



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO PARA LA
TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE MANUFACTURA DE FORMAS
FARMACÉUTICAS SÓLIDAS PLANTA A PLANTA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

GERARDO MONTOYA OLVERA

ASESOR:

M en C. VICENTE ALONSO PÉREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

A mi Esposa Lupita y a mi Hija Ana Claudia quienes han venido a cambiar mi vida y de quienes recibo día con día amor, alegría, apoyo, comprensión y por quienes me seguiré superando ya que tenemos muchas cosas que compartir juntos.

Muy especialmente a mi Madre Socorro Olvera Franco, quien me dio todo su apoyo y pasó momentos muy difíciles para que yo pudiera concluir mis estudios profesionales, y quién nos ha dado a mis hermanos y a mí los valores con los que crecimos, en todo momento acercándonos a Dios, por lo que al día de hoy no tengo con que agradecerle todo lo que me ha dado.

A mi Padre Francisco Montoya Mora que aunque ya no esta con nosotros, se que estaría orgulloso de ver que concluí mis estudios.

A mis Hermanos: Sergio, Antonio, Rosa, Luis, Mario, Ana, Adela, Juan, Javier y Gabriel de quienes siempre he recibido apoyo.

A mi Tío Arturo, mi Tía Dolores y mis Primos Alfredo, Beatriz, Enrique, Jorge, Silvia, Luis Arturo, Javier y Ricardo con quienes conviví durante toda mi etapa como estudiante y quienes me brindaron apoyo moral e intelectual durante el desarrollo de mi carrera y con quién he pasado momentos inolvidables.

Con un reconocimiento especial al Profesor Vicente Alonso Pérez, que me oriento durante la realización de este trabajo y de quien he aprendido mucho con sus consejos profesionales y su especial forma de ver e interpretar la vida.

INDICE

I	TÍTULO	1
II	ÍNDICE	2
III	RESUMEN	5
IV	INTRODUCCIÓN	6
	DEFINICIÓN Y ASPECTOS RELEVANTES	6
	ETAPAS DE UNA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA	9
	CAPACIDAD DE ORGANIZACIÓN	11
	REFERENCIAS REGULATORIAS	12
	ALCANCE DE LA TRANSFERENCIA DE PROCESOS	13
	FASE UNO. PREEVALUACIÓN	14
	DECISIÓN PRELIMINAR	14
	FASE DOS. FACTIBILIDAD	15
	DECISIÓN DE FACTIBILIDAD	17
	FASE TRES. OPERACIONAL	20
	FASE CUATRO. CONCLUSIÓN DE TRANSFERENCIA	22
V	OBJETIVOS	24
VI	MATERIAL Y METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	25
VII	RESULTADOS	27
VIII	DISCUSIÓN	41
IX	CONCLUSIONES	44
X	BIBLIOGRAFÍA O REFERENCIAS	46
XI	ÍNDICE DE TABLAS	
	Tabla 1. ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS PLANTAS	26
	Tabla 2. DIAGRAMA DE FLUJO DE METAMIZOL TABLETAS	28
	Tabla 3. INFORMACIÓN RELEVANTE DE PRODUCTOS	29
	Tabla 4. PLAN GENERAL DE TRANSFERENCIA METAMIZOL	30
	Tabla 5. PLAN DE TRANSFERENCIA	32
	Tabla 6. DIAGRAMA DE GANTT	35
	Tabla 7. ALTA O MODIFICACIÓN DE FÓRMULAS	38
	Tabla 8. ALTA O MODIFICACIÓN DE RUTA DE PROCESO	39

Tabla 9. ACTIVIDADES DE TRANSFERENCIA ANALÍTICA	52
Tabla 10. REVISIÓN DE DOCUMENTACIÓN ANALÍTICA	53
Tabla 11. TRATAMIENTO DE ENSAYOS CRÍTICOS	59
Tabla 12. TRATAMIENTO DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	60
Tabla 13. TRATAMIENTO PARA DISOLUCIÓN	60
Tabla 14. ESPECIFICACIÓN PARA ESTUCHE	62
Tabla 15. CONTROL DE CAMBIO	64
Tabla 16. FÓRMULA UNITARIA	69
Tabla 17. PROVEEDORES DE MATERIAS PRIMAS	70
Tabla 18. PROCESO: DONADOR, RECEPTOR Y LOTE PILOTO	71
Tabla 19. CALIFICACIÓN DE EQUIPOS	71
Tabla 20. PROCESO ACTUAL Y PROPUESTA	72
Tabla 21. PROVEEDORES DE MATERIALES	74
Tabla 22. ACTIVIDADES GENERALES DE TRANSFERENCIA	75
Tabla 23. PRUEBAS DE CONTROL EN PROCESO	76
Tabla 24. CALENDARIZACIÓN DE ESTABILIDAD	77
Tabla 25. ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO	77
Tabla 26. MODIFICACIONES A CONDICIONES DE REGISTRO	78
Tabla 27. RESULTADOS Y OBSERVACIONES (LOTES: 1, 2 Y 3)	81
Tabla 28. RENDIMIENTOS (LOTES: 1, 2 Y 3)	82
Tabla 29. RESULTADOS FÍSICOS Y QUÍMICOS	82
Tabla 30. GRANULOMETRÍA	83
Tabla 31. EQUIPOS DE MEZCLADO POR DIFUSIÓN.	91
Tabla 32. EQUIPOS DE MEZCLADO POR CONVECCIÓN.	92
Tabla 33. EQUIPOS DE GRANULACIÓN HÚMEDA ALTO CORTE	93
Tabla 34. EQUIPOS DE SECADO POR LECHO FLUIDO	94
XII APÉNDICES	
APÉNDICE 1. CONTENIDO DE PROTOCOLO DE TRANSFERENCIA	49
APÉNDICE 2. ACTIVIDADES DE TRANSFERENCIA ANALÍTICA	52
APÉNDICE 3. ESPECIFICACIONES DE MATERIALES	62
APÉNDICE 4. CONTROL DE CAMBIOS	64

APÉNDICE 5. PROTOCOLO DE TRANSFERENCIA DE PRODUCTO	66
APÉNDICE 6. TABLA DE MODIFICACIONES	78
APÉNDICE 7. INFORME DE TRANSFERENCIA	79
APÉNDICE 8. JUSTIFICACIÓN POR CAMBIO DE EQUIPOS	90

III. RESUMEN

El presente trabajo tiene por objetivo describir las diferentes actividades que se deben realizar antes, durante y después de un proceso de transferencia de productos de una planta farmacéutica a otra, cuando se suscita una fusión de empresas farmacéuticas, las etapas del proceso y los requisitos tanto legales como técnicos que deben cumplir dichos productos antes de ser fabricados en una planta diferente de donde se venían fabricando, también describe las responsabilidades de cada una de las áreas de la empresa y su contribución en la transferencia, tomando como base un organigrama prototipo.

Se describen, a manera de ejemplo, las modificaciones a las condiciones de registro que aplica para un producto y los requisitos para que este siga conservando su registro sanitario.

IV. INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN Y ASPECTOS RELEVANTES

La Transferencia de Tecnología no es un fenómeno reciente ligado al mundo industrializado actual. Arquímedes es conocido como uno de los primeros médicos de la transferencia de tecnología, por sus esfuerzos por aplicar la ciencia a los problemas de su tiempo. Hoy en día, muchos de los problemas de las compañías en la ejecución de actividades son acerca de Transferencia de Tecnología debido a las diferencias culturales que pueden ser tan pronunciadas como las que hizo frente el científico griego.

Una buena cultura corporativa puede ser definitiva en una Transferencia de Tecnología. Las compañías que son muy rígidas en su organización jerárquica encuentran que los procesos de transferencia de tecnología pueden ser obstaculizados, cuando reglas y políticas obstaculizan el flujo de la información y comunicación. [1]

Hablar de Transferencia de Tecnología en la Industria Farmacéutica es englobar un concepto muy amplio, que parte del desarrollo de una nueva molécula y en adelante, se requiere de un proceso eficiente para integrar las actividades de transferencia que son: Escalamiento, optimización, manufactura, validación de proceso, empaque y lanzamiento comercial del producto.

La Transferencia de Tecnología es un proceso sistemático, el cual sirve para transmitir de un sitio a otro, el conocimiento documentado y la experiencia obtenida durante el desarrollo y/o comercialización. La Transferencia de Tecnología incorpora la transferencia de la documentación y demuestra la capacidad receptora para cumplir con los elementos críticos de la tecnología transferida, para la satisfacción de ambas partes y de las leyes reguladoras aplicables. [2, 3].

La Transferencia de Tecnología es uno de los elementos dominantes en el desarrollo de un producto que requiere un simple y eficiente proceso en el cual se integren las actividades para

el escalamiento, optimización, manufactura, empaque, validación y lanzamiento comercial del producto. Ésta es fundamental para el desarrollo, registro y lanzamiento de productos nuevos y comercializados tanto en el medio local como global, por lo tanto durante todo el proceso se debe cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación. [4]

Se habla de "**Diez Principios del Proceso de Transferencia de Tecnología**" que son medidos y aprobados para asegurar la eficiencia y el éxito del proceso total. [5]

1. Definir el alcance del proyecto.
2. Nombrar al líder de proyecto y formar el equipo.
3. Comunicación eficaz dentro del equipo.
4. Seleccionar el sitio: El último cliente de la Transferencia.
5. Establecer responsabilidades bien definidas.
6. Maximizar la interacción entre los integrantes del equipo.
7. Evaluar el equipo y el funcionamiento individual.
8. Establecer criterios de aceptación para la empresa.
9. Recolectar datos e informes actualizados.
10. Medir avances de la transferencia de manera cuantitativa.

Para permanecer en la cada vez más competitiva industria farmacéutica, se debe optar por buscar otras opciones como fabricación externa para bajar costos. Estas iniciativas estratégicas requieren de una eficiente Transferencia de Tecnología; conocimiento técnico de procesos y requerimientos analíticos entre las diferentes partes o sitios. Una Transferencia de Tecnología también afecta las operaciones de las compañías desde la investigación hasta la producción comercial. [6]

A pesar del papel estratégico que una Transferencia de Tecnología desempeña hoy en la industria, no se le da la atención que merece. Muchas organizaciones manejan las transferencias como acontecimientos aislados, no estratégicos y que implican poco más que un intercambio procesal de documentos entre sitio donador y sitio receptor. Por lo tanto se obtiene procesos no repetibles, ni escalables, debido a que no se tiene un proceso o sistema de transferencia, muchas compañías tiene problemas cada vez que cambian de tecnología. Esto

conduce a una variedad de ineficacias, tales como mala asignación de recursos, extensos ciclos de tiempo, altos costos de desarrollo y altos costos de cumplimiento de la calidad.

Dentro de una Transferencia podemos introducir tareas como la validación de los procesos, para que estos queden controlados desde el inicio de su fabricación industrial. A un proceso de manufactura se le validan todos los pasos y etapas como: molienda, mezclado, compresión y empaque hasta llegar al producto terminado. Entre otras etapas se debe validar también el surtido de las materias primas y la limpieza. [7]

Se debería tratar una Transferencia de Tecnología como una parte importante de la estrategia operacional en las compañías y establecer una buena comunicación para asegurar las buenas prácticas de documentación y fabricación. Las compañías que han dominado la Transferencia de Tecnología la manejan pro-activamente como algo fundamental y le dan una gran importancia estratégica. Integrando procesos y tecnologías se facilita el desarrollo para la producción comercial y así estas compañías están garantizando ciclos de tiempo bajos, costos bajos, y un buen cumplimiento de la calidad. Algunas de las mejores compañías, por ejemplo, han reducido el ciclo de tiempo de un 20% o 30% y reducciones en costos de un 50% a un 70% con la eliminación de actividades redundantes y con la alineación mejorada de procesos. Las mejoras de calidad han dado lugar a pocos problemas de conformidad identificados durante inspecciones de la autoridad sanitaria: pocas preguntas con respecto a los elementos de control químico y de fabricación, pocos días de inspección. [6]

Para poder llevar una Transferencia de Tecnología exitosa es necesario integrar estrategia, organización y procesos dentro de las organizaciones. Los puntos dominantes son:

1. Desarrollo de producto y estrategia de transferencia bien definidos.
2. Decisiones dinámicas por parte del responsable del proyecto.
3. Medidas representativas estándar por función, proceso y equipos.
4. Guías para documentos y procesos, además herramientas para el manejo de proyectos.
5. Equipos entre las diferentes áreas y de alto rendimiento.

Una buena estrategia de Transferencia de Tecnología tiene dos propósitos primarios. Primero, alinear la Transferencia de Tecnología con estrategias corporativas más amplias y operaciones comerciales para los ciclos de vida del producto. En segundo lugar, guías de inversión para un adecuado proceso y capacidad organizacional para futuros esfuerzos de desarrollo de productos.

Como cualquier buena estrategia, la Transferencia de Tecnología debe ser enfocada al cliente. Esto ayuda a alinear los requisitos del sitio receptor, tales como objetivos de la sincronización para escalar y transferir, con los procesos y las capacidades del sitio donador. La orientación del cliente también ayuda a asegurar la alineación a los requerimientos regulatorios y estrategias.

Tres primarias consideraciones para tener una buena Transferencia de Tecnología son tener un plan definido, el personal involucrado y los procesos bien definidos. [8]

Para realzar la eficacia de la transferencia y reducir al mínimo el riesgo de cambios en etapas posteriores, los dos sitios se deben alinear bien antes de iniciar. Las compañías exitosas seleccionan estratégicamente sitios para igualar la tecnología de sus productos, procesos, y requisitos de la capacidad en el desarrollo del proceso. Si una compañía quiere reducir costos, debe considerar que le maquilan algunas etapas de la fabricación y pruebas analíticas, para bajar costos. Si está transfiriendo los productos que requieren el equipo y tecnología nuevos, debe anticipar la transferencia de procesos y métodos para eliminar los riesgos de posteriores fallas. Y si una compañía se anticipa la demanda del producto aumentará perceptiblemente, debe elegir sitios de fabricación con alta capacidad para evitar transferencias en el futuro. [9]

ETAPAS DE UNA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA

Generalmente, una Transferencia de Tecnología se presenta durante cinco etapas en el ciclo de vida de los productos: el descubrimiento de la molécula, evaluación toxicológica, desarrollo clínico, escalamiento y fabricación comercial y producción en línea. Cada etapa implica un diferente tipo de transferencia, de análisis razonado, y de participantes claves.

Cada etapa también requiere un mapeo para traducir la estrategia de la transferencia a actividades específicas, para definir los tiempos, secuencia y dependencia de las actividades, y para identificar las responsabilidades.

Este mapeo de la transferencia consiste de guías de buenas prácticas y plantillas comprensivas que integran las corrientes del trabajo de la transferencia del activo, del producto, de métodos analíticos, y de requisitos de empaque. Las actividades claves para cada uno de estas corrientes se alinean con las buenas prácticas de laboratorio o buenas prácticas de fabricación actuales que aseguran que la fabricación sea controlada y consistente y obtengamos un producto con alta calidad. Además, hay actividades específicas para dirigir el programa, la documentación, y requisitos de preparación del sitio. El mapa del proceso entonces se modifica para requisitos particulares a la dirección de la autoridad sanitaria, guías basadas en el expediente y estrategias de lanzamiento.

El mapeo ayuda a optimizar el trabajo de transferencia para que fluyan las actividades:

- Direccionando el potencial del equipo de manufactura y procesos en los escenarios diseñados del proceso inicial.
- Asegurándose de que solamente las actividades de transferencia necesarias sean ejecutadas para evitar interferir con los lanzamientos de nuevo producto.
- Conformidad con el manejo de las actividades regulatorias
- Asignación de actividades más eficientemente para soportar las actividades en curso de producción y transferencia
- Estableciendo e integrando planes (actividades claves, dependencias, entradas/salidas y liberaciones) entre sitio donador y sitio receptor.

En la ausencia de tal mapeo, las compañías realizan a menudo la transferencia de tecnologías después de terminado el trabajo de desarrollo.

El esfuerzo fructifica. Después de que la compañía ha implementado e integrado la metodología de la Transferencia de Tecnología a escalar, alcanza mejoras significativas en ciclos de tiempo, rendimientos de procesos, bajos costos de transferencia y de producción. Por otra parte, podría ser capaz de continuar con desarrollos críticos de transferencia de

tecnología. De esta manera, materiales (suministros clínicos y materiales de lanzamiento) están siempre a tiempo para los ensayos y los lanzamientos de nuevo producto.

CAPACIDAD DE ORGANIZACIÓN

Además para una buena estrategia y mapeo, la correcta organización de la transferencia ayudará a asegurar una implementación exitosa. Esto es particularmente importante pues las actividades de transferencia se amplían y llegan a ser más complejas. El manejo del número creciente de variables (localizaciones, prácticas operacionales, diversas prioridades, incentivos diversos, etc.) requiere robusto seguimiento y una estructura organizacional. La marca de tal organización incluye: funciones cruzadas de las personas para facilitar la toma de decisión, tener claros los roles y responsabilidades; un equipo eficaz para manejar y ejecutar la transferencia y el conocimiento de la transferencia.

Sin embargo, en las prisas para comenzar, las compañías no toman el tiempo para establecer las capacidades correctas o fronteras. Los síntomas de capacidades de organización inadecuadas incluyen la toma de decisión ineficaz, implicación limitada del líder del proyecto, des-alineamiento de las expectativas de la transferencia, las responsabilidades y roles no claros, no hay una correcta medición de los avances de transferencia, retrasos en transferencia, y pérdida de conocimiento entre sitio donador y receptor. En última instancia, estas fallas de organización cuestan diariamente y se reflejan en pérdida de ingresos debido a retrasos y re-procesos. [6]

Teóricamente para definir el equipo de manufactura se deben considerar algunos de los siguientes puntos:

1. Los equipos a ser usados en el proceso
2. Identificar equipo nuevo para compra
3. Identificar cualquier parámetro debido a las diferencias de equipos que requieren un trabajo adicional.
4. Proporcione detalles de los equipos para evitar ambigüedades.
5. Identificar requerimientos de equipos y procesos. [10]

REFERENCIAS REGULATORIAS

En este trabajo trataremos la adquisición de una empresa farmacéutica sobre otra. El trabajo que se realiza para fabricar un producto en un sitio diferente al que se venía fabricando, se le denomina de igual manera **Transferencia de Tecnología** y describiremos las actividades a realizar para fabricar un producto en la planta a la cual se transferirá.

Existen diferentes referencias que se manifiestan con respecto a la Transferencia de Procesos a nivel nacional e internacional.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su octava edición, prevé una sección llamada “Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario”. En su punto 6.2 llamado “Modificaciones a las condiciones de registro” trata todas las modificaciones por las que puede pasar un producto. [11]

La NOM 073 de la Secretaría de Salud. Esta norma al igual que la **FEUM** nos indica los estudios de estabilidad que se deben realizar para las modificaciones a las condiciones de registro pero con más detalle y las pruebas que se le deben realizar a cada una de las formas farmacéuticas. [12]

La FDA (Food and Drug Administration) a través del Center for Drug Evaluation and Research (CDER) brinda información sobre los procedimientos y actividades que interesen a la industria farmacéutica. [13]

El CDER es la base regulatoria para el trabajo a desarrollar y este centro es el que ha emitido mayor información al respecto de los cambios.

El ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering). Emitió una guía de “**Transferencia de Tecnología**” y la ha diseñado para presentar un proceso estandarizado y recomienda una base mínima de documentación como ayuda o propuesta para una Transferencia.

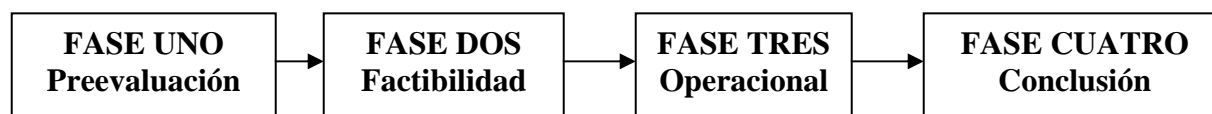
La guía se divide en tres segmentos principales: [2]

1. Métodos analíticos.
2. Ingredientes activos.
3. Formas farmacéuticas.

5. La ICH (International Conference on Harmonisation). Es un proyecto que reúne a las autoridades regulatorias de Europa, Japón y los Estados Unidos a los expertos de la industria farmacéutica en las tres regiones para discutir aspectos científicos y técnicos del registro de productos. [14]

ALCANCE Y FASE EXPERIMENTAL

Este trabajo ha sido desarrollado para transferir procesos de manufactura de un sitio a otro y lo dividiremos en fases para su desglose y mayor entendimiento.



FASE UNO.	PREEVALUACIÓN DECISIÓN PRELIMINAR
FASE DOS.	FACTIBILIDAD DECISIÓN DE FACTIBILIDAD
FASE TRES.	FASE OPERACIONAL
FASE CUATRO.	CONCLUSIÓN DE TRANSFERENCIA

FASE UNO PREEVALUACIÓN

Después de que se considera la posibilidad de transferir un producto o todos los productos, de un sitio de manufactura a otro y a pesar del origen de la propuesta (política industrial o cualquier otro), el paso siguiente consiste en una preevaluación de esta Transferencia. Este estudio se realiza para delimitar el proyecto y ofrecer una propuesta a un comité o dueño.

Para realizar la evaluación/valoración se debe recopilar la siguiente información:

1. Proceso básico (Diagrama de Flujo) detallando el equipo requerido y su principio de operación.
2. Aspectos y requerimientos críticos de la producción en cuanto a proceso, calidad y seguridad (generalmente la evalúa el sitio receptor).
3. Valorar la necesidad de cambios e información relevante.

De acuerdo con los resultados de esta fase de preevaluación, el comité oficialmente informará a ambos sitios, donador y receptor, la decisión de la transferencia y establecerá el tiempo para completarla.

DECISIÓN PRELIMINAR

Es la evaluación de resultados, para tener una decisión preliminar y un informe del proyecto de transferencia del sitio donador y del receptor.

Una vez que fue aprobada la Preevaluación y establecido el sitio al que se transferirán los procesos, se nombran los responsables de la Transferencia y se distribuyen las tareas y responsabilidades, cada uno de ellos deberá elaborar un plan detallado de las actividades necesarias para pasar la operación de una planta la otra.

Mientras que avanzan las reuniones para definir el destino de los productos en el nuevo sitio se genera un stock de productos de ambas plantas y así abrir espacio para la fabricación de los lotes piloto en el sitio receptor.

FASE DOS.

FACTIBILIDAD

Tan pronto como se haya tomado la decisión de la transferencia, se definen responsables del proyecto: Líder de proyecto (persona que concentra toda la información) y equipo de transferencia. Se deben desarrollar los siguientes puntos:

1. Preparar expediente de transferencia (sitio donador)
2. Definición del proyecto (equipo de transferencia, líder del proyecto)
3. Definir procesos y equipos a ser usados (receptor)
4. Definir la estrategia de validación (receptor)
5. Establecer las implicaciones regulatorias (receptor)
6. Valoración de aspectos de Seguridad Ecología e Higiene (receptor)
7. Consideraciones en el impacto económico (receptor)
8. Considerar aspectos de suministro (receptor)
9. Identificar recursos requeridos/disponibles (receptor)
10. Generar protocolo de transferencia (receptor)

Expediente de Transferencia (donador)

El sitio receptor (el Líder del proyecto de transferencia) formalmente solicita a la persona responsable de la transferencia del sitio donador, que le sea enviada la documentación necesaria para armar el expediente de transferencia, esta información será entregada de forma gradual conforme se requiera.

El expediente de transferencia es uno de los puntos claves para el éxito de la transferencia del producto. Es un paquete de información y de muestras que se prepararán por el sitio donador para permitir que el sitio receptor pueda fabricar, empacar, controlar y liberar el producto transferido de la manera más fácil y segura. Además de la parte técnica, el expediente de la transferencia también incluirá los elementos de calidad y regulatorios.

Desde un inicio se debe involucrar a todo el personal para la preparación del expediente de transferencia, una relación de lo que debe contener un expediente se presenta a continuación.

1 Regulatorio

- Listado de países a los que se distribuye el producto e histórico de no conformidades por parte de éstos.
- Actividades en progreso del expediente de manufactura y químico.
- Variaciones del proceso.

2 Manufactura/Empaque

- Diagrama de flujo
- Etapas críticas del proceso
- Copias actualizadas de ambos procedimientos
- Revisión anual de productos
- Dibujos de punzones (en el caso de comprimidos)
- Enlistado y descripción de controles en proceso
- Procedimientos de limpieza y validación de limpieza
- Proceso de validación, protocolo y reporte

3 Materias Primas

- Especificaciones
- Métodos Analíticos
- Condiciones de almacenaje
- Instrucciones de muestreo
- Validación analítica: protocolo y reporte
- Datos del estándar de referencia
- Lista de proveedores aprobados

4 Componentes de Empaque

- Especificaciones

- Proveedores
- Instrucciones de muestreo
- Dibujos de empaque

5 Producto Terminado

- Validación analítica: protocolo y reporte
- Muestras
- Certificados
- Especificaciones
- Pruebas incluyendo reactivos y estándares de referencia
- Estudios de estabilidad: protocolo y reporte
- Revisión anual de producto
- Lotes rechazados
- Quejas del producto

6 Seguridad

- Hojas de seguridad de los materiales
- Tratamiento de agua

DECISIÓN DE FACTIBILIDAD

Estudio de Factibilidad

Una vez que fue recibido el Expediente de Transferencia por el sitio receptor, el Líder del Proyecto hará una valoración inicial del expediente con ayuda del equipo de Transferencia y considerará la conclusión del estudio de la prefactibilidad.

Cada departamento del sitio receptor estudiará y emitirá propuestas para integrar la nueva actividad.

Evaluación regulatoria:

El Departamento de Asuntos Regulatorios del sitio donador evaluará el estatus de cumplimiento referente al expediente y de ser necesario propone acciones si existe variación con respecto a lo que se hace.

El Departamento de Asuntos Regulatorios del sitio receptor enumerará las variaciones entregadas por el sitio donador y que son planeadas en el nuevo sitio. Él también verificará a través de la licencia de fabricación que el sitio este autorizado para fabricar la forma farmacéutica que se transferirá.

La información de las variaciones será utilizada durante la reunión del equipo de transferencia para determinar la estrategia regulatoria, por ejemplo: que variaciones deben ser sometidas, cuando, quien preparará los expedientes con variación, quien someterá y a que autoridades.

Evaluación de la estabilidad del producto:

Los datos requeridos para permitir la liberación del producto al mercado (número de lotes, condiciones de almacenaje, criterios de aceptación, etc.) se deben definir en un protocolo la estabilidad, considerando características del producto, experiencia de estudios disponibles de estabilidad, cambios previstos y experiencia con las autoridades regulatorias.

Factibilidad técnica:

Los jefes de los respectivos departamentos evalúan la fabricación, el empaque y el control de calidad, la capacidad de los equipos y su disponibilidad. Ellos definen el equipo y los tamaños de lote de acuerdo a los volúmenes anuales y procesos actuales.

Evaluación de seguridad:

El sitio receptor evaluará el riesgo en: materiales, producto semiterminado, producto terminado, equipos y procesos. Si llegan a identificar riesgos deben de corregirse antes de que el producto sea transferido o durante la transferencia.

El líder del proyecto se encarga de completar el estudio de factibilidad con la validación del proceso.

En resumen, el estudio de Factibilidad es el **Protocolo de Transferencia (apéndice 1)**. Un protocolo puede ser usado como documento base en las juntas de transferencia.

Juntas del equipo de transferencia

El objetivo de estas juntas es evaluar el resultado del estudio de factibilidad y dar una decisión de si procede o no la transferencia o de los cambios que deberán realizarse. Validar o corregir los resultados y propuestas del estudio de factibilidad, definir la estrategia regulatoria y proponer un plan de acción incluyendo los tiempos, para todas las tareas a realizar hasta la conclusión de la transferencia.

Durante estas reuniones son revisadas todas las secciones del protocolo de transferencia.

También se puede definir durante la reunión posponer o cancelar la transferencia de algunos productos.

PARTICIPANTES:

Líder de transferencia (sitio receptor)

Líder (sitio donador)

Asuntos regulatorios del sitio donador y receptor

Desarrollo industrial

Calidad industrial y Aseguramiento de la calidad

Seguridad

FASE TRES.

FASE OPERACIONAL

Dentro de la fase operacional se definen los siguientes puntos:

1. Control de cambios
2. Preparar equipo (ordenar cambios de partes y herramientas, nuevos equipos, instalación, calificación y evaluación de Ecología Higiene y Seguridad).
3. Proveer materiales y empaque.
4. Preparar documentación, actualizar procedimientos y capacitar si se requiere.
5. Transferencia analítica y métodos de limpieza.
6. Manufactura de lotes de prueba cuando se requiera.
7. Preparar lotes para validación.
8. Fabricar lotes de validación.
9. Compilar documentación.
10. Inicio y seguimiento a estudios de estabilidad.
11. Preparar expediente para registro.
12. Sometimiento de registro (Asuntos regulatorios).

Control de Cambios

Se registra dentro del nuevo sitio un documento llamado hoja de control de cambios en la cual se describen todos los detalles de la transferencia de tecnología de productos y esta servirá para referenciar todos los cambios en el sitio.

Datos que puede contener una hoja de control de cambios:

1. Folio
2. Fecha
3. Generador (persona y departamento)
4. Tipo de cambio (menor, moderado o mayor)
 - Descripción de la situación actual
5. Descripción de la modificación.

6. Justificación
7. Impacto (descripción del impacto en cada una de las áreas de la planta)
8. Actividades a realizar con fechas compromiso y responsables.
9. Aprobación

Preparar equipo

En caso de que el sitio receptor no tenga las condiciones apropiadas para la fabricación, se solicita al dueño o corporativo el capital necesario para poder cumplir con las condiciones, es decir, para construir áreas nuevas, comprar equipos y materiales si se requiere.

Una vez aprobada la solicitud del capital se realizan los contratos y ordenes de compras a su debido tiempo con los proveedores.

Si se requieren nuevos equipos se solicitan y se deberá planear la instalación y calificación de la operación. Se puede realizar la validación con la calificación del equipo y servicios (luz, agua, vapor, aire) y correcto entrenamiento del personal.

Proveer materiales y empaques

Se debe garantizar la cantidad suficiente de materias primas en almacén para la fabricación de los lotes de prueba y pilotos o industriales.

Documentación necesaria

Además de los lotes de prueba, protocolos de validación y de estabilidad, los documentos siguientes son necesarios para comenzar la validación:

Procedimientos de fabricación y acondicionamiento

Procedimiento estándar de operación

Calificación de servicios y equipos

Transferencia analítica

El Sitio receptor está a cargo de preparar y seguir las **Actividades de transferencia analítica (Apéndice 2)**.

Esta fase se debe terminar tan pronto como se tome la decisión de transferir el producto, antes de la fabricación del primer lote de validación.

Proceso de transferencia del producto

Si el proyecto lo requiere, se correrán lotes de prueba. La decisión de realizar lotes de prueba depende de la naturaleza del producto, del proceso y del sitio receptor. También dependerá del nivel de confianza del proceso transferido, si es equivalente a los procesos validados existentes. El sitio donador revisará el protocolo de validación. Los lotes de prueba no pueden ser utilizadas para la comercialización.

En caso de formulaciones similares a ser transferidas y de acuerdo al nivel de conocimiento y reportes de validación del sitio donador, puede ser considerada una sola matriz.

Los dibujos de las especificaciones se pueden trabajar con anticipación para empacar los lotes de validación y ponerlas en el mercado tan pronto como se reciba la aprobación. Este riesgo económico será tomado caso por caso.

Posteriormente se fabrican los lotes piloto o industriales dependiendo de la estrategia que se haya elegido para la fabricación.

Preparación de expediente y sometimiento ante autoridades regulatorias

La preparación y el sometimiento de los expedientes serán elaborados según la estrategia regulatoria definida durante la reunión del equipo inter-disciplinario y se debe registrar en el correspondiente **Control de cambios (Apéndice 4)**.

FASE CUATRO. CONCLUSIÓN DE TRANSFERENCIA

Informe de transferencia

La documentación disponible y las conclusiones significativas se reúnen y son referenciadas al sitio receptor en un informe de transferencia. El líder de la transferencia y los responsables de calidad de ambos sitios aprueban el informe de la transferencia.

Después de las aclaraciones de puntos importantes y preguntas finales se cierra la transferencia (**Apéndice 7**).

Aprobación regulatoria

Después de la aprobación, se generan las “artes o dibujos” para la impresión del material basadas en los requerimientos de Asunto Regulatorios y se inicia la fabricación por el Sitio receptor. Si las “**Artes o Dibujos**” (**Apéndice 3**) fueron generadas con anterioridad, la impresión de los materiales de empaque deben estar conforme con la aprobación final.

Liberación de lotes.

Los lotes pueden ser lanzados al mercado solamente si cumplen con las especificaciones, si la validación es satisfactoria, si los resultados de estabilidad cumplieron los criterios predefinidos y ya se tiene la aprobación por las autoridades regulatorias.

V. OBJETIVO

Establecer los lineamientos que se requieren para hacer la transferencia de manufactura de formas farmacéuticas solidas planta a planta.

Definir los parámetros cuantitativos mínimos que se deben considerar para demostrar que la transferencia se lleva a cabo de manera satisfactoria.

Presentar en forma de SOP un sistema para realizar la transferencia de sistemas sólidos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Mostrar ejemplos en los cuales el usuario de este tipo de trabajo, pueda entender de manera clara la secuencia de una Transferencia de sistemas sólidos planta a planta.

Desglosar cada una de las fases de una Transferencia de Procesos.

VI. MATERIAL Y METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

En base a las referencias señaladas con anterioridad describiremos los pasos a seguir antes, durante y después de una Transferencia de Productos debida a una fusión de empresas farmacéuticas, se describirán todas las etapas por las que deberán pasar los productos y los requisitos que deben cumplir antes de ser fabricados en una planta diferente a la que se venía fabricando, describiremos la participación de cada una de las áreas de una empresa y su contribución para la transferencia, tomando como base un organigrama prototipo, que describiremos durante el trabajo.

Con base a lo descrito durante la introducción se presentarán a manera de ejemplos diferentes documentos y formatos que pueden ser usados para dar un seguimiento metódico a las diferentes fases de la Transferencia, pasando por las fases de: Preevaluación, Factibilidad, Operacional y Conclusión. Se señalará cuando se omita alguno de los pasos y los motivos por los que esto suceda.

FASE EXPERIMENTAL

Partiendo del hecho de que una empresa farmacéutica fue adquirida por otra, tenemos dos sitios de fabricación con diferente razón social, las cual tienen que unificarse para formar una sola, es decir tener una sola razón social. Uno de los primeros estudios que se realizan es muy general y toma en cuenta únicamente términos financieros o de rentabilidad, se realiza un estudio de ambas plantas y establece cual es la más apta para concentrar todos los productos o en su defecto tener a las dos operando al mismo tiempo (**Tabla 1**).

Se deben optimizar los recursos para hacer más eficiente y rentable la producción.

Un estudio rápido para definir que planta se queda operando puede realizarse con algunos de los siguientes puntos:

1. Capacidad de plantas
 - Unidades de fabricación anuales
 - Capacidad de equipos (pueden o no recibir más productos)
2. Instalaciones, posibilidades de expansión y ubicación

Tabla 1. ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS PLANTAS

	Planta A	Planta B
Producción anual	20,000,000 unidades	90,000,000 unidades
Posibilidad de incrementar la capacidad		
Granulación	No	No
Tabletas	No	Si
Cápsulas	Si	Si
Recubrimiento	No	Si
Empaque	No	Si
Ampolletas	No	Si
Capacidad de planta	95 %	70 %
Posibilidad e extensión	No	Si
Edad	40 años	10 años
Condiciones	Remodelación	Muy buenas

Con estos estudios se presenta una propuesta para su aprobación, las opciones comunes son:

1. Mantener los dos sitios trabajando, cada uno con sus productos.
2. Mantener los dos sitios trabajando, intercambiando productos.
3. Concentrar toda la fabricación en una de las plantas.

En el primer caso no se realizaría un trabajo de Transferencia de Procesos a diferencia del segundo y tercero, en este último caso se enfoca este trabajo.

Tomamos como sitio receptor a la planta “B” en base a su capacidad. Una vez aprobado el proyecto se toman las decisiones para realizar las acciones necesarias, es decir, pueden existir modificaciones a una planta para poder recibir los productos de otra, ampliando las instalaciones para colocar equipos que ayuden a recibir los productos.

Se inician los trámites para unificar ambas empresas y tener una razón social.

Tomaremos el ejemplo de un producto para darle seguimiento en todas las etapas y las decisiones que se podrían tomar sobre este producto. El caso de estudio serán las **tabletas de Metamizol sódico**.

VII. RESULTADOS.

FASE UNO PREEVALUACIÓN Y DECISIÓN PRELIMINAR

Definido el equipo de transferencia se deslindan responsabilidades para cada una de las áreas. Generalmente se nombra a una persona como responsable de la coordinación de todas las áreas y a menudo esta tarea le corresponde a la gerencia o jefatura del área técnica que es la que le da soporte a la planta en cuanto a problemas con los procesos productivos.

Equipo de transferencia y responsabilidades

Director de planta	(informar avances generales)
Planeación	(aprovisionamiento de materias primas y materiales)
Control de calidad	(transferencia analítica y tramites regulatorios)
Área técnica	(transferencia de procesos)
Producción	(estudios de capacidades planta y equipos)
Asuntos regulatorios	(tramites regulatorios)
Ingeniería	(instalación de equipos, áreas nuevas y mantenimiento)

En una de las primeras reuniones participan las áreas de: Producción, calidad y el área técnica, las cuales son las que tienen la información más importante para poder iniciar con los trabajos de Transferencia. En base a los diagramas de flujo (**Tabla 2**) se hace una base de datos (**Tabla 3**) de los productos que contiene información clave, tanto del sitio donador como del receptor.

Tabla 2. DIAGRAMA DE FLUJO DE METAMIZOL TABLETAS

DIAGRAMA METAMIZOL SÓDICO

Tamaño de lote: 500.000 Kg

ÁREA	EQUIPO	MATERIA PRIMA	OPERACIÓN	PARAMETROS CRÍTICOS
ÁREA DE GRANULACIÓN HÚMEDA	COLLETE	Metamizol Celulosa Microcristalina Polividona Croscarmelosa Sódica	I. MEZCLA DE POLVOS Mezclador Velocidad baja por 3 minutos	
	COLLETE	Agua Purificada Almidón de Maíz (1) Almidón de Maíz (2)	II. PREPARACIÓN DE PASTA Dispersión en olla de acero inoxidable Calentamiento en Marmita	Temperatura
	COLLETE	Pasta de Almidón	III. GRANULACIÓN Mezclador y Triturador velocidad 2	Tiempo y Amperaje
	SECADOR NIRO		IV. SECADO Temperatura de aire de entrada: 55 a 60 °C Temperatura de aire de salida: 33 a 37 °C Apertura de compuerta: 40 - 50 %	Humedad Rendimiento
	MOLINO OSCILANTE		V. TAMIZADO Malla 20 recibiendo en soneco	
ÁREA DE MEZCLADO	PATERSON KELLY	Ácido Silicico Estearato de Magnesio	VI. LUBRICACIÓN Adición de Lubricante por malla 20 y Mezcle 7 min a 10 rpm	
ÁREA DE TABLETEO III	TABLETEADORA FETTE-3100		VII. COMPRESIÓN 100,000 a 120,000 comp/hr (8 mm de diámetro)	Dureza Peso Desintegración Friabilidad Rendimiento Global
			VIII. EMPAQUE IMA C-90	

Tabla 3. INFORMACIÓN RELEVANTE DE LOS PRODUCTOS

SITIO DONADOR							
Forma Farmacéutica	Proceso	Equipo Manufactura	Tamaño Lote (kg)	Lotes Anual	Cantidad (kg)	Presentación	Equipo de Empaque
Tabletas Metamizol	Granulación	Collett Secador Niro Mezclador PK900 Fette P-3100	500	2	1,000	10 tabletas (1 blister)	Blisteadora IMA Estuchadora Encartonadora

SITIO RECEPTOR			
Forma Farmacéutica	Proceso	Equipo Manufactura	Equipo de Empaque
Tabletas	Granulación	Diosna P-250 Diosna P-800 Aeromatic TK Fielder Secador Glatt Mezclador Soneco Fette P-3100	Blisteadora IMA Estuchadora Encartonadora

Con base en lo expuesto en la **tabla 3** se discuten las condiciones en las que se transfieren los productos. Esto nos lleva a proponer de manera sencilla un plan general de transferencia de procesos (**Tabla 4**). Es decir, se establecen los requerimientos y los posibles equipos que podrían recibir al producto; el plan contempla fechas tentativas con actividades programadas para cada uno de los productos. En el caso específico del Metamizol sódico el plan queda establecido de la siguiente manera:

Tabla 4. PLAN GENERAL DE TRANSFERENCIA METAMIZOL TABLETAS.

SÓLIDOS						
Manufactura					Empaque	Producto
Donador	Collete	Niro	Paterson Kelly	Fette P-3100	Ima- C62	Metamizol
Receptor	Diosna	Glatt	Soneco	Fette P-3100	Ima- C62	Sódico

Año 1		Año 2											Año 3			Comentarios	
N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	Requiere Lotes Piloto
	1	2	2, 3	2, 3	2, 3	4	4	4	5	5	5	5				6	

1.- Lotes piloto
2.- Estabilidad de lotes piloto
3.- Transferencia analítica
4.- Documentos para registro
5.- Aprobación de la autoridad regulatoria
6.- Disponibilidad del primer lote industrial

El proceso al que se cambiará durante la lubricación es automatizado, es decir la alimentación hacia la compresión no es manual. [15]

También se valoran las necesidades de los cambios e información relevante, es decir se definen los requerimiento críticos de calidad (por ejemplo los requerimientos regulatorios debido a las cambios), producción (capacidades de equipos para establecer un nuevo tamaño

de lote si así aplica debidos a las dimensiones de estos) y seguridad (las medidas de seguridad que se requieren para fabricar el producto en el nuevo sitio.)

Tomando como base la Transferencia de un Producto sólido (Metamizol tabletas), como informe de esta fase podemos decir lo siguiente para nuestro ejemplo:

- a) *Es una Transferencia de Proceso de Sitio a Sitio (Nivel 2) (Apéndice 6)*
- b) Sin cambios en los componentes de la fórmula
- c) Sin cambio en el tamaño de lote
- d) *Con cambio en la fabricación y en proceso dentro de los rangos de validación (Nivel 1)*
- e) Sin cambio en sistema contenedor-cierre

Por lo tanto según los requerimientos legales se debe presentar:

- a) Marbetes, e información del tipo de modificación (comparación de equipos y procesos) *(Apéndice 8)*
- b) Incluir en la revisión anual de producto la evidencia de que el nuevo sitio cumple con las BPF vigentes.
- c) Un lote piloto en estabilidad a largo plazo. Protocolo de estabilidad a largo plazo del primer lote industrial. [11]

Una vez que se presentó el informe, se aprueba y se distribuyen las tareas, con el plan trazado en la **tabla 4** pasando así a la fase 2.

FASE DOS. FACTIBILIDAD

Durante una Transferencia con la unificación de dos plantas farmacéuticas las Gerencias también se unifican quedando una por área. Debido a esto no se prepara un **EXPEDIENTE DE TRANSFERENCIA O DE PRODUCTO**, ya que estos existen en cada sitio. Lo que se hace es que las carpetas de los productos son trasladadas de un sitio a otro en su totalidad, el expediente o carpeta debe contener lo señalado en las páginas 16 - 18.

Por otro lado se genera un plan donde se desglosan las actividades a tratar dentro de las reuniones para llevar el control de la Transferencia, estableciendo fechas y responsables. Puede ser utilizado algún programa para dar seguimiento a las actividades como por ejemplo: Project manager, excel u otro, el plan incluye las actividades necesarias con un desglose detallado de estas (**Tabla 5**).

FASE TRES. FASE OPERACIONAL

Tabla 5. PLAN DE TRANSFERENCIA. Producto: Metamizol sódico

Actividad	Responsable de actividad	Duración en días
TAREAS INDEPENDIENTES		
1. Someter a la autoridad regulatoria el cambio de razón social	Asuntos regulatorios	5
2. Control de cambios	Calidad	5
3. Preparar equipo (ordenar cambios de partes y herramientas, nuevos equipos, instalación, calificación y evaluación de seguridad).	Ingeniería de planta y Producción	20
4. Proveer materiales y empaque.	Planeación Compras	60
5. Preparar documentación, actualizar procedimientos y capacitar si se requiere.	Desarrollo farmacéutico	15
6. Transferencia analítica y métodos de limpieza.	Calidad	30
7. Manufactura de lotes de prueba cuando se requiera.	Desarrollo farmacéutico	5
8. Preparar lotes piloto.		
Revisión de documentación de donador	Desarrollo farmacéutico	5
Evaluación de propuesta de fabricación	Desarrollo farmacéutico	5
Protocolo de Transferencia	Desarrollo farmacéutico	10
Revisión/autorización Protocolo Transferencia	Calidad	5

Actividad	Responsable de actividad	Duración en días
Elaboración y alta de fórmulas y rutas sistema	Desarrollo farmacéutico	3
Tiempo total		28

TAREAS INTERCAMBIABLES		
9. Fabricar lotes de piloto.		
Procedimientos de fabricación y acondicionamiento	Desarrollo farmacéutico	4
Protocolo de validación de proceso	Validación de procesos	8
Protocolo de estabilidad	Calidad	4
Validación de método analítico	Calidad	4
Técnica de control de producto terminado	Calidad	4
Fabricación de 1er lote piloto	Producción	1
Muestreo pruebas reológicas	Desarrollo farmacéutico	1
Análisis de valoración y uniformidad de contenido por inicio de tableteo (evaluación para continuar tableteo)	Calidad	2
Evaluación de resultados fisicoquímicos	Desarrollo farmacéutico	1
Análisis completo del lote	Calidad	2
Fabricación de 2do lote piloto	Producción	1
Muestreo pruebas reológicas	Desarrollo farmacéutico	1
Análisis completo del lote	Calidad	2
Fabricación de 3er. lote piloto	Producción	1
Muestreo pruebas reológicas	Desarrollo farmacéutico	1
Análisis completo del lote	Calidad	2
Acondicionamiento de lotes piloto	Producción	2
Seguimiento de los 3 lotes piloto (reporte)	Desarrollo farmacéutico	2
Seguimiento a procesos (validación)	Validación de procesos	8
Toma de muestras para análisis (validación)	Calidad	8
Toma de datos (validación)	Validación de procesos	8

Actividad	Responsable de actividad	Duración en días
Análisis de muestras (validación)	Calidad	8
Reporte de validación (validación)	Validación de procesos	8
Tiempo total		19

10. Compilar documentación.	Calidad	10
------------------------------------	---------	-----------

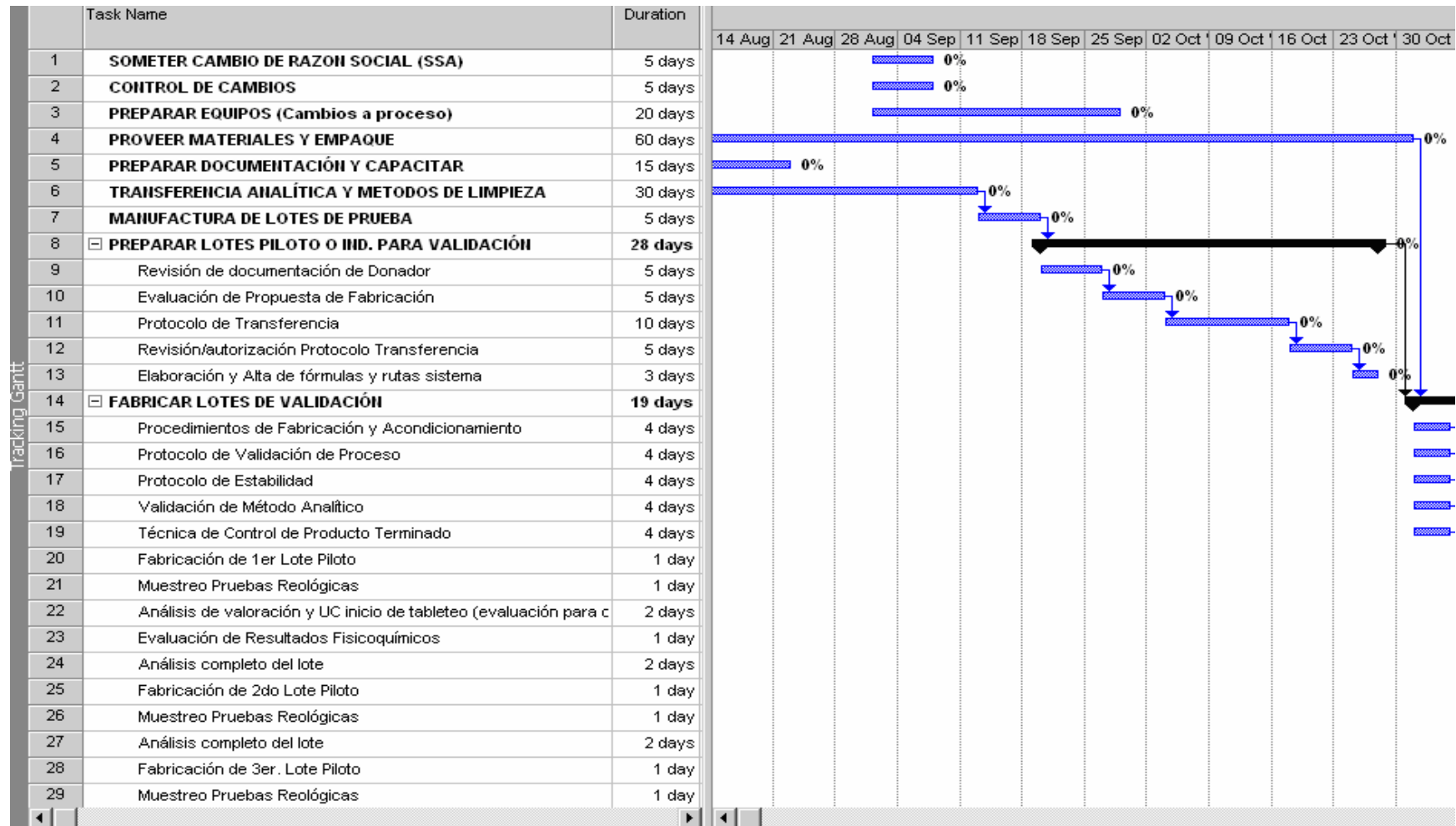
11. Inicio y seguimiento a estudios de estabilidad.	Calidad	
Montaje de muestras para estabilidad	Desarrollo farmacéutico	1
Estudio de estabilidad acelerada	Calidad	90
Análisis de muestras	Calidad	5
Informe de estabilidad acelerada	Calidad	5
Tiempo total		101

12. Preparar expediente para registro.	Calidad	
Actualización de procedimientos de fabricación	Desarrollo farmacéutico	5
Actualización de técnica de producto terminado	Calidad	5
Cambio de códigos en sistema	Calidad	5
Otras	Varios	5
Nuevos marbetes	Ingeniería de empaque	5
Informe de estabilidad	Calidad	5
Tiempo total		5

13. Sometimiento o Notificación a Autoridad Sanitaria	Calidad	
Conformación de dossier técnico de registro	Calidad	5
Resumen de fabricación, Fórmula cualicuantitativa	Desarrollo farmacéutico	5
Copias de técnicas y ordenes	Desarrollo farmacéutico	5
Sometimiento a SSA para actualización del registro sanitario	Calidad	10
Autorización	Calidad	66
Tiempo total		76

En base a la tabla 5, puede ser desglosado un esquema en el cual se muestren todas las tareas debidamente agrupadas, en el cual nos indique su porcentaje de avance y que tareas dependen de otra para ser ejecutadas, es decir la inter-relación que deben tener todos los departamentos para que los demás puedan hacer sus funciones.

Tabla 6. DIAGRAMA DE GANTT



Someter el cambio de razón social

Se solicita a la autoridad regulatoria la modificación a la razón social de la empresa.

Control de cambios

En el sitio receptor se inicia el proceso mediante la emisión de una **Hoja de control de cambio (Apéndice 4)**, por lo general es emitido por el área de calidad. Este documento nos indica de una manera general todas las actividades que se realizarán durante el proceso de transferencia, este es el documento que sirve de soporte para todos los documentos emitidos a partir de esa fecha y que estén relacionados con la transferencia de procesos.

Preparar equipos y áreas

En nuestro ejemplo hay cambio de equipos durante el proceso de fabricación, es decir, se fabricará con los equipos que se tienen en el sitio receptor, por lo tanto no hay cambio de equipos, no hay instalaciones nuevas, y los equipos del sitio receptor se encuentran debidamente calificados.

Proveer materiales y empaque

En base a las fechas de fabricación se debe informar al área de planeación para adquirir materias primas y materiales, específicamente para la fabricación de los lotes piloto y de prueba si así se considera en el plan, para que no se descompense la fabricación normal.

Después de la requisición de los materiales al área de planeación es informada por parte del área de compras del tiempo que tardarán en llegar a la planta las materias primas y los materiales.

Preparar documentación, actualizar o emitir procedimientos y capacitar si se requiere

Emitir los procedimientos de fabricación y acondicionamiento para los lotes piloto con todas las instrucciones precisas, debidamente autorizados.

Programar una capacitación para los operadores con respecto al proceso y al personal de calidad para la toma de muestras.

Los procedimientos de las áreas y equipos deberán estar actualizados.

Transferencia analítica y métodos de limpieza

Se actualizan las técnicas analíticas de producto terminado y de materias primas por cambio de formato, ya que las existentes no presentan modificaciones.

Para verificar el cumplimiento se siguió el procedimiento del **Apéndice 2**.

Manufactura de lotes de prueba si se requieren

No se programan lotes de prueba, ya que nos vamos directamente a los lotes piloto, se toma el riesgo ya que el proceso se considera poco complejo y dos lotes piloto se consideran de prueba.

Preparar lotes piloto

Según los requerimientos de la Autoridad regulatoria se requiere un lote piloto en estabilidad a largo plazo, sin embargo se considera correr tres lotes, para un mejor conocimiento del producto y que los operadores se familiaricen con este.

En base a la revisión de la documentación del sitio donador y la evaluación de la propuesta de fabricación se desarrolla **un Protocolo de Transferencia de Proceso (Apéndice 5)** el cual contiene toda la información necesaria para desarrollar el cambio. Antes de iniciar con el proceso de fabricación, el protocolo debe ser autorizado.

Algunas tareas que se realizan antes de la fabricación y con el protocolo aprobado son:

Dar de alta fórmula y ruta en sistema para poder emitir las ordenes de producción, estas fórmulas por lo general contienen: El nombre del producto, el tamaño de lote, el rendimiento esperado, la merma esperada, la descripción de las materias primas y las cantidades que se

utilizan para la fabricación por lote y las rutas contienen: una descripción breve de la operación y la fase, las horas maquina y las horas hombre a consumir durante el proceso para tener un costeo de los procesos (**Ver Tablas 7 y 8**).

Tabla 7. ALTA O MODIFICACIÓN DE FÓRMULAS

ALTA O MODIFICACIÓN DE FORMULAS						
NUMERO DE FOLIO:						
AREA SOLICITANTE: DESARROLLO FARMACEUTICO						
CODIGO DEL PRODUCTO:						
DESCRIPCIÓN DE PRODUCTO: METAMIZOL ESTUCHE CON 10 TABLETAS						
TAMAÑO DE LOTE TEÓRICO: 71,428 Tabletas (50 Kg) 7,142 Pz						
RENDIMIENTO 95 %						
Código material	Descripción	Fórmula unitaria mg/tableta	Cantidad por lote	Unidad	Cantidad nueva	Unidad
	Metamizol sódico	500.000	35.714	Kg		
	Almidón de maíz	75.000	5.357	Kg		
	Celulosa microcristalina PH 101	89.000	6.357	Kg		
	Croscarmelosa sódica	15.000	1.071	Kg		
	Silicio coloidal dióxido	1.000	0.071	Kg		
	Estearato de magnesio	5.000	0.357	Kg		
	Polividona K25	15.000	1.071	Kg		
MATERIALES DE EMPAQUE						
	PVC		150.000	Kg		
	Aluminio		40.000	Kg		
	Estuche		71,500	Pz		
MOTIVO DE CAMBIO Y/O ALTA: Transferencia de Proceso planta a planta (En base a HCC)						
Elaboró:		Revisó:		Aprobó:		Reviso/capturo:
Fecha:		Fecha:		Fecha:		Fecha:

Tabla 8. ALTA O MODIFICACIÓN DE RUTA DE PROCESO

ALTA O MODIFICACIÓN DE RUTAS					
NUMERO DE FOLIO:					
AREA SOLICITANTE: DESARROLLO FARMACEUTICO					
CODIGO DEL PRODUCTO:					
DESCRIPCIÓN DE PRODUCTO: METAMIZOL ESTUCHE CON 10 TABLETAS					
TAMAÑO DE LOTE TEÓRICO: 71,428 Tabletas (50 Kg) 7,142 Pz					
RENDIMIENTO 95 %					
Recurso	Fase de la operación	Horas Maquina	Horas Hombre	Horas Calidad	Otros
	Pesadas		6		1
	Granulación húmeda	2	4		1
	Secado	2	2		1
	Mezclado	1	1		1
	Tableteo	8	8		1
	Control en proceso			0.5	
	Control fisicoquímico			8	
	Acondicionamiento	30	60		
	Control en proceso			1	
	Liberación de producto			1	
MOTIVO DE CAMBIO Y/O ALTA: Transferencia de Proceso planta a planta (En base a HCC)					
Elaboró:	Revisó:	Aprobó:	Reviso/capturo:		
Fecha:	Fecha:	Fecha:	Fecha:		

Fabricar lotes piloto

Se fabricaron los 3 lotes piloto y se emite un reporte o **Informe de Transferencia** por parte de del departamento de desarrollo farmacéutico en el cual se presenta información concerniente al seguimiento de los lotes (**ver Apéndice 7**).

Compile documentación

Se entrega a calidad los paquetes para estabilidad junto con la siguiente documentación:

1. Copia de órdenes de fabricación
2. Solicitud de estudios de estabilidad con las condiciones por lote
3. Copia de las especificaciones de materiales de empaque primario y secundario

Inicio y seguimiento a estudios de estabilidad

Se registra el inicio de la estabilidad en el momento en el que se introducen las muestras a las cámaras climáticas y se les da seguimiento a los resultados analíticos emitidos por el departamento de calidad a los periodos establecidos en la solicitud.

Una vez concluida la estabilidad, calidad emite su reporte de estabilidad,

Sometimiento a Secretaría de Salud para actualización de registro a través de Comisión Federal para la Prevención contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)

Marbetes e información del tipo de modificación (comparación de equipos y procesos).

Incluir en la revisión anual de producto la evidencia de que el nuevo sitio cumple con las BPF vigentes.

Un lote piloto en estabilidad a largo plazo. Protocolo de estabilidad a largo plazo del primer lote industrial. ***(Pág. 30 a la 34 FEUM)***.

VIII. DISCUSIÓN

Dentro de la transferencia de proceso del producto Metamizol sódico tabletas el trabajo fundamental fue adecuar los procesos a los equipos a transferir y haber considerado todos los datos con que se disponía por parte del sitio donador y receptor para lograr que el producto no presente problemas de fabricación y analíticos, tratando de no arrastrar los vicios que tuviera el producto durante su fabricación y análisis, de igual manera es el momento para corregir problemas que pueda tener el producto y así tener la mínima afectación al registro considerando el menor nivel de cambio.

Una transferencia de procesos exitosa considera tres factores como son: Materia prima, Equipos e Instalaciones y que los procesos procedan validados del sitio donador, además de que se cumplan todas las actividades planeadas en los tiempos establecidos, lo que lleva principalmente a tener producto para la venta en todo momento, que cumpla con las características terapéuticas para las que fue diseñado.

Según el nivel de cambio para el producto en cuestión la autoridad regulatoria solo pide un lote piloto en estabilidad a largo plazo, pero se fabrican tres lotes debido a que los beneficios son grandes, por un lado se gana una mayor experiencia durante la fabricación para el personal operativo y técnico y por otro lado los lotes pueden ser validados.

Una transferencia de procesos de sitio a sitio por lo general debe concluirse en los tiempos planeados, ya que un producto que tiene presencia en el mercado no puede dejar de fabricarse, por lo que siempre se deben buscar los mecanismos para lograr la transferencia en tiempo y no caer en faltante de producto en el mercado.

Un estudio de capacidad de planta se basa en cuantificar el número de áreas, los equipos con los que cuenta cada área y los productos que se fabrican en estas áreas y equipos, para definir si aun hay la posibilidad de fabricar más productos en estas áreas, vemos que para la planta “A” se calculo que la planta trabaja al 95 % de su capacidad y la planta “B” trabaja a un 70 % de su capacidad, lo que la hace a esta última ideal para fabricar más productos, además de que tiene posibilidades de extensión, es una planta joven y esta en buenas condiciones.

La preevaluación nos llevo a presentar el plan general de transferencia, con tiempos establecidos desde la fabricación de los lotes piloto hasta la disponibilidad del primer lote industrial, previamente se trabajo con los equipos del sitio receptor para seleccionar cuales son los más adecuados para recibir el producto en base a las características de estos, además queda establecido que es una transferencia de proceso de sitio a sitio (Nivel 2), con cambios en la fabricación y en proceso dentro de los rangos de validación (Nivel 1), por lo tanto se tomo el nivel más alto para las actividades que se realizaron.

Dentro del desarrollo del plan de transferencia las tareas se cumplieron en tiempo y forma.

Dentro del proceso de fabricación en la *mezcla seca* el Diosna P-250 tiene una ocupación del 45 % aproximadamente con respecto a su volumen. El tipo de mezclado es por *convección*, es decir, las partículas son reorientadas unas respecto de otras como resultado de un movimiento mecánico, el mezclado es por 3 minutos a velocidad 1 girando a 88 revoluciones por minuto aproximadamente este es el mismo tiempo que se utilizaba durante el proceso industrial.

La pasta de almidón actúa como aglutinante para poder formar los gránulos que al final darán al producto propiedades, como son compresibilidad, uniformidad de contenido.

La *granulación* en los tres lotes se llevo acabo en el mismo tiempo a una velocidad alta de mezclador 176 revoluciones por minuto y velocidad baja de triturador 1,440 revoluciones por minuto y obtuvimos una consistencia de granulado húmedo cercano a una masa, por lo que se pasa por malla 4 (4.75 milímetros de diámetro) para que el granulado presente un buen tamaño para su secado en equipo glatt.

La calibración del granulado por malla 12 (1.7 mm) después del secado fue obtener el granulo para compresión, este tamaño es optimo para comprimidos de 700 mg ya que se obtiene una buena distribución de los gránulos y una baja variación de peso, los gránulos obtenidos en esta etapa presentan una buena consistencia o durezas y no tienden a deshacerse.

Antes de la compresión se lubrico con estearato de magnesio y se adiciono un deslizante para que el producto fluya libremente en la tolva de la tableteadota, con 0.950 kilogramos de

producto se logra ajustar la tableteado Fette 3100 para el primer lote, el segundo y tercero consumen 0.050 kilogramos de ajuste, ya que son continuos.

Los rendimientos del granulado seco con lubricante fueron de 98.6 % para el lote 1, de 98.5 %, para el lote 2 y de 98.1 % para el lote 3

Los rendimientos de la etapa de compresión fueron de 97.16 % para el lote 1, de 98.68 %, para el lote 2 y de 98.67 % para el lote 3

Los rendimientos globales fueron de 95.80 % para el lote 1, de 97.20 %, para el lote 2 y de 96.80 % para el lote 3

Al ser poca cantidad de producto se pierde más, quedándose retenida en los contenedores, granulador, malla y secador.

Con respecto al tamaño de partícula tenemos que 100 % del producto es menor de 1.7 mm ya que se paso por malla 12 después del secado y al realizar el análisis de tamaño de partícula nos dice que el 100 % del producto es menor de 1.18 mm (malla 16), debido a que el equipo para calibrar el granulado seco es un molino oscilante el cual tiene un rotor que tiene un rose con la malla y por fricción tritura los gránulos.

La tendencia es que el 50 % de los gránulos es menor de 0.7 mm

El otro 50 % esta entre 0.7 mm y 1.18 mm

Los resultados analíticos obtenidos se encuentran cerca de la media especificada para el producto, debido a la alta concentración de activo en el núcleo no se presentan problemas de contenido de activo fuera de especificaciones.

Podemos decir que el éxito de la transferencia fue una buena comunicación y la definición puntual de las actividades a realizar en base a los cronogramas establecidos.

Una transferencia de procesos farmacéuticos involucra la interacción entre todos los departamentos de un sitio receptor, ya que todos los departamentos se ven involucrados unos en menor y otros en mayor proporción y el éxito de esta depende del trabajo coordinado entre todas las áreas y de que se cumplan todas las actividades planeadas en los tiempos establecidos, lo que lleva principalmente a tener producto para la venta en todo momento.

IX. CONCLUSIONES

1. El estudio comparativo de la capacidad de ambas plantas (Tabla 1) muestra que la planta “B” esta en mejores condiciones que la planta A para recibir el producto.
2. Se establecieron los parámetros de transferencia para sistemas sólidos.
3. Se demostró que el cambio en los tamaños de lote y los equipos pueden ser intercambiados tomando en consideración las características del donador y del receptor (ver tabla 3 y 18)
4. Se demostró que el producto transferido tiene una uniformidad de masa conforme a los estándares establecidos para estos productos.
5. En base a la conclusión anterior se puede inferir que los resultados de uniformidad de contenido para otros sistemas similares se puede obtener siguiendo los lineamientos de transferencia aquí establecidos.
6. Tomando como patrón la transferencia de Metamizol tabletas es factible interpolar los parámetros a otros sistemas sólidos, considerando lo que aquí se recomienda desde el punto de vista de materiales, equipos y procesos.
7. Para tener la certeza de una buena transferencia es necesario de acuerdo a lo aquí estudiado hacerlo con tres lotes.
8. El tamaño de lote de transferencia debe ser en función de la capacidad y geometría de los equipos receptores disponibles.
9. Como etapa final de la transferencia hemos demostrado que la documentación final debe estar congruente con las BPM principalmente para nuestro caso a través de un

10. Con los tres lotes piloto de Metamizol sódico tabletas fabricados bajo las condiciones de operación de la planta receptora y la prueba de estabilidad acelerada se demostró la solvencia de la Transferencia del Proceso, siguiendo las normas vigentes.
11. Es necesario demostrar la solvencia de la transferencia a través de ensayos de estabilidad que pueden ser interpolados a otros sistemas de transferencia como es nuestro caso.
12. Se recomienda realizar la validación del proceso de manufactura en los primeros tres lotes industriales para garantizar la robustez del proceso.

X. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jeff Odum, "Technology Transfer As a Strategic Tool: Bridging the Valley of Death" The Official Magazine of ISPE September/October 2007, Vol 27 No. 5 p. 4-6
- 2.- Technology Transfer (ISPE) Good Practice Guide 2003. p. 9-10, 14, 53-80
- 3.- Russ Somma, Phd "Using Technology Transfer to Maximize Business Efficiency" The Official Magazine of ISPE September/October 2007, Vol 27 No. 5 p. 5
- 4.- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de de medicamentos. De mayo de 1996.
- 5.- Adnan Sabir, "Technology Transfer Process" A Seamless Approach. Corona California May, 12 2005. p. 2-24
- 6.- - Scott J, Mahoney, Anser F. Qureshi "Technology Transfer: How to make it a competitive advantage". Biopharm International Nov 1, 2006. p. 1-3
- 7.- - Jay Cantwell "Validation Protocols" The Official Journal of ISPE July/Agost 1999, Vol. 19 No. 4 p. 1
- 8.- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Edited by James Swarbrick y James C. Boylan. p. 2759
- 9.- John Dinka "Technology Transfer Planning" ISPE Washington Conferences 5-8 June 2006. p. 1-8
- 10.- Mary P. Stickelmeyer "Process Technology Transfer" Optimizing the Development Manufacturing Interface. ISPE Washington Conferences 5-8 June 2006. p. 1-21

- 11.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8va. Edición. p. 29-34.
- 12.- Norma Oficial Mexicana 073-SSA1-2005 Estabilidad de Medicamentos (Modificación a la NOM 073-SSA1-1993 Estabilidad de medicamentos publicada el 3 de agosto de 1996).
- 13.- FDA, January 1999, Center for Drug Evaluation and Research, SUPAC IR/MR: Immediate Release and Modified Release solid oral dosage forms. Manufacturing Equipment Addendum. CMC 9; revision 1.
- 14.- ICH, Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development, Q8, Current Step 4 Version, November 2005. p. 1-11
- 15.- Willy J. Lhoest, Phd “Twenty Years of Experience in Powder Transfer Technology: Docking Stations, Vital components in bin technology and modern plant automation” The Official Journal of ISPE March/April 2002, Vol. 22 No. 2. p. 3 - 8
- 16.- United States Pharmacopeia (USP), 28 – NF 23 General Chapter <1010> “Analytical Data – Interpretation and Treatment”, 2005
- 17.- R. Kringle, R. Khan-Malek, F. Snikeris, P. Munden, C. Agut, M. Bauer: A unified approach for design and analysis of transfer studies for analytical methods. Drug Information J. 35 (2001), p. 1271-1288
- 18.- J. Ermer, J.H.McB. Miller (Eds.) Method Validation in Pharmaceutical Analysis. Wiley Vch, Weinheim 2005.
- 19.- FDA, 1997, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, August 1997. p. 8
- 20.- Tom Romer “Containment of Potent Compounds at Bristol-Myers Squibb an Overview” ISPE New England. Chapter Sept. 10, 2003. p. 1-32

21.- Ficha de datos de seguridad de sanofi-aventis para Metamizol Sódico del 03-09-2005

22.- Jeff R. Dudley “Successful Technology Transfer requires more than technical know-how”
Biopharm International Oct 1, 2006. p. 58-60

23.- David G. Sixsmith “Third-Party Technology Transfer”. Pharmaceutical Thechnology
2001. p 1-5

24.- Technology Transfer (An International Good Practice Guide for Pharmaceutical and
Allied Industries. Marck Gibson (Ed). p. 99, 114, 16-130

APÉNDICE 1

CONTENIDO DE PROTOCOLO DE TRANSFERENCIA DE PRODUCTO

Un **Protocolo de Transferencia** puede constar de las siguientes secciones:

1. Formulación/ Manufactura del Producto. Se describe toda la información como:

- Descripción del producto.
- Fórmula del producto.
- Las más importantes características técnicas y farmacológicas del principio activo y sus excipientes.
- El proceso de manufactura (deberá ser descrito mediante un diagrama de flujo).
- Aspectos de Seguridad.
- Equipo requerido (detalle de capacidades)

2. Acondicionamiento del Producto/ Materiales/ Equipo. Se debe solicitar con anticipación los materiales de acondicionamiento (empaques primario y secundario), en caso de que no se tenga de línea en la planta y el equipo requerido. El desarrollo del diseño de estos debe ocurrir como parte de la transferencia del proceso. Tan pronto como sea posible los proveedores de los materiales de acondicionamiento deben ser contactados, y las características de los materiales deben ser especificadas.

3. Estudios Analíticos. Se realizará una descripción general de las técnicas analíticas que serán requeridas para el análisis del producto, el principio activo y los excipientes, así como las necesidades específicas para llevar a cabo los estudios. Las cartas técnicas de los controles en proceso durante la fabricación, el plan de los métodos de validación durante la transferencia y el resumen del desarrollo de la validación de limpieza (los dos últimos sujetos a fechas de los departamentos involucrados en estas actividades).

- 4. Estudios de estabilidad.** Acorde al tiempo y con los primeros lotes se debe planear la realización del estudio de estabilidad contemplando: El tiempo, la manufactura, las pruebas y el reporte parcial o total del estudio. Para su sometimiento a este estudio se debe tomar en cuenta la Farmacopea Nacional, así como las de referencias internacionales más conocidas.

- 5. Plan del proyecto.** Diagrama de Key Milestones, basado en la naturaleza del desarrollo de productos, se deberá plasmar el proyecto global mediante milestones, el tiempo estipulado para la transferencia, el cual puede cambiar. Preferentemente el plan puede ser hecho usando el Microsoft Project, sin entrar en muchos detalles.

- 6. Calificación y validación de áreas y equipos.** Comprende la calificación de equipos, áreas, personal operativo, valoración de materias primas, validación de limpieza.

- 7. Expedientes manufactura y controles del proceso.** Se requiere la elaboración de procedimientos de fabricación y acondicionamiento que contengan las frecuencias de los controles en proceso con los parámetros a controlar, los muestreos de rutina y los muestreos especiales.

- 8. Así mismo el protocolo de transferencia el cual debe ir combinado con el reporte final de transferencia, deberá incluir, pero no esta limitado a:**
 - Número de control del documento para referencia del mismo.
 - Página de aprobación del protocolo.
 - Plan de transferencia, si no existe otro documento con esta información.
 - Responsabilidades del personal involucrado.
 - Tiempo de transferencia, si no existe otro documento con esta información.
 - Referencia de los métodos a ser transferidos, los cuales se deberán tener en el formato local.
 - Detalles para asegurar una homogeneidad en el proceso.
 - Condiciones de almacenamiento del principio activo, excipientes y producto terminado.

- Diseño del estudio.
- Preformatos de tablas para reportar datos y / o resultados.
- Referencia del número de los procedimientos de manufactura y acondicionamiento.
- Firmas del personal involucrado.
- Desviaciones del protocolo.
- Pasos a seguir en la investigación por desviaciones.
- Todos los resultados de datos requeridos por el protocolo.
- Comparación de los criterios de aceptación incluidos en el protocolo.
- Conclusiones.

Adicionalmente, puede existir más o menos información, debido a las necesidades del proyecto.

APÉNDICE 2

Tabla 9. ACTIVIDADES DE TRANSFERENCIA ANALÍTICA

ACTIVIDAD		RESPONSABLE
1.-	Expediente de transferencia	Sitio donador
2.-	Factibilidad*	Equipo de transferencia analítica
3.-	Estrategia de transferencia	Equipo de transferencia analítica
4.-	Entrenamiento y aplicación de pruebas preliminares**	Sitio donador y sitio receptor
5.-	Protocolo de transferencia	Equipo de transferencia analítica
6.-	Investigación experimental	Sitio donador y sitio receptor
7.-	Cumplimiento con criterios de aceptación	Equipo de transferencia analítica
8.-	Reporte de transferencia	Equipo de transferencia analítica

* Si no es factible se toman las medidas correctivas y se realizan los cambios en los métodos y si es factible se pasa a la estrategia de transferencia.

** Si se tienen que realizar cambios en los métodos se aplican y se hace la investigación aplicando las medidas correctivas y si no tiene cambios, se pasa a elaborar el protocolo.

1. Expediente de transferencia

Es un paquete de información preparado por el sitio donador y solicitado por el sitio receptor para revisarlo y familiarizarse con el procedimiento analítico a ser transferido, por lo tanto es muy importante que el sitio receptor lo reciba en los tiempos previstos para esta actividad, debe contener información como:

- Descripción del procedimiento analítico con límites de aceptación.
- Reporte de validación analítica e información de seguridad.
- Y todos los documentos que estén disponible respecto al producto.

Muy importante la robustez del procedimiento que es parte de la validación, si esta no existe se deberá preparar un informe analítico con los parámetros críticos según su experiencia.

2. Factibilidad

En base al expediente de transferencia, se evalúan por el equipo de transferencia los posibles problemas que se pueden presentar durante el proceso y puede incluir lo siguiente:

- Identificación de problemas en métodos.
- Robustez de los procedimientos analíticos por ejemplo simplificación de preparación de soluciones, reducir tiempos de análisis y se podría utilizar un listado para la documentación a revisar. (Tabla 2)
- Estatus de la calificación de equipos del sitio receptor; experiencia y entrenamiento del personal.
- Capacidad del sitio receptor
- Consideraciones de seguridad y salud
- Requerimiento de recursos

El estudio puede concluir con la factibilidad de la transferencia o proponer acciones en el sitio receptor para concluir lo antes posible la transferencia. Si se requieren ajustes o cambios en los procedimientos analíticos pueden ser seguidos mediante hojas de control de cambios para su evaluación y posible impacto en el estatus de la validación

Se establece un plan general para integrar la transferencia de producción, de calidad, regulatoria y de aspectos técnicos.

Tabla 10. REVISIÓN DE DOCUMENTACIÓN ANALÍTICA

<i>Revisión de documentación</i>	<i>Existe Si/No</i>	<i>Estatus</i>
Criterios de aceptación		
Producto		
Principio activo		
Excipientes / Materiales		
Métodos		
Producto		
Principio activo		
Excipientes / Materiales		
Limpieza		

Continuación:

Validación		
Producto		
Activo		
Excipientes / Materiales		
Limpieza		
Otros documentos		
Método analítico del producto		
Método analítico del activo		
Resultados analíticos de los lotes para estabilidad		
Resultados de la adecuabilidad del sistema		
Hojas de seguridad		
Investigación relacionada con la metodología		
Documentación de estándares de referencia		
Listado de impurezas		
Revisión de procedimientos analíticos		
Complementarios		
Equipos/reactivos		
Disponibilidad real de equipos		
Reactivos disponibles y confiables		
Disponibilidad de material de vidrio		
Balanzas (calibradas y adecuadas para el peso a procesar)		
Procedimientos		
Precisos y entendibles		
Facilidad de seguimiento		
Parámetros claros y entendibles		
No requieren entrenamiento especializado e intensivo		
Adecuabilidad de sistema		
Claramente escritos		
Criterios de aceptación claros		
Guía de posibles fallas		
Revisión de procedimientos analíticos		
Cálculos		
Claramente escritos		
Unidades específicas		
Comentarios:		
Revisión de validación analítica:		
Complementarios:		
Especificidad		
Interferencia de excipientes		
Buena resolución		
Ejemplos con cromatogramas		
Pureza del pico		
Linealidad		
Regresión		

Continuación:

Y-intercepto evaluado por vías		
Linealidad por vías		
Evaluación gráfica (x-y-plot, residuales)		
Mínimo de 5 niveles		
Rango		
80 to 120% rango del compuesto		
70 to 130% rango de CU		
120% de la especificación para impurezas		
± 20% del rango de disolución		
Precisión		
9 determinaciones sobre el rango (de recobro)		
Calibración rutinaria (ejemplo: un solo punto)		
Límite de detección		
Suficiente para las especificaciones propuestas		
Ejemplo de cromatogramas		
En presencia de placebo (activo o activo y excipientes)		
Límite de cuantificación		
Suficiente para las especificaciones propuestas		
Ejemplo de cromatogramas		
Verificación de precisión con las muestras a QL o calculadas de la calibración en el rango de concentración apropiado		
En presencia de placebo (activo o activo y excipientes)		
Revisión de procedimientos analíticos		
Robustez		
Precisión intermedia		
Resultados de la adecuabilidad del sistema		
Condiciones cromatográficas		
Preparación de muestra		
Otras fuentes de error		
Estudios de interacción		
Pruebas de adecuabilidad de sistema		
Repetible		
Ejemplo de cromatogramas		
Consistente con las especificaciones propuestas		
Consistente con compendios		
Estabilidad de solución		
Evaluación de tendencias		
Medido por largos periodos de tiempo (más de 7 días) o hasta que la solución muestre inestabilidad		
Evaluado para estándares y muestras		
Permitir tiempo adicional si se mantiene en refrigeración		
Necesario (o no) definir una secuencia exacta de inyección		
Repetibilidad		
En práctica rutinaria		

Continuación:

Precisión intermedia		
Equipo diferente		
Analista diferente		
Suministros diferentes (columnas)		
Evaluación de interacción (por ejemplo: dos corridas por analista en dos instrumentos)		

3. Estrategia de transferencia

En base al estudio de factibilidad, la estrategia es definida por el equipo y consiste en establecer las actividades que se realizarán en base a lo que se requiere o que falta para cada producto y las fechas en las que se cumplirán cada una de ellas. Para poder cumplir con todo lo necesario antes de poder analizar un producto en una planta diferente a la que se venía analizando.

Es decir podrían hacer falta procedimientos de equipos ó instrumentos, podrían requerirse cambios en la técnica analítica que modifique la validación. Todos los cambios que sean necesarios se tendrían que realizar.

4. Entrenamiento y aplicación de pruebas preliminares

Consiste en evaluar la técnica del sitio donador y de esa manera evaluar los problemas o puntos críticos que se pueden presentar durante el seguimiento de la técnica de un producto específico, las dudas o problemas que se pudieran presentar tendrían que discutirse entre ambos sitio y así resolverlos.

En base a esta revisión el sitio receptor puede presentar un plan con sus necesidades antes de iniciar las pruebas por ejemplo:

Necesidad de equipo, reactivos y estándares entre otros.

Cumplimiento de procedimientos para mantenimiento y calibración e instrumentos.

Entrenamiento de personal.

Impacto en los procedimientos del laboratorio.

Cambio en el formato de los procedimientos.

5. Protocolo de transferencia

Muestras y materiales

La cantidad de muestras consideradas para un estudio va a depender del estudio de factibilidad y la complejidad del método a ser aplicado y decidido por el comité de transferencia analítica. Debe ser usado un solo lote representativo para evaluar por ejemplo ensayo y uniformidad de contenido, se pueden utilizar varios lotes para evaluar por ejemplo sustancias relacionadas, es decir a los análisis más importantes se les deberá tratar con la menor variación posible.

Las muestras analizadas por el sitio donador y el Sitio receptor deben ser homogéneas. Tienen que ser suministradas por el sitio donador y con información de soporte como certificado de análisis y cromatogramas entre otros, además de que debe proveer la cantidad suficiente para el análisis y algunas pruebas extras como re-análisis u otras.

Pueden ser proporcionados por el sitio donador tanto estándares de referencia como reactivos.

Diseño experimental

Los detalles de la investigación experimental dependen de la estrategia de transferencia (ejemplo: auto-calificación, estudios comparativos, revalidación) y en lo crítico y complejo del procedimiento analítico. El número de determinaciones debe ser el adecuado para asegurar suficiente confiabilidad en los resultados.

Para **Procedimientos analíticos Críticos** el ensayo, las sustancias relacionadas, disolución y uniformidad de contenido para producto terminado, dos analistas por Sitio, deben realizar independientemente 6 determinaciones cada uno, cada analista debe realizar el procedimiento completo, incluyendo preparación de muestras estándares, reactivos, fases móviles, etc. [2]

Para **Procedimientos analíticos menos Críticos**, por ejemplo materias primas, materiales de empaque o ensayos de materiales que no son principios activos, por lo general es un analista del sitio donador y receptor realizando 6 determinaciones cada uno.

Criterios de aceptación

Los criterios de aceptación pueden ser basados en la técnica analítica, validación de método, históricos, en caso de pruebas cuantitativas generalmente los criterios de aceptación están dados por la exactitud (diferencia entre medias) y por la precisión (como desviación estándar relativa). Debido al aumento de incertidumbre cuando disminuye el número de valores, la desviación estándar relativa no debe ser calculada con menos de 6 valores (o 5 grados de libertad). Para la identificación de pruebas cualitativas y pruebas de límite los criterios de aceptación de la especificación son suficientes.

El uso de límites de aceptación absolutos, es decir se recomienda una simple comparación de resultados con límites definidos. Estos límites absolutos se pueden establecer de la experiencia (datos históricos o validación), de la literatura [2] o derivados de consideraciones estadísticas.

Las pruebas de significancia estadística (por ejemplo: La prueba F, la prueba t y ANOVA) pueden ser usadas en posteriores investigaciones, pero se deben evitar como criterios de aceptación formal [2], [16] y [17] Estas son pruebas para una diferencia significativa estadística, pero no toman en cuenta su importancia práctica. Además se comportan en la práctica de una manera ilógica con la probabilidad más alta de fallar cuando se incrementa el número de determinaciones, es decir con una alta confiabilidad de resultados. [17]

Ejemplos: Los siguientes ejemplos se presentan para algunas aplicaciones analíticas típicas.

Tabla 11. TRATAMIENTO DE ENSAYOS CRÍTICOS.

Alcance	Activos	Producto terminado
Sitio receptor	2 Analistas	2 Analistas
Sitio donador	2 Analistas	2 Analistas
Número de lotes	1	1
Número de preparaciones	6 cada uno	6 cada uno
Criterio de aceptación		
1. Prueba de adecuabilidad del sistema	Reunir los requerimientos	Reunir los requerimientos
2. Precisión		
Titulación	$\leq 1.0\%$ DER (a,b)	---
LC, UV, GC	$\leq 1.5\%$ DER (a,b)	$\leq 2\%$ DER (a,b)
Para Límites	98 – 102 % Individual DER (a) $\leq 1.25\%$ Total DER (c) $\leq 0.90\%$	95 – 105 % Individual DER (a) $\leq 2.20\%$ Total DER (c) $\leq 1.60\%$
3. Exactitud	(diferencia entre medias)	(diferencia entre medias)
Titulación	$\leq 1.0\%$ DER (b,d)	$\leq 2\%$ DER (b,d)
LC, UV, GC	$\leq 1.5\%$ DER (b,d)	$\leq 2\%$ DER (b,d)
Para límites	98 – 102 % Individual (e) DER (a) $\leq 1.15\%$ Lab (d) DER (c) $\leq 1.00\%$	95 – 105 % Individual (e) DER (a) $\leq 2.00\%$ Lab (d) DER (c) $\leq 1.75\%$

a: DER para la repetibilidad, calculada de 6 determinaciones por cada analista.

b: Límites de aceptación absoluta, se deben definir de la experiencia. Los números dados son ejemplo típico de la orientación. Deben ser ajustados al procedimiento analítico dado [21].

c: Capacidad de repetibilidad, desviación estándar relativa, calculada de la desviación media para cada serie

d: Diferencia relativa entre las medias (de $n = 12$) con respecto a la media total.

e: Diferencia relativa entre la media individual por analista y la media total, con respecto a la media total

Para **Uniformidad de Contenido** este criterio es aplicable si el método no es idéntico al ensayo. Pues el objetivo es la variabilidad en la manufactura, así que tienen que ser considerados límites de aceptación más amplios.

Tabla 12. TRATAMIENTO DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

Alcance	Producto terminado
Sitio receptor	2 Analistas
Sitio donador	2 Analistas
Número de lotes	1
Número de preparaciones	10 cada uno
Criterio de aceptación	
1. Prueba de adecuabilidad	Reunir los requerimientos
2. Precisión	$\leq 6.0\%$ DER (a) (6)
3. Exactitud	$\leq 3.0\%$ (relativo) (b) (1)

a: DER por analista, calculada de las 10 determinaciones por cada analista. Incluye también la variabilidad por analista.

b: Diferencia relativa entre las medias (de $n = 12$) y entre los dos analistas de cada unidad, con respecto a la media total.

Tabla 13. TRATAMIENTO PARA DISOLUCIÓN.

Alcance	Producto terminado (sólidos)
Sitio receptor	2 Analistas
Sitio donador	2 Analistas
Número de lotes	1
Número de preparaciones	6 unidades (liberación inmediata) 12 unidades (liberación controlada)
Criterio de aceptación	Comparación de los perfiles
Comparación estadística	F2 o otra [19] (si es conveniente)
Simple comparación	
Diferencia absoluta para las medias de cada punto	$\leq 5\%$ (a)
Desviación estándar relativa del valor de la disolución.	$\leq 5\%$ (a)

a: Los números dados son ejemplos típicos para la orientación (en la disolución final, puede ser requerida una diferencia absoluta más grande). Debe ser ajustado el procedimiento analítico dado.

En caso de que se obtengan valores fuera de los criterios de especificación, se debe iniciar una investigación para determinar la causa. Una revisión de cálculos, la conformidad del método, calibración de equipos, preparación de soluciones y muestras, etc. Se deben tomar las medidas apropiadas, es decir podría requerirse aclarar el método, capacitación al personal o repetición de ensayos.

6. Investigación experimental.

Esta se lleva acabo conforme se avanza las actividades planteadas a seguir en el protocolo.

7. Cumplimiento con criterios de aceptación.

Evalutados conforme a lo establecido en protocolo.

8. Reporte de transferencia.

Preparar un informe breve de los resultados obtenido.

APÉNDICE 3

Tabla 14. ESPECIFICACIÓN PARA ESTUCHE

Actual:	Cancela a:	Motivo del cambio:
Especificación: 001	Especificación: X	Cambio de razón social
Código: 11111	Código: XXX	
Fecha: 01.01.2005	Fecha: 01.01.2000	

Características del material:
Material: Couche reverso gris.
Espesor: 10 mm
Sentido de Fibras: Perpendiculares a la línea de doblez

Forma de empacar:
En cajas de cartón corrugado, tener separación entre camas y filas, no envolver con ligas.

Identificación:
Con etiquetas en caja de cartón corrugada: Razón social, descripción del contenido, código, cantidad por caja (siempre la misma), número de pedido.

Parámetros de Calidad:
Base para el muestro: MLT –STD- 105 D
Crítico: Impiden funcionamiento correcto del estuche AQL < 0.01 %
Mayores: Disminuyen la utilidad del estuche AQL < 1.00 %
Menores: Sin efecto en el uso del estuche AQL < 4.00 %

Producto que utilizan este material:
Metamizol 30 tabletas

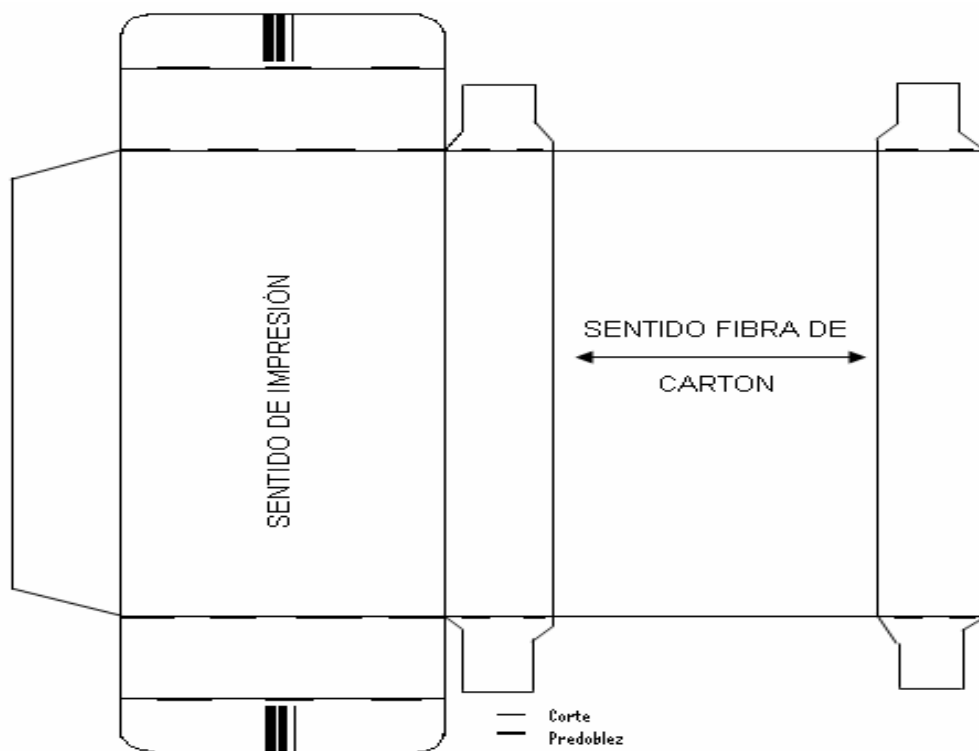
Proveedor:
Hispana

Elaboró:

Revisó:

Aprobó:

ESQUEMA DEL MATERIAL



Describir todas las medidas.

ESQUEMA DEL MATERIAL



APÉNDICE 4

Tabla 15. CONTROL DE CAMBIO

Número de Registro:	0503001
Fecha de Solicitud:	24/SEP/2004
Cambio que afecta a:	Todos los productos del sitio donador y las operaciones del sitio receptor.
Solicitante:	Gerardo Montoya Olvera
Departamento:	Control de Calidad

Clasificación del cambio:	Crítico <input checked="" type="checkbox"/> Mayor <input type="checkbox"/> Menor <input type="checkbox"/>
	Cambio Crítico con Impacto Regulatorio.

Descripción de la situación actual:
Tenemos dos sitios de fabricación diferentes.
Descripción de la propuesta:
Tener un solo sitio de fabricación.
Motivo del cambio:
Concentrar en un sitio de fabricación la manufactura de procesos de dos Empresas Farmacéuticas. Se deben trasladar las operaciones de fabricación de un sitio de fabricación a otro diferente por así convenir a los intereses del dueño.

Actividades a realizar:

Cronograma de actividades, protocolos de transferencia, protocolos de estabilidad, lotes piloto, estabilidades aceleradas, conformidad regulatoria, expedientes de fabricación, justificaciones, revisiones anual de producto, modificaciones a registros sanitarios, revalidación y producción industrial

Documentación por actualizar:

Certificados de análisis, especificaciones, monografías analíticas, procedimientos normalizados de operación, registros sanitarios y procedimientos de fabricación y acondicionamiento.

Aprobación:

--

APÉNDICE 5
PROTOCOLO DE TRANSFERENCIA

PRODUCTO	
NÚMERO DE PROTOCOLO	

APROBACION DEL PROTOCOLO

SITIO DONADOR	SITIO RECEPTOR
Datos del Sitio	Datos del Sitio

DEPARTAMENTO	NOMBRE	FECHA	FIRMA
Gerencia de Servicios Técnicos (DONADOR)			
Gerencia de Control de Calidad (DONADOR)			
Gerencia de Desarrollo Farmacéutico (RECEPTOR)			
Gerencia de Control de Calidad (RECEPTOR)			

Elaboró:

Fecha:

INDICE

1. OBJETIVOS

2. INTRODUCCIÓN

3. ALCANCE

4. GENERALIDADES

4.1 PRODUCTO

4.2 FORMA FARMACÉUTICA

4.3 CANTIDAD DE ACTIVO POR UNIDAD DE DOSIS

4.4 PRESENTACIÓN

4.5 FORMULA CUALICUANTITATIVA

5. MANUFACTURA

5.1 PROVEEDORES

5.2 EQUIPOS

5.3 CALIFICACIÓN DE EQUIPOS

5.4 PROCESO

5.5 ACONDICIONAMIENTO

6. ASPECTOS REGULATORIOS

7. SEGURIDAD

8. PLAN DE TRANSFERENCIA

8.1 PRUEBAS DE CONTROL EN PROCESO

9. LIBERACIÓN

10. ESTABILIDAD

10.1 CALENDARIZACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

10.2 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL PRODUCTO

1. OBJETIVOS

1. Asegurar que la Transferencia del producto de sitio a sitio, sea confiable y seguro durante el proceso de manufactura y acondicionamiento y que cumpla con las buenas prácticas de manufactura, así como los requerimientos regulatorios locales.
2. Seguir las actividades establecidas en este documento para que todas las tareas y fechas se cumplan en los tiempos establecidos dentro del mismo.
3. Desglosar dentro de este documento todos los datos que sean necesarios para la fabricación del producto.

2. INTRODUCCIÓN

Un Protocolo de Transferencia describe las actividades necesarias para completar la transferencia de un producto, asociando responsabilidades y las fechas en las que se deberán cumplir cada una de las actividades, este protocolo también incluye el protocolo de estabilidad y los requerimientos regulatorios necesarios para la transferencia, los procesos de manufactura del sitio donador y la propuesta de fabricación del sitio receptor, además de los criterios de aceptación de calidad para todas las pruebas que se le realizan al producto.

El protocolo de transferencia debe ser revisado y aprobado por los departamentos de Control de Calidad de ambos sitios tanto donador como receptor, así como otros departamentos que se consideren importantes durante el proceso de transferencia.

3. ALCANCE

Este protocolo de transferencia detalla las responsabilidades y actividades requeridas para la obtención de la aprobación regulatoria del sitio receptor como sitio de manufactura del producto Metamizol.

4. GENERALIDADES

4.1 *Producto*

Metamizol

4.2 *Forma farmacéutica:*

Tableta

4.3 *Cantidad de activo por unidad de dosis:*

500 mg de Activo / tableta

4.4 *Presentación:*

Caja con 3 blisters Alu-PVC con 10 tabletas cada uno.

4.5 *Formula cualicuantitativa*

Tabla 16. FORMULA UNITARIA

COMPONENTE	1 FORMULA UNITARIA MG/TAB
Sódico metamizol	500.000 mg
Almidón de maíz	75.000 mg
Celulosa microcristalina PH 101	89.000 mg
Croscarmelosa sódica	15.000 mg
Silicio coloidal dióxido	1.000 mg
Magnesio estearato	5.000 mg
Polividona K-25	15.000 mg
* Agua purificada c. s	
Total	700.000 mg

*Se elimina durante el proceso

5. MANUFACTURA

5.1 Proveedores

Para la transferencia de lotes al Sitio Receptor se pueden usar materias primas suministradas por el Sitio Donador, sin embargo para la producción de rutina en el Sitio Receptor se pueden usar materias primas de proveedores aprobados siempre y cuando se asegure que cumplen las mismas especificaciones de calidad; pero para el caso de los principios activos no se puede realizar ningún cambio de proveedor.

Tabla 17. PROVEEDORES DE MATERIAS PRIMAS

DESCRIPCIÓN	PROVEEDOR	FABRICANTE
Sódico metamizol	Lianyungang guoyuan IMP & EXP Co. LTD	Lianyungang guoyuan IMP & EXP Co. LTD
Almidón de maíz	Distribuidora química lefe, S.A. de C.V.	Arancia
Celulosa microcristalina PH 101	Helm de México, S.A.	Ming tai
Croscarmelosa sódica	Aditivos y farmoquímicos, S.A. de C.V.	Blanver farmoquímica ltda
Silicio coloidal dióxido	Oca Mexicana, S.A. de C.V.	Ferro corporation
Magnesio estearato	Oca Mexicana, S.A. de C.V.	Ferro corporation
Polividona K-25	ISP México, S.A. de C.V.	ISP
Agua purificada	N/A	N/A

Nota: Si por el interés de compras se requiere una unificación del proveedor de algún excipiente y por lo tanto se va a cambiar de proveedor y/o fabricante, se debe de anexar el reporte con la evaluación y conclusión.

5.2 Equipo

Tabla 18. PROCESO: DONADOR, RECEPTOR Y LOTE PILOTO

PROCESO	DONADOR	RECEPTOR	LOTE PILOTO
Tamaño de lote	500.0 Kg	500.0 Kg	50.0 Kg
Granulación	Collette	Diosna P-800	Diosna P-250
Tamizado	Molino Oscilante	Molino Oscilante	Molino Oscilante
Secado	Niro	Glatt	Glatt
Tamizado	Molino oscilante	Molino oscilante	Molino oscilante
Mezclado	PK 900	Bin 1000 L Soneco	Bin 100 L Soneco
Tableteado	Fette P3100	Fette P3100	Fette P3100
Emblistadora IMA	IMA C62	IMA C62	IMA C62

5.3 Calificación de equipos sitio donador

Tabla 19. CALIFICACIÓN DE EQUIPOS

EQUIPO	PERIODO DE CALIFICACIÓN
Collette	Mayo 2005
Niro	Junio 2004
Molino oscilante	Junio 2004
PK 900	Junio 2004
Fette P3100	Junio 2004
Emblistadora IMA	Marzo 2005

5.4 Proceso actual y propuesto

Tabla 20. PROCESO ACTUAL Y PROPUESTA

ETAPAS Y EQUIPOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN			
FORMA FARMACÉUTICA:		TABLETAS	
ACTIVO:		METAMIZOL 500 mg	
SITIO DONADOR		SITIO RECEPTOR	
Tamaño de lote:	500.00 Kg	Tamaño de lote:	500.000 Kg
Etapa de proceso	Equipo	Etapa de proceso	Equipo
<i>Etapa 1</i> Mezcla seca	Collete	<i>Etapa 1</i> Mezcla seca	Diosna P-800
<i>Etapa 2</i> Granulación	Collete	<i>Etapa 2</i> Granulación	Diosna P-800
<i>Etapa 3</i> Molienda	Molino oscilante	<i>Etapa 3</i> Molienda	Molino oscilante
<i>Etapa 4</i> Secado	Secador Niro	<i>Etapa 4</i> Secado	Secador Glatt
<i>Etapa 5</i> Calibración	Molino oscilante	<i>Etapa 5</i> Calibración	Molino oscilante
<i>Etapa 6</i> Lubricación	Mezclador de pantalón	<i>Etapa 6</i> Lubricación	Mezclador Soneco
<i>Etapa 7</i> Compresión	Fette P-3100	<i>Etapa 7</i> Compresión	Fette P-3100
<i>Etapa 8</i> Acondicionado	IMA C-62	<i>Etapa 8</i> Acondicionado	IMA C-62

1. Mezclar en el mezclador - granulador Collette por 3 minutos a baja velocidad lo siguiente:

_____ Kg de Sódico metamizol
_____ Kg de Celulosa microcristalina PH 101
_____ Kg de Polividona K-25
_____ Kg de Croscarmelosa sódica

2. En un recipiente adecuado disolver.

_____ Kg de Almidón de maíz
_____ Kg de Agua purificada.

Adicionarle agitando hasta formar una pasta translúcida lo siguiente

_____ Kg de Agua purificada hirviendo

3. Vaciar la pasta del paso 2 al mezclador granulador Collette y mezclar con velocidad alta del mezclador y velocidad baja del granulador hasta obtener 14 - 15 Kw. Para tener una masa libre de polvos finos.
4. Pasar aproximadamente la mitad del granulado húmedo a través del molino Oscilante. Recibir en el secador NIRO, de acuerdo a las siguientes condiciones.

Posición de válvula de salida de aire	50 %
Temperatura de aire de entrada	60° C
Tiempo	15 minutos

5. Terminado el proceso anterior, agregar el resto del granulado húmedo pasado por el molino Oscilante y recibir en la tina del secador NIRO. Continuar el secado con las siguientes condiciones.

Posición de válvula de salida de aire	40 %
Temperatura de aire de entrada	60° C
Tiempo	45 minutos

6. Determinar la humedad utilizando el Computrac MAX 2000 con 10 g de muestra a 100° C. La humedad del granulado debe ser de 2.5 – 3.5 %, enfriar el granulado seco por 15 minutos en el secador sin calentamiento.

7. Pasar el granulado seco por molino oscilante equipado con malla No. 12, recibir en tambores limpios con tara e identificados.

8. Mezclar por molino oscilante equipado con malla No. 20.
 - _____ Kg de Magnesio estearato FEUM
 - _____ Kg de Silicio coloidal dióxido

9. Mezclar por 10 minutos la mezcla en el mezclador Pantalón de 900.

10. Ajustar la tableteadora FETTE P-3100 con las siguientes especificaciones
 - Punzones: Cónavos de 13 mm
 - Peso: 665 – 700 – 735 mg
 - Dureza: 5.0 – 7.0 – 9.0 Kp
 - Espesor: 5.40 – 5.66 – 5.90 mm.
 - Friabilidad: Máximo 1 %
 - Desintegración: Máximo 15 minutos

5.5 Acondicionamiento

Todo material de envase primario utilizado en el sitio receptor debe ser el mismo que el utilizado en el sitio donador.

Tabla 21. PROVEEDORES DE MATERIALES

DESCRIPCIÓN	PROVEEDOR
PVC ámbar 102 mm / 250 micras	Klockner Pentaplast of America, INC.
Aluminio 98 mm 20 micras	Novaprint, SA
Caja individual para presentación con 30 tabletas	Impresora Coyoacan SA
Caja Colectiva	Envases y empaques de México SA de CV

6. ASPECTOS REGULATORIOS

Tipo de transferencia

Cambio de sitio, con cambio de Equipos para Granulación, Secado y Lubricación.

Requerimientos para la autorización

- a) Marbetes, información del tipo de modificación y justificación (comparación de equipos y procesos).
- b) Incluir en la revisión anual de producto la evidencia de que el nuevo sitio cumple con las BPF vigentes. (presentar revisión anual del producto).
- c) 1 lote piloto en estabilidad a largo plazo. Protocolo de estabilidad a largo plazo del primer lote industrial.

7. HIGIENE Y SEGURIDAD

En base a la hoja de seguridad del principio activo y de los excipientes de la fórmula se realiza un análisis de riesgos para cada una de las etapas del proceso de fabricación considerando la generación y exposición a polvos durante la fabricación del producto y de esta manera se emiten las recomendaciones para el uso de los equipos de seguridad que se utilizaran y todos los cuidados que deberá tomar el personal durante la fabricación. [20,21]

8. PLAN DE TRANSFERENCIA

Siguiendo la decisión del cambio de sitio de manufactura del producto, se proponen las siguientes actividades.

Tabla 22. ACTIVIDADES GENERALES DE TRANSFERENCIA

ACTIVIDAD	PERIODOS TIEMPOS
Manufactura de lotes piloto de transferencia	Dos meses
Estudios de estabilidad	Seis meses acelerada
Elaboración de dossier	Un mes
Aprobación cambio SS	Seis meses

Como parte del trabajo de transferencia se debe realizar una Transferencia Analítica, la cual no se contempla en el presente trabajo.

8.1 Pruebas de control en proceso

Tabla 23. PRUEBAS DE CONTROL EN PROCESO

ACTIVIDAD
Análisis granulométrico del granulado
Análisis fisicoquímico del granulado (descripción y ensayo)
Determinación física de la tableta (de acuerdo al protocolo de fabricación)
Análisis fisicoquímico completo de la tableta

Estas pruebas son las mínimas requeridas para asegurar una adecuada transferencia del proceso de manufactura.

9. LIBERACIÓN

La liberación del primer lote productivo será aprobada por calidad con base en los resultados de 3 meses de estabilidad del o los lotes piloto.

La validación del Proceso se podrá realizar con los 3 primeros lotes industriales.

10. ESTABILIDAD

Los lotes Piloto o de transferencia se deben someter a prueba de estabilidad acelerada ($40^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ con $75 \% \pm 5\% \text{ HR}$) y si así se considera a largo plazo ($30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ con $65 \% \pm 5\% \text{ HR}$). NOM 073 SSA1 2005.

Los primeros tres lotes industriales elaborados en el Sitio Receptor deben ser sometidos a pruebas de estabilidad a largo plazo.

Calendarización y condiciones del estudio de estabilidad.

Tabla 24. CALENDARIZACIÓN DE ESTABILIDAD

CONDICIÓN	TIEMPO								
	ANÁLISIS INICIAL	1o MES	3º MES	6o MES	9o. MES	12o MES	18o MES	24º MES	36 MES
40° C ± 2° C / 75 % ± 5% HR		1,4,5, 7.	1,4,5, 7.	1,4,5, 7.					
30° C ± 2° C / 65 % ± 5% HR	1,2,3,4,5,6,7 ,8.		1,4,5, 7.	1,4,5, 7.	1,4,5, 7.	1,4,5, 7.	1,4,5, 7.	1,4,5, 7.	1,4,5,7.

10.2 Especificaciones de calidad de producto.

Tabla 25. ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

ANALISIS	ESPECIFICACIONES	REFERENCIA
1) Descripción	Tabletas de color blanco, lisas.	*
2) Identificación	La muestra presenta un tiempo de retención similar al estándar.	*
3) Peso promedio	665.0 – 735.0 mg / tableta	*
4) Desintegración	Máximo 15 minutos	*
5) Sustancias relacionadas	Máximo 1 % de sustancias relacionadas como 4-metil amino antipirina	*
6) Piramidón	No debe producirse color violeta	*
7) Ensayo Sódico Metamizol	475.0 – 525.0 mg / tableta (95.0 – 105.0 %)	
8) Uniformidad de dosis por variación de masa	Analizar 10 tabletas, ninguna fuera del 85 - 115% y la desviación estándar relativa (DER) menor o igual al 6.0 %.	*

* Monografía de Análisis vigente del sitio donador.

APÉNDICE 6

Tabla 26. MODIFICACIONES A CONDICIONES DE REGISTRO

		Nivel 1			Nivel 2			Nivel 3		
Tipo de Modificación		Estudios de Estabilidad	Estudios de Intercambiabilidad	Documento	Estudios de Estabilidad	Estudios de Intercambiabilidad	Documento	Estudios de Estabilidad	Estudios de Intercambiabilidad	Documento
Componentes y composición de la formulación		Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Revisión Anual de producto	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	No	Solicitud de Autorización	Si hay estudios previos*: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo Si no hay estudios previos*: 3 lotes con tres meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	Prueba de intercambiabilidad correspondiente de acuerdo al tipo de fármaco, forma farmacéutica y a los criterios establecidos en la NOM correspondiente.	Solicitud de Autorización
Sitio de Fabricación		No	No	Revisión Anual de producto	No	No	Solicitud de Autorización			
Tamaño de lote		Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Revisión Anual de producto	Un lote con tres meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo	No	Aviso			
Fabricación	Equipo	Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Revisión Anual de producto	Si hay estudios previos*: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo Si no hay estudios previos*: 3 lotes con tres meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo	No	Aviso			
	Proceso	No	No	Revisión Anual de producto	Un lote con tres meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo	No	Aviso	Si hay estudios previos*: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo Si no hay estudios previos*: 3 lotes con tres meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	Prueba de intercambiabilidad correspondiente de acuerdo al tipo de fármaco, forma farmacéutica y a los criterios establecidos en la NOM correspondiente.	Solicitud de Autorización
Fármaco		No	No	Revisión Anual de producto	No	No	Revisión anual de producto	Tres lotes con tres meses de estabilidad acelerada y avance del estudio de estabilidad a largo plazo	Prueba de intercambiabilidad correspondiente de acuerdo al tipo de fármaco, forma farmacéutica y a los criterios establecidos en la NOM correspondiente.*	Solicitud de Autorización e informe del estudio de estabilidad del fármaco
Sistema Contenedor- Cierre		Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Revisión Anual de producto	Un lote con tres meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo	No	Aviso	Tres lotes con tres meses de estabilidad acelerada y avance del estudio de estabilidad a largo plazo	No	Solicitud de autorización

* Informe de estudios de intercambiabilidad correspondiente, de acuerdo al fármaco, forma farmacéutica y a los criterios establecidos en la norma oficial mexicana correspondiente. En el caso de ser el mismo proceso, mismas especificaciones de calidad y los métodos de prueba de la fuente alterna del fármaco que los de la fuente original, no se requiere prueba de intercambiabilidad y cuando aplique para el caso de fármacos sólidos, sus características de cristalinidad.
 ** Estudios previos respecto a la estabilidad del medicamento significa que existen datos de cinco años de experiencia comercial para medicamentos nuevos; o bien tres años para medicamentos conocidos.

APÉNDICE 7

INFORME DE TRANSFERENCIA

I. ESTRATEGIA FINAL

- 1) Presentar resultados.
- 2) Proponer mejoras.
- 3) Actualizar fórmula y ruta si aplica (**Ver tablas 7 y 8**).
- 4) Actualizar procedimiento.
- 5) Dar seguimiento a primeros 3 lotes industriales siguientes y hacer la entrega del producto.

II. RESUMEN DEL PROCESO

1. Mezclar en el mezclador - granulador Diosna P-250 por 3 minutos a baja velocidad lo siguiente:

35.714 Kg de Sódico metamizol

6.357 Kg de Celulosa microcristalina PH 101

1.071 Kg de Polividona K-25

1.071 Kg de Croscarmelosa sódica

2. En un recipiente de acero inoxidable de 20 litros dispersar.

5.357 Kg de Almidón de maíz

5.400 Kg de Agua purificada.

Adicionarle agitando hasta formar una pasta translúcida lo siguiente:

9.000 Kg de Agua purificada a ebullición

3. Vaciar la pasta del paso 2 al mezclador granulador Diosna P-250 y mezclar con velocidad alta del mezclador y velocidad baja del granulador hasta obtener un granulado libre de polvos finos.

4. Pasar el granulado húmedo a través del molino Oscilante de 5 mm (malla 4). Recibir en el secador Glatt, y secar de acuerdo a las siguientes condiciones.

Posición de válvula de salida de aire	37 %
Temperatura de aire de entrada	60° C

5. Determinar la humedad utilizando termobalanza con 10 g de muestra a 100° C. La humedad del granulado debe ser de 2.5 – 3.5 %, enfriar el granulado seco por 15 minutos en el secador sin calentamiento.

6. Pasar el granulado seco por molino oscilante equipado con malla 1.8 mm (malla 12), recibir en contenedor Soneco de 100 Kg.

7. Adicione previamente tamizado por malla de 0.84 mm (malla 20)

0.357 Kg de Magnesio estearato FEUM

0.071 Kg de Silicio coloidal dióxido

8. Mezclar por 5 minutos.

9. Ajustar la tableteadora FETTE P-3100 con las siguientes especificaciones

Punzones:	Cóncavos de 13 mm
Peso:	665 – 700 – 735 mg
Dureza:	5.0 – 7.0 – 9.0 Kp
Espesor:	5.40 – 5.66 – 5.90 mm.
Friabilidad:	Máximo 1 %
Desintegración:	Máximo 15 minutos

Tabla 27. RESULTADOS Y OBSERVACIONES DE PROCESO (LOTES: 1, 2 Y 3)

LOTE:	1	2	3
MEZCLA SECA 3 minutos a velocidad 1	Ok	Ok	Ok
PASTA DE ALMIDÓN - Agitar a dispersión agua y almidón y mantener a 60° - Adicionar de un golpe agua a ebullición	- 3 Minutos de dispersión - Temperatura de Susp. 60°C, - Temperatura del agua 92°C - Aspecto: Pasta translucida	- 3 Minutos de dispersión - Temperatura de Susp. 60°C, - Temperatura del agua 92°C - Aspecto: Pasta translucida	- 3 Minutos de dispersión - Temperatura de Susp. 60°C, - Temperatura del agua 92°C - Aspecto: Pasta translucida
GRANULACIÓN Velocidad alta de mezclador Velocidad baja de granulador	- 3.5 Minutos de granulación Descargado a secador por malla 4	- 3.5 Minutos de granulación Descargado a secador por malla 4	- 3.5 Minutos de granulación Descargado a secador por malla 4
SECADO Y CALIBRACIÓN Temperatura de aire de entrada 60°C Temperatura de salida, a definir Humedad 2.5 a 3.5 Calibrado por malla 12	Temperatura de salida 37°C Tiempo de secado 40 min Humedad 3.1 Calibrado por malla 12	Temperatura de salida 37°C Tiempo de secado 40 min Humedad 3.2 Calibrado por malla 12	Temperatura de salida 37°C Tiempo de secado 40 min Humedad 3.1 Calibrado por malla 12
LUBRICACIÓN 5 minutos a 12 rpm	5 minutos a 12 rpm	5 minutos a 12 rpm	5 minutos a 12 rpm
COMPRESIÓN Fette 3100 Punzones de 13 mm de diámetro (lisos)	Velocidad: 150,000 comp/hr 0.5 hr de compresión Dureza: 7.5 Kp Espesor: 5.52 mm Peso: 698.2 mg Desintegración: 3 min 45 seg Friabilidad: 0.1 %	Velocidad: 150,000 comp/hr 0.5 hr de compresión Dureza: 7.7 Kp Espesor: 5.57 mm Peso: 704.5 mg Desintegración: 3 min 36 seg Friabilidad: 0.1 %	Velocidad: 150,000 comp/hr 0.5 hr de compresión Dureza: 7.4 Kp Espesor: 5.54 mm Peso: 702.6 mg Desintegración: 3 min 12 seg Friabilidad: 0.1 %

Tabla 28. RENDIMIENTOS DE PROCESO (LOTES: 1, 2 Y 3)

LOTE:	1	2	3
Rendimiento de la granulación	98.60 %	98.50 %	98.10 %
Rendimiento de la compresión	97.16 %	98.68 %	98.67 %
Rendimiento global	95.80 %	97.20 %	96.80 %

Tabla 29. RESULTADOS FÍSICOS Y QUÍMICOS

Determinación:	Especificación:	Lote:		
		1	2	3
Descripción	Tabletas de color blanco lisas	Corresponde	Corresponde	Corresponde
Identificación	La muestra presenta un tiempo de retención similar al estándar	Corresponde	Corresponde	Corresponde
Peso promedio	665.0 – 735.0 mg/tableta	699.2 mg/tableta	705.1 mg/tableta	703.2 mg/tableta
Desintegración	Máximo 15 minutos	3 min 01 seg	3 min 15 seg	3 min 24 seg
Sustancias Relacionadas	Máximo 1 % de sustancias relacionadas como 4-metil amino antipirina	0.22 %	0.17 %	0.29 %
Piramidón	No debe producirse color violeta	Corresponde	Corresponde	Corresponde
Contenido de Metamizol Sódico:	475 – 525 mg/tableta (95 % - 105 %)	507.6 mg/tableta	504.3 mg/tableta	497.8 mg/tableta
Uniformidad de dosis por variación de masa	Analizar 10 tabletas, ninguna fuera de 85 a 115 % y la DER menor o igual al 6 %	102.0 %	101.2 %	99.6 %
		101.4 %	100.8 %	98.0 %
		101.2 %	100.4 %	99.6 %
		102.4 %	99.4 %	99.8 %
		99.4 %	101.6 %	100.2 %
		100.4 %	101.2 %	99.4 %
		100.8 %	101.8 %	100.4 %
		102.0 %	100.8 %	100.2 %
		102.4 %	100.2 %	99.2 %
		101.4 %	100.0 %	100.8 %
		Media: 101.34 %	Media: 100.74 %	Media: 99.62 %
		DE: 4.7	DE: 3.7	DE: 4.4

Tabla 30. GRANULOMETRÍA

DETERMINACIÓN:	ESPECIFICACIÓN	LOTE:		
		1	2	3
Densidad aparente (g/ml)	0.6 a 0.7	0.652	0.658	0.688
Densidad compactada (g/ml)	0.7 a 0.8	0.729	0.735	0.733
Compresibilidad (%)	Informativo	10.435	10.526	11.009
Velocidad de flujo (g/seg)	Informativo	15.432	15.730	14.368
Angulo de reposo (Grados)	Informativo	29.131	30.250	29.944

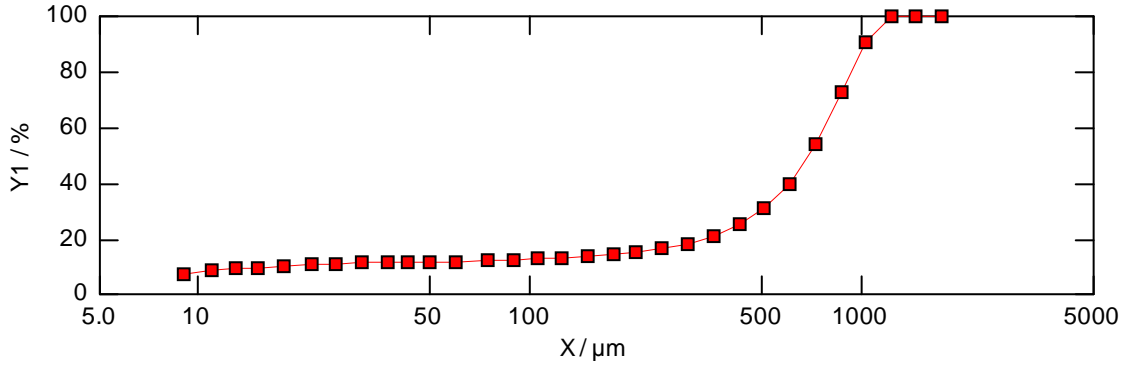


Sympatec GmbH
System-Partikel-Technik

HELOS Particle Size Analysis
WINDOX 5

HELOS (H1628) & RODOS, R6: 0.5/9.0...1750µm
METAMIZOL GRANULADO LUBRICADO LOTE 1

$x_{10} = 19.24 \mu\text{m}$ $x_{30} = 505.61 \mu\text{m}$ $x_{40} = 614.57 \mu\text{m}$ $x_{50} = 699.85 \mu\text{m}$ $x_{60} = 778.69 \mu\text{m}$
 $x_{70} = 854.00 \mu\text{m}$ $x_{80} = 940.35 \mu\text{m}$ $x_{90} = 1029.67 \mu\text{m}$ $x_{99} = 1209.93 \mu\text{m}$



cumulative distribution

upper band limit $x_0/\mu\text{m}$	cumulative distribution $Q_3/\%$	residue distribution $(1-Q_3)/\%$	fraction in band $dQ_3/\%$
9.00	6.97	93.03	0.00
11.00	7.93	92.07	0.96
13.00	8.68	91.32	0.75
15.00	9.25	90.75	0.57
18.00	9.85	90.15	0.60
22.00	10.34	89.66	0.49
26.00	10.63	89.37	0.29
31.00	10.85	89.15	0.22
37.00	11.01	88.99	0.16
43.00	11.13	88.87	0.11
50.00	11.24	88.76	0.11
60.00	11.40	88.60	0.16
75.00	11.66	88.34	0.26
90.00	11.96	88.04	0.30
105.00	12.27	87.73	0.31
125.00	12.66	87.34	0.39
150.00	13.13	86.87	0.48
180.00	13.76	86.24	0.63
210.00	14.53	85.47	0.77
250.00	15.83	84.17	1.30
300.00	17.84	82.16	2.01
360.00	20.71	79.29	2.87
430.00	24.67	75.33	3.97
510.00	30.31	69.69	5.63
610.00	39.46	60.54	9.15
730.00	53.54	46.46	14.07
870.00	72.12	27.88	18.59
1030.00	90.04	9.96	17.91
1230.00	100.00	0.00	9.96
1470.00	100.00	0.00	0.00
1750.00	100.00	0.00	0.00

Trigger condition: 10seg,OpC1.1%

Dispersing method: RODOST 4.5 Bar, 80%, 1.2 mm

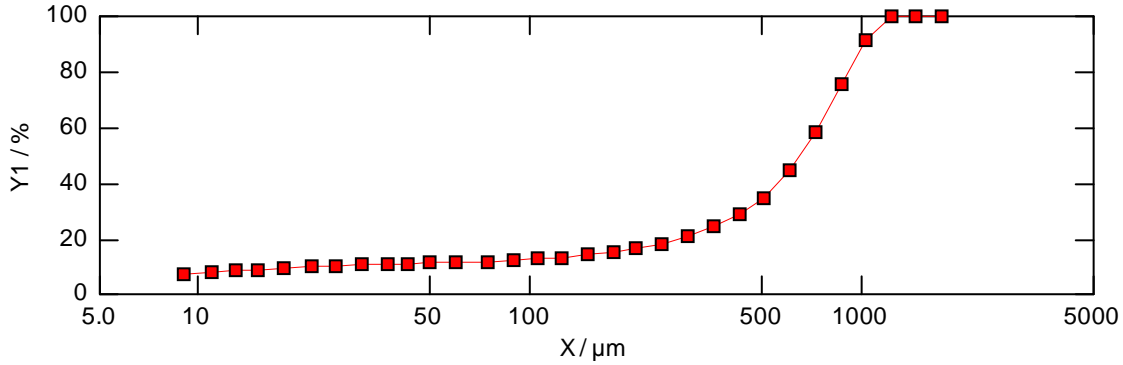


Sympatec GmbH
System-Partikel-Technik

HELOS Particle Size Analysis
WINDOX 5

HELOS (H1628) & RODOS, R6: 0.5/9.0...1750µm
METAMIZOL GRANULADO LUBRICADO LOTE 2

$x_{10} = 26.31 \mu\text{m}$ $x_{30} = 451.54 \mu\text{m}$ $x_{40} = 568.07 \mu\text{m}$ $x_{50} = 662.61 \mu\text{m}$ $x_{60} = 748.35 \mu\text{m}$
 $x_{70} = 829.07 \mu\text{m}$ $x_{80} = 919.03 \mu\text{m}$ $x_{90} = 1018.49 \mu\text{m}$ $x_{99} = 1207.38 \mu\text{m}$



cumulative distribution

upper band limit $x_0/\mu\text{m}$	cumulative distribution $Q_3/\%$	residue distribution $(1-Q_3)/\%$	fraction in band $dQ_3/\%$
9.00	6.58	93.42	0.00
11.00	7.44	92.56	0.86
13.00	8.11	91.89	0.67
15.00	8.62	91.38	0.51
18.00	9.18	90.82	0.56
22.00	9.67	90.33	0.49
26.00	9.98	90.02	0.32
31.00	10.25	89.75	0.26
37.00	10.46	89.54	0.21
43.00	10.63	89.37	0.17
50.00	10.81	89.19	0.18
60.00	11.07	88.93	0.26
75.00	11.49	88.51	0.43
90.00	11.93	88.07	0.44
105.00	12.36	87.64	0.43
125.00	12.94	87.06	0.58
150.00	13.70	86.30	0.76
180.00	14.76	85.24	1.05
210.00	15.97	84.03	1.21
250.00	17.80	82.20	1.83
300.00	20.36	79.64	2.56
360.00	23.79	76.21	3.43
430.00	28.34	71.66	4.55
510.00	34.50	65.50	6.16
610.00	43.97	56.03	9.46
730.00	57.73	42.27	13.76
870.00	75.07	24.93	17.34
1030.00	91.16	8.84	16.09
1230.00	100.00	0.00	8.84
1470.00	100.00	0.00	0.00
1750.00	100.00	0.00	0.00

Trigger condition: 10seg,OpC1.1%

Dispersing method: RODOST 4.5 Bar, 80%, 1.2 mm

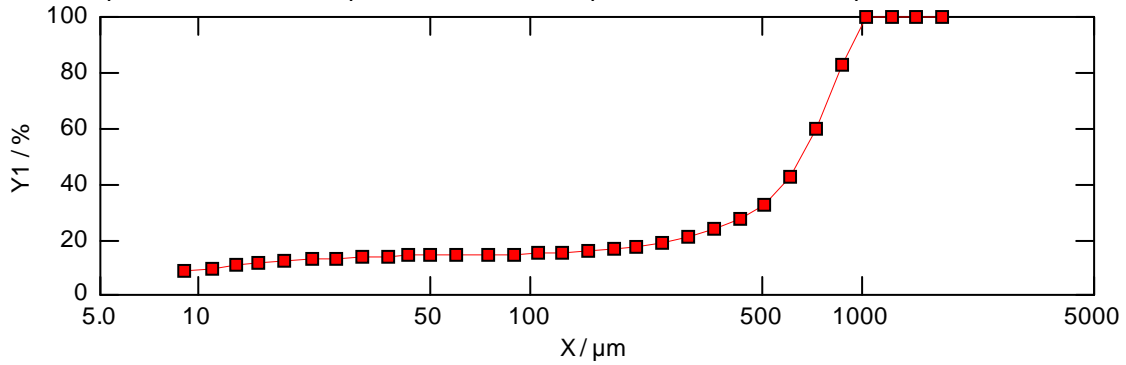


Sympatec GmbH
System-Partikel-Technik

HELOS Particle Size Analysis
WIND O X 5

HELOS (H1628) & RODOS, R6: 0.5/9.0...1750µm
METAMIZOL GRANULADO LUBRICADO LOTE 3

X₁₀= 12.73 µm X₃₀= 478.59 µm X₄₀= 587.71 µm X₅₀= 664.44 µm X₆₀= 734.11 µm
X₇₀= 795.67 µm X₈₀= 857.24 µm X₉₀= 940.75 µm X₉₉= 1021.07 µm



cumulative distribution

upper band limit x ₀ /µm	cumulative distribution Q ₃ /%	residue distribution (1-Q ₃)/%	fraction in band dQ ₃ /%
9.00	8.15	91.85	0.00
11.00	9.25	90.75	1.10
13.00	10.12	89.88	0.87
15.00	10.80	89.20	0.69
18.00	11.59	88.41	0.78
22.00	12.31	87.69	0.73
26.00	12.81	87.19	0.50
31.00	13.23	86.77	0.41
37.00	13.52	86.48	0.29
43.00	13.67	86.33	0.15
50.00	13.75	86.25	0.08
60.00	13.75	86.25	0.00
75.00	13.85	86.15	0.10
90.00	14.12	85.88	0.28
105.00	14.43	85.57	0.30
125.00	14.77	85.23	0.34
150.00	15.28	84.72	0.51
180.00	16.06	83.94	0.77
210.00	17.00	83.00	0.94
250.00	18.48	81.52	1.48
300.00	20.51	79.49	2.03
360.00	23.12	76.88	2.61
430.00	26.67	73.33	3.55
510.00	32.15	67.85	5.48
610.00	42.25	57.75	10.10
730.00	59.33	40.67	17.08
870.00	82.07	17.93	22.74
1030.00	100.00	0.00	17.93
1230.00	100.00	0.00	0.00
1470.00	100.00	0.00	0.00
1750.00	100.00	0.00	0.00

Trigger condition: 10seg,OpC1.1%

Dispersing method: RODOST 4.5 Bar, 80%, 1.2 mm

ANÁLISIS DE RESULTADOS

A) Mezcla de Polvos

Esta es la primera etapa dentro del proceso de fabricación, y se realiza en un mezclador granulador de alta eficiencia marca Diosna P-250 del tipo P-250, este equipo maneja 2 velocidades para el mezclador (a base de 3 aspas)y 2 velocidades para el granulador (a base 3 cuchillas), las velocidades que maneja son las siguientes:

Velocidad de mezclador 1 o baja	88 rpm
Velocidad de mezclador 2 o alta	176 rpm
Velocidad de granulador 1 o baja	1,440 rpm
Velocidad de granulador 2 o alta	2,905 rpm

Los 3 minutos aplicados a velocidad 1 para los tres lotes es suficiente para garantizar que la mezcla de polvos sea homogénea antes de la granulación.

B) Pasta de Almidón

La pasta de almidón se preparo dispersando el almidón de maíz en agua a 60°C y posteriormente adicionando de un solo golpe el resto del agua a ebullición, para esto se utilizo una marmita de acero inoxidable de capacidad de 50 litros para calentar el agua y una olla auxiliar de acero inoxidable de 20 Kg de capacidad, después de la adición de la segunda parte de agua se agita con una pala y después de 10 a 15 segundos se forma una pasta translucida optima para el proceso de granulación.

C) Granulación

Después de la preparación de la pasta, esta se adiciona al Diosna P-250 que contiene la mezcla de polvos con las debidas medidas de precaución ya que permanece caliente por unos minutos. El primer lote se granulo a velocidad de mezclador 2 (alta) y velocidad de granulador 1 (baja) en un tiempo de 3 minutos con 30 segundos, en el cual hubo una variación en el amperaje iniciando en 7 amperes y terminando en 11 amperes, el punto de granulación es este lote se realiza visualmente a través de una mirilla que presenta el equipo, el equipo se detiene en el

momento en el que se visualizaron aglomerados de aproximadamente 2 a 3 centímetros de diámetro, que al pasarlo por malla 4 (4.75 mm) el tamaño de partícula se vuelve homogéneo para que el secado sea eficiente.

El granulado húmedo es de fácil manejo así que se procede a su secado y se reproducen las condiciones de granulación para los lotes 2 y 3.

D) Secado y calibración del granulado

Para los tres lotes no se presentaron problemas durante el secado, llegando en aproximadamente 40 minutos a la humedad especificada. De aquí podemos establecer que cuando la temperatura de salida llega a 37 °C la humedad del granulado se encuentra dentro de especificaciones.

Finalmente se saca el granulado seco y se calibra por malla 12 (1.7 mm) a través de un molino oscilante.

E) Lubricación

Se tamizo previamente el Estearato de magnesio y el Dióxido de silicio coloidal para eliminar los grumos que pueden presentar estos materiales y permitir una buena distribución de estos componentes dentro del granulado y así poder tener una función óptima como lubricante y deslizante. El tiempo de mezclado total fue de 5 minutos a 10 rpm en un contenedor cubicote capacidad de 100 Kg

F) Compresión

Una vez tamizado el producto se traslada al área de compresión y se comprime en una tableteadora Fette P 3100 (de alta velocidad) y se trabajo a 150,000 comprimidos por hora ya que a esta velocidad el producto presenta baja variación de peso y se controla con facilidad la dureza. El proceso se concluyo en 30 minutos por lote.

G) Resultados analíticos

Los valores obtenidos se encuentran dentro de especificaciones y cerca de las medias especificadas (**Tabla 2**), el buen comportamiento analítico es debido a que tenemos una alta concentración de la tableta.

H) Granulometría

El granulado lubricado fluye adecuadamente en las tolvas de la tableteadora y tiene buena compresibilidad y no se presentan problemas para su compresión.

Al realizar el análisis de tamaño de partícula vemos que el 100 % de el granulado es menor de 1.7 mm, es decir pasa libremente la malla 12, incluso el 100 % del granulado es menor de 1.18 mm por lo que no se retendría por malla 16, es decir que durante el tamizado por malla 12 el granulado queda más fino de lo que se pretende con la malla 12, esto es debido a que el equipo utilizado para esta operación es un molino oscilante en el cual el rotor tiene un rose con la malla y por fricción tritura los gránulos.

La tendencia en los tres lotes es la siguiente:

El 50 % del granulado es menor de 0.7 mm.

El otro 50 % esta entre 0.7 mm y 1.18 mm

CONCLUSIONES

El producto fabricado bajo estas condiciones presenta un buen flujo para su compresión y en tamaño de partícula favorece una buena dosificación por unidad.

Los tres lotes piloto fabricados presentaron resultados analíticos satisfactorios, por lo que se procede a empaquetar y acondicionar las muestras para someter el estudio de estabilidad acelerada.

APÉNDICE 8

JUSTIFICACION DE EQUIVALENCIAS DE EQUIPOS EN OPERACIONES DE MEZCLADO [13]

Caso 1: de Collette a Diosna (tenemos la misma clase y sub-clase)

Caso 2: de Patterson Kelly a Bin de Cubo (Soneco) (tenemos la misma clase y sub-clase)

Mezclado. La reorientación de partículas unas respecto a otras con el fin de alcanzar uniformidad entre las mismas.

Dos tipos de mezclado hay en el proceso de Metamizol tabletas: Por **Difusión** y por **Convección**.

Mezclado por Difusión

Las partículas son reorientadas unas respecto a otras por medio de un movimiento aleatorio y la fricción entre partículas es reducida como resultado de la cama de expansión (usualmente dentro de un contenedor rotatorio) también conocida como mezclado por volteo.

Mezclado por Convección

Las partículas son reorientadas unas respecto a otras como resultado de un movimiento mecánico.

Equipos de Mezclado por Difusión

Las sub-clases de los mezcladores por difusión se distinguen primordialmente por su forma geométrica y por la posición de sus ejes de rotación.

Tabla 31. EQUIPOS DE MEZCLADO POR DIFUSIÓN.

Clase	Sub-Clase	Ejemplos
Mezcladores por Difusión	Mezcladores “V” (Pantalón)	Aaron Paul O. Abbe Gemco Jaygo Kemutec Lowe Patterson Kelley Pneuvac Zanchetta (Romaco)
	Mezcladores de Doble Cono	Aaron Paul O. Abbe Gemco Jaygo Kemutec Lowe MO Industries Patterson Kelly Pneuvac Zanchetta (Romaco)
	Mezcladores de Cono Inclinado	Gemmco Lleal Patterson-Kelley
	Mezcladores de Cubo	Lightnin ServoLift Zanchetta (Romaco)
	Mezcladores Bin	Paul O. Abbe L.B. Bohle Cora Internacional CONSEP Custom Metal Craft Gemco Glatt Jenike & Johanson Kemutec Matcon, USA Scholl (MO Industries) ServoLift Tote Systems Zanchetta (Romaco)
	Mezcladores Horizontales / Verticales / De Tambor	Munson Mill Machinery
	Mezcladores Continuos Estáticos	Ross
	Mezcladores Continuos Dinámicos	Patterson-Kelley

Tabla 32. EQUIPOS DE MEZCLADO POR CONVECCIÓN.

Clase	Sub-Clase	Ejemplos
Mezcladores por Convección	Mezcladores de cinta	Aaron Paul O. Abbe Automatic Industry Machines Azo-Ruberg Custom Metal Craft Jaygo Kemutec Lowe Pneuvac Ross Vrieco-Nauta (Hosokawa)
	Mezcladores en orbita	Aaron Jaygo Littleford Day Ross Vrieco-Nauta (Hosokawa)
	Mezcladores Planetarios	Aaron Aeschbach AMF GEI-Collette (GEI International) Hobart Jaygo Littleford Day Ross Vrieco
	Forberg Blenders	Paul O. Abbe Dynamic Air
	Mezcladores de doble brazo horizontales	Aaron Paul O. Abbe Custom Metal Craft Dynamic Air Jaygo Kemutec Littleford Day Ross Sigma Teledyne Readco
	Mezcladores de alta intensidad horizontales (Laterales)	Littleford Day Lodige Processall
	Mezcladores de alta intensidad verticales (arriba o abajo)	Aeromatic-Fielder (GEA-Niro) APV Baker-Perkins L.B. Bohle Dierks & Shone Diosna (Fluid Air) GEI-Collette (GEI International) Key International Littleford Day Lodige Powrex (Glatt) Processall Werner & Pfeiderer Zanchetta (Romaco)
	Mezclas por difusión (caída) con intensificador/agitador	Paul O. Abbe Gemco Patterson-Kelley

EQUIVALENCIA DE EQUIPOS EN OPERACIÓN DE GRANULACIÓN [13]

Caso 1: de Collette a Diosna (tenemos la misma clase y sub-clase)

Definición de Granulación. Proceso de generación de gránulos. Es modificada la morfología de los polvos con el uso de un líquido que hace que los polvos se aglomeren o por medio de fuerzas compactación. El proceso dará lugar a algunas o más de las siguientes características: Mejora el flujo, Mejorar la compresibilidad y Partículas más uniformes

Operaciones Principales:

- **Granulación Seca**
- **Granulación húmeda por alto corte**
 - Aglomeración de polvos por la incorporación de un líquido formando una masa con utilización de aspas con rotación a alta velocidad.
 - Las subclases de los granuladores son distinguidos por la colocación geométrica de las aspas primarias; las aspas pueden ser superiores, inferiores, o laterales.
- **Granulación húmeda por bajo corte**
- **Granulación por caída de bajo corte**
- **Granulación por extrusion**
- **Granulación rotatoria**
- **Granulación en lecho fluido**
- **Granulación por Spray Dry**

Tabla 33. EQUIPOS DE GRANULACIÓN HÚMEDA POR ALTO CORTE

Clase	Sub-Clase	Ejemplos
Granulación húmeda por alto corte	Horizontal (lateral)	Littleford Day Lodige Processall
	Vertical (arriba o abajo)	Aeromatic-Fielder (GEA-Niro) (Top or Bottom Driven) APV Baker-Perkins L.B. Bohle Dierks & Shone Diosna (Fluid Air) GEI-Collette (GEI International) Key International Littleford Day Lodige Powrex (Glatt) Processall Werner & Pfeiderer Zanchetta (Romaco)

EQUIVALENCIA DE EQUIPOS EN OPERACIÓN DE SECADO [13]

Caso 1: de Niro a Glatt (Tenemos la misma clase y sub-clase)

Definición de Sacado. La remoción de un líquido de un sólido por evaporación.

Operaciones Principales:

- **Estático, calentamiento directo de sólidos en una cama**
- **En movimiento calentamiento directo de sólidos en una cama**
- **Lecho fluido, calentamiento directo**

El traspaso térmico es logrado por el contacto directo entre los sólidos húmedos y los gases calientes. El líquido es vaporizado por arrastre en forma de gases. Los sólidos están en una condición expandida, con las partículas apoyadas por las fuerzas de fricción causadas por el gas. Los sólidos y los gases se entremezclan y se comportan como un líquido en ebullición. Este proceso se refiere comúnmente como secado de lecho fluido.

Aunque los secadores del lecho fluido puedan diferenciarse uno del otro en geometría, presiones de funcionamiento, y otras condiciones, no se ha identificado ninguna subclase fluidificada del secado por lecho fluido

- **Secado por aspersion, calentamiento directo de la cama**
- **Secado por aspersion, calentamiento directo de la cama, secado rápido.**
- **Conducción indirecta, cama en movimiento.**
- **Conducción indirecta, cama en estática.**
- **Conducción indirecta Liofilización.**
- **Secado por gas**
- **Indirect Radiant, Cama en movimiento.**

Tabla 34. EQUIPOS DE SECADO POR LECHO FLUIDO

Clase	Sub-Clase	Ejemplos
Lecho fluido, calentamiento directo	No identificado	Aeromatic-Fielder (GEA-Niro) APV BWI Hüttlin (Thomas Engineering) Diosna Fitzpatrick Fluid Air Glatt Heinen Vector