



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**IMPORTANCIA DE LA TRASNFERENCIA DE LA TECNOLOGÍA  
ANALÍTICA**

**TESIS**

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

**PRESENTA**

**HORACIO VALLE DE LA CRUZ**



**MÉXICO, D.F.**

**2013**





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:**           **GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ**

**VOCAL:**               **MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**

**SECRETARIO:**       **JOSÉ DE JESÚS VILLACAMPA RAMOS**

**1er. SUPLENTE:**     **TANIA CAMPOS GONZÁLEZ**

**2° SUPLENTE:**       **RAÚL LUGO VILLEGAS**

## **FACULTAD DE QUÍMICA**

### **ASESOR DEL TEMA:**

**MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**

### **SUSTENTANTE :**

**HORACIO VALLE DE LA CRUZ**



## Índice:

1.0 Objetivo: .....	1
2.0 Introducción: .....	2
3.0 Antecedentes: .....	4
3.1 Clasificación de las transferencias: .....	10
3.2 Finalidad de la Transferencia: .....	11
3.3 Proceso de transferencia: .....	15
3.4 Criterios para una transferencia de tecnología exitosa: .....	18
3.5 Resumen de Documentación .....	24
3.6 La Guías para escalamiento y cambios posteriores a la aprobación (SUPAC): ..	27
4.0 La transferencia analítica: .....	36
4.1 Procedimiento: .....	38
4.2 Diseño experimental / criterios de aceptación: .....	40
4.3 Análisis de riesgo: .....	47
5.0 Conclusiones: .....	49
6.0 Bibliografía: .....	50



## 1.0 Objetivo:

Dar a conocer la importancia de la transferencia analítica, y su impacto en el proceso de transferencia de tecnología, su aplicación dentro los laboratorios de Control de Calidad como una buena práctica para demostrar la capacidad para ejecutar métodos analíticos y obtener resultados confiables.



## 2.0 Introducción:

La Ley General de Salud establece que la Secretaría de Salud concederá la autorización correspondiente a los medicamentos, cuando se demuestre que éstos, sus procesos de producción y las sustancias que contengan reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas, dicha autorización es: el Registro Sanitario, el cual es un certificado del gobierno mexicano de eficacia y seguridad, y es un requisito necesario para la comercialización. Dicho registro puede ser otorgado a cualquier medicamento, previa verificación del cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación del sitio, del proceso de producción del medicamento así como la certificación de sus principios activos.

Uno de los requisitos en cualquier dossier o paquete documental de sometimiento para conseguir el Registro Sanitario es sin duda, la metodología analítica empleada para asegurar la identidad, concentración, pureza y potencia del principio activo y del producto terminado incluyendo biodisponibilidad del producto así como datos crudos para confirmar los resultados.

Para establecer la confiabilidad del método, éste debe de ir acompañado con su correspondiente validación, en donde de manera estructurada se presentan pruebas y resultados los cuales demuestren que dicho método es adecuado para el uso que se pretende.

Durante las auditorías realizadas a los laboratorios de Control de Calidad uno de los puntos importantes a comprobar es que dicho laboratorio utiliza procedimientos validados para realizar análisis para la liberación al mercado de sus productos y para el monitoreo de estabilidades, que cumplan con las buenas prácticas de fabricación es decir que estén validados [1].

Esto es fácil de demostrar cuando el laboratorio en cuestión y aún más si el químico que ejecuta la determinación es el mismo que realizó la validación del método analítico, pero ¿Cómo se demuestra que el resto del personal es capaz de ejecutar el mismo método? ¿O si este fue validado en otras instalaciones? o ¿En una Unidad de una misma organización pero localizada en otro país?

De ahí la importancia de contar con un procedimiento que permita tener de manera estructurada y documentada la forma de demostrar que el personal, laboratorio o planta es capaz de reproducir de manera sistemática los resultados de un análisis realizado a un producto y aun más el contar con un



procedimiento para realizar Transferencias de Tecnología en general en el cual la transferencia de los métodos analíticos tienen un apartado especial y el manejo del “know-how” o secreto industrial que puede ser indispensable para completar con éxito el proceso.



### 3.0 Antecedentes:

De acuerdo al artículo 221 de la Ley General de Salud, se define como Medicamento a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Cuando un paciente se dirige a una farmacia y presenta una receta recibe a cambio de ésta un medicamento, es decir uno o varios principios activos que se presentan en diferentes formas farmacéuticas [2].

[3] Se conoce como forma farmacéutica a la disposición física individualizada a la que se adaptan los fármacos (principios activos) y aditivos o excipientes (sustancias farmacológicamente inactivas) para constituir un medicamento para facilitar su dosificación, administración y asegurar su biodisponibilidad, es decir la presentación que tiene el medicamento para poder ser utilizado.

[4] Los medicamentos se clasifican de acuerdo a su preparación en:

Magistrales: Preparados por un farmacéutico conforme a la fórmula prescrita por un médico.

Oficinales: Preparadas de acuerdo a las reglas y especificaciones señaladas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Especialidades farmacéuticas: Elaboradas con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud en establecimientos de la industria químico- farmacéutica.

Por su naturaleza, los medicamentos pueden ser alopáticos, herbolarios y homeopáticos.

Los medicamentos alopáticos Se pueden adquirir en la farmacia y se definen como toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tienen efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos.

Los medicamentos herbolarios, son productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia



terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional. Este tipo de medicamentos se comercializaban ampliamente en México, pero actualmente han sido desplazados por los medicamentos alopáticos.

Los medicamentos homeopáticos se elaboran principalmente de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, pero la concentración del o los principios activos es miles de veces menor a la concentración efectiva que presentan los medicamentos alopáticos.

[3] La farmacopea describe las siguientes formas farmacéuticas como las más comunes, cualquier otra que no se ajuste deberá justificarse.

Aerosol: Sistema coloidal constituido una fase líquida o sólida, dispersa en una fase gaseosa, envasado bajo presión y que libera el o los fármacos por activación de válvulas. Vía de administración: tópica, nasal o bucal. Consideraciones de uso: puede ser para inhalación.

Cápsula: Cuerpo hueco, obtenido por moldeo de gelatina, que puede ser de textura dura o blanda; dentro de la cual se dosifica el o los fármacos y aditivos en forma sólida (mezcla de polvos o microgránulos) o líquida. Las cápsulas duras están formadas por dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación; las cápsulas blandas están constituidas por una sección y son selladas después de su dosificación. Vía de administración: oral, vaginal. Consideraciones de uso: pueden ser de liberación prolongada.

Colirio: Solución que contiene el o los fármacos y aditivos, aplicable únicamente a la conjuntiva ocular. Debe ser totalmente clara, libre de partículas, estéril, isotónica y con pH neutro o cercano. Vía de administración: oftálmica.

Crema: Preparación líquida o semisólida que contiene el o los fármacos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, comúnmente con un contenido de agua superior al 20 por ciento. Vía de administración: tópica, vaginal, cutánea.

Elíxir: solución hidro-alcohólica, que contiene el o los fármacos y aditivos necesarios; contiene generalmente sustancias saborizantes, así como aromatizantes. El contenido de alcohol puede ser del 5 al 18 por ciento. Vía de administración: oral. Como ejemplo de elíxir tenemos los enjuagues bucales concentrados.



Espuma: Preparación semisólida, constituida por dos fases una líquida que lleva el o los fármacos y aditivos, y otra gaseosa que lleva gas propulsor para que el producto salga en forma de nube. Vía de administración: vaginal, tópica.

Gel: Preparación semisólida, que contiene el o los fármacos y aditivos, constituido generalmente por macromoléculas dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, que forman una red que atrapa al líquido y que le restringe su movimiento, por lo tanto son preparaciones viscosas. Vía de administración: bucal, oral, tópica, cutánea.

Goma: Son preparaciones sólidas, unidosas, que contienen uno o más fármacos, cuya base puede tener componentes naturales o sintéticos. Vía de administración: bucal y oral. Consideraciones de uso: puede ser masticable no ingerible, por ejemplo las gomas de nicotina.

Granulado: Presentación sólida que contiene el o los fármacos y aditivos en conglomerados de polvos. Las partículas sólidas individuales difieren de forma, tamaño y masa dentro de ciertos límites. Vía de administración: oral. Consideraciones de uso: puede ser efervescente o de liberación retardada.

Implante: Preparación sólida y estéril, de tamaño y forma apropiados para su implantación, generalmente subcutánea, que libera el o los fármacos durante un periodo de tiempo prolongado. Vía de administración: parenteral, por ejemplo los implantes anticonceptivos.

Jalea: Coloide semisólido que contiene el o los fármacos y aditivos, cuya base hidrosoluble por lo general está constituida por gomas naturales por ejemplo el tragacanto, otras bases usadas son: pectina, alginatos, compuestos boroglicerizados y derivados sintéticos de sustancias naturales como la carboximetilcelulosa y la metilcelulosa. Vía de administración: tópica, cutánea, como ejemplo antihistamínicos en jalea auxiliares en el tratamiento de urticaria.

Jarabe: Solución acuosa de consistencia viscosa, con alta concentración de carbohidratos tales como la sacarosa, sorbitol o dextrosa, entre otros; en la que se encuentra disuelto el o los fármacos y aditivos. Vía de administración: oral.

Laminilla: Preparación sólida en forma de película constituida generalmente de polímeros naturales o sintéticos, contiene el o los fármacos y aditivos, destinada a disolverse en la boca. Vía de administración: bucal por ejemplo dextrometorfano en laminillas como antitusivo.

Linimento: Presentación líquida, solución o emulsión que contiene el o los fármacos y aditivos cuyo vehículo es acuoso, alcohólico u oleoso. Vía de administración: tópica, cutánea por ejemplo los analgésicos tópicos con alcanfor, salicilato de metilo o capsaicina.



Loción: Presentación líquida, se que se puede mostrar como solución, suspensión o emulsión, que contiene el o los fármacos y aditivos, y cuyo dispersante es predominantemente agua. Vía de administración: tópica, cutánea.

Oblea: Presentación sólida que consiste en una cubierta dura constituida principalmente de pan ácimo, generalmente de harina de arroz, que contiene uno o más fármacos, y consiste en dos secciones cilíndricas planas prefabricadas. Vía de administración: oral por ejemplo obleas de quinina.

Óvulo: Presentación sólida a temperatura ambiente que contiene el o los fármacos y aditivos, de forma ovoide o cónica, con un peso de 5 a 10 g, preparado generalmente con gelatina glicerizada o con polietilenglicoles. Se funde, ablanda o disuelve a la temperatura corporal. Vía de administración: vaginal.

Parche: Preparación farmacéutica flexible de tamaño variable, adherible, que contiene uno o más fármacos. Se aplica de forma externa y puede ser de acción local o liberar o difundir los fármacos. También conocido como emplastro. Vía de administración: tópica o cutánea como algunos analgésicos, transdérmica como en el caso del parche de nicotina, nitroglicerina o algunos anticonceptivos e inhalación con mentol, eucalipto y alcanfor.

Pasta: Forma semisólida que contiene el o los fármacos y aditivos, hecha a base de una alta concentración de polvos insolubles (20 a 50 por ciento), en bases grasas o acuosas, absorbentes o abrasivos débiles combinados con jabones. Vía de administración: bucal, tópica, cutánea como la de óxido de zinc.

Pastilla: Forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, fabricada por moldeo con azúcar, destinada a ser disuelta en la boca. Vía de administración: bucal (disolución) como las pastillas de benzocaina.

Polvo: Forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad. Los polvos para uso en inyectables deben ser estériles y libres de partículas extrañas. Vía de administración: oral, parenteral, tópica. Consideraciones de uso: Pueden ser para suspensión, para solución, efervescente o para inhalación.

Solución: Preparado líquido, claro y homogéneo, obtenido por disolución de el o los fármacos y aditivos en agua u otro disolvente, y que se utiliza externa o internamente. Las soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser estériles y libres de partículas. Vía de administración: oral, parenteral, oftálmica, tópica, rectal, ótica, nasal, cutánea. Consideraciones de uso: puede ser administrada como inyectable, diálisis peritoneal, enema, inhalación o nebulización.



Supositorio: Preparado sólido a temperatura ambiente, que contiene el o los fármacos y aditivos; de forma cónica, cilíndrica o de bala, destinado a ser introducido. Se funde, ablanda o se disuelve a la temperatura corporal. Vía de administración: rectal, uretral.

Suspensión: Sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los fármacos y aditivos. Una de las fases la continua o la externa es generalmente un líquido y la fase dispersa o interna está constituida de sólidos (fármacos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. Vía de administración: oral, parenteral, rectal, tópica. Consideraciones de uso: puede ser administrada como inyectable, enema, inhalación, nebulización y pueden ser de liberación prolongada.

Tableta o comprimido: Forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, obtenida por compresión. Puede estar recubierta por una película de diversas sustancias como polímeros, colorantes, ceras y plastificantes; o bien puede recubrirse con varias capas de una preparación compuesta principalmente de azúcares y otros aditivos como colorantes, saborizantes, ceras. Vía de administración: Oral, bucal, sublingual, vaginal. Consideraciones de uso: puede ser de liberación prolongada, masticables, efervescente, dispersables, para solución, para suspensión.

Ungüento: Preparación de consistencia blanda que contiene el o los fármacos y aditivos incorporados en una base apropiada que le da masa y consistencia. Se adhiere y aplica en la piel y mucosas. También conocido como pomada, si es de uso oftálmico debe ser estéril. Vía de administración: tópica, oftálmica, cutánea.

La importancia de la forma farmacéutica reside en que determina la eficacia del medicamento, ya sea liberando el principio activo de manera rápida o lenta, o en el lugar de mayor eficiencia en el sitio de acción, evitando daños al paciente por interacción química, solubilizando sustancias insolubles o poco solubles, mejorando sabores o aspecto[2].

En la industria farmacéutica el producir un medicamento con la calidad requerida depende de que en su desarrollo se hayan considerado no solo las propiedades farmacológicas del principio activo sino también el elegir los excipientes adecuados para producir una forma farmacéutica que coadyuve a la administración y dosificación, además de que se diseñe un proceso de manufactura robusto que permita una operación consistente y predecible que siga las Buenas prácticas de Fabricación (BPF's) y que sea fácil de validar [9].

Para hacer que esto se cumpla las empresas cuentan con centros de desarrollo de nuevos productos donde además se desarrollan sus correspondientes métodos analíticos los cuales una vez optimizados y validados pueden ser registrados ante la autoridad sanitaria y luego lanzados al mercado; y es en



este punto cuando se requiere hacer una transferencia de la unidad o grupo de desarrollo al grupo de producción.

En el caso de empresas que manejan productos maduros cuyos procesos fueron desarrollados hace tiempo en equipos posiblemente ya obsoletos o con materias primas que están siendo retiradas del mercado cuando se hace necesario establecer un proceso de mejora continua que obligaría a transferir dichos procesos a nuevos equipos o hacer cambios en las formulaciones lo que obligaría también a revalidar los métodos analíticos y asegurar la continuidad de producto sin mayores problemas.

La transferencia de tecnología es un proceso que tiene una gran importancia en la industria farmacéutica; algunas definiciones de lo que es la transferencia de tecnología:

“Transferencia de tecnología es el proceso de utilizar la tecnología, experiencia, “know-how” o instalaciones para un propósito originalmente no previsto debido al desarrollo de la organización. La transferencia de tecnología puede resultar en la comercialización de productos o mejora de procesos” Robert C. Byrd National Technology Transfer Center (NTTC).

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

En la transferencia de tecnologías claramente pueden distinguirse dos actores: proveedor: quien provee la tecnología y el receptor: quien recibe la tecnología.

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

[2] La transferencia de tecnología consiste en un acto por el cual una persona, natural o jurídica, transfiere a otra persona, natural o jurídica, un “conocer” o conjunto de “conoceres” útiles para el logro de fines, o sea, se refieren a un conjunto de conocimientos. Así, a manera de ejemplo, se puede mencionar a Hantke, para quien la transferencia de tecnología es “todo flujo de contenido tecnológico (licencias, estudios, cooperación técnica, comercio de bienes y equipo e inversión extranjera)” [6]. De esta forma, la denominación transferencia de tecnología hace referencia a un género o compartimiento en el cual se incluye todo acto por medio del cual se produce una transmisión de conocimientos.



### 3.1 Clasificación de las transferencias:

[11] La transferencia de tecnología puede ser clasificada, dependiendo de la perspectiva o posición que se asuma. Transferencia nacional o internacional y de transferencia horizontal o vertical, entre otras clasificaciones posibles.

- Transferencia de tecnología es vertical: Cuando se realiza desde un ente oficial hacia un sector con el que normalmente está ligado, por ejemplo, la transferencia que realizan las Universidades de algún desarrollo a favor de alguna Industrias en particular.
- Transferencia horizontal cuando se realiza entre entes que poseen una cualidad común de una planta a otra.
- La transferencia de tecnología es nacional cuando ocurre dentro del territorio de un país, Ej. la transferencia de tecnología de una industria a favor de otra industria, dentro del territorio de un mismo país.
- La transferencia es internacional si es realizada desde el territorio de un país hacia el territorio de otro u otros países.



### 3.2 Finalidad de la transferencia:

Una transferencia de tecnología en la industria farmacéutica es una estrategia que es muy empleada por las compañías trasnacionales principalmente con diversos fines como podrían ser aumento de producción, mejora de costos, aprovechar la capacidad de una planta o posicionamiento en un mercado específico en fin es una forma para tener ventaja en un mundo globalizado.

En el caso de que la transferencia se realice entre dos compañías esto puede ser con diversos fines como pueden ser [8]:

- Formar alianzas con socios que puedan proseguir el desarrollo de la tecnología para colocarla en el mercado. Quien desarrolla la tecnología cuenta con los recursos necesarios para llevarla hasta un nivel determinado de desarrollo, por ejemplo, hasta la etapa de ensayos con animales y estudios toxicológicos, pero no con los recursos necesarios para emprender las fases clínicas y de tramitación ante las autoridades sanitarias, por lo que debe asociarse con otra organización para superar estas fases y colocar la tecnología en el mercado.
- Formar alianzas con socios que puedan encarar la etapa de fabricación. Quien desarrolla la tecnología ha llegado hasta la etapa inmediatamente anterior a la colocación en el mercado, pero no cuenta con un área de fabricación ni otros recursos necesarios para fabricar el producto; por lo tanto, debe asociarse con otra organización que disponga de esos recursos.
- Formar alianzas con socios que tengan capacidad de comercialización y distribución. Quien desarrolla la tecnología se encuentra en una etapa avanzada y ya ha obtenido las autorizaciones sanitarias necesarias para vender el producto y lo ha registrado, pero carece de canales de comercialización y distribución y debe asociarse con otra organización que disponga de esos medios.
- Explotar el producto en otro campo de aplicación. Quien desarrolla la tecnología está en condiciones de explotarla en un campo, por ejemplo el de las aplicaciones diagnósticas, pero no cuenta con capacidad de explotación en otro campo, como el de las aplicaciones terapéuticas. En este caso puede conceder derechos de explotación a un socio comercial; al transferir la tecnología para su explotación en un campo distinto de aplicación, quien genera la tecnología genera una nueva corriente de ingresos en otro campo de explotación.



- Por carecer de capacidad comercial. Es posible que la tecnología sea desarrollada por un instituto de investigación o una universidad que no estén en condiciones de explotarla comercialmente y necesiten asociarse con otra organización que si pueda hacerlo.

En la industria farmacéutica es común este tipo de asociaciones de transferencia de tecnología para colocar un producto farmacéutico en el mercado.

La transferencia se lleva a cabo estableciendo una relación jurídica por la que el titular de tecnología o el titular de los derechos concedidos en la licencia para explotar la tecnología concede nuevos derechos de explotación al socio en la transferencia de tecnología.

Esta relación jurídica es de naturaleza contractual, ello significa que se celebran acuerdos con valor jurídico por los que:

- El titular de la tecnología o de los derechos concede al socio el derecho a explotar la tecnología
- El titular de la tecnología o de los derechos recibe una compensación, por lo general financiera, por la concesión de esos derechos y
- Se determinan los derechos y obligaciones que regirán la relación jurídica entre las partes.

Los principales mecanismos utilizados para la transferencia de tecnología en la industria farmacéutica, y los tipos de contratos utilizados para plasmarlos son los siguientes:

- Acuerdo de confidencialidad: rige las condiciones de divulgación de información confidencial entre las partes y tiene por objeto el mantener bajo secreto las fórmulas, métodos y demás información relevante para poder fabricar el producto.
- Acuerdo de transferencia de material: rige las condiciones de transferencia entre las partes de la posesión de material generalmente biológico que englobe o incorpore propiedad intelectual, y esa propiedad intelectual debe ser protegida, por ejemplo, compuestos, líneas de células, vectores, proteínas, virus, modelos animales o material genético, y tiene puntos en común con el acuerdo de confidencialidad ya que es común que, junto con el material biológico, se suministre información confidencial conexas.
- Contrato de cesión: mediante este tipo de contrato el titular de la tecnología transfiere o cede la propiedad intelectual de la que es titular.



Debido a la cesión el titular de la tecnología deja de serlo: el cesionario toma su lugar volviéndose el titular y el antiguo titular recibe una compensación financiera.

- Acuerdo de concesión de licencia: mediante este tipo de acuerdo el titular de la tecnología o de los derechos concede al licenciatario una licencia o autorización de uso respecto de la propiedad intelectual, con lo que se faculta a explotar dicha propiedad intelectual. En el sector farmacéutico, la mayoría de las licencias de propiedad intelectual tienen carácter exclusivo.

En este tipo de concesión el titular de una patente es la única persona facultada a explotar la patente, un licenciatario procura ser la única persona facultada a explotar la patente.

Es el caso particularmente en el sector farmacéutico en el que esa exclusividad compensa la magnitud de la inversión especulativa en la fase de desarrollo, la fase clínica y de tramitación ante las autoridades sanitarias previa a la colocación de un producto en el mercado.

Por lo tanto, en una licencia exclusiva el licenciatario explota la propiedad intelectual con exclusión de terceros, incluido el licenciante.

Ello significa que el licenciante, al conceder una licencia exclusiva, renuncia al derecho a explotar por sí mismo la propiedad intelectual.

La característica fundamental de una licencia exclusiva, y que le da ese carácter, es que el titular de la propiedad intelectual no puede: conceder licencias a otros, ni explotar por sí mismo la propiedad intelectual.

De tal forma que el licenciatario no se dedicará a seguir desarrollando la propiedad intelectual, ni participará en su comercialización, sino que recibe en forma pasiva la compensación financiera que le corresponde por la concesión de la licencia.

El tema de la exclusividad puede ser negociado ya que existen licencias únicas (la explotación de la licencia es entre el titular y el licenciatario) o no exclusivas (la licencia es explotada por el titular y/o diversos licenciatarios).

- Alianza estratégica o empresa conjunta. En una alianza conjunta el titular de los derechos de la propiedad intelectual se asocia en forma estratégica con otra organización para desarrollar y explotar una determinada propiedad intelectual.

Los tipos de acuerdo utilizados para plasmar las alianzas estratégicas son los siguientes:



- a) Acuerdo para el desarrollo conjunto: en este acuerdo el licenciante concede en licencia la propiedad intelectual en cuestión a su socio en la alianza y al mismo tiempo ambos socios siguen desarrollando conjuntamente la propiedad intelectual. El licenciante al seguir añadiendo valor recibirá un beneficio más elevado que si hubiera concedido la licencia en forma pasiva.
- b) Acuerdo para comercialización conjunta: de manera similar en estos acuerdos el licenciante concede en licencia la propiedad intelectual en cuestión a su socio en la alianza, pero además ambos se asocian para comercializar en forma conjunta los productos farmacéuticos elaborados a partir de esa propiedad intelectual.

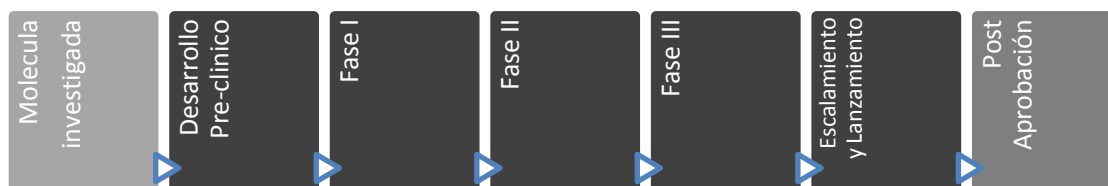
En el caso de que la transferencia de tecnología se realice entre dos empresas filiales la decisión depende del un centro corporativo el cual siguiendo una estrategia de mercado decide hacer la transferencia esta puede ser entre el grupo de investigación y desarrollo a una planta farmacéutica para que se realice el escalamiento a nivel comercial o entre dos plantas con el fin de ampliar los sitios de fabricación.



### 3.3 Proceso de transferencia:

Debido a las necesidades o limitaciones de los centros de investigación y/o desarrollo de medicamentos siempre existe la posibilidad de realizar una transferencia de tecnología en cualquier etapa del ciclo de vida del producto.

Ciclo de Vida de un Producto:



Cuando un compuesto satisface las pruebas farmacológicas, toxicológicas y bioquímicas realizadas durante la investigación preclínica, puede ser presentado ante las agencias regulatorias un expediente o dossier (en inglés) que describe completamente y con detalle los resultados de los estudios preclínicos. Y tiene como propósito obtener la aprobación gubernamental para realizar los ensayos clínicos con el nuevo fármaco.

Cuando un fármaco nuevo posee la autorización, se inicia el estudio clínico a través de las fases de investigación descritas a continuación:

Fase I. Los estudios son realizados principalmente en un pequeño grupo de voluntarios sanos (20-80), por investigadores capaces de evaluar datos farmacológicos y toxicológicos. Los objetivos principales de esta fase son:

- a) revisar la seguridad al valorar la presencia de efectos dañinos,
- b) la tolerabilidad al establecer los límites probables de valores de dosis clínicas seguras y
- c) la farmacocinética al valorar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en estudio.

En la fase I las pruebas no son ciegas, es decir tanto los sujetos en estudio como los investigadores conocen el medicamento que se está administrando.

Fase II. Por primera vez el fármaco es estudiado en pacientes con la enfermedad determinada a tratar. Los estudios de fase II en su mayoría, son estudios experimentales aleatorizados y tienen como propósito valorar la eficacia del fármaco nuevo en la enfermedad para la cual es diseñado. En esta fase, el fármaco es administrado a un número relativamente reducido de pacientes con la enfermedad (20- 80), con una revisión cuidadosa del personal



calificado para determinar la eficacia y seguridad del fármaco. El clínico necesita estar familiarizado con la patología que se está tratando, y diseña con frecuencia un estudio ciego en donde los pacientes desconocen el tratamiento. Además del grupo que recibe el fármaco nuevo, se incluye otro grupo que recibe el fármaco de referencia (control positivo). La decisión para proceder con ensayos clínicos en grandes poblaciones se toma en esta etapa.

Fase III. Los estudios de la fase I y II proveen información razonable para discontinuar o continuar con el desarrollo del nuevo fármaco. Si esto último fuera el caso, el patrocinador se reúne con personal de las agencias regulatorias y discuten los planes para la fase III. En esta fase, los ensayos clínicos controlados son conducidos por investigadores calificados que controlan una gran población de pacientes, con el propósito de obtener datos que sustenten o no la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco con respecto a un fármaco de referencia. Más de 150 clínicos pueden participar y supervisarán poblaciones de 1,000 a 3,000 pacientes, por esta razón los ensayos que se diseñan tratan de disminuir los errores ocasionados por el sesgo de ambos. En consecuencia se diseñan estudios doble ciego y cruzado. Estos estudios son difíciles de organizar y extremadamente costosos, y a menudo duran de dos a diez años con un promedio de cinco, particularmente si el tratamiento es diseñado para retardar la progresión de una enfermedad crónica. Algunas reacciones adversas pueden observarse por primera vez en esta fase. El proceso completo de los ensayos clínicos se realiza apegado a guías internacionales publicadas por la Conferencia Internacional de Armonización por sus siglas en inglés (ICH) International Conference on Harmonization. Su cumplimiento asegura que los derechos, seguridad, métodos de colección de datos, registro de información, la documentación y el análisis estadístico están bien soportados, pero sobre todo son confiables. Las guías de las buenas prácticas clínicas mantienen las normas unificadas entre la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos. Con este código ético, científico y regulatorio se anticipa la protección del ser humano.

Cuando los datos obtenidos en la fase III justifican aprobar el fármaco como eficaz y seguro para el uso propuesto, se solicita una aplicación de un nuevo fármaco. El expediente para la aplicación contiene una extensa y detallada compilación de datos preclínicos y clínicos que han sido colectados desde el descubrimiento del nuevo fármaco. [10]

La expectativa de una transferencia es diferente entre las fases del ciclo de vida de un producto [9] sobre todo si comparamos una transferencia a nivel de las fases preclínicas contra una que se realice en un producto terminado ya en etapa de comercialización, pero en general para lograr que la transferencia sea exitosa se debe siempre tener en cuenta que la industria farmacéutica es un ambiente regulado, por lo que la documentación es un punto crítico.



Por ejemplo cuando la transferencia de tecnología se hace a nivel de una nueva molécula (principio activo) en pruebas preclínicas, la parte analítica (metodología) se vuelve mucho más importante aunque esta no se encuentre completamente validada debe de contar con las pruebas suficientes para demostrar científicamente que es adecuada para su uso, por lo que también tiene que ser transferida de manera formal para garantizar que cualquier resultado obtenido de los análisis ejecutados es confiable. Dichos resultados servirán para elaborar el reporte de desarrollo del producto el cual es un documento importante dentro el dossier o paquete documental para lograr el registro sanitario del producto.



### 3.4 Criterios para una transferencia de tecnología exitosa:

Es recomendable que se cuente con un procedimiento el cual defina detalladamente los pasos a seguir y la documentación a generar para cada paso ya sea para transferir partes predefinidas de un proceso como pueden ser producción y/o acondicionado de un producto farmacéutico o el análisis de control de calidad y la finalidad de este es el asegurar que el nuevo sitio será capaz de producir de manera rutinaria un producto terminado, un semi-terminado o intermediario que cumpla con un conjunto de especificaciones.

Otro punto importante para el éxito de un proyecto de transferencia depende de las habilidades y el desempeño de los individuos asignados al equipo de ambas partes la que está transfiriendo y la que recibe la tecnología, de ahí que el establecer un objetivo claro es crucial y que cada miembro del equipo entienda su rol y responsabilidad antes de iniciar con el proyecto.

Es necesario especificar las tareas de las áreas directamente relacionadas con la fabricación de un medicamento como: producción, control de calidad, aseguramiento de calidad y cadena de suministro comenzando con la recepción de un nuevo principio activo y excipientes, hasta contar con el producto terminado o la parte de la fabricación involucrada como podría ser el acondicionado o el análisis de control de calidad del producto terminado solamente.

Si bien el proceso de transferir tecnología de la fabricación de un medicamento recae en el área de tecnología de producción o desarrollo de medicamentos este es un proceso multidisciplinario y es necesario también involucrar a otras áreas como compras, mantenimiento, seguridad higiene y protección ambiental, logística internacional, asuntos regulatorios o contraloría y por supuesto para la transferencia de un método analítico el laboratorio de control de calidad es el responsable de la ejecución.

Para iniciar con el proceso de transferencia de tecnología es necesario que el proyecto este alineado con la estrategia de la compañía y después se debe de iniciar un estudio de viabilidad donde se debe de considerar las aspectos como inversión, capacidad de operación, sitios de distribución y aspectos regulatorios como aprobaciones de agencias regulatorias del sitio que recibirá la tecnología, en fin una evaluación de las ventajas y desventajas que presente el sitio al que se va transferir.

Dependiendo de la complejidad del proyecto (productos, sitios involucrados) se establece un líder de proyecto local para coordinar junto con un líder del sitio que transfiere. Se define un equipo multidisciplinario de trabajo con miembros



de todas las áreas que participan directa o indirectamente en la cadena de suministro: compras, mantenimiento, tecnología de producción, producción, aseguramiento de calidad, control de calidad, estabilidades, microbiología, Inspección de materiales, almacenes, documentación técnica, contraloría y seguridad, higiene y protección ambiental. Si la transferencia de tecnología es solo analítica también se deben involucrar a un grupo similar con excepción de las áreas relacionadas con fabricación.

Se realiza un plan para el proyecto de transferencia por el líder del proyecto el cual tiene que ser revisado por todos los miembros del equipo de ambos sitios para revisar las actividades y tiempos. Con base en el plan se le dará seguimiento detallado a todas las actividades del proyecto por parte del líder.

Una vez autorizado el plan por la dirección o gerencia, se inicia con la ejecución de las diversas tareas y el correspondiente seguimiento y elaboración de documentos entregables.

Debido a las implicaciones regulatorias que representa una transferencia ya sea de tecnología o analítica por la introducción de un nuevo producto, es necesario no perder de vista todos los documentos con los que es necesario contar.

#### Factores Regulatorios:

Cualquier agencia sanitaria como la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios) de México o la FDA (Administración de Drogas y Alimentos) de Estados Unidos, tienen como uno de sus objetivos el proteger la población previniendo riesgos de los productos farmacéuticos y asegurando la salud de la población de ahí que se encarguen de regular a la industria farmacéutica, sus procesos y métodos. Las agencias sanitarias no se preocupan por factores estratégicos, económicos o de negocio asociados a la decisión de transferir tecnología sino están interesados en la consistencia de la documentación para demostrar que aunque algún producto cambie de sitio de fabricación siga manteniendo la calidad del sitio previo con base a esto podemos enumerar los principales factores para el éxito desde un punto de vista regulatorio:

- Criterios de aceptación o especificaciones. Es importante que las especificaciones hayan sido establecidas de manera clara y con bases no solo para el producto, proceso o método, ya que frecuentemente las especificaciones establecidas son muy abiertas y cuando los productos, procesos o métodos maduran, estas usualmente se vuelven más precisas hasta que es modificada en una versión final que es la que somete a la autoridad.



- Instalaciones adecuadas y personal entrenado. Es importante contar con instalaciones, equipo e instrumentación adecuados y personal entrenado para asegurarnos que tanto las instalaciones y el equipo son capaces de reproducir los procesos en las condiciones en que el producto debe ser procesado y el personal sabe cómo se debe realizar la fabricación y el control de calidad es decir tienen todo el conocimiento especializado o “know-how” a un nivel de poder identificar cuando algo se salga de la tendencia normal.
- Procedimientos Normalizados de Operación establecidos y protocolos que hayan sido aprobados por ambos sitios el que transfiere y el que recibe y reflejen la logística es decir que contengan toda la información de los procesos (condiciones y parámetros) y que estos sean claros, secuenciales y concretos para que sean fácil de entender y seguir.
- Datos. Que exista evidencia documentada de que el producto, proceso o método puede ser reproducido exitosamente por la unidad que recibe y cumple con los criterios de aceptación acordados, para esto es necesario que se cuente con un protocolo que indique cuantos lotes de evaluación serán fabricados y/o las pruebas que se realizarán lo que permite conocer el proceso y determinar los puntos críticos.

En cualquier fase del ciclo de vida de un producto en que se decida realizar una transferencia de tecnología es importante que se realice de manera apropiada. Una transferencia de tecnología realizada de manera consistente en las primeras fases del trabajo de investigación y desarrollo asegura el éxito en las siguientes fases.

El formato en el que se deben de registrar los factores regulatorios anteriores no es importante sino que asegurarnos que se ejecuten y registren cumpliendo con las buenas prácticas de documentación. La documentación en las primeras fases del producto puede ser en bitácoras de laboratorio en fases posteriores la documentación se debe realizar en documentos más formales como protocolos y reportes autorizados y controlados. El diseño de la documentación queda al criterio de la organización involucrada en la transferencia.

#### Registro de las experiencias y conocimientos durante la transferencia:

Adicionalmente a la historia documentada del desarrollo del proceso de fabricación y del método es indispensable que cualquier experiencia positiva y/o negativa sea registrada, la inclusión de dichos detalles permite tener precauciones, alertas e información importante para convertirse en una característica de la transferencia de tecnología y ayuda a prevenir re-trabajos o actividades innecesarias en futuras transferencias.



Al finalizar con el desarrollo de proceso de manufactura debe ser escrito un reporte detallado o un compilado formal (base de datos) con la información generada. Los puntos incluidos en el reporte o base de datos varían dependiendo si esta se realiza a nivel de un producto nuevo de la unidad de investigación y desarrollo a un sitio de manufactura, o si la transferencia es de un producto maduro ya en el mercado de un sitio de manufactura a otro. Algunos puntos que pueden ser incluidos son:

- Identificación de especificaciones y parámetros críticos del sitio que transfiere esto es importante para poder hacer posteriormente un análisis de riesgo el cual identifique los parámetros críticos que serán evaluados en la validación del proceso.
- Fórmula cualitativa y cuantitativa donde se incluyan todos los eventos asociados con diferentes proveedores y su comportamiento. Es importante que las especificaciones no se limiten a las indicadas en la farmacopea y que el nivel de conocimiento de los excipientes y principios activos sea tal como para proponer pruebas funcionales o pruebas extras como podría ser tamaño de partícula, o pH. Para esto es recomendable que se cuente con lotes diferentes del mismo proveedor de principio activo para identificar posibles impactos en el proceso.
- Análisis comparativo de los pasos del proceso y/o del método analítico describiendo equipos e instrumentación, esto con el fin de identificar cualquier posible diferencia y su impacto en el desarrollo del proceso y en el producto final y en el laboratorio proponer acciones que nos lleven a tener resultados confiables como en el caso de usar equipos equivalentes y que sea necesario modificar la proporción de fase móvil o flujo.

Existen diferencias entre una transferencia de un producto a nivel de desarrollo y de los productos maduros bien conocidos. La diferencia reside en que para el producto en desarrollo no está registrado y la documentación se encuentra aun en formación y para los productos maduros ya se debe contar con una historia documentada la cual facilita el proceso de transferencia ya que deben estar registrados todos los posibles problemas que pudieran presentar los procesos, equipos, materiales y los métodos analíticos.

#### Transferencia del sitio de investigación y desarrollo al sitio de manufactura:

Para nuevos productos que se transfieren de investigación y desarrollo al sitio de manufactura, la información clave de las experiencias o el conocimiento del producto se encuentra usualmente en forma de documentos de desarrollo.



Estos documentos incluyen:

- Justificación o soporte de la formulación.
- Reporte de desarrollo que indique la justificación o soporte del proceso de manufactura que incluya reportes de validación previos de la unidad que transfiere.
- Protocolo de la transferencia en el cual se incluyan los parámetros críticos del proceso de manufactura y el reporte de la transferencia de tecnología detallando los éxitos y fallas.
- Historia de los lotes clínicos.
- Identificación de todos los lotes preliminares (clínicos / bioequivalencia / estabilidades).
- Historia o evolución del proceso a través de las fases clínicas del desarrollo.
- Comparación entre los lotes de evaluación o calificación de la unidad que recibe y los lotes de referencia (lotes para pruebas clínicas, para registro o bioequivalencia).
- Historia de los datos analíticos críticos como liberación y estabilidades.
- Justificación de las especificaciones propuestas.

#### Transferencia de un sitio de manufactura a otro sitio de manufactura.

Este tipo de transferencia usualmente involucra productos “de línea” ya conocidos, que se encuentran en mercado o que consideran maduros, por lo que ya existe historia del proceso incluyendo su razonamiento, justificación de los rangos de las especificaciones y actividades de validación.

Las siguientes actividades deben ser realizadas y documentadas con el fin de lograr una transferencia exitosa.

- Protocolo de la transferencia, donde se describan los parámetros críticos del proceso de manufactura y un reporte detallando el éxito o falla de la transferencia de tecnología.
- Reporte del desarrollo que describa la justificación o razonamiento del proceso que incluya reportes previos a la validación de la unidad que transfiere.
- Documentación del reporte anual de producto que incluya información de capacidad de proceso, procedimientos de re-trabajos, resúmenes de las tendencias de controles en proceso, variaciones del proceso con sus respectivas investigaciones y las acciones propuestas y su seguimiento.
- Comparación entre los lotes de evaluación o calificación de la unidad que recibe y los lotes de referencia (lotes para pruebas clínicas, para registro o bioequivalencia).



- Historia de los datos analíticos críticos de liberación y estabilidades.
- Justificación de las especificaciones propuestas.
- Resumen de todos los lotes producidos incluyendo Número de lote, propósito, tamaño, resultados y comentarios.
- Identificación de todos los lotes preliminares (clínicos / bioequivalencia / estabilidades).

Durante la transferencia de productos maduros es recomendable revisar los métodos analíticos para liberación y estabilidad, para identificar posibles adecuaciones o cambios y determinar si aplica una revalidación para cumplir con las exigencias actuales de la metodología.

#### Factores del negocio a considerar:

Adicionalmente a los factores regulatorios que impactan al éxito de una transferencia de tecnología existen objetivos de negocio que determinan la necesidad de realizar transferencias de tecnología, métodos, procesos y/o productos. Estos varían de compañía a compañía, pero es claro que el éxito de una transferencia de tecnología está basada en un balance entre:

- Costo. Las empresas buscan tener un mejor margen de ganancias y en la actualidad este factor es un punto muy importante para llevar a cabo una transferencia de tecnología hacia países con infraestructura pero con costos de operación bajos.
- Capacidad/volumen. Con el fin de liberar capacidad de producción en sitios estratégicos para nuevos productos
- Aptitud y/o certificación de instalaciones y/o equipo. Una decisión de transferencia de cierto producto puede ser tomada con base en las certificaciones que alguna planta en específico tenga para mandar producto a alguna región del mundo o con los equipos disponibles y esto debe de estar acorde con el objetivo de la compañía,
- Tiempo. Tiene que evaluarse el tiempo para importar materiales o comprar equipos, así como el tiempo de registros de productos, actividades necesarias para la fabricación para evitar tener contratiempos en estrategia.
- Las exigencias regulatorias son un factor a considerar para llevar a cabo transferencias de tecnología ya que estas pueden variar de país a país.

Al final del ejercicio de transferencia de tecnología si las unidades que transfieren y que reciben demuestran por medio de una documentación clara que todos los elementos regulatorios se cumplieron (los aplicables) y si se cubrieron los objetivos del negocio, entonces se considera que la transferencia de tecnología fue un éxito.



### 3.5 Resumen de Documentación

Es importante que cuando se realice una transferencia de tecnología de un producto farmacéutico se cuente con una serie de documentos que el sitio que transfiere debe de proporcionar. Dichos documentos deben ser colectados, revisados y analizados para posteriormente generar la documentación del sitio que recibe.

#### Documentos de producción:

- Documentación de fabricación registrada verificando lo registrado contra lo que está en uso.
- Procedimiento maestro de fabricación.
- Ejemplo de procedimiento de fabricación ejecutado.
- Reporte de desarrollo del producto.
- Controles en proceso de pasos críticos.
- Documentación de validación de procesos (protocolo y reporte).
- Forma de codificar los lotes, fecha de fabricación y fecha de caducidad.
- Lista detallada de las materia primas (identidad, calidad y proveedor).
- Lista detallada de equipos y herramientas como punzones.
- Dibujos técnicos / especificaciones cuando sea necesario.
- Caducidad de semi-elaborados y graneles (holding times).
- Materiales para almacenar o acondicionar graneles, descripción del contenedor.
- Procedimientos especiales para manejo de materiales y graneles o cuidados especiales en el dispensado.
- Parámetros de proceso / monitoreos especiales.
- Condiciones ambientales especiales y monitoreos microbiológicos.
- Documentación de validación de limpieza (Protocolo, reporte, procedimientos para el producto y detergentes).
- Validación de transporte.
- Especificaciones técnicas del equipo de acondicionamiento.
- Validación del proceso.

#### Documentación de Control de Calidad:

- Especificaciones y métodos sometidos para la liberación del producto terminado, verificando lo registrado contra lo que está en uso.
- Especificaciones y métodos para el principio activo.
- Especificaciones y métodos para excipientes.
- Especificaciones y métodos para evaluar materiales de empaque.



- Especificaciones de todos los componentes del empaque primario.
- Validación de los procedimientos analíticos
- Sustancias de referencia del principio activo y sustancias de degradación y con su certificado de análisis.
- Lista detallada de equipos y métodos.
- Sustancias de degradaciones y /o impurezas del producto.
- Sustancias relacionadas (originadas de la síntesis).
- Información del muestreo.
- Muestras de un lote para análisis junto su certificado de análisis.
- Muestras de placebo.
- Cromatogramas representativos.

#### Documentación de estabilidades:

- Especificaciones y métodos sometidos para los estudios de estabilidad del producto terminado.
- Protocolos y reportes de estabilidades del producto terminado.
- Protocolos y reportes de estabilidades en stress del producto terminado.
- Protocolos y reportes de estabilidades del granel.
- Estabilidades adicionales e información de los materiales de empaque.

#### Documentación de material de empaque

- Lista detallada de los componentes del empaque, proveedores, números de identidad y componentes.
- Dibujos técnicos.
- Marbetes autorizados y etiquetas.

#### Documentación diversa:

- Certificados de Sanidad y Toxicológicos de los materiales que apliquen:
  - BSE Encefalopatía Espongiforme Bovina conocida como enfermedad de las vacas locas.
  - Gluten, existe un número considerable de intolerantes.
  - Melanina sustancia usada para adulterar productos con deficiencia de proteínas y elevar el contenido de nitrógeno.
  - Solventes Residuales, actualmente en un capítulo mandatorio en la USP.

Estos certificados de ausencia o cumplimiento, son cada vez más importantes ya que son requerimientos farmacopeicos de Europa y



Estados Unidos que tienen la intención de asegurar la salud de los consumidores.

- Licencias para uso de Narcóticos y otros principios activos controlados.
- Hojas de seguridad de todos los componentes de la fórmula.
- Reportes de calidad como análisis de tendencia, quejas, reportes anuales e investigaciones de resultados fuera de especificación.
- Pruebas especiales no registradas (Ej. Microbiología).
- Historial de cambios.
- Reportes de auditorías a proveedores y acuerdos de calidad.
- Especificaciones para compras.
- Condiciones de almacenaje y de transporte.
- Documentación de normas de seguridad de todo el proceso de fabricación.



### 3.6 La Guías para escalamiento y cambios posteriores a la aprobación (SUPAC) [12]:

La FDA (Administración de Drogas y Alimentos) de los Estados Unidos como parte de las guías para Industria que tiene editadas existen las denominadas SUPAC que es un acrónimo de “Scale-up and Post Approval Changes” (Escalamiento y cambios posteriores a la aprobación). En ellas se describen las acciones a documentar y las pruebas a realizar por una empresa farmacéutica cuando requiere realizar un cambio a los procesos de fabricación y sirven como base para realizar las transferencias de tecnología de procesos a lo largo del ciclo de vida de un producto que ya ha sido aprobado para su comercialización en los Estados Unidos.

En el 21 CFR 314.70 (Código de regulaciones federales) se describen las instrucciones para reportar cambios a procesos de manufactura aprobados a la agencia y dependiendo de la magnitud del cambio y del riesgo hacia los pacientes estos se pueden notificar de 3 formas:

- Suplemento que requiere aprobación de la FDA antes de la implementación.
- Suplemento que no requiere aprobación por la FDA antes de la implementación
- Reporte anual.

Desafortunadamente las instrucciones que indican el tipo de cambio y su forma de notificarlo pueden ser interpretadas de manera no clara o específica y esto las hace difícil de seguir, pero señala que se pueden seguir algunos caminos simplificados si estos son publicados en algún registro federal. Este es el propósito principal de las guías SUPAC, las cuales proveen una guía clara y simplificada de las pruebas y reportes para realizar los cambios.

La ventaja de seguir dichas guías es que vienen divididas de acuerdo al tipo de forma farmacéutica. Este enfoque se eligió por el hecho de que algunos tipos de productos son más complicados que otros en su proceso y requieren controles más complicados y porque la FDA junto con la Industria han trabajado para preparar estas guías. Al día de hoy se han editado las siguientes guías y Adenda:

- SUPAC-IR: Para cambios en formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata (Noviembre, 1995).
- SUPAC-MR: Para cambios en formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada (Octubre, 1997).



- SUPAC-SS: Para cambios en formas farmacéuticas semisólidas no estériles (Mayo, 1997).
- SUPAC-IR: Preguntas y respuestas sobre la guía (Febrero, 1997).
- SUPAC-IR/MR: Adendum sobre equipos de manufactura de sólidos orales (Enero, 1999).
- SUPAC-SS: Adendum sobre equipos de manufactura de semisólidos no estériles (Diciembre, 1998).

A pesar de que estas guías no son obligatorias por no tener el carácter de una ley, la FDA trabaja para asegurar que las guías que emite sean consistentemente interpretadas y aplicadas por la misma agencia y por la industria tanto como sea posible, para este fin la agencia se ha encargado de desarrollar un programa detallado de entrenamiento tanto para su propio personal como para personal externo y ha asegurado que la interpretación y aplicación se mantenga consistente a través del tiempo.

En conclusión las guías SUPAC son un medio para disminuir la carga regulatoria dando mayor poder a la industria para tomar decisiones regulatorias pero sin que se comprometa el cumplimiento a la legislación, están limitadas a cambios a productos ya aprobados. El principal efecto al aplicar estas guías es disminuir los tiempos requeridos para implementar los cambios.

#### Análisis de las guía SUPAC [12]:

La SUPAC-IR (Para Formas orales de liberación Inmediata) es la siguiente:

- Propósito.
- Definiciones.
- Cambios a componentes y composición de la fórmula.
- Cambios de sitio de fabricación.
- Cambio de tamaño de lote.
- Cambios a proceso de producción.
- Descripción de las pruebas de disolución y bioequivalencia.
- Referencias y apéndices.

A continuación se describen los tipos de cambio que abarca:



1. Cambios a componentes y composición de la fórmula. Esta sección se enfoca en cambios solo a excipientes y no a principios activos.
2. Cambios en tamaño de lote: En esta parte se describen los cambios en el tamaño del lote, lo cual describiría un proceso de escalamiento; un punto es la validación del proceso sin contar que este será inspeccionado por la agencia regulatoria.
3. Cambios en la fabricación: Estos cambios pueden incluir cambios en equipos o en los pasos del proceso.
4. Cambios al sitio de fabricación. Esta es la parte de la guía que nos ayuda a manejar transferencias de tecnología de una planta a otra.

Se considera que hay un cambio de sitio de fabricación cuando se cambia la fabricación de un lugar a otro perteneciendo o no ambos lugares a la misma compañía o a instalaciones de un maquilador. No contempla cambios en tamaño de lote ni cambios en la fabricación (proceso y/o equipo) o cambios en componentes o composición y como requisito el nuevo sitio debe haber tenido una inspección de cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación satisfactoria. Se contemplan tres niveles de cambio.

Nivel de Cambio 1: Consiste en cambiar la fabricación de un producto a instalaciones dentro del mismo predio, con los mismos equipos, mismos procedimientos, mismas condiciones ambientales y controles con personal común para ambos sitios y sin cambios al procedimiento de producción excepto por la información administrativa y la localización de nueva instalación. Comúnmente se define que los empleados trabajan ya en la compañía y que cuentan con experiencia en el proceso de ahí que considere un cambio menor y la documentación requerida es relativamente menor.

- Documentación química: Ninguna más, aparte de la aplicación y de los requerimientos farmacopeicos para liberación.
- Disolución: Ningún requerimiento extra al de la farmacopea para liberación.
- Bioequivalencia: No aplica.
- Forma de documentar: Reporte anual.

Nivel de Cambio 2: Consiste en cambiar la fabricación a un predio contiguo o entre predios en manzanas adyacentes, con mismo equipo,



procedimientos, condiciones ambientales y controles con personal común para ambos sitios, ambos sitios son usados y sin cambios al procedimiento de producción excepto por la información administrativa y la localización de nueva instalación.

- Documentación Química: Localización del nuevo sitio y actualización de los procedimientos de producción, ninguna más aparte de la aplicación y de los requerimientos farmacopeicos para liberación.
- Estabilidades: Un lote a largo plazo registrado en el reporte anual.
- Disolución: ningún requerimiento extra al de la farmacopea para liberación.
- Bioequivalencia: No aplica
- Forma de documentar: El cambio afecta al suplemento (sometimiento a autoridades) y reporte anual.

Nivel de Cambio 3: Es el más utilizado para transferencias de tecnología ya que consiste en cambiar el sitio de manufactura a un campus diferente, a aquel que no podríamos considerar como en manzanas contiguas, como sucede en transferencias a plantas en ciudades diferentes. Para calificar como cambio Nivel 3 se deben de usar mismos equipos, procedimientos, condiciones ambientales y controles usados en el proceso de fabricación del nuevo sitio y no debe haber ningún cambio a los procedimientos de producción excepto por información administrativa, localización de plantas y traducciones por lenguaje diferente cuando se requiera.

- Documentación química: Localización del nuevo sitio y actualización de los procedimientos de producción, ninguna más aparte de la aplicación y de los requerimientos farmacopeicos para liberación.
- Estabilidades: Tener datos disponibles de un lote con tres meses a condiciones aceleradas reportada en el suplemento y un lote a largo plazo registrado en el Reporte Anual, o generar una promesa de estabilidades (stability commitment) que contenga hasta tres lotes con tres meses a condiciones aceleradas reportadas en el suplemento y hasta tres lotes a largo plazo registrado en el reporte anual
- Disolución: Realizar perfiles comparativos de multi-puntos, siguiendo los métodos descritos en la farmacopea, muestreando a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos o hasta que se alcance una asíntota; la comparación entre el producto actual y del sitio propuesto deben de ser similares.
- Bioequivalencia: No aplica



- Forma de documentar: El cambio afecta el suplemento (sometimiento a autoridades) y reporte anual.
5. Disolución in vitro: Para ejecutar adecuadamente la prueba de disolución es importante revisar la correspondiente sección en la Farmacopea (Ej. Sección <711> de la USP/NF) donde se describen las especificaciones que debe de tener el equipo y accesorios para la prueba de disolución así como los de los diferentes aparatos destinados para ejecutar la prueba, además existe una guía de la FDA complementaria destinada solo al tema de la disolución [13].

Esta guía está elaborada para formas de dosificación de liberación inmediata (IR) y tiene el propósito de complementar la guía para la industria: SUPAC-IR (para formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata), con referencia específica a la generación de perfiles de disolución con fines comparativos y contiene:

- a) Recomendaciones generales para las pruebas de disolución.
- b) Enfoques para establecer especificaciones de disolución relacionadas con las características biofarmacéuticas de la sustancia activas.
- c) Métodos estadísticos para comparar los perfiles de disolución.
- d) Un proceso para ayudar a determinar cuando las pruebas de disolución son suficientes para otorgar una exención de un estudio de bioequivalencia in vivo.
- e) Recomendaciones a las pruebas de disolución para ayudar a asegurar la calidad y performance continuo del producto farmacéutico después de ciertos cambios de fabricación realizados posterior al registro.
- f) Un resumen de información sobre la metodología de disolución, los aparatos y las condiciones operativas para las pruebas de disolución de productos de liberación inmediata.

Ante ciertos cambios menores la prueba de disolución de un solo punto puede ser adecuada para asegurar que no haya cambios de calidad y desempeño del producto. Para cambios más importantes, se recomienda una comparación de perfiles de disolución realizada bajo condiciones idénticas para el producto antes y después del o de los



cambios. Los perfiles de disolución generados por ambos productos pueden considerarse equivalentes en razón tanto de similitud global de los perfiles como de cada punto temporal de disolución de la muestra.

Se puede realizar la comparación de perfiles de disolución utilizando un método independiente de modelo o dependiente de modelo.

#### A. Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f1) y un factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996). El factor de diferencia (f1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f1 = \{ \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| / \sum_{t=1}^n R_t \} \cdot 100 \dots \dots \dots (1)$$

Donde:

N: es el número de puntos temporales,

Rt: es el valor de disolución promedio del intervalo de referencia (anterior al cambio) en el tiempo t, y

Tt: es el valor de disolución del intervalo de prueba (posterior al cambio) en el tiempo t.

El factor de similitud (f2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas.

$$f2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \} \dots \dots \dots (2)$$

A continuación se describe un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud:

1. Determinar el perfil de disolución de dos productos (12 unidades cada uno) de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).
2. Usando los valores de disolución medios de ambas curvas en cada intervalo temporal, calcular el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) usando las ecuaciones (1) y (2).
3. Para que las curvas se consideren similares, los valores de f1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de



las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).

Este método independiente de modelo es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay entre tres o cuatro o más puntos temporales de disolución disponibles usualmente se utilizan cinco. También deberán considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general:

1. Las mediciones de disolución de los lotes de prueba y referencia deberán realizarse exactamente bajo las mismas condiciones.
2. Los intervalos de tiempo de muestreo de la disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos (p.ej., 15, 30, 45, 60 minutos).
3. El lote de referencia utilizado deberá ser el producto fabricado más recientemente antes del cambio.
4. Sólo se deberá considerar un intervalo de medición después de que la disolución alcance el 85% en ambos lotes.
5. Para permitir el uso de promedios, el coeficiente de variación en cada uno de los intervalos de tiempo más tempranos (p.ej., 15 minutos) no deberá ser más del 20%, y en otros intervalos no deberá ser más del 10%.
6. Los valores de disolución promedios  $R_t$  pueden provenir de:
  - 1) último lote anterior al cambio (de referencia) o
  - 2) los últimos dos lotes o más fabricados consecutivamente antes del cambio.

#### B. Procedimiento de región de certeza multivariado independiente de modelo

En casos donde la variación dentro del lote sea mayor del 15% de CV, conviene más un procedimiento independiente de modelo multivariado para la comparación de los perfiles de disolución.

Se sugieren los siguientes pasos:

1. Determinar los límites de similitud en términos de la distancia estadística multivariada (MSD) con base en las diferencias intra-lote



encontradas en la disolución del lote de referencia (cuantificado contra un estándar).

2. Calcular la MSD entre las disoluciones de prueba y referencia medias.
3. Calcular el intervalo de confianza del 90% de aceptación del MSD entre los lotes de prueba y referencia.
4. Comparar el límite superior del intervalo de confianza con el límite de similitud. Se considera que el lote de prueba es similar al lote de referencia si el límite superior del intervalo de confianza es igual o menor al límite de similitud.

### C. Enfoques dependientes de modelos

Se han descrito varios modelos matemáticos en la literatura para comparar los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes procedimientos para permitir la aplicación de dichos modelos para la comparación de los perfiles de disolución:

1. Seleccionar el modelo más apropiado para los perfiles de disolución de los lotes representativos aprobados anteriores al cambio de preferencia un modelo con no más de tres parámetros (como lineal, cuadrático, logístico, probit y/o Weibull).
2. Usar los datos para el perfil generado para cada unidad y ajustar los datos con el modelo más apropiado.
3. Fijar una región de similitud basada en la variación de parámetros del modelo ajustado para las unidades de prueba de los lotes representativos seleccionados.
4. Calcular la MSD en los parámetros del modelo entre los lotes de prueba y referencia.
5. Calcular el intervalo de confianza al 90% de la verdadera diferencia entre los dos lotes.
6. Comparar los límites del intervalo de confianza con el intervalo de similitud. Si el intervalo de confianza está dentro de los límites del intervalo de similitud, se considera que el lote de prueba tiene un perfil de disolución similar al lote de referencia.

Para cambios de formulación más allá de los que figuran en la guía, se recomienda realizar determinaciones adicionales a los perfiles de disolución en diversos medios. La guía de SUPAC-IR recomienda



comparaciones de perfiles de disolución para aprobar los diversos niveles de cambios y documentar la igualdad del producto entre el producto de prueba (posterior al cambio) y de referencia (anterior al cambio) Recomienda comparaciones de perfiles de disolución utilizando un enfoque independiente de modelo y el factor de similitud ( $f_2$ ).

Es importante considerar que para seguir esta guía simplificada se debe de cumplir con las condiciones que se indican como: *“mismos equipos, procedimientos, condiciones ambientales y controles usados en el proceso de fabricación del nuevo sitio y no debe haber cambios a los procedimientos de producción excepto por información administrativa, localización de plantas y traducciones por lenguaje”*, demostrar esto puede ser algo complicado sobre todo en el caso de equipos de fabricación, para esto es necesario realizar un análisis de brecha (gap analysis) para identificar todas las diferencias que existan (por más pequeñas que sean) y para cada una de estas se debe de hacer una evaluación para establecer posibles impactos al proceso y las acciones correctivas o de contingencia que nos permitan concluir que los procesos ejecutados en los nuevos equipos y nuevo sitio son equivalentes.

También es importante indicar que esta guía se enfoca a cuestiones de producción y que da por hecho que el nuevo sitio está calificado para realizar cualquier determinación analítica, por lo que antes de ejecutar cualquier determinación necesaria para evaluar los lotes pilotos o de transferencia que a su vez servirán para evaluar el proceso en las nuevas instalaciones es necesario realizar la transferencia analítica de los métodos validados con lo que demostraremos que el laboratorio que analizará el nuevo producto está calificado para ejecutar las pruebas en el laboratorio, es decir cuenta con el equipo y personal calificados por lo que los resultados que generen son confiables aunque estos personalmente no hayan ejecutado la validación del método analítico que emplearán.



#### 4.0 La transferencia analítica:

El éxito de una transferencia de tecnología está basado en la evidencia documentada de que un método, proceso o producto puede ser reproducido en otro sitio cumpliendo con un grupo de especificaciones previamente definidas; bajo esta premisa y considerando que las pruebas analíticas son la base para soportar gran parte de dicho éxito [9], es que se han definido algunos esfuerzos para dar validez a la ejecución de dichos métodos y la obtención y manejo de los resultados analíticos.

La forma más aceptada para dar validez a un resultado analítico es a través de la validación del método analítico, tal como lo marca la NOM-059-SSA1 del 2006:

*“14.1.1 Los proveedores, las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computacionales que impacten en la calidad del producto, deben estar calificados y **los métodos analíticos, de limpieza y de producción y acondicionamiento, deben validarse al inicio de la operación y terminados antes de la liberación de un producto.**” [14]*

Para productos transferidos la validación debió haberse ejecutado por el sitio que transfiere y es necesario que el método sea implementado y probado en el nuevo sitio para demostrar que es posible utilizarlo y obtener resultados confiables con los recursos que cuenta (equipos, solventes, reactivos, consumibles y personal) y en las condiciones que trabaja el laboratorio receptor.

**“14.1.2 La transferencia tecnológica de la metodología analítica y de producción es un prerequisite de la validación y debe estar debidamente documentada.” [14]**

Esta actividad además de obligatoria a los Laboratorios Farmacéuticos que realizan su propio proceso de fabricación aplica cuando alguno de los procesos sea enviado a realizarse con un tercero, la NOM indica que:

**“9.7.4 El titular del registro debe asegurar la transferencia de tecnología al maquilador y estar documentada” [14]**

Esto aplica aun cuando el proceso a maquilar solo sea la parte analítica. Si bien la forma de realizar esta actividad no está definida en ninguna guía o norma oficial; existe una guía editada por la ISPE, Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica de sus siglas en inglés (International Society for Pharmaceutical Engineering); En ella se describe la forma de ejecutar esta actividad de una manera sencilla.



El ISPE es una asociación dedicada a la educación y propicia el avance de la industria farmacéutica, formada por por un grupo de expertos de la industria farmacéutica de diversas compañías, con la participación de expertos de las agencias regulatorias de Estados Unidos, Canadá, la comunidad europea, Gran Bretaña y Japón desde 1980.



#### 4.1 Procedimiento:

Aquí se describen los puntos clave para realizar una transferencia analítica de manera estructurada.

##### a) Alcance:

La guía organiza a los productos por su forma farmacéutica para considerar las pruebas que son críticas en su análisis, e incluye productos:

- Sólidos como tabletas y cápsulas
- Semi-sólidos
- Parenterales
- Líquidos
- Transdérmicos
- Productos para inhalación
- Oftálmicos

##### b) Responsabilidades:

La Unidad que transfiere por su papel de experta en el análisis del producto es responsable de:

- Elaborar el protocolo de transferencia.
- Ejecutar el entrenamiento del método para conocer el “know-how”.
- Dar asistencia en la implementación del análisis.
- Proveer las especificaciones y métodos vigentes.

La Unidad que recibe es responsable de contar con:

- Instrumentos calificados para asegurar la confiabilidad de los resultados.
- Personal capacitado en las operaciones del laboratorio el cual ejecutará los nuevos métodos.
- Sistemas de calidad establecidos e implementados como desviaciones, control de cambios, investigaciones de resultados fuera de especificaciones y seguimiento de acciones correctivas y



preventivas para asegurar el seguimiento de las buenas prácticas de fabricación.

- Procedimientos implementados. Es importante también que se cuente con un sistema de procedimientos establecidos para asegurar que las operaciones se realicen de manera estandarizada y reproducible.

La unidad que recibe y la que transfiere comparten la responsabilidad de generar el reporte final.

#### c) Procedimiento:

El método a transferir no importando su fin debe ser proporcionado por el sitio que transfiere (incluyendo su enfoque y justificación).

Actividades previas: antes de iniciar con la transferencia analítica la unidad que recibe la transferencia debe de contar con los métodos así como los reportes de validación para que puedan ser revisados.

La unidad que transfiere debe de proveer entrenamiento a la unidad que recibe, revisión de todos los métodos y si es posible, datos crudos de algún análisis, el entrenamiento debe ser documentado.

El protocolo será preparado por la unidad que transfiere donde incluirá los métodos que se consideren críticos y entre ambas unidades se acordarán los criterios de aceptación de las pruebas previo a la transferencia para identificar cualquier posible problema o paso crítico que deba ser resuelto, los métodos deben ser implementados y probados.

El protocolo de transferencia: debe de contener los siguientes puntos: objetivo, alcance, responsabilidades, materiales, métodos, equipos, diseño experimental, criterios de aceptación, documentación, desviaciones, referencias, firmas de aprobación, muestras de referencia y sustancias de referencia.

Reporte de transferencia: En él se describen los resultados obtenidos y evaluados contra el criterio de aceptación, debe de incluir conclusiones donde se confirme si la unidad que recibe la transferencia está calificada para desarrollar los métodos analíticos. Cualquier desviación debe ser discutida y justificada en el mismo reporte.



## 4.2 Diseño experimental / criterios de aceptación:

En la siguiente tabla se proponen los métodos que deben de ser incluidos en una transferencia analítica, pero finalmente estos pueden modificarse con base en la experiencia del sitio que transfiere, ya que ellos conocen cuales pruebas son críticas para monitorear su formulación, por lo que es necesario el definir las pruebas a incluir previamente.

Prueba	API	Forma Farmacéutica						
		Sólidos	Parenterales	Aerosoles	Semi-sólidos	Líquidos / Suspensiones	Transdérmicos	Oftálmicos
Valoración	x	x	x	x	x	x	x	x
Uniformidad de contenido		x	x	x	x	x	x	x
Impurezas / degradaciones	x	x	x	x	x	x	x	x
Disolución		x					x	
Identidad	x	x	x	x	x	x	x	x
Validación de limpieza	x	x	x	x	x	x	x	x
Microbiología	x*	x	x	x	x	x	x	x
Dosis emitida				x				
Pruebas físicas **	x	x	x	x	x	x	x	x
Esterilidad			x					x

\* Microbiología para principios activos solo aplica para aquellos que promueven el crecimiento microbiano

\*\* En el rubro de pruebas físicas se engloban pruebas como claridad de la solución, pH de una solución oftálmica o parenteral o dureza de un sólido oral, para los aerosoles se refiere a tamaño de partícula.

Típicamente se considera que los métodos compendiales no necesitan ser transferidos, solamente se ejecutan para demostrar la competencia de laboratorio y se considera que se debe cumplir con los límites de aceptación descritos en las especificaciones. En ciertos casos sin embargo dichos métodos no son descritos con suficiente detalle o pueden no incluir parámetros críticos para obtener resultados precisos, en estos casos es necesario realizar también la transferencia analítica.



Para los métodos que se incluirán como parte de la transferencia ya sea porque son de desarrollo propio, compendiales con adaptaciones o porque presentan pasos críticos en su ejecución se proponen los siguientes esquemas:

- a) Contenido, ensayo o valoración. En este caso el fin de la prueba es la determinación de la concentración ya sea del principio activo, conservadores o estabilizadores de la fórmula y regularmente a partir de una muestra representativa se realiza una homogenización de donde se toma la muestra a analizar

Se recomienda que participen dos analistas de cada laboratorio (cuando sea posible) deben analizar tres lotes (cuando sea posible) por triplicado, generando 18 resultados del método.

Para productos con múltiples concentraciones es posible hacer “bracketing” (tomar las concentraciones extremas). Cada análisis ejecutado puede realizarse en equipos y columnas independientes cuando sea posible, preparando de manera independiente todas las soluciones. Todos los criterios de adecuación del sistema deben ser cubiertos.

El criterio de aceptación debe incluir una comparación del promedio y de la variabilidad de los resultados. Una diferencia del 2 % (coeficiente de variación) entre ambos sitios puede ser adecuada.

- b) Uniformidad de contenido: El objetivo de esta prueba es verificar la homogeneidad del principio activo en las diferentes unidades de dosis es decir por tableta y es una prueba que se desarrolla por etapas siendo la primera etapa ejecutada en 10 unidades analizadas individualmente.

Si el método a utilizar para determinar la uniformidad de contenido es equivalente al del contenido o ensayo (Ej. soluciones estándar y muestras son preparados a concentraciones equivalentes y las condiciones cromatográficas y la prueba de adecuación del sistema son las mismas) entonces se puede no considerarla parte de la transferencia.

Si el método del contenido o ensayo es diferente del de la uniformidad de contenido o la preparación de las muestras tiene algún paso crítico que puede ser una causa potencial de error entonces una transferencia de método debe de ser ejecutada para ambas pruebas.

Es recomendable que dos analistas en cada laboratorio analicen por lo menos una muestra de un lote para la uniformidad de contenido. Para



productos con múltiples concentraciones es posible hacer “bracketing”. Cada análisis ejecutado puede realizarse en equipos y columnas independientes cuando sea posible, preparando de manera independiente todas las soluciones. Todos los criterios de adecuación del sistema deben ser cubiertos.

El criterio de aceptación debe incluir una comparación del promedio y de la variabilidad de los resultados. Una diferencia de 3 % entre ambos sitios puede ser adecuado.

c) Impurezas / productos de degradación / solventes residuales

Se recomienda que participen dos analistas de cada laboratorio (cuando sea posible) deben analizar tres lotes por duplicado o triplicado, si se realiza junto con la valoración se pueden armonizar los esquemas, analizando diferentes días usando diferentes equipos y columnas si es posible.

Todos los criterios de adecuación del sistema deben de ser cubiertos. El límite de cuantificación debe ser confirmado en la unidad que recibe aparte de determinar el factor de respuesta de los picos para aquellos compuestos cuyo cálculo de degradaciones se realice comparando contra el pico del principio activo. Los Cromatogramas deben de ser comparados para confirmar el perfil de elución de los picos y los tiempos de retención y respuesta tanto para los picos conocidos como los desconocidos.

Es importante que las muestras analizadas por ambos laboratorios sean similares (ambas representativas del mismo lote) para asegurar sus características de:

- Edad
- Homogeneidad
- Empaque
- Almacenaje

Si muestras seleccionadas no contienen impurezas que sobrepasen el límite para reportar entonces se deben utilizar muestras adicionadas con las degradaciones (si es posible) o emplear muestras en estabilidad.

Adicionalmente puede incluirse la ejecución de la exactitud y precisión con el fin de comprobar que es factible realizar cuantificaciones aun por debajo del límite de especificación.



El criterio de aceptación debe de incluir una comparación de las medias y la variabilidad de los resultados y dependerá de los niveles determinados en las muestras. Para niveles moderadamente altos de impurezas puede ser utilizado un análisis estadístico (Ej. prueba de T) para impurezas que estén a niveles menores pero sobre el límite de reporte el criterio de aceptación puede basarse en la diferencia absoluta de las medias (Ej. El CV entre los valores de la unidad que recibe y la que transfiere debe estar entre el  $\pm 25\%$  o dentro del  $\pm 0.05\%$  de diferencia de las medias)

Si se realizan muestras adicionales, la exactitud y precisión de los resultados entre ambos sitios deben ser similares.

d) Disolución:

Para productos de liberación inmediata una disolución de 6 unidades puede ser suficiente, para productos de liberación prolongada o en caso de el sitio que recibe no realice esta prueba de manera rutinaria es recomendable realizar la prueba en 12 unidades o realizar un perfil de disolución. Para productos con múltiples dosis el “bracketing” es recomendado.

En el criterio de aceptación se debe cumplir con lo establecido en la especificación y los perfiles deben cumplir con la prueba de comparabilidad ( $f_2$ ), en el caso de disoluciones puntuales se pueden realizar pruebas estadísticas para comparar los promedios obtenidos y si se decide comparar los valores absolutos una diferencia entre  $\pm 5\%$  puede ser aceptable.

e) Identidad:

Las pruebas de identidad pueden variar en complejidad y las técnicas utilizadas. Una determinación es usualmente suficiente para demostrar equivalencia:

- Cuando la identificación se realiza basándose en los resultados de otras pruebas como comparación de tiempos de retención (TR) en cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) / cromatografía de gases (GC), la transferencia es incluida en la prueba de la transferencia analítica de la valoración y simplemente se verifica el TR en las corridas. Para el caso de que



utilice cromatografía de capa fina la transferencia se debe de enfocar en la preparación de las muestras así como en la técnica cromatográfica.

- Cuando la identificación de la prueba se basa en la comparación de espectrogramas de absorción ultravioleta (UV) o infrarrojo (IR) la transferencia debe ser usada para asegurar que la muestra y el instrumento generan resultados equivalentes.
- Cuando la identificación se basa en reacciones químicas (ej. Colorimétricas) o físicas (ej. punto de fusión, índice de refracción) el método no necesita ser calificado mientras que el método esté bien establecido y el personal tenga suficiente entrenamiento.
- Identificación microscópica: Se debe contar con un equipo adecuado y la unidad que recibe debe confirmar la capacidad de interpretar los resultados

f) Métodos automáticos: La automatización dentro de los laboratorios es cada vez más popular con la finalidad de que el personal maneje una mayor cantidad de muestras en campaña y así optimizar los recursos del laboratorio e incrementar la productividad

La conversión de métodos manuales a métodos automatizados o robóticos debe ser calificada como parte de una estrategia de desarrollo y validación.

La transferencia de un método automatizado de un laboratorio a otro debe basarse en la habilidad del equipo para generar resultados equivalentes y reproducibles con una mínima cantidad de contaminación. Si se utilizan diferentes modelos de equipos o con versiones diferentes de software es recomendable realizar una validación completa.

g) Validaciones de limpieza:

Cuando la validación de proceso se ha realizado, la verificación de la limpieza se vuelve en una prueba límite. Este tipo de métodos pueden ser transferidos usando muestras adicionadas con concentraciones por arriba y debajo del límite de especificación para confirmar resultados dentro y fuera de especificaciones. Para ejecutar la validación de limpieza se debe de revisar que material es utilizado como “Swab” trozo de tela o algodón utilizado para remover el principio activo que pudiera quedar remanente después de una limpieza.



#### h) Pruebas microbiológicas:

Se recomienda ejecutar una validación en el sitio para transferir pruebas límite como:

- Esterilidad (verificar que el producto presenta crecimiento nulo de microorganismos después de que se realizó un proceso de esterilización)
- Efectividad antimicrobiana (capacidad de un conservador de inhibir el crecimiento de microorganismos)
- Contaminación microbiana: (Conteo de microorganismos presente en el material a analizar)

La validación microbiológica implica la ejecución de un protocolo de validación y debe de incluir:

- Razonamiento
- Identidad del método
- Parámetros de validación
- Resumen de datos
- Criterios de aceptación
- Forma de compilar y analizar datos
- Forma de manejar resultados que no cumplan los criterios de aceptación.
- Cualquier requerimiento de seguimiento cuando aplique.

Y como el objetivo de este procedimiento es demostrar que bajo las condiciones en las que se ejecuta la prueba el método permite recobros confiables de los microorganismos, ambos sitios deben usar técnicas idénticas y materiales incluyendo la preparación de los inóculos.

#### i) Dosis emitida

En esta prueba se debe de realizar a los productos que necesitan de un mecanismo para liberar dosis para inhalación, como pueden ser:

- Aerosol (inhaladores presurizados de dosis medida)
- Inhalador de polvos
- Espray nasal
- Nebulizador



En todos los casos el término dosis emitida se refiere a la cantidad de principio activo emitido por mecanismo y es disponible para el paciente. Cuando sea posible se recomienda hacer la transferencia utilizando el mismo producto y atomizador para que la variabilidad de la prueba se enfoque solo a la de los analistas.

Es importante que exista por escrito la forma de manipular los atomizadores, (agitación cierto número de veces, cierto número de purgas) de manera clara.

Es recomendable que dos analistas independientemente realicen el análisis de 10 unidades de dosificación de un mismo lote, cada analista debe realizar su análisis utilizando diferentes equipos, columnas y soluciones siempre que sea posible y posteriormente se intercambien las unidades para probarlas también.

Para evaluar dichas pruebas se puede realizar la comparación de las medias y la variabilidad. También podría realizarse la evaluación de acuerdo a los criterios de uniformidad de dosis que se incluye en la farmacopea.

j) Distribución aerodinámica de las partículas:

Esta prueba aplica para aerosoles y nos ayuda a verificar la distribución del tamaño de partícula en la suspensión lo cual es importante para lograr un efecto adecuado.

Existen diversos equipos descritos en las farmacopeas, por lo que es importante verificar la equivalencia de estos, el personal que ejecutará la prueba debe estar capacitado en la operación del equipo.

Se recomienda que dos analistas de cada laboratorio ejecuten la prueba de manera independiente a 3 unidades de dosificación de un mismo lote. Cada analista debe realizar su análisis utilizando diferentes equipos, columnas y soluciones siempre que sea posible y posteriormente se intercambien las unidades y las prueben también.

Para evaluar dichas pruebas se puede realizar la comparación de las medias y la variabilidad.



#### 4.3 Análisis de riesgo:

Finalmente como no existe una sola forma de ejecutar una transferencia analítica es muy importante que la información de la unidad que recibe la transferencia de tecnología tenga disponible tanto el método como la validación correspondiente, para que realice una evaluación basada en los riesgos potenciales identificados durante la ejecución de la metodología y pueda identificar qué métodos requieren ser incluidos en la transferencia y cuales solo se ejecutarán para demostrar la competencia del laboratorio que recibe el conocimiento.

Una vez identificados los riesgos se debe sugerir el tipo de transferencia y si se requiere una capacitación para que también el “know-how” sea transferido, para esto una capacitación en el sitio que transfiere puede ser primordial como en el caso de que el tratamiento requiera un manejo especial de las muestras o una programación diferente de los equipos para realizar cálculos o análisis a longitudes de onda múltiples o existan riesgos a la salud.

Es importante tener identificado y clasificado al personal de acuerdo a sus habilidades y experiencias en el manejo de la instrumentación analítica o si cuenta con la experiencia para manejar análisis de formas farmacéuticas que por sí solas presentan cierta dificultad en su manejo como podrían ser los aerosoles u otras formas novedosas.

A manera de ejemplo, si el análisis a transferir es ejecutado por HPLC con fase reversa con una columna Octadecilsilano (C18) y la preparación solo implica una extracción con algún solvente y se cuantifica con un estándar externo, se podría optar por solo hacer una implementación del método analizar muestras y comparar los resultados obtenidos contra los reportados en un certificado.

[15] Para poder realizar dicho análisis es necesario que el grupo que transfiere y que tiene la experiencia apoye en la evaluación de los riesgos compartiendo sus experiencias, de ahí que sea importante que esta evaluación no sea unilateral. Es importante que se haya implementado un procedimiento que describa la forma estructurada de realizar los análisis de riesgo, ya que este es un proceso sistemático diseñado a facilitar y mejorar una toma de decisiones respecto a la eliminación o reducción del riesgo. Los posibles pasos para iniciar con dicha evaluación pueden incluir los siguientes:

- Definir el problema o riesgo incluyendo las suposiciones pertinentes para identificar el riesgo potencial. En este caso lo que se pretende es que el laboratorio que recibe la metodología sea capaz de ejecutarla y obtenga resultados confiables, de ahí que el riesgo es que se obtenga lo contrario o el resultado sea parcial.



- Tener la suficiente información que sirva como antecedente de las evaluaciones, es aquí donde la experiencia y conocimiento entran en juego ya que es muy posible que se cuente con investigaciones documentadas de resultados fuera de especificaciones donde la conclusión sea error o posible error analítico y es aquí de donde se pueden ir identificando los pasos críticos y las acciones tomadas para mitigar el problema.
- Contar con un Líder que conducirá el desarrollo del análisis de riesgo y los recursos necesarios, esto es que la persona que coordinará la transferencia analítica se rodee tanto de los expertos del sitio que transfiere como con expertos del sitio que recibe además de que es útil contar con expertos técnicos en calibración, calificación de equipos como instrumento analítico así como sistema computarizados y también personal de ingeniería en caso de que se involucre equipo con suministros de vacío, aire comprimido o agua.
- Se debe de especificar un tiempo, el entregable así como tener claro que se debe de finalizar con una decisión.

El FMEA (Failure Mode Effects Analysis) análisis de modo y efecto de falla, nos ayuda a identificar las fallas potenciales de un proceso, en este caso la ejecución de los análisis necesarios para realizar la liberación del producto y seguimiento de la estabilidad del producto.

El proceso general que se sigue es hacer una descripción de cada una de las pruebas analizando pasos secuenciales del análisis con el fin de identificar las posibles fuentes de error o los pasos críticos, analizando:

- Ocurrencia del problema (O)
- La severidad de cometer dichos errores en el proceso (S)
- Que tan detectable es el problema una vez ocurrido (D)

Una vez ponderado cada uno se multiplican los tres valores para obtener un valor final que se denomina RPN de sus siglas en ingles Risk Priority Number o Número de Prioridad del Riesgo:

$$RPN = S \times O \times D$$

Para RPN mayores a cien se deben establecer acciones para mitigar el riesgo y en este caso lo que aplicará será realizar una capacitación de los analistas en el sitio que transfiere y ejecutar una transferencia analítica para asegurarnos que el sitio que recibe está capacitado para realizar dichos análisis.



## 5.0 Conclusiones:

El proceso de transferencia de tecnología de una planta a otra es una herramienta que las empresas farmacéuticas utilizan para poder lograr sus objetivos de costo o de posicionamiento en el mercado, por lo tanto es importante que se cuente con un procedimiento que nos permita realizarla de manera estructurada y documentada con el fin de demostrar que el personal, laboratorio o planta que recibe la tecnología es capaz de reproducirla de manera sistemática.

Si bien los principales actores son las áreas de producción y control de calidad este es un proceso multidisciplinario y debe involucrar a todas las demás áreas para que identifiquen sus responsabilidades.

En este trabajo se destaca la importancia de las tareas que el área analítica tiene, ya que muchos de los estudios o documentos que otras áreas realizan están basados en resultados de muestras evaluadas en el laboratorio analítico por lo que demostrar la capacidad del personal y equipos del laboratorio es primordial y es aquí donde radica la importancia de ejecutar una transferencia analítica de manera estructurada y donde la capacitación del personal juega un papel muy importante.

Un punto a resaltar es que en México por requerimientos regulatorios es necesario realizar análisis de todos los productos terminados y con base en estos emitir un certificado de análisis con el cual realizar una liberación local al mercado y aun más es necesario verificar su estabilidad, este proceso aplica también a productos terminados importados, es aquí donde la transferencia analítica por si sola es necesaria independientemente de una transferencia de algún producto.

La compañía debe considerar dentro de las actividades de lanzamiento de un nuevo producto importado la ejecución de la transferencia analítica con el sitio que lo produce, evaluar el tiempo y dinero para el entrenamiento del “know-how”, la compra de nuevos insumos y hasta equipos del laboratorio, ya que al recibir los primeros lotes de lanzamiento el laboratorio debe ejecutar sus tareas sin problemas.

La confiabilidad de los resultados que el laboratorio analítico genera están sustentados en tener personal y equipo calificado, métodos validados o realizar transferencias analíticas exitosas.



## 6.0 Bibliografía:

- [1] Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation. Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation. Food and Drug Administration August 2000
- [2] Aiache, J. M., S. Aiache and R. Renoux. 1996. Introducción al estudio del medicamento. 1<sup>o</sup> Edición. Editorial MASSON, España
- [3] Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Décima edición, Volumen 1 México 2011.
- [4] Secretaría de Salud 2002. Ley General de Salud. Tomos 1 y 2 Ed. Porrúa.
- [5] Dávila Johnny Antonio. Transferencia de tecnología: Licencia y cesión de patentes y know-how. Revista Electrónica: Ventana Legal, Venezuela
- [6] Paiva Hantke, Gabriela. Aspectos jurídicos y económicos de la transferencia de tecnología. Editorial Jurídica de Chile. Santiago de Chile. 1991. Pág. 16.
- [7] García M., Luis. Transferencia de tecnología. Ediciones Depalma. Buenos Aires. 1982. Pág. 8
- [8] Mendes Philip. Concesión de Licencias y Transferencia de Tecnología en la Industria Farmacéutica. "Exporting Pharmaceuticals: A guide for small and medium- sized exporters" Publicado por "Trade Secrets Series" del Centro de Comercio Internacional. Organismo de cooperación Técnica de la UNCTAD.
- [9] ISPE Good Practice Guide: Technology Transfer, Ed. 2003.
- [10] Magos Guerrero, Gil Alfonso / Lorenzana Jiménez Marte Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. "Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos" Rev Fac Med UNAM Vol. 52 No. 6 Noviembre-Diciembre, 2009
- [11] Skelly, Jerome P.: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, October 2006.
- [12] Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms - Scale-up and post Approval Changes (SUPAC-IR): Chemistry, Manufacturing, and Controls, *In vitro* Dissolution Testing, and *In vivo* Bioequivalence



Documentation. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) November, 1995. FDA

[13] Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) August 1997. FDA

[14] NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS

[15] Guia: Quality Risk Management Q9, ICH Harmonised Tripartite Guideline