



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA
TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA
EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA

JOSE LUIS GACHUZ MONROY



MÉXICO, CD. MX.

AÑO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: JOSE ANTONIO ORTIZ RAMIREZ**

VOCAL: **Profesor: CARLOS ALVAREZ MACIEL**

SECRETARIO: **Profesor: SUSANA DIANA PERALTA MIRANDA**

1er. SUPLENTE: **Profesor: ANDREA SAORI MAJLUF TREJO**

2° SUPLENTE: **Profesor: SIMON LOPEZ RAMIREZ**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: COORDINACIÓN DE INGENIERÍA
QUÍMICA, FACULTAD DE QUÍMICA, CU**

ASESOR DEL TEMA:

I.Q. SUSANA PERALTA MIRANDA

SUSTENTANTE (S):

JOSE LUIS GACHUZ MONROY



INDICE

PAGINA

INTRODUCCIÓN	03
Ciclo de vida del producto.....	03
DEFINICIONES.....	04
Transferencia de tecnología.....	04
Validación	05
Buenas prácticas de fabricación.....	05
Buenas prácticas de documentación.....	05
Mapeo de procesos.....	05
Análisis de riesgos.....	06
OBJETIVO.....	07
DESARROLLO.....	07
REFERENCIAS REGULATORIAS.....	09
PERSONAL.....	09
DOCUMENTACIÓN.....	10
PROCESOS INVOLUCRADOS EN LA FABRICACIÓN.....	10
MEZCLADO	10
Mezclado aleatorio.....	11
Mezclado ordenado.....	11
Densidad aparente.....	11
Angulo de reposo.....	11
Mezcladores para polvos secos.....	13
Criterio de eficacia de mezclado.....	14
Factores para escalamiento.....	15
COMPRESIÓN.....	15
Procesos de las tableteadoras.....	17
Propiedades de las tableteadoras.....	17
RECUBRIMIENTO.....	18
Bombo de recubrimiento.....	19
ACONDICIONAMIENTO.....	20



PROTOCOLO DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA.....	20
Definición de protocolo.....	21
Definición de reporte.....	21
Puntos del protocolo de transferencia.....	21
EJEMPLO DE PROTOCOLO DE TRANSFERENCIA	25
Índice del protocolo.....	25
Autorizaciones del protocolo.....	26
Índice del protocolo.....	27
Objetivo del protocolo.....	28
Alcance del protocolo.....	28
Generalidades del protocolo.....	28
Responsabilidades de los involucrados.....	29
Definiciones	34
Material y equipo	35
Producción	38
Adecuaciones al proceso	56
Referencias	56
Anexos	57
Anexo 1.....	58
Anexo 2.....	59
Anexo 3.....	60
Anexo 4.....	61
Anexo 5.....	62
Anexo 6.....	63
Anexo 7.....	64
Anexo 8.....	65
Anexo 9.....	66
Anexo 10.....	67
Anexo 11.....	68
CONCLUSIONES.....	69
BIBLIOGRAFIA.....	70



TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene por objetivo ser un apoyo en la realización de transferencias de Tecnología en la Industria Farmacéutica, describiendo algunas de las actividades que se deben realizar antes, durante y después del proceso de transferencia de productos del centro de desarrollo a la planta farmacéutica, las etapas del proceso y los requisitos técnicos que deben cumplir dichos productos antes de ser fabricados en la planta farmacéutica, así como algunas herramientas de apoyo para mejorar los tiempos y calidad en la transferencia.

La vocación de la industria farmacéutica desde siempre ha sido producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad. Con los años, se han ido desarrollando recomendaciones e incorporando requerimientos que han evolucionado hasta una reglamentación estricta. La industria farmacéutica disfruta de una imagen de calidad excelente. Al elaborar sus productos destinados a curar la enfermedad, salvar vidas o mejorar la calidad de vida no puede haber el mínimo margen para el error. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de control y fabricación, se exige una mejora continua y máximas garantías de la calidad. Y es en el avance para conseguir un total dominio de la calidad.

La transferencia de tecnología realizada para la elaboración de esta tesina fue la de escalar productos del laboratorio a la planta productiva, así como de la planta productiva a las plantas maquiladoras, en la Empresa Farmacéutica Atlantis Farma y en la Empresa Farmacéutica Planta Landsteiner Cientific SA de CV, siendo la experiencia en las formas de sólidos orales. Colaborando con el desarrollo, innovación o evolución tecnológica y crecimiento de la empresa.

El ciclo de vida de un producto es generalmente de la siguiente manera:

- Descubrimiento de la molécula.
- Evaluación toxicológica.
- Desarrollo clínico y tecnológico.
- Escalamiento.
- Fabricación y producción en línea.

Cada etapa implica un diferente tipo de transferencia de análisis razonados, de participantes claves.



En este trabajo se abordará sólo los pormenores en el escalamiento y que se requieren para una exitosa transferencia de tecnología

DEFINICIONES

Los proyectos de transferencia tecnológica impulsan la competencia, los beneficios económicos de las instituciones y organizaciones.

La **transferencia de tecnología** es el proceso en el que se transfieren habilidades, conocimiento, tecnologías, métodos de fabricación, muestras de fabricación e instalaciones entre gobiernos, las universidades, industrias y otras instituciones para asegurar que los avances científicos y tecnológicos sean accesibles a un mayor número de usuarios que puedan desarrollar y explotar aún más esas tecnologías en nuevos productos, procesos, aplicaciones, materiales o servicios.

La transferencia de tecnología, es la "transferencia de conocimiento sistemático para la elaboración de un producto, la aplicación de un proceso o la prestación de un servicio" (UNCTAD 1990 - Conferencia de las Naciones Unidas sobre Comercio y Desarrollo).

En la Transferencia de Tecnologías pueden distinguirse dos actores:

- * Proveedor: quien provee la tecnología.
- * Receptor: quien recibe la tecnología.

Los actores pueden ser estados, organizaciones, empresas, sectores, entre otros.

La transferencia puede ser vendida (la más usual), donada, alquilada, intercambiada, etc., y puede transferirse tanto la tecnología blanda como la tecnología dura, o ambas.

La tecnología dura se aplica a la informática, la microelectrónica, el láser, o las actividades espaciales, son las que se basan en las ciencias como la física o la química. Las tecnologías blandas son en las que su producto no es un objeto tangible, que pretenden mejorar el funcionamiento de las instituciones u organizaciones. Dichas organizaciones pueden ser empresas industriales, comerciales o de servicios, con o sin fines de lucro; entre las tecnologías blandas se destaca la educación, la organización, la administración, la contabilidad y las operaciones, la logística de producción el marketing y la estadística, la psicología de las relaciones humanas y del trabajo y el desarrollo de software.



Los **Objetivos Generales de una Transferencia** son:

- Transferir conocimiento y habilidades entre los diferentes sectores productivos para estimular la economía.
- Impulsar el desarrollo, formación y capacitación de excelencia de los integrantes de la organización.
- Generar productos y actividades explotables desde el punto de vista comercial, derivados de la innovación tecnológica.

Dentro de una transferencia podemos introducir tareas como la validación de los procesos, para que estos queden controlados desde el inicio de su fabricación industria.

Definición de Validación de la OMS; Es el acto documentado de probar que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad, o sistema conduce realmente a los resultados esperados.

La validación del proceso es el establecimiento de evidencias documentadas que proveen, un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto cumpliendo las especificaciones y características de calidad predeterminadas. El objetivo de la validación de un proceso es demostrar la capacidad de proporcionar, de forma continuada y reproducible, productos homogéneos de acuerdo a unas especificaciones de calidad.

Otra herramienta muy importante es la integración de las Buenas prácticas de fabricación BPF conocidas por sus siglas en inglés GMP's (Good Manufacture Practice), así como las buenas prácticas de documentación BPD o GMD's (Good Document Practice).

Buenas Practicas de Fabricación; conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, contenido y calidad requeridas para su uso.

Buenas prácticas de documentación BPD, básicamente son controles que permitan prevenir errores de comunicación, asegurando así que el personal siga los procedimientos correspondientes. Paralelamente la aplicación de las BPD facilita la trazabilidad de los productos, en efecto, un apropiado Sistema de Documentación permite reconstruir la historia de un producto, incluyendo la utilización y disposición de las materias primas, insumos, productos intermedios y terminados.

Una herramienta muy útil es el Mapeo de los Procesos (Modelo para el Análisis Paramétrico y Evaluación Organizacional), es una técnica para examinar el



proceso y determinar en donde y porque ocurren las fallas importantes. El mapeo de un proceso es el primer paso a realizar antes de evaluarlo, ya que ayuda a optimizar el trabajo de transferencia para que fluyan las actividades:

- ✓ Diferenciando el potencial del equipo de manufactura y proceso, en procesos en los escenarios diseñados del proceso inicial.
- ✓ Asegurándose que las actividades de transferencia necesarias sean ejecutadas para evitar interferir con los lanzamientos de nuevos productos.
- ✓ Conformidad con el manejo de las actividades regulatorias.
- ✓ Asignación de actividades más eficientes para soportar las actividades en curso de producción y transferencia.
- ✓ Estableciendo e integrando planes (actividades claves, dependencias, entradas, salidas y licitaciones).

Todos los involucrados en seguridad se han topado con algún tipo de análisis de riesgos, y a pesar de que hay muchas metodologías disponibles sigue siendo una de las tareas más difíciles de realizar.

Los niveles de importancia forman la base para establecer prioridades más allá de un valor monetario desde el punto de vista del negocio; deben de colocarse en el siguiente orden:

1. Cumplir con principios universales (ej. proteger la vida del ser humano).
2. Cumplir con la ley.
3. Cumplir con normas internas.
4. Proteger los procesos y activos más importantes del negocio.
5. Aplicar el sentido común.

Análisis de Riesgo, es el método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto. Es el Análisis de Consecuencias y Análisis de los Riesgos de los Procesos que combinan ciencia, habilidades y juicios para identificar, evaluar y desarrollar metódicamente sistemas de control de los peligros significativos de un proceso. El Análisis de los Riesgos de los Procesos es necesario para los nuevos procesos y las instalaciones nuevas y existentes, la investigación de incidentes que realizan en el proceso.

Peor caso, se le llama a la condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores y/o inferiores de procesamiento, dentro de procedimientos de operación normalizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.

Las guías para documentación y procedimientos además de herramientas para el manejo de proyectos. Se debe tener un desarrollo de producto y estrategia de transferencia bien definidos.



Una herramienta necesaria para asignar tareas, equipos y cumplir en tiempo y forma es el uso de el Diagrama de Gantt, para ello se recomienda el uso del software Project Manager, para conocer la ruta crítica del proyecto, asignación de tareas, horas hombre, etc.

Integrando estos procesos y tecnologías se facilita el desarrollo para la producción comercial y así las compañías están garantizando ciclos de tiempo y costos más bajos, así como el cumplimiento de la calidad.

Las mejoras de calidad han dado lugar a pocos problemas de conformidad identificados durante la inspección de la autoridad sanitaria.

OBJETIVO

Establecer los lineamientos que se requieren para hacer la transferencia de tecnología de la fabricación de formas farmacéuticas sólidas del centro de desarrollo a planta de fabricación comercial.

DESARROLLO

Para iniciar la transferencia se deben tener tres consideraciones primarias bien definidas:

- Un plan definido.
- Personal involucrado y comprometido.
- Procesos bien definidos.

Para definir el equipo de manufactura se deben considerar:

- Los equipos a ser usados en el proceso.
- Identificar equipos nuevos para compra.
- Identificar cualquier parámetro debido a las diferencias de equipos que requieran un trabajo adicional.
- Proporcionar detalles de los equipos para evitar ambigüedades.
- Identificar requerimientos de equipos y procesos.

Es necesario la recopilación de las siguientes interacciones:

1. Proceso básico (diagramas 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.
3. La necesidad de cambios e información relevante.



Con estos resultados se establece el tiempo para completar la transferencia con mayor éxito.

Definir las responsabilidades del proyecto:

- Preparar el expediente (protocolo) de transferencia.
- Definir el proyecto (equipo de transferencia y líder de proyecto).
- Definir procesos y equipos a ser usados.
- Definir la estrategia de validación.
- Establecer las implicaciones regulatorias.
- Valoración de aspectos de seguridad, ecología e higiene.
- Consideraciones en el impacto económico.
- Aspectos de suministro.
- Recursos requeridos y disponibles.
- Generar el protocolo de transferencia.

Antes de iniciar la transferencia de tecnología se debe revisar con qué equipos se cuenta en la planta, así como revisar si están calificados, si cuentan con manuales, procedimientos de operación, si están dados de alta en el sistema y la capacidad de estos.

Una vez comprobado estos requerimientos es necesario realizar un protocolo de transferencia en el cual se defina el alcance de esta transferencia, si sólo se realizara la fabricación o también el acondicionamiento, así como es el tamaño de lote.

Verificar que se cuenten con las materias primas necesarias, los utensilios y accesorios requeridos para la fabricación, muestreo, acondicionamiento y resguardo del producto.

Las transferencias de productos sólidos requieren de un área de resguardo de las materias primas, un área de molienda, área de mezclado, área de tableado, área de resguardo de graneles, área de acondicionamiento, área de resguardo de producto terminado.

Se requiere realizar tres repeticiones del producto a transferir para garantizar la repetitividad del proceso y se puede aprovechar si el proceso es estable que los últimos 2 lotes se puedan tomar para la validación del proceso, esto con el fin de garantizar que el producto es confiable.



REFERENCIAS REGULATORIAS.

Existen diferentes referencias que se utilizan con respecto a una transferencia a nivel nacional e internacional.

- ✚ La farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario”.
- ✚ La Norma Oficial Mexicana 073 de la Secretaria de Salud 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 deben realizar a cada una de las formas farmacéuticas.
- ✚ La FDA (Food and Drug Administration).
- ✚ La Norma Oficial Mexicana-059-2015 SSA1 de la Secretaria de Salud.
- ✚ ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) la guía se divide en los siguientes segmentos principales:
 - Métodos analíticos.
 - Ingredientes activos.
 - Forma farmacéutica.
- La ICH (The International Conference on Harmonisation).

EL PERSONAL

El mejor recurso con el que cuenta una empresa es sin duda el personal, por lo cual se debe de cuidar dándole una adecuada capacitación para que pueda cuidarse a sí mismo, a los equipos, a las instalaciones, a los productos y al proceso que realizan.

Un personal capacitado y adiestrado dará una mejor certeza de que los procesos y productos a transferir sean una garantía de calidad y de costos.

Cualquier proyecto de transferencia será gestionado por un equipo compuesto por miembros de ambos sitios en el caso que sea de una planta a otra con responsabilidades clave claramente definidos. El equipo se extrae de los miembros de disciplinas pertinentes de ambos los sitios (el donador y el receptor).

El líder del equipo o proyecto es responsable de guiar el proyecto durante el traslado de las operaciones.

Los miembros del equipo deben reunir las condiciones y experiencia necesaria para gestionar su aspecto particular de la transferencia. Las disciplinas involucradas incluyen, pero no están limitado a la ingeniería y mantenimiento del sitio, validación, fabricación y control de calidad.

Sí debe haber personal que no forma parte del equipo, garantía de calidad y asuntos regulatorios, disponible para apoyar y asesorar a fondo el proyecto.



El Líder de proyecto deberá asegurarse de que el personal capacitado está en el lugar antes de la validación del proceso a transferir.

El Líder de proyecto debe realizar una evaluación de habilidades y la brecha de análisis para identificar necesidades de formación relacionadas con las actividades específicas del producto, tales como operación y mantenimiento de equipos, procesamiento y pruebas. los registros de formación existentes deben ser revisada y un programa elaborado a partir de las discrepancias identificadas en el espacio ejercicio de análisis.

Después de la ejecución de los protocolos de entrenamiento, el líder debería preparar un informe que confirma que todo el entrenamiento se ha realizado con éxito.

DOCUMENTACIÓN

Es muy importante la emisión de procedimientos, protocolos y la correcta documentación de las actividades que se desarrollarán en la transferencia de tecnología, de hecho, se considera que es la parte más importante en la industria pues es el respaldo de la información, conocimiento, seguimiento, técnicas y procesos a seguir.

PROCESOS INVOLUCRADOS EN UNA FABRICACIÓN:

MEZCLADO

El mezclado es el proceso en el cual varios ingredientes se ponen en contacto, de tal forma que al final de la operación, se obtenga un sistema homogéneo a cierta escala (desde molecular hasta macroscópica). Reacomodo de las partículas de forma tal que, el producto final tenga todas las características esperadas.

La distribución del tamaño de partícula se considera un atributo crítico del material en la calidad del tableteado farmacéutico y en el desempeño del proceso. Sin embargo, existen muchos otros factores que afectan el proceso. Los tamaños de partícula deben ser considerados para los procesos de tableteado. La distribución del tamaño de partícula es una característica primaria práctica de la partícula de polvos, aunque es sólo una de muchas variables que impactan las propiedades del polvo a granel, lo que a su vez dicta la conducta en proceso y la calidad del producto.

Puesto que la mezcla es una parte fundamental del proceso, es importante hacerla bien. Un mezclador bien diseñado puede evitar un embotellamiento en la fabricación.



Existen dos tipos de mezclado:

1.- Mezclado aleatorio: partículas con características similares se distribuyen aleatoriamente para homogenizar un batch o lote.

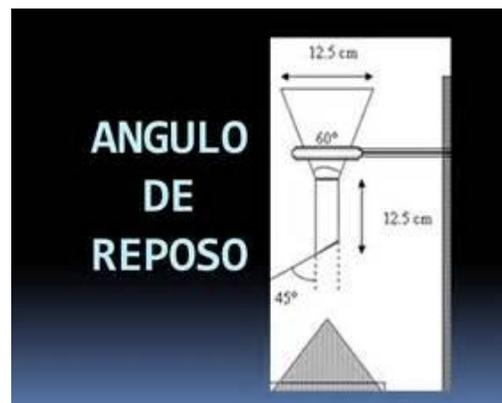
2.- Mezclado Ordenado: Partículas con características diferentes se organizan para obtener las características propias del producto final.

En el mezclado se trabaja con algunas características del polvo como su densidad aparente, ángulo de reposo.

Densidad aparente: peso del polvo en un volumen determinado.

Ángulo de reposo: Término geológico para la pendiente en la que una roca deja de rodar hacia abajo. Ángulo en el que un polvo empieza a fluir.

Figura 1. Ángulo de Reposo.



$$\text{Tan}(\alpha) = \frac{\text{altura}}{\text{radio}}$$

Tabla 1. Propiedades de Flujo y Correspondencia al ángulo de reposo.

Propiedades de flujo	Angulo de reposo (grados)
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Justo -no necesita ayuda	36-40
Pasable -pude detenerse	41-45
Pobre – se debe agitar , vibrar	46-55
Muy pobre	56-65
Muy muy pobre	➤ 66



Figura 2. Medidor de Densidad Aparente.



Medidor de densidad aparente

$$\text{Índice de compresibilidad} = 100 \times \frac{V_o - V_f}{V_o}$$

$$\text{Relación hausner} = \frac{V_o}{V_f}$$

Donde V_o es el volumen aparente y V_f es el volumen compactado

Tabla 2. Escala de Fluidez.

Índice de compresibilidad	Característica de flujo	Relación Hausner
≤ 10	Excelente	1.00-1.11
11-15	buena	1.12-1.18
16-20	justa	1.19-1.25
21-25	pasable	1.26-1.34
26-31	pobre	1.35-1.45
32-37	Muy pobre	1.46-1.59
>38	Muy muy pobre	>1.60



El número de variables utilizados para mezclar materiales es muy grande, y muchos de ellos no se distinguen por su perfección.

Para lograr la administración de principios activos en dosis efectivas se elaboran diferentes formulaciones constituidas por excipientes y principio activo.

Donde los componentes deben encontrarse homogéneamente distribuidos, para ello se hace uso de la operación unitaria del mezclado fundamental en todo proceso de fabricación en la industria farmacéutica.

El mezclado es un proceso que implica la interposición de dos o más componentes separados para formar un producto homogéneo, donde cada partícula de cualquiera de los ingredientes esté lo más cerca posible de otra partícula de un ingrediente diferente. Mezcla es una distribución al azar de dos o más fases inicialmente separadas. El término mezcla o mezclado se aplica a una gran variedad de operaciones que difieren ampliamente en el grado de homogeneidad del material mezclado.

Los mezcladores para polvos secos comprenden máquinas que se utilizan también para pastas duras y otras que están restringidas para polvos que fluyen libremente. Para que puedan mezclarse polvos sus partículas han de moverse unas con respecto a otras y lo hacen por tres mecanismos principales: *convección, deslizamiento y difusión*.

- *Mezcladores para polvos secos:*

-Mezcladoras de Carcasa Giratoria: mezcladora de doble cono, carcasas gemelas (pantalón).

-Mezcladoras de Carcasa Fija: mezcladora de cinta en espiral, paletas, tornillos helicoidales, solos o en combinación.

-Mezcladores de Hoja Sigma y Paleta Planetaria.

-Mezcladoras Propulsoras Verticales: mezcladora de aire fluidificado.

-Mezcladores Inmóviles (dispositivos de procesamiento continuo).

Las mezcladoras más eficientes inducen el mezclado por convección, corte y difusión, por consiguiente, el mezclado se considera una operación aleatoria de desplazamiento, en la que intervienen grupos de partículas grandes y pequeñas y hasta partículas individuales. En los polvos hay que tener en cuenta la adhesividad o la tendencia a deslizarse de las partículas, entre otros factores. La



segregación que tiene lugar en los sólidos que fluyen libremente suele producirse por diferencias en el tamaño de las partículas, densidad y forma.

Uno de los principales problemas que se presenta en el mezclado de polvos es la segregación. Ésta es la tendencia a la separación de los componentes de la mezcla y las causas principales son: diferencias en el tamaño, densidad y forma de las partículas.

Cuando hay que mezclar dos sólidos, hay que vencer estas tendencias separadoras naturales y esto se realiza invariablemente por algún medio que levante el material desde el fondo hasta la parte superior de la masa, llenándose por gravedad, desde arriba, los huecos resultantes. Al mismo tiempo, el elemento mezclador tiene que producir también un transporte horizontal por lo menos en dos sentidos opuestos.

Los equipos más comunes para mezclar sólidos son:

El mezclador con cinta helicoidal o de listón, el mezclador en "V", el mezclador de doble cono, etc.

CRITERIO DE EFICACIA DE MEZCLADO

El rendimiento de un mezclador industrial se juzga por el tiempo de mezclado requerido, la potencia empleada, y las propiedades del producto. Tanto los requisitos del aparato mezclador como las propiedades deseadas del material mezclado varían ampliamente de un problema a otro. A veces se requiere un grado muy elevado de uniformidad, otras una acción de mezclado rápido; en otras ocasiones un gasto de energía mínimo.

El grado de uniformidad de un producto de mezclado, medido por el análisis de un cierto número de muestras puntuales, es una medida cuantitativa adecuada de la eficacia de mezclado.

Las mezcladoras actúan sobre dos o más materiales separados para entremezclarlos, casi siempre al azar uno dentro del otro.

Existen varios métodos para encontrar la concentración de un material:

- a) Refractometría. En este método es necesario contar con la curva patrón de del material soluble.
- b) Otro de los métodos para encontrar la concentración es por medio del tamizado en el cual se tamiza una muestra de la mezcla y la concentración se obtiene dividiendo el peso del material trazador entre el peso de la muestra, de un mezclado se deben obtener mínimo 6 concentraciones.
- c) Titulaciones volumétricas.
- d) Espectrofotométricas, etc.



Los datos característicos del mezclado son el porcentaje de un componente, el volumen total del componente, cantidad del componente en un tiempo de mezclado y velocidad de mezclado.

FACTORES PARA EL ESCALAMIENTO

- 1.- Geometría: radio de rotación/longitud efectiva.
- 2.- Cinemática: Relación de la velocidad de las partículas en puntos similares dentro del recipiente, mantener la velocidad constante.
- 3.- Dinámica: Fuerza centrífuga/gravitacional, mayor tiempo de mezclado para volúmenes mayores.

Ejemplo:

Para escalar de un mezclador de 1 ft^3 con un tiempo de mezclado de 3 minutos, a un mezclador de 50 ft^3 , el tiempo de mezclado aumenta a 5 minutos con 30 segundos.

Un aspecto también muy importante es poner atención con el riesgo de explosión por polvos, el tamaño de partícula, la concentración y la humedad determinan el riesgo de explosión por polvos.

COMPRESION

USO DE TABLETEADORAS

Se utiliza para producir tabletas (farmacéuticas, cosméticas, etc.), ya sea a nivel industrial o en plantas piloto.

PARTES DE LAS TABLETEADORAS

Una tableteadora clásica está formada por las siguientes partes; sin embargo cabe señalar, que maquinas más modernas que no utilizan matrices.

Punzones: El inferior regula el tamaño y peso, ya que está fijo; el punzón superior es móvil y regula la dureza de la tableta Figura 3 y 4.

Matriz: Aditamento intercambiable que da forma a la tableta.

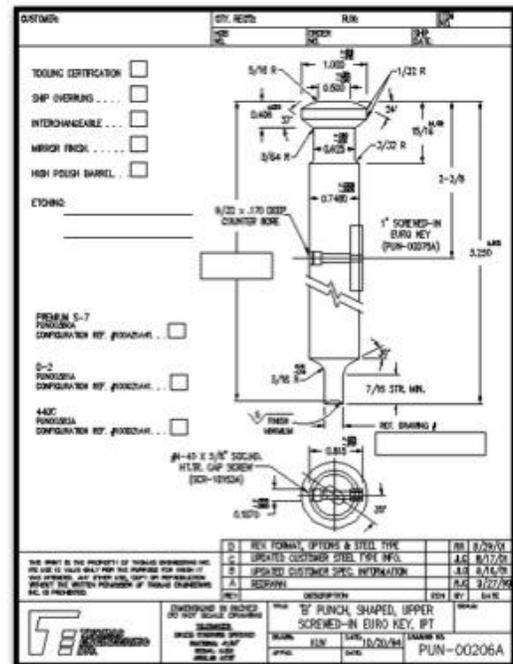
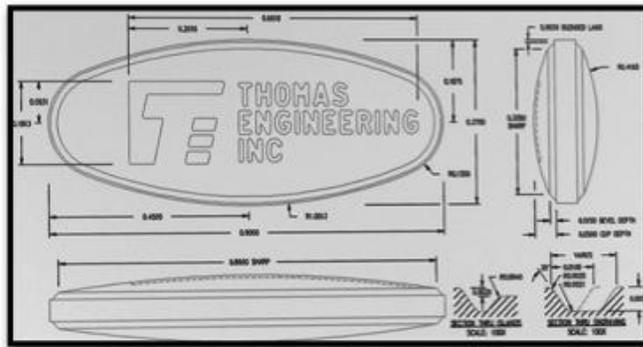
Tolva de alimentación: Donde se adiciona el polvo o granulado que será dosificado en la matriz.



Figura 3. Punzones y Matrices.



Figura 4. Plano de Punzones y Matrices.





PROCESO DE LAS TABLETEADORAS

Las tableteadoras pueden formar tabletas por diferentes procesos, dependiendo de las características del propio polvo o granulado:

- **Compresión directa:** El polvo se adiciona a la tolva, después de que todos los ingredientes han sido mezclados.
- **Granulación seca:** Los polvos primero son sometidos a procesos para formar partículas más grandes, y posteriormente son comprimidos en la tableteadora.
- **Granulación húmeda:** Antes de la compresión el polvo se humedece para formar granulados.

PROPIEDADES DE LAS TABLETEADORAS

Las tableteadoras son capaces de producir una gran cantidad de tabletas por minuto, mejorando la capacidad de una empresa; así mismo pueden controlar el peso, tamaño y dureza de la tableta, lo cual es fundamental en el control de calidad.

La producción de tabletas puede dividirse en al menos cuatro procesos discretos: descarga de la tolva; flujo dentro y a través del alimentador; llenado de la matriz; y compresión. Cada uno de estos procesos somete al polvo a una serie específica de condiciones ambientales (p.ej., velocidades de flujo, tensiones y propiedades de la superficie del equipo), haciendo a las diferentes propiedades del granel más relevantes en las diferentes etapas. Yo destacaría las siguientes como especialmente valiosas:

- Propiedades de flujo dinámico (que incluye Energía de Fluidez Básica, Energía Específica, Energía Aireada, e Índice de Velocidad de Flujo): optimizar el régimen de flujo en el alimentador y la eficiencia de llenado de la matriz, investigar el efecto de la geometría de la paleta, evaluar la probabilidad de desgaste, segregación y aglomeración.
- Propiedades de cizallamiento: para optimizar el flujo desde la tolva de alimentación, donde las propiedades de cizallamiento de polvo-polvo y polvo-pared son importantes.
- Permeabilidad y compresibilidad: para evaluar qué tan fácilmente el polvo puede transmitir aire y el impacto de la compresión en el polvo. Ambas características son importantes durante los pasos de llenado y compresión.

El éxito en el tableteado depende ciertamente de muchos factores. Es importante, por ejemplo, controlar la fluidez y compresibilidad de la mezcla de tableteado, así como cualquier tendencia hacia la segregación, asegurar la producción de tabletas uniformes a la velocidad requerida. El tamaño de partícula y la distribución del



tamaño de partícula son reconocidos como atributos críticos del material porque se sabe que impactan directamente estas propiedades, así como otras tales como la solubilidad y la biodisponibilidad, las cuales pueden definir la eficacia clínica según se destaca en la guía ICH Q6A.

RECUBRIMIENTO

Algunas tabletas requieren el uso de una capa protectora de la luz, la humedad y la oxidación para guardar su identidad, pureza, o para cumplir con la biodisponibilidad proporcionando la liberación del medicamento en varios sitios del cuerpo dependiendo del pH, cambiando la tasa de liberación del activo (liberación controlada) o como una distinción estética, para encubrir sabores y olores.

Este proceso presenta algunas ventajas más como son:

- Incrementar la velocidad de empaque.
- Reduce daños durante el proceso de empaque.
- Aumenta eficiencia y claridad de impresión.
- Mejora la identificación del producto.
- Reduce tiempo de limpieza y cambio de formatos en el acondicionado.
- Reduce la exposición del operador a sustancias activas.
- Para recubrir una tableta se debe poner especial atención a las características de ésta como son:
 - De diseño; dureza, friabilidad
 - La fórmula cualicuantitativa; (Activo, diluyente, desintegrante, lubricante)
 - Del proceso de fabricación; mezcla y compresión
 - De Proceso; desgaste, uniformidad de película, adherencia, apariencia, tamaño, espesor de la película.

En la transferencia se debe asegurar la calidad del producto, y se debe cuidar la distribución consistente del recubrimiento, el sistema de aspersion, condiciones óptimas del secado, la distribución de la gota.

En el escalamiento los cambios son de dimensiones en el bombo (Figura 5 y 6), de la carga o tamaño del lote (esto aumenta la presión en los núcleos) el desgaste de la tableta.

Por lo cual se deben controlar los siguientes cambios:

- Mayor flujo de aire.
- Mayor velocidad de aspersion.
- Incremento del líquido dosificado.
- Condiciones ambientales.
- Ubicación de las pistolas de aspersion.
- Flujo de las tabletas.



Figura 5. Diagrama de Bombo del Recubrimiento.

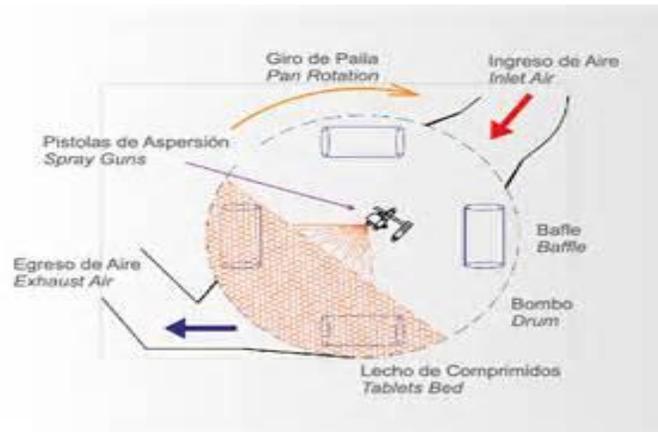


Figura 6. Bombo Convencional para Recubrimiento.





ACONDICIONAMIENTO

Figura 7. Blísteadora con Telecámara.



En el proceso de transferencia se debe cuidar que los materiales sean los que garanticen que las tabletas se conserven de acuerdo a lo especificado y requerido para su uso, así como los formatos para cumplir con la cantidad de tabletas requeridas para la presentación final.

PROTOCOLO DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA

Cualquier programa de Transferencia de Tecnología se reduce a escribir un Check List, formato que es de gran ayuda y recomendado para una buena realización y registro de las actividades propuestas, quedando documentado el paso de cada actividad. El documento al ser emitido debe de ir acompañado del objetivo del programa. Para este Check List se debe considerar los siguientes puntos a realizar:

- Fórmula.
- Materias primas.
- Equipo de fabricación.
- Precauciones de fabricación.
- Procedimientos de fabricación.
- Acondicionado.
- Especificaciones de materias primas, acondicionado, producto terminado.
- Métodos analíticos validados.
- Consideraciones regulatorias.
- Reinscripción de procedimientos.



Para las transferencias específicas (por ejemplo, hormonas, betalactámicos, productos altamente activos o completamente nuevas tecnologías) del centro de desarrollo deben proporcionar información al equipo de transferencia en el diseño, la construcción y el acabado de todos los edificios y servicios (calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), temperatura, humedad relativa, agua, electricidad, aire comprimido) impactando el producto, proceso o método que se transfiera.

Protocolo. Un protocolo es establecer el plan de trabajo, además de proporcionar la información adecuada que se necesita para realizar las actividades propuestas por este. Este documento debe ser emitido con base a toda la información proporcionada por la investigación y desarrollo realizado al producto. El protocolo debe ser emitido y aprobado antes de la realización de la transferencia.

Reporte. Al final de todo monitoreo de una actividad hay que realizar un análisis de los resultados obtenidos y dar su respectiva conclusión. El reporte es el documento emitido al término de las actividades; en él, se da el resumen de cada actividad, así como el resultado obtenido. En este documento se proporciona el dictamen final del programa propuesto por la Transferencia de Tecnología.

El protocolo es nuestro plan de trabajo y donde se establecen las partes críticas del proceso a seguir que pueden ser monitoreadas. En él también se propone el plan a seguir durante la Transferencia de Tecnología del Proceso. Proporciona la información necesaria para el monitoreo y análisis de cada paso; los criterios de aceptación, así como los parámetros a evaluar. El protocolo debe ser emitido, revisado y aprobado antes del inicio de la transferencia. Con respecto a este trabajo el protocolo a realizar para la Transferencia de Tecnología; contiene los siguientes puntos; estos puntos son recomendables, pero no limitativos.

PUNTOS DEL PROTOCOLO DE TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA

- 1) **OBJETIVO** Indica el objetivo general del documento. Establece la finalidad a cumplir con el protocolo; el objetivo debe ser específico.
- 2) **ALCANCE** Define cuál proceso está cubierto por el protocolo.
- 3) **RESPONSABILIDADES** Asigna las áreas o departamentos que deben llevar a cabo las actividades principales o de soporte para el logro del objetivo del protocolo.
- 4) **GENERALIDADES** Describe en forma breve el proceso contemplando su diagrama de flujo de fabricación, breve descripción del medicamento y su acción en el organismo. Así mismo se incluyen las condiciones de seguridad a emplear en el desarrollo de las actividades y/o monitoreo del proceso cuando sean necesarios.
- 5) **ANÁLISIS DE RIESGO** Identifica los parámetros, actividades del proceso que tienen algún impacto en la obtención de la calidad del producto. Enfatiza los principales riesgos que pudieran surgir en el momento de realizar el estudio.



6) MATERIALES, INSTRUMENTACIÓN Y EQUIPO Se enlista los materiales, instrumentos y/o equipos, insumos requeridos para llevar a cabo las actividades.

7) DESARROLLO DE ACTIVIDADES A LA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA Se establecen los pasos para dar seguimiento a la transferencia; indicando cada operación unitaria a realizar, equipo a utilizar y procedimiento a realizar.

8) CRITERIOS DE ACEPTACIÓN En cada prueba a realizar se debe establecer el criterio de aceptación correspondiente teniendo en cuenta las especificaciones del fabricante, internas o establecidas en las regulaciones vigentes.

9) DOCUMENTOS FALTANTES Cuando se esté llevando a cabo alguna actividad y algún documento no exista, anotarlo en un formato asignado.

10) DESVIACIONES Y ACCIONES CORRECTIVAS Si se presentaran desviaciones a los criterios de aceptación en alguna de las etapas del estudio, los responsables de la aprobación del protocolo, deben evaluar si procede continuar con las actividades analizando el impacto de la desviación respecto a la validación.

11) CONTROL DE CAMBIOS Se aplica en caso de que el equipo, sistema crítico o proceso sufra de alguna modificación y se procede de acuerdo a un procedimiento de control de cambios.

12) CRITERIOS DE REVALIDACIÓN La revalidación se hará bajo un programa o cuando aplique un control de cambio que así lo determine.

13) REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS Menciona toda la información bibliográfica consultada para elaborar el protocolo: Anotar la cita bibliografía de acuerdo a la descripción u orden siguiente:

- LIBROS: Autor(es), Título, Editorial, País, Pagina(s), Edición,
- REVISTAS: Autor(es), Título del artículo, Nombre de la revista, Vol., Edición,
- NORMAS, CIPAM (Comisión Interinstitucional de Practicas Adecuadas de Manufactura), etc.: Autor(es), Título de la Norma, País de origen y sus correspondientes claves.
- PROCEDIMIENTOS: Título del procedimiento, Código del procedimiento.

14) ANEXOS Se realiza un listado de todos los formatos y/o anexos que se incluyen en el protocolo como apoyo para la ejecución del mismo.

15) GLOSARIO Se realiza un listado de las palabras que se desconoce su significado.



Criterios de Aceptación. Las variables y los controles son definidos por medio de cambios y modificaciones al proceso dados durante su desarrollo. Así pues, la mayor parte de la información se obtiene durante la pre formulación, así como en el desarrollo del proceso y durante su escalamiento. En estos pasos también se determinan las etapas críticas del proceso.

Donde se deben de retar las etapas del proceso que pueden variar y afectar la calidad del producto. En el proceso de Transferencia de Tecnología prospectiva de un producto nuevo; un punto muy importante para la determinación de los criterios de aceptación es que hay que asumir siempre el "peor de los casos"; así como las condiciones que se encontraran durante la producción real. El retar el proceso establece la adecuabilidad del proceso.

Para la determinación de los criterios de aceptación hay que considerar los siguientes pasos:

a) La obtención de datos experimentales para la determinación del rango numérico de cada parámetro, de las pruebas físicas a determinar al producto terminado; asegurándose que estas pruebas son reproducibles lote a lote; o en una serie de lotes.

b) Con los datos experimentales obtenidos establecer los límites de cada especificación, basados en el tratamiento estadístico de los datos, determinando los valores permitidos y las desviaciones, así como los rangos entre los cuales pueden ser aceptables. Así pues, se determinan las condiciones permitidas de variación y de la posibilidad de cambios del proceso que no impacten en las especificaciones en el producto final. Y como se ha mencionado anteriormente hay que calificar cada uno de los equipos que participan en el proceso y en el control de cada una de las operaciones con la finalidad de asegurar que las condiciones de operación sean reproducibles. Cuando se han determinado las variables y los controles, es conveniente llevar acabo las pruebas necesarias que aseguren que el producto fabricado bajo esas condiciones se genera un producto aceptable y consistente. En forma general se pueden mencionar las pruebas durante la transferencia de tecnología y validación del proceso de fabricación de formas farmacéuticas sólidas.

c) Uniformidad de contenido en el mezclado y en la forma farmacéutica final; para el caso de este trabajo son uniformidad de dosis en las tabletas.



- d) Distribución de tamaño de partícula:** Esta prueba es muy importante, ya que, al no cumplir, sus consecuencias se relacionan con la compresibilidad, la dureza, variación de peso y uniformidad de contenido.
- e) Desintegración y disolución:** prueba realizada para asegurar la disponibilidad de la liberación del fármaco in vitro y la uniformidad de lote a lote.
- f) Variación de peso:** prueba relacionada con la funcionalidad del equipo; en este caso hay que verificar que entre en especificaciones.
- g) Dureza:** Tiene relación con la friabilidad y laminación de las tabletas.
- h) Friabilidad:** Prueba relacionada con el manejo en el empaque y traslado de las mismas.
- i) Contenido de humedad:** Esta prueba tiene relación con el tiempo y temperatura de secado; también en las condiciones ambientales de fabricación que puedan percutir en el contenido de humedad final de la tableta.

Transferencia de Tecnología.

Los criterios de aceptación para la Transferencia de Tecnología de una tableta con x concentración son:

Tabla 3. Criterios de Aceptación.

Operación Unitaria	Variable de Control	Criterio de Aceptación
Mezclado	Distribución del principio Activo	96% a 110%
Tableteado	Peso	Indicado por la bibliografía
	Dureza	Indicado por la bibliografía
	Friabilidad	Indicado por la bibliografía
	Disolución	Indicado por la bibliografía
	Valoración	Indicado por la bibliografía
Recubrimiento	Peso	Indicado por la bibliografía



EJEMPLO DE METODOLOGÍA PARA EL PROTOCOLO

TRANSFERENCIA DE PROCESO

El presente protocolo ha sido revisado y aprobado para su ejecución por:

ANTEFIRMA

Elaboró

COORDINADOR DE TRANSFERENCIA Y SOPORTE
TÉCNICO

Revisó

COORDINADOR DE DESARROLLO DE FORMULAS

Revisó

GERENTE DE GARANTÍA DE CALIDAD

Revisó

GERENTE JR DE LABORATORIOS

Revisó

SUPERVISOR DE PRODUCCIÓN

Revisó

GERENTE DE VALIDACIÓN



Revisó

GERENTE DE PRODUCCIÓN

Revisó

DIRECCIÓN DE PLANTA

Revisó

GERENTE DE DESARROLLO ANALÍTICO Y
FORMULACIÓN

Aprobó

DIRECTOR TÉCNICO

Autorizó

SUBDIRECCIÓN DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD
/ RESPONSABLE SANITARIO

Revisó

SUPERVISOR DE PRODUCCIÓN (Planta receptora)

Revisó

GERENTE DE PRODUCCIÓN (Planta receptora)

Revisó

GERENTE DE CONTROL DE CALIDAD (Planta
receptora)

Autorizó

RESPONSABLE SANITARIO (Planta receptora)



ÍNDICE DEL PROTOCOLO

Pág.

1. OBJETIVO
2. ALCANCE
3. GENERALIDADES
4. RESPONSABILIDADES
5. DEFINICIONES
6. MATERIAL Y EQUIPO
7. PRODUCCIÓN
8. ADECUACIÓN AL PROCESO
9. REFERENCIAS
10. ANEXOS



1. OBJETIVO

- 1.1. Establecer los lineamientos para ejecutar la Transferencia de proceso de producción (Surtido, Mezclado, Granulación y Lubricación) de XXXX tableta de 200 mg del área de Desarrollo de Fórmulas al área de producción de sólidos de la planta de Planta receptora y el proceso de Tableteado y Recubrimiento en la planta de Planta emisora de acuerdo a las buenas prácticas de Manufactura y Regulación Sanitaria Vigentes.

2. ALCANCE

- 2.1. Este Protocolo aplica para el surtido de materiales en la planta de Planta emisora y el proceso de granulación y lubricación en Planta receptora hasta el proceso de compresión y recubrimiento en Planta emisora del granel de un lote de escala comercial hasta los lotes que cumplan con los requerimientos para transferir el proceso como prerequisite para la validación del proceso. que se someterán a estudios de estabilidad.

3. GENERALIDADES

XXXX, es un producto que se presenta en forma farmacéutica de tableta; con 200 mg por tableta como principio activo.

La tableta es en forma redonda de color blanco; lisa cóncava por sus dos caras.

Descripción medica de la enfermedad a la cual se va a tratar con este medicamento y sus propiedades.

El proceso de producción se realiza por una mezcla de excipientes vía seca y granulación con una solución de Alcohol: Agua. Posteriormente se comprime el polvo a un peso promedio de 400.0 mg por tableta. El tamaño de lote productivo es de 60.00 kg equivalente a 150 000 tabletas.

Al comenzar con la transferencia de proceso de los lotes productivos se notificará al área de Validación para que esté presente en el proceso. Si el lote productivo cumple con las especificaciones de granel y no presenta ninguna modificación al proceso de acuerdo al procedimiento de producción establecido; se tomará como primer lote transferido y se hará la reproducibilidad en un segundo lote; si este segundo lote cumple con las especificaciones de granel y no presenta ninguna modificación al



proceso, acorde al primer lote fabricado, se tomará como segundo lote transferido.

Con estos dos lotes se dará por concluida la transferencia y se tomará el segundo lote de transferencia como el primer lote de validación.

Si el primer lote productivo sufre modificaciones, se realizarán las adecuaciones correspondientes para el segundo lote. Si el segundo lote cumple con especificaciones de granel y no presenta ninguna modificación de acuerdo al procedimiento de producción establecido, se tomará como primer lote transferido. Se fabricará un tercer lote productivo en el que se realizará la reproducibilidad y si este tercer lote cumple con las especificaciones de granel y no presenta ninguna modificación al proceso, acorde al segundo lote fabricado, se tomará como segundo lote transferido, con el cual se dará por concluida la transferencia de proceso.

Si hubiera otra adecuación en un tercer lote, se fabricarán la cantidad de lotes necesarios hasta que haya reproducibilidad en por lo menos dos lotes consecutivos. Al término de los cuales se elaborará el reporte correspondiente para entregar al Departamento de Producción y emitirá el Certificado de Transferencia que se entregará al Departamento de Validación de Planta emisora, para continuar con la Validación del Proceso.

Al término de la producción de cada lote; se emitirá el reporte de transferencia de proceso el cuál será presentado a las áreas de Producción y Calidad que evaluarán los resultados; criterios de aceptación y controles en proceso para determinar el destino del lote.

4. RESPONSABILIDADES

Analista de Transferencia y Soporte Técnico

- 4.1 Coordinar con las áreas involucradas, las actividades relacionadas al proceso de transferencia, los análisis correspondientes a los lotes de transferencia y evaluar los resultados obtenidos del proceso.
- 4.2 Elaborar y/o actualizar los documentos maestros de Producción del producto a transferir.
- 4.3 Elaborar el Protocolo de Transferencia del proceso de Producción de XXXX tableta de 200 mg.
- 4.4 Evaluar si el equipo utilizado en el proceso de Producción durante el desarrollo del producto es equivalente al equipo existente en el área de producción de acuerdo a la guía SUPAC-IR/MR Formas Posológicas



Sólidas Orales de Liberación Modificada y Liberación Inmediata “equipo de Producción” o evaluar la adquisición de nuevos equipos.

- 4.5 Dar seguimiento al presente protocolo.
- 4.6 Estar presente en el surtido de materiales y confirmar que el surtido este correcto
- 4.7 Verificar la producción de los lotes de Transferencia.
- 4.8 Notificar al Coordinador de Transferencia y Soporte Técnico de los cambios resultantes durante la transferencia de proceso.
- 4.9 Elaborar el reporte del lote de Transferencia.

Coordinador de Transferencia y Soporte Técnico

- 4.10 Elaborar y/o revisar que el presente protocolo sea apto para su ejecución.
- 4.11 Coordinar con los departamentos de Producción y Planeación la fecha de Producción del lote de transferencia en la planta de Planta receptora.
- 4.12 Notificar al departamento de Calidad los análisis que debe realizar en cada etapa del proceso.
- 4.13 Notificar al Departamento de Desarrollo Analítico los análisis que realizará.
- 4.14 Dar seguimiento a los análisis que realiza el Departamento de Calidad y los de Desarrollo Analítico; de los lotes de Transferencia.
- 4.15 Revisar y evaluar los cambios resultantes durante la transferencia.
- 4.16 Revisar y Aprobar el reporte de transferencia.

Jefe de Planeación

- 4.17 Coordinar con el departamento de Planeación de Planta receptora las fechas de entrega de materiales correspondientes a los lotes de transferencia producto.
- 4.18 Coordinar con el departamento de Planeación de Planta receptora las fechas de Producción de los lotes de transferencia.
- 4.19 Coordinar con el departamento de Planeación de Planta receptora la fecha de entrega de Documentación y entrega de producto correspondiente a los lotes de Transferencia.

Coordinador de Desarrollo de Fórmulas

- 4.20 Revisar el siguiente protocolo.
- 4.21 Facilitar los recursos humanos y la información necesaria del producto generada durante el desarrollo, para la elaboración y ejecución del protocolo.



Coordinador de Desarrollo Analítico

- 4.22 Facilitar los recursos humanos y la información referente a la metodología de análisis.
- 4.23 Coordinar los análisis cuando aplique al lote de Transferencia.

Gerente de Almacén y Distribución

- 4.24 Coordinar el surtido de insumos de la orden de producción para el lote de transferencia.
- 4.25 Asignar el área para el surtido de insumos.
- 4.26 Designar el personal para el surtido de insumos.
- 4.27 Coordina con el Departamento de Planeación la entrega de los insumos al área de almacenes de Planta receptora.

Jefe de almacenes (Planta receptora)

- 4.28 Asigna el área para la recepción y resguardo de materias primas de los lotes de transferencia.
- 4.29 Coordinar la entrega de insumos del lote de transferencia al área de Producción de la Planta receptora.

Gerente Jr. de Laboratorios

- 4.30 Revisar el presente protocolo.
- 4.31 Realizar los análisis de los materiales usados para los lotes de transferencia.
- 4.32 Coordinar los análisis de granel y producto terminado de los lotes de transferencia.
- 4.33 Coordinar los estudios de estabilidad a largo plazo de los lotes de transferencia.
- 4.34 Elaborar y entregar el reporte analítico de los lotes indicados para la transferencia al área de Transferencia y Soporte Técnico, en un máximo de dos días posteriores al término de los análisis para la liberación del producto.



Gerente de Garantía de Calidad

- 4.35 Revisar el presente protocolo.
- 4.36 Coordinar la liberación de los materiales aprobados correspondientes a los lotes de transferencia.
- 4.37 Programar y designar al personal para el muestreo y la inspección del producto en la etapa de tableado.
- 4.38 Realizar los dictámenes correspondientes de los lotes de Transferencia.
- 4.39 Evaluar con el Coordinador de Transferencia y Soporte Técnico si el proceso de Producción de XXXX tableta de 200 mg, cumple con las especificaciones establecidas.
- 4.40 Revisar y evaluar los cambios en especificación interna que resulten durante el proceso de transferencia.

Gerente de Control de Calidad (Planta receptora)

- 4.41 Revisar el presente protocolo.
- 4.42 Coordinar el análisis de los lotes de transferencia correspondientes a la etapa de granel.
- 4.43 Programar y designar al personal para el muestreo y la inspección del producto en la etapa de mezclado.
- 4.44 Realizar los dictámenes correspondientes a la etapa de mezclado de los lotes de transferencia para su liberación.
- 4.45 Elaborar el reporte analítico de granel de los lotes de transferencia al área de Transferencia y Soporte Técnico de la planta emisora.

Gerente de Validación

- 4.46 Revisar el siguiente protocolo.
- 4.47 Coordinar al personal para la posterior validación del proceso.

Supervisor de Documentación

- 4.48 Asignar la clave al protocolo de Transferencia.



Gerente de Producción (Planta receptora y Planta emisora)

- 4.49 Revisar y aprobar el presente protocolo.
- 4.50 Asignar las áreas para la Producción del producto de acuerdo a su programa de producción.
- 4.51 Asignar el área para el almacenamiento del producto en sus diferentes etapas.
- 4.52 Facilitar el equipo necesario para la producción.
- 4.53 Designar al personal que lleve a cabo la producción de los lotes de transferencia.
- 4.54 Coordinar en conjunto con el Coordinador de Transferencia y Soporte Técnico la supervisión del proceso de producción.
- 4.55 Revisar y evaluar con el Coordinador de Transferencia y Soporte Técnico los cambios que se generen durante el proceso de transferencia.

Supervisor de Producción (Planta receptora y Planta emisora)

- 4.56 Revisar el siguiente protocolo.
- 4.57 Realizar la supervisión de la producción del producto.
- 4.58 Notificar por escrito al área de Transferencia y Soporte Técnico las observaciones encontradas durante el proceso de producción.

Gerente de Desarrollo de Formulas y Analítico

- 4.59 Revisar y aprobar el presente Protocolo de Transferencia.
- 4.60 Revisar la documentación que se genere durante todas las actividades de Transferencia.
- 4.61 Revisar y evaluar con el Coordinador de Transferencia y Soporte Técnico los cambios resultantes durante la Transferencia.

Subdirección de Aseguramiento de Calidad / Responsable Sanitario

- 4.62 Revisar y aprobar el presente Protocolo de Transferencia, así como facilitar los recursos para su ejecución.



Director de Planta

- 4.63 Revisar el siguiente Protocolo de Transferencia.
- 4.64 Aprobar el dictamen del proceso de Transferencia.

Director Técnico

- 4.65 Revisar el siguiente protocolo de Transferencia.
- 4.66 Aprobar el Certificado de Transferencia.

Personal operativo (Personal de almacén; Operador de producción; Inspector de calidad; Químico Analista, etc)

- 4.67 Realizar las actividades indicadas en el procedimiento de producción, métodos de análisis; muestreos y las relacionadas con la ejecución del protocolo.
- 4.68 Seguir las Buenas Prácticas de Producción en la ejecución de las actividades de producción, muestreos y análisis durante la Transferencia.
- 4.69 Llenar toda la documentación de acuerdo a "Buenas Prácticas de Documentación" vigente.

5. DEFINICIONES

- 5.1. **Buenas Prácticas de Producción**, es el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.
- 5.2. **Acondicionamiento**, son las operaciones necesarias por las que un producto a granel debe pasar para llegar a su presentación como producto terminado.
- 5.3. **Componente (materia prima)**, es cualquier ingrediente utilizado en la producción de un medicamento, incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final.
- 5.4. **Especificación**, es la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.



- 5.5. **Muestra**, es la parte o porción extraída de un conjunto por métodos que permitan considerarla como representativa del mismo.
- 5.6. **Orden de Producción**, es la copia de la orden o fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza para el surtido y registro de los componentes para la producción de un lote de medicamento.
- 5.7. **Procedimiento de Producción**, es el documento que contiene las instrucciones detalladas y los registros correspondientes para la producción de un medicamento.
- 5.8. **Producción**, a las operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel.
- 5.9. **Proceso de Producción**, a la realización de las operaciones necesarias para llevar a cabo la transformación de las materias primas a productos intermedios y/o finales. NOM-164-SSA1.
- 5.10. **Etapa Crítica**, a la etapa de producción que debe ser especialmente controlada para asegurar que el producto intermedio o producto terminado cumpla con sus especificaciones. NOM-164-SSA1.
- 5.11. **Transferencia de Tecnología**, es el proceso lógico que controla la transferencia de un proceso establecido, junto con la documentación y experiencia profesional a un sitio capaz de reproducir el proceso y sus funciones de apoyo a un determinado nivel de funcionamiento.

6.0 MATERIAL Y EQUIPO

6.1 Los materiales y el equipo utilizado durante el desarrollo del producto se encuentran descritos en las siguientes tablas.

Tabla 1: Formula utilizado para la Producción de lotes a nivel desarrollo.

EXCIPIENTE	FUNCIÓN	LOTE INTERNO / PROVEEDOR	PROVEEDOR / FABRICANTE	ESPECIFICACIÓN / TÉCNICA ANALÍTICA
XXXX	PRINCIPIO ACTIVO		RETECMA/ MATRIX LABORATORIES	MP-022
* CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102	DILUENTE Y AGLUTINANTE		NUTRER/ JRS PHARMA	MP-005
LACTOSA MONOHIDRATADA SPRAY DRIED (LACTOPRESS/PHA	DILUENTE Y AGLUTINANTE		HELM DE MEXICO/ DMV-FONTEERRA EXCIPIENTS	MP-002



RMATOSE DCL-11)				
GLICOLATO SÓDICO DE ALMIDÓN	DESINTEGRANTE		NUTRER/ DMV INTERNATIONAL	MP-015
ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO	AGLUTINANTE		COLORCON/ COLORCON	MP-023
ESTEARATO DE MAGNESIO	LUBRICANTE		NUTRER/	MP-007
** AGUA PURIFICADA	SOLUCIÓN AGLUTINANTE		PLANTA EMISORA	MP-028
** ALCOHOL ETÍLICO DEODORIZADO	SOLUCIÓN AGLUTINANTE		COMERCIALIZADORA GARNICA	MP-044
MATERIAL DE EMPAQUE				
CLORURO DE POLIVINILO (PVC CRISTALINO)	MATERIAL DE EMPAQUE		POLI PACK	ME-043
ALUMINIO 25 MICRAS	MATERIAL DE EMPAQUE		POLI PACK	ME-048
PRODUCTO TERMINADO	N/A	N/A	N/A	PT-009

* EXCIPIENTE PARA AJUSTE DE PESO.

** SE EVAPORA DURANTE EL SECADO.

Tabla 2: Equipos utilizados para Producción de lotes a nivel desarrollo y productivo.

Equipo utilizado para la Producción de lotes a nivel desarrollo.

	Marca	Modelo	Capacidad	Código
MEZCLADOR DE PANTALÓN EN V	S/M	S/M	15 L	MEZ-FOR-001
MAQUINA TABLETEADORA CON PUNZONES DE 10 mm CONVEXOS	PICOLA (10 ESTACIONES)	B-C	9 000 a 12 000 Tab/h	TAB-FOR-002
BALANZA ANALÍTICA	OHAUS	MB 45	45 g	BA-DF-0-17-001-00
KARL FISCHER	METTLER TOLEDO	DL31	120 mL	TIT-LFQ-001
MALLA	MONT INOX	S/M	No. 8,16, 20 y 30	MAL-FOR-002 MAL-FOR-005 MAL-FOR-007



Equipo utilizado para la Producción de lotes a nivel productivo.

	Marca	Modelo	Capacidad	Código
MALLA UTILIZADA	N / A	N / A	No. 8,16, 20 y 30	N / A
MOLINO OSCILANTE	STOKES	43-B	25 Kg / h	S-014
MEZCLADOR DE LISTÓN	NACIONAL	S / N	200 L	S-004
TERMOBALANZA	SARTORIUS	MA30	30 g	CCQBAL004- 00
MEZCLADOR DE BINES	GLATT	1-02739	200 L	S-114
HORNO DE LECHO FLUIDO	AEROMATIC	ST-60	80 kg	S-008
GRANULADOR ROTATORIO	GLATT	GSF	400 kg /h	S-086
MAQUINA TABLETEADORA	KORCH	XL-200	6 000 A 96 000 Tab/h	TAB-PSO-003
BALANZA ANALÍTICA	SARTORIUS	LA 2305	N/A	BA-SOL- 14/001-01
DESEMPOLVADOR	GEORGE NUTTING	AV-100	N/A	DPV-PSO-002
PUNZONES Y MATRICES	MARQUET	CONCAVO	N/A	PUZ-PSO-005

PARÁMETROS DE TAMIZADO

NÚMERO DE MALLA UTILIZADA PARA EXCIPIENTES Y ACTIVO	No. 20
--	--------

PARÁMETROS DE MEZCLADO

BINES (GLATT)	
VELOCIDAD DEL MEZCLADOR	20 rpm
TIEMPO DE MEZCLADO	10 Minutos
LISTÓN	
TIEMPO DE MEZCLADO	10 minutos



PARÁMETROS DE SECADO EN HORNO LECHO FLUIDO	
TEMPERATURA DE AIRE DE ENTRADA	50°C – 70°C
FLUJO DE AIRE	2000 - 4500 m ³ / h
PRESIÓN DE AIRE	2 Kp
TEMPERATURA DE AIRE DE SALIDA	60°C – 85°C

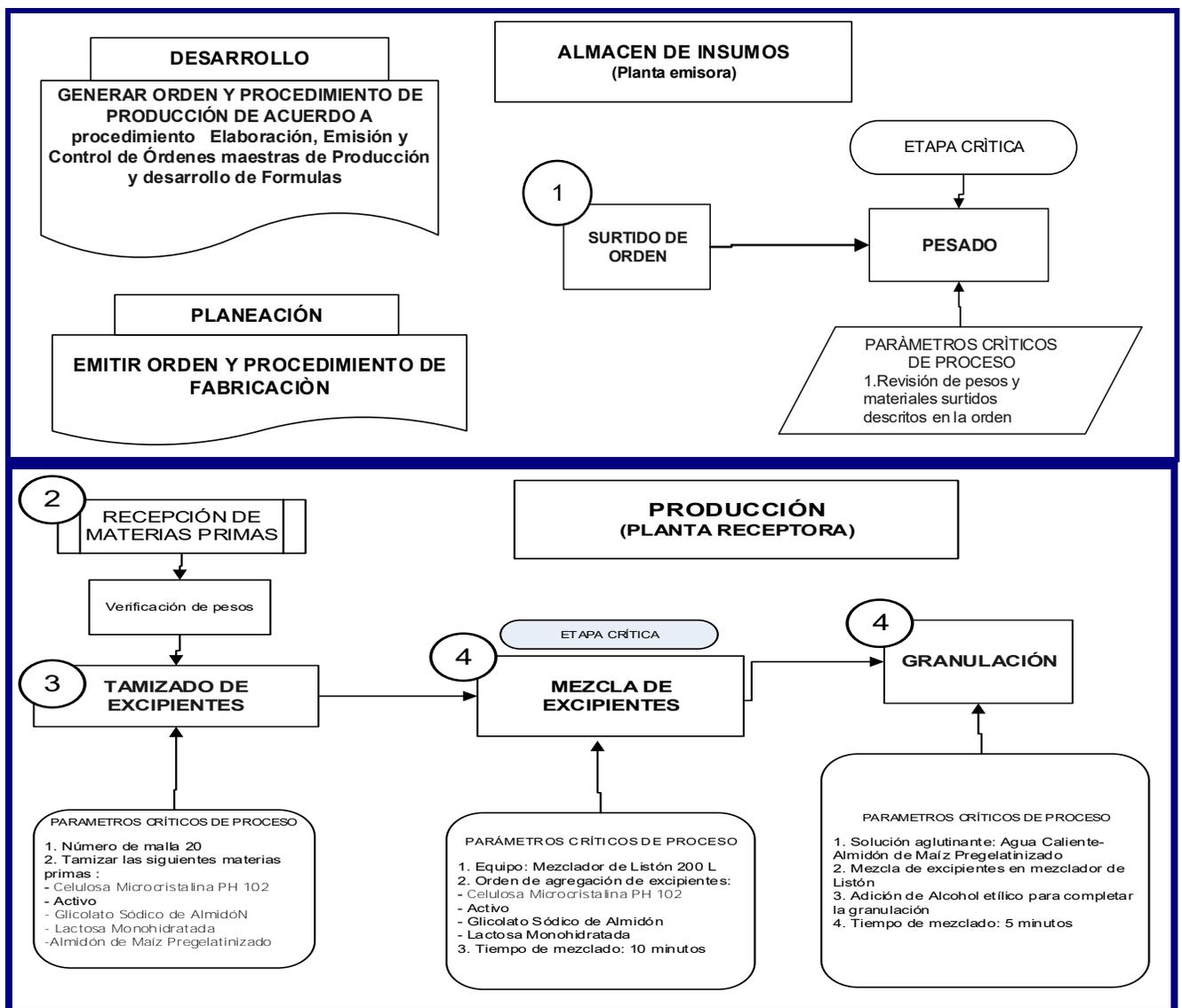
PARÁMETROS DE TABLETEADO	
PRE- COMPRESIÓN	2.0 KN
COMPRESIÓN	6.0 KN
ZAPATA LLENA	21 rpm
PROF. PENETR. PRE PRESIÓN	2.0 mm
PROF. PENETR. PRESIÓN PRINCIPAL	4.0 mm
VELOCIDAD DE MAQUINA	15 rpm
DOSIFICACIÓN	7.50 mm
ESPELOR DE PRE PRESIÓN	3.10 mm
ESPELOR PRESIÓN PRINCIPAL	2.15 mm
LEVA DE RELLENO	14 mm
No DE ESTACIONES	30 Estaciones

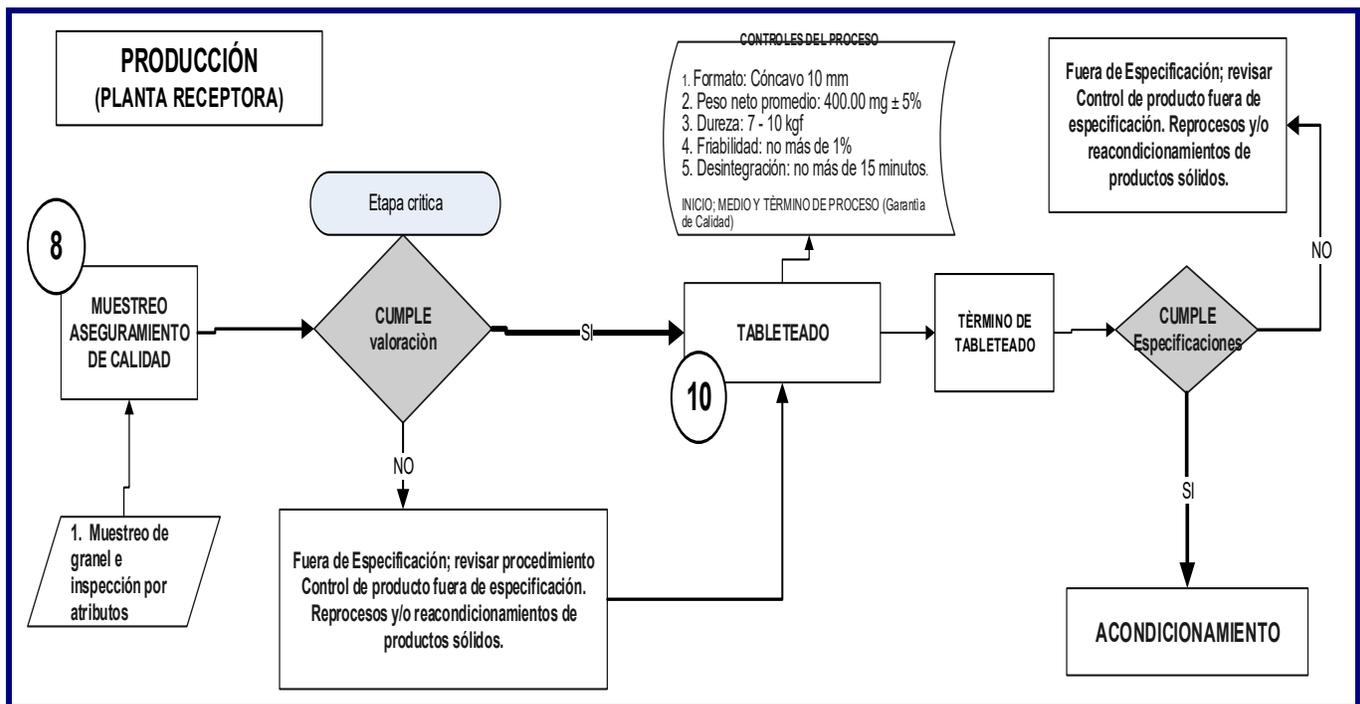
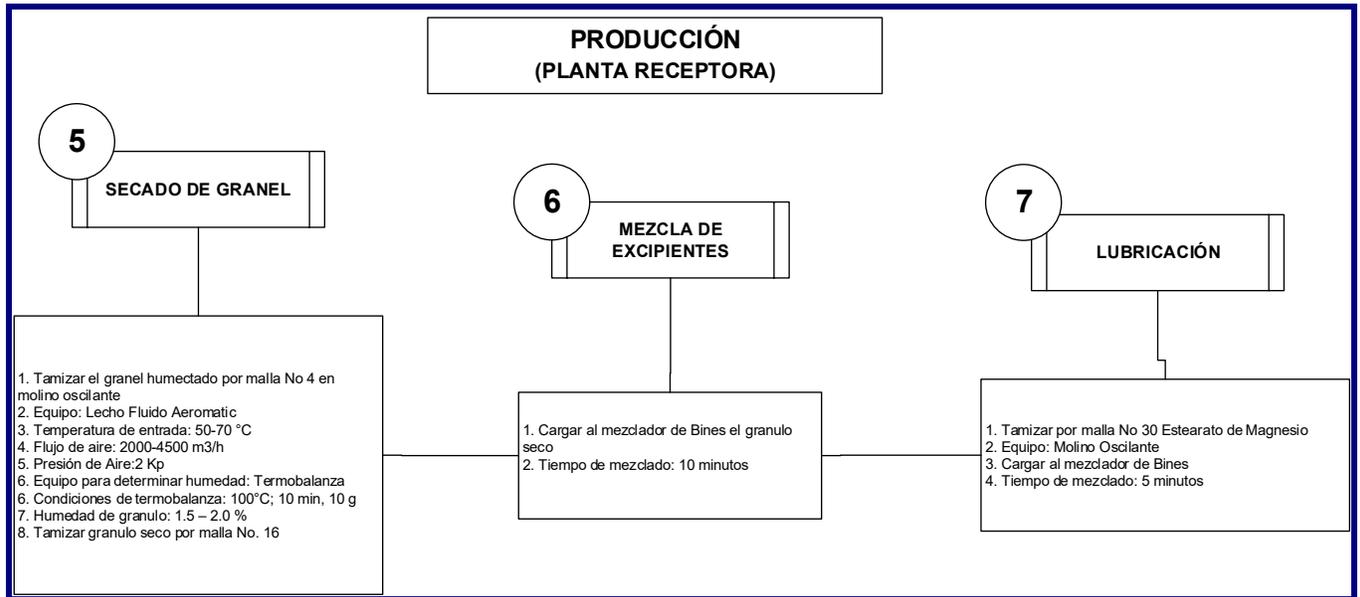
6.2 La Producción de los lotes de transferencia se realizará con los materiales de acuerdo al registro sanitario descritos en la orden maestra de producción.

7. PRODUCCIÓN

7.1 Proceso de Producción

El proceso de Producción a seguir de los lotes de transferencia se describe en el procedimiento de producción XXXX tabletas de 200 mg, se esquematiza en el siguiente diagrama de flujo.







7.2 Descripción general del proceso

1. SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

Surtidor de materia prima: Realizar los siguientes pasos del proceso.

Paso	Descripción de Pasos
1.1	<p>Pesar las materias primas indicadas en la orden de producción, de acuerdo a procedimiento de “Pesado de Materia Prima para Órdenes de Producción” y registrar los datos solicitados en la orden de producción.</p> <p>Al término del pesado y con la autorización de Garantía de Calidad, entregar las materias primas y la documentación correspondiente al producto (orden y procedimiento de producción) al gerente de Almacén para la posterior entrega al almacén de Planta receptora.</p>

2. RECEPCIÓN DE MATERIAS PRIMAS

Personal de almacén (Planta receptora): Realizar los siguientes pasos del proceso.

Paso	Descripción de Pasos
2.1	<p>Revisar que las materias primas surtidas por el almacén de Planta emisora correspondan a las indicadas en la orden de producción, tanto en cantidad como en identidad.</p> <p>Solicitar la revisión de las materias primas surtidas al Supervisor de Producción confrontándolas con la orden de Producción.</p>

3. TAMIZADO DE EXCIPIENTES Y ACTIVO

Operador de Producción (Planta receptora): Realizar los siguientes pasos del proceso de mezclado.

Paso	Descripción de Pasos
3.1	<p>Equipo a Utilizar:</p> <p>Molino Oscilante (de acuerdo a su procedimiento de Limpieza y Operación).</p> <p>Malla No. 20</p>



3.2	<p>Tamizar en el molino Oscilante por malla No.20 las siguientes materias primas.</p> <p><u>Celulosa microcristalina PH 102 11.1 kg</u></p> <p><u>Activo 30.0 kg</u></p> <p><u>Glicolato Sódico de Almidón 1.800 kg</u></p> <p><u>Lactosa Monohidratada Spray Dried (Lactopress/Pharmatose Dcl-11) 7.5 kg</u></p> <p><u>Almidón de Maíz Pregelatinizado (Starch 1500) 9.0 kg</u></p> <p>Recibir en un contenedor de polietileno.</p>
-----	---

4. GRANULACIÓN

Operador de Producción (Planta receptora): Realizar los siguientes pasos del proceso de granulación

Paso	Descripción de Pasos
4.1	<p>Equipo a utilizar:</p> <p>Mezclador de Listón de 200 L de capacidad</p> <p>Granulador Rotatorio de 400 kg /h</p>
4.2	<p>Preparar la solución aglutinante de la siguiente manera:</p> <p>En un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado; calentar a una temperatura de 80 °C <u>Agua Purificada 12.0 kg</u></p> <p>Adicionar lentamente el <u>Almidón de Maíz Pregelatinizado (Starch 1500) 9.0 kg</u> y agitar hasta completa homogenización.</p>
4.3	<p>Cargar al mezclador de Listón las materias primas tamizadas del paso No. 3.2 en el siguiente orden y mezclar por 10 minutos:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Celulosa Microcristalina PH 1022. Activo3. Glicolato Sódico de Almidón4. Lactosa Monohidratada Spray Dried (Lactopress)
4.4	<p>Adicionar lentamente la solución aglutinante del paso No. 4.2</p> <p>Adicionar poco a poco la cantidad de:</p> <p><u>Alcohol Etílico 9.720 Kg</u></p> <p>Hasta que se observe que el polvo este completamente humectado y se formen los gránulos.</p>



4.5	Mezclar por 5 minutos el granulo del paso 4.4 Bajar el Granulo y tamizarlo por malla No.8 Recibirlo en la cuba del horno Aeromatic y colocarlo en el Horno.
-----	---

5. SECADO DE GRANEL

Operador de Producción (Planta receptora): Realizar los siguientes pasos del proceso de secado del granulo

Paso	Descripción de Pasos
5.1	Horno de Lecho Fluido Aeromatic (procedimiento de Limpieza y Operación del horno de Lecho Fluidizado Aeromatic).
5.2	Empezar con el proceso de Secado iniciando solo con aire para eliminar la mayor cantidad de alcohol Etílico (olor a Alcohol Etílico es muy ligero) entre 30 – 45 min.
5.3	Mover el granulo con un cucharón de acero inoxidable y empezar a calentar el horno a una temperatura de 60 – 85 °C. Cada 45 minutos mover el granulo para que el secado sea homogéneo. Suspender el calentamiento hasta que la humedad del granulo este entre 1.5 y 2.0 % (Termobalanza 10 g 10 min 100 °C).
5.4	Descargar el granulo seco y tamizarlo en el molino oscilante por malla No. 16. Recibirlo en un Recipiente de Polietileno con doble bolsa, colocarle silica y cerrar el recipiente.

6. MEZCLA DE EXCIPIENTES

Operador de Producción (Planta receptora): Realizar los siguientes pasos del proceso de mezclado

6.1	Mezclador de Bines de 200 L (procedimiento de Limpieza y Sanitización y Operación del Mezclador de polvos Glatt CM 2000 SF).
6.2	Cargar el mezclador de bines con el granulo seco de las cuatro cargas del paso 5.4 Mezclar por 10 minutos.



7. LUBRICACIÓN

Operador de Producción (Planta receptora): Realizar los siguientes pasos del proceso de mezclado

Paso	Descripción de Pasos
7.1	Molino Oscilante (procedimiento de Limpieza y Operación de molinos oscilantes). Mezclador de Bines de 200 L (procedimiento de Limpieza y Sanitización y Operación del Mezclador de polvos Glatt CM 2000 SF). Malla No 30.
7.2	Tamizar en el Molino Oscilante por malla No. 30. <u>Estearato de Magnesio 600.0 g</u> Recibir en un contenedor de polietileno.
7.3	Cargar el estearato de magnesio del paso 7.2 al mezclador de Bines que contiene la mezcla del paso No. 6.2. Mezclar por 5 minutos.

8. MUESTREO

Paso	Descripción de Pasos
8.1	Concluido el tiempo de mezclado realizar la inspección por atributos de la mezcla y registrar los resultados en la siguiente tabla.



Inspector de Garantía de Calidad: Tomar una muestra de polvo al final del proceso de mezclado y registrar (colocar una \checkmark en el espacio correspondiente) la presencia o ausencia del defecto mencionado. Si se observan defectos, informar al Supervisor de Producción.

Descripción: Granulado de color blanco homogéneo, libre de partículas extrañas.

Defecto	Tipo	Ausencia / Presencia del defecto	
Aspecto del polvo (color) diferente a lo especificado	Crítico	<input type="checkbox"/> Defecto ausente	<input type="checkbox"/> Defecto presente
Producto con partículas extrañas (Puntos negros, cabellos, pelusas)	Crítico	<input type="checkbox"/> Defecto ausente	<input type="checkbox"/> Defecto presente
Otro (Especificar)			

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Ausencia de defectos. El polvo debe cumplir con la Descripción. Si no cumple dar aviso al supervisor de Producción.

Paso	Descripción de Pasos
8.2	Solicitar al Inspector de garantía de calidad la toma de muestra y enviarla al laboratorio para el análisis fisicoquímico correspondiente.
Descripción y Valoración	
8.3	Descargar la mezcla en contenedores de plástico conteniendo doble bolsa de polietileno, (previamente tarado). Cerrar, con un cincho codificado, pesar e identificar bolsa y contenedor con una etiqueta de producto y registrar los pesos en la siguiente tabla.

REGISTRO DE PESOS DE CONTENEDORES									
CONTENEDOR	PESO BRUTO (KG)	PESO TARA(KG)	PESO NETO(KG)	NUMERO DE CINCHO	CONTENEDOR	PESO BRUTO (KG)	PESO TARA(KG)	PESO NETO(KG)	NUMERO DE CINCHO
1					3				
2					4				
TOTAL DE KILOGRAMOS DE GRANEL (suma de peso neto de contenedores)								_____Kg	

8.4	Realizar el cálculo del rendimiento parcial de acuerdo al punto 9.
-----	--



8.5	Limpiar los contenedores y entregarlos al operador del área de tableado Realizar la limpieza del área y equipo de acuerdo al procedimiento de Limpieza y Sanitización de Áreas de Sólidos y al procedimiento correspondiente del equipo.
-----	---

9. CÁLCULO DE RENDIMIENTO PARCIAL DEL GRANEL EN LA ETAPA DE MEZCLADO Y GRANULACIÓN

Operador de Producción: realizar el cálculo de rendimiento de lote como se describe a continuación:

FASE DE PROCESO	MEZCLADO Y GRANULADO
Cantidad teórica (indicada en la orden)	60.0 kg.....(T)
Cantidad real obtenida (Paso No. 8.3)	_____ kg..... (G)
Rendimiento $R = \frac{G \times 100}{T} =$	$= \frac{(\quad \text{kg}) \times 100}{(60.0 \text{ kg})} =$ _____ %..... (R)
Límites (%)	99.0 – 100.0 % ⁽¹⁾
Cantidad enviada para destrucción ⁽²⁾	_____ kg (D)
Muestra de granel para Control de Calidad	_____ kg.....(M)
Total merma identificada(MI) $MI = D + M$	$=$ _____ $+$ _____ $=$ _____ kg.... (MI)
% Merma identificada (%MI) $\%MI = MI \times 100 / (T)$	$=$ _____ $\frac{X 100}{\%MI}$
% Merma NO identificada (%MNI)⁽³⁾ $\%MNI = 100 - (R + \%MI)$	$= 100 - (\quad + \quad) =$ _____ (%MNI)
Límite (%)	Menor a 1.0% ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Cualquier valor fuera de los límites establecidos requiere de investigación y justificación por parte del supervisor de Producción y verificación del inspector de Garantía de Calidad.

⁽²⁾ Corresponde a los residuos en equipos, desechos de ajuste o producto defectuosos.

⁽³⁾ Residuo de producto en equipo que puede ser eliminados en la limpieza.



10. TABLETEADO

Operador de Tableteado: Realizar los siguientes pasos del proceso de tableteado.

Paso No.	Descripción de Pasos						
10.1	<p>Equipo a Utilizar:</p> <p>Tableteadora Korsch XL-200</p> <p>(Proceso de Limpieza, Sanitización, Operación y ajuste de la Tableteadora Korsch XL-200")</p> <p>Formato Cóncavo 10 mm</p> <p>(Procedimiento para Control de Punzones y Matrices)</p> <p>Desempolvador George Nutting</p> <p>(Procedimiento de Limpieza, Sanitización, Operación y ajuste del Desempolvador George Nutting)</p>						
10.2	Verifique que el cincho de la bolsa interior corresponde al indicado en el punto 8.3.						
10.3	<p>Revisar que los punzones se encuentren en buen estado libres de golpes, ralladuras o astillamientos y que correspondan a la siguiente imagen.</p> <table data-bbox="342 1125 1305 1373"><tr><td data-bbox="342 1125 927 1163">Punzón Superior</td><td data-bbox="1073 1125 1305 1163">Punzón Inferior</td></tr><tr><td data-bbox="402 1192 477 1272"></td><td data-bbox="943 1192 1018 1272"></td></tr><tr><td data-bbox="342 1339 927 1373">10 mm cóncavo</td><td data-bbox="1073 1339 1305 1373">10 mm cóncavo</td></tr></table>	Punzón Superior	Punzón Inferior			10 mm cóncavo	10 mm cóncavo
Punzón Superior	Punzón Inferior						
10 mm cóncavo	10 mm cóncavo						
10.4	<p>Ajustar la Tableteadora de acuerdo a los parámetros definidos al procedimiento correspondiente.</p> <ul data-bbox="391 1499 1057 1745" style="list-style-type: none">- Peso promedio: 400.00 mg- Peso mínimo: 400.00 mg - 5 % = 380.0 mg- Peso máximo: 400.00 mg +5 % = 420.0 mg- Dureza: 7 - 10 Kgf/cm²- Friabilidad no más del 1.0 %- Desintegración no más de 15 minutos						



Paso	Descripción de pasos
10.5	<p>Aprobada la muestra por Control de Calidad continuar el tableado del granel manteniendo las condiciones dentro de especificaciones y registrando los datos en:</p> <p>Anexo 6. Grafica de control de proceso y Gráfica de Control de Dureza.</p> <p>Realizar la inspección por atributos del granel (tabletas) y registrar los resultados.</p> <p>FORMATO 2. Inspección por Atributos de producción.</p>
10.6	<p>Concluido el granel tableado solicitar al Inspector de garantía de calidad la toma de muestra (60 tabletas) para enviar al laboratorio de fisicoquímico para el análisis correspondiente.</p> <p>Descargar el granel en contenedores de plástico conteniendo doble bolsa de polietileno, (previamente tarado).</p>
10.7	<p>Cerrar, con un cincho codificado, pesar e identificar bolsa y contenedor con una etiqueta de producto y registrar los pesos en la tabla de registro de pesos de contenedores.</p>

REGISTRO DE PESOS DE CONTENEDORES									
CONTENEDOR	PESO BRUTO (KG)	PESO TARA(KG)	PESO NETO(KG)	NUMERO DE CINCHO	CONTENEDOR	PESO BRUTO (KG)	PESO TARA(KG)	PESO NETO(KG)	NUMERO DE CINCHO
1					3				
2					4				
TOTAL DE KILOGRAMOS DE GRANUL EN TABLETAS (suma de peso neto de contenedores)								_____kg..... (H)	
EQUIVALENTE A = H X 1000000 _____ peso promedio de tableta (mg) obtenido de la gráfica de control en peso								_____Tabs..(I)	
10.8	Realizar el cálculo del rendimiento parcial de acuerdo al Punto 12.								



10.9	<p>Limpiar los contenedores y entregarlos al operador del área de Acondicionamiento.</p> <p>Realizar la limpieza del área y equipo de acuerdo al Procedimiento de Limpieza y Sanitización de Áreas Limpias de Producción y al procedimiento correspondiente del equipo.</p>
------	---

11. INSPECCIÓN POR ATRIBUTOS DE TABLETAS

Operador de Tableteado: Tomar una muestra de tabletas cada hora de acuerdo del proceso de tableteado de acuerdo a la tabla 1 y registrar la presencia o ausencia del defecto mencionado. Si se observan defectos, informar al Supervisor de Producción.

Descripción: Tableta redonda de color blanco biconvexa, libre de fracturas e imperfecciones.

TABLA 1. TAMAÑO DE MUESTRA Y CRITERIO DE ACEPTACIÓN Y/O RECHAZO

Tamaño teórico de lote	Tamaño de la muestra Tabletas	Defecto					
		Critico AQL 0.025		Mayor AQL 0.650		Menor AQL 4.000	
		Acepta	Rechaza	Acepta	Rechaza	Acepta	Rechaza
35 001 a 150 000 Tabletas	500 Tabletas	0	1	7	8	21	22

Nota

Si durante la Inspección por Atributos se encuentran valores fuera de los límites de aceptación Suspender el proceso, segregar la producción del intervalo y notificar al Supervisor de Producción y/o Aseguramiento de Calidad, quienes indicarán el plan de acción a seguir para la revisión de la producción involucrada por medio de la desviación correspondiente.

Al término de la revisión, reevaluar esta producción y anotar en el formato correspondiente con las observaciones pertinentes y número de folio de la desviación.



FORMATO 2. INSPECCIÓN POR ATRIBUTOS DE PRODUCCION

Tomar cada hora de proceso la cantidad a inspeccionar de acuerdo al siguiente cálculo:

$$\begin{aligned}
 & \text{a) Horas Maquina Utilizadas (HM) = } \frac{\text{Tamaño Teórico del lote}}{\text{Estándar del producto en Maquina (Pz/HM)}} = \frac{[\quad]}{[\quad]} = \text{HM} \\
 & \text{b) Piezas a Inspeccionar por cada hora de Trabajo = } \frac{\text{Tamaño de la muestra de acuerdo a tabla 1 Tamaño de Muestra y Criterio de Aceptación y/o Rechazo}}{\text{a) Horas Máquina Utilizadas}} = \frac{[\quad]}{[\quad]} = \text{ }
 \end{aligned}$$

Fecha													
Hora													
b) Piezas a inspeccionar cada hora													Subtotal

Defecto	Tipo	Defectivos/Hora											
Tableta con partículas metálicas	Critico												
Mezcla de Tabletas	Critico												
Tableta fracturada	Mayor												
Tableta moteada	Mayor												
Tableta manchada	Mayor												
Tableta sin logotipo	Mayor												
Tableta porosa que no afecta peso	Mayor												
Tableta laminada que no afecta peso	Mayor												
Tableta deformada(pegada)	Menor												

Otro (Especificar)													
Realizó (Antefirma):													
Verificó (Antefirma):													

Total de Piezas Inspeccionadas: _____ PZ

Total defectos Critico _____ Mayor _____ Menor _____

<i>Revisado por:</i> _____ <i>Producción (Antefirma)</i>	<i>Revisado por:</i> _____ <i>Garantía de Calidad (Antefirma)</i>
--	---



12. CÁLCULO DE RENDIMIENTO PARCIAL DE TABLETEADO

Operador de Tableteado: realizar el cálculo de rendimiento del proceso de tableteado.

FASE DE PROCESO	TABLETEADO	
Cantidad teórica de la etapa de mezclado	Peso del granel del Paso No. 8.3 en Kg	= _____ Kg(T)
Cantidad real obtenida	Peso tabletas del Paso No 10.7 en Kg letra (H)	= _____ Kg ... (B)
Rendimiento $R = (B \times 100) / T =$	$= \left(\frac{\text{_____ kg}}{\text{_____ kg}} \right) \times 100 =$	_____ %
Límites (%)	97.0 – 100.0 %⁽¹⁾	
Producto para confinamiento⁽²⁾	_____ kg..... (D)	
Muestra de tabletas para Control de Calidad	_____ kg..... (M)	
Total, merma identificada(MI) $MI = D + M$	= _____ + _____ = _____ kg.... (MI)	
% Merma identificada (%MI) $\%MI = MI \times 100 / (\text{Cantidad teórica})$	= $\frac{MI \times 100}{\text{_____}} =$ _____ %MI	
% Merma NO identificada (%MNI)⁽³⁾ $\%MNI = 100 - (R + \%MI)$	= $100 - (\text{_____} + \%MI) =$ _____ (%MNI)	
Límite (%)	Máximo 1.0%⁽¹⁾	

⁽¹⁾ Cualquier valor fuera de los límites establecidos requiere de investigación y justificación por parte del supervisor de Producción y verificación del Inspector de Garantía de Calidad.

⁽²⁾ Corresponde a los residuos en equipos, desechos de ajuste o producto defectuoso.

⁽³⁾ Residuo de producto en equipo que puede ser eliminados en la limpieza.



13. CÁLCULO DE RENDIMIENTO FINAL DE PRODUCCIÓN

Operador de Tableteado: realizar el cálculo de rendimiento final del proceso producción.

FASE DE PROCESO	RENDIMIENTO FINAL	
Cantidad Teórica (en orden de producción)	60.0 Kg equivalentes a 150 000 tabletas	60.0 Kg equivalentes a 150 000 tabletas
Cantidad real obtenida (de la etapa de tableteado)	Cantidad real obtenida del Paso No. 10.7 letra (I)	= _____ Tabletas(B)
Rendimiento $R = \frac{B \times 100}{\text{Cantidad de tabletas indicadas en la orden}}$	= <u>tabletas X 100</u> = % 150 000 tabletas	_____ %
Límites (%)	95.0 – 100.0 %⁽¹⁾	

7.2.1 Especificaciones de Proceso

7.2.1.1 Control en proceso

El proceso de producción se mantendrá bajo el control a fin de cumplir con lo descrito en el procedimiento de producción o especificaciones de producto en proceso XXXX tabletas de 200 mg.

7.2.2 Muestreos

7.2.2.1 El muestreo y la toma de muestras necesaria para la verificación de las especificaciones de producto en proceso por parte de Aseguramiento de Calidad se tomará en los puntos indicados (ver **Anexo 1**), descritas en el procedimiento de producción XXXX tabletas de 200 mg; se realizará por parte del personal de Aseguramiento de Calidad, de acuerdo al Procedimiento de Muestreo de graneles de productos sólidos.

7.2.2.2 El muestreo y la toma de muestra para la caracterización del producto se realizará por parte del Analista de Transferencia de acuerdo al Procedimiento de Muestreo de graneles de productos sólidos.

Después de la caracterización, las muestras serán manejadas conforme al procedimiento para el Manejo, control y disposición final de los residuos Peligrosos.



Los resultados obtenidos de la caracterización serán comparados con los obtenidos en el desarrollo del producto y serán informativos para el Departamento de Transferencia. Se anexarán al reporte de Transferencia para tener un antecedente del comportamiento del lote.

7.2.3 Análisis de Producto Granel

El análisis y reporte de producto granel se realizará por parte del departamento de Aseguramiento de Calidad según corresponda. Para el análisis de producto granel se realizará conforme se describe en la técnica de análisis de Producto a Granel XXXX (Polvo)” y Técnica de Análisis de Producto Terminado XXXX Tabletas 200 mg”.

7.2.4 Resultados

Los resultados obtenidos durante la etapa de Transferencia del proceso de XXXX tableta de 200 mg, se recopilarán en los siguientes formatos.

Las recopilaciones de los formatos llenos con los datos descargados del proceso de transferencia se anexarán en el reporte de Transferencia.

- 7.2.4.1 Registrar la documentación de PNO's de uso de equipos e instrumentos utilizados (**Anexo 2**).
- 7.2.4.2 Generar un Procedimiento de Producción por cada lote a fabricar de acuerdo al procedimiento de Elaboración, Emisión y Control de Órdenes Maestras de Producción y Desarrollo de Formulas.
- 7.2.4.3 Registrar los datos de los materiales surtidos (**Anexo 3**).
- 7.2.4.4 Tomar una muestra para pruebas Reológicas y registrar los resultados (**Anexo 4**).
- 7.2.4.5 El punto de muestreo para análisis de valoración de Granel se lleva de acuerdo al (**Anexo 1**).
- 7.2.4.6 Los resultados de valoración de granel se registrarán en el (**Anexo 8**).
- 7.2.4.7 Tabletear el polvo al peso indicado en el procedimiento de producción y registrar los resultados de pruebas físicas (**Anexo 5**).
- 7.2.4.8 Registrar los parámetros de control de proceso (**Anexo 6**).
- 7.2.4.9 Registrar los resultados de la prueba de Disolución o Perfil de Disolución (**Anexo 7**).
- 7.2.4.10 Realizar el reporte de lote de Transferencia (**Anexo 8**).
- 7.2.4.11 Anexar certificado de granel y producto terminado por el departamento de garantía de calidad, así como los certificados de aprobación de los materiales usados.



7.2.4.12 Al término de la transferencia; emitir el Certificado de Transferencia (**Anexo 11**).

7.2.5 Toda la documentación relacionada con la Transferencia del proceso debe estar completa y firmada por el personal autorizado y de acuerdo al proceso en estudio.

7.3 Criterios de aceptación

7.3.1 La transferencia se dará por aceptada si todos los parámetros y controles realizados al (los) lote(s) cumplen con las especificaciones establecidas:

CRITERIO	PARÁMETRO
No DE MALLA UTILIZADA EN TAMIZADO DE EXCIPIENTES Y ACTIVO	MALLA No 20
MOLINO UTILIZADO	MOLINO OSCILANTE
MEZCLADOR UTILIZADO PARA MEZCLAR Y GRANULAR	MEZCLADOR DE LISTÓN DE 200 L
ORDEN DE ADICIÓN DE EXCIPIENTE Y ACTIVO AL MEZCLADOR	1. Celulosa Microcristalina PH 102 2. Activo 3. Glicolato Sódico de Almidón 4. Lactosa Monohidratada
TIEMPO DE MEZCLADO DE EXCIPIENTE Y ACTIVO	10 minutos
SOLUCIÓN AGLUTINANTE	Agua-Almidón de maíz pregelatinizado
CANTIDAD TOTAL DE SOLUCIÓN AGLUTINANTE	Agua 12.0 kg Alcohol Etilico 9.720 Almidón pregelatinizado 9.kg
TIEMPO DE GRANULACIÓN	5 MINUTOS
No DE MALLA UTILIZADA PARA GRANULO HÚMEDO	MALLA No 8
EQUIPO UTILIZADO PARA EL SECADO	HORNO DE LECHO FLUIDO AEROMATIC
TEMPERATURA DE SECADO	60-85 °C
FLUJO DE AIRE	2000 – 4500 m ³ / h
PRESIÓN DE AIRE	2 Kp
TEMPERATURA DE AIRE DE SALIDA	60°C – 85°C
HUMEDAD FINAL DEL GRANULO	1.5 - 2.0 %
CONDICIONES DE TERMOBALANZA	10 g – 10 min – 100 °C



No DE MALLA UTILIZADA PARA GRANULO SECO	MALLA No 16
No DE MALLA UTILIZADA EN TAMIZADO DE LUBRICANTE	MALLA No 30
TIEMPO DE LUBRICACIÓN	5 minutos
RENDIMIENTO PARCIAL DE MEZCLADO Y GRANULACIÓN	99-100 %
PARÁMETROS DE TABLETEADO DE TABLETEADORA KORCH	PARÁMETRO
PRE- COMPRESIÓN	2.0 KN
COMPRESIÓN	6.0 KN
ZAPATA LLENA	21 rpm
PROF. PENETR. PRE PRESIÓN	2.0 mm
PROF. PENETR. PRESIÓN PRINCIPAL	4.0 mm
VELOCIDAD DE MAQUINA	15 rpm
DOSIFICACIÓN	7.50 mm
ESPESOR DE PRE PRESIÓN	3.10 mm
ESPESOR PRESIÓN PRINCIPAL	2.15 mm
LEVA DE RELLENO	14 mm
CONTROL DE PROCESO	PARÁMETRO
PESO PROMEDIO	4000.0 mg
DUREZA	7 - 10 Kgf/cm ²
DESINTEGRACIÓN	No más de 15 minutos
FRIABILIDAD	Máximo 1 %
RENDIMIENTO PARCIAL DE TABLETEADO	97-100 %
RENDIMIENTO PARCIAL DE RECUBRIMIENTO	96 – 100
RENDIMIENTO FINAL	95-100

7.3.2 Los límites o especificaciones para el producto en estudio se anexarán en el reporte final del lote transferido.

7.3.3 El Proceso de Producción debe cumplir las etapas indicadas en el procedimiento de producción.



7.4 Dictamen

7.4.1 Dictamen: El Proceso de Producción de XXXX tableta de 200 mg, se considera transferido (**Ver Anexo 10**) cuando se cumpla con los criterios de aceptación y los resultados de Control de Calidad de las muestras tomadas durante el proceso sean satisfactorios durante el Proceso de Transferencia.

8. ADECUACIÓN AL PROCESO

8.1 Si durante el proceso de transferencia existen modificaciones al proceso de producción o especificaciones, se documentarán en el reporte de producción en el (**Anexo 8**).

En el apartado de conclusiones se describirá la acción correctiva para el lote siguiente a fabricar. Realizando la adecuación al procedimiento de producción y/o especificaciones según aplique.

8.2 La transferencia de proceso para XXXX tableta de 200 mg, aplicará en el caso de un cambio en la composición de la fórmula, en el sitio de Producción, en el tamaño del lote, en el proceso de Producción (equipo o proceso) y cambio de fabricante de principio activo de acuerdo al Procedimiento de Transferencia De Productos al Área De Producción y/o Maquiladores.

9. REFERENCIAS

- a. NOM-059-SSA1-2006. Buenas Prácticas de Producción para los Establecimientos de la Industria Química Farmacéutica dedicados a la Producción de Medicamentos.
- b. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 9ª. Ed. SSA, México, 2008.
- c. NOM-164-SSA-1998. Buenas Prácticas de Producción para Fármacos.
- d. WHO Guideline On Transfer Of Technology.
- e. ISPE Good Practice Guide Technology Transfer.
- f. Guía SUPAC-IR/MR Formas Posológicas Sólidas Orales de Liberación Modificada y Liberación Inmediata “equipo de Producción”.

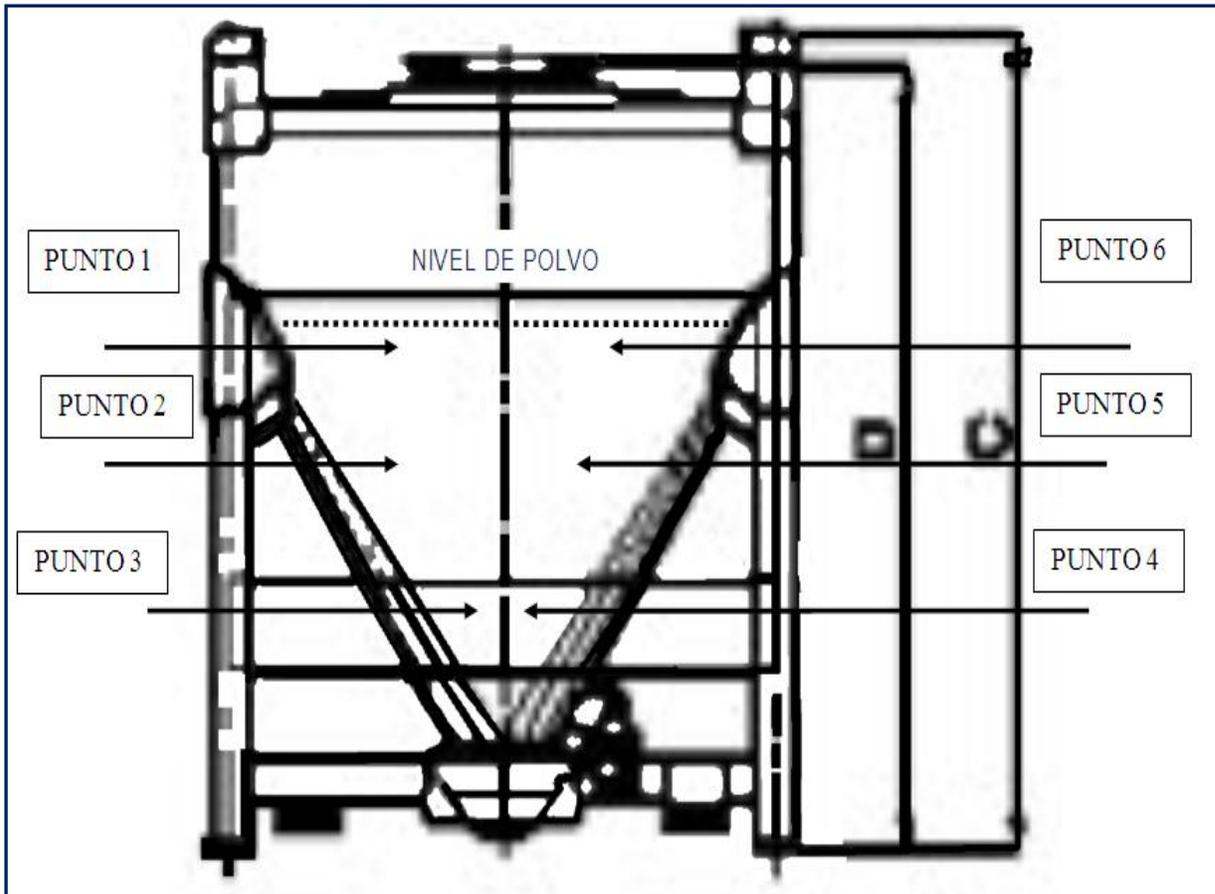


10. ANEXOS

- Anexo 1. Ubicación de puntos de muestreo.
- Anexo 2. Documentación.
- Anexo 3. Reporte de Materiales Surtidos.
- Anexo 4. Pruebas Reológicas.
- Anexo 5. Reporte de Pruebas Físicas.
- Anexo 6. Gráficos de control de proceso.
- Anexo 7. Perfil de Disolución.
- Anexo 8. Reporte de Lote de Transferencia.
- Anexo 9. Criterios de Aceptación.
- Anexo 10. Dictamen.
- Anexo 11. Certificado de Transferencia.



ANEXO 1. Ubicación de puntos de muestreo



PUNTOS DE MUESTREO EN EL MEZCLADOR



ANEXO 2. Documentación

Proceso: _____				
Clave del Documento	Nombre del Documento	Ubicación del Documento	Vigencia del Documento	Observaciones
APROBACIONES				
Realizó :	_____			
	Analista de transferencia y Soporte Técnico			
Realizó :	_____			
	Coordinador de Transferencia y Soporte Técnico			



ANEXO 3. Reporte de Materiales Surtidos

PROCESO _____				
FORMA FARMACÉUTICA _____			DOSIS _____	
No DE LOTE	MATERIA PRIMA	LOTE INTERNO	FABRICANTE /PROVEEDOR	OBSERVACIONES
OBSERVACIONES				
APROBACIONES				
REALIZÓ :	_____			
	ANALISTA DE TRANSFERENCIA Y SOPORTE TÉCNICO			
REVISÓ :	_____			
	COORDINADOR DE TRANSFERENCIA Y SOPORTE TÉCNICO			



ANEXO 4. Pruebas Reológicas

PRUEBA	LOTE _____	FECHA DE PRUEBA _____
ÁNGULO DE REPOSO		
VELOCIDAD DE FLUJO		
DENSIDAD APARENTE (g/mL)		
DENSIDAD COMPACTADA (g/mL)		
INDICE DE CARR		
INDICE DE HAUSER		
OTRO (ESPECIFICAR)		
OBSERVACIONES		
APROBACIONES		
Realizó :	_____	
	ANALISTA DE TRANSFERENCIA Y SOPORTE TÉCNICO	
Revisó :	_____	
	COORDINADOR DE TRANSFERENCIA Y SOPORTE TÉCNICO	



ANEXO 5. Reporte de Pruebas Físicas

PRUEBA DE FRIABILIDAD				
Velocidad 25 rpm	LOTE _____			
	FECHA _____			
No. Pz	P. Inicial	P. Final	% Friabilidad	
DESINTEGRACIÓN				
Tableta	LOTE _____			
	FECHA _____			
No. Pz	Inicio	Medio	Final	
DUREZA				
Tableta	LOTE _____			
	FECHA _____			
No. Pz	Inicio	Medio	Final	
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Promedio				
OBSERVACIONES				
APROBACIONES				
Realizó :	_____			
	ANALISTA DE TRANSFERENCIA Y SOPORTE TÉCNICO			
Revisó:	_____			
	COORDINADOR DE TRANSFERENCIA Y SOPORTE TÉCNICO			



ANEXO 6. Gráficos de Control de Proceso

GRAFICA DE CONTROL DE PESO									
promedio teórico	Límites promedio				Límites individuales				PROMEDIO REAL
	Mínimo	Máximo		Mínimo	Máximo				
mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Evalúe 10 muestras cada 60 minutos y al final del proceso. Registre y grafique los valores solicitados									
Fecha									
Hora									
Muestra 1									
Muestra 2									
Muestra 3									
Muestra 4									
Muestra 5									
Muestra 6									
Muestra 7									
Muestra 8									
Muestra 9									
Muestra 10									
Promedio									
Máximo									
Mínimo									
Realizó									
Verificó									

VALORES INDIVIDUALES/ MÁXIMO Y MÍNIMO									
mg									
x = mg									
mg									

VALORES PROMEDIO									
mg									
x = mg									
mg									

Realizó:	Analista de Transferencia y Soporte Técnico	Revisó:	Coordinador de Transferencia y soporte Técnico
Vo. Bo. :	Supervisor de Producción		

GRÁFICA DE CONTROL DE DUREZA									
LOTE		LÍMITE INFERIOR				LÍMITE SUPERIOR			
		7 kgf/cm ²				10 kgf/cm ²			
Evalúe 10 muestras cada 60 minutos y al final del proceso. Registre y grafique los valores solicitados									
FECHA									
HORA									
DUREZAS									
PROMEDIO									
10 kgf/cm ²									
7 kgf/cm ²									

Realizó:	
Revisó:	



ANEXO 7. Perfil de disolución

Proceso	
Producto:	Producto:
Genérico:	Genérico:
Lote:	Lote:
Forma Farmacéutica:	Forma Farmacéutica:
Dosis:	Dosis:
Fecha de Caducidad:	Fecha de Caducidad:
Medio de Disolución:	Medio de Disolución:
Aparato:	Aparato:
rpm:	rpm:
Volumen del Medio de Disolución:	Volumen del Medio de Disolución:

% DISUELTTO POR UNIDAD DE PRODUCTO							
TIEMPO/ MUESTRA							
Muestra 1							
Muestra 2							
Muestra 3							
Muestra 4							
Muestra 5							
Muestra 6							
PROMEDIO							
MAXIMO							
MÍNIMO							
% SRD							

CALCULO DE FACTOR DE SIMILITUD				
TIEMPO (MIN)	INNOVADOR	PRODUCTO	R-P	(R-P) ²
			SUMA	

$$1 + \frac{1}{n} \times \text{SUMA } (R-P)^2$$

$$(1 + \frac{1}{n} \times \text{SUMA } (R-P)^2)^{-0.5}$$

$$(1 + \frac{1}{n} \times \text{SUMA } (R-P)^2)^{-0.5} \times 100$$

$$\text{LOG } (1 + \frac{1}{n} \times \text{SUMA } (R-P)^2)^{-0.5} \times 100$$

$$50 \times \text{LOG } (1 + \frac{1}{n} \times \text{SUMA } (R-P)^2)^{-0.5} \times 100 = F2$$

OBSERVACIONES	

REVISÓ	_____	REALIZÓ	_____
	COORDINADOR DE TRANSFERENCIA Y SOPORTE TÉCNICO		ANALISTA DE DESARROLLO ANALÍTICO
Vo. Bo.	_____	REVISÓ	_____
	GERENTE DE DESARROLLO ANALÍTICO Y FORMULACIÓN		COORDINADOR DE DESARROLLO ANALÍTICO



ANEXO 9. Criterios de Aceptación

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN		
PARAMETROS DE TABLEADO DE TABLEADORA KORCH	PARAMETRO	PARAMETRO REAL
PRE-COMPRESIÓN	2.0 KN	
COMPRESIÓN	6.0 KN	
ZAPATA LLENA	21 rpm	
PROF. PENETR. PRE PRESIÓN	2.0 mm	
PROF. PENETR. PRESIÓN PRINCIPAL	4.0 mm	
VELOCIDAD DE MAQUINA	15 rpm	
DOSIFICACION	7.50 mm	
ESPESOR DE PRE PRESIÓN	3.10 mm	
ESPESOR PRESIÓN PRINCIPAL	2.15 mm	
LEVA DE RELLENO	14 mm	
CONTROL DE PROCESO	PARAMETRO	
PESO PROMEDIO	400.0 mg	
DUREZA	7 - 10 Kg/cm ²	
DESINTEGRACIÓN	No más de 15 minutos	
FRIABILIDAD	Máximo 1 %	
RENDIMIENTO PARCIAL DE TABLEADO	97-100 %	
RENDIMIENTO FINAL	95-100	

Realizó: Analista de Transferencia y Soporte Técnico Revisó: Coordinador de Transferencia y Soporte Técnico

Revisó: Supervisión d Producción V.o. Bo. Gerente de Desarrollo Analítico y Formulación

CRITERIOS DE ACEPTACION		
CRITERIO	PARAMETRO DEFINIDO	PARAMETRO REAL
No DE MALLA UTILIZADA EN TAMIZADO DE EXCIPIENTES Y ACTIVO	MALLA No 20	
MOLINO UTILIZADO	MOLINO OSCILANTE	
MEZCLADOR UTILIZADO PARA MEZCLAR Y GRANULAR	MEZCLADOR DE LISTÓN 200L	
ORDEN DE ADICIÓN DE EXCIPIENTE Y ACTIVO AL MEZCLADOR	1. CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 2. ACTIVO 3. GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 4. LÁCTOSA MONOHIDRATADA	
TIEMPO DE MEZCLADO DE EXCIPIENTE Y ACTIVO	10 minutos	
SOLUCIÓN AGLUTINANTE	AGUA-ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINAZADO	
CANTIDAD TOTAL DE SOLUCIÓN AGLUTINANTE	AGUA 12.0 kg ALCOHOL ETILICO 9.720 ALMIDON PREGELATINIZADO 9.0 kg	
TIEMPO DE GRANULACIÓN	5 MINUTOS	
No DE MALLA UTILIZADA PARA GRANULO HUMEDO	MALLA No 8	
EQUIPO UTILIZADO PARA EL SECADO	HORNO DE LECHO FLUIDO AEROMATIC	
TEMPERATURA DE SECADO	60-85 °C	
FLUJO DE AIRE	2000 – 4500 m ³ / h	
PRESIÓN DE AIRE	2 Kg	
TEMPERATURA DE AIRE DE SALIDA	60°C – 85°C	
HUMEDAD FINAL DEL GRANULO	1.5 - 2.0 %	
CONDICIONES DE TERMOBALANZA	10 g – 10 min – 100 °C	
No DE MALLA UTILIZADA PARA GRANULO SECO	MALLA No 16	
No DE MALLA UTILIZADA EN TAMIZADO DE LUBRICANTE	MALLA No 30	
TIEMPO DE LUBRICACIÓN	5 minutos	
RENDIMIENTO PARCIAL DE MEZCLADO Y GRANULACION	99-100 %	



ANEXO 10. Dictamen

Conclusión: los resultados del lote de transferencia han sido revisados y sobre la base de que se cumple con los Criterios de Aceptación establecidos en el procedimiento de producción la:

TRANSFERENCIA DE PROCESO DE PRODUCCION

CUMPLE

NO CUMPLE

La transferencia del proceso de producción del producto _____
queda aprobado por

APROBACION	FIRMA
Supervisor de producción (planta emisora)	
Supervisor de producción (Planta receptora)	
Gerente de Producción (planta emisora)	
Gerente de Producción (Planta receptora)	
Gerente de Centro de Desarrollo (Planta emisora)	
Dirección de Planta (Planta Emisora)	
Aseguramiento de Calidad / Responsable Sanitario (Planta Emisora)	
Responsable sanitario (planta Receptora)	



ANEXO 11. Certificado de Transferencia

CERTIFICADO DE TRANSFERENCIA	
Clave de reporte _____	Fecha: _____
Titulo: _____	
Escalamiento <input type="checkbox"/>	Proceso <input checked="" type="checkbox"/>
	Producto <input type="checkbox"/>
Basado en que las pruebas de laboratorio ejecutadas cumplieron con las especificaciones establecidas y que no se encontró problema alguno durante el proceso de fabricación del producto se DICTAMINA como :	
TRANSFERIDO	
APROBACIONES	
	firmas
Elaboro Analista de Transferencia y soporte técnico	_____
Aprobó Coordinador de Transferencia y soporte Técnico	_____
Aprobó Gerente de Centro de Desarrollo Tecnológico	_____
Aprobó Director Técnico	_____



CONCLUSIONES

El expediente de transferencia es uno de los puntos clave para el éxito de la transferencia del producto

La buena comunicación, clara y asertiva entre los diferentes departamentos involucrados es sin duda la herramienta más importante para lograr con éxito una transferencia, dará la certeza como se está desarrollando augurando con buen tino la conclusión de la misma este es un esfuerzo de colaboración con todos los departamentos: de Investigación y Desarrollo, Fabricación, Mantenimiento, calidad, Planeación, etc., que se necesita para asegurar una transferencia de tecnología exitosa y Robusta.

Las empresas requieren un grado de rigor o criterio de aceptación acertado para permitir una comercialización exitosa del proceso o producto en el cual se realizó la transferencia de tecnología.

Desarrollando un proceso robusto y continuamente mejorada en combinación con Sistemas de Calidad Farmacéuticos asegura que cumplen o superan las BPF. no subestimar la complejidad durante la ampliación y utilizar todas las herramientas disponible para la transferencia.

Este trabajo solo es una guía para realizar la transferencia de tecnología en la industria farmacéutica, cada proceso es distinto y tiene sus diferencias, pero la base es igual o para todas por lo cual se debe tener cuidado en cada uno.



BIBLIOGRAFIA

- Norma oficial mexicana 059-SSA1 2015.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 11ª. Ed. SSA, México, 2014.
- <http://www.monografias.com/trabajos85/validacion-proceso-industria-farmaceutica/validacion-proceso-industria-farmaceutica.shtml#ixzz4Hk506XE8>.
- ICH Q6A – Especificaciones: prueba de procedimientos y criterios de aceptación para sustancias nuevas drogas y nuevos medicamentos: sustancias químicas.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201461.htm>.
- http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/TOT-Guideline_QAS08259.pdf.
- ISPE Good Practice Guide. Technology Transfer. Tampa, FL, International Society for Pharmaceutical Engineering, 2003.