



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSO DE EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICO-BIOLÓGICA

PRESENTA:

LETICIA RIVAS PASTELÍN

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

VOCAL: IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES

SECRETARIO: MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SANCHEZ

1er sup. EDUARDO JIMÉNEZ LEYVA

2do sup. ZOILA NIETO VILLALOBOS

FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS\_\_\_\_\_

SUSTENTANTE: LETICIA RIVAS PASTELÍN \_\_\_\_\_

---

---

**INDICE**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	6
JUSTIFICACIÓN	7
CAPITULO I GENERALIDADES	8
CAPITULO II CARACTERISTICAS DE LOS GRANULADOS	19
CAPITULO III FACTORES QUE INFLUYEN EN EL MEZCLADO	23
CAPITULO IV FACTORES QUE AFECTAN LA MOLIENDA	25
CAPITULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SOLIDAS	27
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIÓN	41
BIBLIOGRAFÍA	42

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las empresas actuales se enfrentan a los cambios tecnológicos como un camino para el crecimiento y competitividad dentro de los mercados cambiantes y demandantes de un mayor conjunto de servicios.

Es por ello que la transferencia de tecnología juega un papel importante en las empresas ya que al no llevarse adecuadamente, esto repercute en enormes costos y un gran consumo de tiempo para la empresa., Duplicidad de trabajos, altos costos de manufactura, muchos trabajos en tercerías fuera de control, impuestos elevados, aranceles, falta de espacios, capacidad de instalación limitada, procesos ineficientes, dificultad para cumplir con normatividad vigente y problemas para cumplir con BPF.

La transferencia de tecnología es uno de los elementos para el desarrollo de procesos farmacéuticos, integrando las etapas de optimización y escalamiento.

La competitividad en una empresa depende fundamentalmente de la productividad con la que se manejan los activos ( Recursos tecnológicos, humanos, materiales y financieros) y de la eficiencia de sus procesos ( su nivel de calidad, velocidad de Producción y flexibilidad o adaptabilidad a los cambios en su entorno.

Todos estos factores engloban la necesidad de alcanzar niveles de competencia de clase mundial provocando que las empresas estén más atentas a lo que ocurre en su entorno, así como de sus propios procesos, de esta manera se va a permitir tener claro, cuales son las tareas o conocimientos que les proporcionen verdaderas ventajas en un mercado global.

Los elementos en la transferencia de tecnología son:

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBELMA**

---

- Administración
- Conocimientos del Proceso
- Documentación
- Actividades de transferencia
- Control de cambios

### INTRODUCCIÓN

La transferencia de tecnología es una metodología sistemática a seguir para que con éxito el conocimiento y experiencia generada en el desarrollo de un medicamento sean aplicados a la fabricación del mismo

La transferencia de Tecnología es una parte esencial en la continuidad de desarrollo del lanzamiento de un nuevo producto.

Esta incluye los siguientes pasos:

- 1 Definición del alcance del proyecto
- 2 Designar el equipo líder y la forma de trabajo
- 3 Comunicación efectiva con el equipo líder
- 4 Selección del sitio para la transferencia
- 5 Claridad en los roles y responsabilidades
- 6 Máxima interacción del equipo líder
- 7 Evaluación del equipo líder y desarrollo individual
- 8 Establecer los criterios de aceptación del producto
- 9 Colectar datos contundentes
- 10 Procesos medibles a través de métricas de transferencia.

### PROCESO DE COMUNICACIÓN

Posibles emisores:

- 1 Desarrollo
- 2 Planta

Posibles receptores:

- 1 Planta mismo país
- 2 Maquilador
- 3 Planta otro país
- 4 Otra Empresa

Si bien el documento de transferencia es un elemento crítico para la Transferencia el verdadero éxito estará asociado con las relaciones y comunicación que se establezca entre las personas clave de los grupos de transferencia.

En todas las transferencias hay dos grandes aspectos a considerar:

Aspectos técnicos

Aspectos regulatorios

En todos los procesos de transferencia existe:

Emisor ó Donador

Receptor

Una transferencia debe de seguir una ESTRATEGIA previamente definida para resolver algún problema o situación en particular, en un proceso de transferencia no se debe de perder el enfoque de la estrategia original.

En la fabricación de varios productos farmacéuticos sólidos las variables en cada etapa del proceso de fabricación son de vital importancia controlarlas adecuadamente para el éxito de una transferencia adecuada.

### VARIABLES EN CADA ETAPA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE FORMAS FARMACEUTICAS SÓLIDAS

<b>ETAPA DEL PROCESO</b>	<b>VARIABLE DEL PROCESO</b>
Tamizado/Molienda	Tamaño de malla, diámetro de los orificios, velocidad de adición y velocidad de molienda
Premezclado	Tiempo, Velocidad y carga
Granulación húmeda	Secuencia de adición, Cantidad y velocidad de adición de la solución aglutinante, Tiempo de granulación
Tamizado húmedo	Tamaño de malla, Diámetro de los orificios, Velocidad de adición, Velocidad de tamizado
Secado	Peso de la carga, Temperatura, Tiempo de secado, Humedad del aire, Velocidad de flujo de aire, vacío
Mezclado	Tamaño de la carga, Velocidad y Tiempo
Lubricación	Tamaño de la carga, Velocidad y Tiempo

### **OBJETIVOS:**

Dar a conocer los aspectos más importantes de la Transferencia de Tecnología de formas farmacéuticas sólidas y los lineamientos que sirvan de soporte para asegurar que dicho proceso, se realice de manera exitosa.

Dar a conocer metodologías de trabajo y sus indicadores de desempeño, dirigidas al desarrollo de mejores sistemas de transferencia

Destacar el hecho de cómo la transferencia puede afectar la viabilidad del negocio, a la validación y a la calidad del producto.

## **OBJETIVOS**

---

---

### JUSTIFICACIÓN

En las empresas farmacéuticas es una necesidad contar con la información de la transferencia de tecnología de manera rápida y oportuna para la toma de decisiones, teniendo en cuenta el avance de la tecnología hoy en día.

Las razones más comunes para llevar a una Empresa el concepto de Transferencia de Tecnología se fundamenta en los siguientes puntos

- a) Liberar recursos monetarios en funciones que son claves para la organización reduciendo costos de operación.
  
- b) Mejorar el enfoque de la organización, haciendo notar la importancia que representa el manejo adecuado de la información de la transferencia de tecnología de procesos farmacéuticos sólidos dentro de la organización

**1.0 GENERALIDADES**

Dado que lo esencial en las formas farmacéuticas sólidas es su carácter de unidad posológica, resulta a menudo que la dosis a administrar es pequeña, y habrá de proceder una dilución sólida para su fácil manejo, esto significa la selección de excipientes compatibles, una molienda preferentemente a la misma finura del fármaco y posteriormente un mezclado. Dicha mezcla presenta, casi siempre una notoria falta de cohesión entre las partículas que la constituyen, por lo que se procede a la adición de un aglutinante.

El incremento de tamaño se busca en varias etapas, pasando primeramente por aglomerados intermedios, justificándose así la granulación como operación destinada a corregir defectos físicos de la mezcla inicial de polvos, especialmente escasa cohesión y su ausencia de flujo libre y uniforme.

La forma final para la forma farmacéutica de tabletas en este caso se lograra por presión, sin embargo, es común que pueden surgir problemas como fricción entre sólidos, entre el comprimido y el metal de la matriz, por lo que se debe de integrar a la formulación excipientes que aminoren la fricción.

Las dosis muy pequeñas, ahora tan usuales, plantean problemas complejos de dilución, a los efectos de obtener un polvo final homogéneo.

Otra razón para diluir lo constituye la presencia de una incompatibilidad, puede ser tanto física como química, alejando por dilución el número de encuentros eficaces entre fármacos químicamente incompatibles, es posible minimizar las incompatibilidades químicas.

Las formas farmacéuticas sólidas se caracterizan por su forma tamaño de partícula y distribución, densidad aparente, consolidación, ángulo de reposo y compresibilidad.

Tamaño de partícula. Forma apropiada de colocar los tamices según el número de malla.

Consolidación Índice de Carr =  $\frac{\text{Densidad compactada} - \text{Densidad aparente}}{\text{Densidad compactada}}$

Índice de Carr ( % )	Flujo
5 – 15	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 21	Pasable
23 – 35	Pobre
33 – 38	Muy pobre
> 40	Pésimo

Ángulo de reposo

Angulo de reposo	Flujo
< 25 °	Excelente
25 – 30 °	Bueno
30 –40 °	Pasable
> 40°	Muy pobre

### 1.1 Caracterización De Las Tabletas y Cápsulas.

La caracterización de las tabletas y cápsulas tiene por objeto el evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote.

Los parámetros a evaluar son:

- Descripción: Se evalúa el aspecto de las tabletas: forma, dimensiones, color, textura, olor y sabor de las tabletas.
- Dureza: Aquí se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas mediante conocer la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas. Solo para Tabletadas
- Friabilidad: Es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material, estos datos no necesariamente guardan relación con los de dureza. Solo para tabletas

La prueba se realiza colocando un número de tabletas, previamente despolvadas, equivalente a 6g en el friabilizador, se acciona el aparato a 25 rpm durante 4 minutos, al final se limpian y se pesan.

Uniformidad de contenido: Existen dos formas de acuerdo con la farmacopea para evaluar este parámetro y estas son:

Variación de peso: si el producto para analizar contiene 50 mg o más de un ingrediente activo único el cual constituya el 50% o más en peso de la tableta. El procedimiento consiste en pesar individualmente una muestra de 10 tabletas y con el resultado de la valoración del principio activo, calcular el contenido de esta en cada una de las tabletas, obteniendo el promedio y la desviación estándar relativa.

Uniformidad de contenido: Si el producto para analizar contiene menos de 50 mg de ingrediente activo único, el procedimiento consiste en pesar individualmente 10 tabletas y realizar la valoración del principio activo a cada una de las tabletas.

Disolución: Dependiendo de la naturaleza del producto terminado será el medio de disolución el cuál se lleva a cabo con 6 tabletas dependiendo de la monografía será el método a utilizar equipo No 1 Canastillas, equipo 2 paletas

Valoración: Se realiza con un mínimo de 20 tabletas previamente pulverizadas el análisis se realiza mínimo por duplicado, se sigue la metodología descrita para el producto a valorar

## **1.2 Caracterización del proceso, consideraciones para formas sólidas**

Hipótesis generales

Variables dependientes atributos o especificaciones a obtener en formas farmacéuticas sólidas

Variables independientes factores que los afectan

### **1.2.1 Variables dependientes críticas en formas farmacéuticas sólidas**

- Compresibilidad: > 30 % de fármaco
- Uniformidad de contenido
- Disolución Fármacos insolubles con alta o baja permeabilidad

### **1.2.2 Variables independientes**

- Compresibilidad
- Tamaño de partícula

Se debe realizar la experimentación del proceso de fabricación, para consolidar una transferencia exitosa con un número reducido de variables dependientes

críticas de estudio, debe analizarse en forma individual, con respecto a independientes seleccionadas. Seleccionar inicialmente no más de 4 variables independientes críticas a dos niveles cada variable dependiente seleccionada, el resto se mantendrá constante., es necesario realizar el diseño de experimentos, la experimentación y el sentido común nos ayudan a obtener la mayor información con el menor número de experimentos, para lo cual se tiene que comprobar que el método propuesto puede reproducirse, descubrir operaciones inaplicables a la producción, simular, evidenciar y neutralizar fallas y dificultades, caracterizar y retar el proceso, contar con la evidencia de series escalables, posibilidad de extrapolación, diseño, velocidad y capacidad VS producción, medición de parámetros de operación.

Cuando es un proceso conocido podemos retar variables selectas del proceso a diferentes niveles, aún sin equipo piloto.

### **1.3 Ejemplo de retos al proceso de formas farmacéuticas sólidas aspectos a tomar en cuenta**

Humedad residual del granulado VS dureza de tabletas

Velocidad de compresión VS Variación de peso

Tiempo de lubricación VS Disolución

Dureza de tabletas VS Disolución

Tiempo de mezclado VS Uniformidad de contenido

Para tener un panorama más general para realizar la transferencia de tecnología se debe contar con los reportes de la revisión anual del producto, reportes de la validación del proceso, control estadístico del proceso, Protocolo de Transferencia, parámetros críticos y criterios de aceptación.

## TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA



### EXPEDIENTE DE LOTE

HISTORIA DEL PRODUCTO  
HISTORIAL DEL ÁREA DE DESARROLLO  
DEL PRODUCTO A SER TRANSFERIDO Y  
CONTAR CON SU VALIDACIÓN

CONTAR CON EVIDENCIA QUE EL PRODUCTO  
CUMPLE CON BPF

#### 1.4 PARAMETROS A CONSIDERAR DENTRO DE UNA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA PARA FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

Las pruebas de preformulación son el primer paso, para el desarrollo de un nuevo medicamento, y estas se pueden definir como la investigación de las propiedades físicas y químicas del fármaco, el objetivo de la preformulación es realizar pruebas y generar información útil para el químico formulador, para que con ello se fabrique una forma farmacéutica estable.

Entre los puntos importantes dentro de la etapa de preformulación, los cuales serán de suma importancia para la Transferencia de una forma farmacéutica sólida se encuentran:

##### HUMEDAD

El agua puede estar unida físicamente o químicamente a los sólidos, la presencia de esta agua es una importante consideración en el procesamiento de empaçado

y almacenamiento de las formas de dosificación sólidas y de las materias primas utilizadas en su elaboración.

### CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS DEL FÁRMACO

Estas son su apariencia, color, sabor, textura, forma de partícula, densidad aparente y características de flujo, es importante su registro tanto para establecer comparación para futuros lotes, como para conocer los factores que pueden ser determinantes para seleccionar la forma farmacéutica.

#### DENSIDAD

Es muy importante conocer la densidad verdadera de los fármacos así como la de los excipientes más utilizados por que así se sabrá el volumen que estos ocupan por gramo y al momento de formular se podrán seleccionar excipientes con densidad parecida al fármaco, así evitando con ello problemas de segregación, tanto en el mezclado de polvos, como cuando estos se coloquen en alguna tolva, también es necesario conocer su densidad aparente que se define como la masa de polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo, ya que proporciona información valiosa para calcular el tamaño adecuado de los recipientes mezcladores o para calcular el tamaño de cápsula que se debe emplear para llenar una dosis de un fármaco determinado. La densidad aparente de un polvo depende, de la distribución del tamaño de partícula y de la tendencia de adherirse unas con otras y de su forma. Las partículas pueden empaquetarse de manera tal que dejen grandes espacios vacíos entre sus superficies, formando así un polvo ligero de pequeña densidad aparente, pero también las partículas más pequeñas pueden introducirse entre los espacios que dejan las más grandes formando entonces un polvo pesado de gran densidad aparente.

**TAMAÑO DE PARTÍCULA**

El tamaño de partícula y el área superficial de un fármaco son parámetros importantes en la formulación, ya que el flujo de polvos es afectado por el tamaño de partícula, también la homogeneidad de las mezclas se ven afectados por el tamaño de partícula, si se tiene un fármaco que va dosificado en cantidades pequeñas, para que cada tableta contenga la cantidad requerida de fármaco es necesario que éste se presente con el tamaño de partícula más pequeño posible, que permita que haya suficientes partículas para mezclarse homogéneamente.

El tamaño de partícula es de suma importancia ya que las propiedades físicas y químicas se pueden ver afectadas por el tamaño de partícula del fármaco, así como de sus excipientes, el efecto no solo es sobre las propiedades físicas si no también que se pueden alterar las propiedades biofarmacéuticas, ya que dependiendo del tamaño de partícula el fármaco pueda solubilizarse, y con ello tener un porcentaje adecuado de fármaco absorbido.

**COEFICIENTE DE PARTICIÓN Y pka.**

Otra característica importante de conocer del fármaco es su pka y su coeficiente de partición, para saber donde va absorberse y que tan rápido podrá ser su absorción.

Para que un fármaco se absorba, éste tiene que atravesar una membrana biológica, y esta membrana esta formada por lípidos y proteínas, por lo que un fármaco debe tener cierta liposolubilidad para poder atravesar estas membranas. Una medida de esta liposolubilidad puede ser el coeficiente de partición que es la medida de la distribución de un fármaco entre un disolvente orgánico y el agua. Generalmente entre mayor sea este coeficiente de partición, mayor y más rápida será la absorción del fármaco, para que un fármaco pueda absorberse, primero

tiene que estar en solución y ya las moléculas disueltas son las que atraviesan las membranas biológicas.

También es importante conocer el pka del fármaco pues generalmente las moléculas del fármaco que van absorberse son las no ionizadas, y así conociendo el pka del fármaco y con la ecuación de Henderson - Hasselbach.

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{\text{Moléculas ionizadas}}{\text{Moléculas no ionizadas}}$$

sabremos en que parte del tracto gastrointestinal se va absorber mejor el fármaco.

#### SOLUBILIDAD.

Es importante conocer la solubilidad de los fármacos no solamente porque muchos de ellos son formulados como soluciones, sino también por que sin importar la forma farmacéutica, un fármaco tiene que estar en solución para ser biológicamente activo. La solubilidad de una sustancia a una temperatura dada se define como la concentración de soluto disuelto que esta en equilibrio con la fase de soluto a disolver. En este equilibrio, la velocidad a la cual las moléculas de soluto entran a la solución es la misma que la velocidad a la cual las moléculas de soluto regresan de la solución a la fase de soluto no disuelto.

#### Factores que afectan la solubilidad

pH.- La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, por lo que al cambiar el pH del medio se formarán diversas sales, según sea el caso, que son más solubles que la base.

Polimorfismo.- Se sabe que los sólidos cristalinos son estructuras ordenadas pero este orden se puede presentar en más de un arreglo en el espacio, cada cristal con un arreglo determinado es un polimorfo del fármaco en estudio, y cada forma

polimorfica por tener diferente energía dentro de su arreglo presenta diferentes características como son: Diferentes puntos de fusión, solubilidad y densidad.

Grado de hidratación.- Un cristal hidratado tienen diferente solubilidad que un cristal anhidro.

### VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.

Los datos de velocidad de disolución de un fármaco combinados con los de solubilidad, coeficiente de partición y pka nos sirven para predecir la absorción del fármaco.

Un fármaco tiene que disolverse primero en los fluidos gastrointestinales, para que posteriormente pueda absorberse.

Factores que afectan la velocidad de disolución:

- *Tamaño de partícula*
- *Polimorfismo*

### ESTABILIDAD

Predecir la estabilidad física y química de un fármaco nos ayuda a formular una forma farmacéutica adecuada, el empaque adecuado y las condiciones adecuadas de fabricación y almacenaje para que este no se degrade, ni cambie su forma cristalina o estado de hidratación, y se obtenga con ello un medicamento estable y biodisponible.

Se tiene que estudiar si el calor, la luz, el oxígeno, la humedad, el pH y los excipientes que se pretenden utilizar en la formulación pueden causar algún deterioro del fármaco.

Las pruebas de estabilidad se determinan en la etapa de preformulación y comprenden sobre todo cambios organolépticos y degradación química.

Características organolépticas: En los estudios de preformulación se inicia con la descripción del fármaco observando su estado físico, color, olor, y si es un fármaco nuevo realizar la descripción lo más detalladamente posible, es decir llevar a cabo una descripción terminológica. Con lo que se refiere al color se deben de establecer especificaciones tomando a consideración lo reportado en la bibliografía.

La pureza es otro punto importante dentro de la preformulación por medio de métodos analíticos se establecerá la pureza del fármaco lo cual nos ayudará a decidir la cantidad a utilizar en la formulación a sí como la calidad, ya que ocasionalmente las impurezas pueden causar una inestabilidad al medicamento, esto puede llevar a un cambio de coloración, pero también las impurezas son de tal riesgo ya que pueden llegar a ser impurezas tóxicas, así como tener efectos carcinogénicos por ejemplo.

**2.0 GENERALIDADES**

Algunas Razones para producir granulos son:

- Incrementar la densidad del material
- Producir un material de flujo más libre
- Controlar la velocidad de disolución y así la biodisponibilidad
- Incrementar la compresibilidad del material
- Reducir la formación de polvo, el cual puede causar una contaminación y ser tóxico
- Reducir un material de flujo más libre
- Incrementar la densidad del material

Los gránulos son aglomerados asimétricos, de mayor o menor porosidad, formados de partículas individuales tales como cristales o materiales pulverizados. Durante su manufactura ocurren procesos de agregación y desagregación, produciendo partículas formadas irregularmente con una superficie rugosa, estas partículas se aproximan poco a una forma geométrica regular, tal como esferas, cubos etc.

Características físicas de los granulados

Tamaño y forma del aglomerado

- Distribución del tamaño de partícula
- Proporción de finos
- Forma de partícula

Contenido de humedad residual

**Densidad del aglomerado**

- Densidad verdadera
- Densidad aparente
- Densidad compactada
- Parámetros derivados de la densidad
- Porosidad

**Características del comportamiento de los granulos**

- Propiedades de flujo
- Dureza
- Friabilidad
- Compresibilidad
- Comportamiento de recostitución
- Uniformidad de la concentración del ingrediente activo
- Estabilidad en el Transporte.

La falta de un adecuado control en el Proceso de Granulación puede afectar las características físicas y de comportamiento de los granulos, encontrando problemas como:

- Granulación deficiente
- Falta de uniformidad del ingrediente activo
- Diferencias en granulometría
- Aspecto deficiente del producto
- Flujo deficiente
- Variación de peso
- Adherencia

- Laminación
- Disolución baja
- Biodisponibilidad deficiente
- Mala estabilidad

Ventajas y desventajas de la Granulación

Ventajas

- Mejorar propiedades de flujo
- Aumentar la densidad
- Mejorar las características de compresión
- Mejor distribución del color y de los fármacos solubles si se añade a la solución aglutinante
- Disminución de polvos
- Prevención de segregación de mezclas de polvos

Desventajas

- Múltiples pasos de proceso y complejos, provocando dificultad en los controles y su validación
- Tiempo, espacio y equipo requerido son costosos
- Manejo de solventes orgánicos
- Pérdida de material durante varios pasos del proceso
- La estabilidad puede ser preocupante para fármacos sensibles a la humedad o termolábiles
- Tiempo espacio y equipos requeridos son costosos

Equipo utilizado para la granulación

Mezclador granulador planetario

Mezclador granulador de listones

Mezclador granulador de Alta Velocidad

Granulador- Secador de lecho fluidizado

Compactador

Tableteadora para precompresión

Extructores

Esferonizador

**3.0 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL MEZCLADO**

Los factores que influyen en el mezclado son el tamaño de partícula y Distribución del tamaño de partícula.

Pocos polvos con tamaño de partícula menor a 100 micras, poseen un libre flujo

La densidad de la partícula, la elasticidad, forma superficie rugosa, influyen en sus propiedades de flujo

Grado de segregación y ángulo de reposos

Fuerzas entre partículas

Fuerza que resulte del movimiento de dos o más partículas (fuerzas de aceleración provocadas por el movimiento de rotación, translación y la fuerza de gravedad.

Fuerzas electroestáticas entre partículas, las cuales dependen del tamaño, forma y tipo de superficie.

Mecanismos de mezclado

- Convectivo
- De corte
- Difusivo

Convectivo: Se generan capacidad de movimiento de la capa superior y sobre esta otra capa

Corte: Utilizamos deflectores para desviar el flujo

Difusivo: Las fuerzas electrostáticas del producto provocan que este se adhiera a la superficie del equipo, eN un móvil al azar.

El tiempo de mezclado la forma del mezclador y el volumen de trabajo son características importantes para tener éxito en una transferencia de tecnología de procesos farmacéuticos sólidos.

En la fabricación de varios productos farmacéuticos, el mezclado de polvos secos es un paso crítico que afecta directamente la uniformidad de contenido. Uno de los equipos más utilizados son los mezcladores de volteo, los cuales son contenedores fijados a una flecha rotativa, el contenedor se llena parcialmente con las materias primas y se hace girar, sus principales ventajas son sus grandes capacidades, su baja fuerza de corte.

Otro tipo de mezclador son los de convección en los cuáles se crea un flujo de los materiales a través de la acción de los impulsores que giran dentro de una carcasa fija. Este mezclador tiene una alta fuerza de corte.

**4.0 FACTORES QUE AFECTAN MOLIENDA**

La molienda es el conjunto de operaciones que tienen como finalidad realizar la división de cuerpos sólidos.

Importancia de la fragmentación

El aumento del área volumétrica, aumenta la absorción por vía oral ya que se favorece la disolución.

Mejora la uniformidad de contenido

Mejor Distribución de los ingredientes de la fórmula

Mejora la estabilidad de las suspensiones

Los factores que pueden influir en la fragmentación son la dureza: Un material puede ser duro, pero si es frágil no tiene problemas para su fragmentación.

La dureza de los materiales se clasifican de acuerdo a una escala arbitraria de Mohs 1 –3 cuerpos blandos, 3 –7 cuerpos intermedios, > 7 cuerpos duros, tenacidad: Lo presentan las drogas fibrosas, con un alto contenido de humedad.

La abrasidad es una propiedad de los cuerpos duros, en particular de los minerales esta propiedad provoca desgaste de los equipos y posibilidades de contaminación del producto.

El contenido de agua, para realizar una fragmentación en seco es recomendable que la humedad sea menor al 5 %.

Se conoce que algunas sustancias pueden sufrir modificaciones en su estructura física a causa de la fragmentación (Polimorfismo), la fragmentación debe realizarse en condiciones asépticas para evitar cualquier tipo de contaminación microbiológica.

Alteraciones químicas: Las sustancias pueden afectarse por las altas temperaturas que alcanzan los equipos de molienda (utilizar sistemas de enfriamiento)

Ya que pueden sufrir oxidación.

Medios de fragmentación

CIZALLAMIENTO

APLASTAMIENTO DIBUJO

PERCUSIÓN

Equipos utilizados

Molinos de martillos, molino de bolas, molino granulador rotatorio y molino granulador oscilante.

Elección del equipo de fragmentación

- Características de la materia prima por moler ( Identidad, dureza, abrasividad, humedad, higroscopicidad, sensibilidad al calor ó a la oxidación )
- Características del producto final ( Granulometría )
- Tipo de instalaciones con que se cuenta

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

### **5.0 TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACEUTICAS SÓLIDAS**

Parámetros como dispersión granulométrica tras la operación de mezcla, friabilidad del granulado o dureza del comprimido pueden venir afectados por el cambio de escala. Al tecnólogo corresponderá arbitrar las soluciones pertinentes con la adecuación de las cantidades de los excipientes, maquinarias y tecnologías que permitan la consecución de los objetivos propuestos.

Actualmente la industria farmacéutica tiende a fabricar comprimidos en grandes series con dosificaciones muy estrictas, razón por la cual se deben de tener técnicas validadas y maquinas rotatorias que a su elevada producción unen la calidad del producto manufacturado.

Para realizar la transferencia de tecnología se necesita contar con el perfil del producto que se desea desarrollar, las características del producto e indicación terapéutica etc. Y las restricciones del proyecto.

A partir de la revisión exhausta del proyecto se deberán enfatizar y profundizar los factores externos que pueden en su momento cambiar la factibilidad de realizar una transferencia exitosa.

#### **Elementos necesarios en la transferencia de tecnología**

El elemento central en la transferencia de tecnología es la documentación, misma que incluye los procedimientos, controles de proceso, materiales de acondicionamiento, descripción de materia prima, especificaciones vigentes establecidas para los insumos involucrados en la transferencia, de esta manera se debe establecer la regulación sanitaria que aplica a dicho medicamento.

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

El verdadero éxito de una transferencia estará asociado con las relaciones y comunicación que se establezca entre las personas clave de los grupos de transferencia.

Al realizar una transferencia las preguntas más comunes son:

- ¿Quién coordinará, emitirá y recibirá?
- ¿Cuándo será hecha?
- ¿Dónde será hecha?
- ¿Qué trabajo se hará?
- ¿Cómo se sabrá si fue bien hecha?
- ¿Por qué quiero hacer cambios?

### **4.1 Las Transferencias Se Dan Comúnmente Por Las Siguietes Razones:**

- Compra de empresas
- Compra de productos
- Remodelación o readaptación de plantas
- Racionalización de redes de manufactura
- Cambio en la tecnología
- Reformulación de un producto existente
- Compra o venta de tecnología

Condiciones que alteran ó pueden modificar a la transferencia

- Sitio diferente
- Personas diferentes
- Equipo y servicio diferente
- Tecnología o proceso diferente
- Empaque primario o secundario diferente

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

- Proveedores diferentes

En todas las transferencias hay dos grandes aspectos a considerar:

- Aspectos técnicos

Realizar a tiempo en forma integral, de esta forma se lograra asegurar la calidad del producto final, con el cual podremos generar un producto que satisfaga al consumidor.

- Aspectos regulatorios

Registros vigentes y específicos para cada transferencia de producto

Especificaciones de cada parámetro involucrado en la fabricación del producto con sus correspondientes metodologías analíticas.

Procesos validados

Evidencia documental de que se llevo a cabo la transferencia y quien fue el personal involucrado en la misma

Personal calificado

En todos procesos de transferencia existen

Emisor ó Donador

Receptor

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

Toda información técnica o regulatoria que no haya sido entregada por el emisor ó donador deberá desarrollarse, se debe considerar que esto puede implicar costos enormes.

La documentación requerida para la transferencia debe ser clara, comprensible para todos los usuarios, precisa con las justificaciones pertinentes en cada caso, suficiente, datos excesivos confunden, datos escasos, propician cambios.

### **4.1.1 Elementos del documento de transferencia**

- Objetivo de la transferencia
- Definición del producto
- Fórmula
- Especificaciones y métodos de prueba de componentes
- Especificaciones y métodos de prueba de materiales de envase
- Equipos de producción
- Procedimientos de Producción
- Especificaciones y métodos de prueba del producto
- Protocolo de Validación del Proceso
- Protocolo de Transferencia analítica
- Estabilidad

**4.1.1.1 El objetivo de transferencia** de quien y para quien se realiza la transferencia, responsabilidades de cada individuo involucrado en la transferencia, las condiciones de aceptación de la transferencia, índice de documentos requeridos, debe contar con una fecha de emisión y de aprobación.

**4.1.1.2 La definición del producto**, el valor y uso terapéutico del producto a transferir, razonamiento de la forma farmacéutica, apariencia, muestras y

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

sustancias de referencia, presentaciones, marbetes y recomendaciones especiales, precauciones de manejo y almacenaje así como el impacto ambiental.

**4.1.1.3 Formulación** cuales son los componentes de la fórmula su grado técnico y uso en la fórmula, composición por unidad de dosificación y el % y el tamaño de lote, las variaciones permitidas y la orden de producción.

**4.1.1.4 Especificaciones de métodos de Prueba del fármaco**, contar con proveedores aprobados, ruta de síntesis, purificación y controles críticos para el fármaco, contar con las hojas de seguridad, pruebas de identidad, contenido y pureza, pruebas de funcionalidad, métodos de muestreo

**4.1.1.5 Especificaciones y métodos de prueba de componentes**, se debe contar con proveedores aprobados, pruebas de funcionalidad donde aplique, métodos de prueba y análisis y orden maestra de fabricación

**4.1.1.6 Especificaciones y métodos de Prueba de materiales de envase:** Se necesita tener proveedores aprobados, pruebas de calidad y pureza, pruebas de funcionalidad donde aplique, métodos de muestro especiales.

**4.1.1.7 Equipo de Producción:** Equipos utilizados en lotes piloto equipo recomendado para producción y alternativas, especificaciones esenciales de herramental y métodos de limpieza validados.

**4.1.1.8 Procedimientos de Producción**, Datos de escalación, Diagrama de flujo, Precauciones de seguridad y descripción detallada del proceso.

**4.1.1.9 Especificaciones y métodos de Prueba de Producto:** Consta de Pruebas de liberación y estudio, límites separados para granel y proceso, límites

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

iniciales de Producto, Límites de estabilidad, métodos de muestreo especiales, métodos de prueba y análisis, métodos de validación de limpieza.

**4.1.1.10 Protocolo de Transferencia y Validación del proceso.** Número de lotes, métodos de muestreo de proceso, pasos críticos, retos a condiciones selectas y operación por etapas y tiempos, criterios de aceptación y calendario de aprobaciones.

**4.1.1.11 Protocolo de Transferencia analítica.** Pruebas, parámetros de prueba, equipos e instrumentos a utilizar, analistas involucrados, criterios de aceptación, calendario de aprobaciones.

### **4.2 ETAPAS DE LA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA**

- PRETRANSFERENCIA
- IMPLEMENTACIÓN
- REPORTE FINAL

#### **4.2.1 Pretransferencia**

Personal mínimo requerido para lograr una transferencia exitosa

Por parte del emisor ó Donador

1 Gerente de implementación del sitio

2 Programador

Por parte del receptor

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

1 Gerente de implementación de sitio

Encargado de la programación

Encargado de la Administración

Encargado de la logística

Encargado de asuntos de Calidad y Regulatorios

Personal en planta

Control de Calidad

Desarrollo

Producción

Ingeniería

Mantenimiento

Planeación

Asuntos regulatorios

Mercadotecnia

Una transferencia debe de seguir una estrategia previamente definida para resolver algún problema o situación en particular.

Ejemplo

Obtención y cálculo de gastos de transferencia

No hay validación de métodos analíticos

No hay estudios de estabilidad de los productos a transferir

Conocer el número de eventos para saber el tamaño del problema

Otros gastos de transferencia predecibles

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

Gastos de inversión de capital  
Gastos administrativos  
Gastos en planta  
Dibujos y material de empaque  
Gastos por cada evento regulatorio  
Los lotes piloto de escalamiento  
Fletes y envíos  
Reactivos y estándares para análisis de producto terminado  
Validaciones  
Otros

### **4.2.1 Estrategias Regulatorias**

Tipos de transferencias de productos globales o de productos afectados por ser comercializados globalmente.

(Hay modificaciones a las condiciones de registro original)

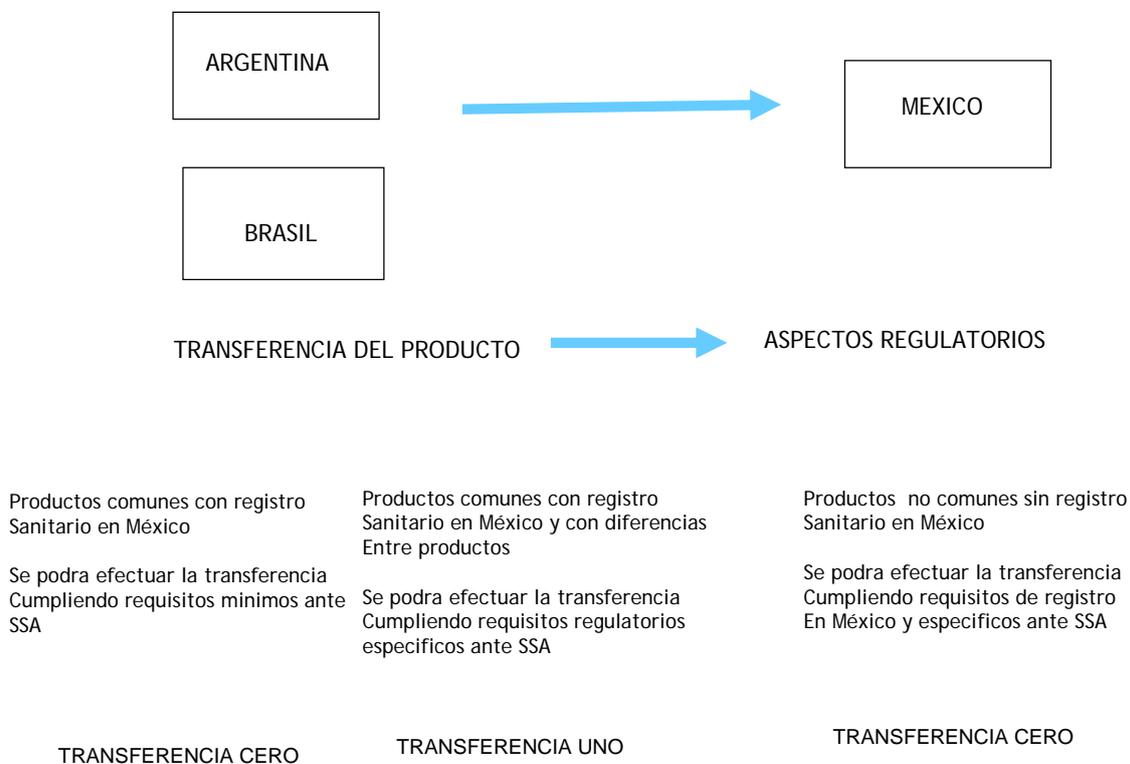
Ejemplo

Transferencia Argentina – Brasil – México ó cualquier otro país

- a) Transferencia tipo cero ( Dificultad regulatoria menor )
- b) Transferencia tipo uno ( Dificultad regulatoria moderada )
- c) Transferencia tipo dos ( Dificultad regulatoria mayor )

## CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

---



Antes de desarrollar cualquier programa ejecutivo deberá de haber concluido

El estudio de factibilidad, la revisión del estatus técnico regulatorio de cada producto, la revisión de los cambios que aplicaran ya sea por actualización por racionalización, obtención de gastos de la operación de la transferencia.

Una vez que la estrategia fue definida y aprobada, se deberá asegurar que todos los involucrados es una transferencia conozcan cual es el alcance exacto de esta, se deben desarrollar herramientas indispensables para coordinar todas las actividades sin omitir nada que impida una transferencia exitosa.

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

### **4.2.2. Procesos De Fabricación**

Formulación: objetivo y composición cuantitativa

Método de fabricación y descripción detallada

Diagrama de proceso

Especificaciones internas y oficiales

Descripción detallada de materia primas

Equipos

Reportes de las etapas del desarrollo

### **4.2.3 Protocolos De Validación Y Reportes**

Calificación de diseño, instalación y desempeño de todos los equipos, áreas y sistemas

Sistemas de embarque y empaque

Validación de procesos de fabricación y procesos de validación de limpieza

### **4.2.4 Controles Analíticos**

Métodos analíticos validados

Instrumentos calibrados equipos calificados

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

Estándares internos y primarios con caducidad vigente

### **4.2.5 Seguridad Y Aspectos Ambientales**

PNO'S para confinamiento de desechos

Monitoreo ambiental adecuado

PNO'S para la vestimenta y equipo de protección de las áreas involucradas en la transferencia

Almacenaje del producto

Manejo del producto

### **4.2.6. Estabilidad**

Protocolo de estabilidad acelerada, de anaquel y a largo plazo

Definición del alcance de la estabilidad en función de la forma farmacéutica

Modificaciones: Los cambios contemplados para formas farmacéuticas sólidas son:

En el fármaco, en composición de la formula, en tamaño de lote, equipo, proceso, sistema contenedor cierre. Los estudios para cambiar de sitio, deben también considerar al nivel de riesgo por forma farmacéutica.

Protocolo del estudio debe contener Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica, concentración.

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

En medicamentos: Fabricante y grado técnico del fármaco y aditivos, tipo, tamaño y número de lotes, condiciones del estudio, tiempos de muestreo y análisis parámetros de prueba, referencia de los métodos analíticos por parámetros y su validación, si procede diseño reducido de análisis, cuando se justifique.

### **4.3 IMPLEMENTACIÓN**

En esta etapa se evalúa el proceso, se complementa la validación de los procesos involucrados, se concreta la calificación de áreas, sistemas, equipos y personal, todo siguiendo el sistema de documentación que permita verificar en todo momento la implementación

#### **4.3.1 Receptor**

El receptor que es quien recibe la transferencia designara a los responsables para establecer un cronograma para cada departamento involucrado en la transferencia

#### **4.3.2 Personal**

El personal estará calificado con experiencia, formación o capacitación para función que desempeñe. La calificación estará documentada, todo el personal involucrado deberá verificar sus funciones que estarán definidas por escrito.

#### **4.3.3 Equipo**

Todo el equipo deberá estar calificado y concluidas sus calibraciones, la calibración es critica para la seguridad de los resultados, se debe contar con evidencia de calificación de equipos, sistemas áreas y personal

## **CAPÍTULO V TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**

---

### **4.3.4 PNO'S mínimos**

Se debe contar con los PNO'S de limpieza y operación de equipos, limpieza y sanitización de áreas, operaciones de sistemas críticos, calibración de sistemas de medición, mantenimiento preventivo y correctivo, más otros incluidos en la NOM 059.

### **4.3.5. Transferencia del proceso**

Se mantendrán registros de toda la información que se genere durante la transferencia que demuestre que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos, es indispensable registrar la información conforme se va generando.

### **4.3.6. Emisor**

El responsable de la transferencia tendrá como función principal asegurar la calidad de la misma respetando tiempo y forma así como la emisión del reporte final, haciendo referencia al protocolo de transferencia, describiendo resultados obtenidos respetando los criterios de aceptación establecidos, reportando las desviaciones observadas, su justificación y los cambios recomendados en el procesos.

## **4.4 REPORTE DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA**

Contar con todos los protocolos y planes de transferencia aprobados, resumen de las actividades realizadas, descripción de procesos equipos, presentando conclusiones respecto al éxito de la transferencia y a la calificación de la unidad receptora para realizar la transferencia de tecnología de forma rutinaria, incluye los ajustes requeridos al Documento maestro, con control de cambios.

## **6.0 DISCUSIÓN**

La transferencia de tecnología contribuye a alcanzar los objetivos del negocio o factores críticos del desempeño, en este sentido, la transferencia de tecnología por si misma no son un fin si no un medio para que una empresa venda productos que cumplan con los estándares de calidad establecidos, minimizando costos de operación evitando errores en los procesos de fabricación, ayudando a que tomen las decisiones correctas que maximicen el retorno de la inversión.

Los producto a transferir deberán ser transferidos en tiempo para asegurar la calidad final del producto.

Con el fin de garantizar la optimización en los procesos, se debe mantener documentados y actualizados los procedimientos de fabricación y en sí toda la documentación relevante al producto a transferir de tal forma que sean útiles y sirvan como medio de capacitación para futuras generaciones.

Para realizar una transferencia de tecnología de formas farmacéuticas sólidas, se debe de contar con un grupo de especialistas, encargados de implantar soluciones a partir de un sólido entendimiento de la problemática del proceso, no olvidando los parámetros que pudieran afectar la calidad del producto como lo pueden ser el mezclado, granulación y el tipo de molienda.

### 7.0 CONCLUSIÓN

Para tener una transferencia de tecnología exitosa se debe contemplar el producto desde su etapa de desarrollo con el fin de recabar la mayor información del producto.

Se puede considerar una Transferencia exitosa cuando la unidad receptora es capaz de reproducir el producto, proceso y/o método de manera rutinaria, tal y como se acordó con la unidad emisora en especificaciones y criterio de aceptación.

Las metas para obtener una transferencia exitosa son:

- Transferir solo productos rentables
- Mejorar la nueva operación
- Transferir solo tecnología, en la cual se encuentre todo lo realizado por vía documental
- Minimizar el impacto regulatorio
- Minimizar costos y tiempo

Una parte medular para una Transferencia exitosa es contar con personal capacitado, que la documentación se encuentre disponible y que se cumplan con los aspectos regulatorios.

### BIBLIOGRAFÍA

1.- Dimensional Analysis. How to scale up scientifically

Michel Levin

Pharmaceutical Technology, Mar, 1, 200

Paginas 4 -12

2. Dimensional analysis of the tableting process

Michael Levin

Pharmaceutical Process Scale up

Editorial Marcel Dekker, Inc.

2002

3. Batch size increase in fluid bed granulation

M Parikh

Pharmaceutical Process Scale up

Editorial Marcel Dekker, Inc.

4. Scale up of film coating

C. Porter

Pharmaceutical Process Scale up

Editorial Marcel Dekker, Inc.

2002

5. Dimensional Analysis and Scale up theory and Industrial application

Mrko Zlokarnik

Pharmaceutical Process Scale up

Editorial Marcel Dekker, Inc

2002

6. Pharmaceutical Solids

Harry G Brittain

Pharmaceutical Process Scale up

Editorial Marcel Dekker, Inc

New York

2002

7. Encyclopedia of pharmaceutical Technology

S Worbrick Baylon

Vol 3

Editorial Marcel

2005

8. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol 1

Herbert. A. Lieberman, Leon Lachman

Special Tablets

Second Edition

Editorial Marcel Dekker

2002

9. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol 2

Herbert. A. Lieberman, Leon Lachman

Pharmaceutical tablet Compression

Second Edition

Editorial Marcel Dekker

2002

10. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol 3

Herbert. A. Lieberman, Leon Lachman

Pharmaceutical pilot plant

Second Edition

Editorial Marcel Dekker

2002