



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**PROPUESTA DE PROTOCOLO DE CAPACITACIÓN DE PERSONAL EN LA
TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA ANALÍTICA.**

Tesina

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

Jesús Cruz Olvera



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MÉXICO, 30 DE MARZO DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: María del Socorro Alpizar Ramos

VOCAL: Elsa Flores Marroquín

SECRETARIO: Norma Angélica Villanueva

1er. SUPLENTE: Carlos Jasso Martínez

2° SUPLENTE: Carlos Alberto Álvarez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

María del Socorro Alpizar Ramos

SUSTENTANTE (S):

Jesús Cruz Olvera

Índice

Definiciones y abreviaturas	5
1 Objetivo	7
2 Introducción	7
3 Generalidades	11
3.1 Transferencia de Tecnología.....	11
3.1.1 Etapa sucesiva del ciclo de vida	13
3.1.2 Modelo general de Sistema de calidad farmacéutica ^[2] ..	14
3.1.3 Transferencia entre dos o más identidades corporativas	15
3.1.4 Entrega de conocimiento entre organizaciones.....	16
3.2 Transferencia de tecnología analítica.....	17
3.2.1 Tipos de transferencia analítica	18
4 Plan e inicio de la transferencia analítica	20
4.1 Recomendaciones Previas.....	21
4.1.1 Calificación del personal interno.....	22
4.2 Plan de transferencia analítica.....	25
5 Protocolos de capacitación.....	27
5.1 Documentos técnicos iniciales	28
5.1.1 Equivalencia de equipos y material de laboratorio.....	29
5.1.2 Reactivos, estándares y solventes.....	30
5.1.3 Paquete técnico.....	30
5.1.4 Análisis de riesgo	32
5.1.5 Reporte anual de producto <i>RAP</i>	34
5.1.6 Capacitación y calificación del personal involucrado.....	35
5.2 Familiarización y entrenamiento.....	36
5.2.1 Protocolo de entrenamiento	37
5.2.2 Reporte de entrenamiento.....	44
5.3 Transferencia / ejecución de equivalencia.....	47
5.3.1 Protocolo de transferencia de métodos analíticos	47
5.3.2 Reporte de ejecución / Declaración de equivalencia.....	55
6 Conclusiones	62

7 Bibliografía63

Definiciones y abreviaturas

Definiciones

Buenas Prácticas de Laboratorio: Conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.

Buenas Prácticas de Fabricación: Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso.

Calibración: Demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.

Calificación: Realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requisitos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

Criterios de aceptación: Especificaciones predeterminadas y aprobadas que definen claramente si un resultado de una prueba se considerará como aceptado o no.

Declaración de Competencia: Certificación de la capacidad de un laboratorio de destino para realizar de manera rutinaria un método o métodos compéndiales o no compéndiales, basados en los resultados de equivalencia obtenidos de los mismos métodos y muestras que laboratorio de origen.

Método analítico: Es el procedimiento que detalla los pasos necesarios para poder realizar un análisis como preparación de muestras, estándares, soluciones etc.

Método de Transferencia: El proceso que introduce los métodos analíticos de un laboratorio de origen en un laboratorio de destino.

Prescripción de análisis o Testing Specifications (TS's): Es el documento que sirve de guía para realizar evaluación de calidad de materiales, materias primas y producto terminado necesarios para liberación y/o estudios de estabilidad que incluyen los parámetros de calidad, límites de aceptación, métodos y validaciones.

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

Unidad de envío: El laboratorio que origina y/o emite el método analítico a transferir.

Unidad receptora: El laboratorio que recibe la transferencia de un método analítico.

Abreviaciones

BPL's: Buenas Prácticas de Laboratorio.

BPF's: Buenas Prácticas de Fabricación.

ICH: International Conference on Harmonization. Guías internacionales de armonización.

I + D: Investigación y desarrollo.

OOS: Out of specification. Fuera de especificación.

OOT: Out of trend. Fuera de tendencia

QC: Quality Control. Control de calidad

QA: Quality Assurance. Aseguramiento de calidad.

SKU: Stock-keeping unit, código de referencia de un producto.

TT: Transferencia de tecnología.

USP: United States Pharmacopoeia. Farmacopea de los Estados Unidos.

1 Objetivo

Presentar una propuesta de protocolos de capacitación para el personal relacionado en la transferencia de tecnología analítica instrumental.

2 Introducción

La transferencia de tecnología es un proceso que tiene como principal objetivo transferir información y tecnologías necesarias para fabricar productos farmacéuticos de calidad consistente. Es la parte del proceso de llevar una nueva formulación, desde su inicio en una organización, hasta un producto comercializado.

La norma NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, define ésta etapa como:

“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]

Por otro lado, las guías ICH indican que el objetivo general, en términos productivos, de la transferencia de tecnología es:

“Transferir el conocimiento de los productos y procesos entre el desarrollo y la fabricación, y dentro de o entre los sitios de fabricación para lograr la realización del producto. Este conocimiento constituye la

base del proceso de fabricación, la estrategia de control, el enfoque de validación del proceso y la mejora continua en curso. [2]”

La transferencia entre sitios de fabricación de tecnología para la fabricación de formas farmacéuticas forma parte del crecimiento, expansión y comercialización en la industria farmacéutica. [3] Este proceso involucra transferencia de tecnologías, procedimientos analíticos, procesos y productos. Forma parte del ciclo de vida de un producto y está basado en una variedad de razones y factores:

- Como resultado de las necesidades internas, negociaciones o intercambios que las empresas farmacéuticas acuerdan para ceder o intercambiar el conocimiento de los procesos.
- Como progresión natural en el ciclo de vida de desarrollo de un producto, desde el desarrollo hasta la comercialización.
- Como necesidad de una capacidad de fabricación adicional impulsada por una mayor demanda o mitigación de riesgos
- Como requisito estratégico para reubicar unidades de negocios (por ejemplo, debido a la racionalización o ventajas económicas en diferentes regiones del mundo).
- Como el subproducto de fusiones y consolidaciones corporativas.

El proceso de transferencia de tecnología engloba la transferencia analítica, también conocida como transferencia de métodos analíticos, que de acuerdo con la USP, es *“el proceso documentado que califica a un laboratorio (la unidad receptora) para usar un procedimiento analítico que se origina en otro laboratorio (la unidad de envío), asegurando así, que la unidad receptora tiene la tecnología, el conocimiento y la capacidad para realizar el procedimiento analítico transferido según lo previsto.”*[4] Es decir, objetivo primordial de este proceso analítico es

garantizar y evidenciar que la unidad receptora es capaz de ejecutar el análisis transferido de manera equivalente a la unidad de envío, obtener su declaración de competencia y con esto, el laboratorio receptor puede ejecutar dicho análisis de manera rutinaria.

De acuerdo con la **NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, en el punto 5.10.1**, establece lo siguiente:

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. [1]

Las etapas que engloban una transferencia analítica serán establecidas previo a su inicio bajo un cronograma de actividades. Ambas partes deben cumplir con las fechas fijadas para la ejecución las tareas y la entrega de las evidencias de culminación que será la documentación correspondiente firmada por ambos sitios.

Para alcanzar el objetivo de la transferencia analítica es necesario contar con un plan de trabajo integral de transferencia total, donde se evalúen y se consideren variantes, pasos críticos, riesgos y probables errores bajo diferentes perspectivas que hagan este proceso estandarizado y robusto.

Una parte esencial de la transferencia analítica es la elección del personal que ejecutará las etapas que la componen. La experiencia técnica y capacitación del personal son variables críticas para la transferencia de conocimientos. Personal capacitado y/o familiarizado con la técnica analítica a ejecutar, facilitará la enseñanza y comprensión del método.

Se debe tomar en consideración la comunicación efectiva dentro de los sitios. Es importante aclarar las dudas que se generen durante todo el proceso de transferencia de manera oportuna. La comunicación y el intercambio de información precisa y clara asegurarán que el objetivo principal se logre satisfactoriamente en el tiempo estipulado en el plan de transferencia previamente acordado evitando así, retrabajos.

La documentación clara, estructurada y bien definida es importante durante la ejecución de la transferencia puesto que, en conjunto con el cronograma de actividades, son la guía para que ambos sitios involucrados concluyan las actividades que estarán planteadas de manera eficaz y fluida.

En esta tesina se describe una propuesta de la metodología a seguir para realizar una transferencia de métodos analíticos de un laboratorio que posee la información y experiencia en la ejecución del análisis (unidad de envío) a otro laboratorio afiliado o designado para recibir este conocimiento (unidad receptora). El principal objetivo es facilitar la organización y gestión de la documentación en cada etapa proceso de transferencia de procedimientos analíticos, desde su planeación hasta la emisión del reporte final. El diseño y contenido de estos protocolos fueron diseñados considerando la experiencia en la ejecución de transferencias analíticas en una Unidad de envío y, por otro lado, la alineación al marco normativo, regulaciones, lineamientos y recomendaciones de guías y referencias internacionales como USP, ICH, ISPE, FDA y WHO entre otras. Estas guías nos proporcionan orientación general pero no incluyen propuestas técnicas de la documentación que se necesita para evidenciar ésta etapa de transferencia. Estas propuestas de

protocolos se verán modificados de acuerdo a las metodologías y organización de los sitios.

3 Generalidades

3.1 Transferencia de Tecnología

Una transferencia de tecnología (TT) adecuada es esencial e importante para la amplitud de nuevos medicamentos en los diversos mercados. Se refiere a los procesos necesarios para la consolidación de un medicamento fabricado con estándares de alta calidad, desde el descubrimiento de medicamentos, desarrollo del producto, los ensayos clínicos, la comercialización a gran escala o al proceso mediante el cual un desarrollador pone su tecnología a disposición del socio comercial que la explotará. [5]

De acuerdo con la **OMS**, la transferencia de tecnología está definida como:

“un procedimiento lógico que controla la transferencia de cualquier proceso junto con su documentación y experiencia profesional entre el desarrollo y la fabricación o entre los sitios de fabricación”. [6]

Existen distintas clasificaciones de las transferencias de tecnología, dependiendo del alcance o propósito del proceso [4]:

Tabla 1 - Clasificación de transferencias de tecnología de acuerdo a su alcance.

Clasificación ^[7]	Descripción
<ul style="list-style-type: none"> -Transferencia de universidades y laboratorios de investigación a empresas industriales. -Transferencia entre empresas en países industrialmente avanzados. -Transferencia de un país avanzado a un país en desarrollo. 	Ubicación de transferencia.
<ul style="list-style-type: none"> -Transferencias mediadas por el mercado. -Transferencias no relacionadas con el mercado. 	Arreglo contractual.
<ul style="list-style-type: none"> -Transferencia dentro de una organización desde investigación a la comercialización. -Transferir de una compañía a otra. -Transferencia entre países. 	Ubicación de transferencia.
<ul style="list-style-type: none"> -Transferencia a través de ventas de productos que incorporan la tecnología. -Transferencia a través de arreglos contractuales incluida la concesión de licencias, la cooperación y el intercambio entre empresas como parte de alianzas estratégicas. -Transferencia a través de la adquisición. 	Modo de transferencia y arreglo contractual.
<ul style="list-style-type: none"> -Transferir activos tangibles como nuevos productos, plantas y equipos. -Transferir formas intangibles a través de formal mecanismos como patentes y licencias. -Transferencia informal a través de flujos de conocimiento e información. 	Modo de transferencia y naturaleza del activo
<ul style="list-style-type: none"> -Gestionar la innovación. -Contratación de I + D y tercerización. -Transferencia a divisiones o subsidiarias. -Comprar o vender tecnologías probadas. 	Naturaleza de tecnología y ubicación de la transferencia.
<ul style="list-style-type: none"> -Transferencia no comercial. -Transferencia comercial. -Nueva generación de empresas. 	Modo de transferencia.

Para entender el proceso de manera general el concepto de transferencia de tecnología y sus implicaciones, se desglosan los puntos más importantes:

- Etapa sucesiva del ciclo de vida
- Transferencia entre dos o más identidades corporativas
- Entrega de conocimiento entre organizaciones

En el proceso de transferencia de tecnología se requiere de un aporte de diversas áreas, de su contribución y coordinación en el desarrollo de las actividades, por lo que un enfoque holístico beneficiará al propósito.

3.1.1 Etapa sucesiva del ciclo de vida

El flujo típico del en el ciclo de vida de un producto, desde el desarrollo hasta la comercialización es el siguiente ^[8]:

Fase de investigación.

- a. Diseño de calidad.

Fase de desarrollo.

- a. Investigación para la producción en fábrica.
- b. Consistencia entre calidad y especificación.
- c. Seguro de consistencia a través del desarrollo y la fabricación.
- d. Transferencia de tecnología de Investigación + Desarrollo a producción.

Fase de producción.

- a. Validación y producción.
- b. Recuperación de la producción y transferencia de tecnología del producto comercializado. ^[8]

3.1.2 Modelo general de Sistema de calidad farmacéutica [2]

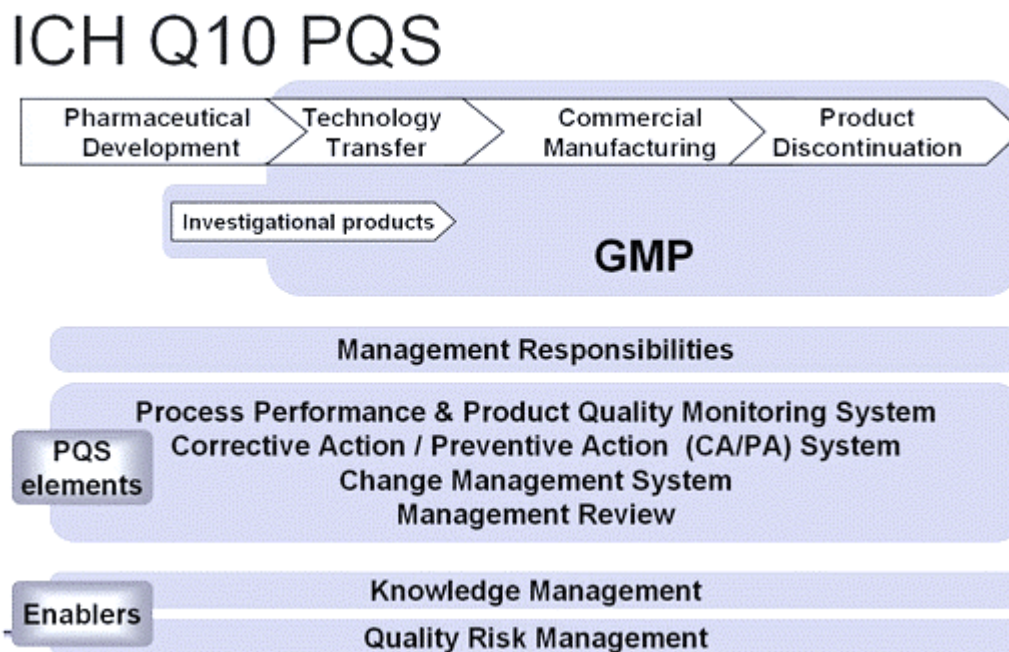


Figura 1 – Diagrama de modelo general de Sistema de calidad farmacéutico de acuerdo a ICH.

Este diagrama ilustra las principales características del modelo del Sistema de calidad farmacéutica de acuerdo a lo recomendado por la guía ICH Q10. Se observa que el diagrama del sistema de calidad cubre todo el ciclo de vida de un producto, incluido el desarrollo farmacéutico, la transferencia de tecnología, la fabricación comercial y la interrupción del producto, como se ilustra en la parte superior del diagrama. El diagrama también incluye que las buenas prácticas de fabricación aplican para productos en investigación [9].

Se engloban las responsabilidades de gestión en todas las etapas de ciclo de vida del producto y también se enumeran los sistemas cuya aplicación correcta servirán para el reconocimiento de riesgos, puntos de control y mejora continua.

El proceso de transferencia de tecnología es un paso importante en el ciclo de vida de un producto puesto que de este depende una fabricación comercial exitosa, por lo que se debe de garantizar la calidad a través del cumplimiento de las especificaciones y BPF´s establecidos en el marco normativo.

3.1.3 Transferencia entre dos o más identidades corporativas

Como parte del ciclo de vida de un producto se engloban las etapas en que éste evoluciona a partir de su inclusión en el mercado:

- Introducción.
- Crecimiento.
- Maduración.
- Declive.

Una empresa farmacéutica puede desarrollar o comprar nuevos productos para reemplazar sus productos que están en declive. Pueden generar conocimiento a partir de la investigación y el desarrollo o pueden adquirir conocimiento a través de la transferencia de tecnología de fuentes externas. [7]

La transferencia de tecnología es un acuerdo intra o inter compañías con fines comerciales, aprovechamiento productivo y ventajas en la distribución, que las organizaciones farmacéuticas utilizan para trasladar tecnologías de un lugar a otro en un intento de extender el ciclo de vida del producto en otros mercados y así, mantener la retribución económica.

Las ventajas por las cuales la transferencia de tecnología está contemplada dentro la estrategia comercial de un producto son las siguientes:

- Reduce tiempo y costos invertidos para el desarrollo de productos nuevos.
- Minimiza el riesgo de fallas en investigación y desarrollo,
- Compensa la falta de personal técnico calificado / experimentado.^[7]

La inversión en investigación y desarrollo es una condición necesaria pero no suficiente para el crecimiento económico. Las ganancias de productividad solo son el resultado de la difusión natural de la innovación en el mercado (transferencia de tecnología). Los departamentos responsables de la transferencia de tecnología exitosa de un producto en la industria farmacéutica son I + D, Producción, Ingeniería, QC y QA.

3.1.4 Entrega de conocimiento entre organizaciones

Los proyectos planeados para transferencia de tecnología dependen del desarrollo y la caracterización de procesos robustos que permitan una operación consistente y predecible. Es necesario que estos procesos posean una validación general que soporten y garanticen el alcance del objetivo. Un proceso robusto puede facilitar la transferencia de tecnología del desarrollo a la fabricación comercial entre las organizaciones involucradas.

De acuerdo con la literatura vigente, se entiende que la transferencia de tecnología es un proceso que tiene diferentes enfoques, que está en desarrollo redefiniendo y consolidando conceptos y que tiene como único objetivo lograr que un producto perdure dentro del mercado con los estándares de calidad exigidos, pero que aún carece de protocolos técnicos y estandarizados que faciliten su ejecución.

El intercambio de tecnología implica un trabajo multidisciplinario puesto que comprende diversas áreas que intervienen el ciclo de vida del producto: desde el desarrollo de procesos hasta el monitoreo continuo de la producción. Con la transferencia efectiva de tecnología se pretende proporcionar eficiencia en los procesos con altos estándares de calidad, además de lograr un proceso estandarizado que facilite la producción rentable. La transferencia de tecnología es integral y crítica para la producción de nuevos medicamentos. Un personal capacitado y bien informado, que trabaje dentro de un sistema de calidad, que gestione la documentación, que trate de manera adecuada los datos generados durante todas las etapas de desarrollo, producción y control de calidad, es la clave para garantizar el éxito de la transferencia.

3.2 Transferencia de tecnología analítica.

La transferencia de procedimientos analíticos es un proceso documentado y estructurado en el cual el laboratorio de origen califica la capacidad de un laboratorio de destino para utilizar un procedimiento de análisis que originó. Así se asegura que la unidad receptora tiene los conocimientos y la capacidad analítica para realizar el procedimiento analítico transferido de manera rutinaria con la calidad y tomando en cuenta las buenas prácticas de laboratorio.

La normativa mexicana (Norma oficial mexicana 059) establece que se debe asegurar que se efectúen: *la validación y transferencia de métodos analíticos no farmacopeicos, los estudios de aplicabilidad de métodos farmacopeicos, la calificación de equipos y calibración de instrumentos analíticos.* [1] La idoneidad de todos los métodos de prueba utilizados debe verificarse en las condiciones reales de uso para reducir la tasa de fallas y que, inclusive, se mejore la calidad de las pruebas en el nuevo lugar.

3.2.1 Tipos de transferencia analítica

La FDA a través del capítulo <1224> vigente en USP “Transferencia de métodos analíticos”^[4], establece que es obligatorio que los laboratorios cumplan con la transferencia de métodos analíticos con cumplimiento de los controles prácticos y estadísticos, previamente establecidos, que registrarán el tratamiento de los datos resultantes.

Existen varios tipos de transferencia analítica que se acoplan a las necesidades del negocio y al producto a transferir:

➤ ***Pruebas comparativas***

Las pruebas comparativas es el tipo de transferencia más realizado entre compañías. Se analizan un número de muestras de un mismo lote en ambos sitios involucrados. En el protocolo se señalan, entre otros lineamientos, los criterios de aceptación que deben cumplirse y la descripción a detalle de las condiciones que deben llevarse a cabo para asegurar el éxito de la transferencia.

➤ ***Covalidación entre dos o más laboratorios***

Para este tipo de transferencia la unidad receptora está capacitada para ejecutar el procedimiento. La unidad de envío puede realizar una covalidación en conjunto a la unidad receptora incluyendo a los mismos como parte del equipo de validación en la transferencia y obteniendo así datos para la evaluación de la reproducibilidad.

➤ ***Revalidación***

La revalidación total o parcial de los métodos se puede aplicar para los propósitos de transferencia. La llevará a cabo la unidad receptora.

➤ ***Excepción en la transferencia.***

La transferencia puede ser omitida solo en las siguientes circunstancias:

- En la unidad receptora existe un producto que es muy similar al producto en cuestión. Esto en forma farmacéutica y concentración. De cumplirse esto, se considerará a la unidad receptora como calificada para llevar a cabo el análisis rutinario.
- Si el método analítico es farmacopéico solo se realizará un reporte de implementación, sin hacer un proceso de transferencia analítica.
- El procedimiento analítico transferido es el mismo o muy similar a un procedimiento ya en uso (misma forma farmacéutica y método de análisis, por ejemplo).
- El personal capacitado, calificado y con experiencia en el producto, puede ser trasladado a la unidad receptora con las justificaciones analíticas necesarias para comprobar equivalencia.

Los protocolos que se proponen en este trabajo están estructurados para estandarizar la transferencia analítica por la vía de pruebas comparativas. Aunque es la vía que tiene más complejidad por poseer más grado de detalle, permite realizar una transferencia robusta.

4 Plan e inicio de la transferencia analítica

Antes de transferir un método analítico, el sitio que envía debe verificar y asegurar que el método esta soportado por documentos técnicos y científicos que cumplan con lo establecido por los requisitos de guías, farmacopeas y regulaciones aplicables a las transferencias técnicas como la validación. Además, la documentación emitida tiene que ser entendible, práctica y cumpliendo las buenas prácticas de documentación. La unidad que recibe debe revisar y analizar la documentación que le es proporcionada. De esto depende el éxito de la transferencia a nivel analítico.

Factores técnicos relacionados a los procedimientos y procesos que también influyen en el resultado como:

- Manejo y almacenamiento de muestras.
- Entrenamiento al personal de laboratorio.
- Equipamiento, mantenimiento y calificación de equipos.
- Evaluación y tratamiento de datos.
- Procedimientos para verificar y confirmar resultados inesperados o desfavorables.
- Manejo y flujo de la documentación.

Por otro lado, hay otras consideraciones importantes, puesto que son la base de trabajo de cada compañía y se relacionan con el involucramiento a una filosofía de trabajo y una a Cultura de calidad del personal:

- Compromiso.
- Flujo de información.
- Comunicación.
- Manejo del personal.

4.1 Recomendaciones Previas

La comunicación entre las partes funge como factor clave que facilitara el proceso de transferencia. Si el intercambio de información se hace de manera fluida y oportuna se podrán finalizar cada una de las actividades en la fecha pactada. Esto involucra la participación de todo el equipo de transferencias dedicado a la revisión y emisión de documentos que en cuanto se tengan dudas u observaciones, se informe y se proceda a resolver el cuestionamiento. Las funciones, responsabilidades y actividades bien definidas de las personas involucradas en los equipos de transferencia ambas unidades ayudarán al alcance de un buen resultado en éste proceso [10].

Tabla 2 – Responsabilidades durante el proceso de transferencia

Responsabilidades de la unidad emisora:	Responsabilidades de la unidad receptora:
<input type="checkbox"/> <i>Proporcionar un plan de capacitación específica para los analistas y el personal de calidad.</i>	<input type="checkbox"/> <i>Revisar la información documental (métodos analíticos, validación, análisis de riesgo) proporcionados por la entidad emisora.</i>
<input type="checkbox"/> <i>Revisión y soporte en el análisis de los resultados.</i>	<input type="checkbox"/> <i>Asegurar que de los equipos utilizados designados para la transferencia, cumplen con los requerimientos (modelo, parámetros, calibración/validación).</i>
<input type="checkbox"/> <i>En el protocolo definir el diseño experimental y criterios de aceptación.</i>	<input type="checkbox"/> <i>El personal debe de estar capacitado y calificado en las técnicas y equipos que se usarán.</i>
<input type="checkbox"/> <i>Proporcionar información documental del producto y métodos a transferir para demostrar robustez (validación, historicos, análisis de riesgo, etc).</i>	<input type="checkbox"/> <i>Programar y cumplir, en conjunto con la unidad emisora, las fechas compromiso de las actividades.</i>
<input type="checkbox"/> <i>Definir estrategia de transferencia mediante un protocolo de transferencia.</i>	<input type="checkbox"/> <i>Realizar (si aplica) la validación o revalidación de los métodos para su implementación.</i>
<input type="checkbox"/> <i>Proporcionar información actual de los equipos que se usarán (modelo, parámetros del sistema, calibración/validación).</i>	<input type="checkbox"/> <i>Proporcionar un sistema de documentación capaz de registrar la recepción de muestras y la ejecución de las pruebas, usando métodos de pruebas aprobados.</i>
	<input type="checkbox"/> <i>Ejecutar los protocolos de transferencia según lo establecido.</i>

4.1.1 Calificación del personal interno

La FDA en el CFR 21 subparte 211.25, indica que la calificación del personal corresponde a una sumatoria de habilidades, conocimiento, experiencia, capacitaciones y evaluaciones que pueda tener el personal para desempeñarse de la mejor manera en su lugar de trabajo:

“Toda persona que participe en la fabricación, procesamiento, empaquetado o tenencia de un producto farmacéutico deberá tener educación, capacitación y experiencia, o cualquier combinación de los mismos, para permitir que esa persona realice las funciones asignadas.”

[11]

La capacitación tiene que estar de acuerdo a las actividades específicas y al alcance del puesto, siempre incluyendo Buenas Prácticas de Fabricación y regulaciones nacionales o internacionales que le apliquen.

“La capacitación en buenas prácticas de fabricación anuales debe ser realizada por personas calificadas de manera continua y con suficiente frecuencia para asegurar que los empleados estén familiarizados con los requisitos del CGMP que les son aplicables.”

Las personas responsables de supervisar procesos de manufactura y la evaluación de la calidad, deberán demostrar una formación, una capacitación y la experiencia acorde a las funciones asignadas. Para poder contar con la evidencia de Calificación se desarrolló un protocolo (PNO-TRANS-001-Anexo 5), en donde se describen los requisitos y parámetros necesarios para calificar al personal según el perfil de cargo o puesto en donde se desempeña.

La calificación del personal que realizará las transferencias analíticas es la manera de blindar y asegurar el cumplimiento GMP del proceso. Para esta calificación, se deben combinar los siguientes 3 elementos [12]:

- Capacitación del personal
- Formación académica.
- Experiencia y habilidades.

Capacitación del personal. Toma en cuenta a su vez tres tipos típicamente manejados a nivel industrial:

- **Capacitación de inducción:** En este se rubro abarca el alcance previsto que se tiene con el proyecto, las estrategias y objetivos, respetando en todo momento la filosofía y valores de la empresa. Se retoman las capacitaciones de seguridad e higiene en el área de trabajo.
- **Capacitación en el trabajo:** Incluye conocimiento de equipos, instrumentos, controles, uso de uniformes, equipos de seguridad, lectura de manuales y procedimientos relacionados con los procesos de fabricación o analíticos.
- **Capacitación continua:** Se imparte como parte de adquisición de nuevos equipos, tecnología, automatización, consultorías y actualizaciones, entre otros. Generalmente mediante cursos externos o como parte de los programas de capacitación internos anuales de cada organización.

La capacitación interna en cualquiera de sus de sus niveles tiene que ser impartido por personal calificado o certificado para ésta función hecha

por un externo. La capacitación implica fomentar la participación del personal, a través de ejercicios, preguntas abiertas, exámenes, entre otros. De manera que se tenga evidencia documentada de la comprensión de la capacitación. Si se cuenta con ello se podrá avanzar más fácilmente al siguiente nivel: Calificación del personal.

Formación académica. Considerando el perfil deseado que tendrá que coincidir con lo establecido en los perfiles y descripciones de puesto correspondientes.

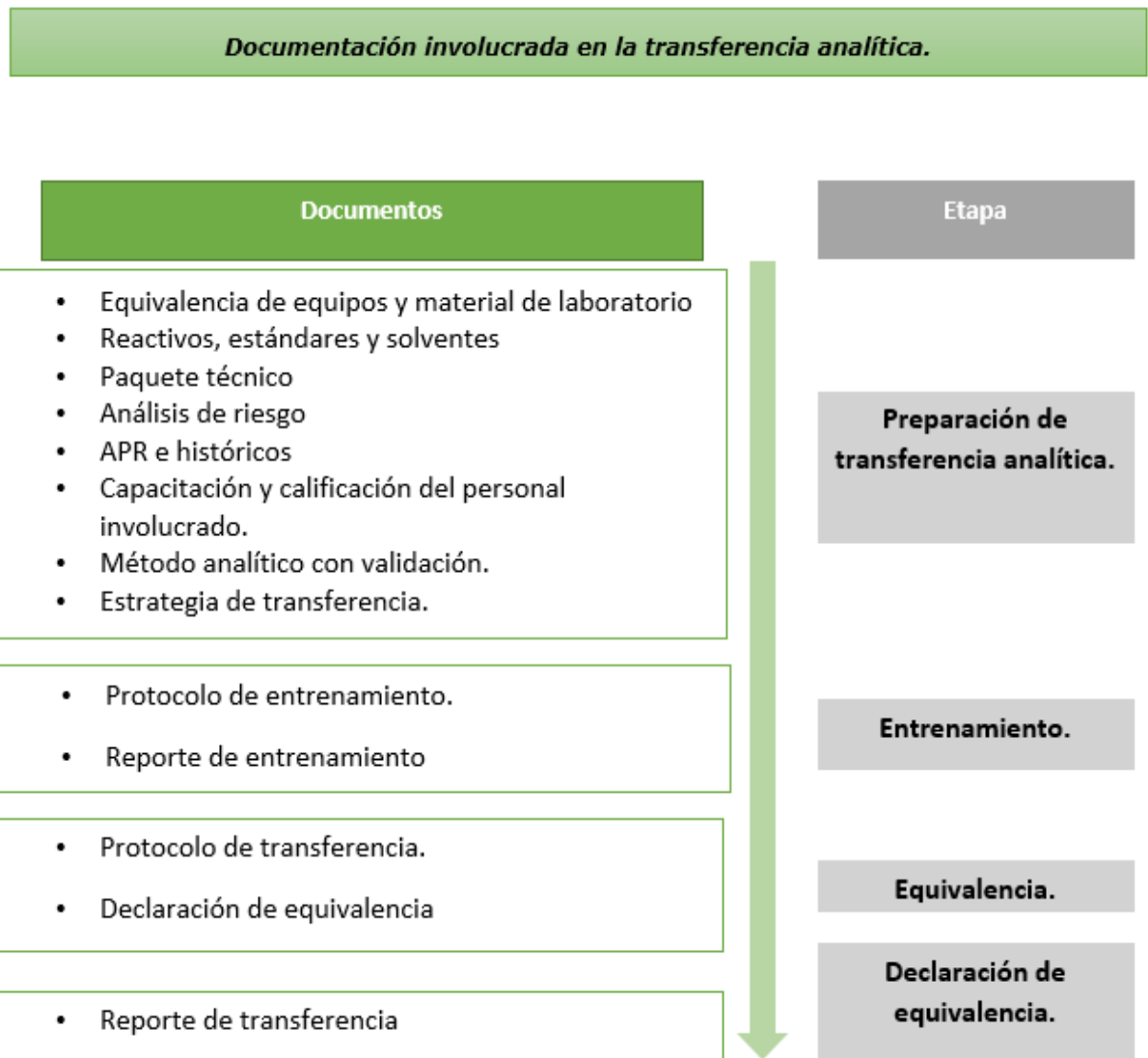
- **Perfiles de puesto.** El perfil de puesto es un documento en el cuál se describen los requisitos mínimos a cumplir por una persona para su contratación o desempeño de una actividad en la empresa.
- **Descripciones de puesto.** La descripción de puesto es un documento en el cual se describen responsabilidades generales que tendrá una persona dependiendo de su perfil y posición contratada.

Experiencia y habilidades. Dentro de su puesto de trabajo y bajo el sistema de la empresa donde labora actualmente.

Aquellas personas que, de forma adicional, sean auditores y/o instructores, deberán contar con un histórico de capacitaciones y evidencias que demuestre su calificación considerando los aspectos anteriores y diferenciados de su calificación en su puesto.

4.2 Plan de transferencia analítica

Para garantizar una transferencia exitosa, las pruebas analíticas deben estar bien soportadas por la documentación técnica. La robustez y la claridad de ésta documentación se reflejará en los resultados y en el cumplimiento de los tiempos estipulados.



El flujo o plan de transferencia debe ser propuesto por la unidad de envío en base a su procedimiento de trabajo interno, donde detalle claramente a la unidad receptora las fases y tiempo de ejecución. La documentación necesaria para cubrir con la transferencia consta principalmente de:

- Un paquete de documentación relacionado con el soporte técnico, histórico analítico y análisis de riesgo.
- Un protocolo y reporte de entrenamiento cuyo objetivo es evidenciar que la unidad receptora es capaz de realizar un análisis del método transferido por su propia cuenta en sus instalaciones.
- Protocolo de transferencia que contenga datos analíticos como material, métodos, diseño experimental criterios de aceptación, etc. Además del alcance y responsabilidades de las partes involucradas entre otros puntos.
- Un formato de reporte de transferencia donde se describe el proceso de transferencia, análisis de resultados, acontecimientos, desviaciones y se concluya con la declaración de equivalencia.

5 Protocolos de capacitación

Actualmente en el proceso de transferencia de métodos analíticos no existe una guía técnica estandarizada para llevarlo a cabo. Como ya se ha mencionado, las guías ISPE, OMS e inclusive USP incluyen puntos generales importantes al respecto, pero no llegan a un nivel específico técnico.

Los formatos de protocolos y reportes propuestos en este trabajo pretenden ser una guía técnica de capacitación y que incluye lo mínimo indispensable para poder realizar la transferencia de métodos analíticos. La base principal de estos formatos son las normas internacionales de buenas prácticas de laboratorio, guías sobre transferencias analíticas y artículos bibliográficos, así como mi experiencia en el proceso de transferencia analítica.

5.1 Documentos técnicos iniciales

De manera previa a la ejecución se deben evaluar la capacidad y equivalencia de materiales y equipos, así como el riesgo y pasos críticos en la ejecución de los métodos analíticos de la transferencia en la unidad receptora. Los formatos propuestos para recabar información previa a la transferencia son:

- ***Equivalencia de equipos y material de laboratorio***
- ***Reactivos, estándares y solventes***
- ***Paquete técnico***
- ***Análisis de riesgo***
- ***Capacitación y calificación del personal involucrado.***
- ***Estrategia de transferencia.***

Aunque no se contempla algún formato para los siguientes puntos, es importante saber que pueden llegar a tener gran importancia dentro del proceso, sobretodo en la parte de resultados esperados en alguna técnica:

- RAP e históricos estadísticos
- Método analítico con validación.

5.1.1 Equivalencia de equipos y material de laboratorio

La equivalencia de equipos, material de laboratorio e instrumentos que serán utilizados en la ejecución de la transferencia, serán evaluados por ambos sitios. El propósito de este análisis es determinar la viabilidad de los métodos y reducir la variabilidad e incertidumbre asociada a los equipos o instrumentos.

La elección correcta de los equipos es fundamental para el éxito de la transferencia por lo que se debe conocer principalmente el fundamento de uso, partes que lo componen, modelos y limitantes que puedan interferir en el resultado. Todo este proceso deberá estar acorde con las exigencias que la validación arroje.

Tabla 1
Equivalencia de equipos y material de laboratorio.

Prueba	Equipo / Instrumento utilizado	Código del instrumento / equipo	Fabricante	Modelo	SKU	Fecha de Próxima calibración	Requerimientos técnicos/analíticos necesarios
<i>[Nombre de la prueba]</i>							

Se propone una tabla ejemplo para tener los datos rastreables y actuales de los equipos e instrumentos que contenga datos prioritarios como marca, código, modelo, frecuencia y estatus actual de calibración.

La equivalencia se determina si la unidad que recibe cumple con los requerimientos técnicos/analíticos que se requieren para llevar a cabo la prueba.

5.1.2 Reactivos, estándares y solventes

Los insumos que son utilizados para los análisis rutinarios podrán ser proporcionados por la unidad de envío, o la unidad que recibe podrá adquirirlos por sus propios medios, pero deberán ser evaluados por la unidad de envío de acuerdo a la validación de cada método. En la evaluación se considerará el tipo de material, composición, grado de pureza, marca etc. Si existiera criticidad en alguno de estos requerimientos, se podrá señalar la observación en la columna correspondiente.

Tabla 2
Reactivos, estándares y solventes

Material	Lote	Origen	Caducidad	Marca	Cantidad	Condiciones de Almacenamiento	SKU	Requerimientos específicos

Para las sustancias de referencia puede adaptarse esta propuesta, con la finalidad de incluir datos como peso de muestra enviada y grado de pureza.

5.1.3 Paquete técnico

En este paquete técnico se señalan los documentos relacionados a las metodologías analíticas como desarrollos y validaciones, así como, información adicional sobre el desempeño y comportamiento rutinario de dichos métodos (por ejemplo, resultados de adecuabilidad del sistema, gráficas de control, resultados fuera de especificación y/o estudios de estabilidad).

Tabla 3
Paquete técnico

Título de artículo	Artículo / Doc ID	Artículo / Título del documento	Paquete completo de datos [Si/No]	Comentarios / Observaciones (Si aplica o no)
Reportes de validación y relacionados.				
Procedimientos analíticos, cromatogramas y/o espectros típicos no incluidos en la prescripción de análisis.				
Monografías farmacopeicas.				
Información relacionada con los parámetros de análisis específicos del país e internos adicionales, incluyendo su estatus regulatorio.				
Información de toma de muestra				
Pasos críticos del método, así como las tendencias de datos en donde se hayan identificado.				
Resumen de desviaciones, y resultados de fuera de especificación				
Información del equipo analítico, incluyendo los datos de manejo de equipo, versiones usadas de software y reportes de calificación.				
Detalles de los estándares analíticos de referencia / reactivos / columnas y medios. Cuando sean críticos al procedimiento analítico, detalles de desempeño de los proveedores, consideraciones de estabilidad				
Información sobre estabilidad y caducidad (almacenamiento, transporte, condiciones especiales del cuarto), estabilidad a granel / estresada				
Resumen de los controles de cambio / revisiones que se han aplicado al procedimiento analítico en el caso de transferencia				

5.1.4 Análisis de riesgo

La información que se requiere para realizar el análisis le aportará robustez al proceso de transferencia y facilitará la capacitación en el método analítico. La evaluación del riesgo está diseñada para documentar los riesgos técnicos y operacionales identificados, y que estén asociados con la transferencia de métodos en el ambiente del sitio que recibe. Como resultado, la Evaluación de Riesgo proporciona la base para el alcance del entrenamiento y los requisitos (diseño experimental, selección de la muestra, y criterios de aceptación) del protocolo de transferencia.

Para obtener resultados eficaces en la ejecución de la transferencia es necesario incluir la siguiente información acerca de los procedimientos analíticos:

- Historia documentada de la experiencia procedimiento analítico: informes del desarrollo, implementación y/o validación.
- Histórico de tendencias: resultados OOT y OOS.

Tabla 4
Análisis de riesgo

Método Analítico:				
Número de método:				
Parámetro	Autor SE/ SR (sitio de envío / sitio que recibe)	Riesgo identificado	Nivel de riesgo L=Bajo; M=Medio; H = Alto	Correcciones/remediaciones potenciales
Equipos				
Deficiencias en listado de equipos				
Criticidad de instrumentos				

Tabla 4
Análisis de riesgo (Cont.)

Parámetro	Autor SE/ SR <small>(sitio de envío / sitio que recibe)</small>	Riesgo identificado	Nivel de riesgo L=Bajo; M=Medio; H = Alto	Correcciones/remediaciones potenciales
Desempeño del método				
Desempeño del método de rutina				
Complejidad del método				
Validación del método				
Adecuabilidad del sistema				
Robustez del método				
Estabilidad de las soluciones				
Materiales / Reactivos				
Estabilidad de la muestra de transferencia				
Criticidad de insumos				
Personal				
Experiencia técnica				
Ambiente / Seguridad				
Muestra				

5.1.5 Reporte anual de producto *RAP*.

La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, establece que sobre la revisión anual de producto: "Debe existir una revisión sistemática anual de la calidad de cada producto... Los objetivos de la RAP son los de la verificación del desempeño del producto, la consistencia del proceso de fabricación y la determinación de la necesidad de revalidación de los procesos de fabricación".

La utilidad en una transferencia analítica del RAP es revisar la tendencia de los resultados analíticos, los históricos y comportamiento de los lotes producidos, desviaciones relacionadas al proceso de análisis y fuera de especificaciones.

5.1.6 Capacitación y calificación del personal involucrado.

El conocimiento acumulado del personal debe ser evaluado y evidenciado. Se propone establecer un protocolo de calificación de personal, con el que asegure que el personal, de ambos sitios, está correctamente capacitado y tenga la capacidad de llevar a cabo técnicas analíticas instrumentales.

Formato de protocolo de calificación

Punto de evaluación	Requerimiento	Resultado	
a. Curso de BPFs	Actualización en BPF's	<Indicar la fecha en la que se cursó y anexar evidencia>	<input type="checkbox"/> Cumple <input type="checkbox"/> No Cumple
b. Currícula de capacitación (Procedimientos asignados)	Completa al 100% al día de la evaluación	<Indicar si se ha completado y anexar evidencia>	<input type="checkbox"/> Cumple <input type="checkbox"/> No Cumple
c. Evaluación teórico-práctica / Práctica	Acreditar con mínimo 9.0 en escala de 10.0.	<Indicar la calificación obtenida y anexar evidencia>	<input type="checkbox"/> Cumple <input type="checkbox"/> No Cumple
d. <Indicar si hay algún otro REQUISITO OBLIGATORIO a evaluar, en caso contrario, eliminar esta fila. Por ejemplo: cédula profesional, idioma adicional, entrenamientos especiales, certificaciones, proyectos, entrenamiento en el trabajo >	<Indicar el criterio para considerar que se cumple>	<Indicar el resultado y que se anexe evidencia>	<input type="checkbox"/> Cumple <input type="checkbox"/> No Cumple
		Conclusión	<input type="checkbox"/> Calificado <input type="checkbox"/> No Calificado

De acuerdo en lo revisado en la sección de 4.1.1 Calificación del personal interno, en éste protocolo se establece lo mínimo requerido para que se considere a un colaborador calificado para el puesto y actividades que realiza.

5.2 Familiarización y entrenamiento

Previo a la etapa de ejecución de la equivalencia analítica se llevará a cabo una etapa de familiarización que incluye el estudio en conjunto del método analítico entre ambos sitios para la resolución de dudas técnicas por parte del sitio que recibe y que el experto puede resolver.

La familiarización incluye un análisis rutinario con un número menor de muestras hecho en el sitio que recibe y con el analista elegido y bajo la supervisión del analista experto de la unidad de envío.

Para demostrar que el analista del sitio que recibe está capacitado y es capaz de realizar el análisis por sí mismo y en sus instalaciones, el sitio de envío emitirá un protocolo de entrenamiento donde se describirá a detalle, entre otros puntos, la estrategia de capacitación, las pruebas que apliquen y los criterios aceptación.

Una vez realizado el análisis de entrenamiento la unidad receptora evaluará los cálculos y resultados que el analista en entrenamiento obtuvo y los plasmará en un reporte de capacitación que ambos sitios deben revisar y firmar. La firma en estos documentos por ambos sitios avala que el analista está capacitado para realizar el análisis y se puede proceder a la siguiente etapa.

5.2.1 Protocolo de entrenamiento

El protocolo de entrenamiento tiene como fin establecer un plan de trabajo y entrenamiento por parte del analista experto del sitio de envío para el analista del sitio que recibe. Dicho entrenamiento será con base en la evaluación de riesgo y antecedentes del producto, es decir, a los documentos técnicos y resultados históricos que se tienen sobre los métodos a transferir. Esta etapa es para que el analista del sitio que recibe adquiera la experiencia y el conocimiento de la ejecución de las metodologías analíticas, así como la resolución de problemas o dudas que se tengan a nivel analítico o documental sobre las metodologías y puedan resolverse previo a la etapa de equivalencia.

Formato de protocolo de entrenamiento

1 Introducción / Objetivo

Este entrenamiento deberá demostrar que los resultados obtenidos por el sitio que recibe son confiables. Si se cumplen los criterios de aceptación, el sitio que recibe se considerará capacitado para realizar el método analítico Producto, forma farmacéutica, potencia / Producto Químico.

2 Documentos Relacionados

- Paquete Técnico*
- Listado de equipos*
- Evaluación del Riesgo*

Formato de protocolo de entrenamiento (Cont.)

3 Responsabilidades

3.1 Actividades de Transferencia

El cuadro de funciones y responsabilidades sirve para definir las actividades le corresponden a cada sitio. Se puede adaptar a la necesidad de la transferencia.

R: Responsable de ejecutar la actividad **A:** Aprobador del documento

C: Consultado

I: Informado

ROLES Y RESPONSABILIDADES				
Función	Responsabilidades			
	Como sitio de envío		Como sitio que recibe	
	Control de calidad	Calidad en planta	Control de calidad	Calidad en planta
Paquete técnico				
Emitir y entregar del paquete técnico	R/A	-	I/C	-
Revisar y dar feedback de la finalización respecto a los métodos listados en la prescripciones	I	-	R	-
Checklist de equipos				
Preparar el checklist de equipos	R/A	-	C/A	-
Evaluar el checklist de equipos y determinar si hay nueva tecnología y se requiere formación o implicación de algún Laboratorio externo contratado	C	-	R	-

Protocolo de entrenamiento (Cont.)

ROLES Y RESPONSABILIDADES				
Función	Responsabilidades			
	Como sitio de envío		Como sitio que recibe	
	Control de calidad	Calidad en planta	Control de calidad	Calidad en planta

Preparación de la transferencia				
Efectuar el análisis de riesgos	R/A	I	R/A	I
Finalizar el plan de formación	R	-	C	-
Ejecutar y documentar la formación del personal en el certificado de entrenamiento	R/A	-	C/A	-
Preparar el Protocolo de transferencia	R	-	C	-
Finalizar el Protocolo de transferencia	R/A	A	C/A	A
Ejecución de la transferencia				
Ejecutar el estudio analítico tal y como se declara en el Protocolo de transferencia	R	-	R	-
Informe/Cierre de la transferencia				
Preparar el Informe de transferencia	C	-	R	-
Finalizar y aprobar el Informe de transferencia	R/A	A	R/A	A

Protocolo de entrenamiento (Cont.)

3.2 Desviaciones / Cambios

Las desviaciones del protocolo que ocurran durante el entrenamiento serán evaluadas y el impacto general a la transferencia será justificada en el reporte de entrenamiento y en el protocolo de transferencia.

4 Programa de actividades

Indicar las fechas de actividades

Mes	Enero				Febrero				Marzo			
Semana / Actividad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

5 Alcance del entrenamiento

5.1 Prescripción de análisis / Métodos

Se describen métodos contemplados para el entrenamiento con las referencias de prescripción de análisis correspondiente, así como su validación.

5.2 Estrategia de entrenamiento

Se propone una estrategia de entrenamiento de acuerdo al tipo y dificultad de ejecución de la técnica.

Tabla ejemplo

Parámetro de prueba	Número de Procedimiento Analítico	Estrategia
[Contenido]	[AM-124]	Entrenamiento know-how
[Descomposición]	[AM-125]	Entrenamiento know-how
[Disolución]	[AM-132]	Entrenamiento know-how

Protocolo de entrenamiento (Cont.)

6 Materiales / Equipo

6.1 General

Condiciones generales sobre el método de análisis.

6.2 Lotes

En esta sección se documenta la información básica de los lotes y del producto, por ejemplo:

- *[Concentración]*
- *[Lote]*
- *[Fecha de Manufactura DDMMAAAA] y [Caducidad]*

También se incluirá información sobre el transporte y almacenaje de las mismas, así como la justificación de la selección de esas muestras para la transferencia.

6.3 Muestras artificiales

Opcional, en caso de usar muestras artificiales.

6.4 Material de Referencia / sustancias de referencia

Se enlista la información de los estándares de referencia y los materiales de descritos en la prescripción de análisis que serán usados por ambos laboratorios.

6.5 Materiales Auxiliares

Incluye información analítica y de condiciones físicas y químicas de transporte, uso y resguardo de los reactivos químicos, solventes, columnas, etc. Serán proporcionados por cada laboratorio de acuerdo con la prescripción de análisis vigente del sitio de envío.

Protocolo de entrenamiento (Cont.)

6.6 Equipo

El equipo requerido para este entrenamiento se indica en la Listado de equipos. Los equipos deben contar con la calificación correspondiente.

7 Diseño Experimental y Criterios de Aceptación

El diseño experimental para el entrenamiento/capacitación de los métodos analíticos está relacionado con el tipo de estrategia de transferencia definida para cada método. A su vez, la estrategia de transferencia está ligada con la validación del método analítico. Esto es establecer por prueba lo siguiente:

- Cantidad de ensayos por prueba.*
- Concentraciones de muestras cargadas de degradaciones.*
- Parámetros estadísticos para evaluar cumplimiento de equivalencia*
- Tiempo de ejecución por prueba.*
- Fijar parámetros no incluidos o críticos no contemplados en la metodología en las distintas técnicas (Cromatografía, disolución etc.).*

Tabla de resultados para cada prueba analítica.

Parámetro de prueba:		Número de Procedimiento Analítico:
Lote No.:		
Sitio de envío:	Sitio que recibe	Criterios de aceptación
<i>Analista A</i>	<i>Analista C</i>	<i>Criterios de aceptación</i>
<i>Muestra 1</i>	<i>Muestra 1</i>	
<i>Muestra 2</i>	<i>Muestra 2</i>	
<i>Muestra cargada</i>	<i>Muestra cargada</i>	

El número de decimales reportados debe ser al menos igual a las especificaciones mencionadas en las especificaciones analíticas. Para fines estadísticos, podrían ser necesarios decimales adicionales.

Protocolo de entrenamiento (Cont.)

7.1 Secuencia de acondicionamiento del equipo

Si aplica, se describe la secuencia de lectura de muestras, estándares, adecuabilidad (system suitability), etc.

8 Reporte de Transferencia y resultados

Todos los datos crudos, cálculos y resultados serán revisados por el sitio donde hayan sido generados.

El reporte final será elaborado por el sitio que envía, resumiendo los resultados de la prueba del sitio de envío y por el sitio que recibe, evaluando las desviaciones (en caso de que hayan existido). La conclusión general se documentará en el reporte de entrenamiento.

9 Anexos

Informe, certificado y datos crudos de resultados del sitio que recibe.

5.2.2 Reporte de entrenamiento

La capacitación terminará satisfactoriamente si los resultados obtenidos cumplen los criterios de aceptación de las pruebas evaluadas, así como la estadística relacionada. Con esto se demostrará que el personal es capaz de realizar el análisis en su sitio y por sí mismo.

En el reporte de entrenamiento se describe, entre otras cosas, los métodos analíticos evaluados, información analítica de reactivos y estándares utilizados en el entrenamiento, información técnica de equipos además de los resultados por prueba.

Existe una sección donde se realizan las desviaciones o cambios no contemplados en un inicio de la transferencia.

Reporte de entrenamiento

1 Introducción / Objetivo

Propósito del entrenamiento de acuerdo a los métodos transferidos

2 Documentos relacionados

Por ejemplo:

- Paquete Técnico*
- Listado de equipos*
- Evaluación del Riesgo*
- Protocolo de entrenamiento*

Reporte de entrenamiento (Cont.)

3 Prescripción de análisis / métodos

Se colocan las pruebas, método y prescripción de análisis correspondiente que fueron descritos en el protocolo de transferencia.

Prueba	Número de Procedimiento Analítico	Prescripción de análisis

4 Lotes y equipos utilizados

Información básica de los lotes y del producto, por ejemplo:

-[Concentración]

-[Lote]

- [Fecha de Manufactura DDMMAAAA] y [Caducidad]

También se enlistan los equipos utilizados para el entrenamiento:

Prueba	Equipo / Instrumento utilizado	Código del instrumento / equipo	Fabricante	Modelo	Fecha de Próxima calibración
[Nombre de la prueba]					

5 Resultados y evaluación

En esta sección se describe a manera de resumen las pruebas que fueron parte de la familiarización, el nombre y concentración del producto, así como los analistas involucrados.

Reporte de entrenamiento (Cont.)

Resumen de resultados

Parámetro de prueba:		Número de Procedimiento Analítico:
Lote No.:		
Sitio de envío:	Sitio que recibe	Criterios de aceptación
<i>Analista A</i>	<i>Analista C</i>	<i>Criterios de aceptación</i>
<i>Muestra 1</i>	<i>Muestra 1</i>	
<i>Muestra 2</i>	<i>Muestra 2</i>	
<i>Muestra cargada</i>	<i>Muestra cargada</i>	

Los resultados obtenidos deben cumplir con los criterios de aceptación.

6 Desviaciones y Cambios

Cualquier variación al protocolo debe reportarse y justificarse en esta sección.

7 Periodo de tiempo (Tabla de tiempos)

Verificación del cumplimiento de tiempos, de acuerdo a lo establecido.

Justificación de los incumplimientos.

Mes	Enero				Febrero				Marzo			
Semana / Actividad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

8 Conclusiones

Se concluye si el sitio que recibe está entrenado para realizar los métodos analíticos en sus instalaciones.

9 Anexos

Para referencia de los documentos que apliquen.

5.3 Transferencia / ejecución de equivalencia

5.3.1 Protocolo de transferencia de métodos analíticos

La transferencia del método analítico generalmente se gestiona bajo un protocolo de transferencia que detalla los parámetros que se evaluarán además de los criterios de aceptación predeterminados que se aplicarán al laboratorio de envío y al laboratorio que recibe, que ejecutan el protocolo de transferencia aprobado previamente.

Protocolo de Transferencia

1 Introducción / Objetivo

El objetivo de este Protocolo de Transferencia es indicar la estrategia de ejecución de la transferencia analítica en base a la evaluación de riesgo.

La transferencia se realizará entre:

- *<Nombre del sitio > (sitio de envío)*
- y*
- *<Nombre del sitio > (sitio que recibe)*

Esta transferencia analítica deberá demostrar que los resultados obtenidos por el sitio que recibe son confiables y comparables con los resultados obtenidos por el sitio que envía. Si se cumplen los criterios de aceptación, los métodos se considerarán transferidos satisfactoriamente y que el sitio que recibe está calificado para ejecutar la prueba de liberación analítica del Producto, forma farmacéutica, potencia / Producto Químico.

Protocolo de Transferencia (Cont.)

2 Documentos Relacionados

- Procedimiento (s) local(es)
- Paquete Técnico (y su codificación)
- Listado de equipos (y su codificación)
- Evaluación del Riesgo (y su codificación)
- Protocolo de entrenamiento (y su codificación) si aplica
- Reporte de entrenamiento (y su codificación) si aplica
- Otro documento que sea necesario (por ejemplo, Implementación de métodos analíticos)

3 Responsabilidades

3.1 Actividades de Transferencia

Los roles y responsabilidades pueden ser enlistadas o pueden ser detallados en un anexo.

Se pueden considerar otras responsabilidades como parte de la transferencia.

El sitio de envío es responsable de

- *Asegurar la transferencia del conocimiento al sitio que recibe*
- *La preparación del protocolo de transferencia*
- *Proporcionar muestras y materiales de referencia*
- *Análisis estadístico (si aplica)*

El sitio que recibe es responsable de

- *Elaborar el reporte de transferencia; el sitio de envío puede ser responsable de elaborar el reporte si así queda establecido en el rol de responsabilidades del proyecto.*
- *Implementar la prescripción de análisis transferida*

Protocolo de Transferencia (Cont.)

3.2 Desviaciones / CAMBIOS

Las desviaciones del protocolo de transferencia que ocurran durante la ejecución serán evaluadas y el impacto general a la transferencia será justificada en el reporte de transferencia.

Las desviaciones asociadas con los sistemas de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) usados en la rutina deben documentarse en el sistema de gestión de desviaciones respectivo del sitio.

4 Periodos de tiempo

Indicar las fechas de actividades durante la transferencia.

<i>Mes</i>	<i>Enero</i>				<i>Febrero</i>				<i>Marzo</i>			
<i>Semana / Actividad</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>	<i>11</i>	<i>12</i>

5 Alcance de la Transferencia

5.1 prescripción de análisis / Métodos

Los métodos analíticos a ser transferidos se describen en la prescripción de análisis vigente:

- *No. de prescripción de análisis*

Los métodos incluidos en la prescripción de análisis arriba mencionada se encuentran validados.

Normalmente, esto es cubierto en la validación del método y esto deberá ser verificado.

Protocolo de Transferencia (Cont.)

5.2 Estrategia de Transferencia

De los métodos analíticos a transferir se indica la estrategia de transferencia elegida.

Se completa tabla. En la columna de "Estrategia de Transferencia" se coloca el resultado de la evaluación de riesgo hecha con la **Tabla 4 - Análisis de riesgo**, donde se identifican y evalúan previamente a la ejecución del método los riesgos en el equipo, material, personal y seguridad, por lo que se establece una estrategia para mitigar el riesgo.

Prueba	Número de Procedimiento Analítico	Riesgo (s) detectado (s)	Estrategia de Transferencia

6 Materiales / Equipo

6.1 General

Todas las muestras y soluciones preparadas durante la ejecución de la transferencia serán almacenadas apropiadamente.

Proporcionar el detalle sobre cómo las muestras serán almacenadas, por ejemplo, de acuerdo a la prescripción de análisis.

6.2 Lotes

Para el estudio de transferencia, los siguiente (s) lote(s) serán usados por ambos sitios:

[Concentración][Lote] [Fecha de Manufactura (DDMMAAAA)][caducidad]

Se debe proporcionar la justificación para las muestras seleccionadas, por ejemplo, muestras representativas de producción comercial, etc.

Protocolo de Transferencia (Cont.)

El transporte de producto o materiales para la transferencia al sitio que recibe se realizará antes de iniciar el proceso, esto en contenedores apropiados, herméticamente cerrados y con las condiciones ambientales requeridas. Las muestras deberán transportarse y almacenarse *de acuerdo a la especificación (ingrese las condiciones de almacenamiento apropiadas)*.

6.3 Muestras artificiales

(Opcional, en caso de usar muestras artificiales)

Para la transferencia se usarán muestras artificiales.

Las muestras se prepararán de la siguiente manera:

Descripción de la preparación (por ejemplo, muestras adicionadas o estresadas) y las condiciones de almacenamiento.

6.4 Material de Referencia / sustancias de referencia

Los estándares de referencia y los materiales de referencia descritos en la prescripción de análisis serán usados por ambos laboratorios.

Los siguientes estándares de referencia serán usados para la ejecución de la transferencia: *El sitio de envío podrá ser el responsable de proveer estos materiales si así queda establecido antes del inicio de la transferencia o podrá proveer la referencia de dichos estándares.*

En esta sección se podrá ingresar la información de todos los materiales y estándares de referencia que serán utilizados. Tabla - 2 Reactivos, estándares y solventes.

Protocolo de Transferencia (Cont.)

6.5 Materiales Auxiliares

Los reactivos químicos, solventes, columnas, etc. Serán proporcionados por cada laboratorio de acuerdo con la prescripción de análisis vigente del sitio de envío. *El sitio de envío puede ser el responsable de proveer estos materiales si así queda establecido antes del inicio de la transferencia.*

6.6 Equipo

El equipo requerido para esta transferencia analítica se indica en la Lista equipos. Los equipos deben contar con su calificación correspondiente.

7 Entrenamiento know-how / Familiarización

El alcance del entrenamiento fue establecido con base en la Evaluación de Riesgo puesto que se hace énfasis en los pasos críticos previos o durante la ejecución las metodologías analíticas. Esto debe estar documentado desde el reporte de entrenamiento (*anotar código del reporte de entrenamiento*).

8 Diseño Experimental y Criterios de Aceptación

El diseño experimental de los métodos analíticos a ser transferidos está relacionado con la estrategia de transferencia definida para cada uno de ellos (indicado en la tabla de la sección 5.2 Estrategia de Transferencia). El diseño experimental del método específico y los criterios de aceptación correspondientes se indican a continuación. Además, deberán cumplirse los criterios de aceptación establecidos para la adecuación del sistema descrito en el método analítico para poder realizar el cálculo de los resultados.

Protocolo de Transferencia (Cont.)

La siguiente tabla es para recopilar los resultados y aplica para cada método analítico o determinación. La tabla puede modificarse para acomodar el diseño experimental apropiado.

<i>Parámetro de prueba:</i>				<i>Número de Procedimiento Analítico:</i>
<i>Lote No.:</i>				
<i>Sitio de envío:</i>		<i>Sitio que recibe</i>		<i>Criterios de aceptación</i>
<i>Analista A;</i>	<i>Analista B;</i>	<i>Analista C;</i>	<i>Analista D;</i>	
<i>det. 1</i>	<i>det. 1</i>	<i>det. 1</i>	<i>det. 1</i>	<i>Complete los criterios de aceptación*</i>
<i>det. 2</i>	<i>det. 2</i>	<i>det. 2</i>	<i>det. 2</i>	
<i>det. 3</i>	<i>det. 3</i>	<i>det. 3</i>	<i>det. 3</i>	
<i>det. 4</i>	<i>det. 4</i>	<i>det. 4</i>	<i>det. 4</i>	
<i>det. 5</i>	<i>det. 5</i>	<i>det. 5</i>	<i>det. 5</i>	
<i>det. 6</i>	<i>det. 6</i>	<i>det. 6</i>	<i>det. 6</i>	

Todos los resultados se reportarán con x decimales y el promedio reportado con x decimales.

El número de decimales reportados debe ser al menos igual a las especificaciones mencionadas en las especificaciones analíticas.

Para fines estadísticos, se describirá el número de cifras decimales requeridas para la evaluación.

**Se puede definir y documentar un análisis estadístico para la equivalencia de prueba de cada determinación.*

Protocolo de Transferencia (Cont.)

9 Reporte de Transferencia y Resultados

El reporte de transferencia <Referencia de reporte>.

Se pueden resumir los resultados obtenidos en tabla o el desarrollo de un texto que incluya un análisis de los mismos.

10 Archivado

El protocolo de transferencia y el reporte de transferencia, incluyendo los anexos respectivos, se archivarán en una carpeta y de ser necesario podrán ser guardados en archivos PDF.

11 Historia del Documento

Se documentan las acciones y cambios en los documentos que respalden las exigencias de la rastreabilidad y la integridad de datos.

<i>Versión</i>	<i>Fecha</i>	<i>Autor</i>	<i>Cambios</i>

12 Glosario

Si es necesario, use el glosario para definir cualquier abreviación en el protocolo de transferencia.

<i>Término</i>	<i>Explicación</i>

5.3.2 Reporte de transferencia / Declaración de equivalencia

En el reporte de transferencia de métodos debe haber un análisis estadístico de las pruebas analíticas. Los datos crudos y sus resultados serán registrados y verificados por el sitio donde hayan sido generados. Todos los resultados analíticos se ingresarán en las hojas de datos anexas y serán verificadas por el personal del laboratorio de acuerdo a los procedimientos de trabajo internos de cada laboratorio.

El reporte final será elaborado por el sitio que recibe, resumiendo los resultados del experimento del sitio de envío, evaluando las desviaciones (en caso de que hayan existido), y la equivalencia de los resultados analíticos. La conclusión general de la transferencia se documentará en el reporte de transferencia. Las hojas de datos crudos se anexarán al Reporte de Transferencia.

Reporte de Transferencia

1 Introducción / Objetivo

Se describe el objetivo y alcance de la transferencia de acuerdo al producto y sus metodologías.

La transferencia se realizó entre:

- <Nombre del sitio > (sitio de envío)
- y
- <Nombre del sitio > (sitio que recibe)

Reporte de Transferencia (Cont.)

2 Documentos relacionados

Por ejemplo:

- *Listado de equipos (con su codificación)*
- *Evaluación de riesgo (con su codificación)*
- *Protocolo de entrenamiento (con su codificación) si aplica*
- *Reporte de entrenamiento (con su codificación) si aplica*
- *Informe de implementación, si aplica*
- *Protocolo de transferencia analítica (con su codificación)*
- *Declaración de Transferencia*

3 Prescripción de análisis / métodos

La siguiente prescripción de análisis / Método (s) fueron usados:

Prueba	Número de Procedimiento Analítico con Versión

Descripción de prescripción de análisis / métodos que fueron descritos en el protocolo de Transferencia. Cualquier variación al protocolo debe reportarse y justificarse en la sección de desviaciones.

4 Lotes utilizados

Para el estudio de transferencia ambos sitios usaron el siguiente lote(es):

- *[Concentración][Lote][Fecha de Manufactura DDMMAAAA][caducidad]*

Reporte de Transferencia (Cont.)

5 Resultados y evaluación

Se ha realizado una comparación de los resultados analíticos por la unidad de envío y la unidad receptora.

Los resultados de ambos laboratorios y la comparación posterior contra los criterios de aceptación se describen para cada prueba a detalle, en las siguientes tablas.

Resumen de resultados

Prueba:				Número de Procedimiento Analítico con Versión:	
Lote No.:					
Sitio de envío		Sitio que recibe		Criterios de aceptación	
<i>Analista A;</i>	<i>Analista B;</i>	<i>Analista C;</i>	<i>Analista D;</i>		
<i>det. 1</i>	<i>det. 1</i>	<i>det. 1</i>	<i>det. 1</i>		
<i>det. 2</i>	<i>det. 2</i>	<i>det. 2</i>	<i>det. 2</i>		
<i>det. 3</i>	<i>det. 3</i>	<i>det. 3</i>	<i>det. 3</i>		
<i>det. 4</i>	<i>det. 4</i>	<i>det. 4</i>	<i>det. 4</i>		
<i>Media</i>		<i>Media</i>			
<i>Δ Media</i>					
<i>90% de intervalo de confianza para la diferencia de las medias generales de laboratorio</i>				<i>-[x] % <= límite inferior del intervalo de confianza < límite superior de intervalo de confianza <= [x] %</i>	
<i>DER</i>		<i>DER</i>		<i>DER Intra-laboratorio ≤ x.x %</i>	

Reporte de Transferencia

Los datos crudos se encuentran reportados en *el cuaderno de registro/la hoja de trabajo/ Bitácora (poner código)*.

La transferencia del *método cumple/ no cumple* con todos los criterios de aceptación. La adecuabilidad del sistema cumple con los criterios de aceptación indicados en el método analítico.

La tabla y declaración arriba indicada deberá ser llenada para cada parámetro de prueba evaluado.

También se puede incluir en esta sección análisis estadísticos para demostrar el cumplimiento de los criterios de aceptación.

6 Equipos utilizados

Sitio de envío: *[Nombre del laboratorio o sitio de envío]*

Prueba	Equipo / Instrumento utilizado	Código	Fabricante	Modelo	Fecha de Próxima calibración
[Nombre de la prueba]					

Reporte de Transferencia

Sitio de envío: *[Nombre del laboratorio o sitio que recibe]*

<i>Prueba</i>	<i>Equipo / Instrumento utilizado</i>	<i>Código</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Modelo</i>	<i>Fecha de Próxima calibración</i>
<i>[Nombre de la prueba]</i>					

7 Desviaciones y Cambios

Se tienen consideradas dos situaciones para el resultado de la ejecución de la equivalencia:

Situación 1

(Sin desviación)

Durante la ejecución de la transferencia no hubo desviaciones con respecto a los requisitos pre-definidos establecidos en el protocolo de transferencia. No se realizaron cambios relacionados con la transferencia.

Reporte de Transferencia

Situación 2

(Con desviaciones y/o cambios)

Las desviaciones al protocolo de transferencia y OOS que ocurran durante la ejecución de la transferencia se mencionan en este reporte (o se anexan en un reporte de desviación por separado) y se evalúa el impacto general a la transferencia. Incluir una declaración final indicando el impacto en la transferencia.

Además, todos los cambios en el protocolo aprobado deben documentarse en el reporte de transferencia.

8 Periodo de tiempo (Tabla de tiempos)

Indique si el análisis se completó dentro del tiempo indicado en el protocolo de transferencia.

Se puede utilizar una tabla

La ejecución de las muestras de la transferencia se realizó del *mmaaaa* hasta *mmaaaa*.

9 Conclusiones

Este texto estándar deberá usarse si se demuestra la equivalencia de los resultados.

Los resultados analíticos obtenidos por ambos sitios (sitio de envío y el sitio que recibe), cumplen con los criterios de aceptación definidos en el protocolo de transferencia. Por lo tanto, los métodos analíticos se consideran transferidos, así como la responsabilidad para la liberación analítica del *Producto / Concentración* al sitio que recibe.

Reporte de Transferencia

10 Archivado

El reporte de transferencia, incluyendo los documentos relacionados y anexos respectivos, se archivarán en una carpeta. De ser necesario se guardarán archivos PDF.

11 Anexos

Por ejemplo

- 1. Resultados del Experimento (cromatogramas espectros y/o hojas de datos)*
- 2. Certificados o informe de resultados (del sitio que recibe)*
- 3. Cambios / Reporte de desviaciones (Si aplica)*

12 Definiciones y abreviaciones

Si aplican

6 Conclusiones

La transferencia de tecnología analítica es un proceso auditable que debe regirse por los lineamientos de las Buenas Prácticas de Fabricación. Este proceso no se debe visualizar solo alrededor de la ejecución analítica, sino entender la importancia de la documentación y el cumplimiento a los sistemas de calidad, debe estar estrictamente referenciado y trazable. Las partes involucradas deben tener un panorama extenso y claro sobre los objetivos que se tienen por cada etapa. Por esto último, la capacitación previa al proceso, es fundamental.

La propuesta de los protocolos de capacitación facilita el seguimiento del proceso de transferencia analítica, donde se revisan las etapas importantes desde un enfoque de entrenamiento y permite que los equipos encargados de emitir y recibir el proceso, visualicen el panorama que involucra la transferencia de métodos y así, planear y completar cada una de las etapas que se tengan previstas minimizando el riesgo de equivocaciones y, sobre todo, minimizando el tiempo planeado.

Los procesos de transferencias entre compañías adquieren su propio matiz de acuerdo a las necesidades, tipo de productos y problemáticas que se van generando. A pesar de que no hay transferencias que sean idénticas, es importante partir de una base estandarizada que permita el flujo dinámico del proceso.

La capacitación y un modelo estándar del proceso de transferencia no serán suficientes si no se complementan con la comunicación y compromiso de las partes, siendo éste, un factor delicado, sobre todo en situaciones de la búsqueda de causa raíz de los problemas que surgen. Es en este punto donde la profesionalidad, sensibilidad y filosofía de trabajo de los interesados debe converger y no perder el propósito del proyecto.

7 Bibliografía

[1] Norma oficial mexicana. NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. COFEPRIS.

[2] International Conference on Harmonization Guidance for Industry Q10. Pharmaceutical Quality System. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.

[3] ISPE GOOD PRACTICE GUIDE. Technology transfer. The Society for Life Science Professionals.

[4] USP, <1224> Chapter, Transfer of Analytical Procedures.

[5] Technology transfer in pharmaceutical industry- A Review Popat B. Mohite and Sachin V. Sangle.

[6] WHO Guideline on transfer of technology.
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf.

Consultado 03 Julio 2018.

[7] Cormican, K. and O'Connor, M. (2009) 'Technology Transfer for Product Life Cycle Extension: A Model for Successful Implementation'. International Journal of Innovation and Technology Management, 6 (3):105-114.

[8] Technology transfer process in pharmaceutical industry: an overview, Yaswanth allamneni, P. Dayananda chary, S. Chaitanya Kumar.
<https://www.pharmatutor.org/articles/overview-of-technology-transfer-in-pharmaceutical-industry> consultado el 16 Octubre 2018.

[9] Pharmaceutical Quality Systems. Yvonne Bouwman-BoerEmail, Lilli Møller Andersen. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-15814-3_35 consultado el 11 septiembre 2018.

[10] Transfer of Analytical Procedures: Position Paper. M. Limberger, J. Ermer, K. Lis.

[11] CFR - Code of Federal Regulations Title 21. 211.25 - Personnel qualifications.

[12] Calificación del Personal, una visión pragmática. QFB Julio Jiménez Cruz. <https://www.farmazine.mx/articulos/calificacion-del-personal-una-vision-pragmatica>. Consultado 02 Octubre 2018.