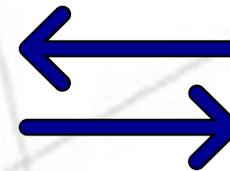
- ❑ Se debe evaluar el impacto de los cambios en los procesos, sistemas y actividades.
- ❑ La gestión de riesgos de calidad se puede utilizar para evaluar los cambios propuestos.
- ❑ El nivel de esfuerzo y formalidad de la evaluación debe ser proporcional al nivel de riesgo.



COFEPRIS



- Cambios no planeados:** Son aquellos cambios no planeados que se ejecutan con un plan de actividades inmediatas, a consecuencia de una contingencia, **estos son documentados y se les da seguimiento como DESVIACIONES**
- Cualquier cambio técnico al contenido del **EMSF** deberá ser evaluado mediante el Sistema de Control de Cambios, tratándose de un **cambio mayor** se deberá actualizar el **EMSF** y notificar a la COFEPRIS.
- Debe dars seguimiento a la implementación de los cambios aprobados y **asegurar su cierre.**



Cambios planeados

1. Presentación de solicitud.
 2. Descripción de Cambio.
 3. justificación Evaluación
-
1. Evaluación en efecto de validación
 2. Definición de re-validación
 3. Aprobación
 4. Implementación del cambio
 5. Cierre

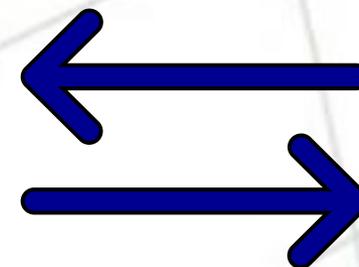
Desviación Cambio no planeado

- Notificación**
- Descripción de la desviación
- Evaluación**
- Efecto en la calidad del producto
 - Determinación de causa raíz
 - Plan CAPA
 - Definición (Re-validación)
- Evaluación de desviación**
- Cierre**

COFEPRIS

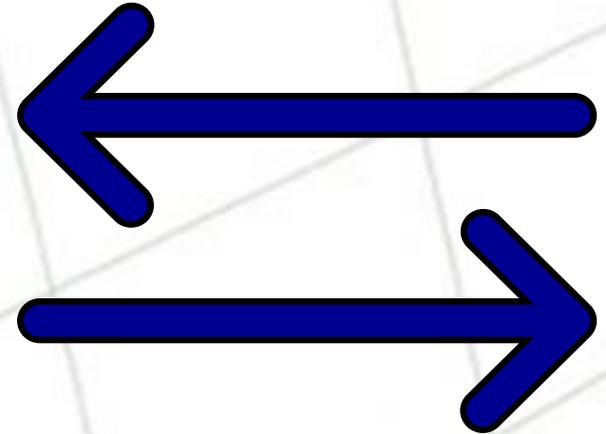
Cambios significativos cuando aplique deben validarse

- Cambios significativos a los procesos de distribución (cuando aplique)
- Cambios en la metodología analítica se debe realizar una nueva validación.
- Cuando se incluya una nueva presentación o existan cambios significativos en el **proceso, equipos, sistemas críticos, áreas, especificaciones**. debe llevarse a cabo una nueva validación.
- El PMV debe de incluir el control de cambios como herramienta para mantener el estado validado.





COFEPRIS



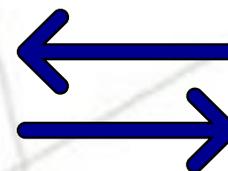
- El sistema de control de cambios debe requerir revisión de todo cambio propuesto por parte del personal de garantía de calidad involucrado en el **proceso de liberación paramétrica.**
- Se debe de contar con un sistema de control de cambios que incorpore principios de **gestión de riesgos** y sea documentado y eficaz.



COFEPRIS



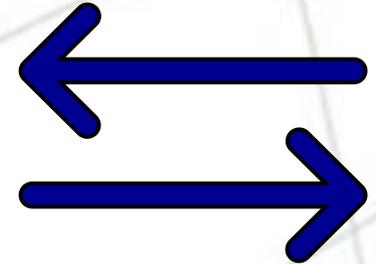
- Todo cambio a un **Sistema computacional** debe realizarse de acuerdo al sistema de control de cambios, incluyendo configuraciones de Sistema
- Si las instalaciones, sistemas y equipos no han tenido cambios significativos, la evidencia documental de que éstos cumplen los requisitos predefinidos es suficiente como evidencia de su **mantenimiento del estado validado.**



COFEPRIS



- Debe revisarse el sistema de control de cambios para verificar que no haya cambios abiertos que impacten al lote que va a ser liberado
- Si la RAP determina la necesidad de llevar a cabo cambios en el proceso de fabricación, en los controles en proceso y en las especificaciones. Éstos deben justificarse y revalidarse cuando aplique.



Programa de Control de Cambios

Un manejo central del programa de control de cambios, coordinado por el departamento de garantía de calidad tiene varias ventajas:

- Existe un entendimiento común de lo que representa un cambio; los esquemas de clasificación utilizados por el personal involucrado para calificar los cambios son congruentes
- El riesgo relacionado con el cambio puede evaluarse de manera multidisciplinaria, existe un procedimiento uniforme de documentación y autorización



Tipo y alcance de un programa de control de cambios debe cumplir con los requisitos:

- En las áreas reguladas en un ambiente de GMP, el control de cambios ayuda a mantener el estado validado.
- Los procesos validados, las instalaciones calificadas y las especificaciones de los materiales pueden verse influenciados por cambios y hacer que los medicamentos ya no cumplan con sus características de calidad.

Programa de control de cambios

- El titular del registro de un medicamento deberá garantizar que se cumplen los requisitos reglamentarios necesarios.
- Los fabricantes deben garantizar que los maquiladores estén informados de los cambios internos que puedan tener una influencia en su documentación de solicitud de registro (esto implica que el maquilador debe estar incluido en el programa de control de cambios del fabricante o dueño del registro)



Programa de control de cambios

- En las áreas de desarrollo de medicamentos, optimización de procesos o en donde se llevan a cabo investigaciones clínicas, los cambios también deben evaluarse y documentarse.
- El desarrollo de un medicamento debe evaluarse durante su ciclo de vida.

Programa de control de cambios

Ejemplo de clasificación de cambios

EU-GMP



| | Cambio Mayor | Cambio Menor | No requiere Control de Cambios |
|-----------------------------|--|--|---|
| Cambio significativo | Influye en la calidad del producto/Confiabilidad del proceso | Influye en una unidad que requiere control | No relevante para GMP o autorización |
| Acciones | Licencia | Corrección a registro | No relevance to GMP or authorization |
| | Nueva aprobación de medicamento | Revisión | |
| | Revalidación | Documentación | |
| Ejemplos | Cambio de fabricante: diferente ruta de síntesis de API o MP (Puede haber otras impurezas) | Reemplazo de una pieza del equipo por otra igual | Cambio en el horario de trabajo |
| | Cambio del proceso | Cambio agentes sanitizantes | Cambio en el aire acondicionado en el área administrativa |
| | a otro sitio | Cambio de ropa de calle por ropa de trabajo | Cambio en proceso de compras |
| | Cambio en composición del producto | | |
| | Cambio en parámetros de proceso | | |



Programa de control de cambios

- Otra clasificación

- **Cambio a especificaciones.** MP, Activo, Especificaciones de proceso, especificaciones a material de empaque.
- **Cambios a métodos analíticos.** Cualquier cambio al procedimiento de prueba o inclusión o reducción de pruebas incluyendo ME, producto o pruebas de calibración.
- **Cambio de materia prima.** Cualquier cambio de fabricante de MP, sitio de fabricación, al transporte o condiciones de almacenamiento.



Programa de control de cambios

- Otra clasificación

- **Cambio a material de empaque.** Cualquier cambio de fabricante de MP incluyendo frascos, foils, cápsulas, etc.
- **Cambio al proceso de manufactura.** Cambio a proceso de limpieza, ingreso de fabricación de nuevo producto en la misma línea, cambio de sitio de fabricación.
- **Cambio al equipo.** Cualquier modificación al equipo o a las condiciones ambientales de operación ejemplo: Tanques de almacenamiento, agitadores, compresores, secadoras, granuladores, secado por flujo de aire, líneas de transferencia, etc.

Programa de control de cambios



- Lo importante no es qué y cuántas clases de cambios ha realizado una empresa
- Lo importante es cómo garantizar que los cambios se reconozcan como tales y se implementen y documenten según un procedimiento definido.

Guía WHO-GMP: Lista de cambios que requieren de revalidación



8.1 Cambio en proceso de manufactura

- Mezclado, tiempos de secado,
- Cambios en el equipo, por ejemplo: **Automatización del sistema de detección**
- Cambios en las áreas o sistemas críticos
- Transferir el proceso a otro sitio de fabricación
- Cambios inesperados (Desviaciones)



Re-validación después del cambio

- Se debe realizar una re-validación después de un cambio que afecte el proceso de fabricación, la calidad del producto y/o sus características de calidad
- La re-validación debe considerarse como parte del PNO de control de cambios.

**PIC/S PI 006 capitulo 6.7.4
encontramos la lista que puede
requerir de re-validación:**



1. Cambio en mp (propiedades físicas como: densidad, viscosidad, tamaño de partícula ya que pueden afectar al proceso o al producto
2. Cambio de fabricante de mp
3. Cambios de material de empaque ejemplo: Substituir plástico por vidrio
4. Cambios en el proceso como: Tiempos de mezclado, temperaturas de secado, etc.

**PIC/S PI 006 capítulo 6.7.4
encontramos la lista que puede
requerir de re-validación:**



- 5. Cambios en las áreas de producción y sistemas críticos, por ejemplo: cambio a tratamiento de agua, remodelación de áreas de proceso**
- 6. Transferir el proceso a otro sitio**
- 7. Cambios inesperados, por ejemplo: cambios observados en el análisis de rutina (Análisis de tendencias)**

**No todos los
cambios requieren
de re-validación:**

**Cambios a equipos
de refacciones de
igual por igual. No
requieren de re-
validación**

Resumen de requerimientos regulatorios generales

The logo for CAPAEM is a blue, brush-stroke style circle with the text "CAPAEM" in white, uppercase letters inside.

- Procedimientos escritos para el control de cambios
- Análisis con enfoque de riesgos del impacto del cambio sobre la calidad del producto
- Solicitud de cambio revisada por el comité técnico y aprobada por Aseguramiento de la Calidad
- Validación del cambio en caso de que aplique
- Ejecución y verificación del cambio
- Documentar el cambio
- Aprobación por autoridades regulatorias en caso de que aplique.

Resumen de requerimientos regulatorios generales



- Cambios significativos, requieren de re-validación
- Cambio no planeado se maneja como **desviación**
- Cambios a equipos de refacciones de **igual por igual** no requiere re-validación

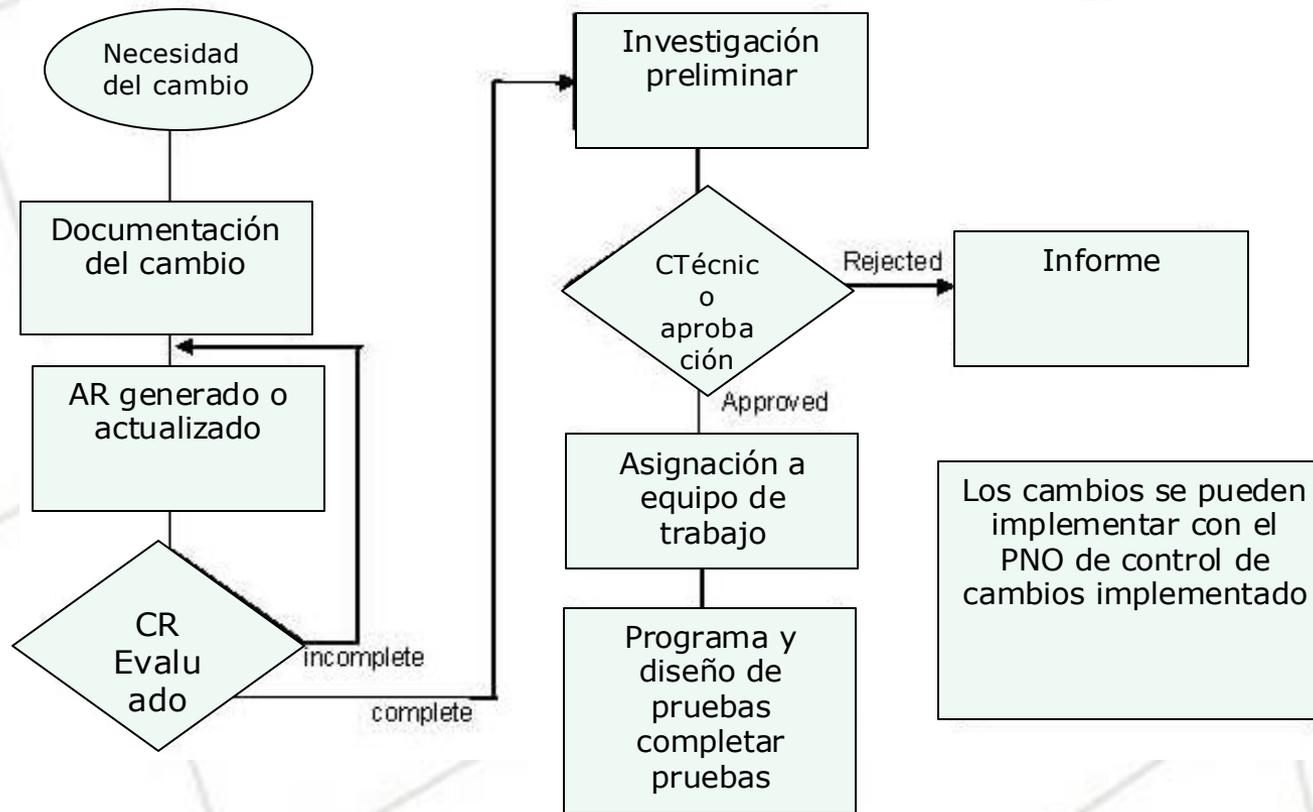


Programa de control de Cambios

Aplicación del Sistema de control de cambios a través del ciclo de vida de un producto

| Desarrollo Farmacéutico | Transferencia de tecnología | Fabricación Comercial | Producto discontinuado |
|--|---|---|---|
| <p>El cambio es una parte inherente del proceso de desarrollo y debe documentarse. La formalidad del proceso de gestión del cambio debe ser coherente con la etapa de desarrollo farmacéutico.</p> | <p>El sistema de gestión de cambios debe proporcionar gestión y documentación de los ajustes realizados al proceso durante las actividades de transferencia de tecnología</p> | <p>Debe existir un sistema formal de gestión de cambios para la fabricación comercial. La supervisión por parte de la unidad de calidad debe garantizar una evaluación adecuada basada en la ciencia y el riesgo.</p> | <p>Cualquier cambio después de la discontinuación del producto debe pasar por un sistema de gestión de cambios apropiado.</p> |

Programa de control de Cambios



PNO Control de Cambios

- Detección del cambio
 - Propuesta del cambio
 - Alcance del cambio
- Convoca a comité técnico
 - Autorización/Rechazo
 - Implementación de cambio
- Plan de acción
 - Seguimiento del plan de acción
- Cierre del cambio
- Reporte y conclusiones



| Emisor del cambio | Personal asignado al control de cambios | Responsable Sanitario | Comité Técnico |
|--|--|--------------------------------|------------------------------|
| <p>INICIO</p> <p>Detección del cambio</p> <p>Propuesta</p> | <p>6</p> <p>1</p> <p>3</p> <p>Convoca a</p> <p>Modificación</p> <p>Coordina y da seguimiento al cambio</p> <p>5</p> <p>6</p> <p>Cierre del Cambio</p> <p>conclusiones</p> <p>TERMINA PROCEDIMIENTO</p> | <p>4</p> <p>Autorización o</p> | <p>Autorización</p> <p>n</p> |



PNO Control de Cambios

| Tipo de Cambio | Equipo Técnico | Aprueba el Cambio |
|----------------|---|---|
| Mayor | Responsable Sanitario. Dirección General. Gerentes y/o Jefes de Área. | Dirección General. Gerentes y/o Jefes de Área |
| Menor | Responsable Sanitario Gerentes y/o Jefes de Área | Responsable Sanitario. Gerentes y/o Jefes de Área. |

Conformación del Comité técnico

Comité técnico integrado por representantes de las áreas involucradas y por el responsable de la Unidad de Calidad, quienes revisarán, evaluarán y aprobarán el cambio propuesto.

Retiro de producto del mercado



Debe existir un sistema para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva en el caso de alertas sanitarias.

Los registros de distribución deben ser fácilmente accesibles a la persona(s) responsable del retiro y deben contener información suficiente sobre los distribuidores y los clientes suministrados directamente

Retiro de producto del mercado

Para qué se requiere de un programa de retiro de producto del mercado:

- Eliminar de la venta los productos que se sospeche que están fuera de especificación
- Productos que puedan generar un riesgo para la salud
- Producto que tengan pérdida de eficacia y seguridad



Contenido del PNO de retiro de producto

1. Registro de retiro
2. Notificación del retiro a clientes y autoridades
3. Lugar de acopio
4. Destino del producto involucrado una vez recolectado
5. En caso de que el destino final del producto sea confinamiento deberá ser a través de proveedor autorizado.
6. Conciliación de cantidad distribuida y cantidad recuperada
7. Definido el tiempo total desde la notificación hasta la disposición del producto.



Simulacro de retiro de producto

Se deben realizar simulacro de retiro de producto del mercado al menos una vez al año para evaluar la efectividad del proceso.



TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA



Transferencia de Tecnología

- **Definición:** al proceso sistemático que es seguido para pasar el conocimiento y la experiencia durante el desarrollo y/o comercialización a otra unidad responsable y autorizada.
- Este proceso incluye la transferencia de documentación y la capacidad demostrada de la unidad receptora del desempeño efectivo de los elementos críticos de la tecnología transferida hasta la satisfacción de todas las partes y cumplimiento de la normativa vigente.



La Transferencia de Tecnología

- Deberá tener un enfoque planificado y documentado, en el que se considere personal capacitado, requisitos de calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad, y debe ser formalizada a través de un protocolo y su reporte correspondiente.
- Los lotes de transferencia de tecnología **no** podrán ser comercializados.



La Transferencia de Tecnología

- El proceso puede incluir la transferencia de conocimientos relacionados con:
- la formulación del producto,
- los procesos de producción,
- las pruebas de control de calidad,
- los requisitos reglamentarios

El objetivo final es reproducir la misma calidad y eficacia del producto que la demostrada durante el desarrollo y los ensayos clínicos, ciclo de vida del producto, en el nuevo sitio de ejecución de los procesos.

Cada proyecto de transferencia es único

Proceso de Transferencia

- Elaborar un plan integral de transferencia
- Aplicación de métodos analíticos detallados
- Proceso de fabricación claro y detallado
- Identificación de los parámetros críticos del proceso
- Comprensión de los atributos críticos de calidad
- Realización de análisis GAP entre la unidad que transfiere y la que recibe
- Sistema eficaz de gestión de control de cambios



Proceso de Transferencia

- Requiere planeación,
- Entrenamiento del personal,
- Trabajo con el sistema de calidad,
- Generación de la documentación apropiada,
- Información que incluya todos los aspectos del desarrollo, producción y control de calidad,
- Los requerimientos regulatorios a cumplir.



Proceso de Transferencia

CAPAEM



Un plan de proyecto documentado que cubra los aspectos relevantes del proyecto



Un plan detallado de gestión de riesgos de calidad



Verificación de la capacidad similar entre unidad que transfiere y unidad receptora, instalaciones y equipos



Conocimiento de las diferencias de capacidades en los procesos, incluyendo el impacto, riesgo, control y estrategias para superar cualquier diferencia.



Personal capacitado, calificado y con experiencia



Comunicación efectiva entre emisor y receptor

Protocolo de Transferencia

Plan maestro. Documento que describe la secuencia de las fases y actividades de la Transferencia y sirve como un plan para la gestión y ejecución de la misma.

- Título
- Objetivo
- Alcance
- Nombres y direcciones de Unidad Emisora y Unidad Receptora, Equipo de transferencia , incluyendo personal clave y sus responsabilidades de ambas unidades,
- Fases del Proyecto incluyendo las actividades clave, entregables y responsabilidades asociados,
- Tiempo aproximado para las actividades clave y entregables, incluyendo el tiempo para los análisis de los lotes de producción y validación;

Protocolo de Transferencia



- Referencias a otros documentos de planes de transferencia relevantes para el proyecto;
- Plan de Validación (equipo, instalaciones, calificación de servicios,
- Plan maestro de validación del método Analítico;
- Referencias del análisis GAP y evaluación del riesgo: criterios de aceptación para que sea una transferencia exitosa;
- Comparación de instalaciones, equipos, instrumentos, materiales, procedimientos y métodos para la transferencia.



- **FASES DEL PROYECTO DE TRANSFERENCIA**
- **FASE I. INICIACION DEL PROYECTO.**
 - Nace de la necesidad debido a la falta de capacidad de producción, de un desarrollo a sitio comercial, de una compañía a otra.
- **FASE II. PLANEACION DEL PROYECTO.**
 - Ambas unidades forman un equipo de trabajo que coordinara las actividades y ejecutara la Transferencia.
 - Realiza el análisis GAP y de riesgo.



- FASE III. EJECUCION DE LA TRANSFERENCIA DEL PROYECTO.
- El equipo debe ejecutar el proyecto de acuerdo con los procedimientos y el plan acordado.
- Protocolo de transferencia de Método Analítico. (PT, Materiales (API/excipientes), material de empaque, Limpieza (residuos). La evaluación con diferentes enfoques tales como Confirmación de prueba, Comparación de pruebas de Unidad Emisora (US) y Unidad Receptora (UR), Resultados de co-validación.



- FASE III. EJECUCION DE LA TRANSFERENCIA DEL PROYECTO.
- Documentación (incluida la información que debe facilitarse con los resultados y los formularios de informe que se utilizarán, si los hubiere);
- Procedimiento para el manejo de las desviaciones;
- Detalles de las muestras de ensayo (materiales de partida, productos intermedios y terminados)



- FASE IV. REVISION DEL PROYECTO Y CIERRE
- El progreso y éxito de la Transferencia debe ser monitoreado y revisado durante y después de la terminación del proyecto. la revisión debería además garantizar según proceda, se inician y continúan los estudios de estabilidad; se supervisan los compromisos posteriores a la comercialización; y los nuevos proveedores de materiales se integran en el sistema de gestión de calidad.
- Se debe verificar el cumplimiento de los procedimientos y protocolos. Las desviaciones y los cambios deben documentarse e investigarse, cuando proceda.



- **FASE IV. REVISION DEL PROYECTO Y CIERRE**
- El documento, que debe incluir una evaluación de los datos y la información y una conclusión, debe ser autorizado por la persona o personas responsables apropiadas.
- Además, debe indicar si el equipo ha logrado o no la finalización de la transferencia técnica. Cualquier desviación y cambio del plan maestro debe ser evaluado y evaluado adicionalmente antes del cierre del proyecto



REVISION ANUAL DEL PRODUCTO (RAP)

Verificación continua de la calidad



REVISION ANUAL DEL PRODUCTO (RAP)



- **Revisión anual de producto o revisión de la calidad del producto**, al análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa. NOM-059-SSA1-2015
- Debe existir una revisión sistemática anual de la calidad de cada producto. El Responsable Sanitario debe asegurar la implementación del sistema de RAP y designar a la persona responsable de su ejecución y difusión.

REVISION ANUAL DEL PRODUCTO (RAP)



- Los objetivos de la RAP son los de la verificación del desempeño del producto, la consistencia del proceso de fabricación y la determinación de la necesidad de revalidación de los procesos de fabricación.
- En la RAP se determina la necesidad de llevar a cabo cambios en el proceso de fabricación, en los controles en proceso y en las especificaciones. Éstos incluyen la identificación de mejoras al producto y al proceso de fabricación, basados en el análisis de tendencias y valoración de riesgos.

REVISION ANUAL DEL PRODUCTO (RAP)



- ❖ 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 RAP para los medicamentos que son de importación, la cual debe incluir la información generada por el fabricante y ser complementada con la información generada por los procesos realizados en territorio nacional.
- ❖ Debe existir un procedimiento para llevar a cabo la RAP que contenga los objetivos para determinar y justificar las áreas seleccionadas en la revisión, así como la posible extensión de la revisión.
- ❖ Los resultados de la RAP deben resumirse en el formato que se especifica en el Apéndice B Normativo de la NOM-059.

21.2 Apéndice B Normativo. Revisión Anual del Producto.

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

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

| | |
|--|---|
| Revisión del historial de fármacos / biofármacos / aditivos / material de envase primario | <i>Información: Revisar el historial de los insumos involucrados en la fabricación de los lotes del RAP, incluyendo cambios en fabricantes, cambios de especificación y métodos analíticos, referencias cruzadas, reportes y programas.</i> |
|--|---|

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

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

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

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

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

| | | |
|--|----------------|--------|
| Actividades subcontratadas analítico y proceso de fabricación | Realizado por: | Fecha: |
| | | |



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

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

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

| | | | | |
|---|-----------------------|--|---------------|--|
| Acciones derivadas de la revisión del rap anterior | Realizado por: | | Fecha: | |
| | | | | |

| | | | | |
|---------------------------|-----------------------|--|---------------|--|
| Conclusión del RAP | Realizado por: | | Fecha: | |
| | <i>Información:</i> | | | |

| | | | | |
|---|-----------------------|--|---------------|--|
| Acciones derivadas de las conclusiones del RAP | Realizado por: | | Fecha: | |
| | | | | |

| Resumen de la Revisión Anual del Producto | | | |
|--|--|---------------|--|
| Realizado por: | | Fecha: | |
| Aprobado por: | | Fecha: | |
| | | | |



CONCLUSIONES

- El SGC es la manera como la organización dirige y controla las actividades asociadas con la calidad.
- Estrecha relación – complemento con las GXP's





**ii Gracias por su
Atención!!**