



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**TRANSFERENCIA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN
GRANULADO FARMACÉUTICO DE UN SISTEMA
MEZCLADOR INTENSIVO / SECADOR DE LECHO FLUIDO A
UN SISTEMA MEZCLADOR / SECADO POR VACÍO.**

T E S I S

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

PRESENTA:

DIOEL PRADO ROJO



MÉXICO, D.F.

AÑO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: María del Socorro Alpizar Ramos

VOCAL: Profesor: Enrique Amador González

SECRETARIO: Profesor: Raúl Lugo Villegas

1er. SUPLENTE: Profesor: Iván Alejandro Franco Morales

2° SUPLENTE: Profesor: Maria Eugenia Ivette Gómez Sánchez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: BOEHRINGER INGELHEIM

ASESOR DEL TEMA: M EN C SOCORRO ALPIZAR RAMOS
(nombre y firma)

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay): M EN C FERNANDO SOLÍS SILVA
(nombre y firma)

SUSTENTANTE (S): DIOEL PRADO ROJO
(nombre (s) y firma (s))

Índice

Tema	Pág.
1 Objetivo	4
2 Introducción	4
3 Transferencia de proceso	5
4 Operaciones unitarias en un proceso de granulación vía húmeda	17
5 Protocolo de transferencia para el producto GR1	27
6 Transferencia del proceso de fabricación para el producto GR1	53
7 Conclusiones	95
8 Bibliografía	96
Apéndice 1	99
Apéndice 2	100

TRANSFERENCIA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN GRANULADO FARMACEUTICO DE UN SISTEMA MEZCLADOR INTENSIVO / SECADOR DE LECHO FLUIDO A UN SISTEMA MEZCLADOR / SECADO POR VACÍO.

1 OBJETIVO

- Transferir el proceso de fabricación de un granulado farmacéutico a partir de los equipos mezclador intensivo y secador de lecho fluido a un equipo mezclador de secado por vacío.

2 INTRODUCCIÓN

Según los expertos¹ la transferencia de tecnología se refiere a la transición que existe entre el descubrimiento de una nueva molécula con actividad terapéutica y la explotación de la misma a gran escala para fines comerciales con todo lo implicado en el desarrollo, principalmente el manejo de tecnología y las patentes, mientras que una transferencia de proceso solo involucra cambios en el proceso de fabricación sin alterar el producto final, respetándose la seguridad, identidad, calidad y pureza del medicamento. Una transferencia de proceso puede darse durante toda la vida del producto a nivel comercial pues en base a la experiencia adquirida y con el paso del tiempo se realizarán las modificaciones necesarias para hacer de él un proceso más robusto y en la mayoría de los casos más económico. Una transferencia de proceso no es igual a una transferencia de tecnología. Una transferencia de proceso implica una justificación plena del cambio, actualmente las autoridades regulatorias solo especifican que deberá existir la evidencia documental de que el cambio no afectó la calidad del producto.

En un mundo globalizado en los países de primer mundo se realiza la llamada “Transferencia de tecnología”, estos países cuentan con empresas de desarrollo farmacéutico e investigación para la generación de nuevas moléculas con actividad terapéutica.

¹ Por citar un ejemplo: Darshit S Patel. (ver capítulo 9 Bibliografía de esta tesis)

Para los países sub-desarrollados, tal es el caso de México, en la mayoría de los casos podemos encontrar en la industria farmacéutica cambios al proceso de fabricación, algunos cambios que puedo citar son la modificación del lugar, los equipos o el desarrollo del proceso.

Es muy importante considerar en lo anterior el alcance que tiene México en cuanto a la fabricación de medicamentos para con ello encontrar áreas de oportunidad para el desarrollo del profesional farmacéutico mexicano.

3 TRANSFERENCIA DE PROCESO

Cuando se concluye con éxito el desarrollo de un producto que cumple con los requisitos de calidad predeterminados, se debe entonces ser capaz de transmitir la tecnología a las áreas productivas y de control de calidad, cuando se tiene como entregable el reporte del desarrollo, inician las actividades de transferencia de tecnología, la cual, es un proceso de comunicación en el que existe un emisor (el departamento de desarrollo) y un receptor (producción y/o de control de calidad), cuyo éxito depende de lo bien estructurado que esté el mensaje y de la efectiva transmisión que se realice.²

Como en todo proceso de comunicación, la información que se transmite debe ser clara, concisa y suficiente para permitir el objetivo establecido, datos excesivos confunden y datos escasos propician cambios imprevistos; cualquier cambio espontáneo no anticipado pone en serio peligro la transferencia y, por ende, la calidad y reproducibilidad del producto desarrollado. La comunicación para transferir la tecnología puede iniciar de manera informal desde las primeras etapas de desarrollo; las áreas productivas deben ser capaces de identificar problemas potenciales y hacer sugerencias a las elecciones que se vayan haciendo en todo momento; de esta manera se asegura el entendimiento de las

² D. Román, Fernando. *Innovación y desarrollo farmacéutico*. México D.F., 1990 pp. 285

especificaciones de calidad esenciales y deseables del producto y, además, una comunicación temprana facilita la aceptación del “cambio”.

Es importante tomar en cuenta que habrá productos ya establecidos a nivel comercial que serán transferidos a otra instalación u área dentro de la misma empresa, por lo cual hay dos tipos de transferencia:

- a) Transferencia de Desarrollo – Planta
- b) Transferencia de Planta – Planta

Por lo general, el proceso de transferencia tiende a realizarse rápidamente pues, ya sea por la urgencia de alcanzar el mercado en una fecha predeterminada, o por requerimientos regulatorios para registrar el producto en ciertos países. Al día de hoy las autoridades sanitarias indican que “a mayor entendimiento del proceso, menor riesgo” y es verdad. Cuando se cuenta con personal calificado en cualquier área, no se expone a tener incumplimientos sin conocimiento de causa. El personal debe desarrollar un producto pensando en su aplicación en la manufactura, no desarrollar por desarrollar a petición de marketing y después ver “cómo se fabrica”.³

La necesidad de integración efectiva de esfuerzos en equipos de desarrollo, producción, trámites regulatorios y comercialización es más evidente aquí que en algún otro momento en la vida de la empresa.

Una vez definido el sitio y el momento en que ha de realizarse la transferencia, se debe proceder a identificar y formar comités ejecutivos y de trabajo, los primeros que coordinen las etapas principales y tomen decisiones de tipo administrativo y los otros para que trabajen en la consecución de recursos y en el entrenamiento básico necesario. Como siempre el recurso humano es el más importante para lograr el objetivo final.

³ QFB Elizabeth Martínez Flores, *¿Transferencia de tecnología o transferencia del conocimiento?* **enFarma**. – Volumen 8, Número 4 (2007). – páginas 24 - 30.

El personal involucrado en el proceso debe ser informado, sin que dé lugar a dudas, en todo lo referente a lo que se espera en su participación, contribución y responsabilidad.

Mientras mayor sea la novedad de la tecnología transferida, más grande será el cambio y adaptación requeridos y mayor la responsabilidad; también será más importante entonces la definición de métodos de motivación recompensa, de protocolos de entrenamiento y asimilación por parte del personal operativo. En muchos casos es recomendable la fabricación de placebos que permitan calificar las condiciones del equipo y servicios auxiliares, establecer condiciones de operación (velocidad, tiempo, temperatura, etc.) más cercanas a la realidad del equipo productivo que las establecidas en la planta piloto y que faciliten el entrenamiento necesario a los operarios antes de trabajar con el producto real.

El último trabajo práctico que hace el encargado del desarrollo del producto es la validación del proceso a escala industrial, es decir, la caracterización del proceso en el equipo y condiciones reales de fabricación. La validación debe ser en un número de lotes que permita establecer límites y métodos definitivos para el control de parámetros de operación y del producto en proceso. El protocolo del trabajo es “el alma” de la validación, debe ser elaborado cuidadosamente y con la aceptación de todos los departamentos involucrados. Terminados los lotes de prueba y de validación, debe existir un reporte que resuma la experiencia y compare los resultados reales a los anticipados, con referencia a las características de calidad del producto y a la capacidad de lograr que sean uniformes y reproducibles. Dicho reporte también puede proponer los cambios necesarios en cualquiera de los recursos y condiciones que se empleen en lotes subsecuentes, de manera que mejoren la eficiencia del proceso de fabricación, los métodos de análisis, los rendimientos obtenidos y la calidad del producto. Si todo lo anterior ha sido realizado con el detalle descrito, esta labor será sencilla y debe solo consistir en una corroboración de lo esperado y en el “último ajuste” mínimo a la tecnología.

La validación prospectiva del proceso se convierte entonces en un desarrollo farmacéutico bien realizado y es la comprobación práctica de una transferencia eficaz.

En esta tesis se aplicaron los conocimientos descritos anteriormente para la transferencia de proceso y específicamente en un proceso de granulación por vía húmeda. El proceso de granulación por vía húmeda será el mismo en el sistema de partida y en el sistema destino, el cambio radicará en la diferencia entre los equipos que conforman el sistema de de partida y los equipos que conformarán el sistema destino. Se debe considerar que en el reporte de desarrollo se encuentra el diseño del producto y del proceso, avalado por atributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso. En esta etapa el departamento de desarrollo debe ser capaz de explicar todas las variables críticas.

Para entender el proceso de transferencia se debe conocer “de donde partimos y hacia donde vamos”, ambos sistemas serán descritos como un conjunto de equipos, procesos y variables necesarias para obtener un producto con especificaciones determinadas. Nuestro sistema de partida consiste en un mezclador intensivo, un secador de lecho fluidizado y un tamizador con aspas, cada uno de ellos tiene características específicas y están clasificados dentro de la guía SUPAC*, por tanto debe compararse adecuadamente con nuestro sistema destino. El sistema destino consiste en un mezclador intensivo, este mismo equipo también es un secador hermético y con una sistema de secado por vacío, a su vez se puede ocupar un tamizador con oscilador o implementar el uso del tamizador con aspas, se deberá elaborar un protocolo y diseño experimental que ayude a transferir el producto a este nuevo sistema.

Como principal diferencia en esta transferencia de tecnología se tiene en la operación unitaria de secado un cambio en los principios de operación así como en el diseño de los equipos.

* SUPAC (**S**cale **U**p and **P**ostapproval **C**hanges) es una guía regulatoria. será descrita en el capítulo 5 con mayor detalle.

Por lo tanto en esta tesis se detalla de forma experimental una transferencia de proceso, cuya situación principal es resolver la determinación de las variables del proceso de secado para el sistema destino.

Un proceso de transferencia de tecnología está conformado por dos grandes etapas: preparación para la transferencia y escalamiento, y optimización en el sitio de producción comercial. Esta tesis solo es parte de la optimización de un proceso ya establecido

Dentro de la preparación de la transferencia del proceso las dos acciones principales que deben llevarse a efecto antes de realizar la fabricación y control industrial del producto, incluyen la elaboración y distribución de:

- Un protocolo de transferencia de proceso, dentro de un sistema de control de cambios.
- Un plan o varios detallados y claros, que organice los recursos humanos y materiales requeridos; que describa su utilización en todas las etapas de proceso y que establezca con exactitud las fechas límites de realización de cada actividad.

Ya cercana la realización de los lotes de fabricación, debe asegurarse la disponibilidad de materias primas (componentes de la fórmula), componentes del empaque y piezas de equipo que se requieran.

Los métodos necesarios[▼] para analizar las especificaciones del producto y verificar su estabilidad deben ser revalidados por el laboratorio receptor, además de calificados por el emisor; por último, la documentación para fabricar el primer lote debe ser emitida y autorizada.

[▼] Preguntándose ¿Qué valor proporcionan estas pruebas? Y solo así tendrán que ejecutarse no solo en la transferencia sino en la manufactura y liberación del producto.

3.1 Definición del término “transferencia de proceso”.

En la actualidad no existe en la regulación nacional e internacional una definición formal de la “Transferencia de proceso”, sin embargo existen diversos autores que la definen.

Este concepto es común en el “día a día” de una persona que se encuentra en el ramo farmacéutico y es importante entender este concepto, por lo tanto primero establezco el significado de las dos palabras que lo componen en base al diccionario de la lengua española⁴.

El significado de “transferencia” relacionado con el concepto de “transferencia de proceso” según el diccionario de la lengua española es: *“Pasar o llevar una cosa desde un lugar a otro”* y el significado de “proceso” es el: *“Conjunto de las fases sucesivas de un fenómeno natural o de una operación artificial”*. La transferencia de proceso es la metodología sistemática a seguir para que con éxito el conocimiento y la experiencia generada en la manufactura de un medicamento sean aplicadas en la fabricación del mismo. La transferencia incluye la documentación, capacitación y entrenamiento del personal de la planta involucrado en la manufactura y evaluación del medicamento. Otra definición de transferencia de proceso establece que es el procedimiento sistemático para entregar el conocimiento documental y la experiencia ganada durante el desarrollo y/o la comercialización a un adecuado, responsable grupo autorizado.⁵

Pero ¿Qué es una transferencia de proceso exitosa? Es aquella en la que el receptor de la misma puede rutinariamente sin asesoría del emisor desarrollar el proceso de fabricación satisfactoriamente. Dicho de otro modo una transferencia se considera exitosa si la unidad que recibe puede rutinariamente reproducir el proceso de manufactura y la monografía analítica de acuerdo a una serie de especificaciones preestablecidas para cada producto por la unidad que transfiere.

⁴ Editado por el pleno de los académicos, Diccionario de la Lengua Española, 22 Ed. Madrid, España 2001.

⁵ Technology Transfer ISPE Good Manufacturing Guide. Edited by The society for life science professionals. 2003

3.2 Justificación para realizar una transferencia de proceso

La transferencia de tecnología, métodos, procesos y/o productos suceden por una variedad de razones, por ejemplo por una necesidad de relocalizar unidades de negocio como resultado de ventajas económicas en diferentes regiones; o simplemente transferir un producto desarrollado a un área de manufactura. Cualquiera que sea la razón es parte del negocio farmacéutico y últimamente ha recibido un interés especial por las autoridades regulatorias.

Por lo tanto la planeación de una transferencia debe ser bien definida en términos de criterios de aceptación, tanto de la parte que recibe como de la parte que cede dicha transferencia.

Algunos ejemplos donde la transferencia del proceso es necesaria:

- I. Reubicación en la manufactura del producto.
- II. Venta del producto a otra compañía.
- III. Optimización en el proceso de fabricación.
- IV. Uso de nuevas tecnologías

3.3 Planeación para llevar acabo una transferencia de proceso

El proyecto inicia cuando se ha definido el medicamento que se desea transferir, se cuenta con los objetivos claros que permiten concentrarse en el perfil del producto y con ello plantear la estrategia de trabajo.

3.3.1 Principios generales

Los productos y las tecnologías deben ser transferidos asegurando el cumplimiento de la calidad del producto final, también deben ser consistentes con la unidad que transfiere, con el objetivo de tener un producto comercialmente aceptable.

Se identifica el perfil de un producto considerando lo siguiente:

- Nombre del proyecto
- Clave
- Fecha de solicitud
- Solicitado por.
- Fecha tentativa de lanzamiento
- Datos generales como: fármaco y dosis, forma farmacéutica, vía de administración, tipo de liberación e indicaciones terapéuticas.

Estos primeros datos nos permiten identificar el proyecto dentro de la empresa. El conocer la fecha tentativa de lanzamiento y el tipo de producto son aspectos que permiten llevar un control de gastos y avances del mismo, así como establecer prioridades entre los proyectos de la compañía. Para complementar la información anterior se deben anexar los siguientes datos:

- Tipo de producto: innovador o genérico.
- Se parte de un producto existente en la empresa ()si ()no
- Tipo de mercado: nacional o internacional.
- Restricciones de diseño (proceso, excipientes, etc)
- Estudios especiales
- Observaciones

A partir de la revisión de la información antes descrita el responsable del desarrollo de la forma farmacéutica, debe profundizar el análisis del entorno e identificar aquellos factores externos que pueden, en su momento cambiar el rumbo del proyecto y de ser necesario replantear alguno de los objetivos ya establecidos.

Para realizar la descripción inicial del proyecto emplearemos el siguiente listado de verificación:

- Información general: (nombre y clave del proyecto)

- Fármaco (descripción general: nombre común, nombre químico, sinónimos, estructura química, grupos funcionales, peso molecular.)
- Dosis y forma farmacéutica.
- Fecha de inicio.
- Productos en el mercado nacional e internacional. Se describen los diferentes productos nacionales e internacionales relacionados con nuestro producto en donde se señalen sus características más importantes a fin de tener una tabla comparativa.
- Patentes (nacional e internacional)
- Proveedores y costos.
- Farmacopeas en las que se encuentra reportado. (descripción de cada una de las materias primas)
- Propiedades del fármaco (organolépticas: color, olor, sabor; estabilidad e incompatibilidades reportadas, polimorfos reportados.)
- Proceso de fabricación propuesto: Áreas, equipos, materiales y materias primas.
- Cronograma tentativo de actividades.
- Estimación de horas hombre: Mediante una tabla describir cada una de las actividades a desarrollar y el tiempo en horas hombre estimado.
- Conclusión (factibilidad de las especificaciones solicitadas)
- Capacidad de la planta o área o equipos.
- Costos
- Fecha de termino del estudio
- Bibliografía.

A continuación se enlistan los elementos comúnmente citados en un documento de transferencia de proceso en base al sistema de control de cambios dentro de una compañía farmacéutica:

- a) **Objetivo de la transferencia.** “De quién a quién”, condiciones de aceptación de la tecnología y del fabricante. Antecedentes, fecha y responsables de cada documento incluido.
- b) **Definición del producto.** Razonamiento sobre la forma farmacéutica, apariencia, dimensiones, presentaciones. Recomendaciones especiales a leyendas en la etiqueta.
- c) **Descripción de la fórmula.** Identificación de componentes activos, inertes y complementarios (solventes de granulación), grados composición por unidad/ dosis y por lote, variación permitida, excesos de activos por estabilidad y cálculos de potencia. Razón de ser de la fórmula.
- d) **Especificaciones de ingredientes y métodos de prueba.** Pruebas de calidad, pureza, identidad y funcionalidad a los ingredientes de la fórmula, métodos de muestreo y análisis, proveedores, tiempos y pruebas de reanálisis.
- e) **Descripción del equipo de fabricación.** Equipo usado en desarrollo y recomendado para producción, alternativos, materiales de construcción, especificaciones esenciales, proveedores, tiempos y pruebas de reanálisis.
- f) **Procedimiento de manufactura.** Diagrama de flujo, precauciones de seguridad, tamaño de lote, descripción general y detallada del proceso, límites de tolerancia, controles en proceso y condiciones de fabricación, precauciones de acondicionamiento y almacenaje. Métodos de limpieza y verificación y métodos de reproceso si los hay.
- g) **Especificaciones del producto y métodos de análisis.** Pruebas deseables y pruebas esenciales para la aprobación del producto, límites iniciales y en estabilidad, métodos para cada especificación.
- h) **Métodos analíticos generales.** Descripción de métodos genéricos para materiales, producto y controles en proceso.

- i) **Protocolo de validación de proceso.** Condiciones de calificación de sistemas y equipos, “reto” a condiciones de operación, métodos de muestreo, pruebas a realizar y número de lotes a validar.
- j) **Protocolo de revalidación de técnicas analíticas.** Descripción del equipo analítico utilizado, pruebas, parámetros estadísticos y criterios de aceptación.
- k) **Especificaciones de los materiales de empaque.** Recomendado y alternativos evaluados.
- l) **Estabilidad.** Resultados de pruebas efectuadas y recomendaciones de expiración y conservación del producto terminado y a granel. Programa recomendado para probar la estabilidad de los primeros lotes de producción.
- m) **Información para protección ambiental y salud de operarios.**

3.4 Factores regulatorios

El elemento central de una transferencia de proceso es la documentación, de igual forma se debe indicar la regulación sanitaria aplicable al medicamento.

En México, la Secretaria de Salud regula los métodos, productos y procesos, sin embargo no le interesan los factores estratégicos ya sean económicos o de negocio, con la decisión de transferir un proceso, pero si está interesada en la consistencia, por lo tanto, los principales factores para una transferencia exitosa desde el punto de vista regulatorio son:

- Tener una especificación clara y definida para el proceso de manufactura, método analítico y producto terminado; según el ciclo de vida y/o periodo de caducidad del producto, aumentando o disminuyendo el rango de las especificaciones.
- Tener personal entrenado, equipo e instalaciones calificadas capaces de aceptar el proceso a transferir.

- Tener una evidencia documentada de un plan o protocolo de transferencia de acuerdo tanto de quien transfiere como de quien recibe.
- Tener evidencia documentada donde se defina que los procesos de manufactura, métodos analíticos y producto terminado pueden ser exitosamente reproducidos de acuerdo a las especificaciones de la unidad que transfiere.

La documentación debe mantenerse al día para que refleje cualquier cambio que se produzca durante la etapa de la transferencia.

La información de transferencia debe ser específica para la unidad que recibe y para el caso de una nueva tecnología se debe documentar todos los nuevos elementos de dicha tecnología.

Los procedimientos de limpieza deben ser incluidos en la transferencia de la operación de manufactura incluyendo toda la metodología analítica.

Los procedimientos de ecología y seguridad deben ser transferidos antes del proceso de “Transferencia”.

3.5 Factores de negocio

Desde el punto de vista del negocio:

- Costos.
- Capacidad instalada / volumen.
- Capacidad de equipos e instalaciones.
- Tiempo de respuesta.
- Requerimientos regulatorios.

4 OPERACIONES UNITARIAS EN UN PROCESO DE GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA

4.1 Proceso de granulación⁶

La granulación es una operación básica en la manufactura farmacéutica. El proceso convierte polvo fino y con pobre capacidad de flujo en gránulos de libre movimiento, algunos parámetros para determinar la calidad de los gránulos son: distribución del tamaño de partícula, contenido de humedad, densidad, porosidad, dureza, etc.

Los polvos pueden ser granulados añadiendo un aglutinante con agua o algún solvente como etanol. Después de la granulación el producto debe secarse. El proceso de secado no debe tener impacto sobre las propiedades del gránulo. Por lo que una granulación y un secado actualmente deben considerar lo siguiente:

- Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM's).
- Identificar las características del granulo para poder ser reproducibles.
- Calificación y validación del proceso.
- Costos de mantenimiento y de operación.
- Control de polvos y emisión de vapores.
- Minimizar contaminación cruzada.

4.2 Mezclado

La industria farmacéutica utiliza el mezclado de polvos y ello principalmente como etapa necesaria en la formulación de ciertas formas galénicas (comprimidos, grageas, granulados).

En la operación unitaria de mezclado podemos encontrar tres mecanismos de acción:

a) **Mezcla convectiva:** el material se lleva de una posición a otra en porciones apreciables.

⁶ Solís, Fernando. *Desarrollo de la formulación de una tableta masticable y optimización del proceso de manufactura*. TESIS Facultad de química UNAM, México DF 1995

b) **Mezcla difusiva:** en donde el material es redistribuido como partículas individuales a través de superficies renovadas continuamente que separan porciones distintas de la masa en movimiento.

c) **Mezcla por deslizamiento:** a lo largo de planos de corte, grupos de partículas son transferidos de una zona a otra.

La descripción de los tres tipos de mecanismos se da de manera simultánea durante el mezclado. Pero en el caso de los mezcladores de cintas actúan fundamentalmente por mezcla convectiva, en tanto que los mezcladores de pantalón o rotatorios favorecen la mezcla difusiva de los polvos.

En todos los equipos la idea básica es que cuando dos o más grupos de partículas sólidas diferentes, contenidas en un mismo recipiente son movidas al azar, se producirá la mezcla de ellas, de tal manera que, al cabo de un cierto tiempo, cada grupo de partículas se habrá distribuido uniformemente entre las otras. Esta aseveración al azar, como medio de conseguir la distribución deseada, supone aceptar que la probabilidad de que una partícula se encuentre en una posición determinada tiene el mismo valor que la probabilidad de que se encuentre en otra posición cualquiera.

La distribución al azar de las partículas resulta del proceso de mezclado o movimiento al azar de las mismas durante cierto tiempo. Este esquema ideal se cumpliría si no mediara la intervención de otros factores que actúan promoviendo la segregación de las partículas, dependientes de las propiedades de flujo del material y el diseño del equipo, se puede dar lugar a la aglomeración de partículas para formar agregados mayores, a la ruptura de partículas para formar polvos finos, al recubrimiento de partículas grandes por otras menores, etc; procesos todos opuestos a la distribución al azar. Muchos de estos procesos segregativos se dan simultáneamente y en la práctica industrial se busca minimizarlos reduciendo su efecto, ya que eliminarlos por completo no siempre es posible⁷.

⁷ Dilip M Parikh, “*Handbook of pharmaceutical granulation technology*” 2nd Edition Volume 154, USA 2005

4.2.1 Mezclado seco

En esta etapa se debe homogenizar la mezcla de polvos, de tal manera que el principio o los principios activos se encuentren distribuidos.

Por principio jamás se conseguirá una mezcla perfecta en una forma farmacéutica, esto es básicamente causado por el principio aleatorio de todos los componentes, esto se puede visualizar con el siguiente ejemplo: *cuando en un patio de escuela se tiene el mismo número de niños que de niñas y todos están corriendo sin detenerse no se puede lograr que cada niño tenga en sus cuatro direcciones cardinales a cuatro niñas respectivamente.*

Para visualizar el proceso de mezclado presento la siguiente gráfica, donde podemos observar que el mezclado es muy rápido al principio del proceso, después de un tiempo la velocidad disminuye alcanzándose un estado casi constante, en términos prácticos el tiempo de mezclado en un proceso puede reducirse a la fase inicial, donde se considera alcanzó de un 85% a un 95% de grado de mezclado.

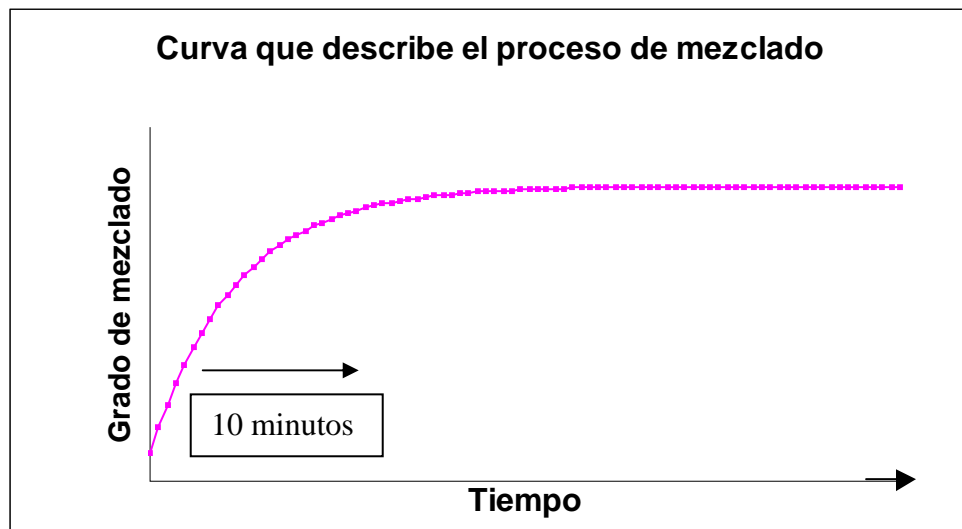


Fig. 1. Curva del proceso de mezclado con respecto al tiempo⁸

⁸ Herbert A. Lieberman, "Pharmaceutical Dosage Forms: tablets" Volume 1, Marcel Dekker 2nd edition USA 1989, pp. 197.

4.2.2 Mezcla húmeda⁹

Esta etapa es la más crítica en un proceso de granulación húmeda y tiene como principal objetivo llegar al punto final de la granulación. El punto final de la granulación se encuentra determinado por la consistencia del gránulo, para poder detectar un punto final existen diversos parámetros entre ellos: de forma visual por personal capacitado, consumo de energía del equipo mediante la medición del voltaje, el amperaje y la fuerza del torque en las palas.

La mezcla húmeda es posterior al mezclado seco y como principal diferencia es la adición de una solución aglutinante, generalmente compuesta por uno o más excipientes con la particularidad de ser altamente cohesivos para ayudar a la unión entre las partículas y de esta manera aumentar su tamaño de manera uniforme.

Un problema muy común en esta etapa es la sobre-humectación del gránulo, ya que al adicionar un exceso de humedad a la mezcla la tornamos una masa bastante difícil de romper, provocando una integración completa de la mezcla de polvos que posteriormente se traducirá en gránulos muy gruesos que afectarán la uniformidad de contenido, el flujo y la compactación.

Otro problema que se debe evitar en la granulación húmeda es la obtención de gránulos muy porosos y sin consistencia de tal forma que no resisten el proceso de tamizado generándose un exceso de polvo fino, así mismo el polvo fino provocará en la compresión problemas de flujo, pegado a punzones y laminación del comprimido.

4.3 Secado¹⁰

La operación unitaria del secado es posterior a la operación de mezclado húmedo y tiene como principal objetivo eliminar la humedad de la mezcla en un

⁹ Joseph, Price Remington, "The science & Practice of Pharmacy" Randy Hendrickson, 21st edition. USA 2005.

¹⁰ Q. Kern Donald. "Proceso de transferencia de calor" Compañía editorial continental S.A. de C.V. 1ra edición. México 1992. pp 13-16.

porcentaje determinado y de esta manera dar consistencia a los gránulos formados provenientes de la etapa anterior.

En esta etapa es muy importante controlar el parámetro de humedad, mientras mayor control y seguimiento se tenga el resultado podrá ser reproducible.

En algunos casos esta operación sirve para eliminar trazas de solventes que no deben estar presentes en el producto al final del proceso de granulación (Ej. acetona, alcohol isopropílico, agua, etc.)

Existen diferentes principios de operación para realizar un proceso de secado, por citar algunos tenemos:

- a) **Mecánico.** La separación es mediante la aplicación de una fuerza sobre la mezcla húmeda, como: filtración, centrifugación y presión.
- b) **Químico.** La separación es mediante diferencias en la afinidad molecular, como ejemplo tenemos a la adsorción, donde la molécula de agua se adhiere a nivel superficial por una característica conocida como afinidad molecular o por conjugación se enlaza a otra molécula por reacción química.
- c) **Térmico.** La eliminación de la humedad es mediante el cambio del estado de la materia de líquido a vapor por aplicación de calor en la mezcla.

La conducción del calor, bajo un punto de vista microscópico, es debida a los impactos elásticos de las moléculas en los gases, a las ondas eléctricas (oscilaciones longitudinales) en los líquidos y sólidos dieléctricos y por último en los metales se produce principalmente por la difusión de la nube de electrones libres.¹¹

En esta tesis se revisa el proceso de secado mediante el método térmico, para entender mejor este mecanismo debemos considerar que existen diversas formas de transmitir el calor a la mezcla húmeda.

¹¹ Torrella Alcaraz Enrique *et all.* “*Transmisión de calor*” Universidad politécnica de Valencia. Ed Servicio de publicaciones. Valencia España 1999. pp 17-20.

La transmisión de calor es la transferencia de energía que tiene lugar como resultado de una fuerza impulsora, que denominamos diferencia de temperaturas. Hay tres mecanismos por medio de los cuales puede tener lugar la transferencia de calor:

a) Por conducción. El calor puede ser conducido a través de sólidos, líquidos y gases. La mayoría de los ejemplos de conducción de calor están tomados de metales como sustancias conductoras, por que en tales materiales la conducción es el único método por el cual el calor puede ser transferido. El calor se conduce a causa de la transferencia de energía de movimiento entre moléculas adyacentes. Los tipos de movimiento dependen del estado molecular del sistema y de la gama comprendida desde la vibración de los átomos en una estructura cristalina hasta el movimiento al azar de las moléculas en un gas. Es conocida la existencia de mecanismos suplementarios en ciertos casos, como, por ejemplo, la transferencia de energía por electrones libres en sólidos metálicos. Desde un punto de vista general, la transmisión del calor por conducción tiene lugar en sólidos que están en contacto directo, o entre partes de un mismo sólido, sometidos a diferente temperatura. Los fenómenos de conducción pura en el caso de fluidos, exigen la anulación completa de movimiento en su seno.

b) Por convección. Este término implica transferencia de calor debida a la transferencia de materia y a la mezcla de elementos macroscópicos de líquido o de gas. Puesto que está implicado el movimiento de un fluido, la transferencia de calor por convección está parcialmente regida por las leyes de la mecánica de fluidos. Si la convección es provocada por diferencias de temperatura dentro del fluido, recibe el nombre de *convección natural*. Sin embargo, si el movimiento del fluido es el resultado de una fuerza exterior, como por ejemplo la ejercida por una bomba impulsora, entonces recibe el nombre de *convección forzada*.

c) Por radiación. La transmisión por radiación es la transferencia de energía por radiación electromagnética, o fotones, con una cierta gama de longitudes de onda.

Las mismas leyes que rigen el intervalo espacial de radiación que denominamos luz visible, rigen también la radiación de la energía que llamamos calor. Aunque la energía puede ser transferida por radiación a través de gases, líquidos y sólidos, estos medios absorben parte o la totalidad de dicha energía, por lo que, la energía es radiada mucho más eficazmente a través del vacío.¹²

El proceso de secado en esta transferencia se torna crítico a causa de la diferencia en la forma de transferir calor entre ambos equipos y en su diseño propio. Actualmente el proceso de secado en el equipo de lecho fluidizado es básicamente por convección y en el equipo de secado por vacío al cual será transferido el proceso lo hace por conducción.

4.4 Molienda

En la industria farmacéutica es común la necesidad de proceder a una disminución del tamaño en productos sólidos, lo que generalmente se realiza por aplicación de fuerzas mecánicas, en equipos denominados de trituración o de molienda.

Algunos de los motivos para reducir el tamaño de partícula son:

- Aumento de la superficie del sólido, con vistas a facilitar determinados procesos, en razón de aumentar el área de intercambio (secado, extracción con solventes, reacciones químicas, mejora la lubricación final, etc.).
- Modificar u obtener determinadas propiedades que dependen del tamaño de la partícula (poder cubriente, color, etc.)
- Facilitar el posterior mezclado, ya sea de polvos (formulaciones para comprimir) o polvos y líquidos (suspensiones). La disminución de tamaño supone mejorar la posibilidad de dispersión del sólido, disminuyendo su velocidad de sedimentación.
- Dar a determinados productos su forma final, uniforme, de más fácil empaque y transporte y de mejor presentación comercial.

¹² C.O. Bennett, J.E. Myers. “*Transferencia de cantidad de movimiento, calor y materia*”. Ed Reverté. 2da edición. Barcelona 1979. pp 282-283.

La distinción entre trituración y molienda, dos términos que se confunden y usan indistintamente, reside en el tamaño de la alimentación que ingresa al equipo. Se entiende por trituración a una reducción grosera del tamaño de partícula, cuando se parte de una alimentación cuya dimensión característica excede de 5 cm, llegándose a casos extremos con valores de 120 a 150 cm, para minerales elaborados de modo directo en la boca de minas o canteras.¹³

La molienda se refiere a materiales con dimensiones menores y se clasifica en media, fina o ultrafina a medida que decrece el tamaño de la partícula.

En la industria farmacéutica es muy difícil encontrarse con un problema de trituración y lo normal es tener que encarar casos de molienda fina y ultrafina.

4.5 Tamizado

El tamizado es una operación unitaria que tiene como principal objetivo uniformar el tamaño de gránulo en la mezcla de polvos. El procedimiento consiste en pasar a través de una malla la mezcla de polvos, para agilizar el proceso, es común emplear algún sistema mecánico para forzar el paso de producto.

Los sólidos granulares con los que debemos trabajar en la industria, muy difícilmente por no decir nunca están constituidos por la suma de partículas de igual tamaño, forma y densidad. Por el contrario, la divergencia en tales propiedades puede ser grande. En el caso ideal de partículas de igual tamaño es fácil definir: Volumen de partícula, diámetro de partícula, número de partículas, la superficie individual y la superficie total.

Pero si se trata, como es normal de la mezcla de partículas de varios tamaños y densidades, es preciso proceder con cautela y definir los métodos para obtener los valores necesarios.

¹³ Helman José. “*Farmacotécnica teórica y práctica*” Editorial Continental S.A. de C.V. 4ta impresión 1984 Tomo IV Pág. 1147 – 1184.

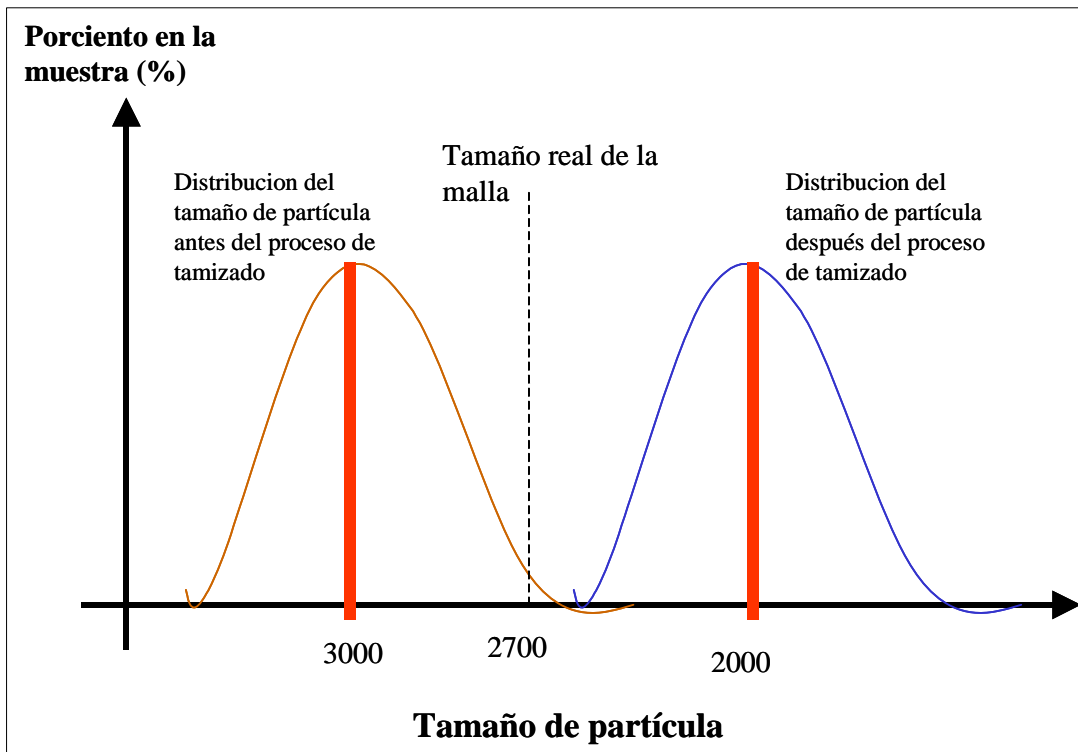

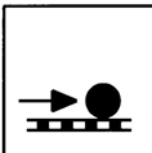
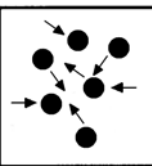



Fig. 2 Distribución del tamaño de partícula de una mezcla de polvos antes y después del proceso de tamizado.

En el gráfico anterior podemos apreciar la distribución del tamaño de partícula en una mezcla de polvos posterior a la etapa de granulación. Regularmente el tamaño de la abertura de la malla es menor a la distribución del tamaño de partícula del granulado, de esta manera se puede ver en el gráfico la distribución del tamaño de partícula como resultado del proceso de tamizado.

En el proceso de tamizado actúan las siguientes fuerzas mecánicas sobre el granulado:

Tabla 1. Indica las fuerzas mecánicas que participan en el proceso de tamizado

Fuerza	Diagrama ¹⁴	Descripción	Resultado
Partícula / Metal		Se ejerce presión sobre el granulado forzándolo a pasar por el orificio de la malla. Esta fuerza mecánica se aprecia en los equipos tamizadores con oscilador.	La reducción del tamaño de partícula se asemeja al tamaño del orificio de la malla.
Fricción / Metal		El granulado se hace friccionar sobre la malla. Esta fuerza mecánica se aprecia en los equipos tamizadores con oscilador.	La reducción del tamaño de partícula se asemeja al tamaño del orificio de la malla.
Choque entre las partículas		En general esta fuerza mecánica se encuentra en todos los tamizadores pero en los tamizadores cónicos o con aspas se nota más su efecto.	Partículas muy finas
Impulso a la partícula		Fuerza mecánica aplicada a la partícula directamente. Se observa en los tamizadores con aspas.	Partículas muy finas

Método para la determinación del tamaño de partícula ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾

El método de tamizado es el más sencillo para descomponer una muestra representativa de un granulado en fracciones de acuerdo a su tamaño. Esta técnica es aplicable a los materiales más diversos con tamaños entre 45 μ a 25 mm.

¹⁴ Información tomada del 2do seminario de Tecnología de formas farmacéuticas sólidas impartido en la UNAM, Facultad de química. 25 enero 2008.

¹⁵ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8va edición

¹⁶ European Pharmacopoeia of the council of Europe, 6th edition. Publicada el 16 de Julio del 2007.

¹⁷ The United States Pharmacopoeia USP- 29-NF 24, 1° de enero de 2006.

Consiste en hacer pasar una muestra pesada del material a través de una serie de cedazos o tamices, apilados unos encima de otros separados por una distancia adecuada, ordenados de tal manera que sus orificios vayan disminuyendo de manera progresiva hacia abajo, en donde terminan en un plato sólido. Una adecuada agitación facilita la caída por gravedad del sólido a través de las mallas hasta alcanzar un tamiz, suficientemente pequeño que lo retiene. Al cabo de un tiempo se interrumpe la agitación y se pesan las fracciones acumuladas encima de cada tamiz.

Cada fracción se considera formada por partículas de igual dimensión y es precisamente la media entre la abertura del tamiz que dejó pasar y la de aquel en que quedó retenido.

El tamizado se realiza en seco, como se ha indicado, a menos que los polvos por su finura o características propias, tiendan a flocular falseando los resultados.

5 PROTOCOLO DE TRANSFERENCIA PARA EL PRODUCTO GR1

5.1 GENERALIDADES

Ahora que se conocen los detalles más importantes de la transferencia de tecnología debemos establecer claramente las etapas para su desarrollo, mediante un software se realiza un cronograma (Ver apéndice 1).

5.1.1 Descripción del producto GR1.

El producto a transferir pertenece a una empresa farmacéutica reconocida a nivel mundial, la planta de producción se ubica en México DF. Por razones de confidencialidad¹⁸ el nombre del producto lo identificaremos como: GR1.

El producto GR1 tiene un proceso de manufactura muy particular, en principio se tiene una etapa de granulación por vía húmeda, donde el principio activo es mezclado y preparado para la compresión, al término de esta primera compresión

¹⁸ Solís, Fernando. *Análisis de la producción de granulados durante el periodo 1998 a 2008, y propuestas de inversión para mejorar la utilización de los equipos de granulación de una planta farmacéutica en México* TESIS Facultad de química UNAM, México DF 1997 pagina ii.

se forma una tableta, considerada como un núcleo debido a que se elabora una segunda mezcla de polvos donde un segundo principio activo es añadido y mediante una doble compresión es compactado sobre el primer núcleo para formar una tableta mayor.

5.1.2 Proceso a transferir

“¿De donde a donde?”

Por razones de confidencialidad no se mencionan las marcas ni los modelos de cada uno de los equipos involucrados en el proyecto desarrollado.

En esta organización existen 2 unidades de granulación, cada sistema cuenta con los equipos y recursos necesarios para la fabricación de un granulado.

En la unidad número 1 (sistema de partida) comprende de un mezclador intensivo, un secador de lecho fluidizado y un tamizador con oscilador.

En el caso de la unidad número 2 (sistema destino) consiste de un equipo mezclador-secador y un tamizador de alta eficiencia con aspas.

En este caso el sistema de partida y el sistema destino se ubican dentro de la misma empresa.

5.2 EQUIPOS SISTEMA DE PARTIDA

En el sistema de partida ocupamos los siguientes equipos:

5.2.1 Mezclador intensivo (HS por sus siglas en inglés “*high shear*”)¹⁹

Tiene como objetivo la dispersión homogénea del principio activo y sus excipientes, es decir, de mezclar y granular polvos.

El mezclador fue desarrollado especialmente para la industria farmacéutica y usado principalmente para el mezclado de productos sólidos (polvo). Para el premezclado de los componentes secos, para mezclar los componentes de una tableta o para la granulación después de agregar los agentes aglutinantes.

¹⁹ Manual Mezclador intensivo, codificado dentro de la empresa como PO-023

Componentes del equipo

Base. Es una construcción soldada, posee el motor y el contenedor de mezclado, la caja de la banda de mando y el mando.

Mando. Por medio de un engrane acoplado en la parte baja del contenedor vía flecha de mando sobre el elemento mezclador. El engrane está propulsado por un motor trifásico y mandado por un juego de bandas V. (Un motor trifásico transmite la fuerza a través de una banda de mano). Para ajustar la banda de mando el motor debe ser movido en dirección horizontal sobre sus dos rieles.

Contenedor de la mezcla. Es constituido por un recipiente perpendicular con la parte baja plana y la parte alta con paredes en forma de cono. Esta montada sobre la caja de baleros "Housing".

Tapa de contenedor. El contenedor de mezclado está sellado herméticamente por medio de una tapa. Mientras se llena o se limpia la máquina, la tapa estará abierta. Una pequeña ventana en la tapa permite adicionar componentes o las soluciones aglutinantes. Durante el movimiento de la maquina o la observación del proceso de mezclado esta abertura será cubierta por otra tapa.

Herramienta de mezclado (propela). El dispositivo del mezclado es una propela de tres hojas, la herramienta de mezclado de una pieza gira cerca de la parte baja del contenedor en el mismo.

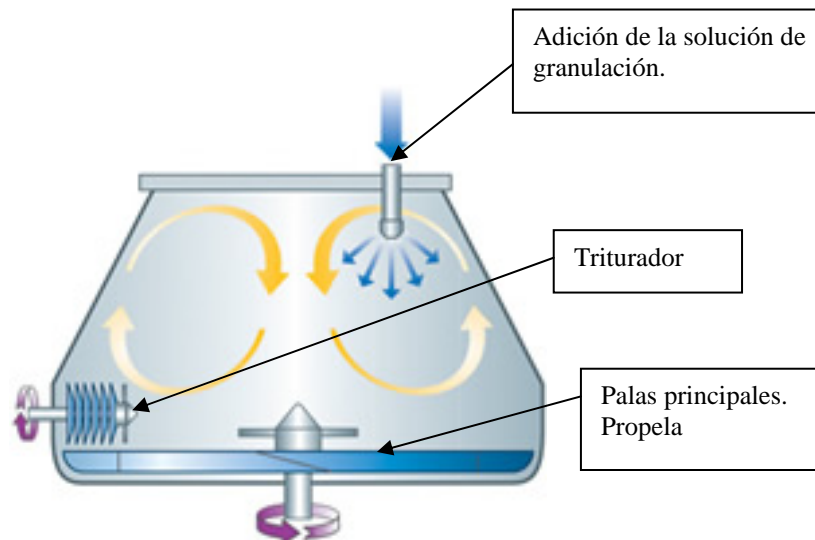


Fig. 3 Mezclador intensivo en el sistema de partida

Compuerta (salida polvos o granulados). Cierre del contenedor en la parte de abajo, montada en forma radial. Un pistón operado neumáticamente golpea la compuerta abriendo y cerrando herméticamente.

Control eléctrico. La caja de control montada sobre la base contiene todos los elementos de operación para el control eléctrico, la caja del interruptor separado contiene todos los contactores, fusibles e interruptor principal. Un interruptor limitante en la tapa del contenedor desconecta cuando la tapa se abre.

Cortador (triturador). Un motor lateral adosado al contenedor manda la rotación del triturador en el contenedor de la mezcla. El triturador está montado directamente sobre la flecha del motor.

Para la velocidad del triturador y del mezclador tienen dos niveles de velocidad, se muestra a continuación:

Este mezclador tiene las siguientes variables o parámetros:

- Velocidad del mezclado a partir de las aspas principales.

Velocidad I es equivalente a 71 rpm siendo sus límites de +/- 8% (65 – 77 rpm)

Velocidad II es equivalente a 142 rpm siendo sus límites de +/-8%(131–153 rpm)

Pero la variación máxima encontrada para esta variable según el reporte de calificación fue de 8 RPM.

- Velocidad del triturador.

Velocidad I se es equivalente a 1800 rpm +/- 8% (1656 – 1944 rpm)

Velocidad II es equivalente a 3600 rpm +/- 8% (3312 – 3888 rpm)

Pero la variación máxima encontrada fue de 7 RPM.

- Cronometro para establecer el tiempo de mezclado.

El tiempo programado corresponde al tiempo medido.

Un mezclador con palas o aspas tipo HS (por su significado en inglés “*high shear*”) quieren decir que debido a la gran potencia cuando trabajan un proceso de mezclado húmedo el crecimiento del gránulo es rápido pero se puede

controlar con ayuda de un cortador o triturador (*“chopper” término en ingles que significa cortador*).



Fig. 4 Mezclador intensivo

5.2.2 Secador de lecho fluidizado²⁰

El funcionamiento del equipo granulador por atomización del liquido granulador en un lecho fluidizado funciona de la siguiente manera.

²⁰ Manual de operación del secador de lecho fluidizado, codificado por la empresa como PO-050

Un grupo ventilador montado a la pared posterior del aparato e incorporado a la parte superior del mismo, es el que impulsa el caudal de aire necesario tanto para el proceso de granulación como para el de secado.

A través de un filtro la corriente de aire llega al calentador (*serpentine*), donde adquiere la temperatura a la que se graduó el termostato, por medio de un equipo regulador de temperatura. Este aire filtrado y caliente se aspira a través del depósito para material, el producto quedará en estado de suspensión en el seno de dicha corriente de aire, el equipo cuenta con un filtro de nylon para evitar que el material escape del aparato.



Fig 5 Secador de lecho fluidizado

En primer lugar las sustancias se van mezclando en el seno del lecho fluidizado, en caso de inyectar el líquido granulador en forma pulverizada durante unos 10

a 20 minutos, se habrá formado el gránulo, siendo el tamaño de las partículas función de la cantidad de líquido pulverizado por unidad de tiempo y de la temperatura del material que se desee granular.

Al final de la operación de pulverización y rociado se inicia con una transición paulatina a la fase de secado. En la etapa de secado lo usual es trabajar con una temperatura de aire de 40 a 80 °C secando el material durante unos 20 a 30 minutos. La duración del secado depende de la naturaleza del producto y de la temperatura elegida para el proceso. Una vez seco y frío el material, esta en condiciones para continuar el proceso de fabricación. Así mismo es posible efectuar durante el proceso de rociado y granulación la adición del lubricante a las masas pulverulentas.

Gracias a las mirillas del equipo secador, el proceso de granulación puede observarse a la perfección y gobernarse por tanto convenientemente. Todos los instrumentos de medición se encuentran calibrados y con etiquetas vigentes. Los instrumentos principales son: flujómetros, cronómetros, graficadores, manómetros, etc.

Respecto a la distribución del calor se tiene que:

A un 100 % de flujo, hay consistencia en las temperaturas de 30 °C a 80 °C.

Se observan resultados reproducibles con flujos que oscilan en el rango de 25 a 100 % de apertura del aire de entrada. Esto es aproximadamente de los 2000 m³/hr. a 6000 m³/hr.

Referente a la calidad del aire inyectado en el interior del secador de lecho fluido, se muestra el siguiente cuadro de resultados:

Tabla 2 Indica la calidad del aire en función del número de partículas encontradas

Número de determinación	Cantidad de partículas promedio $\leq 0.5 \mu\text{m}$ por pie cúbico.	Cantidad de partículas promedio $\leq 5.0 \mu\text{m}$ por pie cúbico.
I	12,042	24
II	11,811	24
III	11,857	27

5.2.3 Tamizador con oscilador²¹

El tamizador y sus mallas intercambiables tienen un diseño resistente y compacto. Las partes son fabricadas en acero inoxidable por tener contacto directo con el producto y tienen la finalidad de reducir el tamaño de las partículas de una mezcla de polvos. Todas las superficies que tendrán contacto con el producto están pulidas para prevenir adherencia al producto y facilitar la limpieza. El diseño permite un ensamble y desensamble sencillo de todos los accesorios, cuenta con cinturones a presión, además las mallas son colocadas en el oscilador mediante uniones en canal.



Fig 6 Tamizador con oscilador (Malla y oscilador)

El tamizador con oscilador está diseñado para ser introducido fácilmente en las líneas de manufactura. Su motor principal no es pesado y se encuentra ensamblado fuera de la tolva de tamizado de esta forma se previene algún contacto con el producto.

El movimiento oscilatorio de montaje a presión sobre la malla fijada en una base firme le da al granulado una uniformidad excepcional y una gran velocidad al proceso.

²¹ Manual de operación del tamizador con oscilador, su código es PO-090.

El tamaño de partícula obtenido a través de la malla dependerá directamente del poro de la malla.

El equipo opera consistentemente en el rango desde 60 hasta 270 rpm cumpliendo con el criterio de no +/- 10%.



Fig 7 Tamizador con oscilador

En la fotografía anterior podemos observar que este equipo tamizador con oscilador puede moverse de un área de granulación a otra dentro de la misma empresa, esto es debido a las ruedas en cada uno de sus soportes.

5.3 Descripción del proceso de fabricación del sistema de partida

Este diagrama es la base del diseño experimental. Se empieza por la descripción del proceso de fabricación en el sistema de partida, el cual consiste en:

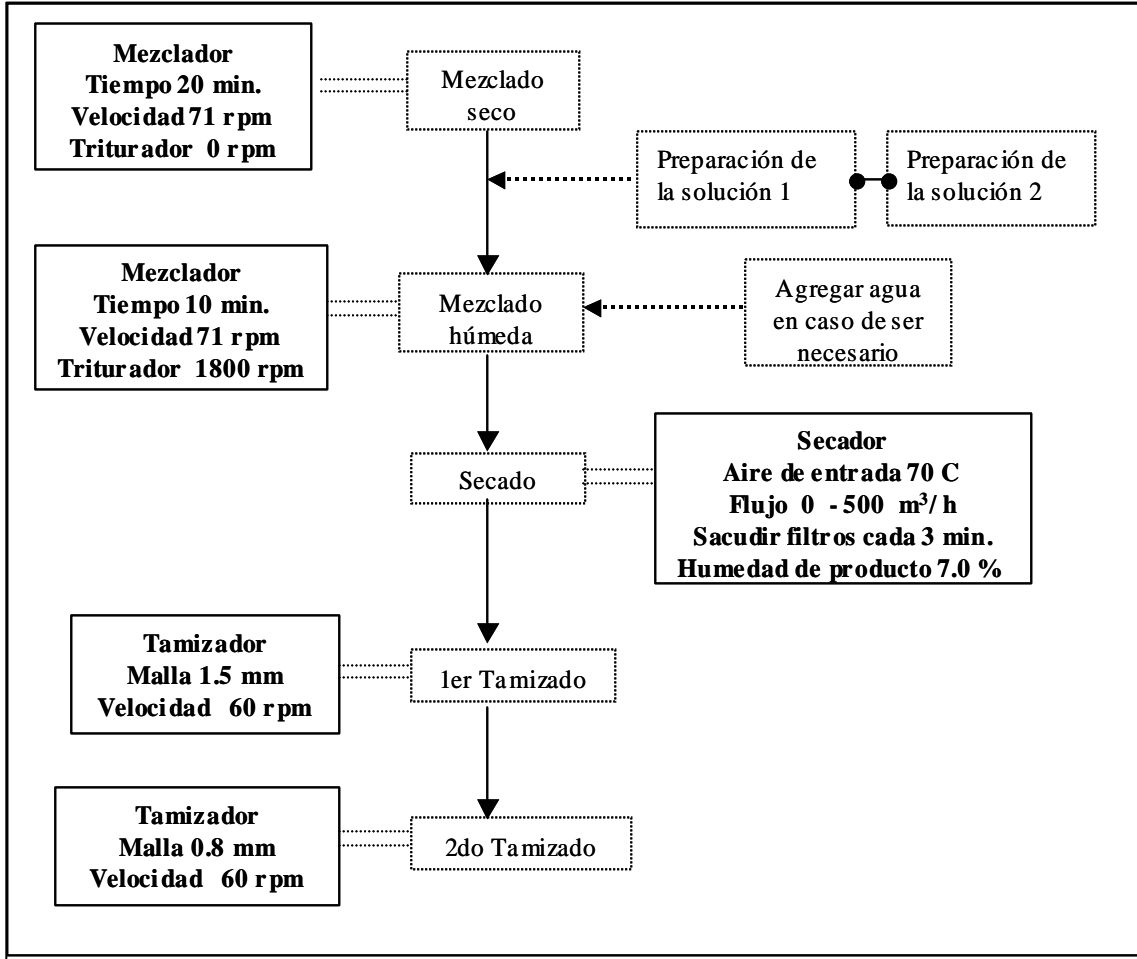


Fig 8. Diagrama de flujo del proceso en el sistema de partida

En la figura 8 se observan las diferentes etapas de la granulación en el sistema de partida, estas son: el meclado seco, el meclado húmedo, el secado y finalmente el tamizado.

Se debe señalar que en la figura 8 se anotan los equipos involucrados en cada etapa, además se detallan los parámetros utilizados en cada equipo.

5.4 EQUIPOS EN EL SISTEMA DESTINO

En el sistema destino se ocupan los siguientes equipos:

5.4.1 Mezclador / secador con vacío.

Se trata de un mezclador tipo intensivo que es también un secador o unidad de secado por vacío. La tecnología de este equipo se le llama granulación con vacío en un solo paso, debido a que simplifica dos operaciones unitarias (mezclado & secado) en un solo contenedor.

El equipo cuenta con la tecnología más avanzada en sensores, nos indican varios parámetros durante el proceso de granulación como: velocidad de palas, tiempo de mezclado, velocidad del triturador, tiempo de proceso, temperatura y vacío.

Su capacidad es de 200 L como volumen total.

Dentro del mismo contenedor además de realizar la función de mezclador intensivo también se tiene como característica especial la facultad de secar el granulado mediante el uso de un sistema de vacío, que permite disminuir el punto de ebullición del solvente. Además este equipo cuenta con un sistema mecánico que ayuda a girar el contenedor 180°, durante un proceso de secado este movimiento de oscilación junto con un calentamiento de la chaqueta del contenedor permite que el solvente se elimine.

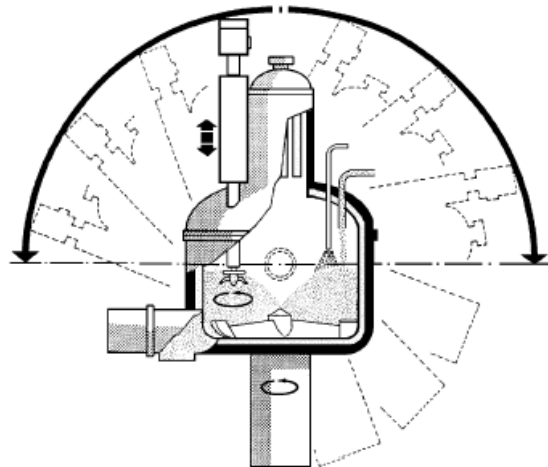


Fig 9 Mezclador / secador (proceso de oscilación)

El mezclador tiene dos variables controlables, a continuación se exponen dichas variables y sus límites de uso en una tabla;

Tabla 3. Variables del equipo mezclador/ secador

Componente	Velocidad
Mezclador (aspas principales)	5 – 254 rpm
Triturador (aspa accesorio)	100 – 1400 rpm

El movimiento de oscilación para este equipo tiene un rango de 0° - 180°C.

El calentamiento de la chaqueta para este equipo es de 0 - 80° C.

El proceso de calentamiento se lleva a cabo con tuberías alrededor de la chaqueta, estas tuberías conducen agua a una temperatura establecida y mediante la conducción el calor es desplazado al cuerpo del equipo.



Fig. 10 Mezclador/ secador por vacío

Tiene una variable denominada GA.ST. por sus siglas en ingles "*gas stripping*", se describe como aire filtrado que ingresa a través de un espacio entre las paletas de mezclado y el sello hidráulico. Los valores tienen el siguiente rango 1.0 – 3.0 m³/h. La función principal del GA.ST. es evitar que el producto ingrese al intersticio entre las palas y el sello hidráulico por causa del vacío en el interior del equipo mezclador/ secador. En este equipo es posible medir la presión del aire comprimido utilizado para el movimiento de las palas como una medida indirecta de la fuerza de torque o de la resistencia al movimiento. Esta variable es utilizada frecuentemente para detectar el punto de granulación. La variable "vacío", se controla mediante bombas de succión, en el mando de control se puede establecer hasta un valor de 0 bar.

5.4.2 Tamizador de aspas

El sistema tiene dos tamizadores con aspas y tienen las siguientes especificaciones:

Tabla 4. Variables del tamizador con aspas

Velocidad
594 rpm mínima
1480 rpm máxima



Fig 11. Tamizador con aspas

5.5 Descripción del proceso de fabricación en el lugar destino.

A continuación se muestra en el siguiente recuadro el diagrama del proceso de fabricación tentativo para el sistema destino.

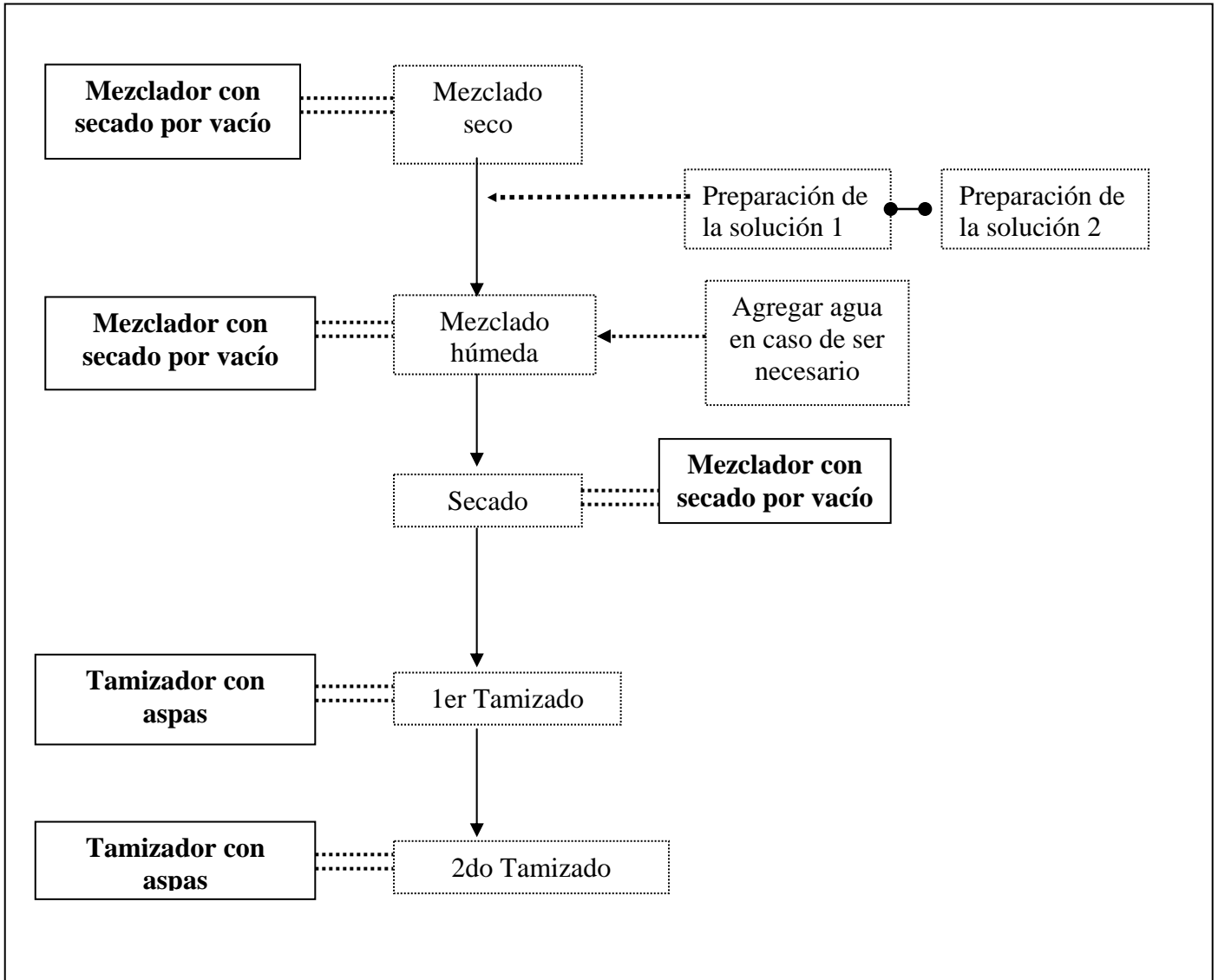


Fig 12. Diagrama de flujo del proceso en el sistema destino.

Se observa en la figura 2 que las etapas del proceso son exactamente las mismas, por lo que podemos decir que no se modificará la fabricación solo se cambian los equipos.

5.6 Resumen en la diferenciación de los equipos

Se maneja una tabla con la diferenciación según la guía SUPAC²², esta guía esta especialmente diseñada para la industria, sus siglas en inglés indican **Scale Up and Postapproval Changes**. Diseñada por el departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de Norteamérica (“U.S. *Department of Health and Human Services*”) y la FDA (Food and Drug Administration) en el Centro de evaluación e investigación de drogas (“**Center for Drug Evaluation and Research**”) por sus siglas en inglés CDER. En el mes de enero de 1999.

El propósito de la guía SUPAC es proporcionar recomendaciones para las empresas farmacéuticas, en particular el documento **SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum** está limitado únicamente para tratar los cambios de equipo en un proceso de manufactura. El documento descrito es solo un apoyo y en algunos casos no se encuentran enlistados equipos muy específicos. También existen documentos como los NDA²³ por sus siglas en inglés “*New Drug Application*”, compilaciones documentales donde se establecen todas las características del producto.

Dentro de esta guía se presenta una tabla en donde se enlistan los equipos, la primera clasificación es mediante su principio operativo y la segunda por sus características de diseño.

A continuación se establecerán las diferencias y las similitudes entre el sistema de partida y el sistema destino, con esta comparación se dará soporte a la transferencia en el conocimiento de los equipos y las posibles mejoras al proceso. Se considera que estos equipos sirven para realizar la manufactura de un granulado.

²² SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum , 1999.

²³ Guidance for Industry. Changes to an approved NDA (new drug applications) or ANDA (abbreviated new drug applications) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). April 2004.

En primer lugar se comparan²⁴ ambos sistemas en la operación de **MEZCLADO**:

Clasificación SUPAC. Según la operación de mezclado			
	Mezclador sistema de partida	Mezclador sistema destino	Comentarios
Clase	Mezclado por convección "Convection mixers"	Mezclado por convección "Convection mixers"	1.- El mezclado, definido como la reorientación de las partículas para adquirir uniformidad en la mezcla 2.- Ambos pertenecen a la misma Clase.
Sub Clase	Es un mezclador intensivo de tipo vertical: "Vertical high intensity mixers"	Es un mezclador intensivo de tipo vertical "Vertical high intensity mixers"	1.- La subclase se establece por tres principios de operación: mezcla por difusión, mezcla por convección y por sistemas neumáticos. 2.- Ambos tienen la misma subclase: mezcladores por convección.

Se muestran los proveedores de cada uno de los equipos mezcladores.

	Mezclador sistema de partida	Mezclador sistema destino	Comentarios
Proveedores			
Nombre	Mezclador intensivo Diosna GmHb Alemania	Mezclador – secador (one pot) Romaco división Zanchetta Alemania	Ambas se caracterizan por la buena calidad de sus equipos y los diseños de vanguardia

²⁴ Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Post approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. CDER November 1995.

Se muestra una tabla donde se establece una comparación en el funcionamiento de ambos equipos en base a las características individuales.

	Mezclador sistema de partida	Mezclador sistema destino	Comentarios
Operación	Tiene controladores de encendido, apagado, de velocidad para palas y para triturador, medidor de amperes en las palas y una compuerta manual	Tiene una PCL con un sistema software para controlar el equipo	Ambos son fáciles de operar, sin embargo se encuentra mayor facilidad para controlar y verificar los parámetros en el Roto P 200 que en el equipo Diosna.
Limpieza	El contenedor tiene paredes lisas y es posible desmontar las palas y el triturados para su limpieza	Sus paredes son lisas y tiene un sistema de lavado automático (WIP "wash in place")	Ambos equipos son relativamente fáciles de limpiar.
Carga de materiales	Las materias primas son cargadas en el interior del contenedor manualmente	Las materias primas son cargadas en el interior del contenedor manualmente	La carga de materiales se realiza de la misma forma para ambos equipos.
Mezclado	El mezclado se realiza mediante una palas ubicadas en el fondo del mezclador y cubren el diámetro de la base del contenedor.	El mezclado se realiza mediante una palas ubicadas en el fondo del mezclador y cubren el diámetro de la base del contenedor.	Para el movimiento principal de las palas ambos equipos utilizan un diseño de rotor hidráulico. Ambos tienen un controlador de velocidad. Para el caso del mezclador Diosna Solo tiene velocidad I y velocidad II para el caso del equipo Roto P la velocidad puede variar de 0 - 254 rpm. En el equipo Roto P la fuerza de torque de las palas principales puede ser monitoreado indicándose la presión en bares.
Triturador	Para el control del crecimiento del granulo se ocupa un triturador en posición horizontal	Para el control del crecimiento del granulo se ocupa un triturador en posición vertical.	El triturador del equipo roto P 200 tiene un sistema que permite modificar su profundidad dentro del granulado.
Detección del punto final	Se detecta mediante la medición del amperaje en las palas principales	Se detecta mediante la presión hidráulica de las palas principales	Son sistemas diferentes para la detección del punto final. Se deberá establecer la equivalencia

A continuación se comparan las especificaciones técnicas entre los dos equipos mezcladores

Especificaciones			
	Mezclador sistema de partida	Mezclador sistema destino	Comentarios
Capacidad total	400 litros	200 litros	El equipo Roto P 200 tiene la mitad de la capacidad total del Diosna P 400.
Consumo de energía	13 - 16 KW	20 KW	Su consumo es muy similar
Diseño	El contenedor es cilíndrico con terminación cónica	El contenedor es cilíndrico con terminación cónica	El diseño de ambos equipos es óptimo para un mezclado eficiente
Material	Acero inoxidable grado 316	Acero inoxidable grado 316	Ambos cumplen con la especificación del material para evitar interacción con el producto.

Se establecen las diferencias entre los equipos secador de lecho fluido y mezclador –secador en cuanto a la operación unitaria de **SECADO**:

Clasificación SUPAC. Según la operación de secado			
	Secador de lecho fluido	Secador con sistema de vacío	Comentarios
Clase	Transferencia directa de calor. Cama de lecho fluidizado.	Conducción indirecta de calor. Liofilización	En la etapa de secado los equipos difieren en la clase según SUPAC. Según la guía SUPAC se deben realizar pruebas de disolución para verificar que este proceso quedó transferido correctamente.

Proveedores			
	Secador de lecho fluido	Secador con sistema de vacío	Comentarios
Nombre	Secador de lecho fluidizado Glatt Alemania	One Pot Romaco división Zanchetta Alemania	Ambas se caracterizan por la buena calidad de sus equipos y sus diseños de vanguardia

Funcionamiento			
	Secador de lecho fluido	Secador con sistema de vacío	Comentarios
Operación	Su diseño de mandos manuales lo hace fácil de operar	Su operación es mediante una PC.	El equipo Roto P es considerado de vanguardia debido a que su operación es mediante un sistema computarizado.
Limpieza	Debido a su desensamble es posible eliminar completamente el producto	Sus paredes son lisas y no se requiere de un desensamble mayor para asegurar que la limpieza esta hecha adecuadamente. Cuenta con un sistema WIP.	Debido al sistema mecánico del Glatt 120 la limpieza en área técnica es mayor al del Roto P 200, esto implica mayor tiempo/ costo.
Carga de materiales	Su diseño de charolas permite un fácil vaciado del producto.	Cuenta con un sistema de vacío para ayudar a cargar los materiales	Ambos equipos demuestran una facilidad en la carga de materiales.
Secado	Basado en flujo de aire a través de la mezcla a una temperatura determinada, elimina la humedad por un mecanismo de arrastre.	Por medio de vacío y calentamiento de las paredes del contenedor.	Los sistemas de secado son completamente diferentes, esta etapa será crítica durante la transferencia de tecnología.

Especificaciones			
	Secador de lecho fluido	Secador con sistema de vacío	Comentarios
Capacidad total	250 litros	120 litros	El proceso de transferencia también involucra un cambio en el tamaño de lote.
Consumo de energía	27 Kw.	30 Kw.	Son similares.
Diseño	Es un secador de lecho fluidizado vertical	El diseño es hermético para poder secar por vacío.	Los diseños sirven para el fin con el que fueron hechos.
Material	Acero inoxidable	Acero inoxidable	Ningún equipo tiene interacción con el producto.

A continuación se comparan los sistemas de **tamizado**.

Clasificación SUPAC. Según la operación de tamizado			
	Tamizador con oscilador	Tamizador con aspas	Comentarios
Clase	La reducción del tamaño de partícula es mediante el paso de producto a través de mallas, por sus siglas en ingles: " <i>Screening mills</i> "	La reducción del tamaño de partícula es mediante el paso de producto a través de mallas, por sus siglas en ingles: " <i>Screening mills</i> "	Pertenece a la misma clase según SUPAC
Sub-clase	Mediante el uso de una barra rotatoria, se ejerce presión entre el producto y la malla para disminuir el tamaño de partícula " <i>Oscillating bar</i> "	Mediante aspas se realizan cortes en las partículas para promover su disminución de tamaño y pasar a través de la malla, " <i>Rotating impeller</i> "	La sub-clase es diferente, esto significa que solo cambia el mecanismo de la operación unitaria, en este caso es claro que solo cambia el elemento rotatorio.

Funcionamiento			
	Tamizador con oscilador	Tamizador con aspas	Comentarios
Operación	Solo tiene un manómetro para controlas las rpm.	Las rpm se controlan mediante un sistema software, puede acoplarse al equipo One Pot	Ambos son de fácil operación, para el Roto P200 se tiene un mejor control de las rpm al quedar grabado su histórico en la PC de mando
Limpieza	De fácil limpieza, lo que se encuentra en contacto con el producto puede desensamblarse	De fácil limpieza, con ayuda de soporte técnico es posible desensamblarlo completamente.	Ambos son de fácil limpieza.
Carga de materiales	El operador de adicionarlo a la tolva para comenzar el proceso de tamizado	Se adiciona automáticamente a través del equipo One Pot	El proceso de carga de materiales en el equipo Piraña es más fácil al estar acoplado con el equipo One Pot.
Tamizado	El proceso disminución del tamaño de partícula es menos intenso al ser una barra la que presiona el producto.	El proceso de disminución del tamaño de partícula es más intenso por tratarse de aspas de corte las que se encargan de romper las partículas	La diferencia en el proceso de tamizado (disminución del tamaño de partícula) puede ocasionar una diferencia grande en la distribución del tamaño de partícula.

Especificaciones			
	Tamizador con oscilador	Tamizador con aspas	Comentarios
Capacidad total	∞	∞	Ambos equipos no cuentan con un límite en el volumen del producto. Dependen de una adición constante.
Consumo de energía	17 Kw.	19 Kw.	Similares
Diseño	Mecánico	Electro-mecánico	El diseño del equipo tamizador con aspas es mas complejo que el equipo tamizador con oscilador
Material	Acero inoxidable grado 316	Acero inoxidable grado 316	Sin interacción con el producto.

5.7 ELABORACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN EN EL SISTEMA DESTINO

Parámetros de proceso en el sistema destino.

Mezcla seca.

La primera operación unitaria es el mezclado seco, para establecer los nuevos parámetros se debe conocer una equivalencia entre el sistema de partida y el sistema destino.

En el sistema de partida se tiene la siguiente especificación:

Equipo:	Mezclador sistema de partida
Velocidad de las aspas	I
Velocidad del Triturador	0 (apagado)
Tiempo	20 min.

Por lo tanto para el sistema destino la especificación debe ser:

Equipo:	Mezclador sistema destino
Velocidad de las aspas	71 rpm ^α
Velocidad del Triturador	0 (apagado)
Tiempo	20 min.

Se observa que la especificación para la velocidad de las aspas en el sistema destino es exacta.

Mezcla húmeda

Como segunda etapa tenemos la mezcla húmeda, nuevamente mediante dos cuadros consecutivos explicaremos las equivalencias en las variables del proceso.

En el sistema de partida se tiene la siguiente especificación:

Equipo:	Mezclador sistema partida
Velocidad de las aspas	I
Velocidad del Triturador	I
Tiempo	10 min.

^α El equivalente a velocidad I para el equipo Mezclador sistema de partida

Por lo tanto para el sistema destino la especificación debe ser:

Equipo:	Roto P 200
Velocidad de las aspas	71 rpm ^β
Velocidad del Triturador	1 800 rpm ^χ
Tiempo	10 min.

Para esta etapa se observa que solo se programan los valores equivalentes, y se da por hecho y como una constante que el diseño de los equipos no se verá involucrado en la transferencia.

Secado

Como tercera etapa y una operación unitaria se tiene el proceso de secado.

En el sistema de partida se tiene la siguiente especificación:

Equipo:	Secador de lecho fluido
Aire de entrada	70 °C
Flujo de aire	0 – 500 m ³ /hr.
Sacudefiltros	cada 3 min.
Humedad	7.0 %

Por lo tanto para el sistema destino en la etapa de secado se proponen las siguientes especificaciones:

Equipo:	Secador con sistema de vacío
Temperatura de la chaqueta	70 ° C ^δ
Movimiento de oscilación	175 ° ^ε
GA. ST.	2.0 m ³ / h <i>se propone el valor medio.</i>
Vacío	0 Bar ^φ
Humedad	7.0 % ^γ

^β El equivalente a velocidad I para el equipo mezclador del sistema partida

^χ El equivalente a velocidad I para el equipo mezclador del sistema partida

^δ El equivalente a la temperatura del aire de entrada en el secador de lecho fluido

^ε Se maneja en el nivel máximo para aumentar el contacto con la superficie

^φ Máximo valor para el secado por vacío

^γ Mismo valor para determinar el fin de la etapa de secado

Tamizado 1

Como cuarta operación unitaria se tiene el proceso de tamizado, por lo que a continuación se describe en ambos equipos.

En el sistema de partida se tiene la siguiente especificación:

Equipo:	Tamizador con oscilador
Malla	1.5 mm
Velocidad	60 rpm

Por lo tanto para el sistema destino en la etapa de secado se proponen las siguientes especificaciones:

Equipo:	Tamizador con aspas
Malla	1.5 mm ⁷
Velocidad	594 rpm ⁸

5.8 PARÁMETROS DE CONTROL EN LA TRANSFERENCIA

- I. Realizar las siguientes pruebas al granulado obtenido del sistema de partida (Tomar los resultados como referencia):
 - A) Distribución del tamaño de partícula.
 - B) Densidad aparente.
 - C) Densidad compactada.
 - D) Velocidad de flujo.
- II. Realizar las siguientes pruebas al granulado obtenido en el sistema destino:
 - A) Distribución de tamaño de partícula
 - B) Densidad aparente
 - C) Densidad compactada
 - D) Velocidad de flujo
- III. Humedad residual 7% HR (en lotes anteriores se encontró que la humedad real del granulado final es el límite superior 7.5 % HR)

⁷ Se propone el mismo tamaño de poro

⁸ Se propone el mínimo valor de velocidad.

IV. Compresión:

- A) Friabilidad.
- B) Peso.
- C) Dureza.
- D) Tiempo de desintegración.
- E) Análisis de contenido.

V. Problemas encontrados

Una vez que se cuenta con un procedimiento de fabricación, con los parámetros propuestos y previamente analizados se da inicio a la transferencia.

A continuación mostramos un ejercicio para justificar la necesidad de realizar esta transferencia para que sea atractiva para la empresa.

5.9 JUSTIFICACIÓN PARA REALIZAR LA TRANSFERENCIA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

A continuación se describen los siguientes puntos para la realización del proyecto de transferencia:

- **Utilidad de la capacidad disponible.**
 - a. Actualmente el equipo mezclador con secado por vacío no tiene asignado ningún producto, con la transferencia el equipo será útil.
 - b. Después de la transferencia el procedimiento de fabricación contará con 2 equipos de elección, dándole mayor flexibilidad al producto.
- **Optimización del proceso de fabricación.**
 - c. En el sistema destino todo el proceso se realizará en un solo equipo.
 - d. Se espera obtener un mejor rendimiento en el sistema destino.

- e. El equipo mezclador con secado por vacío tiene controles automáticos y visibles en una pantalla que permiten monitorear y controlar el proceso, facilitando su reproducibilidad.
- f. Al ser reproducible el proceso, es posible llevar a cabo su validación.
- g. Disminuye la manipulación del operador sobre el producto ya que no es necesario moverlo manualmente como en el secador de lecho fluido. (Ver figura apéndice 2)
- **Mejora en la calidad del producto.**
 - h. Al tener menor movimiento de materiales por ser un solo contenedor, el control sobre los principios activos mejora y se espera obtener el contenido y la uniformidad contenido dentro de especificaciones.
 - i. Se debe lograr un tamaño de partícula más uniforme.
- **Otros.**
 - j. El mezclador con secado por vacío es de un volumen inferior al sistema de partida, así que, los tiempos de limpieza serán menores.
 - k. Al implementar la transferencia aumentan los conocimientos generales de la Operación del equipo mezclador con secado por vacío.
 - l. La unidad destino tiene en el área técnica condensadores en el sistema de vacío que permiten un mayor control al usar solventes, característica que no tiene el sistema de partida.

Se dará seguimiento a tres lotes comerciales.

- i. En el primer lote comercial:
 - Conocer las generalidades del proceso.

- Identificar las etapas o puntos críticos del proceso en el sistema de partida.
- Se tomarán muestras para realizar reologías.
- ii. En el segundo lote comercial:
 - Estudiar los parámetros del proceso de fabricación el sistema de partida.
 - Comparar resultados de las pruebas reológicas entre los dos lotes comerciales.
- iii. En el tercer lote comercial:
 - Determinar el perfil reológico promedio.
 - Determinar las características reológicas que se deberán alcanzar en la transferencia.
 - Determinar de manera teórica los parámetros que se ocuparan en el sistema destino con base en los parámetros ocupados en el sistema de partida.

6 TRANSFERENCIA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN PARA EL PRODUCTO GR1

6.1 Estableciendo la formulación del placebo

Un placebo se caracteriza por la ausencia del principio activo, cuando la fórmula se encuentra establecida se debe sustituir el principio activo por algún otro excipiente. Un placebo se caracteriza por no tener ninguna sustancia con cualidades terapéuticas.

Para elegir el sustituto del principio activo se establecen los siguientes criterios:

- Se debe verificar cual es el excipiente que se encuentra en mayor proporción dentro de la fórmula y sustituir la cantidad de principio activo por este excipiente. De esta forma las propiedades reológicas son similares al utilizar un placebo en lugar del producto.

- En caso de que no exista un excipiente que se encuentre en mayor proporción respecto a los demás entonces elegiremos el excipiente que tenga las mejores propiedades reológicas: tamaño de partícula, velocidad de flujo, etc.
- En caso de que los excipientes de toda la formulación sean baratos y fáciles de conseguir se modifica la cantidad de cada uno de los excipientes en proporción a la cantidad total del tal forma que al eliminar los activos esta cantidad quede sustituida por todos los excipientes de la formula proporcionalmente.
- Si ninguno de estos criterios ayuda en la elección de excipiente que sustituirá al principio activo entonces deberemos elegir el excipiente de menor costo y el excipiente que afecte menos las propiedades reológicas de nuestro placebo.

Para establecer la cantidad a emplear en un lote placebo es necesario tomar en cuenta lo siguiente:

- Costo de la formulación, sin incluir los principios activos o sustancias terapéuticas.
- Volumen o capacidad máxima^π del equipo al cual será transferido el producto y con ello establecer la capacidad útil y la cantidad mínima para el mismo equipo.
- Verificar si se cuenta con equipos que sean equivalente según la guía SUPAC y a escala de los equipos utilizados en la planta de producción.

El volumen total o la capacidad máxima del equipo mezclador en el sistema destino es de 200 litros. Para poder entender mejor los diferentes volúmenes manejados en el mismo equipo dentro de un proceso de producción estableceremos las equivalencias en la siguiente tabla:

^π http://www.ibpassociation.org/IBPA_articles/apr2006issue/Technology_Transfer.doc

Tabla 5. Muestra el calculo de la capacidad útil del equipo mezclador en el sistema destino

Equipo mezclador en el sistema destino	Capacidad en %	Capacidad en litros
Volumen máximo	100%	200
Volumen eficiente (útil)	60%	120
Volumen mínimo	30%	60

Una vez conocido el volumen útil de nuestro equipo mezclador con secado por vacío (unidad destino) podemos comparar la información con la formulación actual del producto a transferir.

Tabla 6. Tabla que indica la formulación actual

Componentes	Kg./ Lote
Activo 1	25.00
Activo 2	2.50
Activo 3	1.00
Excipiente 1	67.00
Excipiente 2	58.25
Excipiente 3	34.86
Excipiente 4	20.61
Total	209.22

} 28.5 Kg.

Según la tabla anterior se observa que la cantidad total para un lote equivale a 209.220 Kg. mientras que en la tabla de capacidades del equipo mezclador para el sistema destino (equipo que recibirá el producto) tiene una capacidad útil de 120 litros. ¿Cómo establecer la cantidad del lote para el equipo mezclador de secado por vacío?, el granulado GR1 tiene la densidad de 0.5 g/ml, por lo anterior se deduce el peso del lote placebo considerando que el volumen útil del equipo mezclador del sistema destino es de 120 litros, quedando de la siguiente forma:

$$\text{Peso del lote placebo} = \text{Volumen total} * \delta (\text{densidad})$$

$$\text{Peso del lote placebo} = (120,000 \text{ ml}) * \left(\frac{0.5 \text{ g}}{1 \text{ ml}} \right)$$

$$\text{Peso del lote placebo} = 60,000 = 60 \text{ Kg}$$

Una vez establecido el valor del volumen útil en el equipo mezclador del sistema destino, podemos establecer en un cuadro las cantidades y activos para un lote de producción normal y por otro lado mostrar también la cantidad calculada para un lote placebo.

Tabla 7. Se indica la formulación en sistema destino para un lote placebo de 60 Kg. totales.

Componentes	Kg./ Lote comercial	Kg. / lote PLACEBO
Activo 1	25.00	7.17
Activo 2	2.50	0.72
Activo 3	1.00	0.29
Excipiente 1	67.00	19.21
Excipiente 2	58.25	16.71
Excipiente 3	34.86	10.00
Excipiente 4	20.61	5.91
Total	209.22	60.00

Se realizó el seguimiento a diferentes lotes comerciales.

6.2 Generalidades de proceso en el sistema de partida

- El proceso se realiza en un área definida. En el interior del área se encuentran los equipos: Mezclador y Secador de lecho fluido. Se cuenta también con una balanza, un analizador de humedad y dos tomas de agua purificada. Dentro del área se encuentra un cubículo con una marmita para baño maría para la preparación de las soluciones. Se cuenta también con diferentes utensilios como ollas de acero inoxidable de diferentes tamaños, espátulas, cucharones y mangas plásticas.
- Los operadores se encuentran calificados, por consiguiente están capacitados en el manejo de los equipos e instrumentos empleados durante el proceso de fabricación.
- Los equipos utilizados en el proceso de fabricación se encuentran calificados y los instrumentos calibrados.

- Se cuenta con un procedimiento de fabricación donde se establecen las especificaciones de proceso.

6.2.1 Características reológicas

Los sólidos granulares²⁵, al estar formados por partículas individuales presentan un comportamiento que depende de manera fundamental de las propiedades de tales partículas. Así por ejemplo una masa de sólido caerá por un plano inclinado libremente o podrá ser alimentado a través de una tolva o se comportará como un fluido, “corriendo” sin inconvenientes a lo largo de un conducto, según sea la relación entre las fuerzas gravitacionales y las fuerzas superficiales de sus partículas.

Cada partícula individual está caracterizada fundamentalmente por su forma, tamaño y densidad, siendo de importancia para determinadas aplicaciones, su energía superficial, dureza, rugosidad y fuerzas eléctricas presentes.

Tamaño de partícula

Por convención el término tamaño de partícula se refiere a la elección de una dimensión característica, esto es cuando se trata de partículas isodimensionales, redondeadas, dicha dimensión o diámetro no ofrece dudas en su elección y significado. Pero cuando tratamos con partículas muy irregulares, el concepto de diámetro a aplicar exige suma prudencia en su utilización.

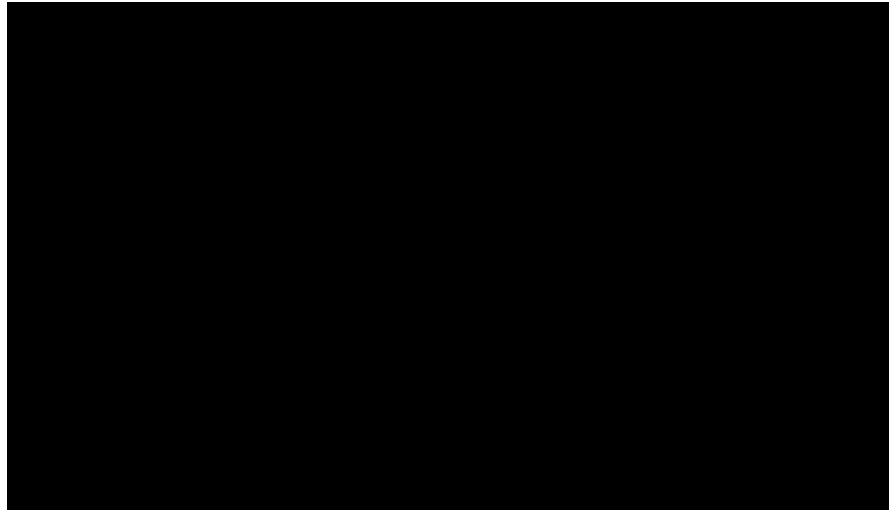
La distribución del tamaño de partícula es la característica principal de un granulado, se decidió tomar una muestra de los lotes comerciales. Las pruebas se realizaron en un equipo con 6 mallas de acero inoxidable con distinto tamaño en la abertura.

El equipo se encuentra calificado y las mallas calibradas. El equipo cuenta con sus bitácoras de uso en donde se registró cada una de las determinaciones.

²⁵ Dilip M Parikh. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. Volume 81. Wilmington North Carolina.1997 Ed Marcel Dekker Inc.

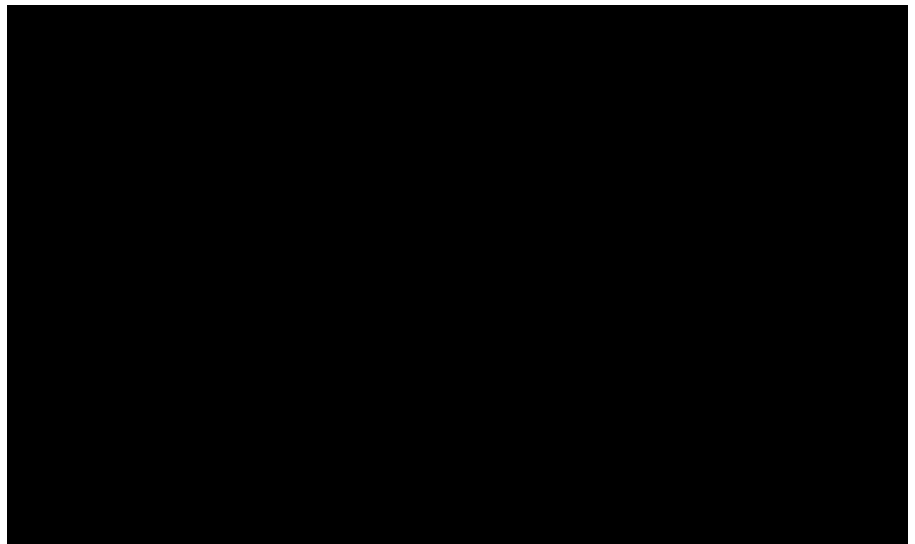
Para el primer lote comercial se obtuvo la siguiente gráfica:

Lote comercial 953028	
<i>Abertura promedio de la malla (micras)</i>	<i>%Retenido</i>
>1000	0
750	40.5
375	25.6
188	10.1
94	11.2
<63	15.2



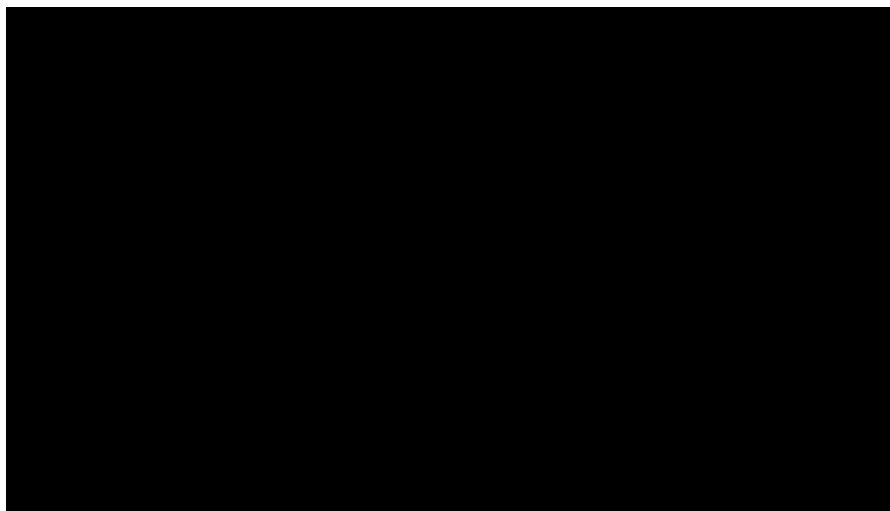
En el segundo lote comercial se obtuvo la siguiente gráfica:

Lote comercial 954294	
<i>Abertura promedio de la malla (micras)</i>	<i>%Retenido</i>
>1000	0
750	35.7
375	22.3
188	12.7
94	9.4
<63	19.9



En el tercer lote comercial se obtuvo la siguiente gráfica.

Lote comercial 454219	
<i>Abertura promedio de la malla (micras)</i>	<i>%Retenido</i>
>1000	0
750	44.55
375	21.05
188	10.05
94	8.35
<63	16



En este seguimiento a lotes comerciales se encuentra conveniente revisar la etapa de compresión, es decir tomar la información necesaria como producto final, para esta transferencia el producto es una tableta, esta forma farmacéutica tiene las siguientes variables: peso, espesor, dureza, disgregación y friabilidad. Todas estas variables[♦] son para un control durante proceso, a continuación muestro algunos resultados.

6.2.2 Humedad.

Los materiales granulares fluyen con gran dificultad y tienden a empastarse cuando el contenido de humedad está entre 5 a un 50%. Por ejemplo el yeso con un contenido de de 1% de agua, no puede molerse fácilmente, en tanto con un 2 – 5 % se rompe con extrema facilidad dando un producto extremadamente fino. Por lo anterior una segunda característica de calidad es la humedad que contiene el

[♦] Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8va edición.

granulado, por ello se realizó una investigación retrospectiva para tener una base informativa de diferentes lotes comerciales.

Tabla 8. Humedad obtenida en 7 lotes comerciales

No de lote	Humedad (%)
Lote 1	6.4
Lote 2	6.5
Lote 3	7.1
Lote 4	6.7
Lote 5	7.1
Lote 6	7.4
Lote 7	6.9

6.2.3 Disgregación

Este ensayo está indicado para determinar si las formas farmacéuticas sólidas se disgregan en el tiempo prescrito cuando se introducen en un medio líquido y en las condiciones experimentales que se describen a continuación.

Para los fines de este ensayo, la disgregación no implica la disolución completa de la unidad, ni siquiera de su principio activo. La disgregación completa se define como el estado en el que los residuos de la unidad desaparecen a simple vista, a excepción de fragmentos de recubrimiento insoluble o de cubierta de cápsulas, que queden en la rejilla del aparato de ensayo o que se adhieran a la superficie inferior de los discos, en caso de que estos se utilicen, es una masa blanda que no presenta un núcleo firme palpable.

Tabla 9. Recopilación de resultados de la prueba de disgregación en lotes comerciales.

Lote	Disgregación 1 (minutos y seg)	Disgregación 2 (minutos y seg)
453376	06' 35''	07' 47''
453958	04' 08''	08' 06''
454823	07' 18''	09' 02''
456931	08' 01''	08' 40''
458954	06' 00''	07' 05''
553897	06' 51''	08' 35''
553931	06' 52''	08' 00''

6.2.4 Friabilidad

Se entiende como friabilidad la tendencia a la fractura según determinados planos de clivaje, característicos de cada material y varía con la reducción de tamaño.

Por lo general, el procedimiento de ensayo presentado en este capítulo se puede aplicar a la mayoría de los comprimidos. La medición de la friabilidad de los comprimidos complementa otras determinaciones de resistencia física, como la fuerza de ruptura del comprimido.

Tabla 10. Recopilación de resultados en lotes comerciales para la prueba de friabilidad.

Lote	Friabilidad
453376	0.2193%
453958	0.2577%
454823	0.3510%
456931	0.2659%
458954	0.2937%
553897	0.2581%
553931	0.2609%

6.2.5 Dureza

La dureza depende de su estructura interna, tipo de unión química predominante y distancia radial entre sus átomos y del tamaño relativo de sus átomos y moléculas.

En general a mayor dureza menor posibilidad de deformación de la partícula y menor posibilidad de adherencia con otras partículas, resultando en mejores condiciones de flujo y mayor porosidad de sus lechos.

Tabla 11. Recopilación de resultados de dureza en diferentes lotes comerciales

Dureza (Newton)					
159	179	167	158	162	163
143	166	167	156	159	157
147	156	172	160	169	161
170	155	175	166	163	166
149	153	163	170	167	171
161	159	154	174	155	167
162	161	162	158	158	169
166	166	169	172	177	162

6.3 GESTIÓN DEL PRIMER LOTE PLACEBO

El área mayormente involucrada es el departamento de Producción, aquí el o los responsables establecerán las siguientes actividades:

- **Producción**
 - a. Establecer el procedimiento de fabricación en el equipo “Destino”.
 - b. Establecer la formulación indicando exactamente cada uno de los materiales.
 - c. Informar al gerente del departamento para autorizar el inicio del proyecto.
 - d. Informar al departamento de aseguramiento de calidad para establecer las condiciones de seguridad y manejo del producto placebo para evitar confusiones o mezclas no deseadas.
 - e. Establecer pruebas y los recursos necesarios: personal capacitado, equipos calificados, instrumentos calibrados.
- **Planeación**
 - f. Establecer los tiempos para la solicitud de los materiales necesarios y evitar impacto en los requerimientos de ventas.
 - g. Solicitar cambios y modificaciones a las cantidades necesarias de principios activos y excipientes y prevenir situaciones que pudieran poner en riesgo el cumplimiento en tiempo y forma del proyecto.
- **Almacenes / surtido**
 - h. Programar el movimiento de inventarios de cada uno de los materiales necesarios para la fabricación del placebo.
 - i. Programar el surtido de cada una de las materias primas considerando tiempos de operación y número de operadores.

Primer lote placebo: Lote FP200-01

Consideraciones en la elaboración del primer procedimiento de fabricación para un lote placebo.

- a) Portada: Indicar quien(es) emite(n), revisa(n), autoriza (n), etc; escribir el nombre del producto, el lote, el tamaño de lote.
- b) Cuerpo: Antes de iniciar con cada una de las actividades propias de la fabricación del lote placebo podemos establecer las condiciones o las precauciones generales antes de manejar cada uno de los materiales. Cada etapa deberá estar numerada, deberá ser breve y concisa pero que no de lugar a dudas de lo que debe hacerse. Cada una de las actividades deberá ser seguida de la firma de la persona que realizó y la persona que verificó la actividad. En algunos pasos es muy probable que sea necesario considerar un tiempo de inicio y un tiempo de término. En caso de establecer algún parámetro ya sea puntual o con un rango se deberá dejar un espacio para colocar la medida o valor real de dicho parámetro, de esta manera se le dará seguimiento al proceso y será posible reproducir el experimento. Durante el proceso de fabricación es permitido realizar anotaciones sobre el procedimiento, eliminar pasos que se consideren innecesarios y registrar actividades que no se tenían previstas.
- c) Anexos: De ser necesario es posible añadirlos, como parte del seguimiento para la medición de algún parámetro como lo es la humedad.

Resultado del primer lote placebo.

A continuación se describe en una tabla la comparación entre el sistema de partida y el sistema destino para la manufactura del primer lote placebo.

Equipo Etapa	Sistema de partida	Sistema destino	Observaciones																																						
FORMULACIÓN	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Componentes</th> <th>Kg. / lote PLACEBO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Activo 1</td> <td>25.00</td> </tr> <tr> <td>Activo 2</td> <td>2.50</td> </tr> <tr> <td>Activo 3</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 1</td> <td>67.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 2</td> <td>58.25</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 3</td> <td>34.86</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 4</td> <td>20.61</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>209.22</td> </tr> </tbody> </table>	Componentes	Kg. / lote PLACEBO	Activo 1	25.00	Activo 2	2.50	Activo 3	1.00	Excipiente 1	67.00	Excipiente 2	58.25	Excipiente 3	34.86	Excipiente 4	20.61	Total	209.22	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Componentes</th> <th>Kg. / lote PLACEBO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Activo 1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Activo 2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Activo 3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 1</td> <td>8.18*</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 2</td> <td>19.21</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 3</td> <td>16.71</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 4</td> <td>10.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 4</td> <td>5.91</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>60.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Se coloca un excedente equivalente a la suma de los tres principios activos.</p>	Componentes	Kg. / lote PLACEBO	Activo 1	0	Activo 2	0	Activo 3	0	Excipiente 1	8.18*	Excipiente 2	19.21	Excipiente 3	16.71	Excipiente 4	10.00	Excipiente 4	5.91	Total	60.00	<p>1.- Para elaborar la formulación del primer lote placebo se estableció como tamaño de lote 60.0 Kg. Totales, según se puede observar en la columna de equipo mezclador con secado por vacío.</p> <p>2.- Los tres principios activos son eliminados en la formulación y para sustituirlos se añaden 8.18 Kg. del excipiente 1.</p>
Componentes	Kg. / lote PLACEBO																																								
Activo 1	25.00																																								
Activo 2	2.50																																								
Activo 3	1.00																																								
Excipiente 1	67.00																																								
Excipiente 2	58.25																																								
Excipiente 3	34.86																																								
Excipiente 4	20.61																																								
Total	209.22																																								
Componentes	Kg. / lote PLACEBO																																								
Activo 1	0																																								
Activo 2	0																																								
Activo 3	0																																								
Excipiente 1	8.18*																																								
Excipiente 2	19.21																																								
Excipiente 3	16.71																																								
Excipiente 4	10.00																																								
Excipiente 4	5.91																																								
Total	60.00																																								
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN I	1.- Mezcla de ingredientes. 2.- Calentar a 65 °C. 3.- Enfriar a 30 °C.	1.- Mezcla de ingredientes. 2.- Calentar a 65 °C. 3.- Enfriar a 30 °C.	No hay cambios																																						
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN II	1.- Mezcla de ingredientes.	1.- Mezcla de ingredientes.	No hay cambios																																						
SOLUCIÓN DE GRANULACIÓN	1.- Mezclar solución I con la solución II	1.- Mezclar solución I con la solución II	No hay cambios																																						

<p>MEZCLADO SECO</p>	<p>1.- Adicionar las materias primas al equipo Mezclador 2.- Mezclar bajo las siguientes condiciones: a) Tiempo 20 minutos b) Velocidad I en palas c) Velocidad 0 en triturador (apagado)</p>	<p>1.- Adicionar las materias primas al equipo Mezclador 2.- Mezclar bajo las siguientes condiciones: d) Tiempo 20 minutos e) Velocidad 70 rpm f) Presión ¿? g) triturador (apagado)</p>	<p>1.- En cuanto a las condiciones reales tenemos el siguiente resumen: a) Tiempo 20 min. b) Velocidad 70 rpm en palas c) Presión en palas 32 bar d) Triturador apagado</p>
<p>MEZCLADO HUMEDO</p>	<p>1.- Adicionar la solución de granulación. 2.- Condiciones: a) Tiempo 10 minutos b) Velocidad I palas c) Velocidad triturador I 3.- En caso de ser necesario adicionar agua purificada</p>	<p>1.- Adicionar la solución de granulación. 2.- Condiciones: d) Tiempo 10 minutos e) Velocidad 70 rpm f) Presión ¿? Bar g) Tiempo de chopper 10 minutos h) Chopper 1000 i) Profundidad de chopper 3.- En caso de ser necesario adicionar agua purificada</p>	<p>1.- Para la condición real en el parámetro de Presión obtuvimos: 57 bares. 2.- En cuanto a la variable profundidad del chopper, se realizan pruebas en el equipo Mezclador antes de iniciar esta etapa y se observa que a un 80 % se encuentra en el centro de la mezcla. 3.- La velocidad del triturador se disminuyó debido a la capacidad de introducirse a diferentes niveles de la mezcla (variable profundidad) contribuyó a romper el granulado más rápido que el triturador del Mezclador del sistema de partida. 4.- Se colocan las siguientes notas en el procedimiento: a) "Se continúa mezclando por 5 minutos y el único cambio es en el triturador a 800 rpm, el granulado alcanza el punto final" b) "Se continúa el mezclado por 5 minutos el único cambio es en el triturador a 1000 rpm, el granulado pierde consistencia y se observa polvo fino" c) Se adicionan 5 litros de agua a las mismas condiciones que en el paso b) d) Se adicionan 4 litros más de agua a las mismas condiciones iniciales con excepción de que el triturador se elimina. En el procedimiento se estableció la siguiente nota: "Para el siguiente lote placebo disminuir el tiempo de uso del triturador para evitar la caída de presión"</p>

<p style="text-align: center;">SECADO</p>	<p>1.- Secar el granulado obtenido en el paso anterior utilizando el secador de lecho fluidizado, las condiciones son las siguientes:</p> <p>Temperatura del aire de entrada: 70 (°C) Flujo de aire de entrada (0 – 5000 m3/hr.) Ajustar según se requiera. Tiempo de pausa 3 minutos Tiempo de agitación 10 segundos Temperatura final de producto: _____ Humedad residual final de producto: 7.0 % (6.5 – 7.5%).</p>	<p>1.- Secar el granulado obtenido en el paso anterior utilizando el equipo secador con sistema de vacío, las condiciones son las siguientes:</p> <p>Vacío: 0 mbar Temperatura de la chaqueta: 70 (°C) GA. ST. 1.5 m3/ hr. Angulo de oscilación 120° - 165° Velocidad de pala 5 rpm Tiempo de funcionamiento de pala: Intermitente Temperatura final de producto: _____ Humedad residual final de producto: 7.0 % (6.5 – 7.5%).</p>	<p>1.- Para el caso del secador del sistema destino el proceso de secado es por medio vacío y de la oscilación del equipo.</p> <p>2.- La variable GA. ST. tiene como objetivo evitar generar un vacío en el interior del sello de las palas mediante un flujo de aire purificado.</p> <p>3.- En el sistema destino la temperatura final del producto fue de 52 °C y la presión final en las palas fue de 36 bar.</p> <p>4.- La humedad final fue de 8.30% quedando fuera de especificación. Se anotó lo siguiente: “Debido a que el proceso de secado no se terminó en el día programado se suspendió dicha actividad”</p>
<p style="text-align: center;">ENFRIADO</p>	<p style="text-align: center;">NA</p>	<p>1.- Realizar un enfriado con los siguientes parámetros:</p> <p>Vacío: 0 mbar Temperatura de enfriado: 15 C GA. ST. 1.5 m3/hr Angulo de oscilación 170</p> <p>a) Velocidad de pala 5 rpm b) Tiempo de funcionamiento de la pala: intermitente. c) Temperatura final de producto</p>	<p>1.- Esta actividad se realiza solo para el equipo mezclador del sistema destino de esta forma evitamos el trasvase de producto cuando se encuentra a temperaturas elevadas.</p> <p>2.- La temperatura final fue de 27 °C, este valor solo es informativo y se tomará como histórico del producto.</p> <p>3.- Se tomó una humedad final al granulado encontrándose en 5.0 %.</p>
<p style="text-align: center;">TAMIZADO</p>	<p>1.-Realizar el proceso de tamizado en el equipo de partida con los siguientes parámetros:</p> <p>a) Malla 1.25 mm b) Velocidad 60 rpm</p> <p>2.-Realizar el proceso de tamizado en el equipo de partida con los siguientes parámetros:</p> <p>c) Malla 0.8 mm d) Velocidad 60 rpm</p>	<p>1.- Tamizar 10 Kg. de granulado en el equipo destino bajo las siguientes condiciones:</p> <p>a) Malla 1.0 mm b) Velocidad 60 rpm</p> <p>2.- Tamizar el resto del granulado obtenido bajo las siguientes condiciones en el equipo destino</p> <p>a) Malla 0.8 mm b) Velocidad 60 rpm</p>	<p>1.- Se realizó el tamizado del lote FP200-01 probando dos mallas de diferente apertura e el tamizador con aspas (destino)</p>

6.3.1 GRANULOMETRÍA²⁶

Lote FP200-01

En el procedimiento de fabricación en el proceso de tamizado se decide realizarlo por dos mallas diferentes para conocer el impacto, por lo que se obtuvieron dos gráficas en la distribución del tamaño de partícula.

A continuación se muestra los datos crudos después de realizar la prueba de granulometría en un equipo Rotap – tyler con seis diferentes tamices.

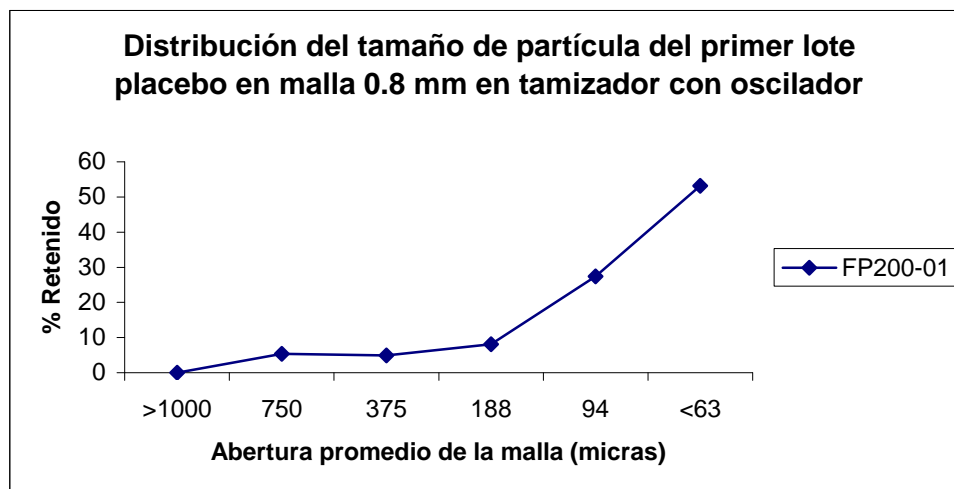
Observaciones: Fabricado en el equipo mezclador de secado por vacío y se ocupa un tamizador con oscilador y malla 0.8 mm

Resultado del lote FP200-01 tamizado por malla 0.8 mm en el tamizador con oscilador

Tamiz	Abertura promedio de la malla (micras)	Peso de la malla (g)	Malla c/ muestra	Peso neto granulado
<i>Malla 18</i>	<i>>1000</i>	386.3	386.3	0.0
<i>Malla 35</i>	<i>750</i>	437.0	442.4	5.4
<i>Malla 60</i>	<i>375</i>	404.4	409.3	4.9
<i>Malla 120</i>	<i>188</i>	396.7	404.8	8.1
<i>Malla 230</i>	<i>94</i>	386.4	413.8	27.4
<i>Base</i>	<i><63</i>	444.4	497.6	53.2
				99.0

²⁶ Göran Alderborn & Christer Nyström, Pharmaceutical powder compaction Technology. Volume 71. USA 1996 Ed Marcel Dekker Inc.

A continuación se muestra la distribución del tamaño de partícula en un gráfico:



Fabricado en el equipo mezclador de secado por vacío y tamizado con la malla 1.0 mm en el equipo tamizador con oscilador.

A continuación se muestra la distribución del tamaño de partícula:

Lote FP200-01 tamizado por malla 1.0 mm

Tamiz	Abertura promedio de la malla micras	Peso de la malla (g)	Malla c/ muestra	Peso neto granulado
Malla 18	>1000	386.2	386.9	0.7
Malla 35	750	436.9	444.3	7.4
Malla 60	375	404.4	407.8	3.4
Malla 120	188	396.7	404.2	7.5
Malla 230	94	386.3	413.7	27.4
Base	<63	444.4	498.1	53.7
				100.1

A continuación se muestra la distribución del tamaño de partícula:

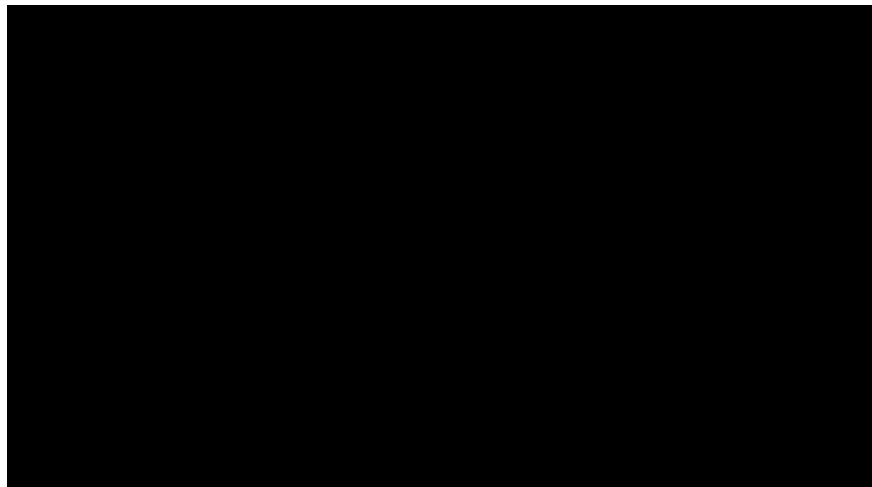


Tabla 12. Calculo de la densidad aparente y su promedio

Densidad aparente			<i>Resultado</i>
Prueba 1	Masa	50.3 g	0.629
	Volumen	80 ml	
Prueba 2	Masa	50.4 g	0.630
	Volumen	80 ml	
Promedio			0.629

La humedad obtenida en el lote FP200-01 fue de 5.0 %



Foto 1. Fin de la granulación del lote FP200-01

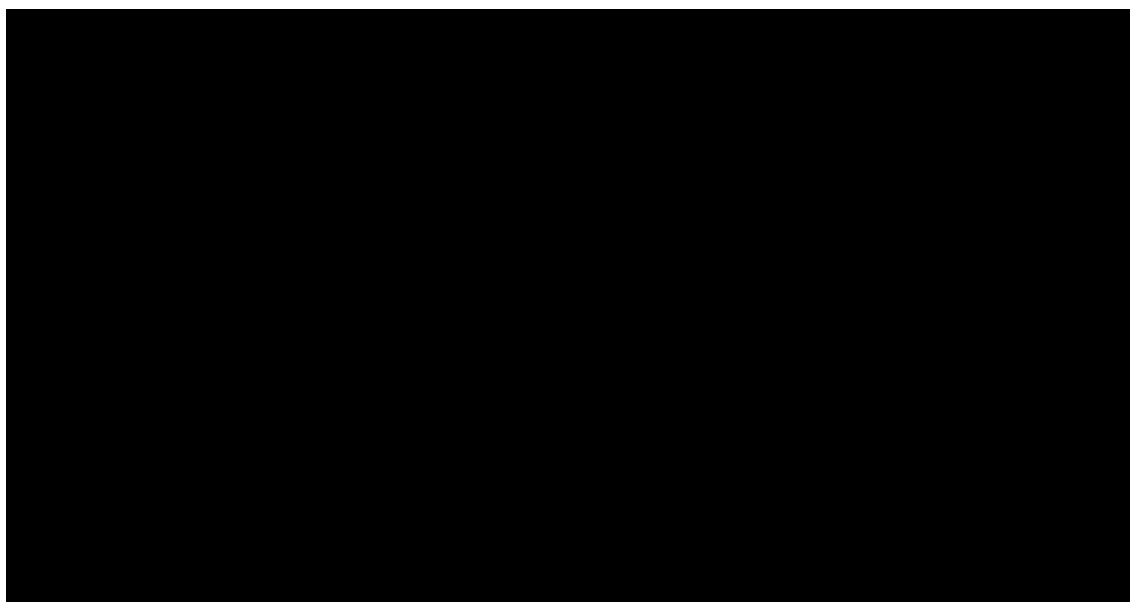
Tabla 13. variables obtenidas en el primer lote placebo

Variable	Esperado	Obtenido lote FP200-01
Densidad aparente	0.760 g/ml	0.625 g/ml
Densidad compactada	0.895 g/ml	0.796 g/ml
Porcentaje de compresibilidad	17.8 %	27.36 %
Velocidad de flujo	25.4 (g/seg)	42.7 g/seg

A continuación se muestra una gráfica de la distribución del tamaño de partícula para el lote FP200-01 en comparación con un lote comercial

Comparación entre lote FP200-01 y un lote comercial

Tamiz	Abertura promedio de la malla micras	Peso neto granulado	
		Placebo	Lote venta
<i>Malla 18</i>	<i>>1000</i>	0.0	0.0
<i>Malla 35</i>	<i>750</i>	5.4	44.55
<i>Malla 60</i>	<i>375</i>	4.9	21.05
<i>Malla 120</i>	<i>188</i>	8.1	10.05
<i>Malla 230</i>	<i>94</i>	27.4	8.35
<i>Base</i>	<i><63</i>	53.2	16
		99.0	100.0



6.3.2 Análisis del lote placebo codificado como FP200-01

- Después de revisar cada resultado y describir cada etapa del procedimiento de fabricación, podemos concluir en este lote lo siguiente:
 - ◆ Para un proceso de granulación un parámetro de control es el perfil en el tamaño de partícula por lo tanto el lote FP200-01 no cumple con la especificación de los lotes comerciales fabricados en el sistema de partida.

Tabla14. Análisis de las diferentes etapas del proceso en la fabricación del lote FP200-01

Etapa	Observaciones	
Formula	El haber eliminado 3 principios activos de la formulación seguramente tuvo un impacto en la distribución del tamaño de partícula. Por otro lado el porcentaje de los tres principios activos es de 14% por lo que no puede ser la causa principal.	<i>Cumple</i>
Preparación de la solución I	La preparación en el sistema de llegada se realizó de la misma forma que en el sistema de partida	<i>Cumple</i>
Preparación de la solución II	La preparación en el sistema de llegada se realizó de la misma forma que en el sistema de partida	<i>Cumple</i>
Preparación de la solución de Granulación	La preparación en el sistema de llegada se realizó de la misma forma que en el sistema de partida	<i>Cumple</i>
Mezclado seco	No hay cambios.	<i>Cumple</i>
Mezcla húmeda	En esta etapa se realizaron los siguientes cambios al procedimiento: 1.-Se disminuyó la velocidad del triturador de 1000 rpm a 800 rpm. 2.-Se alcanzó el punto final pero después se adicionó agua. 3.-La granulación se pasó del punto final.	<i>Oportunidad de mejora</i>
Secado	La humedad final fue de 8.30 % quedando fuera de especificación	<i>Oportunidad de mejora</i>
Enfriado	NA	<i>NA</i>
Tamizado	Debido a que el tamizador piraña emplea un sistema de molienda de mayor fuerza que el equipo Frewitt se probaron dos tamaños de malla, dando como resultado generación elevada de polvo muy fino.	<i>Oportunidad de mejora</i>

- ◆ Durante el proceso de tamizado se detectó que el triturador disminuyó tan rápido el tamaño de partícula que pasamos el punto final de granulación.
- ◆ Se establecerán las condiciones de mejora para el proceso de fabricación del lote FP200-02 para obtener una distribución del tamaño de partícula semejante a la obtenida en la manufactura de un lote comercial.

6.3.3 Pruebas de compresión para el primer lote placebo.

La decisión de compactar es por que un granulado no puede ser descartado solo por su diferencia en la distribución del tamaño de partícula, es posible que al realizar el proceso de compactación podamos obtener tabletas que cumplan las especificaciones del producto terminado.

Se toma polvo del producto tamizado por malla 0.8 mm y producto por malla 1.0 mm. Para evaluar los parámetros de compresibilidad se ocupó el mismo equipo tableteador que se ocupa en un proceso normal.

Los resultados para el producto tamizado por malla de 0.8 mm fueron:

Peso promedio 768.2 mg cumple con la especificación 770.0 (754.6 – 785.4) mg

Dureza promedio 100.4 N cumple la especificación de mayor a 40 N.

Espesor promedio 5.6 mm cumple con la especificación aprox. 5.8 mm

Friabilidad 0.7369 % cumple con la especificación menor a 1%

Disgregación **más de una hora** no cumple la especificación de Máximo 15 minutos.

Los resultados para el producto tamizado por malla 1.0 mm fueron:

Peso promedio 770.9 mg cumple con la especificación 770.0 (754.6 – 785.4) mg

Dureza promedio 91.0 N cumple la especificación de mayor a 40 N.

Espesor promedio 5.6 mm cumple con la especificación aprox. 5.8 mm

Friabilidad 0.4831 % cumple con la especificación menor a 1%

Disgregación **más de una hora** no cumple la especificación de Máximo 15 minutos.

6.3.4 Análisis de los resultados en la etapa de compresión

Tabla 15. Análisis del la etapa de compresión para el lote FP200-01

Etapa	Observaciones	
Compresión	Para ambos granulados (tamizado por malla 0.8 y tamizado por malla 1.0) no cumplen con la prueba de disgregación.	NO Cumple

La prueba física de disgregación de la tableta puede ser afectada por varias razones, una de ellas es la distribución del tamaño de partícula. La prueba de disgregación nos da una idea del comportamiento del fármaco dentro del organismo humano, por lo tanto es una prueba crítica. La reducción del tamaño de partícula a dimensiones muy pequeñas a menudo ayuda a la agregación y un aparente incremento en la hidrofobicidad, con ello muy probablemente disminuya la velocidad de disgregación.²⁷

La evaluación del lote FP200-01 en la etapa de compresión nos ayudó a comprender la importancia de la distribución del tamaño de partícula, en el caso específico de este producto, el tamaño de partícula afecta directamente la velocidad de disgregación. Para el siguiente lote placebo tendremos como principal objetivo la adecuación al proceso de fabricación de tal forma que logremos obtener una distribución en el tamaño de partícula en el sistema destino tal y como se obtiene en el sistema de partida.

6.4 Resultado del segundo lote placebo FP200-02.

El objetivo principal en la fabricación de este lote es encontrar las condiciones óptimas para obtener una distribución en los tamaños de partícula similar al obtenido en el sistema de partida.

²⁷ H.A. Lieberman, L Chapman, and J.B. Schwartz *Pharmaceutical dosage forms: tablets Volume 1*. Marcel Dekker, Inc; 1989 p. 6

Tabla la comparación entre el sistema de partida y el sistema destino para la manufactura del lote FP200-02.

Equipo Etapa	Sistema de partida	Sistema destino	Observaciones																																						
FORMULACIÓN	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Componentes</th> <th>Kg. / lote PLACEBO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Activo 1</td> <td>25.00</td> </tr> <tr> <td>Activo 2</td> <td>2.50</td> </tr> <tr> <td>Activo 3</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 1</td> <td>67.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 2</td> <td>58.25</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 3</td> <td>34.86</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 4</td> <td>20.61</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>209.22</td> </tr> </tbody> </table>	Componentes	Kg. / lote PLACEBO	Activo 1	25.00	Activo 2	2.50	Activo 3	1.00	Excipiente 1	67.00	Excipiente 2	58.25	Excipiente 3	34.86	Excipiente 4	20.61	Total	209.22	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Componentes</th> <th>Kg. / lote PLACEBO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Activo 1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Activo 2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Activo 3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 1</td> <td>8.18*</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 1</td> <td>19.21</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 2</td> <td>16.71</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 3</td> <td>10.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 4</td> <td>5.91</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>60.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Se coloca un excedente equivalente a la suma de los tres principios activos.</p>	Componentes	Kg. / lote PLACEBO	Activo 1	0	Activo 2	0	Activo 3	0	Excipiente 1	8.18*	Excipiente 1	19.21	Excipiente 2	16.71	Excipiente 3	10.00	Excipiente 4	5.91	Total	60.00	1.- Permanece según la formulación establecida en el lote FP200-01
Componentes	Kg. / lote PLACEBO																																								
Activo 1	25.00																																								
Activo 2	2.50																																								
Activo 3	1.00																																								
Excipiente 1	67.00																																								
Excipiente 2	58.25																																								
Excipiente 3	34.86																																								
Excipiente 4	20.61																																								
Total	209.22																																								
Componentes	Kg. / lote PLACEBO																																								
Activo 1	0																																								
Activo 2	0																																								
Activo 3	0																																								
Excipiente 1	8.18*																																								
Excipiente 1	19.21																																								
Excipiente 2	16.71																																								
Excipiente 3	10.00																																								
Excipiente 4	5.91																																								
Total	60.00																																								
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN I	1.- Mezcla de ingredientes. 2.- Calentar a 65 (°C). 3.- Enfriar a 30 (°C).	1.- Mezcla de ingredientes. 2.- Calentar a 65 (°C). 3.- Enfriar a 30 (°C).	1.- Permanece sin cambios según lo establecido en el lote FP200-01																																						
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN II	1.- Mezcla de ingredientes.	1.- Mezcla de ingredientes.	1.- Permanece sin cambios según lo establecido en el lote FP200-01																																						
SOLUCIÓN DE GRANULACIÓN	1.- Mezclar solución I con la solución II	1.- Mezclar solución I con la solución II	1.- Permanece sin cambios según lo establecido en el lote FP200-01																																						

Equipo Etapa	Sistema de partida	Sistema destino	Observaciones
MEZCLADO SECO	1.- Adicionar las materias primas al equipo mezclador sistema de partida 2.- Mezclar bajo las siguientes condiciones: h) Tiempo 20 minutos i) Velocidad I en palas j) Velocidad 0 en triturador (apagado)	1.- Adicionar las materias primas al equipo mezclador del sistema destino. 2.- Mezclar bajo las siguientes condiciones: k) Tiempo 10 minutos (8 – 12 min.) l) Velocidad 70 rpm (65 – 75 rpm) m) Presión 32 bar *1 n) Chopper (apagado) *1 Este valor es el obtenido en el lote FP200-01	1.- El tiempo de mezclado seco se disminuye a 10 minutos debido a la capacidad del mezclador del sistema destino debido a que es más eficiente a la que el mezclador del sistema de partida. 2.- Se establecen rangos en las variables de tiempo de mezclado y velocidad. 3.-En cuanto a las condiciones reales tenemos el siguiente resumen: e) Tiempo 10 min. f) Velocidad 70 rpm en palas g) Presión 38 bar h) Triturador apagado
MEZCLADO HUMEDO	1.- Adicionar la solución de granulación. 2.- Condiciones: j) Tiempo 10 minutos k) Velocidad I palas l) Velocidad triturador I 3.- En caso de ser necesario adicionar agua purificada	1.- Adicionar la solución de granulación. 2.- Condiciones: m)Tiempo 10 minutos n) Velocidad 70 rpm o) Presión 57 Bar*1 p) Tiempo de chopper 10 minutos q) Chopper 800 - 1000 r) Profundidad de chopper, la mínima posible*2 3.- En caso de ser necesario adicionar agua purificada *1 Este valor es el obtenido en el lote FP200-01 *2 Se pretende evitar que la disminución del tamaño de partícula sea tan rápido como en el lote FP200-01	1.- Para la condición real en el parámetro de Presión obtuvimos: 35 bares. Este valor es mas bajo de lo que se esperaba. 2.- En cuanto a la variable profundidad del chopper, quedó en 40 %. 3.- Se añadieron 10 Kg. de agua purificada y la presión de las palas al termino de esta adición fue de 79 bar.

Equipo Etapa	Sistema de partida	Sistema destino	Observaciones
SECADO	<p>1.- Secar el granulado obtenido en el paso anterior utilizando el secador de lecho fluidizado, las condiciones son las siguientes:</p> <p>a) Temperatura del aire de entrada: 70 (C</p> <p>b) Flujo de aire de entrada (0 – 5000 m3/hr) Ajustar según se requiera.</p> <p>c) Tiempo de pausa 3 minutos</p> <p>d) Tiempo de agitación 10 segundos</p> <p>e) Temperatura final de producto: ____</p> <p>f) Humedad residual final de producto: 7.0 % (6.5 – 7.5%).</p>	<p>1.- Secar el granulado obtenido en el paso anterior utilizando el equipo secador con vacío, las condiciones son las siguientes:</p> <p>g) Vacío: 0 mbar</p> <p>h) Temperatura de la chaqueta: 75 (°C)</p> <p>i) GA. ST. 1.5 m3/ hr.</p> <p>j) Angulo de oscilación 120° - 165°</p> <p>k) Velocidad de pala 5 rpm</p> <p>l) Tiempo de funcionamiento de pala: Intermitente</p> <p>m) Temperatura final de producto: 52 °C *1</p> <p>n) Humedad residual final de producto: 7.0 % (6.5 – 7.5%).</p> <p>*1 Se establece en base a lo obtenido en el lote FP200-01.</p>	<p>1.- Las condiciones de trabajo son las mismas que se utilizaron en el lote FP200-01.</p> <p>2.- La temperatura final del producto fue de 33.9 (°C).</p> <p>3.- La humedad final fue de 6.9% quedando dentro de especificación.</p>
TAMIZADO	<p>1.-Realizar el proceso de tamizado en el equipo con oscilador y con los siguientes parámetros:</p> <p>e) Malla 1.25 mm</p> <p>f) Velocidad 60 rpm</p> <p>2.-Realizar el proceso de tamizado en el equipo tamizador con oscilador según los siguientes parámetros:</p> <p>g) Malla 0.8 mm</p> <p>h) Velocidad 60 rpm</p>	<p>1.- Tamizar 20 Kg. de granulado en el equipo tamizador con oscilador bajo las siguientes condiciones:</p> <p>c) Malla 0.8 mm</p> <p>d) Velocidad 60 rpm</p>	<p>1.- Se tamizaron 20 Kg. de granulado usando el equipo con oscilador.</p>

6.4.1 GRANULOMETRÍA DEL SEGUNDO LOTE PLACEBO

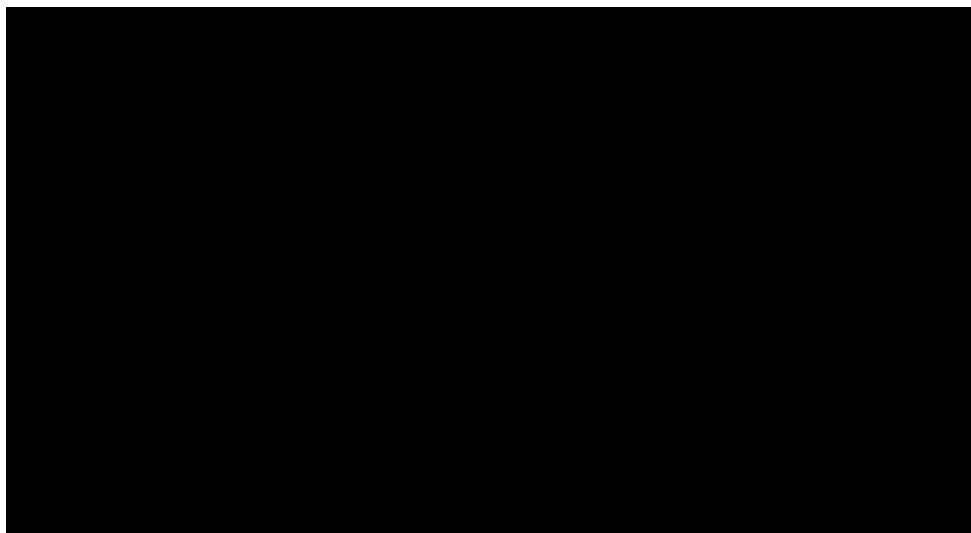
Lote FP200-02

A continuación se muestra la tabla y el gráfico obtenido en la prueba de distribución del tamaño de partícula

Lote FP200-02

Peso neto: 99.6

Tamiz	Abertura de la malla micras	Peso de la malla (g)	Malla c/ muestra	Peso neto granulado
<i>Malla 18</i>	<i>>1000</i>	386.1	386.2	<i>0.1</i>
<i>Malla 35</i>	<i>750</i>	436.8	442.3	<i>5.5</i>
<i>Malla 60</i>	<i>375</i>	404.3	411.1	<i>6.8</i>
<i>Malla 120</i>	<i>188</i>	396.7	407.6	<i>10.9</i>
<i>Malla 230</i>	<i>94</i>	386.3	414.3	<i>28.0</i>
<i>Base</i>	<i>< 63</i>	444.3	492.6	<i>48.3</i>
				99.6



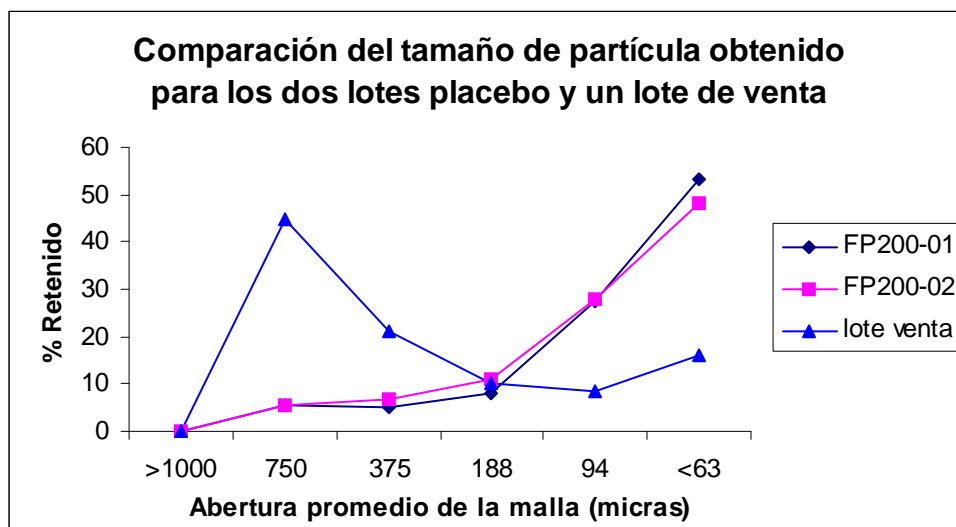
A continuación se muestra una tabla de la comparación de las variables mas importantes entre lo esperado y ambos lotes placebo.

Tabla 16. Comparación de los resultados entre los lotes FP200-01 y 02

Variable	Esperado	lote FP200-01	FP200-02
Densidad aparente	0.760 g/ml	0.625 g/ml	0.592 g/ml
Densidad compactada	0.895 g/ml	0.796 g/ml	0.821 g/ml
Porciento de compresibilidad	17.8 %	27.36 %	27.8 %
Velocidad de flujo	25.4 (g/seg)	42.7 g/seg	32.4 (g/seg)

A continuación se representa una tabla y una gráfica con los datos obtenidos en la determinación del tamaño de partícula para los dos lotes placebo fabricados hasta este momento y un lote de venta con el fin de comparar los resultados

Tamiz	Abertura promedio de la malla micras	FP200-01	FP200-02	Lote venta
Malla 18	>1000	0	0.1	0.0
Malla 35	750	5.4	5.5	44.6
Malla 60	375	4.9	6.8	21.1
Malla 120	188	8.1	10.9	10.1
Malla 230	94	27.4	28.0	8.4
Base	<63	53.2	48.3	16.0
		99.0	99.6	100.0



6.4.2 Análisis de resultados

Lote placebo FP200-02

- ♦ La distribución en el tamaño de partícula no es el esperado.

Tabla 17. Análisis de las etapas de fabricación para el lote FP200-02.

Etapa	Observaciones	
Mezcla húmeda	En esta etapa se realizaron los siguientes cambios al procedimiento: 1.-Se disminuyó la velocidad del triturador de 1000 rpm a 800 rpm. 2.-Se alcanzó el punto final y se encontró muy buena consistencia	<i>Cumple</i>
Secado	1.- La humedad se dejó dentro de los límites especificados en el procedimiento 2.- Durante el proceso de secado se observa una disminución en el tamaño de partícula, se presupone que el estrés invertido en esta etapa sobre la mezcla es demasiado lo cual provoca que no se cumpla con la distribución del tamaño de partícula.	<i>Oportunidad de mejora</i>
Tamizado	Se emplea tamizador con oscilador y malla 0.8 mm, probablemente debamos ocupar una malla con un diámetro de abertura mayor	<i>Oportunidad de mejora</i>

Situación: “Durante el proceso de secado por vacío en el sistema destino se observa una disminución en la consistencia del granulado obteniéndose con ello un tamaño de partícula mucho menor al esperado”.

Ante la situación del tamaño de partícula y mediante la experiencia se decide modificar el procedimiento de fabricación en base a otro producto muy similar.

Se encontró en la historia de los productos de la compañía la posibilidad de añadir una pasta aglutinante de almidón, esta pasta se puede preparar en base a otro producto de la compañía, este producto lo llamaré Producto B.

El producto B tiene contemplado en su formulación la preparación de una pasta de almidón, se realizaron los cálculos respectivos y se encontró que la cantidad de esta pasta es equivalente al 11.4 % p/p de la formulación total.

Para poder establecer la cantidad de pasta de almidón en el procedimiento de GR1 fue necesario revisar la cantidad total de almidón dentro de la fórmula, encontrándose los siguientes valores:

Tabla18. Calculo del almidón total en la fórmula del producto GR1

<i>Producto a transferir</i>	
Polvos totales (Kg.)	60 Kg.
Almidón en la fórmula	11.136 Kg.
Almidón en la fórmula	18.56 %

Por lo tanto se tiene suficiente almidón para poder fabricar una pasta sin modificar la formulación.

Como precaución principal al preparar una pasta de almidón se debe evitar calentar a más de 65 °C, por formación de cristales.

Para la fabricación del lote FP200-03 se establece la preparación de una pasta de almidón con el fin de mejorar la distribución del tamaño de partícula.

6.5 Resultado del tercer lote placebo FP200-03.

El objetivo principal en la fabricación de este lote es encontrar las condiciones óptimas para obtener una distribución en los tamaños de partícula similar al obtenido en el sistema de partida.

A continuación se describe en una tabla la comparación entre el sistema de partida y el sistema destino para la manufactura del tercer lote placebo.

Equipo Etapa	Sistema de partida Diosna P400 / Glatt 120	Sistema destino Roto P 200	Observaciones																																						
FORMULACIÓN	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Componentes</th> <th>Kg. / lote PLACEBO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Activo 1</td> <td>25.00</td> </tr> <tr> <td>Activo 2</td> <td>2.50</td> </tr> <tr> <td>Activo 3</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 1</td> <td>67.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 2</td> <td>58.25</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 3</td> <td>34.86</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 4</td> <td>20.61</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>209.22</td> </tr> </tbody> </table>	Componentes	Kg. / lote PLACEBO	Activo 1	25.00	Activo 2	2.50	Activo 3	1.00	Excipiente 1	67.00	Excipiente 2	58.25	Excipiente 3	34.86	Excipiente 4	20.61	Total	209.22	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Componentes</th> <th>Kg. / lote PLACEBO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Activo 1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Activo 2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Activo 3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 1</td> <td>8.18*</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 1</td> <td>19.21</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 2</td> <td>16.71</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 3</td> <td>10.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 4</td> <td>5.91</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>60.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Se coloca un excedente equivalente a la suma de los tres principios activos.</p>	Componentes	Kg. / lote PLACEBO	Activo 1	0	Activo 2	0	Activo 3	0	Excipiente 1	8.18*	Excipiente 1	19.21	Excipiente 2	16.71	Excipiente 3	10.00	Excipiente 4	5.91	Total	60.00	1.- Permanece según la formulación establecida en el lote FP200-01 y FP200-02
Componentes	Kg. / lote PLACEBO																																								
Activo 1	25.00																																								
Activo 2	2.50																																								
Activo 3	1.00																																								
Excipiente 1	67.00																																								
Excipiente 2	58.25																																								
Excipiente 3	34.86																																								
Excipiente 4	20.61																																								
Total	209.22																																								
Componentes	Kg. / lote PLACEBO																																								
Activo 1	0																																								
Activo 2	0																																								
Activo 3	0																																								
Excipiente 1	8.18*																																								
Excipiente 1	19.21																																								
Excipiente 2	16.71																																								
Excipiente 3	10.00																																								
Excipiente 4	5.91																																								
Total	60.00																																								
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN I	1.- Mezcla de ingredientes. 2.- Calentar a 65 °C. 3.- Enfriar a 30 °C.	1.- Mezcla de ingredientes. 2.- Si es necesario calentar a 65 °C. 3.- Si aplica el paso 2 enfriar a 30 °C.	1.- Para homogeneizar la solución, se introduce el equipo agitador Rayneri, su principal aditamento es una propela de 10 cm y la velocidad máxima de agitación es de 700 rpm, por lo que se sustituye la forma manual por la automatizada, disminuyendo tiempos y mejorando el proceso de mezclado y homogeneizado en las solución I del proceso de fabricación. 2.- El calentamiento de la solución I era debido a la dificultad para disolver los componentes, pero al ocupar el equipo agitador maraca Rayneri, la necesidad de calentamiento se dejó como opcional. Al usar el agitador no fue necesario calentar la solución I.																																						
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN II	1.- Mezcla de ingredientes.	1.- Mezcla de ingredientes.	1.- Permanece sin cambios según lo establecido en el lote FP200-01 y en el lote FP200-02																																						
SOLUCIÓN DE GRANULACIÓN	1.- Mezclar solución I con la solución II	1.- Mezclar solución I con la solución II	1.- Permanece sin cambios según lo establecido en el lote FP200-01 y en el lote FP200-02																																						

SUSPENSIÓN DE GRANULACIÓN	NO EXISTÍA	<p>1.- Colocar una porción X de almidón en un contenedor con Y cantidad de agua purificada.</p> <p>2.- Calentar en baño maría y con agitación constante a 60 – 65 °C hasta formar una pasta homogénea</p>	<p>La pasta nos ayudará a incrementar el tamaño de partícula.</p> <p>Para verificar el impacto que tiene en la formulación el comprimido deberá cumplir con los parámetros especificados en procedimiento (peso, espesor, dureza, friabilidad, disgregación).</p>
MEZCLADO SECO	<p>1.- Adicionar las materias primas al equipo mezclador del sistema de partida.</p> <p>2.- Mezclar bajo las siguientes condiciones:</p> <p>o) Tiempo 20 minutos</p> <p>p) Velocidad I en palas</p> <p>q) Velocidad 0 en triturador (apagado)</p>	<p>1.- Adicionar las materias primas al equipo mezclador del sistema destino</p> <p>2.- Mezclar bajo las siguientes condiciones:</p> <p>r) Tiempo 10 minutos</p> <p>s) Velocidad 70 rpm</p> <p>t) Presión 32 bar</p> <p>u) Triturador (apagado)</p>	<p>1.- En cuanto a las condiciones reales tenemos el siguiente resumen:</p> <p>i) Tiempo 10 min.</p> <p>j) Velocidad 70 rpm en palas</p> <p>k) Presión 32 bar</p> <p>l) Triturador apagado</p> <p>2.- Disminución del tiempo de mezclado seco. Para ello se realizó un estudio sobre la uniformidad del contenido a diferentes tiempos</p>
MEZCLADO HUMEDO	<p>1.- Adicionar la solución de granulación.</p> <p>2.- Condiciones:</p> <p>s) Tiempo 10 minutos</p> <p>t) Velocidad I palas</p> <p>u) Velocidad triturador I</p> <p>3.- En caso de ser necesario adicionar agua purificada</p>	<p>1.- Adicionar la solución de granulación y la suspensión de granulación.</p> <p>2.- Condiciones:</p> <p>v) Tiempo 10 minutos (8 – 12 min)</p> <p>w) Velocidad 70 rpm (65 – 75 rpm)</p> <p>x) Presión 57 Bar^{*1}</p> <p>y) Tiempo de triturador 1 min</p> <p>z) Triturador 800 - 1000</p> <p>aa) Profundidad de triturador, la mínima posible^{*2}</p> <p>3.- En caso de ser necesario adicionar agua purificada</p> <p>^{*1} Este valor es el obtenido en el lote FP200-02</p> <p>^{*2} Se pretende evitar que la disminución del tamaño de partícula sea tan rápido como en el lote FP200-01.</p>	<p>1.- Condiciones reales:</p> <p>Tiempo 10 min</p> <p>Velocidad palas 70 rpm</p> <p>Presión obtuvimos: 47 bares.</p> <p>2.- En cuanto al triturador se tienen las siguientes condiciones reales:</p> <p>Tiempo 30 segundos</p> <p>3.- Se adicionan 10 Kg. de agua purificada</p> <p>Tiempo 10 min</p> <p>Velocidad palas 70 rpm</p> <p>Presión final 65 bar</p>

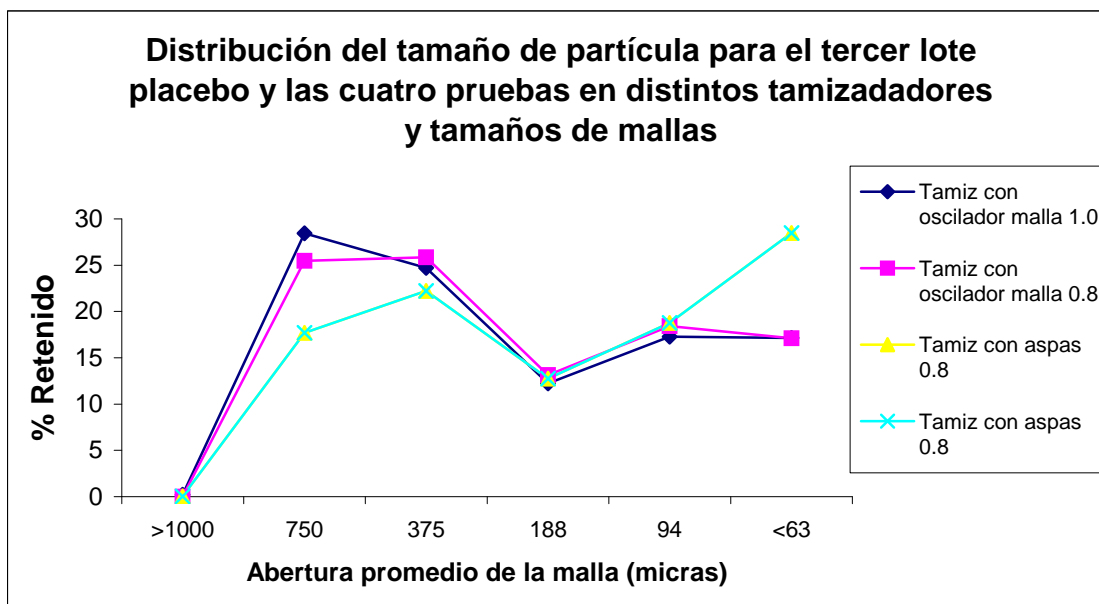
<p style="text-align: center;">SECADO</p>	<p>1.- Secar el granulado obtenido en el paso anterior utilizando el secador de lecho fluidizado, las condiciones son las siguientes:</p> <p>o) Temperatura del aire de entrada: 70 °C</p> <p>p) Flujo de aire de entrada (0 – 5000 m³/hr) Ajustar según se requiera.</p> <p>q) Tiempo de pausa 3 minutos</p> <p>r) Tiempo de agitación 10 segundos</p> <p>s) Temperatura final de producto: _____</p> <p>t) Humedad residual final de producto: 7.0 % (6.5 – 7.5%).</p>	<p>1.- Secar el granulado obtenido en el paso anterior utilizando el equipo de secado por vacío, las condiciones son las siguientes:</p> <p>u) Vacío: 0 mbar</p> <p>v) Temperatura de la chaqueta: 70 °C (65 – 75 C)</p> <p>w) GA. ST. 8.0 m³/ hr.</p> <p>x) Angulo de oscilación 120° - 165°</p> <p>y) Velocidad de pala 5 rpm</p> <p>z) Tiempo de funcionamiento de pala: Intermitente</p> <p>aa) Temperatura final de producto: 45 °C *¹</p> <p>bb) Humedad residual final de producto: 7.0 % (6.5 – 7.5%).</p> <p>*¹ Se establece en base a lo obtenido en el lote FP200-02.</p>	<p>1.- Las condiciones reales son: Vacío 0 mbar Temperatura de secado 80 C GA ST 0.2 m³/ hr Angulo de oscilación 120° Velocidad de la pala 5 rpm Tiempo de funcionamiento de la pala INTERMITENTE Temperatura final del producto 46.5 °C Presión final de la pala 50 bar Humedad residual 5.6 %</p> <p>2.- La humedad final fue de 5.53% quedando fuera de especificación.</p>
<p style="text-align: center;">TAMIZADO</p>	<p>1.-Realizar el proceso de tamizado en el equipo tamizador con oscilador con los siguientes parámetros:</p> <p>i) Malla 1.25 mm</p> <p>j) Velocidad 60 rpm</p> <p>2.-Realizar el proceso de tamizado en el equipo tamizador con oscilador, según los siguientes parámetros:</p> <p>k) Malla 0.8 mm</p> <p>l) Velocidad 60 rpm</p>	<p>1.- Tamizar 10 Kg. de granulado en el equipo tamizador con aspas bajo las siguientes condiciones:</p> <p>e) Malla 1.0 mm</p> <p>f) Velocidad 700 rpm</p> <p>2.- Tamizar el resto del granulado obtenido bajo las siguientes condiciones en el tamizador con oscilador</p> <p>c) Malla 1.0 mm</p> <p>d) Velocidad 60 rpm</p>	<p>1.- Se realizó el tamizado en dos equipos diferentes tamizador con oscilador (sistema de partida) y tamizador con aspas (sistema destino).</p>

6.5.1 GRANULOMETRÍA DEL TERCER LOTE PLACEBO

Lote FP200-03

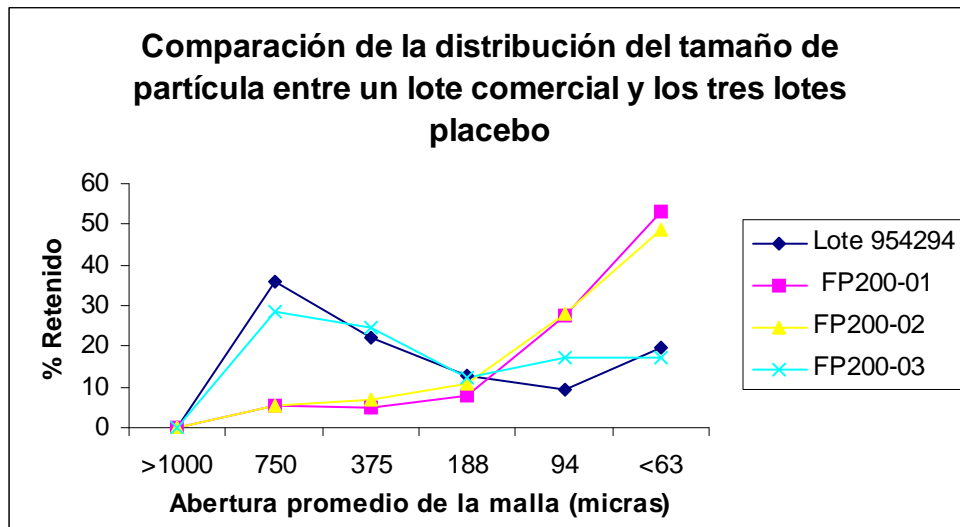
A continuación se muestra la tabla y el gráfico obtenido en la prueba de distribución del tamaño de partícula

Tamiz	Abertura promedio de la malla micras	FP200-03			
		Tamiz con oscilador Malla 1.0 mm	Tamiz con oscilador Malla 0.8 mm	Tamiz con aspas Malla 1.0 mm	Tamiz con aspas Malla 0.8 mm
Malla 18	>1000	0.20	0.00	0.10	0.05
Malla 35	750	28.43	25.46	16.16	17.71
Malla 60	375	24.70	25.86	21.41	22.21
Malla 120	188	12.25	13.13	12.46	12.77
Malla 230	94	17.29	18.42	20.41	18.76
Base	<63	17.14	17.12	29.46	28.49
		100.00	100.00	100.00	100.00



Para visualizar mejor los resultados en esta tercera prueba se compara un lote comercial y los lotes FP200-01, FP200-02 y FP200-03 todos resultados en el tamizador con oscilador y con malla 1.0 mm.

Tamiz	Abertura promedio de la malla micras	% Retenido			
		Lote 954294 Glatt	FP200-01 Roto P	FP200-02 Roto P	FP200-03 Roto P
Malla 18	>1000	0.00	0.00	0.10	0.20
Malla 35	750	35.70	5.40	5.47	28.43
Malla 60	375	22.30	4.90	6.83	24.70
Malla 120	188	12.70	8.10	10.95	12.25
Malla 230	94	9.40	27.40	28.13	17.29
Base	<63	19.90	53.20	48.52	17.14



A continuación se muestra la comparación de las pruebas reológicas hechas a un lote comercial y a los tres lotes placebo.

Tabla 19. Resultados de los lotes FP200-01,02 y 03 en variables reológicas.

Variable	Esperado	lote FP200-01	FP200-02	FP200-03
Densidad aparente	0.760 g/ml	0.625 g/ml	0.592 g/ml	0.751 g/ml
Densidad compactada	0.895 g/ml	0.796 g/ml	0.821 g/ml	0.887 g/ml
Porcentaje de compresibilidad	17.8 %	27.36 %	27.8 %	15.3 %
Velocidad de flujo	25.4 (g/seg)	42.7 g/seg	32.4 (g/seg)	45.1 (g/seg)

A continuación se establecen las observaciones para las etapas críticas como resultado de la fabricación del tercer lote placebo.

Tabla 20. Análisis de las etapas de fabricación para el lote FP200-03.

Para el lote FP200-03		
Etapa	Observaciones	
Mezcla húmeda	Se logró una presión de bar de 65.	<i>Cumple</i>
Secado	La humedad final fue de 5.53 % quedando fuera de especificación	<i>Cumple</i>
Tamizado	Se logró aumentar el tamaño de partícula siendo equivalentes a los lotes comerciales.	<i>Cumple</i>

6.5.2 Análisis de los resultados después de la fabricación de tres lotes placebo.

Cada actividad de este trabajo se registra en bitácoras de los equipos, áreas e instrumentos utilizados.

Se emplea información proporcionada por el departamento de Validación para establecer los parámetros de proceso en cada uno de los equipos y obtener resultados positivos en la primera etapa de esta transferencia de proceso.

En la logística del los lotes placebo es importante tomar en cuenta los tiempos de reacción de cada una de las áreas involucradas: Planeación, dispensario, producción, etc. Para que todos se encuentren en sintonía y así llevar a cabo su parte correspondiente y evitar retrasos o problemas de último momento.

6.7 Preparación primer lote con activo

Debido a que los resultados con los lotes placebo tuvieron dificultades en la distribución del tamaño de partícula, se revisa la distribución del tamaño de partícula para el principio activo de mayor proporción dentro de la fórmula. A continuación se muestra una tabla con los datos generados para la determinación del tamaño de partícula del principio Activo 1.

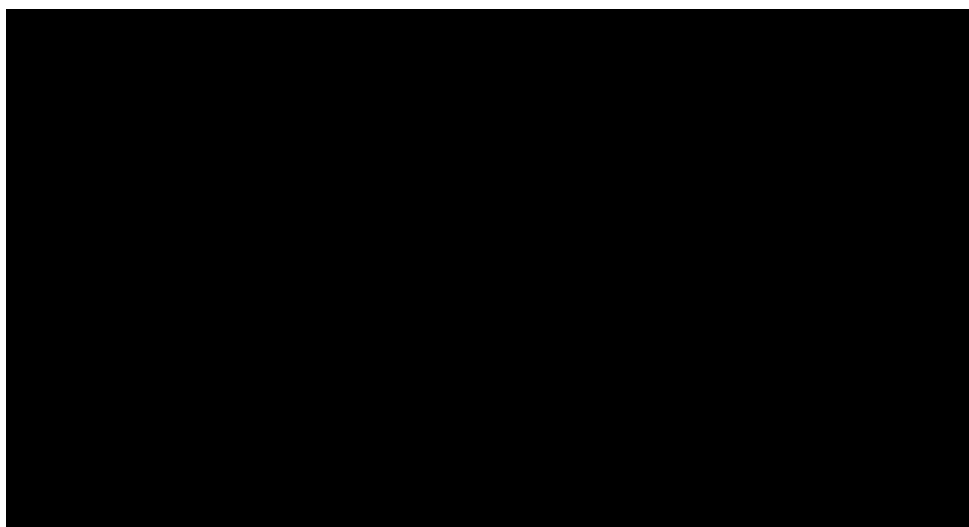
Tabla 21. Datos crudos de la distribución del tamaño de partícula del principio activo 1

Materia Prima: Principio activo

Cantidad de muestra : 16.3 g

Tamiz	Abertura promedio de la malla micras	Peso de la malla (g)	Malla c/ muestra	Activo 1 Cantidad retenida	% Retenido
Malla 18	>1000	95.1	95.2	0.1	0.6
Malla 35	750	74.1	78.9	4.8	29.3
Malla 60	375	96.4	104.4	8.0	48.8
Malla 120	188	64.3	66.8	2.5	15.2
Malla 250	94	74.0	74.9	0.9	5.5
Base	< 63	54.9	55	0.1	0.6
				16.4	100.0

En base a la información anterior se realiza el siguiente gráfico para observar la distribución del tamaño de partícula.



6.7.2 Proceso de fabricación del lote FP200-04

El lote FP200-04 será el primer lote con activo.

Equipo Etapa	Sistema de partida	Sistema destino	Observaciones																																				
FORMULACIÓN	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Componentes</th> <th>Kg. / lote PLACEBO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Activo 1</td> <td>25.00</td> </tr> <tr> <td>Activo 2</td> <td>2.50</td> </tr> <tr> <td>Activo 3</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 1</td> <td>67.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 2</td> <td>58.25</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 3</td> <td>34.86</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 4</td> <td>20.61</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>209.22</td> </tr> </tbody> </table>	Componentes	Kg. / lote PLACEBO	Activo 1	25.00	Activo 2	2.50	Activo 3	1.00	Excipiente 1	67.00	Excipiente 2	58.25	Excipiente 3	34.86	Excipiente 4	20.61	Total	209.22	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Componentes</th> <th>Kg. / lote PLACEBO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Activo 1</td> <td>0.726</td> </tr> <tr> <td>Activo 2</td> <td>0.290</td> </tr> <tr> <td>Activo 3</td> <td>7.261</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 1</td> <td>19.21</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 2</td> <td>16.71</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 3</td> <td>10.00</td> </tr> <tr> <td>Excipiente 4</td> <td>5.91</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>60.00</td> </tr> </tbody> </table>	Componentes	Kg. / lote PLACEBO	Activo 1	0.726	Activo 2	0.290	Activo 3	7.261	Excipiente 1	19.21	Excipiente 2	16.71	Excipiente 3	10.00	Excipiente 4	5.91	Total	60.00	Este será el primer lote de evaluación con los tres principios activos integrados a la formula.
Componentes	Kg. / lote PLACEBO																																						
Activo 1	25.00																																						
Activo 2	2.50																																						
Activo 3	1.00																																						
Excipiente 1	67.00																																						
Excipiente 2	58.25																																						
Excipiente 3	34.86																																						
Excipiente 4	20.61																																						
Total	209.22																																						
Componentes	Kg. / lote PLACEBO																																						
Activo 1	0.726																																						
Activo 2	0.290																																						
Activo 3	7.261																																						
Excipiente 1	19.21																																						
Excipiente 2	16.71																																						
Excipiente 3	10.00																																						
Excipiente 4	5.91																																						
Total	60.00																																						
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN I	1.- Mezcla de ingredientes. 2.- Calentar a 65 °C. 3.- Enfriar a 30 °C.	1.- Mezcla de ingredientes.	Se emplea agitador automático y se define evitar el calentamiento en la preparación de la solución. Según lote FP200-03																																				
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN II	1.- Mezcla de ingredientes.	1.- Mezcla de ingredientes.	1.- Permanece sin cambios según lo establecido en el lote FP200-03																																				
SOLUCIÓN DE GRANULACIÓN	1.- Mezclar solución I con la solución II	1.- Mezclar solución I con la solución II	1.- Permanece sin cambios según lo establecido en el lote FP200-03																																				
SUSPENSIÓN DE GRANULACIÓN	NO EXISTÍA	1.- Colocar una porción X de almidón en un contenedor con Y cantidad de agua purificada. 2.- Calentar en baño maría y con agitación constante a 60 – 65 °C hasta formar una pasta homogénea	1.- Permanece sin cambios según lo establecido en el lote FP200-03.																																				

Equipo Etapa	Sistema de partida	Sistema destino	Observaciones
MEZCLADO SECO	1.- Adicionar las materias primas al equipo Diosna P400 2.- Mezclar bajo las siguientes condiciones: v) Tiempo 20 minutos w) Velocidad I en palas x) Velocidad 0 en triturador (apagado)	1.- Adicionar las materias primas al equipo Roto P 200 2.- Mezclar bajo las siguientes condiciones: y) Tiempo 15 min (10 – 20 min) z) Velocidad 70 rpm (65 – 75 rpm) aa) Presión 32 bar bb) Triturador (apagado)	1.- Permanece sin cambios según lo establecido en el lote FP200-03.

<p>MEZCLADO HUMEDO</p>	<p>1.- Adicionar la solución de granulación. 2.- Condiciones: bb) Tiempo 10 minutos cc) Velocidad l palas dd) Velocidad triturador l</p> <p>3.- En caso de ser necesario adicionar agua purificada</p>	<p>1.- Adicionar la solución de granulación y la suspensión de granulación. 2.- Condiciones: ee) Tiempo 10 minutos (8 – 12 min) ff) Velocidad 70 rpm (65 – 75 rpm) gg) Presión 65 Bar*¹ hh) Tiempo de triturador 1 min. ii) Triturador 700 - 1000 jj) Profundidad de triturador, la mínima posible*²</p> <p>3.- En caso de ser necesario adicionar agua purificada Presión de palas final ≈65 bar</p> <p>*¹ Este valor es el obtenido en el lote FP200-03 *² Se pretende evitar que la disminución del tamaño de partícula sea tan rápido como en el lote FP200-01,02 y03.</p>	<p>1.- Condiciones reales: Tiempo 12 min Velocidad palas 70 rpm Presión obtuvimos: 63 bares.</p> <p>2.- En cuanto al triturador se tienen las siguientes condiciones reales: Tiempo 1 min. Profundidad 70% Se decide modificar la profundidad por la consistencia del granulado. Velocidad 700 rpm</p> <p>3.- Se adicionan 5 Kg. de agua purificada Tiempo 5 min. Velocidad palas 70 rpm Presión final 84 bar</p>
<p>Equipo Etapa</p>	<p>Sistema de partida</p>	<p>Sistema destino</p>	<p>Observaciones</p>
<p>SECADO</p>	<p>1.- Secar el granulado obtenido en el paso anterior utilizando el secador de lecho fluidizado, las condiciones son las siguientes: cc) Temperatura del aire de entrada: 70 °C dd) Flujo de aire de entrada (0 – 5000 m³/hr) Ajustar según se requiera. ee) Tiempo de pausa 3 minutos</p>	<p>1.- Secar el granulado obtenido en el paso anterior utilizando el equipo de secado por vacío, las condiciones son las siguientes: ii) Vacío: 0 mbar jj) Temperatura de la chaqueta: 70 °C (65 – 75 C) kk) GA. ST. 8.0 m³/ hr. ll) Angulo de oscilación 120° - 165° mm) Velocidad de pala 5 rpm nn) Tiempo de funcionamiento de pala:</p>	<p>1.- Las condiciones reales son: Vacío 0 mbar Temperatura de secado 70 C GA ST 8.0 m³/ hr. Angulo de oscilación 150° Velocidad de la pala 25 rpm Tiempo de funcionamiento de la pala INTERMITENTE (5 seg. / hr.) Temperatura final del producto 30 °C</p>

	<p>ff) Tiempo de agitación 10 segundos</p> <p>gg) Temperatura final de producto: _____</p> <p>hh) Humedad residual final de producto: 7.0 % (6.5 – 7.5%).</p>	<p>Intermitente (5 seg/hr)</p> <p>oo) Temperatura final de producto: 45 °C^{*1}</p> <p>pp) Humedad residual final de producto: 7.0 % (6.5 – 7.5%).</p> <p>^{*1} Se establece en base a lo obtenido en el lote FP200-02.</p>	<p>Presión final de la pala 110 bar</p> <p>Humedad residual 11 %</p> <p>2.- La humedad final fue de 7.75% quedando fuera de especificación.</p>
TAMIZADO	<p>1.-Realizar el proceso de tamizado en el equipo tamizador con oscilador con los siguientes parámetros:</p> <p>m) Malla 1.25 mm</p> <p>n) Velocidad 60 rpm</p> <p>2.-Realizar el proceso de tamizado en el equipo tamizador con oscilador con los siguientes parámetros:</p> <p>o) Malla 0.8 mm</p> <p>p) Velocidad 60 rpm</p>	<p>1.- Tamizar 3.035 Kg. de granulado en el equipo tamizador con oscilador bajo las siguientes condiciones:</p> <p>g) Malla 1.0 mm</p> <p>h) Velocidad 50 rpm</p> <p>2.- Tamizar 3.035 Kg. de granulado en el equipo Tamizador con oscilador bajo las siguientes condiciones:</p> <p>i) Malla 1.0 mm</p> <p>j) Velocidad 60 rpm</p> <p>3.- Tamizar 3.035 Kg. de granulado en el equipo Frewitt bajo las siguientes condiciones:</p> <p>k) Malla 1.0 mm</p> <p>l) Velocidad 70 rpm</p>	<p>1.- Se realizó el tamizado en el equipo Frewitt a tres velocidades diferentes pero manteniendo la misma malla.</p>

Prueba adicional

Homogeneidad en el proceso de mezclado en el sistema de llegada.

Durante el proceso de mezclado seco y húmedo se revisa la homogeneidad del principio activo 1 a diferentes tiempos, los resultados sirven como antecedente en la definición del tiempo óptimo de los dos mezclados involucrados en el proceso de fabricación.

Objetivo: Uniformidad del contenido en diferentes tiempos de mezclado.

Proceso: Mezclado seco

Especificación: 95.0% - 105.0%

Tabla 22. Resultados de la uniformidad de contenido para el lote FP200-04, en la etapa de mezclado seco.

Tiempo	Lugar de muestreo	Tipo de muestreo	% p/p Activo 1
10 minutos	A	Mezcla seca	67.3
	B		133.8
	C		136.4
15 minutos	A	Mezcla seca	69.4
	B		147.1
	C		134.6
20 minutos	A	Mezcla seca	74.9
	B		141.4
	C		130.4

Proceso: Mezcla húmeda

Tabla 23. Resultados de la uniformidad de contenido para el lote FP200-04, en la etapa de mezclado húmedo.

Tiempo	Lugar de muestreo	Tipo de muestreo	% p/p Activo 1
8 minutos	A	Mezcla húmeda	95.9
	B		96.5
	C		94.6
10 minutos	A	Mezcla húmeda	96.5
	B		96.8
	C		95.4
12 minutos	A	Mezcla húmeda	97.1
	B		96.3
	C		95.3

En ambos recuadros la leyenda significa:

- A Muestra tomada en la superficie de la mezcla de polvos
- B Muestra tomada en la parte media de la mezcla de polvos
- C Muestra tomada en el fondo de la mezcla de polvos

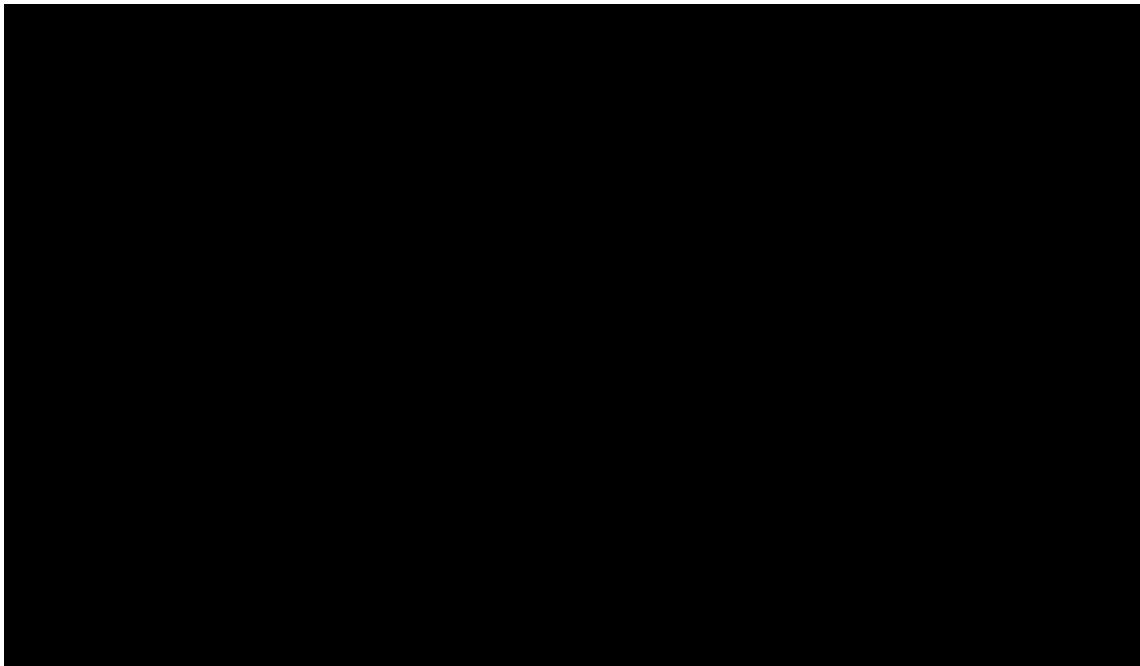
6.7.3 Granulometría del primer lote con activo

A continuación se muestran los resultados en la distribución del tamaño de partícula para el primer lote con activo.

Lote FP200-04

Comparación de tres velocidades diferentes en equipo Freiwtt con malla 1.0 mm

Tamiz	Abertura de la malla micras	Velocidad 50rpm	Velocidad 60rpm	Velocidad 70rpm
<i>Malla 18</i>	<i>>1000</i>	0.10	0.20	0.15
<i>Malla 35</i>	<i>750</i>	15.23	16.92	18.06
<i>Malla 60</i>	<i>375</i>	24.26	22.67	22.95
<i>Malla 120</i>	<i>188</i>	33.00	31.45	30.89
<i>Malla 250</i>	<i>94</i>	19.67	19.87	19.11
<i>Base</i>	<i>< 63</i>	7.74	8.89	8.83
		100.0	100.0	100.0



6.8 Resultados finales

Producto GR1

Lote: FP200-04

Tamaño de lote 120,000 pz

Especificaciones

Aspecto: Tabletas redondas biconvexas, blancas con núcleo color blanco

Olor: Apenas perceptible.

Peso de la tableta: 370.0 mg \pm 2 %

Dureza: No menor a 4 Kg.

Variable peso

Promedio	364.3 mg	Peso (g)
Máximo	367.9 mg	Cumple
Mínimo	360.7 mg	

Variable dureza

Dureza promedio:	5.1 Kg.	Dureza (Kg.)
Mínima:	4.4 Kg	Cumple
Máxima:	5.6 Kg	

Desintegración

Especificación: Tiempo de disgregación Máximo 20 minutos

Tiempo de la primera unidad desintegrada: 0 minutos 19 segundos.

Tiempo de la última unidad desintegrada: 0 minutos 29 segundos.

Conclusión **CUMPLE**

7 Conclusiones

Al terminar los análisis del lote FP200-04, se encuentra que los resultados están dentro de las especificaciones de calidad, por lo que se puede concluir que el proceso transferencia fue **exitoso**.

La metodología es basada en guías internacionales como la SUPAC y la FAT; aunque con pequeñas adaptaciones al diseño experimental, siempre respetando los lineamientos de seguridad y calidad según las normas CFR 21 sobre GMP's y las nacionales (NOM-059 y Ley general de salud).

El proceso de granulación del producto GR1 en el sistema mezclador – secado por vacío tiene las ventajas de un mayor control sobre las variables del proceso y es mas seguro para el operador y para el producto al disminuirse la interacción entre ambos por tratarse de un sistema cerrado.

De esta tesis se obtiene un conocimiento en el desarrollo de un experimento a nivel industrial y la experiencia en la transferencia de un proceso de fabricación de un granulado a partir de un sistema mezclador – secador de lecho fluido a un sistema mezclador de secado por vacío, además se obtiene conocimiento de las normas o guías al respecto.

Para la compañía farmacéutica esta tesis es la base para generar una mayor utilidad en sus equipos. La inversión de esta transferencia será aprovechada para establecer diferentes necesidades como la de adquirir equipos o desecharlos.

Para la facultad de química y sus estudiantes este trabajo será pionero y fungirá como apoyo en el tema de la transferencia de procesos, servirá como base metodológica y como ejemplo de un caso práctico, ya que en la actualidad no hay información al respecto.

8 Bibliografía

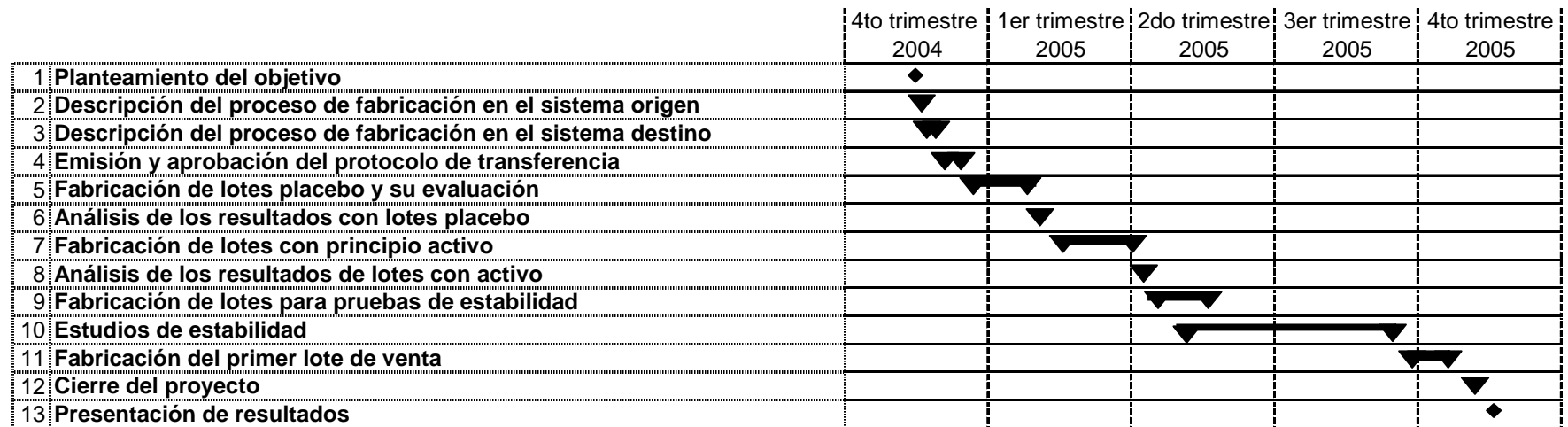
1. Darshit S Patel Nadiad. *“Technology Transfer An Overview for Pharmaceutical Industry”* International Biopharmaceutical Association Publication. Alembic Ltd, Vadodara, India.
2. D. Román, Fernando. *Innovación y desarrollo farmacéutico*. México DF., 1990 pp. 285
3. QFB Elizabeth Martínez Flores, *¿Transferencia de tecnología o transferencia del conocimiento?* **enFarma**. – Volumen 8, Número 4 (2007). – páginas 24 - 30.
4. Editado por el pleno de los académicos, *Diccionario de la Lengua Española*, 22 Ed. Madrid, España 2001.
5. Edited by The society for life science professionals. *Technology Transfer ISPE Good Manufacturing Guide*.2003.
6. Solís, Fernando. *Desarrollo de la formulación de una tableta masticable y optimización del proceso de manufactura*. TESIS Facultad de química UNAM, México DF 1995.
7. Herbert A. Lieberman, “Pharmaceutical Dosage Forms: tablets” Volume 1, Marcel Dekker 2nd edition USA 1989, pp. 197.
8. Q. Kern Donald. *“Proceso de transferencia de calor”* Compañía editorial continental S.A. de C.V. 1ra edición. México 1992. pp 13-16.

9. Joseph, Price Remington, "The science & Practice of Pharmacy" Randy Hendrickson, 21st edition. USA 2005.
10. Torrella Alcaraz Enrique *et all.* " *Transmisión de calor*" Universidad politécnica de Valencia. Ed Servicio de publicaciones. Valencia España 1999. pp 17-20.
11. C.O. Bennett, J.E. Myers. "*Transferencia de cantidad de movimiento, calor y materia*". Ed Reverte. 2da edición. Barcelona 1979. pp 282-283.
12. Helman José. "*Farmacotécnica teórica y práctica*" Editorial Continental S.A. de C.V. 4ta impresión 1984 Tomo IV Pág. 1147 – 1184.
13. Organizadores Socorro Alpizar, Enrique Amador y Efrén Hernández, 2do seminario de Tecnología de formas farmacéuticas sólidas impartido en la UNAM, Facultad de química. 25 enero 2008.
14. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8va edición
15. European Pharmacopoeia of the council of Europe, 6th edition. Publicada el 16 de Julio del 2007.
16. *The United States Pharmacopeia* USP- 29–NF 24 , 1° de enero de 2006.
17. Solís, Fernando. *Análisis de la producción de granulados durante el periodo 1998 a 2008, y propuestas de inversión para mejorar la utilización de los equipos de granulación de una planta farmacéutica en México CASO PRÁCTICO*, Facultad de química UNAM, México DF 1997.

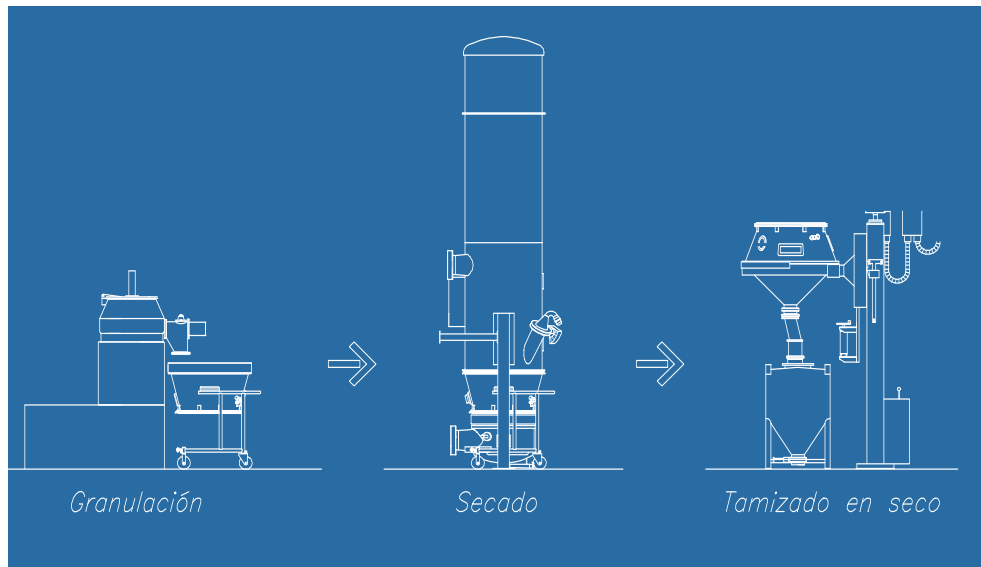
18. SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum , 1999.
19. Guidance for Industry. Changes to an approved NDA (new drug applications) or ANDA (abbreviated new drug applications) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). April 2004.
20. Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Post approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. CDER November 1995.
21. http://www.ibpassociation.org/IBPA_articles/apr2006issue/Technology_Transfer.doc
22. Dilip M Parikh. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. Volume 81. Wilmington North Carolina. 1997 Ed Marcel Dekker Inc.
23. Göran Alderborn & Christer Nyström, Pharmaceutical powder compaction Technology. Volume 71. USA 1996 Ed Marcel Dekker Inc.
24. H.A. Lieberman, L Chapman, and J.B. Schwartz *Pharmaceutical dosage forms: tablets Volume 1.* Marcel Dekker, Inc; 1989 p. 6
25. <http://www.pharmquest.com/source/regulatory/supac/supac.htm>
26. <http://www.farmacopea.org.mx/>

Apéndice 1

Cronograma de actividades. Transferencia de tecnología del producto GR1



Apéndice 2



Sistema de partida



Sistema destino