



SEP

SES

TecNM

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TOLUCA

**“TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DEL PROCESO DE
PRODUCCIÓN DE UN ANTIHIPERCOLESTEROLÉMICO EN
FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA”**

**OPCIÓN I:
TESIS PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERA QUÍMICA**

**PRESENTA:
ZAIRA RAMÍREZ PIÑÓN
No. CONTROL:
08280878**

**ASESOR:
DR. NICOLÁS FLORES ÁLAMO**

**COASESOR:
DRA. MARIA DEL CARMEN CARREÑO DE LEÓN**



EDUCACIÓN

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

Instituto Tecnológico de Toluca



Metepec, Edo. de México, 07 / noviembre / 2019.

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA Y BIOQUÍMICA
D.I.Q.B-340-1178/2019

ING. MIGUEL ÁNGEL TERRAZAS MAGAÑA
JEFE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES
PRESENTE

Por medio de la presente, le comunico que la Comisión Revisora designada para analizar el Trabajo Profesional, **Opción I: TESIS PROFESIONAL**, denominado: **"TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE UN ANTIHIPERCOLESTEROLEMICO EN FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA"**, que presenta la C. **ZAIRA RAMÍREZ PIÑÓN**, con No. Control **08280878**, pasante de la carrera de **INGENIERÍA QUÍMICA**; para sustentar el acto de Recepción Profesional, ha dictaminado que dicho trabajo reúne las características de contenido y calidad necesarias para proceder a la impresión de este.

ATENTAMENTE

"Educación, integridad y ciencia"

DR. NICOLÁS FLORES ALAMO

ASESOR



DRA. MARÍA DEL CARMEN CARREÑO DE LEÓN

CO-ASESORA

ING. JANETH BECERRIL GALVÁN

REVISORA

M. en C. ESTHELA MEJÍA ZARATE

REVISORA

MFMQ/stt



Av. Tecnológico S/N, Col. Agrícola Bellavista, C.P. 52149
Metepec, Estado de México. Tels. Dirección (01722) 208 7205, Subd. Académica 208 7207,
Subd. de Planeación 208 7206, Subd. Administrativa 208 7208, Conmut. 208 72 00
e-mail: info@toluca.tecnm.mx, www.toluca.tecnm.mx



Número de registro: RPRI-072
Fecha de inicio: 2017-04-10
Término de la certificación: 2021-04-10





EDUCACIÓN

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

Instituto Tecnológico de Toluca

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Metepec, Edo. de México, **11/noviembre/2019**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES
ASUNTO: AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TRABAJO PROFESIONAL

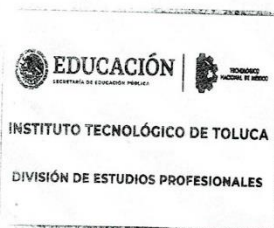
C. ZAIRA RAMÍREZ PIÑÓN
PASANTE DE LA CARRERA DE
INGENIERÍA QUÍMICA

De acuerdo con el Reglamento de Titulación del Sistema Nacional de Educación Superior Tecnológica, dependiente de la Subsecretaría de Educación Superior de la Secretaría de Educación Pública y habiendo cumplido con todas las indicaciones que la Comisión Revisora realizó, con respecto a su trabajo profesional en la OPCIÓN I: TESIS PROFESIONAL, con el tema denominado: "TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE UN ANTIHIPERCOLESTEROLEMICO EN FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA". La División de Estudios Profesionales concede su autorización para que proceda la impresión del mismo.

ATENTAMENTE

"Educación, integridad y ciencia"


ING. MIGUEL ÁNGEL TERRAZAS MAGAÑA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
PROFESIONALES



MATM*mpdp*



Av. Tecnológico S/N, Col. Agrícola Bellavista, C.P. 52149
Metepec, Estado de México. Tels. Dirección (01722) 208 7205, Subd. Académica 208 7207,
Subd. de Planeación 208 7206, Subd. Administrativa 208 7208, Conmut. 208 72 00
e-mail: info@toluca.tecnm.mx, www.toluca.tecnm.mx



Número de registro: RPIL-072



AGRADECIMIENTOS

Concluir esta tesis es un paso muy importante para seguir mi carrera, trabajando en aquello que me emociona, por eso después de años y miles de etapas vividas hoy al fin culmina una de las más importantes profesionalmente, por lo que en primer lugar mi agradecimiento es a **Dios** al permitirme llegar hasta este día.

A mis padres **Aureliano Antonio Ramírez Cruz y Martha Piñón Gutiérrez**, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Me formaron con su ejemplo de superación, reglas y algunas libertades también, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos, gracias papá y mamá por siempre darlo todo por mí, los amo.

A mi hermano **Antuan Ramírez Piñón** por estar presente no solo en esta etapa de mi vida, sino en todo momento ofreciéndome lo mejor y buscando lo mejor para mi persona, por estar siempre a mi lado y por ser mi mejor amigo.

A mi esposo **Omar Quiroz Martínez**, por siempre sumar a mi vida para ser mejor persona tanto en lo personal como en lo profesional y por motivarme para llegar hasta aquí, gracias mi amor por tu apoyo y paciencia constante e infinita, pero sobre todo por siempre creer en mí.

A mis asesores **Dr. Nicolás Flores Álamo y a la Dra. María del Carmen Carreño de León**, por la orientación, confianza, apoyo y amistad que me brindaron para la realización de esta tesis. Gracias por contribuir en mi formación como profesionista, compartiendo su conocimiento y su tiempo.

A todos ustedes... ¡Muchas Gracias!

RESUMEN

La Transferencia de Tecnología tiene un enfoque planificado y documentado que considera personal capacitado, requisitos de calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad y se formaliza a través de protocolos y reportes. Una Transferencia de Tecnología puede ser originada por cambio de sitios de fabricación (maquilas temporales o permanentes), cambio de equipo y tamaños de lote, por mencionar algunos. Los resultados son evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación definidos en el protocolo, dichos criterios son cumplidos para considerar aprobado el estudio realizado.

Se llevó a cabo el estudio de Transferencia de Tecnología de un producto en forma farmacéutica sólida (Antihipercolesterolémico) de un sitio de fabricación a otro sitio fabricante analizando los resultados obtenidos en cada una de las diferentes etapas del proceso de producción por compresión directa como Mezclado, Tableteado y Recubrimiento, considerando los controles en proceso, plan de muestreo, monitoreo y control de parámetros de operación, así como las determinaciones analíticas realizadas en cada etapa productiva.

Los resultados obtenidos de las pruebas realizadas durante la Transferencia del proceso de producción se encuentran dentro de especificación, las condiciones óptimas obtenidas para la etapa de mezclado permiten obtener un granulado con características aceptables de flujo y la distribución uniforme del principio activo. Para la etapa de tableado y recubrimiento, las variables y parámetros de operación utilizados permitieron generar un producto que cumple con las especificaciones de calidad establecidas y un proceso que puede ser reproducible de manera rutinaria.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
1.FUNDAMENTOS	3
1.1 Antecedentes del concepto de Transferencia de Tecnología	3
1.2 Transferencia de Tecnología	4
1.3 Factores importantes para la Transferencia de Tecnología	4
1.4 Requisitos para una Transferencia de Tecnología exitosa	5
1.5 Documentación	6
1.5.1 Personal	6
1.5.2 Calificación y Validación	7
1.5.3 Protocolo de Transferencia de Tecnología	7
1.5.4 Reporte de Transferencia de Tecnología	8
1.6 Forma farmacéutica sólida	9
1.6.1 Excipientes empleados en las formas solidas orales	9
1.6.2 Elaboración de forma sólida oral por compresión directa	15
1.6.3 Forma farmacéutica sólida recubierta	16
1.7 Control en proceso de formas farmacéuticas sólidas	18
1.7.1 Control Estadístico de Procesos	18
1.7.2 Gráficos de Control	19
1.7.3 Media (μ)	20
1.7.4 Desviación Estándar	20
1.7.5 Distribución Normal	21
1.7.6 Capacidad de Proceso	22
2. MÉTODO	24
2.1 Análisis de Riego	25
2.2 Protocolo de Transferencia	26
2.3 Instrucción de Transferencia	27
2.4 Ejecución de Transferencia de Tecnología	28
2.4.1 Etapa de Mezclado	28
2.4.2 Etapa de Tableteado	30
2.4.3 Etapa de Recubrimiento	32

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
3.1 Análisis de riesgo.....	34
3.2 Ejecución de la Transferencia de Tecnología	35
3.2.1 Mezclado	35
3.2.1.1 Cinética de Mezclado.....	35
3.2.1.2 Valoración de Mezcla final.....	38
3.2.1.3 Reología de Mezcla.....	39
3.2.2 Tableteado.....	40
3.2.3 Recubrimiento	44
3.2.3.1 Peso de tableta recubierta.....	44
3.2.3.2 Valoración.....	46
3.2.3.3 Uniformidad de dosis.....	47
CONCLUSIONES.....	48
RECOMENDACIONES.....	49
BIBLIOGRAFÍA.....	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Esquema de compresión directa	15
Figura 1.2 Función de Densidad de Probabilidad Normal	21
Figura 2.1 Diagrama de bloques de la metodología empleada.....	24
Figura 2.2 Diagrama de puntos de muestreo	29
Figura 3.1. Gráfica general de Uniformidad de mezcla.....	36
Figura 3.2. Gráfica de Uniformidad de mezcla a los 20 minutos y 25 minutos.....	37
Figura 3.3. Gráfica de Valoración de mezcla.....	38
Figura 3.4 Gráfica de Control en proceso de peso	41
Figura 3.5 Grafica de capacidad de proceso	42
Figura 3.6. Peso de tableta recubierta Carga 1	45
Figura 3.7. Peso de tableta recubierta Carga 2	45
Figura 3.8. Peso de tableta recubierta Carga 3	46
Figura 3.9 Gráfica de Valoración de principio activo.....	46
Figura 3.10 Gráfica de Uniformidad de dosis	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1	Criterios de aceptación para capacidad de proceso.....	23
Tabla 2.1	Guía de severidad, ocurrencia y detección.....	25
Tabla 2.2	Ponderación de riesgo.....	26
Tabla 2.3	Plan de muestreo en la etapa de mezclado.....	30
Tabla 2.4	Cantidad de núcleos a muestrear.....	31
Tabla 2.5	Plan de muestreo para núcleo en la etapa de tableteado	31
Tabla 2.6	Limites AQL (Límite de Calidad Aceptable)	32
Tabla 2.7	Plan de muestreo para tabletas recubiertas	33
Tabla 3.1	Análisis de riesgo.	34
Tabla 3.2	Resultados de uniformidad de mezclado	36
Tabla 3.3	Densidad Aparente y Compactada.....	39
Tabla 3.4	Angulo de reposo y Capacidad de flujo	39
Tabla 3.5	Fluidez y compresibilidad.....	39
Tabla 3.6	Escala de Fluidez.....	40
Tabla 3.7	Criterios de aceptación de capacidad de proceso.....	43
Tabla 3.8	Control en proceso de friabilidad.....	43
Tabla 3.9	Control en proceso de desintegración.....	44

ABREVIATURAS

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
SU	Unidad emisora (por sus siglas en inglés sending unit)
RU	Unidad receptora (por sus siglas en inglés receiving unit)
IQ	Calificación de instalación (por sus siglas en inglés installation qualification)
OQ	Calificación de operación (por sus siglas en inglés installation operation)
CEP	Control estadístico de Proceso
LSE	Limite Superior de Especificación
LIE	Límite Inferior de Especificación
VM	Valor Nominal
FME	Análisis de modo de fallas y sus Efectos (por sus siglas en inglés Failue Mode and Effects Analysis)
ANSI	Instituto Nacional Estadounidense de Estándares (por sus siglas en inglés American National Standards Institute)
AQL	Límite de Calidad Aceptable (por sus siglas en inglés Acceptable Quality Limit)

INTRODUCCIÓN

La vocación de la industria farmacéutica desde siempre ha sido producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad. La industria farmacéutica disfruta de una imagen de calidad excelente al elaborar sus productos destinados a la cura de enfermedades, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, no puede haber el mínimo margen para el error, por tanto el diseño de un proceso productivo robusto involucra diferentes funciones y actividades mutuamente relacionadas. Es fundamental que para la fabricación de un producto farmacéutico los involucrados en la fabricación tengan acceso a la información más relevante y actualizada cumpliendo con lo solicitado por las buenas prácticas de fabricación y las Normas de Regulación Sanitarias vigentes.

La garantía de la calidad de un producto deriva de una cuidadosa y sistemática atención a todos aquellos factores que pueden influir en su calidad, sus componentes y materiales, el adecuado diseño de producto-proceso y control estadístico del proceso.

La Transferencia de Tecnología es un procedimiento lógico que controla la transferencia de un proceso productivo establecido junto con su documentación y experiencia profesional a un sitio capaz de reproducir el proceso y sus funciones de soporte a un nivel predeterminado de rendimiento garantizando que cada una de las etapas de la producción se realiza de forma adecuada y que cumple aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente. Las estrategias de negocios en la industria farmacéuticas implican cada vez más transferencias de tecnología por razones tales como la necesidad de capacidad adicional, la reubicación de operaciones o las consolidaciones y fusiones corporativas.

Existen diferentes formas farmacéuticas utilizadas para la administración de fármacos o medicamentos dentro de los cuales la forma farmacéutica sólida es la más utilizada pues presenta ventajas respecto a otras, siendo la vía de administración oral la más común. Dentro de los procesos productivos de sólidos existen diversas vías de fabricación como la vía húmeda, vía seca y compresión directa. Se realizó el estudio de la Transferencia de Tecnología del proceso de producción de un Antihipercolesterolémico en forma farmacéutica sólida. Para llevar a cabo este proceso, se contempló la vía de fabricación por compresión directa considerando los controles en proceso, plan de muestreo, monitoreo y control de parámetros de operación, así como las determinaciones analíticas realizadas en

cada etapa productiva (Mezclado, Tableteado y Recubrimiento) para la obtención de un producto que cumple con las especificaciones de calidad establecidas dentro de un proceso reproducible.

La presente tesis está integrada por:

Apartado I, aborda el impacto de la Transferencia de Tecnología a nivel estratégico de negocios de las compañías farmacéuticas y la importancia de la misma para la obtención de un producto de calidad resultado de un proceso de fabricación robusto, además de los factores por los cuales se lleva a cabo, se habla de los requisitos para una Transferencia de Tecnología exitosa, además de la elaboración y control en proceso de formas farmacéuticas sólidas. En el apartado II, se menciona la metodología del estudio de Transferencia de Tecnología donde se describen las principales etapas del desarrollo del proceso, insumos y equipos utilizados, así como los controles en proceso llevados a cabo en cada una de las etapas involucradas. En el apartado III, se llevó a cabo el análisis de resultados obtenidos, se concluyen los parámetros y condiciones de operación óptimos que garantizan el cumplimiento de las especificaciones de calidad del Antihipercolesterolémico Transferido, así como recomendaciones.

1. FUNDAMENTOS

1.1 Antecedentes del concepto de Transferencia de Tecnología

La calidad de los productos farmacéuticos depende del desarrollo de procesos de fabricación robustos que permiten la operación consistente y predecible de esos procesos, de acuerdo con BPF (Buenas Practicas de Fabricación), y que facilitan la validación de los mismos.

La disponibilidad de un amplio conjunto de información, que define, en detalle, todas las actividades relevantes que deben ser realizadas para fabricar, controlar y medir un producto de calidad es fundamental para lograr una fabricación robusta de procesos. El conjunto de información se compila durante el desarrollo del proceso y se complementa y actualiza a medida que se adquiere la experiencia.

Es fundamental para la fabricación de un producto farmacéutico que aquellos involucrados en esa fabricación tengan acceso a la información más relevante y actualizada. La transferencia de tecnología es el proceso para garantizar que esta información está disponible cuando y donde sea necesario (ISPE, 2003) .

Las fuentes de transferencia u orígenes de la tecnología transferida son de muy diversos tipos, tales como universidades, centros de investigación, laboratorios, centros tecnológicos, otras empresas. Hay que tener en cuenta que transferir tecnología implica adquirir, ceder, compartir, licenciar, acceder o posicionar conocimiento innovador en el mercado.

La transferencia de procesos ocurre en alguna etapa del ciclo de vida de la mayoría de los productos, desde el desarrollo, ampliación, fabricación, producción y lanzamiento, hasta la fase posterior a la aprobación (WHO, 2011).

Las siempre cambiantes estrategias de negocios de las compañías farmacéuticas implican cada vez más transferencias de tecnología intra e interempresariales por razones tales como la necesidad de capacidad adicional, la reubicación de operaciones o las consolidaciones y fusiones (WHO, 2011).

1.2 Transferencia de Tecnología

La guía ISPE define la Transferencia de Tecnología como:

El procedimiento sistemático que se sigue para pasar el conocimiento documentado y la experiencia adquirida durante el desarrollo y/o la comercialización a una parte apropiada, responsable y autorizada. La transferencia de tecnología incluye tanto la transferencia de documentación como la capacidad demostrada de una Unidad Receptora para realizar de manera efectiva los elementos críticos de la tecnología transferida, a satisfacción de todas las partes y de cualquiera o todos los organismos reguladores aplicables.

La guía de la OMS define el término como:

Un procedimiento lógico que controla la transferencia de un proceso establecido junto con su documentación y experiencia profesional a un sitio capaz de reproducir el proceso y sus funciones de soporte a un nivel predeterminado de rendimiento.

Para la NOM-059-SSA1-2015, Transferencia de Tecnología es:

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

1.3 Factores importantes para la Transferencia de Tecnología.

La transferencia de tecnologías, métodos, procesos y / o productos ocurre por una variedad de razones y puede basarse en una serie de factores, que incluyen:

- La progresión natural en el ciclo de vida de desarrollo de un producto, desde un laboratorio de descubrimiento, a través de escalado y desarrollo clínico, hasta la comercialización.
- La necesidad de capacidad adicional
- El requisito estratégico de reubicar las unidades de negocios debido a las ventajas económicas en diferentes regiones del mundo
- El subproducto de fusiones y consolidaciones corporativas

Cualquiera que sea el motivo, la transferencia de tecnología es una parte del negocio farmacéutico y se ha convertido en un punto focal de las agencias reguladoras que gobiernan este negocio global. La planificación de la transferencia de tecnología y la definición de criterios para el éxito, por lo tanto, son un aspecto tan importante del proceso de transferencia de tecnología como la ejecución real (ISPE, 2003).

1.4 Requisitos para una Transferencia de Tecnología exitosa

La transferencia de tecnología requiere un enfoque documentado y planificado utilizando personal capacitado y con conocimientos que trabaje dentro de un sistema de calidad, con documentación de datos que cubra todos los aspectos del desarrollo, la producción y el control de calidad. Por lo general, hay una unidad emisora (SU), una unidad receptora (RU) y la unidad que administra el proceso, que puede ser o no una entidad separada (WHO, 2011).

Para que la transferencia sea exitosa, se deben cumplir los siguientes principios y requisitos generales:

- El plan del proyecto debe abarcar los aspectos de calidad del proyecto y basarse en los principios de la gestión de riesgos de calidad
- Las capacidades de la SU y en la RU deben ser similares, pero no necesariamente idénticas, y las instalaciones y equipos deben operar de acuerdo con principios operativos similares;

- Se debe realizar un análisis completo de las brechas técnicas entre la SU y la RU, incluida la evaluación técnica de riesgos y las posibles brechas regulatorias, según sea necesario;
- El personal adecuadamente capacitado debe estar disponible o debe estar capacitado en la RU y debe haber un proceso efectivo y la transferencia de conocimiento del producto.

La transferencia de tecnología se puede considerar exitosa si existe evidencia documentada de que la RU puede reproducir de manera rutinaria el producto, proceso o método transferido contra un conjunto predefinido de especificaciones según lo acordado con la SU (WHO, 2011).

1.5 Documentación

La transferencia de tecnología deberá tener un enfoque planificado y documentado, en el que se considere personal capacitado, requisitos de calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad, y debe ser formalizada a través de un protocolo y su reporte correspondiente (NOM-059-SSA1-2015).

1.5.1 Personal

El elemento más importante para la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos es el personal, por lo que es responsabilidad del fabricante contar con el número suficiente de personal calificado para llevar a cabo todas las actividades requeridas para la fabricación de medicamentos. El personal debe recibir inducción en BPF desde su contratación, entrenamiento en las actividades que va a realizar y capacitación continua. El personal que participa en cualquier aspecto de la fabricación con impacto en la calidad del producto debe contar con el perfil requerido y ser continuamente capacitado y calificado (NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos).

1.5.2 Calificación y Validación

Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF es la calificación y validación, que permite demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los medicamentos (NOM-059-SSA1-2015).

La SU y la RU deben verificar conjuntamente que están disponibles los siguientes protocolos de validación, completados satisfactoriamente:

- Datos de calificación de la instalación (IQ) y calificación de la operación (OQ) para los equipos de fabricación en el sitio de la RU y el equipo analítico.
- La calificación de las áreas para la fabricación en el sitio de la RU

1.5.3 Protocolo de Transferencia de Tecnología

El Protocolo es el plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio (NOM-059-SSA1-2015).

El protocolo de transferencia debe enumerar las etapas secuenciales previstas de la transferencia. El protocolo debe incluir:

- Objetivo
- Alcance
- Personal clave y sus responsabilidades
- Una comparación paralela de materiales, métodos y equipos
- Las etapas de transferencia con evidencia documentada de que cada etapa crítica se ha logrado satisfactoriamente antes de que comience la siguiente
- Identificación de puntos críticos de control
- Diseño experimental y criterios de aceptación de métodos analíticos.
- Información sobre lotes de producción de prueba, lotes de calificación y validación de procesos
- Control de cambios para cualquier desviación del proceso encontrado

- Evaluación del producto final
- Disposiciones para conservar muestras de retención de ingredientes activos, productos intermedios y productos acabados, e información sobre sustancias de referencia, cuando corresponda
- Conclusión, incluida la aprobación firmada por el gerente del proyecto (WHO, 2011)

Los resultados del protocolo de transferencia de tecnología deben de prepararse y conservarse como evidencia en un reporte escrito, debidamente firmado y fechado por el personal designado, que resuma lo resultados y las conclusiones obtenidas durante el proceso de transferencia.

1.5.4 Reporte de Transferencia de Tecnología

Al finalizar el desarrollo del proceso de fabricación, se debe escribir o crear un informe completo/compilación formal de información. Los elementos incluidos en el informe varían en función de si la transferencia es de un producto nuevo de un sitio de investigación y desarrollo a un sitio de fabricación, o la transferencia de un producto en línea (maduro o comercializado) de un sitio de fabricación a otro sitio fabricante.

Los resultados serán evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación definidos en el protocolo, dichos criterios serán cumplidos para considerar aprobado el estudio realizado.

Elementos que debe incluir el informe son:

- Identificación de parámetros / especificaciones de procesamiento críticos de la unidad de envío.
- Tabla de composición cualitativa y cuantitativa: todos los problemas conocidos asociados con las diferencias en los proveedores y el rendimiento

- Una comparación lado a lado de los pasos del proceso o del método analítico y el equipo / instrumentación

El informe de transferencia de tecnología detalla el éxito (o falla) de la transferencia de tecnología (ISPE, 2003).

1.6 Forma farmacéutica sólida

Las formas farmacéuticas sólidas presentan ventajas con respecto a las líquidas o semisólidas, como su mayor estabilidad y que no necesitan sistemas de medida de cada dosis para su administración (Lozano *et al.*, 2012).

La vía oral es la forma más utilizada para administrar fármacos y entre las formas posológicas orales, los comprimidos de distintos tipos son los más frecuentes. (Aulton, 2004)

Las tabletas o comprimidos son una forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, obtenida por compresión, de forma y de tamaño variable. Puede estar recubierta por una película compuesta por mezclas de diversas sustancias tales como: polímeros, colorantes, ceras y plastificantes, entre otros; este recubrimiento no modifica su forma original y no incrementa significativamente el peso de la tableta (generalmente del 2 a 5 %) o bien, puede estar recubierta con varias capas de una preparación compuesta principalmente por azúcares y otros aditivos como colorantes, saborizantes, ceras, entre otros, que incrementan significativamente el peso del núcleo. (FEUM, 2018).

1.6.1 Excipientes empleados en las formas sólidas orales

Los principios activos constituyen, desde el punto de vista terapéutico, los componentes esenciales de un comprimido (Jato, 2001). Además de los principios activos, en un comprimido se incluyen normalmente varios excipientes cuyo papel consiste en garantizar que la operación de tableteo puede efectuarse satisfactoriamente y garantizar que se preparan comprimidos de una calidad especificada (Aulton, 2004).

La obtención de comprimidos, con los equipos actualmente disponibles, requiere que el material que se va a comprimir posea ciertas características físicas y mecánicas: capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. La mayoría de los principios activos no poseen, por sí mismos, todas estas propiedades, y es necesaria la adición de una serie de adyuvantes, materiales inertes, conocidos como excipientes, que se pueden clasificar de acuerdo con la función que cumplen en el comprimido. Así, un primer grupo lo constituyen los materiales que tienen por objeto conferir a la formulación características adecuadas para su manipulación y compresión satisfactorias, tales como el flujo y la cohesividad. En este grupo se incluyen los diluyentes, aglutinantes, adsorbentes, deslizantes y lubricantes. Un segundo grupo de sustancias, que tiene como fin conferir características físicas y biofarmacéuticas deseables al comprimido, comprende los disgregantes, humectantes, estabilizantes, aromatizantes, colorantes, saborizantes y agentes edulcorantes. Mención especial merecen los denominados excipientes de compresión directa que deben actuar simultáneamente, al menos, como los diluyentes, los aglutinantes, los disgregantes y los lubricantes.

A continuación se revisan brevemente los distintos tipos de excipientes empleados en la elaboración de comprimidos (Jato, 2001).

1.6.1.1 Diluyentes

Un gran número de fármacos se utilizan a dosis relativamente bajas, inferiores a 50 mg; en estos casos, para producir comprimidos de un tamaño razonable (diámetro > 5 mm), se precisa la adición de agentes diluyentes. Otra razón que justifique en ocasiones el uso de diluyentes la constituye la existencia de algún tipo de incompatibilidad entre los componentes de la formulación, ya que, por dilución, se reduce el contacto entre las sustancias incompatibles.

La sustancia más utilizada como diluyente es la lactosa, los almidones, la sacarosa, la celulosa micocristalina y el manitol. Asimismo, algunas sales inorgánicas pueden utilizarse como diluyentes; destaca, por sus adecuadas características para la compresión, el fosfato dicálcico (Jato, 2001).

1.6.1.2 Aglutinantes

Mejoran la cohesividad entre partículas para facilitar procesos como granulación o compresión. La formación de aglomerados a partir de una mezcla pulverulenta, dando lugar a gránulos, mediante el recubrimiento o aglutinación de las partículas primarias, con sustancias aglutinantes, subsana problemas de falta de homogeneidad de las mezclas y de propiedades reológicas deficientes, muy relacionados con la densidad y el tamaño de partícula (Lozano *et al.*, 2012). Además, los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. Aunque también pueden utilizarse en seco, lo más frecuente es incorporarlos como dispersión para asegurar una distribución más homogénea y porque la mayoría de los aglutinantes necesitan humedad para ser adhesivos. Los disolventes de uso más frecuente son el agua y mezclas hidroalcohólicas de diferente graduación.

Los aglutinantes de origen natural más usados han sido la acacia, la goma de tragacanto, la gelatina, el mucílago de almidón y el almidón hidrolizado. Sin embargo, están siendo sustituidos en las nuevas formulaciones por aglutinantes de origen sintético, los más empleados de los cuales son la polivinilpirrolidona y diferentes derivados de la celulosa (metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa) (Jato, 2001).

1.6.1.3 Disgregantes

Los disgregantes se añaden a la formulación para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza acuosa o jugos digestivos. Su objetivo es provocar la rápida disgregación del comprimido, así como incrementar el área superficial de los fragmentos del mismo, con el fin de conseguir la rápida liberación del principio activo. El proceso de disgregación del comprimido está condicionado, fundamentalmente, por la solubilidad del fármaco, la fuerza de compresión aplicada, la porosidad del comprimido y el tipo y proporción del disgregante añadido a la formulación (Jato, 2001).

Entre los disgregantes figuran el almidón y sus derivados (glicolato sódico de almidón), la celulosa microcristalina y sus derivados (como la carboximetilcelulosa y la metilcelulosa), cloruro sódico y la lactosa, entre otros.

1.6.1.4 Agentes antifricción

De acuerdo con la función que cumplan, pueden ser clasificados en deslizantes, que facilitan el flujo al disminuir la fricción entre gránulos; antiadherentes, que evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y a la matriz, y lubricantes o agentes antifricción propiamente dichos, que reducen la fricción entre las partículas durante la compresión, lo que asegura una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo o granulado. Además, estos agentes proporcionan un acabado correcto al comprimido, al conferirle brillo y ausencia de tacto pulverulento. Estas tres clases de agentes se describen conjuntamente porque presentan funciones solapadas, de forma que una sustancia antiadherente suele ser también un buen lubricante y presentar propiedades deslizantes.

La adición de estos agentes, en forma de polvo fino, debe realizarse sobre el granulado seco, como paso previo a la compresión. El almidón y el talco han sido tradicionalmente los deslizantes más empleados; sin embargo, en la actualidad, los derivados del silicio, finamente divididos, se están utilizando con éxito como inductores del flujo, con la ventaja de ser efectivos a proporciones mucho más bajas que los anteriores (Jato, 2001).

1.6.1.5 Correctores de propiedades organolépticas

Principalmente colorantes, aromatizantes y edulcorantes autorizados. Los colorantes proporcionan un color determinado al comprimido o a la cubierta, en caso de tenerla, dándole un aspecto característico de cada formulación. Se usan por diferentes motivos, como conferir homogeneidad al producto, mejorar el aspecto de la forma farmacéutica final y enmascarar propiedades organolépticas desagradables o incrementar la estabilidad de activos fotosensibles. La utilización de colorantes constituye una de las principales

herramientas para diferenciar medicamentos o presentaciones comerciales similares para evitar errores, ya que el color es una de las características en las que se fija el paciente, hecho por el cual la coloración posee una indudable influencia sobre el posible efecto placebo del medicamento. Algunos ejemplos de colorantes autorizados son el amarillo de quinoleína o la tartacina (amarillo), la eritrosina o el rojo punzo (rojos), la indigotina (azul) o clorofilas (verde), y para colores marrones o negros, el marrón chocolate, el carbón vegetal o el caramelo.

Los edulcorantes se incorporan, sobre todo, en comprimidos de disolución bucal o en los masticables. De entre los más usados destacan:

- De bajo poder edulcorante: sacarosa, fructosa, glucosa, manitol, sorbitol, xilitol.
- De poder edulcorante medio y alto: ciclamato, aspartamo, sacarina.
- De poder edulcorante muy alto: neohesperidina dihidrochalcona. (Lozano *et al.*, 2012)

1.6.1.6 Excipientes de compresión directa

Los excipientes de compresión directa son sustancias inertes capaces de compactarse sin dificultad cuando se les adicionan y mezclan cantidades importantes de fármaco. En general, a menos que el fármaco pueda comprimirse por sí mismo, la cantidad de éste presente en el comprimido se limita como máximo a un 25%. No obstante, existen mezclas granuladas de excipientes de introducción más reciente que son capaces de comprimir adecuadamente con proporciones superiores al 80% de principio activo. Además, este tipo de excipientes deben ser capaces de promover una buena disgregación y tener unas adecuadas propiedades organolépticas.

Los excipientes de compresión directa deben presentar características adecuadas en lo que se refiere a las siguientes propiedades:

- Tamaño de las partículas. Esta propiedad determina la fluidez y capacidad de compresión del excipiente. Además, el tamaño debe ser tal que minimice la segregación en la operación de mezclado de excipientes con el fármaco. Por ello,

la mayoría de estos excipientes se encuentran comercializados en diferentes tamaños de partícula.

- Forma de las partículas. Generalmente, la forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Esta forma se consigue obteniendo los excipientes por desecación en lecho fluido o por atomización.
- Estado cristalino y de hidratación. Las diferentes formas polimorfas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes dan lugar a comportamientos diferentes en la compresión.
- Desecación. Es condición indispensable que los excipientes estén correctamente desecados y presenten una escasa humedad residual.
- Densidad. Se aconseja la utilización de excipientes de alta densidad, puesto que si el excipiente es ligero y esponjoso, su flujo será inadecuado y el peso del producto incorporado en la matriz resultará bajo y en consecuencia, se obtendrán comprimidos finos y sin uniformidad de peso.

Entre las sustancias más utilizadas como excipientes de compresión directa se incluyen la lactosa monohidratada desecada por atomización, la lactosa anhidra, el fosfato dicálcico anhidro o dihidratado, el manitol, el sorbitol, la celulosa microcristalina y los almidones modificados (Jato, 2001).

1.6.1.7 Otros excipiente usados para fines específicos

Correctores de la humectabilidad y solubilidad: principalmente tensioactivos y sustancias tamponantes que facilitan el ataque de los fluidos gastrointestinales sobre el comprimido y los procesos de disgregación y disolución.

Otros: excipientes para recubrimiento (comprimidos con cubierta pelicular), para liberación modificada, o para otros usos muy específicos (Lozano *et al.*, 2012).

1.6.2 Elaboración de forma sólida oral por compresión directa

Por compresión directa se entiende la compresión de fármacos pulveriformes o de mezclas de éstos con coadyuvantes, sin tratamiento previo.

A la compresión directa se oponen las escasas fuerzas de ligazón entre las partículas, lo que da lugar a comprimidos con poca consistencia, y la escasa o mala capacidad de fluencia del polvo del que se parte. En consecuencia, las estrategias enfocadas a favorecerla serían:

- Modificar, por vía física, la estructura y propiedades de las partículas del fármaco, fundamentalmente el tamaño, la forma, el contenido en humedad, el estado cristalino, confiriéndoles las características deseables comentadas anteriormente en los excipientes de compresión directa.
- Adicionar excipientes capaces de conferir a la formulación las características requeridas para la compresión (Jato, 2001).

En la figura 1.1 se muestra un esquema del método de preparación de comprimidos por compresión directa, en la que la operación previa utilizada básicamente es el mezclado.

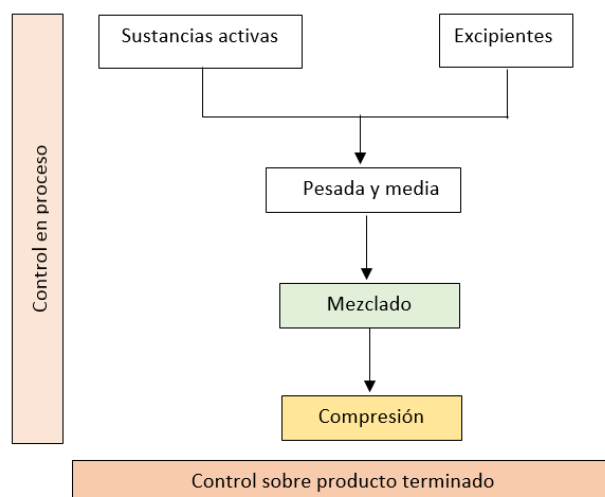


Figura 1.1 Esquema de compresión directa

1.6.3 Forma farmacéutica sólida recubierta

Algunos de los objetivos más importantes que justifican el recubrimiento de comprimidos y otras formas sólidas son los siguientes:

- Enmascarar características organolépticas deficientes del medicamento, como olores, sabores o colores desagradables.
- Proporcionar una protección física y química al principio activo incluido en la formulación o al medicamento en su conjunto.
- Controlar la liberación del principio activo de la forma farmacéutica. Frente a las formas de liberación convencional en las que el perfil de disolución del principio activo se debe esencialmente a sus propiedades intrínsecas, la farmacopea define las formas de liberación modificada, como aquellas en las que la velocidad y el lugar de liberación del fármaco es diferente de la convencional.
- Evitar la liberación del fármaco a nivel gástrico mediante una cubierta entérica gastrorresistente, bien para el principio activo frente al jugo gástrico del estómago o para proteger la mucosa gástrica de la exposición a ciertos principios activos que podrían dañarla.
- Incorporar a una misma forma de dosificación principios activos incompatibles, consiguiendo una separación física entre estos mediante una cubierta inerte o incluyendo ciertos componentes en el comprimido interno (núcleo) y otros en la cubierta. Es frecuente encontrar este tipo de incompatibilidades en la formulación de polivitamínicos.
- Mejorar el aspecto de la forma farmacéutica a través del uso de colores y sobreimpresiones diferenciadoras. (Lozano *et al.*, 2012)

Los comprimidos recubiertos, por sus especiales características, no deben ser fraccionados, triturados o machacados, ya que puede comprometerse la estabilidad del fármaco, su grado de absorción o la seguridad del tratamiento.

Los tipos de recubrimiento de comprimidos incluyen:

- Recubrimiento con azúcar o grageado.
- Recubrimiento pelicular.
- Recubrimiento por compresión.

De ellos, el menos empleado es el último. El grageado, por razones históricas, ha sido el más empleado; sin embargo, en la actualidad, está siendo sustituido por el recubrimiento pelicular. De hecho, la mayoría de los nuevos materiales de recubrimiento se ha desarrollado para este tipo de cobertura que, además, es el más simple y menos costoso (Jato, 2001)

1.6.3.1 Recubrimiento pelicular

La formulación del líquido de recubrimiento incluye agente filmógeno, solventes, plastificantes y colorantes.

Los agentes filmógenos de naturaleza polimérica constituyen el componente esencial del recubrimiento. Los más utilizados son derivados de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa y la etilcelulosa. Se aplican disueltos o dispersos en gran variedad de solventes, incluida el agua, y tienen la ventaja de formar películas finas, lisas y mecánicamente resistentes. Otros polímeros empleados son los derivados polimetacrilatos (Eudragits T), goma laca (shellac), acetofalato de celulosa, en combinación con polietilenglicoles de alto peso molecular o polivinilpirrolidona, con el fin de modificar sus propiedades de disolución.

Otros componentes que pueden añadirse a la formulación de la película son los surfactantes, para incrementar la extensibilidad de la película durante la aplicación (por ejemplo los derivados del polioxietilensorbitano), opacificantes como el óxido de titanio, edulcorantes y aromatizantes como la sacarina, la vainillina, entre otros y colorantes que puedan mejorar la apariencia de los comprimidos y facilitar su identificación.

Una formulación acuosa de recubrimiento pelicular típica suele contener los siguientes componentes:

- Polímero formador de la película (7-18%). Ejemplos; polímeros de éteres de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa, la hiroxipropilcelulosa y la metilcelulosa.
- Plastificante (0,5-2,0%). Ejemplos: glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y dibutil subacetato.

- Colorante y opacificante (2,5-8%). Ejemplos: lacas FD&C o D&C o pigmentos de óxido de hierro.
- Vehículo (agua hasta completar el 100%).

La cantidad de polímero que es necesario aplicar se controla por el aumento de peso de las formas recubiertas respecto a los núcleos iniciales de partida, y depende de la función que se desee dar a la película de recubrimiento (gastrorresistencia, liberación controlada, estética, etc.) (Jato, 2001).

1.7 Control en proceso de formas farmacéuticas sólidas

Los comprimidos deben reunir una serie de requisitos para poseer un índice de calidad óptimo, como son: precisión en la dosificación de principio activo, máxima estabilidad, y que posibilite una adecuada biodisponibilidad del o de los principios activos dosificados en este. Por ello, es necesaria la realización de una serie de ensayos y controles de cada lote, antes de ser liberados al mercado, tanto a lo largo del proceso de fabricación (ensayos «a pie de máquina» o «en proceso») como sobre lote terminado (Lozano *et al.*, 2012).

1.7.1 Control Estadístico de Procesos

La perfecta dosificación de un comprimido está condicionada por la homogeneidad de la mezcla y por la regularidad en el peso de los comprimidos.

La cantidad de polvo o granulado dosificado en cada matriz también condiciona la dureza del comprimido final. Debido a que las máquinas de comprimir pueden sufrir pequeños desajustes a lo largo del proceso de producción de un lote, debemos asegurar que el peso y la resistencia a la fractura se mantienen dentro de especificaciones durante todo el proceso de producción, por lo que se recurre al llamado «control estadístico de procesos», mediante la elaboración de las llamadas «cartas de control» (Lozano *et al.*, 2012)

Un proceso industrial está sometido a una serie de factores de carácter aleatorio que hacen imposible fabricar dos productos exactamente iguales presentándose variabilidad dentro del proceso.

En la actualidad existen muchas herramientas que pueden ser utilizadas para las posibles mejoras y diagnósticos, pero una de las principales es el uso de técnicas estadísticas, dentro de esas herramientas, una muy utilizada es el CEP (Control Estadístico de Proceso) que consiste en la colecta, análisis e interpretación de datos, establecimiento de calidades, comparación de desempeños, verificación de desvíos, todo eso para su utilización en las actividades de mejoría y control de calidad de productos, servicios y diagnóstico de defectos. Además de obtener productos con mejor calidad, la utilización del CEP genera costos menores y eso disminuye principalmente en función de dos razones: la inspección por muestreo y la reducción de rechazo.

El CEP es bastante utilizado para el control de las variabilidades del proceso, teniendo como principal objetivo lograr que el proceso quede bajo control. Esto se logra mediante la identificación y eliminación de cualquier causa de variación no asociada con el proceso.

La aplicación del control estadístico del proceso en una empresa, traerá la estabilidad del proceso, y la reducción de variabilidad. No satisface apenas cumplir las exigencias, cuanto mayor sea la reducción de la variabilidad del proceso, mejor será su desempeño y mejor la imagen con relación a la presencia en el mercado garantizando siempre un producto competitivo (Hernández Pedrera & Da Silva Portofolipe, 2016).

1.7.2 Gráficos de Control

Un gráfico de control consiste en una línea central, un par de límites de control, uno de los cuales se localiza abajo y el otro arriba de la línea central, y valores característicos marcados en el gráfico representando el estado de un proceso. Si todos esos valores marcados están dentro de los límites de control, sin cualquier tendencia particular, el proceso se considera bajo control, mientras que si los puntos inciden fuera de los límites de control o presentan una disposición atípica, el proceso es considerado fuera de control

Existen dos tipos de causas para las variaciones en un proceso o producto:

Causa especial: Es una variación inevitable y fatalmente ocurre en un proceso, aun cuando la operación sea ejecutada con el uso de materias primas y métodos estandarizados.

Causa común: Es la variación debida a una causa que se puede particularizar, significa que existen factores relevantes que deben ser investigados, es eludible pero no debe ser subvalorada. Cuando inciden puntos fuera de los límites de control o muestran una tendencia particular, decimos que el proceso está fuera de control (Hernández & Da Silava, 2016)

1.7.3 Media(μ)

Esta medida se simboliza como $\bar{x}$ (x con raya) cuando representa la media muestral y como μ (letra griega minúscula) para representar la media poblacional. “ $\bar{x}$ ” o “ μ ” es la suma de todos los valores de la muestra o población divididos por el número de casos. En el caso de la media muestral esta es igual a: “ $\bar{x} = (x_1 + x_2 + x_3 + \dots x_n) / n$ ”. La fórmula simplificada de la media es (Dicovski, 2008):

$$\bar{x} = \left(\sum_1^n x_i / n \right)$$

Donde:

Σ = sumatoria de datos

x = el valor numérico del dato

n = es el número de datos de la muestra

1.7.4 Desviación Estándar

La desviación estándar es la medida de dispersión más ampliamente usada y es la más estable ya que depende de todos los valores de la distribución. Es el promedio de desviación de los valores con respecto a la media.

Cuando se trabaja con muestras el desvío estándar se simboliza con una “S” y con la letra sigma minúscula “ σ ” cuando se usan datos de una población. Su fórmula de cálculo tradicional es (Dicovski, 2008).

$$\sigma = \sqrt{\sum_1^N \frac{(x_i - \mu)^2}{N}}$$

Donde:

i = valor de “uno” a “N”

N = número total de datos de la población

μ = media

x = el valor numérico del dato

1.7.5 Distribución Normal

La distribución normal es desde luego la función de densidad de probabilidad “estrella” en estadística. Depende de dos parámetros μ y σ , que son la media y la desviación típica respectivamente. Tiene una forma acampanada (de ahí su nombre) y es simétrica respecto a μ . Llevando múltiplos de σ a ambos lados de μ , nos encontramos con que el 68% de la población está contenido en un entorno $\pm 1 \sigma$ alrededor de μ , el 95% de la población está contenido en un entorno $\pm 2 \sigma$ alrededor de μ y que el 99,73% está comprendido en $\pm 3 \sigma$ alrededor de μ (Ruiz, 2006).

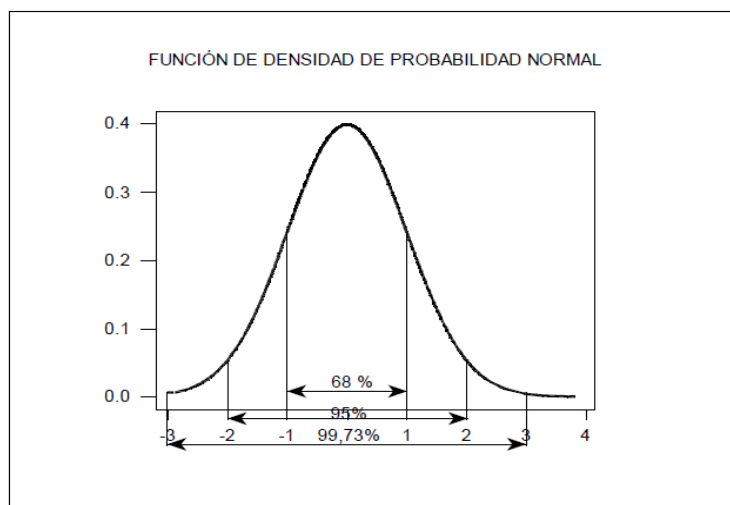


Figura 1.2 Función de Densidad de Probabilidad Normal

1.7.6 Capacidad de Proceso

El índice de capacidad del proceso es una función adimensional de los parámetros del proceso (μ , σ) y de la especificación del proceso (LSE, VN, LIE), desarrollados para proporcionar un lenguaje común y de fácil entendimiento para la calificación del desempeño del proceso.

Donde:

μ = media del proceso

σ = varianza de las variables de calidad del proceso

LSE = límite superior de especificación

LIE = límite inferior de especificación

VN = valor nominal

1.7.6.1 Índices Cp y Cpk

Para cumplir más adecuadamente con la función de predecir cuantos de los productos del proceso van a satisfacer a las especificaciones fue creado el índice Cp, llamado Índice de Capacidad Potencial del Proceso, que mide la dispersión permitida del proceso por la medida de la real dispersión del proceso. La dispersión está relacionada con los límites de especificación, pero la situación del proceso no es considerada ni en la definición ni en el cálculo del Cp.

$$Cp = \frac{\text{Dispersión permitida del proceso}}{\text{Dispersión real del proceso}} = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

Donde:

LSE y LIE= son los límites de especificación superior e inferior respectivamente

σ = representa la dispersión de las variables de calidad del proceso

Como el C_p mide la dispersión del proceso con relación a los límites de especificación sin contar con la localización media del proceso, es posible que con un valor de C_p alto, tengamos productos fuera de la especificación, debido a que la media del proceso está suficientemente próxima a los límites de especificación. Por eso fue introducido el índice C_{pk} , que lleva en cuenta la variabilidad del proceso y su ubicación con relación a los límites. La evaluación del proceso a través del uso del C_{pk} se muestra en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1 Criterios de aceptación para capacidad de proceso

Cpk	RESULTADO
$C_{pk} > 2,00$	Proceso excelente, altamente confiable
$1,33 < C_{pk} < 2,00$	Proceso capaz, relativamente confiable
$1,00 < C_{pk} < 1,33$	Proceso relativamente incapaz, poco confiable
$0 < C_{pk} < 1,00$	Proceso incapaz, pudiendo tener producción defectuosa
$C_{pk} < 0$	Proceso totalmente incapaz, sin condiciones de mantener las especificaciones

2. MÉTODO.

En este apartado se muestra el proceso que se llevó a cabo para la Transferencia de Tecnología de un Antihipercolesterolémico. En la Figura 2.1 se presenta de forma general las principales etapas del desarrollo del proceso de Transferencia de Tecnología.

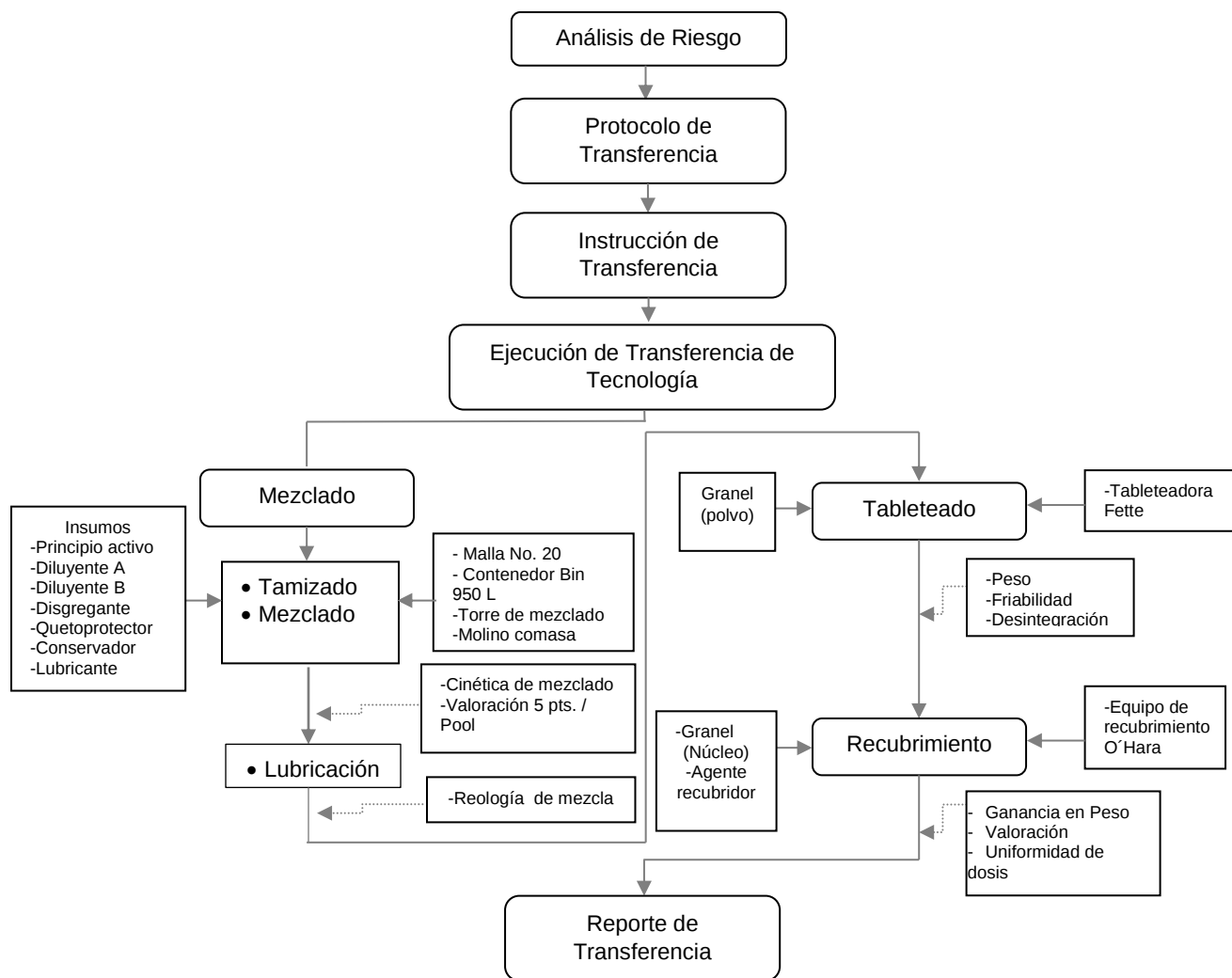


Figura 2.1 Diagrama de bloques de la metodología empleada

2.1 Análisis de Riego

Para obtener información acerca de las distintas formas en las que pudiera fallar el proceso de transferencia y los efectos de estos durante el proceso y/o en el producto, se hizo uso de la herramienta de análisis de riesgo denominada FMEA (Failure Mode and Effects Analysis / Análisis de modo de fallas y sus efectos).

A continuación se describe la guía de severidad, ocurrencia y detección (ver tabla 2.1), así como la clasificación del riesgo (ver tabla 2.2).

Tabla 2.1 Guía de severidad, ocurrencia y detección.

SEVERIDAD			
ESCALA		DESCRIPCIÓN	
		SEGURIDAD	BPM
4	Extremo (Catastrófico)	Efectos, los cuales amenazan potencialmente la vida o pueden causar un serio riesgo a la salud o un problema de salud temporal y / o pueden ocasionar un daño potencial en la calidad del producto y en las diferentes etapas del proceso.	Cierre del sitio o retiro del producto y consecuencias que afectan la calidad o el cumplimiento regulatorio del producto.
3	Alto (Crítico)	Efectos, pudieran causar enfermedad o tratamiento equivocado, pero no están cubiertos por los ejemplos equivalentes a catastróficos.	Consecuencias las cuales indican errores sistemáticos de GMP o sobre el registro del producto.
2	Moderado (Marginal)	Efectos, los cuales no causan un serio riesgo, pero los pacientes pueden observar el defecto o causar problemas moderados durante las diferentes etapas del proceso.	Consecuencias las cuales indican problemas sistemáticos de proceso / manejo, los cuales pudieran impactar otros lotes o productos.
1	Menor (Despreciable)	Efectos / quejas, los cuales no causan riesgos a la salud, ni en las diferentes etapas del proceso.	Consecuencias las cuales afecta a las operaciones locales cotidianas.
OCURRENCIA			
4	Frecuente	Una vez por orden o < 2 días	
3	Repetida	Una vez en 10 órdenes o < 2 por mes	
2	Ocasional	Una vez en 100 órdenes o < 4 por mes	
1	Improbable	Quizá una vez en 1.000 órdenes o aproximadamente una vez al año	
DETECCION			
4	Normalmente no detectada	La falla muy probablemente sea ignorada, no detectada (ej. no haya control técnico, ni manual, ni visual.).	
3	Repetidamente Ignorada	La falla puede ser detectada (ej. chequeos o auditorias en puntos, monitoreo).	
2	Ocasionalmente Ignorada	La falla puede ser detectada por procedimiento en el lugar.	
1	Improbable de ser ignorada	La falla puede ser inmediatamente identificada.	

Tabla 2.2 Ponderación de riesgo.

RPN	NIVEL	ACCION
1-16	BAJO	Riesgo aceptable
17-33	MEDIO	Reducir el riesgo tan bajo como aceptable
34-64	ALTO	Riesgo alto y requiere acciones de control del riesgo

2.2 Protocolo de Transferencia

El Protocolo de Transferencia describe las actividades a evaluar de acuerdo a las etapas de fabricación involucradas en el proceso de producción. Dentro del proceso de producción se toman en cuenta todas las etapas de proceso para el producto de forma farmacéutica sólida como son Mezclado, Tableteado y Recubrimiento.

El Protocolo de Transferencia utilizado para el desarrollo del presente proyecto está constituido por los siguientes puntos:

- Objetivo
- Alcance
- Antecedentes
- Análisis de riesgos
- Procedimiento
 - a) Requisitos de la transferencia
 - b) Resumen de recursos
- Diagrama de flujo de proceso
- Responsabilidades
- Parámetros de operación y control en proceso
- Plan de muestreo y criterios de aceptación
- Adecuación al proceso
- Documentación
- Referencias

2.3 Instrucción de Transferencia

Con base a lo establecido en el Protocolo de Transferencia se elaboró la Instrucción de Transferencia, la cual contiene la información para realizar y controlar las operaciones del proceso y de las actividades que se llevaron a cabo en el proceso de producción del antihipercolesterolémico.

La instrucción de Transferencia es un documento autorizado y que está constituido por los siguientes puntos:

- Condiciones de seguridad
- Requerimientos para el personal
- Surtido y recepción de insumos
- Asignación del personal para fabricación del producto
- Mezclado
 - a) Despeje de línea
 - b) Condiciones ambientales
 - c) Equipos utilizados
 - d) Proceso de mezclado del producto
 - e) Cálculo de rendimiento parcial del granel en la etapa de mezclado
- Tableteado
 - a) Despeje de línea
 - b) Condiciones ambientales
 - c) Equipos utilizados
 - d) Proceso de tableteado del producto
 - e) Control en proceso de tableteado
 - f) Cálculo de rendimiento parcial de tableteado
- Recubrimiento
 - a) Despeje de línea
 - b) Condiciones ambientales
 - c) Equipos utilizados

- d) Recubrimiento del producto
 - e) Control en proceso de recubrimiento
 - f) Cálculo de rendimiento parcial del proceso de recubrimiento
- Cálculo de rendimiento final de producción
 - Lista de verificación de documentos
 - Historial de cambios

2.4 Ejecución de Transferencia de Tecnología

2.4.1 Etapa de Mezclado

El mezclado se llevó a cabo con ayuda de una torre de mezclado de 600 L de capacidad, un contenedor Bin de 950 L de capacidad, un molino comasa y una malla No. 20.

Con ayuda del molino comasa y una malla No. 20, se realizó el tamizado del principio activo, agente diluyente A, agente desintegrante, agente queloprotector y conservador, una vez obtenido el tamaño de partícula uniforme, los insumos previamente tamizados se vaciaron a un contenedor Bin de 950 L de capacidad en donde se mezclaron por un tiempo de 10 minutos y a una velocidad de 6 rpm.

Posteriormente se incorporó el diluyente B al contenedor Bin de 950 L de capacidad en el siguiente orden: Diluyente B, insumos previamente tamizados y mezclados y el diluyente B. Se llevó a cabo la cinética de mezclado, en donde el tiempo de mezclado se dividió en 5 diferentes tiempos (5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos y 25 minutos) teniendo un tiempo de mezclado total de 25 minutos a una velocidad de 6 rpm,

Una vez finalizado el mezclado, se tamiza por malla No. 20 y de forma manual el agente lubricante el cual una vez tamizado se incorporó al contenedor Bin de 950 L de capacidad que contenía la mezcla de los insumos antes mencionados. La lubricación de la mezcla se llevó a cabo a un tiempo de mezclado de 5 minutos y una velocidad de mezclado de 6 rpm.

2.4.1.1 Plan de muestreo

Para llevar a cabo la cinética de mezclado, en cada lapso de tiempo se realizó un muestreo estratificado a 5 puntos como se muestra en la figura 2.2 y se realizó análisis de valoración a cada muestra tomada.

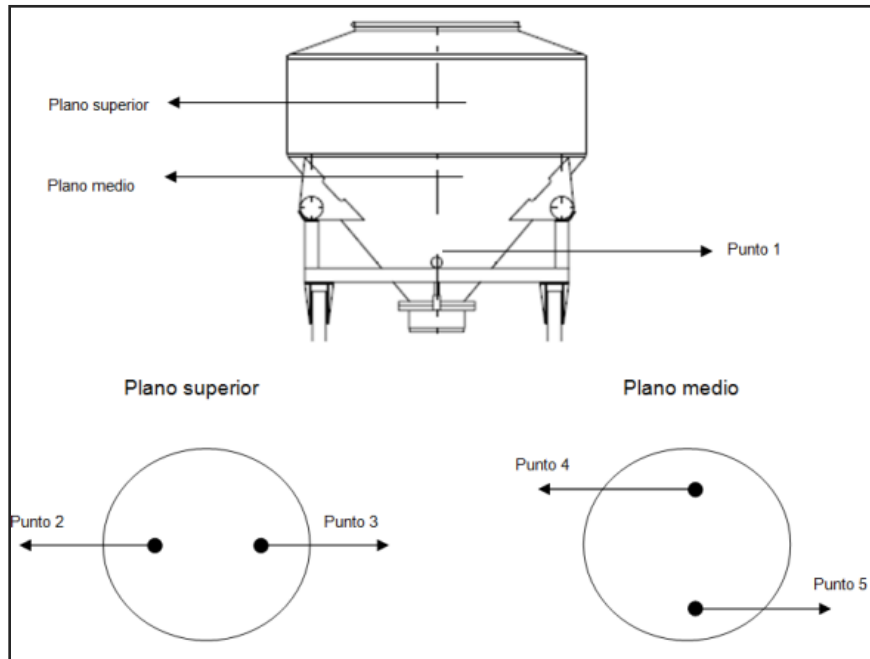


Figura 2.2 Diagrama de puntos de muestreo

Para la etapa de lubricación, se realizó un muestreo de la mezcla final obtenida la cual se sometió a análisis fisicoquímicos completos y un muestreo para realizar pruebas reológicas al polvo obtenido (determinación de índice de Hausner e índice de Carr).

Índice de Hausner

$$I_H \frac{\delta_C}{\delta_A}$$

Índice de Compresibilidad de Carr

$$I_C \frac{\delta_C - \delta_A}{\delta_C} \times 100 \%$$

Donde:

I_H = Índice de Hausner

I_C = Índice de Carr

δ_C = Densidad compactada

δ_A = Densidad aparente

De forma general, el plan de muestreo utilizado se describe en la Tabla 2.3

Tabla 2.3 Plan de muestreo en la etapa de mezclado

ETAPA U OPERACIÓN UNITARIA	DETERMINACIÓN	TIPO DE MUESTREO	FRECUENCIA
Mezclado	Cinética de mezclado previo a lubricación	5 puntos	5 minutos de mezclado
			10 minutos de mezclado
			15 minutos de mezclado
			20 minutos de mezclado
			25 minutos de mezclado
	Valoración	Pool (agrupación de puntos de muestreo)	Posterior a la lubricación
	Apariencia / Descripción	Pool (agrupación de puntos de muestreo)	Al final del mezclado
	Pruebas reológicas	Pool (agrupación de puntos de muestreo)	Al final del mezclado

2.4.2 Etapa de Tableteado

El tableteado del polvo se llevó a cabo con ayuda de una tableteadora marca Fette, la cual tiene una capacidad de 52 000 tabletas / hora - 430 000 tabletas / hora. Durante el proceso de tableteado se realizó el ajuste y monitoreo de los siguientes parámetros de operación: fuerza de precompresión (kN), fuerza de compresión (kN), velocidad del dispositivo de llenado (rpm) y velocidad de operación (tabletas/hora), de igual forma se realizó la determinación de peso de núcleo, friabilidad y desintegración.

2.4.2.1 Plan de muestreo

Considerando un tamaño de lote de 300.00 kg equivalentes a 1 000 000 de tabletas, con ayuda de las tablas ANSI y realizando un plan de muestreo simple, con nivel de inspección II, estratificado a 20 puntos y a lo largo de todo el proceso, se realizó la determinación de peso de al menos 1250 núcleos de acuerdo a lo establecido en la tabla 2.4.

Tabla 2.4 Cantidad de núcleos a muestrear

TAMAÑO DE LOTE (PZS)	NIVEL GENERAL DE INSPECCIÓN	CANTIDAD DE PIEZAS A MUESTREAR	FRECUENCIA
501-1 200	J	80	Durante todo el proceso
1 201 – 3 200	K	125	
3 201 – 10 000	L	200	
10 000 – 35 000	M	315	
35 000 – 150 000	N	500	
150 001 – 500 000	P	800	
>500 000	Q	1 250	

Para la determinación de la desintegración y friabilidad, el muestreo fue estratificado a 3 puntos (inicio, medio y fin de proceso). De forma general, el plan de muestreo utilizado se describe en la Tabla 2.5

Tabla 2.5 Plan de muestreo para núcleo en la etapa de tableado

ETAPA U OPERACIÓN UNITARIA	DETERMINACIÓN	TIPO DE MUESTREO	FRECUENCIA	TAMAÑO DE MUESTRA	TOTAL DE MUESTRAS
Tableado	Peso	Estratificado a 20 puntos	Durante todo el proceso	63 piezas	1 260 piezas
	Desintegración Friabilidad	Muestreo estratificado a 3 puntos	Inicio, mitad y fin del proceso	6 piezas 10 piezas	18 piezas 30 piezas

Una vez obtenidos los datos de las determinaciones antes mencionadas, se realizó un análisis estadístico para evaluar la capacidad del proceso, de acuerdo a los criterios de

aceptación mostrados en la Tabla 1.1 y la clasificación de defectos que se encuentran descritos en la Tabla 2.6.

Tabla 2.6 Limites AQL (Límite de Calidad Aceptable)

DEFECTO CRÍTICO	DEFECTO MAYOR	DEFECTO MENOR
AQL (0.065)	AQL (2.5)	AQL (4.0)
Tableta con puntos, manchas o partículas extrañas que no provienen de las materias primas. Tableta porosa. Tabletas con partículas metálicas.	Tableta laminada en prueba de friabilidad. Tableta rota / laminada. Unión de dos tabletas. Separación completa de la tableta en dos o más partes.	Tabletas con recubrimiento heterogéneo. Tabletas agrietadas. Tableta despostillada que afecte el peso. Tableta con puntos, manchas o partículas extrañas propias de las materias primas. Coloración irregular de la tableta.

2.4.3 Etapa de Recubrimiento

Por último en la etapa de recubrimiento, se utilizó un equipo de recubrimiento marca O'Hara de 180 kg de capacidad con 5 pistolas de atomización, durante el proceso se realizó el ajuste y monitoreo de los siguientes parámetros de operación: temperatura de aire de entrada, flujo de aire de entrada, temperatura de aire de salida, temperatura de núcleo, velocidad del bombo, velocidad de flujo de solución (bomba peristáltica), presión de aire de atomización, No. de pistolas de atomización y presión de tapón (apertura de abanico).

Para la preparación de la solución de recubrimiento se adicionó lentamente el agente recubridor a un recipiente de capacidad adecuada que contenía agua purificada, se mantuvo una agitación suave para evitar la generación de grumos o espuma hasta completa incorporación.

Debido a la capacidad del equipo de recubrimiento utilizado, el proceso se llevó a cabo en tres cargas por tanto una vez obtenida la solución homogénea se dividió en tres fracciones iguales, cada fracción de 18 kg aproximadamente, así mismo el granel obtenido de la etapa de tableteo se dividió en tres fracciones iguales, siendo cada fracción de 100 kg equivalentes a 333 33 núcleos.

2.4.3.1 Plan de muestreo

Se realizó la determinación de peso y apariencia de la tableta recubierta en donde se verifico que la tableta no presentara bordes, desgaste y que estuviera libre de partículas extrañas, no propias del agente recubridor. El muestreo fue estratificado a 20 puntos como se describe en la Tabla 2.7

Tabla 2.7 Plan de muestreo para tabletas recubiertas

ETAPA U OPERACIÓN UNITARIA	DETERMINACIÓN	TIPO DE MUESTREO	FRECUENCIA	TAMAÑO DE MUESTRA
Recubrimiento	Apariencia	cada 30 minutos	Durante todo el proceso	10 piezas
	Peso			
	Valoración	N/A	Al finalizar el procesos	30 piezas
	Uniformidad de dosis			

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Análisis de riesgo

Se llevó a cabo un análisis de riesgo para la detección de posibles fallas que pudieran presentarse durante el proceso de producción y tomar acciones preventivas o de mitigación de acuerdo al tipo de riesgo detectado, en la Tabla 3.1 se muestra el análisis realizado.

Tabla 3.1 Análisis de riesgo.

ETAPA	RIESGO IDENTIFICADO	SEVERIDAD A	OCURRENCIA B	DETECCIÓN C	RPN (A*B*C)	TIPO DE RIESGO	ACCIONES DE PREVENCIÓN, MITIGACIÓN O ACEPTACIÓN
Mezclado	Mezcla no homogénea	4	1	1	4	BAJO	Definir tiempo y velocidad de mezclado (cinética de mezclado)
Tableteado	Controles en proceso fuera de especificación (peso, friabilidad, desintegración)	4	3	2	24	MEDIO	Definir durante el ajuste, los parámetros tales como: velocidad de tableteado, fuerza de compresión, etc. Inspección de lote a lo largo del proceso.
Recubrimiento	Peso fuera de especificación	2	1	2	4	BAJO	Tomar el peso de las tabletas a ciertos intervalos de tiempos para monitorear la ganancia en peso.

Para la etapa de mezclado, el riesgo identificado es mezcla no homogénea la cual indica una severidad con una ponderación de 4 que indica una severidad extrema (catastrófica) debido a que puede ocasionar un daño potencial en la calidad del producto y en las diferentes etapas del proceso productivo, se tiene una ocurrencia con ponderación 1 lo que indica una ocurrencia improbable es decir se tiene la probabilidad de que este riesgo se presente quizá una vez en 1000 ordenes (lotes) y se tiene una detección del riesgo con una ponderación 1 que indica que la falla puede ser inmediatamente identificada, lo anterior arroja un tipo de riesgo bajo el cual es aceptable y como acción de prevención se recomienda definir tiempo y velocidad de mezclado llevando a cabo una cinética de mezclado.

Para la etapa de tableado, el riesgo identificado es controles en proceso fuera de especificación el cual indica una severidad con una ponderación de 4 que indica una severidad extrema (catastrófica) debido a que puede ocasionar un daño potencial en la calidad del producto y en la etapa siguiente del proceso productivo (recubrimiento), se tiene una ocurrencia con ponderación 3 lo que indica una ocurrencia repetida es decir se tiene la probabilidad de que este riesgo se presente una vez en 10 ordenes (lotes) y se tiene una detección del riesgo con una ponderación 2 que indica que la falla puede ser detectada por procedimiento en el lugar, lo anterior arroja un tipo de riesgo medio y debe reducirse el riesgo a bajo y como acción de mitigación se recomienda definir parámetros de operación así como la inspección del lote a lo largo del proceso productivo.

Para la etapa de recubrimiento, el riesgo identificado es peso fuera de especificación el cual indica una severidad con una ponderación de 2 que indica una severidad moderada (marginal) debido a que no causa un serio riesgo, pero los pacientes pueden observar el defecto, se tiene una ocurrencia con ponderación 1 lo que indica una ocurrencia improbable es decir se tiene la probabilidad de que este riesgo se presente quizá una vez en 1000 ordenes (lotes) y se tiene una detección del riesgo con una ponderación 2 que indica que la falla puede ser detectada por procedimiento en el lugar, lo anterior arroja un tipo de riesgo bajo y como acción de prevención se recomienda tomar el peso de las tabletas a ciertos intervalos de tiempos para monitorear la ganancia en peso durante el proceso de recubrimiento.

3.2 Ejecución de la Transferencia de Tecnología

3.2.1 Mezclado

3.2.1.1 Cinética de Mezclado

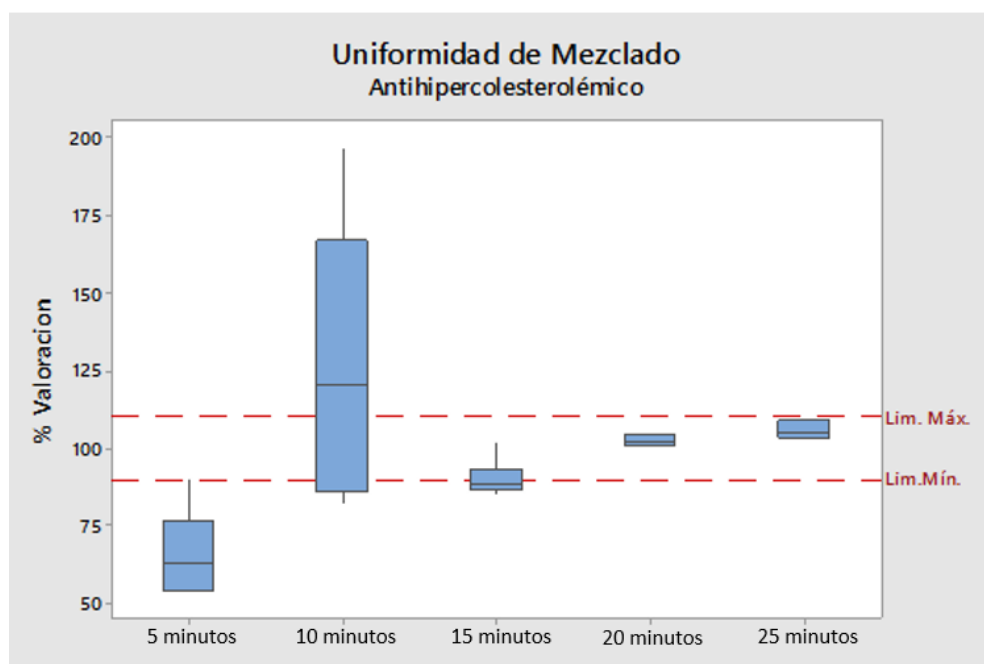
Durante el proceso de mezclado del antihipercolesterolémico, se llevó a cabo un estudio de cinética de mezclado con la finalidad de determinar y establecer el tiempo adecuado de mezclado para garantizar una distribución uniforme de los componentes, previo a la etapa de lubricación.

En la Tabla 3.2 se muestra de forma general los resultados promedio de valoración y desviación estándar obtenida a los diferentes tiempos de mezclado.

Tabla 3.2 Resultados de uniformidad de mezclado

TIEMPO DE MEZCLADO	5 MINUTOS	10 MINUTOS	15 MINUTOS	20 MINUTOS	25 MINUTOS
VALORACIÓN PROMEDIO	66.1 %	127.4 %	90.4 %	102.8 %	105.9 %
DER	23.2 %	38.5 %	7.3 %	1.6 %	2.7 %

Como se muestra en la tabla 3.2, los resultados de valoración promedio para los últimos tres tiempos de mezclado a partir de los 15 minutos se encuentran dentro de los límites de especificación (90.0%-110.0%), se observa un promedio máximo de 105.9 % y un mínimo de 90.4 % este último cercano al límite inferior de especificación. Para evaluar y comparar las distribuciones de la muestra, se utiliza la gráfica de caja mostrada en la figura 3.1, en la cual se observa que el tiempo de mezclado a partir de los 20 minutos muestra una distribución uniforme con respecto a los 5 min, 10 min y 15 min los cuales muestran una distribución no homogénea teniendo distancias intercuartiles desproporcionales e incluso fuera del rango de especificación como es el caso del tiempo de 5 minutos lo que provocaría problemas de segregación o un mezclado no uniforme, por lo anterior se considera que el tiempo de mezclado es adecuado a los 20 minutos y a los 25 minutos.

**Figura 3.1** Gráfica general de Uniformidad de mezcla

En la figura 3.2, se muestran únicamente los tiempos de mezclado a los 20 minutos y a los 25 minutos pues ambos tiempos se encuentran dentro del rango de especificación y presentan una distancia intercuartil similar entre el primer y tercer cuartil lo que indica una distribución homogénea en ambos casos, sin embargo, se observa que a los 25 minutos de mezclado hay una tendencia hacia el límite máximo por tanto existe la probabilidad de que el proceso de mezclado presente problemas futuros de segregación en la etapa de lubricación considerando el tiempo de mezclado que este involucra. Para el tiempo de mezclado de 20 minutos se puede observar que existe una distancia más alejada del límite máximo permisible, a este tiempo la distancia intercuartil es próxima al 50% manteniendo una distancia intermedia entre el primer y tercer cuartil lo que indica una distribución homogénea de todos los insumos evitando problemas futuros de segregación de mezcla en la etapa de lubricación.

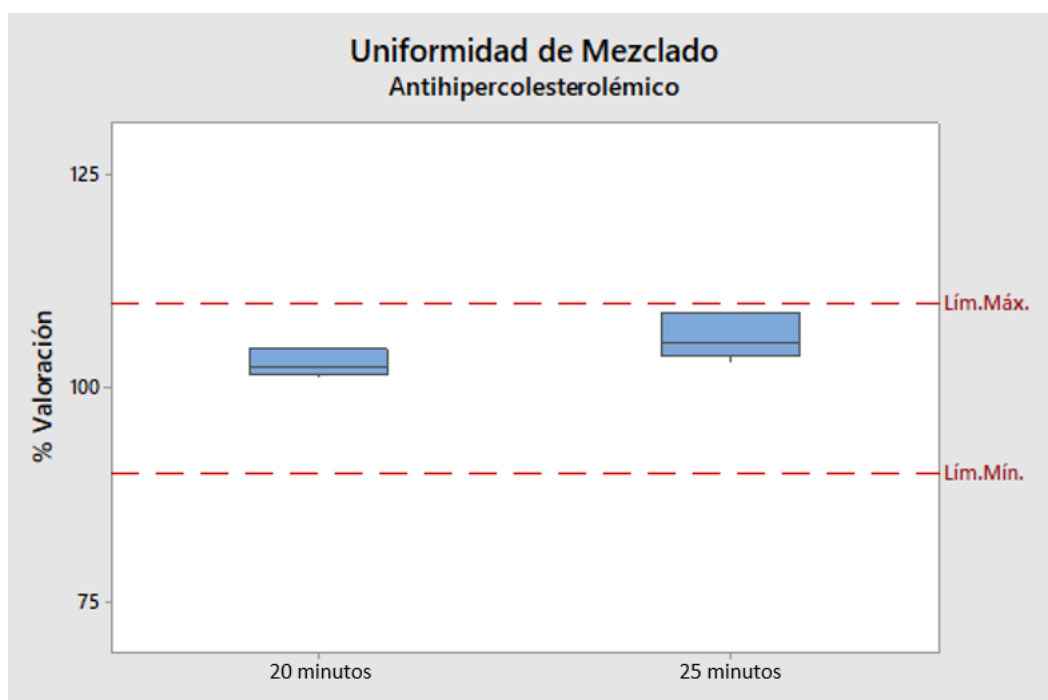


Figura 3.2 Gráfica de Uniformidad de mezcla a los 20 minutos y 25 minutos

3.2.1.2 Valoración de Mezcla final

Se llevó a cabo un muestreo al final de la lubricación, con el objeto de verificar que la valoración de la mezcla se encuentra dentro de los límites de especificación. La valoración del principio activo del Hipercolesterolémico, se realizó a partir de un muestreo de la carga en el Bin de 950 L cumpliendo satisfactoriamente con los límites de especificación establecidos (90.0%-110.0%), presentando 98.3 % de valoración promedio. Los datos individuales también se encontraron dentro de los límites de especificación establecidos (como se muestra en la figura 3.3) y una distribución estándar de 1.9 % denotando una baja variación entre sí.

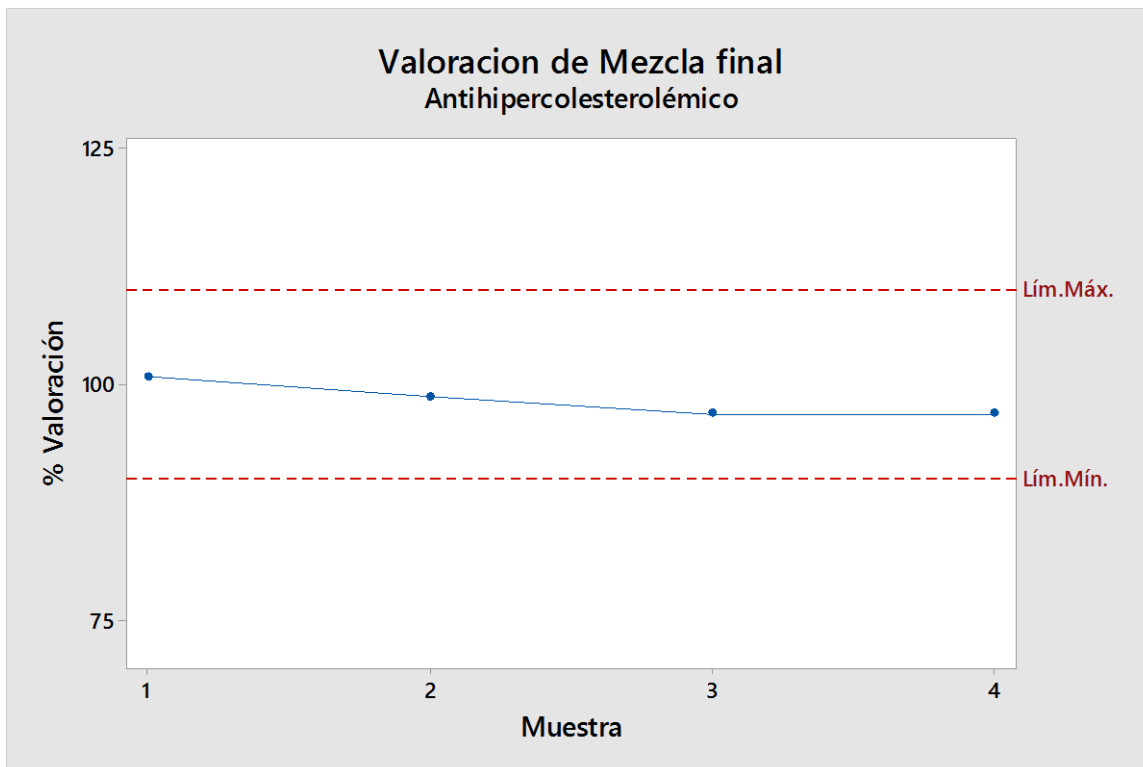


Figura 3.3 Gráfica de Valoración de mezcla

3.2.1.3 Reología de Mezcla

Se llevó a cabo la caracterización de 50 g de la mezcla final obtenida, con el objetivo de verificar la capacidad del polvo para fluir, así como la compresibilidad del mismo.

La Tabla 3.3 muestra los resultados obtenidos de densidad aparente, densidad compactada, ángulo de reposo y velocidad de flujo al final de la lubricación

Tabla 3.3 Densidad Aparente y Compactada

Densidad Aparente	0.441 g / mL
Densidad Compactada	0.577 g / mL
Angulo de reposo	31.89 °
Velocidad de flujo	0.5 g/s

El ángulo de reposo obtenido fue de 31.89° lo que denota una buena capacidad de flujo del polvo, de acuerdo a lo establecido en la Tabla 3.4.

Tabla 3.4 Angulo de reposo y Capacidad de flujo

ÁNGULO DE REPOSO	CAPACIDAD DE FLUJO
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)

Con los resultados obtenidos de la densidad aparente y compactada, se realizó la determinación del índice de Hausner (fluidez) y el índice de compresibilidad de Carr los cuales se muestran en la Tabla 3.5

Tabla 3.5 Fluidez y compresibilidad

Índice de Hausner	1.308
Índice de Compresibilidad de Carr	23.57 %

De acuerdo a los resultados obtenidos del índice de fluidez y compresibilidad, en la Tabla 3.6 se presentan la escalas de fluidez para los índices de compresibilidad de Carr y de Hausner, con los cuales se obtiene que el polvo de la mezcla final presenta una fluidez “aceptable”, lo que indica que el polvo no presentara problemas de dosificado en la etapa de tableteado.

Tabla 3.6 Escala de Fluidez.

ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD (%)	FLUIDEZ	ÍNDICE DE HAUSNER
≤ 10	EXCELENTE	1.00 - 1.11
11 - 15	BUENA	1.12 - 1.18
16 - 20	ADECUADA	1.19 - 1.25
21 - 25	ACEPTABLE	1.26 - 1.34
26 - 31	POBRE	1.35 - 1.45

3.2.2 Tableteado

A continuación se incluyen los resultados de los controles en proceso de peso promedio, friabilidad y desintegración de tableta.

3.2.2.1 Peso promedio

Durante el proceso de tableteado, se llevó a cabo el control en proceso de peso promedio de núcleo, los resultados obtenidos estuvieron dentro del límite de especificación mínimo y máximo previamente establecidos como se muestra en la figura 3.4.

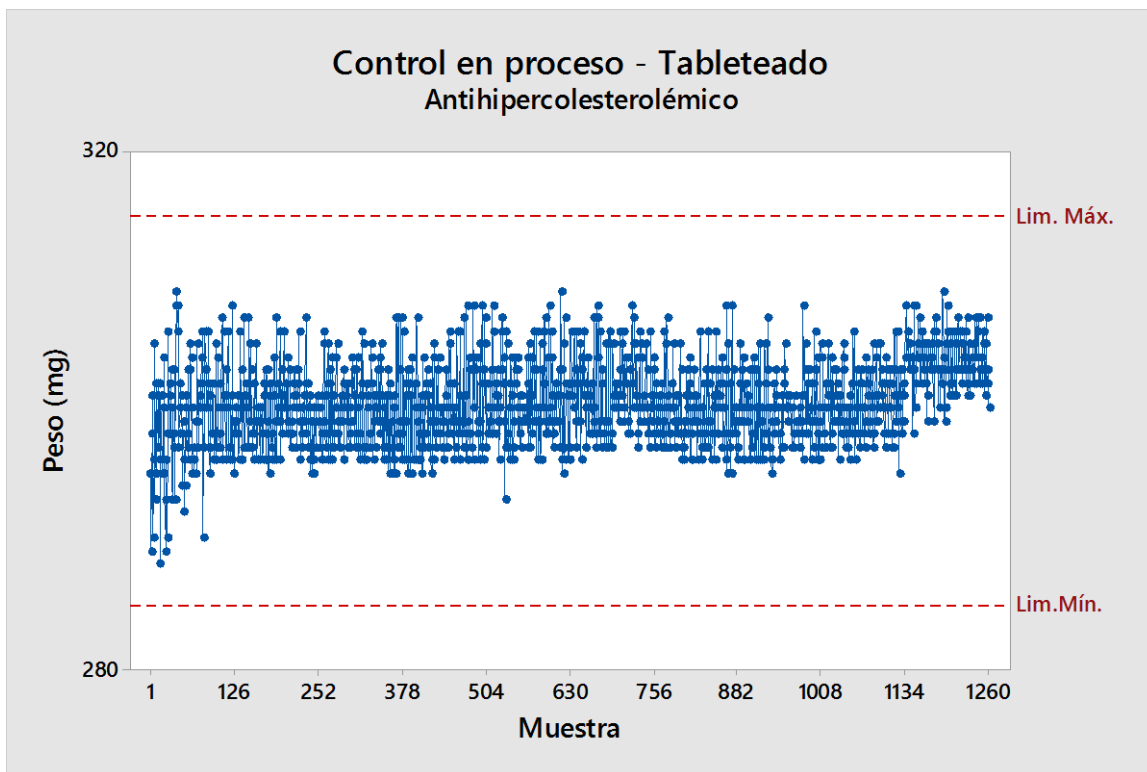


Figura 3.4 Gráfica de Control en proceso de peso

3.2.2.2 Capacidad de proceso

En la figura 3.5 se muestra de forma general la capacidad del proceso de tableteado para el peso promedio de núcleo.

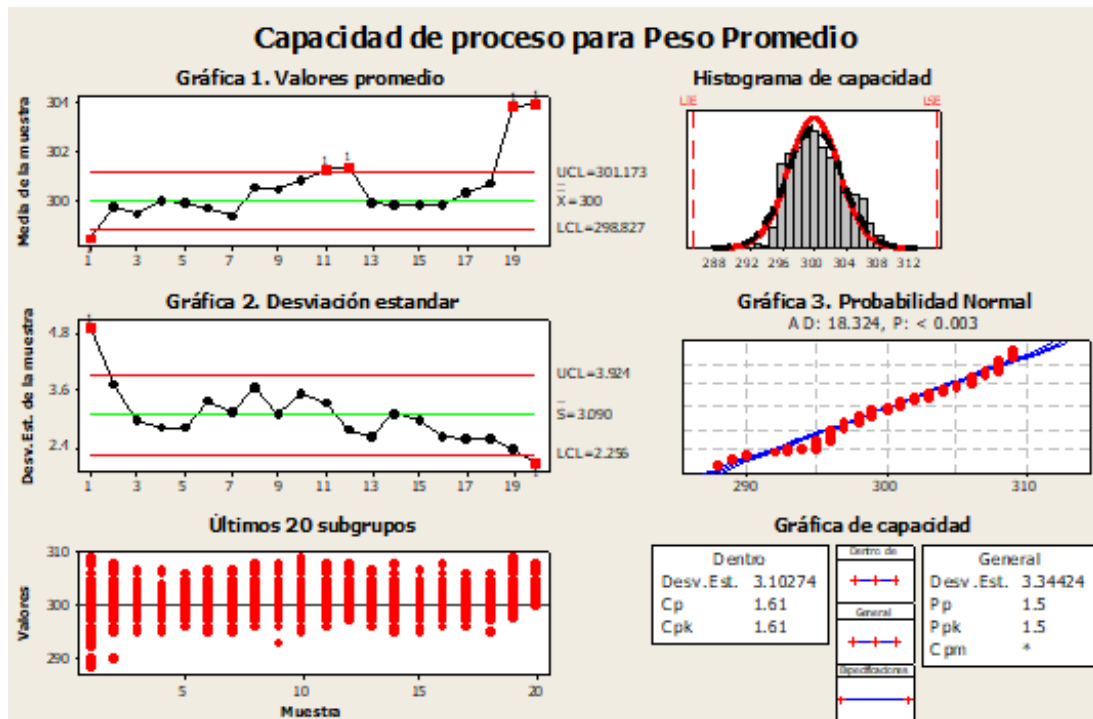


Figura 3.5 Grafica de capacidad de proceso

Dentro de la Figura 3.5, se muestra la Gráfica 1 “Valores promedio” y la Gráfica 2 “Desviación estándar” las cuales muestran la estabilidad del proceso en el tiempo. Para la Gráfica 2 “Desviación estándar” se muestran las desviaciones de cada uno de los 20 subgrupos los cuales se encuentran dentro de los límites de control a excepción de dos valores atípicos, el primero al inicio del proceso y el segundo al final del proceso. La Gráfica1 “Valores promedio” representa el promedio de las mediciones de peso del núcleo de cada uno de los 20 subgrupos mostrando 5 valores atípicos. Los valores atípicos mencionados, son derivado del ajuste del proceso y ajuste de equipo ya que se manejó al inicio del proceso de tableteo valores individuales por debajo del valor promedio teórico y al final del proceso se manejaron valores por arriba del valor promedio teórico, sin embargo, los valores atípicos se encuentran dentro de los límites de especificación establecidos.

En el histograma de capacidad presentado en la figura 3.5, muestra la distribución de los datos de la muestra en el cual se observa que los datos obtenidos de peso de núcleo se encuentran cercanos a la media teórica dentro de los límites LIE (Límite Inferior de

Especificación) y LSE (Límite Superior de Especificación) establecidos. La curva general con línea continua exhibe un ajuste adecuado con las barras del histograma lo que denota que los datos son aproximadamente normales aunado a que la curva general con línea continua y la curva de corto plazo con línea discontinua se encuentran estrechamente alineadas representando un proceso estable y que no hay variación significativa entre los subgrupos.

En la Gráfica 3 “Probabilidad Normal” se observa que algunos puntos se encuentran alejados de la línea recta por tanto también indican alejamiento de la normalidad. Se tiene un valor de p menor que 0.05, los datos no son normales y los resultados del análisis de capacidad podrían no ser exactos, sin embargo, en la gráfica de capacidad se obtiene un Cpk de 1.61, correspondiente a un proceso satisfactorio y bajo control de acuerdo a la Tabla 3.7.

Tabla 3.7 Criterios de aceptación de capacidad de proceso.

Cpk	RESULTADO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
≥ 1.33	Satisfactorio	Cumple
$1 - 1.33$	Adecuado	Cumple
< 1	Inadecuado	No cumple

3.2.2.3 Friabilidad

Durante el proceso de tableteado, se llevó a cabo la determinación de friabilidad del núcleo, los muestreos se llevaron a cabo al inicio, mitad y final del proceso obteniendo los resultados mostrados en la Tabla 3.8.

Tabla 3.8 Control en proceso de friabilidad.

PUNTO DE MUESTREO	FRIABILIDAD
Inicio	0.061 %
Medio	0.061 %
Final	0.032 %

Los resultados obtenidos en cada punto de muestreo se encuentran dentro de especificación pues ninguno es mayor a 1.0% lo que denotaría la abaja probabilidad de que se presenten problemas en el proceso de recubrimiento de núcleo.

3.2.2.4 Desintegración

Durante el proceso de tableteado, se llevó a cabo la determinación de desintegración del núcleo, los muestreos se llevaron a cabo al inicio, mitad final del proceso obteniendo los resultados mostrados en la Tabla 3.9.

Tabla 3.9 Control en proceso de desintegración.

PUNTO DE MUESTREO	DESINTEGRACIÓN
Inicio	9 segundos
Medio	9 segundos
Final	11 segundos

Los resultados obtenidos en cada punto de muestreo se encuentran dentro de la especificación establecida.

3.2.3 Recubrimiento

3.2.3.1 Peso de tableta recubierta

En el proceso de Recubrimiento se llevó a cabo el monitoreo de ganancia en peso de la tableta recubierta en cada una de las tres cargas las cuales se exhiben en la figura 3.6, 3.7 y 3.8. Todos los datos obtenidos de peso de tableta recubierta se encontraron dentro de los límites de especificación establecidos.

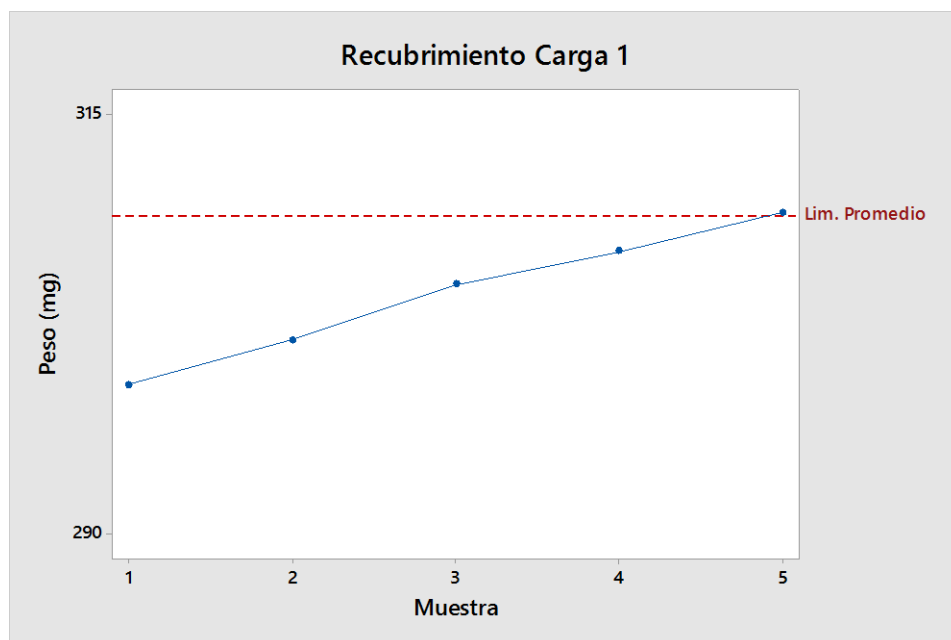


Figura 3.6 Peso de tableta recubierta Carga 1

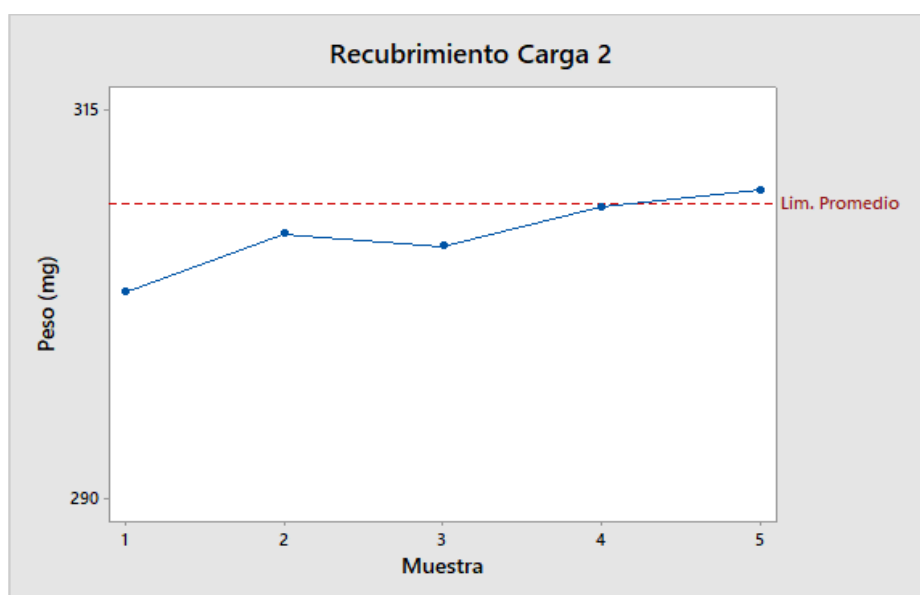


Figura 3.7 Peso de tableta recubierta Carga 2

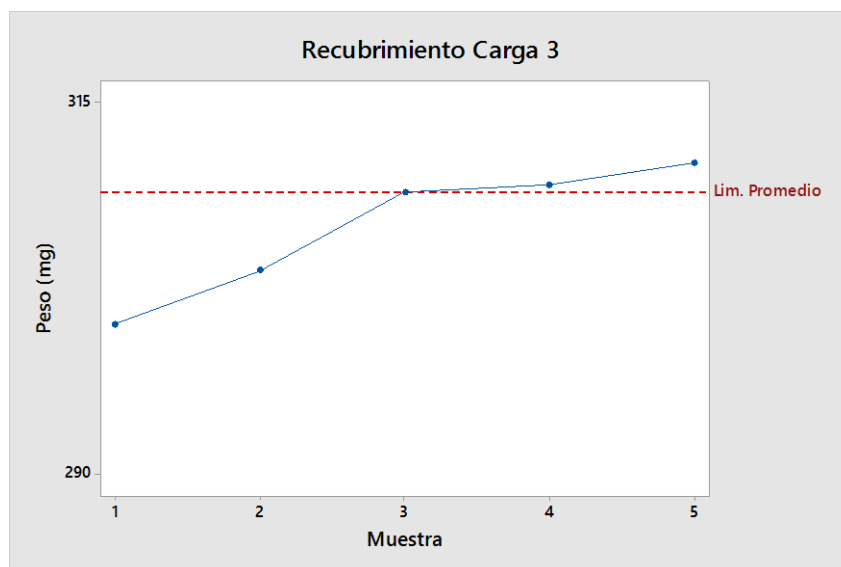


Figura 3.8 Peso de tableta recubierta Carga 3

3.2.3.2 Valoración

Los resultados de valoración para el principio activo del Antihipercolesterolémico en la tableta recubierta, reportaron un promedio de 98.6%, con una desviación estándar relativa de 0.6 %, encontrándose en cumplimiento con la especificación correspondiente. En la Figura 3.9 se muestran los resultados de valoración obtenidos.

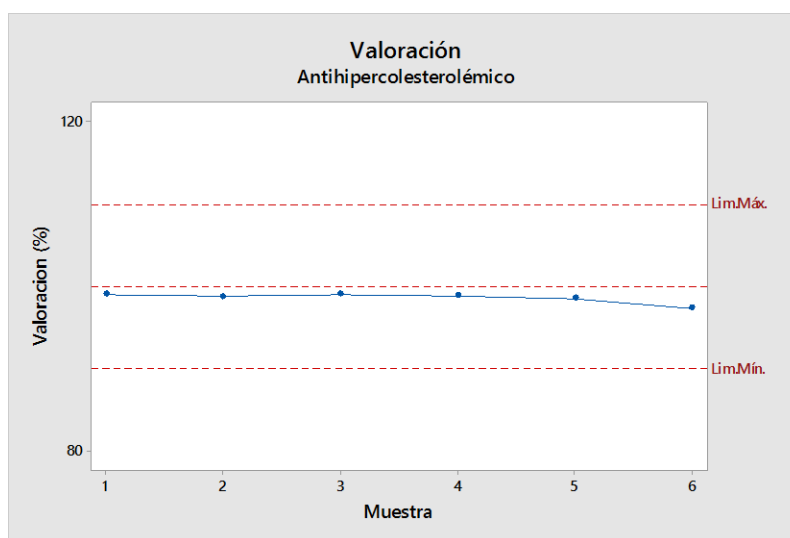


Figura 3.9 Gráfica de Valoración de principio activo

3.2.3.3 Uniformidad de dosis

Los resultados de uniformidad de dosis de las tabletas recubiertas, reportaron un promedio de 98.0 % con una desviación estándar relativa de 2.2 % que demuestran un valor estable a lo largo del proceso de recubrimiento (ver figura 3.10).

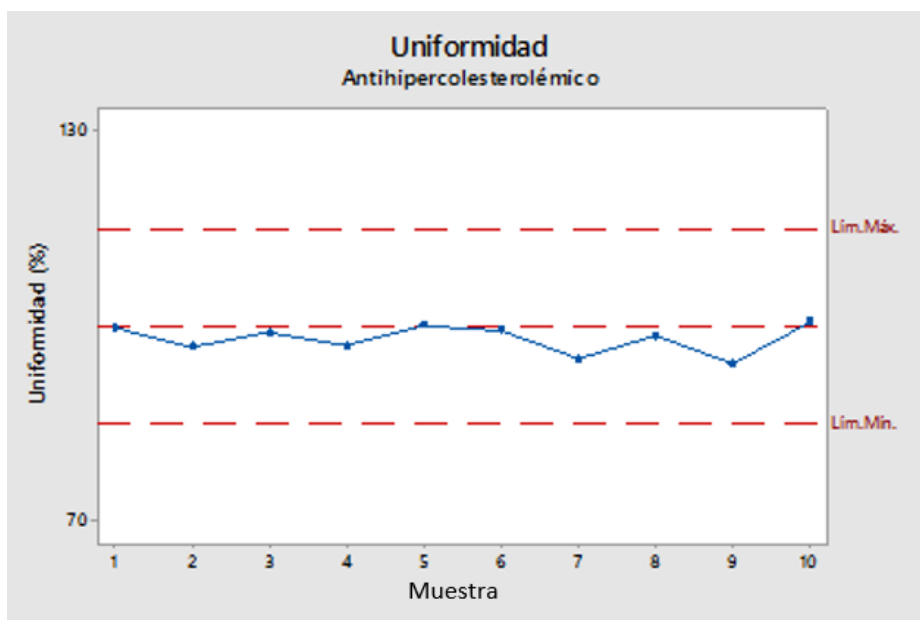


Figura 3.10 Gráfica de Uniformidad de dosis

CONCLUSIONES

A partir del monitoreo y control de los parámetros empleados en el proceso de producción del antihipercolesterolémico en forma farmacéutica sólida, se definieron los parámetros y condiciones de operación que serán verificados en los lotes de validación.

Los cambios implementados al proceso de producción evaluados en la presente transferencia, permiten una adecuada distribución del ingrediente activo, la cual se ve reflejada en los resultados de uniformidad de mezclado previo al mezclado en la lubricación.

Los resultados obtenidos mediante el perfil de mezclado a los diferentes tiempos evaluados (5, 10, 15, 20 y 25 minutos) permiten definir que el tiempo óptimo de mezclado se encuentra en los 20 minutos. De igual forma, con el tiempo de lubricación aplicado de 5 minutos se recomienda el tiempo de lubricación de 3 minutos para obtener una distribución uniforme del antihipercolesterolémico y un granulado con características aceptables de flujo de acuerdo a la prueba de reología realizada al polvo resultante de la mezcla final.

Las pruebas realizadas en el proceso de tableteado como peso promedio, friabilidad y desintegración se encuentran dentro de especificación, así mismo los resultados obtenidos de las pruebas realizadas en el proceso de recubrimiento como valoración y uniformidad de dosis se encuentran dentro de especificación por tanto, de acuerdo al análisis estadístico y resultados obtenidos del proceso de producción (mezclado, tableteado y recubrimiento) del antihipercolesterolémico en forma farmacéutica sólida, el proceso cumple con las especificaciones de calidad establecidas.

RECOMENDACIONES

Durante el proceso de tableteado en línea, mantener un muestreo más estricto para control de peso del núcleo con la finalidad de detectar cuando el proceso se encuentre cercano a los límites de control y poder realizar oportunamente los ajuste pertinentes de proceso para garantizar la estabilidad del mismo en lotes futuros.

BIBLIOGRAFÍA

Aulton, M. E. (2004). La ciencia del Diseño de las Formas Farmaceuticas (2° ed.). (G. C. Editorial, Trad.) Madrid, España: ELSEVIER ESPAÑA S.A .

Dicovski Riobóo, L. M. (2008). Estadística Básica. Estelí, Nicaragua: UNI Norte (Universidad Nacional de Ingeniería).

FEUM 12 ed. Mexico (Duodécima edición ed., Vol. I). (2018). Ciudad de México: Litografía Gil S.A de C.V.

Health, O. W. (2011). WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. WHO Technical Report Series.

Hernández Pedrera, C., & Da Silava Portofolipe, F. (2016). Aplicacion de Control Estadístico de Procesos(CEP) en el Control de su Calidad. Redalyc.

ISPE. (2003). Good Practice Guide. Technology Transfer. Tampa.

Jato, J. L. (2001). Tecnología Farmacéutica (Vol. II). Madrid: EDITORIAL SINTESIS.

Lozano, M. d., Córdoba, M., & Córdoba, D. (2012). Manual de Tecnología Farmacéutica. España: ELSEVIER.

NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Estados Unidos Mexicanos: Diario Oficial de la Federacion.

Ruiz Falco Rojas, A. (2006). Control Estadístico de Procesos. Madrid: Universidad Pontificia Comillas.