



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

AGLAÉ Y AEL CRUZ BARRIOS



MÉXICO, D.F. AÑO 2016



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: ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

VOCAL: JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERÓN

SECRETARIO: SINUHE PÉREZ VALDESPINO

1er. SUPLENTE: ANDREA SAORI MAJLUF TREJO

2do. SUPLENTE: YARELI ROJAS AGUIRRE

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: CENTRO A. F. DE ESTUDIOS TECNOLÓGICOS S. A.
DE C. V.**

ASESOR DEL TEMA:

I. F. Sinuhe Pérez Valdespino

SUSTENTANTE:

Aglaé Yael Cruz Barrios

ÍNDICE

Planteamiento del Problema	1
Objetivos	2
Desarrollo Farmacéutico	
1. Marco Regulatorio.....	3
2. Definición del Perfil del Producto (QTPP)	7
3. Identificación de Atributos de Calidad del producto (CQAs)	11
4. Evaluación del Principio Activo	13
4.1 Identificación de los atributos de calidad	14
5. Evaluación de los Excipientes	17
5.1 Identificación de los atributos de calidad de los componentes del producto farmacéutico.....	17
6. Identificación de Parámetros Críticos de Proceso (CPPs)	18
7. Diseño del Producto Farmacéutico.....	19
8. Optimización del Producto Farmacéutico	28
8.1 Establecimiento del Espacio de Diseño	31
8.2 Selección de Material de Empaque	37
8.3 Establecimiento de especificaciones	37
9. Estrategia de Control	38
10. Informe de Desarrollo.....	42
Transferencia de Tecnología	
1. Introducción	43
2. Marco Regulatorio aplicado a la Transferencia de Tecnología	45

2.1 Regulación Nacional	45
2.2 Regulación Internacional.....	47
3. Proceso de Transferencia de Tecnología	48
3.1 Establecimiento del Equipo de Transferencia	50
3.2 Acuerdo de Transferencia de Tecnología.....	55
3.3 Gestión del Conocimiento	62
3.3.1 Paquete de Transferencia de Tecnología	65
3.4 Gestión de Riesgos de la Calidad	68
4. Planeación de Transferencia de Tecnología	74
4.1 Definición de Objetivos particulares y Criterios de éxito.....	75
4.2 Estimación de Recursos y Presupuesto	76
4.3 Definición de los Entregables y el Cronograma de actividades.....	77
4.4 Definición de las Responsabilidades de los miembros del Equipo de Transferencia	80
4.5 Plan de Mitigación de Riesgos	80
4.6 Estrategia para la Ejecución de la Transferencia	81
4.7 Capacitación del Equipo de Transferencia	82
5. Ejecución de la Transferencia de Tecnología	84
5.1 Calificación del Proceso	86
6. Conclusión	87
6.1 Reporte de Transferencia de Tecnología	88
Conclusiones	90
Referencias	91

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La generación de medicamentos innovadores requiere de un esfuerzo multidisciplinario en donde los departamentos de Investigación y Desarrollo, Producción y Mercadotecnia conjuntan sus habilidades y conocimientos para dirigirlos hacia la comercialización de un producto terapéutico que cumpla con especificaciones previamente establecidas y sea capaz de ser fabricado de forma reproducible en escala industrial.

La Transferencia de Tecnología de medicamentos es la acción de transmitir de forma documentada el conocimiento obtenido durante la etapa del Desarrollo Farmacéutico a una segunda entidad intra o inter-organizacional. Esta documentación deberá incluir la información necesaria para asegurar la calidad del diseño del medicamento durante el proceso de fabricación y el costo deseado.

Dentro de la industria Farmacéutica a nivel internacional se cuenta con un marco regulatorio para el proceso de Transferencia de Tecnología de medicamentos, sin embargo, la Industria Farmacéutica Nacional no cuenta con alguna guía o documento enfocado a la Transferencia de Tecnología, lo que se traduce en un incremento de costos relacionados a reprocesos y retrasos en la comercialización de productos.

El desarrollo de actividades que anteceden la Transferencia de Tecnología de un producto farmacéutico es tan importante como la Transferencia misma. Es por ello que durante la etapa del Desarrollo Farmacéutico se debe generar un claro entendimiento y conocimiento del producto y del diseño del proceso; los cuales son los requisitos principales y los factores clave para generar la plataforma del proceso de Transferencia de Tecnología y den soporte al Registro del producto farmacéutico.

OBJETIVOS

- I. Establecer los elementos para generar un reporte de Desarrollo Farmacéutico dentro de Carnot® Laboratorios basado en la guía ICH Q8 (R2) “Pharmaceutical Development” y la guía de World Health Organization (WHO) TRS 970 Annex 3 y con esto sentar las bases para lograr una Transferencia de Tecnología exitosa.

- II. Generar una guía dentro de Carnot® Laboratorios del proceso de Transferencia de Tecnología tomando como base la guía de Transferencia de Tecnología de la International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) y la guía de la WHO TRS 961 Annex 7 para disminuir el riesgo de fallo durante la Transferencia de Tecnología de Medicamentos.

DESARROLLO FARMACÉUTICO

1. Marco Regulatorio aplicado al Desarrollo Farmacéutico

El desarrollo de productos farmacéuticos tiene el propósito de identificar las necesidades terapéuticas de la población para generar ideas a partir de fármacos candidatos y transformarlos en productos innovadores para su comercialización. El objetivo de las actividades que competen al desarrollo farmacéutico, es el diseño de un producto que cumpla con las necesidades del paciente y los profesionales de la salud en conjunto con los requisitos de las autoridades regulatorias [1].

A raíz de la tragedia de la Talidomida ocurrida en Europa en la década de los 1960s, surgió la necesidad de aplicar regulaciones a los productos farmacéuticos para evaluar su seguridad, calidad y eficacia. Debido a la globalización, la necesidad de registrar estos productos para su comercialización en las diferentes regiones geográficas ha aumentado, sin embargo los requerimientos de registro en cada país suele ser distinta, lo que se traducía en una elevación de costos y retraso en el registro del producto farmacéutico [2]. Es por ello que la Unión Europea (UE) convocó a la armonización de los requisitos regulatorios para el registro de productos farmacéuticos.

El éxito de este programa en Europa propició la discusión trilateral entre la UE, Japón y Estados Unidos de América (EUA) con el fin de implementar la Armonización, con lo cual surgió la ICH (International Conference of Harmonisation) en Bruselas en el año 1990. Se acordó que la selección de los tópicos para armonizar estaría dividida en

Seguridad, Calidad y Eficacia, ya que éstos son la base para la aprobación y autorización de nuevos productos farmacéuticos.

Durante el transcurso del tiempo, la armonización ha progresado y se han desarrollado guías para cada uno de los tópicos antes mencionados. El objetivo final de la ICH fue promover un entendimiento mutuo de las iniciativas de armonización, regional y globalmente, para facilitar la capacidad de implementación en la industria y por parte de las autoridades regulatorias [2].

Las guías de *Seguridad (S)* fueron propuestas por la ICH para descubrir los riesgos potenciales a la salud de los productos farmacéuticos, que pudiesen provocar afecciones como la carcinogenicidad y la genotoxicidad.

Las guías de *Eficacia (E)* se enfocan al diseño, proceso, seguridad y reporte de los estudios clínicos realizados para el Desarrollo de un producto farmacéutico y para procesos biotecnológicos.

Las guías de *Calidad (Q)* incluyen la armonización de los requisitos de calidad para los productos farmacéuticos, basados en las Buenas Prácticas de Fabricación y la gestión del riesgo durante el Desarrollo Farmacéutico. En estas guías, el Desarrollo de un producto farmacéutico se realiza mediante la implementación del enfoque en un sistema conocido como Calidad por Diseño, en el cual la calidad de un producto farmacéutico deberá ser diseñada, no evaluada, contrario a lo que anteriormente se realizaba (investigación a base de ensayo y error), el cual tiene por objetivo incrementar la probabilidad del logro de la calidad deseada del producto [12]. Este enfoque estará sustentado en las Guías:

- Q8 (R2). Pharmaceutical Development. 2009
- Q9. Quality Risk Management. 2005
- Q10. Pharmaceutical Quality System. 2008

Un desarrollo con un enfoque en la Calidad por Diseño estará basado en la incorporación del conocimiento previo en conjunto con los resultados de un diseño de evaluación multifactorial, el empleo del análisis de riesgos y el uso de la gestión del conocimiento a través del ciclo de vida del producto. Para ello, se ha desarrollado un marco regulatorio para el desarrollo de productos farmacéuticos en el cual interviene la Organización Mundial de la Salud y la Conferencia Internacional de Armonización [2].

La Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) es la autoridad directiva y coordinadora de la acción sanitaria en el sistema de las Naciones Unidas. Tiene la responsabilidad de desempeñar la función de liderazgo en los asuntos sanitarios a nivel mundial, configurar la agenda de las investigaciones en salud, establecer normas, articular opciones de política, prestar apoyo técnico a los países y vigilar las tendencias sanitarias mundiales. Desde el siglo XXI, la salud es una responsabilidad compartida, que exige el acceso equitativo a la atención sanitaria y la defensa colectiva frente a amenazas transnacionales [4].

Por esta razón, la WHO ha creado el Portal de Información del Departamento de Medicamentos Esenciales y Productos Sanitarios, el cual apoya los esfuerzos para mejorar el acceso a los medicamentos esenciales y productos sanitarios poniendo a disposición de los usuarios una gran gama de la información relacionada con este tema.

El portal es de actualización mensual y cuenta con el apoyo del Programa SIAPS (Sistemas para mejorar el acceso a los servicios farmacéuticos), financiado por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) y ejecutado por la Management Sciences for Health (MSH).

En este portal, se podrá encontrar el documento: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - WHO Technical Report Series, No. 970 - Forty-sixth Report Geneva, 2012; el cual es una guía para el aseguramiento de la calidad de productos farmacéuticos. Esta guía se enfoca en actualizar los aspectos de calidad según la ICH para el registro de productos farmacéuticos.

En esta guía, se encuentran los apartados: *Annex 3: Pharmaceutical development of multisource (generic) pharmaceutical products - point to consider* y el *Annex 4: Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part*; en los cuales se introduce el concepto de *Calidad por Diseño* para el Desarrollo Farmacéutico de productos genéricos, explicando el procedimiento para el desarrollo de un Producto Farmacéutico acorde a este sistema y la relación entre la gestión de riesgos, el desarrollo del producto y un sistema de gestión de calidad [3, 4].

La adaptación de estas guías durante el proceso de Desarrollo Farmacéutico dentro de la Industria Farmacéutica Nacional, específicamente en Carnot® Laboratorios, evitará retrasos y el incremento de costos en la comercialización de productos farmacéuticos, lo que se traduce en un aumento de la probabilidad del logro de un producto que cumpla los requisitos calidad establecidos.

2. Perfil del Producto

El Desarrollo Farmacéutico con enfoque en la Calidad por Diseño, deberá resultar en una fórmula y proceso de fabricación robustos, que comprendan una estrategia de control para asegurar el desempeño del producto farmacéutico. Para ello se deberá partir de la generación del Perfil del Producto, el cual es la definición inicial de los criterios que el producto farmacéutico deberá cumplir para asegurar su calidad, seguridad y eficacia [1].

En el Perfil del Producto se establecerán los criterios de calidad, seguridad, uso terapéutico, vía de administración, forma farmacéutica, sistema de liberación, potencia, sistema contenedor-cierre, biodisponibilidad, ventaja competitiva, entre otros [1, 5]. Cuando el desarrollo esté dirigido a la obtención de un producto genérico, el Perfil deberá incluir todos los atributos del producto de referencia que deberán alcanzarse para asegurar su bioequivalencia en seguridad y eficacia [5, 6].

Para el establecimiento del Perfil del Producto se definirán, ponderarán y evaluarán los Atributos Críticos de Calidad que serán utilizados como una guía para el desarrollo del producto y proceso; para ello se hará uso de la Gestión del Riesgo de la Calidad. [1, 6].

Durante el ciclo de vida del Producto Farmacéutico, el Perfil podrá sufrir modificaciones y/o actualizaciones desde el desarrollo hasta la fabricación comercial, conforme se obtenga mayor conocimiento del producto y/o se detecten nuevas necesidades en el paciente, junto con el médico y/o enfermero.

Como parte del objetivo del presente trabajo, se propone el establecimiento de un formato para definir el Perfil de Producto, que sea la base para el diseño de Productos Farmacéuticos dentro de Carnot® Laboratorios (Tabla 2.1).

Consideraciones	Atributos del Perfil del Producto	Objetivo	Justificación
Elementos de Diseño	Forma Farmacéutica	Tableta, Solución, Cápsula, Supositorio, Emulsión, etc.	
	Tipo de Liberación	Inmediata, Prolongada, Retrasada, Pulsátil, etc.	
	Vía de administración	Oral, Tópica, Nasal, Rectal, etc.	
	Dosis	X mg	
	Apariencia (Color, Forma, Grabado o impresión, dimensiones, peso, sabor, olor)		
	Indicación/Posología	X mg/Kg/día	
Criterios de Calidad que afecten la seguridad y eficacia	Disolución	Desarrollo de Métodos Analíticos que sustenten la IVIVC	
	Desintegración ¹	X seg	
	Farmacocinética	Parámetros Farmacocinéticos o Bioequivalencia	
	Uniformidad de contenido	FEUM	
	Pureza	ICH Q3B (R2)	
	Ensayo	FEUM (95-105%)	
	Estabilidad	Acelerada (40°C/75%HR) y a Largo Plazo (25°C/60%HR para Zona I y II y 30°C/65%HR para Zona IV)	
	Esterilidad ²	FEUM	
	Productos de Degradación	PR/ICH Q1A-Q1F	
	Contenido de Humedad ¹	FEUM/PR	
	Límites Microbianos	FEUM/PR	
Permeabilidad ³	FEUM/PR		
Criterios del empaque	Material	Vidrio, PVC, PET, PVdC, Aluminio	
	Tipo	Frasco, Blíster, Sobre, Ampolleta	
	Requisitos de Protección	Humedad, Luz	
Mercado	Destino de comercialización	México, Latinoamérica, otro ⁴	
Propuesta de Valor	Estrategia de negocio en la cual se ofrece una ventaja competitiva del producto desarrollado		

FEUM.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. PR.- Producto de Referencia. IVIVC.- Correlación *In vitro-In vivo*. HR.- Humedad Relativa. ICH.- Guías de la Conferencia Internacional sobre la Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano.

¹Para Formas Farmacéuticas (F.F.) sólidas, ²Para F.F. parenterales y vía de administración ótica y oftálmica, ³Para F.F. semisólidas. ⁴Especificar el(los) país(es) en el(los) cual(es) se pretende comercializar el producto.

Tabla 2.1. Formato para el Perfil de Productos Farmacéuticos.

A continuación se propone un ejemplo ilustrativo del Perfil del Producto para el desarrollo del producto genérico: Diclofenaco Potásico 50 mg, cápsulas de gelatina dura. Se parte del Medicamento de Referencia DEFLOX® Tabletas (Tabla 2.2) [17].

	Atributos del Perfil del Producto	Objetivo	Justificación
Elementos de Diseño	Forma Farmacéutica	Cápsula de gelatina dura	Desarrollo de una nueva forma farmacéutica
	Tipo de Liberación	Inmediata	Igual al PR
	Vía de administración	Oral	
	Dosis	50 mg	
	Color, Forma, Grabado o impresión, dimensiones, peso, sabor, olor	Cápsula de gelatina dura de color azul con la Dosis grabada en la tapa	Requisitos de Diseño para Marketing
	Indicación/Posología	Máximo 150 mg/Kg/día	Igual al PR
Criterios de Calidad que afecten la seguridad y eficacia	Disolución	Desarrollo de Método Analítico que sustente la IVIVC F2 \geq 50	Igual al PR
	Farmacocinética	Bioequivalente	
	Uniformidad de contenido	USP(38), 905	
	Pureza	ICH Q3B (R2)	
	Ensayo	USP(38)	
	Estabilidad	Acelerada (40°C/75%HR) y a Largo Plazo (25°C/60%HR para Zona I y II y 30°C/65%HR para Zona IV)	Igual al PR
	Productos de Degradación	PR/ICH Q1A-Q1F	
Criterios del empaque	Material	PVC-PVdC-Alu-PVC	Requisitos de protección a la luz y humedad
	Tipo	Blíster	
	Requisitos de Protección	Luz y humedad ^{8,12}	
	Presentación	Caja con 16 cápsulas	
Mercado	Destino de comercialización	México y Latinoamérica*	*Incurción en nuevo mercado
Propuesta de Valor	En el mercado Nacional no se encuentra disponible la forma farmacéutica por desarrollar. La aceptabilidad del paciente hacia la administración de la forma farmacéutica propuesta es mayor a la de referencia.		

Tabla 2.2. Perfil del producto para Diclofenaco Potásico 50 mg, cápsulas de gelatina dura.

3. Identificación de Atributos de Calidad del producto (CQAs)

Los Atributos Críticos de Calidad (CQAs) son todas las características o propiedades físicas, químicas o biológicas, que influyen directamente en la calidad y desempeño del producto farmacéutico; para los cuales se deben establecer límites o intervalos en donde se asegure la calidad del producto. [1, 5, 6].

Los CQAs constituyen el eje de la dirección para el diseño de un Producto Farmacéutico en un marco de Calidad por Diseño, en donde se identifican las características que son críticas para la calidad del producto, que se traducen en atributos que el producto deberá poseer. Dichos atributos críticos de calidad serán específicos para cada forma farmacéutica y producto a desarrollar [1, 6].

Los CQAs serán definidos para el establecimiento del Perfil de Producto y a medida que la fórmula y el proceso de fabricación se establecen, así como aumente el entendimiento y conocimiento del producto, los CQAs podrán ser modificados o actualizados. Cada CQAs deberá incluir los límites de aceptación y una justificación para su designación como tal [1, 6, 25].

En un enfoque de Calidad por Diseño, se empleará la Gestión de riesgo y conocimiento generado para identificar y comprender la influencia de los Atributos de Calidad de los Materiales (CMAs del principio activo y excipientes) y los parámetros críticos del proceso (CPPs) que afecten los atributos críticos de calidad (CQAs) del producto. Este enfoque incluye el desarrollo de estrategias de control apropiadas aplicables durante el

ciclo de vida del producto farmacéutico. La finalidad de la estrategia de control es asegurar que los CQAs del producto farmacéutico se encuentran consistentemente dentro de los límites especificados durante el ciclo de vida del producto [1, 5, 25].

A continuación, se presenta la identificación de los Atributos Críticos de Calidad (CQAs) del producto: Diclofenaco Potásico 50 mg, cápsulas de gelatina dura, así como la metodología de evaluación y los criterios de aceptación para cada CQA (Tabla 3.1):

CQAs	Criterio de Aceptación	Evaluación
Apariencia	Cápsula de gelatina dura de color azul con la Dosis grabada en la tapa	Visual
Disolución	Cumple los Requisitos	USP(38), 711
Identidad	Cromatograma/Espectro corresponden al estándar de Referencia	USP(38), 191
Uniformidad de contenido	Cumple los Requisitos	USP(38), 905
Productos de Degradación e Impurezas	No más del 1.5 % de Impurezas Totales, no más del 0.5% de Impurezas individuales	ICH Q3B (R2)
Valoración	90.0 – 110.0 %	USP(38)

Tabla 3.1. Identificación de los CQAs del producto: Diclofenaco Potásico, 50 mg,

Cápsulas de Gelatina Dura

4. Evaluación del Principio Activo.

El Desarrollo Farmacéutico de un producto comprende la generación de un amplio conocimiento del(los) Principio(s) Activo(s) acerca de sus atributos o propiedades físicas, químicas, biológicas y mecánicas, con lo cual se puedan tomar decisiones para el diseño de la fórmula y el proceso de fabricación. El conocimiento adquirido del principio activo reducirá los riesgos asociados al diseño del producto farmacéutico y con ello aumentará la probabilidad de éxito y su progreso a lo largo de su ciclo de vida [1, 5].

El conocimiento que se genere deberá comprender la información de los aspectos siguientes:

- **Estabilidad.** Parámetros que permitan inferir el comportamiento físico y químico del principio activo ante factores que comprometan su calidad, seguridad y eficacia.
Ejemplo: Estabilidad en estado sólido y en solución.
- **Procesamiento.** Características que permiten contemplar los factores que afecten el desempeño del producto farmacéutico durante el proceso de fabricación en el ciclo de vida del producto. *Ejemplo: Tamaño de partícula, polimorfismo, densidad, Reología, adhesividad y solubilidad.*
- **Desempeño biológico.** Información que sea indicativa del comportamiento del principio activo en el organismo y que sea soporte para el desarrollo de métodos analíticos que sustenten la correlación *In vitro-In vivo*. *Ejemplo: Solubilidad, Permeabilidad, Log P, pKa, tamaño de partícula, Clasificación Biofarmacéutica.*

- **Identidad y pureza.** Características que permitan evaluar la calidad del principio activo y su identificación en la forma farmacéutica. *Ejemplo: Espectro Infrarrojo, Polimorfismo, Punto de Fusión e Impurezas.*

Los Principios Activos poseen variabilidad inherente, la que tendrá que evaluarse para dar soporte a la implementación de una estrategia de control que asegure el desempeño consistente dentro del ciclo de vida del producto farmacéutico [18, 25].

4.1 Identificación de los atributos de calidad

Desde un enfoque de Calidad por Diseño, el desempeño de un Producto Farmacéutico depende en gran medida del entendimiento de aquellos factores que impactan los Atributos Críticos de Calidad del producto, por ello se deberán identificar todos los Atributos Críticos del Principio Activo (CMAs potenciales) que pudieran tener impacto en los CQAs del Producto Farmacéutico mediante el empleo de la Evaluación del Riesgos. Dichos CMAs se evaluarán y ponderarán para el posterior establecimiento de especificaciones [7]. Mediante una Estrategia de Control, los CMAs se tendrán que monitorear y controlar con el objetivo de asegurar el desempeño constante del producto durante su ciclo de vida. Los CMAs finales del principio activo se enlistarán justificando su designación e indicando los límites o rango de aceptación para cada CMA [1, 5, 12].

Durante el Diseño de la Fórmula y el Proceso de Fabricación, se deberán determinar las relaciones funcionales entre los CMA's del Principio Activo y Excipientes con los Parámetros Críticos del Proceso para la evaluación de los CQAs y el desempeño del Producto Farmacéutico [1, 12].

Continuando con el ejemplo del Desarrollo del producto: Diclofenaco Potásico 50 mg, cápsulas de gelatina dura, la información relevante del principio activo que se deberá obtener por medio de investigación bibliográfica y experimentación se presenta en la siguiente tabla (Tabla 4.1):

	Atributo	Resultado [8-12]	Método de Evaluación
Propiedades físicas	Apariencia	Sólido blanco cristalino	Microscopía óptica
	Higroscopicidad	Higroscópico	Prueba de Humedad de Equilibrio
	Polimorfismo	No presenta polimorfismo	DSC Espectroscopía IR Difracción de Rayos X
	Solubilidad	Baja solubilidad en agua	Solubilidad acuosa y a diferentes pH
	Punto de fusión	300-330 °C	Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)
	Tamaño de Partícula	Obtención experimental	Método de tamices o microscópico
	Densidad		Densidad aparente en Aparato de Scott y Densidad Compactada utilizando Densímetro de golpeo
	Reología		Velocidad de flujo, ángulo de reposo
Adhesividad	Prueba de adhesividad en superficie metálica con diluentes		

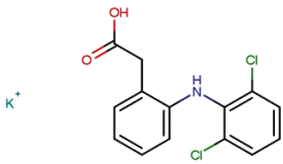
Propiedades químicas  <i>Estructura molecular</i>	Identidad	Espectro IR, Masas, RMN	Espectroscopía Infrarroja
	pKa	3.80	Pruebas de solubilidad a varios valores de pH
	Estabilidad en estado sólido y líquido	Presenta degradación por Oxidación y Fotólisis	Identificación y cuantificación de productos de degradación
	Estructura	Evaluación de grupos funcionales	Predicción de la reactividad
Propiedades biológicas	Coeficiente de partición	Log P: 4.26	Prueba de partición n-Octanol – Agua
	Permeabilidad	Alta	Prueba de permeabilidad Caco-2
	Clasificación Biofarmacéutica	II (Baja solubilidad, alta permeabilidad)	Teórico

Tabla 4.1. Evaluación del principio activo: Diclofenaco potásico.

La evaluación de los atributos de calidad del principio activo se basó en conocimiento obtenido de la evaluación de sus propiedades fisicoquímicas y biológicas, las cuales pudieran impactar los CQAs del Producto (Tabla 4.2).

CQAs	CMAs Potenciales del Principio Activo					
	Tamaño de Partícula	Flujo	Solubilidad	Estabilidad	Solventes Residuales	Humedad
Apariencia	B	B	B	B	B	B
Identidad	B	B	B	B	B	B
Disolución	A	B	A	B	B	B
Uniformidad de contenido	A	A	B	B	B	B
Ensayo	B	B	B	B	A	B
Productos de Degradación/Impurezas	B	B	B	A	A	A

Tabla 4.2. Identificación y evaluación de los CMAs potenciales del Principio activo

(Diclofenaco potásico) para Cápsulas de gelatina dura. A = Alto y B = Bajo.

5. Evaluación de los Excipientes

Los excipientes son elementos clave en el conocimiento necesario para el Desarrollo Farmacéutico dentro de un enfoque de Calidad por Diseño, ya que poseen propiedades que en conjunto con un proceso de fabricación, permiten obtener un producto farmacéutico robusto que cumpla con los atributos de calidad establecidos [18]. Por tal motivo, es esencial tener el conocimiento detallado de sus propiedades físicas y químicas y de su desempeño, con la finalidad de identificar los Atributos de Calidad de cada Excipiente para evaluar su impacto en el producto farmacéutico [19, 23].

5.1 Identificación de los Atributos de Calidad de los componentes del producto farmacéutico

La calidad de los excipientes es una parte importante dentro del enfoque de Calidad por Diseño de un producto, la cual está basada en la conformidad con especificaciones (compendiales y no-compendiales), estándares apropiados de fabricación y el desempeño satisfactorio del excipiente [18].

Al igual que cualquier materia prima, los excipientes poseen un grado de variabilidad inherente al proceso de fabricación y a los materiales empleados para su elaboración. El desconocimiento de la variabilidad y su falta de control, cuando está relacionada a un atributo crítico del producto, tiende a afectar la calidad del producto terminado [18, 19, 21].

La criticidad de un excipiente depende de su capacidad de impactar a un Atributo Crítico de Calidad del Producto (CQA). La aplicación del sistema de Gestión de Riesgos de la Calidad es fundamental para la identificación y evaluación de riesgos para designar la criticidad de los excipientes de un producto en particular [18].

Durante la etapa de optimización, se deberá evaluar el impacto de dicha variabilidad y la criticidad de los excipientes sobre los Atributos de Calidad del producto con la finalidad de dar soporte a la implementación de una estrategia de control efectiva que asegure la robustez del producto durante su ciclo de vida [18, 20].

6. Identificación de Parámetros Críticos de Proceso (CPPs)

Los Parámetros Críticos de Proceso (CPPs) son aquellas variables dentro del Proceso de Fabricación que tienen un impacto sobre los Atributos Críticos de Calidad (CQAs) del Producto Farmacéutico, por lo cual requieren ser monitoreados y controlados para asegurar que el resultado del proceso es un Producto Farmacéutico con la calidad requerida [1, 5, 12].

Al inicio del diseño del proceso de fabricación se deberá realizar una evaluación del riesgo para identificar los Parámetros del Proceso que tengan el potencial de afectar los CQAs del producto farmacéutico [12, 22, 28].

Las operaciones unitarias que comprendan el Proceso de Fabricación deberán detallarse en términos de parámetros del proceso indicando los límites o rangos con lo cual se asegure la calidad y desempeño del producto farmacéutico. Los parámetros del

proceso que se incluirán en la descripción del Proceso de Fabricación no deben restringirse sólo a los CPPs. Todos los parámetros que requieran ser controlados o monitoreados durante el proceso necesitan estar descritos para asegurar la calidad requerida del producto [22, 28].

7. Diseño del Producto Farmacéutico

El diseño de un producto farmacéutico deberá basarse en la necesidad de obtener una Forma Farmacéutica que cumpla con el Tipo de Liberación establecido en el Perfil del Producto, además de proveer estabilidad física, química y biológica al principio activo, mejorar el desempeño durante el proceso de Fabricación, adquirir aceptación por parte del paciente y permitir la identificación del producto en el mercado. Para ello se deberá contemplar la información bibliográfica y experimental generada durante la evaluación del principio activo y los excipientes, así como las opciones de procesos y equipos [1, 5, 16, 21].

La fórmula deberá definirse en términos cualitativos y cuantitativos justificando la toma de decisiones para su establecimiento [1, 5]. Los aspectos a considerar para la selección de excipientes son:

- ❖ Funcionalidad
- ❖ Desempeño biológico
- ❖ Compatibilidad
- ❖ Seguridad

✓ **Funcionalidad**

La funcionalidad de los excipientes está definida como “Una propiedad deseable de un excipiente que permita el procesamiento y mejore la fabricación, calidad o desempeño de un Producto Farmacéutico” [18, 19].

Cada formulación tendrá sus propios requerimientos de funcionalidad para cada excipiente, lo cual se traduce al establecimiento de especificaciones. Cabe señalar que no basta con el cumplimiento de especificaciones compendiales, ya que deberán establecerse pruebas de funcionalidad que impacten el desempeño del medicamento [18-20].

Actualmente, la Farmacopea Europea considera en las monografías de los excipientes una sección no obligatoria en donde sugiere las evaluaciones de las Características relacionadas a la Funcionalidad para cada excipiente.

✓ **Desempeño Biológico**

La efectividad terapéutica de un producto farmacéutico depende de la capacidad de la forma farmacéutica para liberar al principio activo en el sitio de acción deseado a la velocidad requerida. El tipo de liberación de un producto farmacéutico podrá ser inmediato o modificado, para ello se emplean excipientes críticos que aseguren el desempeño requerido del producto [14, 15].

Los excipientes farmacéuticos son compuestos inertes, sin embargo se ha reportado que algunos tienen un efecto sobre la biodisponibilidad del principio activo, por lo cual se deberá investigar el efecto potencial de los excipientes sobre los parámetros farmacocinéticos del producto farmacéutico. Dicho efecto es dependiente de la concentración y el tipo de excipiente en la forma farmacéutica [15].

✓ **Compatibilidad**

Las interacciones de los excipientes con el principio activo podrán impactar las propiedades físicas, químicas o biofarmacéuticas del producto farmacéutico, lo que compromete su calidad, eficacia y seguridad [14, 22]. Por esta razón, se deberá evaluar la compatibilidad del Principio Activo con cada excipiente propuesto, y entre excipientes, para descartar cualquier interacción que pudiese afectar la calidad y desempeño del producto [1, 5].

✓ **Seguridad**

Se deberá asegurar que el excipiente y su concentración en la fórmula, no representen un riesgo para la salud del paciente. Es por ello que durante el diseño de la fórmula, deberán contemplarse los aspectos de seguridad de los excipientes con base en la información disponible en el portal de la Administración de Medicamentos y Alimentos de EUA (FDA),

la WHO, el IPEC (International Pharmaceutical Excipient Council) y en el Handbook of Pharmaceutical Excipients [1, 5, 16].

El proceso de fabricación se diseñará a medida que se establece la fórmula considerando los atributos críticos de calidad (CQAs) del producto farmacéutico, en conjunto con las opciones de procesos y equipo.

El diseño del proceso de fabricación deberá ser robusto, eficiente, rentable e industrializable [28]. Durante el establecimiento del proceso de fabricación se identificarán y detallarán cada una de las operaciones unitarias involucradas así como las variables del proceso, y se definirán los requisitos de equipo y condiciones ambientales y la estrategia de control aplicada [1, 5].

A continuación se ejemplifican las consideraciones para la identificación de los CMAs y CPPs potenciales para el diseño del Producto Farmacéutico: Tabletas de Liberación Prolongada (LP) de Diclofenaco de Sodio 100 mg.

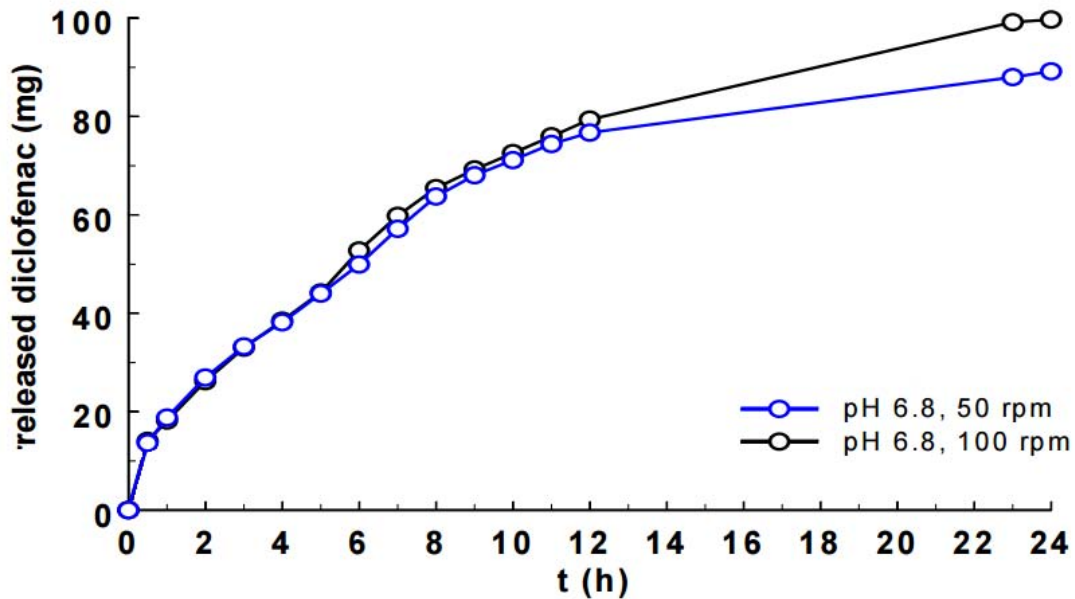
Se propuso la sal de Diclofenaco Sódico, ya que el Diclofenaco potásico es más soluble y se absorbe con mayor rapidez que la sal Sódica [8]. Debido a la alta permeabilidad del Diclofenaco Sódico, la absorción intestinal no es limitante, por lo tanto deberá diseñarse un producto robusto que logre prolongar la liberación del Diclofenaco de acuerdo al Medicamento de Referencia Voltaren® Retard [17, 35]. Los parámetros farmacológicos de este producto se presentan en la siguiente tabla (Tabla 7.1).

Voltaren® Retard	100 mg, Liberación prolongada (24 horas)
Indicación Terapéutica	Para el tratamiento de la Osteoartritis y Artritis Reumatoide
Posología	La dosis diaria de 100 mg (administración única)
Farmacocinética	Biodisponibilidad = 55%, T_{max} = 5.3 h, $t_{1/2}$ = 2.3 h

Tabla 7.1. Parámetros farmacológicos del producto de Referencia [35].

El propósito de desarrollar un sistema de Liberación Prolongada es alcanzar un régimen de dosis única, prolongando el tiempo de acción terapéutica con la máxima eficacia y el mínimo riesgo (Figura 7.2) [13, 32].

Figura 7.2. Perfil de Liberación de Voltaren® Retard [30].



Los componentes para el diseño de una matriz de liberación prolongada comprenden [13, 32]:

- *Principio Activo*: Diclofenaco Sódico.
- *Agente que controle la liberación* (polímero matricial de naturaleza hidrofílica, lipofílica o inerte), es el excipiente crítico de este tipo de formas farmacéuticas.
- *Diluyente*
- Agentes que faciliten el flujo y procesamiento

Para el diseño y entendimiento de una fórmula, se deberán identificar todos los posibles atributos de los materiales (Principio Activo, Excipientes e intermediarios) que pudieran impactar el desempeño del producto a desarrollar, mediante el empleo de la evaluación de riesgos para estimar su criticidad. En este caso, se ejemplifica la identificación de los

atributos de los excipientes que tengan el potencial de impactar los CQAs del Producto Farmacéutico (Tabla 7.2) [13, 32]:

Función	Ejemplos de Excipientes	Atributos de los materiales que puedan impactar los CQAs del Producto [31, 32, 36]
Polímero de Liberación Prolongada	Hidroxipropil-Metil celulosa (HPMC), Carbopol, PVP	<p>La concentración de polímero, el grado de viscosidad, el tamaño de partícula, el grado de sustitución, la estructura molecular, el peso molecular pueden modificar la velocidad de liberación del Principio Activo de la Matriz Hidrofílica, lo que impacta la Disolución.</p> <p>Por otra parte; las características de flujo, concentración y densidad pueden afectar el procesamiento de la formulación.</p>
Diluyente	Lactosa, Celulosa Microcristalina, Fosfato de calcio Dibásico	<p>La distribución del tamaño de partícula, la forma de la partícula, la concentración, densidad aparente y flujo tienen el potencial de afectar la mezcla de polvos, lo que a su vez impacta la Uniformidad de Contenido.</p> <p>La solubilidad del diluyente puede interferir en la liberación del principio activo de la matriz hidrofílica.</p>
Lubricante	Estearato de Magnesio, Ácido Esteárico, Estearil Fumarato de Sodio	<p>La concentración, naturaleza, área superficial y capacidad de lubricación del lubricante puede impactar el procesamiento y disolución de la tableta.</p>

Tabla 7.2. Identificación de los Atributos de los Excipientes que pueden tener impacto en los CQAs del Producto Farmacéutico.

Estrictamente hablando, el diseño del producto y proceso de fabricación no pueden estar separados, ya que una fórmula no puede llegar a ser un producto si no involucra un proceso. La elección del proceso de fabricación depende del diseño del producto y las propiedades de los materiales [28].

Para el caso del desarrollo de Tabletas, la primera opción del proceso de fabricación es la Compresión Directa, ya que confiere ventajas como reducción de tiempos y costos del proceso, sin embargo, cuando los atributos del Principio activo y/o los excipientes no favorezcan este proceso debido a deficiencias de flujo falta de compactabilidad de los materiales y/o presencia de adhesión o diferencias en las densidades y tamaño de partícula de los materiales, podrá emplearse la Granulación, ya sea por Vía Húmeda o Seca [33].

Con la información generada de la caracterización del principio activo (Diclofenaco Sódico) y los atributos de los excipientes, podrá realizarse la identificación inicial de los CMAs y CPPs potenciales que puedan impactar en los CQAs del Producto Farmacéutico (Tabla 7.3).

CQAs	CMAs Potenciales		CPPs Potenciales		Justificación
	Principio Activo	Excipientes	Mezclado	Compresión	
Apariencia	M	M	A	M	La incorporación de los excipientes puede tener un impacto en la apariencia de las Tabletas.
Identidad	A	B	B	B	La Identidad no se afecta por las variables de los materiales o del proceso. Cumpliendo los controles establecidos, presentaría un riesgo bajo de afectar la seguridad y eficacia del producto.
Disolución	A	A	A	A	El tamaño de partícula y la solubilidad del principio activo, la concentración del API dentro de la forma farmacéutica, las propiedades del polímero regulador de la liberación del API (peso molecular, tamaño de partícula, proporción respecto al API, mecanismo de liberación); así como el proceso de fabricación tienen un alto potencial de afectar la eficacia del producto.
Uniformidad de contenido	A	M	A	A	El tamaño y forma de partícula del principio activo, la uniformidad del mezclado y la variación del peso de las tabletas tienen el potencial de afectar la seguridad y eficacia del producto.
Valoración	M	B	A	A	Un proceso de fabricación no controlado, puede arrojar resultados de valoración fuera de especificaciones, lo cual genera un producto que se vea afectado en los parámetros farmacocinéticos.
Productos de Degradación / Impurezas	B	B	B	B	El Diclofenaco Sódico es higroscópico, sin embargo no sufre de degradación. Así mismo, mediante la evaluación de la compatibilidad con los excipientes, se determinó que no hay interacción desfavorable entre el activo y excipientes ni entre excipientes. El riesgo de afectar la eficacia del producto es bajo.

Tabla 7.3. Resumen del Análisis de Riesgo inicial. Identificación de los CMAs potenciales del Principio activo (Diclofenaco Sódico), Excipientes y CPPs potenciales (tomando en consideración un proceso de compresión directa para la fabricación de las tabletas de liberación modificada). A = Alto, M = Medio y B = Bajo.

8. Optimización del Producto Farmacéutico

La optimización del producto es el desarrollo de una formulación robusta en conjunto con el proceso de fabricación que cumpla con las especificaciones establecidas en el Perfil del Producto [28].

La robustez de un producto farmacéutico se construye con el entendimiento de las variables críticas del proceso y de los materiales con la finalidad de obtener una fórmula y proceso capaz de tolerar los cambios (Figura 8.1) [1, 18, 29].

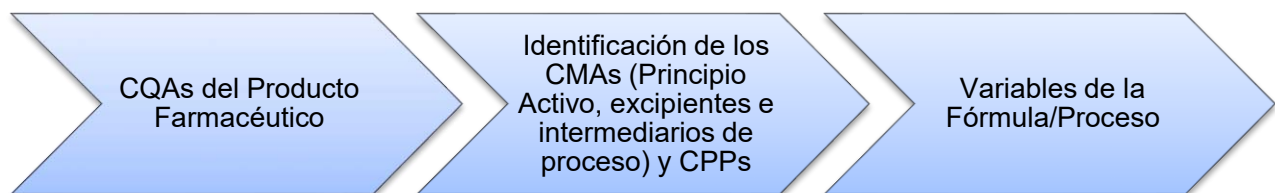
Figura 8.1. Aspectos que construyen la robustez de un producto farmacéutico [18].



La finalidad de la optimización del producto es establecer un Espacio de Diseño que parta del entendimiento de la relación de los atributos críticos de los materiales (CMAs) con los Parámetros Críticos del Proceso de fabricación (CPPs), que son los responsables del desempeño del producto farmacéutico y su variabilidad [19].

La optimización del producto involucra la evaluación de la relación-efecto de los atributos de la formulación y el proceso de fabricación (CMAs y CPPs *potenciales*), basándose en conocimiento adquirido y en la gestión del riesgo, con lo cual se identifiquen las fuentes de variabilidad que puedan afectar las características y calidad del producto farmacéutico (Figura 8.2). Al final de esta etapa, se definirán los CMAs y CPPs y se establecerán límites dentro de los cuales se pueda fabricar un producto que cumpla con la calidad y desempeño requeridos [12, 22, 23, 28].

Figura 8.2. Modelo esquemático empleado para la identificación de las variables de la fórmula y proceso de fabricación para su estudio durante la optimización.



La forma más eficiente para efectuar la optimización involucra el diseño estadístico de experimentos multifactoriales. El propósito del diseño de experimentos (DoE) es estimar un modelo predictivo que relacione los factores de los CMAs y CPPs potenciales a los CQAs

con la finalidad de optimizar el producto y proceso, así como determinar la criticidad de las variables de la fórmula y proceso [1, 6, 22, 28].

El Diseño de Experimentos es una herramienta esencial en donde se planea, diseña y analiza un experimento, con la finalidad de establecer un Espacio de Diseño en conjunto con herramientas de la evaluación de riesgos [1, 28, 34]. Los experimentos de optimización se emplean para identificar cuáles factores de la fórmula y proceso tienen el mayor efecto sobre las CQAs. Con ellos se podrá trazar un mapa de una superficie de respuesta para comprender la complejidad de los CMAs y CPPs, y sus interacciones, así como su efecto combinado sobre las respuestas de interés.

Los DoE pueden ser usados para encontrar la combinación de factores que pronostique una respuesta óptima (un máximo o un mínimo), para encontrar una región de posibles combinaciones de factores que pronostiquen resultados aceptables, o para pronosticar el desempeño del proceso en la región estudiada [23].

Un Proceso de Fabricación generalmente consiste en un conjunto de Operaciones Unitarias, cada una de las cuales contiene diversos factores a evaluar. En la optimización del proceso, cada operación podría analizarse por separado, o podría emplearse un solo DoE para el estudio varias operaciones unitarias en conjunto [23].

El DoE es una herramienta empleada para explorar nuevos procesos, generando un mayor conocimiento de los procesos existentes y optimizando los procesos para lograr un desempeño robusto [34]. Durante la optimización del proceso de fabricación se evaluará la capacidad del proceso para producir un producto farmacéutico de la calidad deseada (bajo diferentes condiciones de operación, escala o equipo) [1].

El diseño del proceso de fabricación es la etapa inicial donde un proceso industrial se proyecta. Éste deberá considerar todos los factores necesarios para llevar a cabo el proceso, como son: equipo, instalaciones y variables de fabricación [29].

Es recomendable que haya retroalimentación con el sitio de producción para la elección del equipo y el proceso de fabricación empleados. La buena comunicación entre el Área de Investigación y Desarrollo (I&D) y Producción es esencial para un efectivo desarrollo de formulaciones y procesos robustos [28].

Se requiere una cantidad significativa de recursos para establecer un espacio de diseño detallado utilizando lotes a gran escala. Es por ello que para el escalamiento, el uso de un DoE a escala de laboratorio es benéfico para comprender el efecto de los factores independientes de la escala sobre las respuestas deseadas del proceso. Un reto cuando se utiliza un modelo a escala de laboratorio es no ser capaz de simular el impacto de los factores dependientes de la escala. El incremento del tamaño de lote desde escala de laboratorio a un tamaño piloto puede identificar factores dependientes de la escala que necesitan ser estudiados a escala industrial [23, 28].

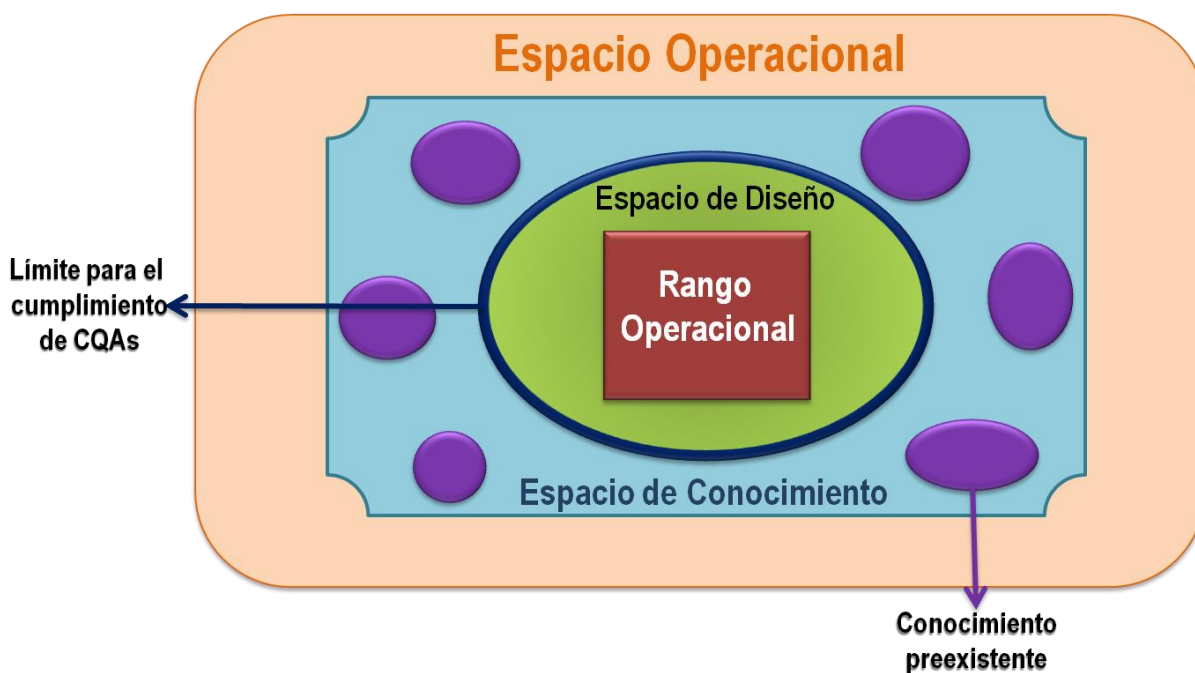
8.1 Establecimiento del Espacio de Diseño (DS)

El Espacio de Diseño es la combinación multidimensional de las interacciones de los Atributos del producto y Parámetros del Proceso que demuestran asegurar los Atributos de Calidad del Producto Farmacéutico.

El DS es una herramienta dentro del Desarrollo Farmacéutico que inicia en la etapa de Optimización del Diseño del Producto Farmacéutico, cuyo objetivo es que las operaciones realizadas dentro del espacio de diseño den como resultado un producto que cumpla consistentemente con la calidad definida [1, 5].

En este contexto, el Espacio de Diseño es identificado como la región robusta dentro del espacio del Conocimiento que permite la correcta fabricación del producto farmacéutico dentro de una región del Espacio Operacional, comprendido como todos los valores posibles de las variables de entrada de una operación (Figura 8.3).

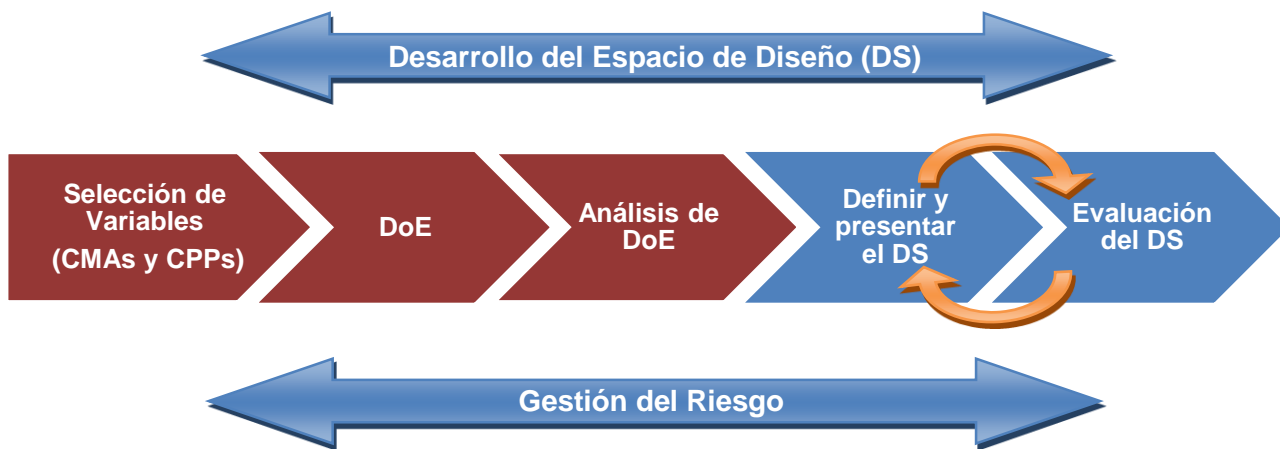
Figura 8.3. Diagrama de la región comprendida por el Espacio de Diseño dentro de un Espacio Operacional. *Espacio Operacional: Todos los posibles valores que puede tomar una variable. Conocimiento Preexistente: Literatura, experiencia previa de procesos, información del proveedor. Espacio de Diseño: Conocimiento robusto del comportamiento de una variable dentro de los límites de calidad [35].*



El intervalo operacional se define como los límites superiores o inferiores para los CMAs y CPPs en donde éstos quedarán controlados rutinariamente durante la fabricación con lo cual se asegure la reproducibilidad del proceso. Cuando el intervalo operacional sea mucho menor que el Espacio de Diseño, el proceso es considerado Robusto [1, 5, 29, 35].

Un aspecto crítico para el establecimiento del Espacio de Diseño es identificar cuáles variables de la fórmula y proceso (CMAs y CPPs) impactan las respuestas asociadas a los CQAs y con ello especificar las regiones operativas que cumplen los requerimientos de calidad del producto farmacéutico (Figura 8.4). Esto se podrá lograr mediante la consideración de un enfoque en la gestión del riesgo de calidad para asegurar la robustez del Espacio de Diseño [1, 23].

Figura 8.4. Diagrama para el Establecimiento del Espacio de Diseño [23].



Un Espacio de Diseño se define con base en el conocimiento adquirido a lo largo del proceso de Desarrollo Farmacéutico y podrá ser descrito en términos de intervalos de los Atributos

Críticos de los Materiales (CMAs) y Parámetros Críticos del Proceso (CPPs) o a través de un análisis estadístico. El DS podrá ser un modelo de variables individuales o múltiples según la conveniencia de su evaluación durante la optimización [1, 12, 23, 28].

Se podrá establecer el espacio de diseño para una o más operaciones unitarias de manera individual o constituir un único espacio de diseño que abarque múltiples operaciones, esto último dará como beneficio el proporcionar flexibilidad al proceso.

El Espacio de Diseño es dependiente del diseño del equipo y la escala del lote, es por ello que cuando se describa el espacio de diseño, se deberá tomar en cuenta el tipo de flexibilidad deseada para el proceso a escala industrial, para lo cual se debe resaltar la importancia de un espacio de diseño para el proceso desarrollado además incluir una evaluación de los riesgos potenciales en el proceso de escalamiento [1, 23, 28].

Los aspectos que se tendrán que considerar para el Establecimiento del Espacio de Diseño durante el escalamiento, son los siguientes:

- Identificar la(s) combinación(es) menos deseables, de las variables para cada CQA. Llevar a cabo la(s) combinación(es) del peor caso y de preferencia la(s) combinación(es) del mejor caso a gran escala. Si las corridas experimentales combinadas dan resultados que cumplen con las especificaciones, entonces los rangos de la escala evaluada pueden usarse para establecer los rangos del espacio de diseño para las variables.
- Identificar las variables dependientes de la escala y sus rangos potenciales con base en los lotes de desarrollo y piloto.
- Pueden estudiarse efectos de las variables del equipo y de escala, con los cuales se pueda obtener una combinación óptima para la producción a escala industrial.

El Espacio de Diseño puede construirse utilizando un modelo estadístico que resulta del DoE realizado. El modelo final puede usarse para generar perfiles de interacción y gráficas de contorno para ayudar a visualizar y comprender el efecto de las variables de la Fórmula-Proceso sobre los CQAs del producto farmacéutico. Un perfil de interacción muestra cómo cambia la respuesta conforme cambia un factor a niveles dados de otro factor. Una gráfica de contorno es una gráfica bidimensional de dos factores y la respuesta ajustada [23].

Pueden utilizarse diferentes esquemas para definir el tamaño del espacio de diseño. Los esquemas se basan en el tipo de diseño estadístico que fue utilizado, la exactitud del modelo usado para definir los rangos de operación y la magnitud de otras fuentes de variabilidad como la variación analítica [23].

El establecimiento apropiado de especificaciones y el empleo de una estrategia de control dan soporte al Espacio de Diseño [7, 23].

A continuación se ejemplifica el estudio realizado por Charoo, *et al.* (2012) en donde se evalúan las variables de la Fórmula (tamaño de partícula del Diclofenaco Sódico, concentración y tipo de Desintegrante, el tamaño de partícula y concentración del diluyente y la concentración del lubricante) y Proceso de Fabricación (fuerza de compresión, tiempo de mezclado y lubricación) para el Diseño de Tabletas Dispersables de Diclofenaco Sódico (Figura 8.5). Adicionalmente se realiza la optimización para la elección del material de empaque de acuerdo a la estabilidad conferida al Principio activo (Figura 8.6) [12].

Figura 8.5. Evaluación del Efecto del tipo y concentración del Desintegrante (SSG y CCS), y la dureza de la tableta de Diclofenaco sobre el Tiempo de Desintegración (DT_{seg}) (A). Representación del Espacio de Diseño de las variables: DT_{seg} , Dureza y Desintegrante (B). Se concluye que se pueden obtener tabletas que cumplan con el requisito de un DT menor 120 s (CQA) en una amplia área del espacio de diseño empleando varias combinaciones de desintegrantes y durezas [12].

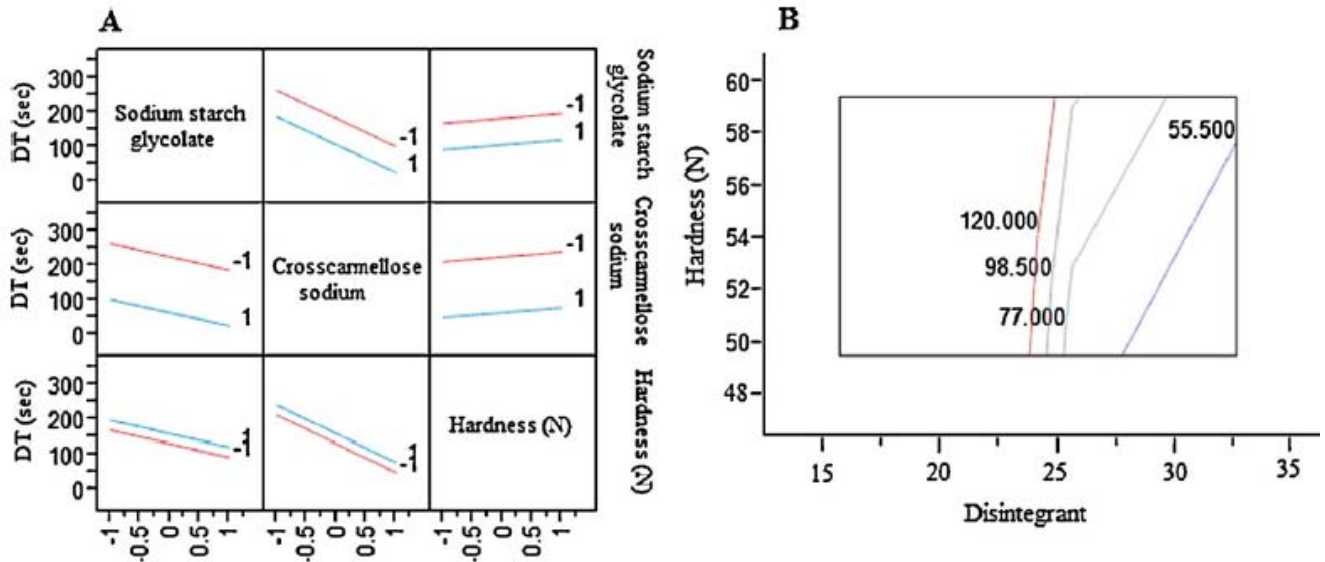
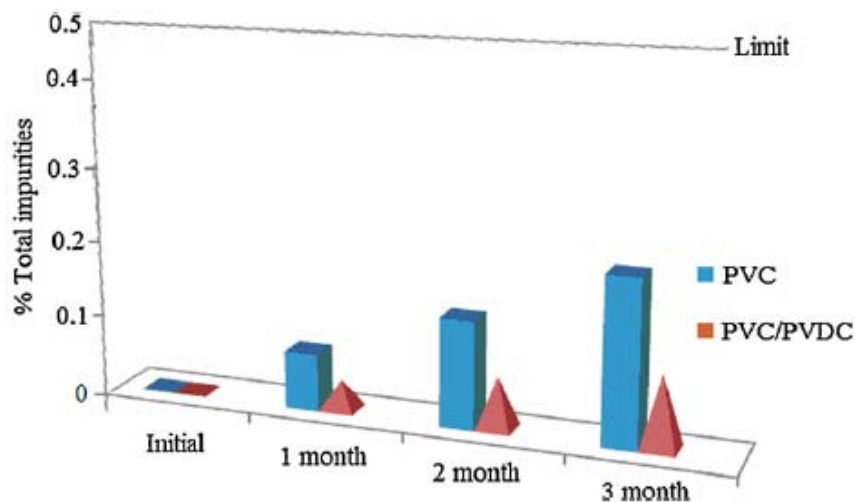


Figura 8.6. Evaluación del tipo de material de empaque (PVC y PVC/PVdC) sobre la degradación del Diclofenaco a 1, 2 y 3 meses [12].



8.2 Selección de Material de Empaque Primario

El material de empaque primario tiene como función contener y proteger el producto para asegurar su estabilidad durante su vida útil. Durante los estudios de optimización del producto se incluirán pruebas de estabilidad (calor, humedad, luz, estrés físico) y compatibilidad para el material de empaque con el objetivo de asegurar que el producto estará protegido en las condiciones de almacenamiento, así mismo, se tomarán en cuenta aspectos estéticos y de mercado (Figura 8.6) [1, 5, 28].

Para los productos en donde el material de empaque sea requerido para la administración o dosificación, los componentes, dimensiones y desempeño deberán optimizarse para cumplir consistentemente con los requisitos del paciente y las especificaciones [28].

8.3 Establecimiento de Especificaciones

Una especificación está definida como una lista de pruebas, referencias a procedimientos analíticos y criterios de aceptación apropiados para un producto farmacéutico diseñado, los cuales son límites numéricos, rangos u otros criterios para las evaluaciones descritas. Las especificaciones son parte de la estrategia de control que está destinada al aseguramiento de la calidad y consistencia del producto [1, 7].

Las especificaciones son estándares críticos de calidad que son propuestos y justificados en el desarrollo de producto, los cuales deberán aprobarse por la autoridad regulatoria como condiciones de aprobación para el producto [7].

El conocimiento generado durante el desarrollo del producto será la base para el establecimiento de especificaciones, el cual se deberá enfocar en aquellas características fundamentales del producto y materiales (Principio Activo y Excipientes) para asegurar su seguridad y eficacia, tomando en consideración la evaluación final de los Atributos Críticos de Calidad (CQAs) del producto así como el Espacio de Diseño establecido [7].

9. Estrategia de Control

Una estrategia de control es un conjunto de controles planeados, derivados del conocimiento del producto y proceso de fabricación, que aseguren el desempeño de dicho proceso y la calidad del producto [1, 5, 12].

El entendimiento del impacto de las fuentes de variación en los procesos da oportunidad a la implementación de controles previos a los procesos. Los controles durante el proceso son evaluaciones que deberán realizarse durante la fabricación del producto farmacéutico. El empleo de estos controles tendrá el propósito de asegurar que los parámetros del proceso se mantengan dentro de un intervalo operacional para mantener la calidad del producto [1, 12].

La finalidad es ajustar los parámetros del proceso dentro del intervalo de operación, por ejemplo: dureza, friabilidad, las cuales no son parte de la especificación. Algunas

evaluaciones podrán ser parte de las especificaciones, por ejemplo, el pH de una solución [1, 7].

Una vez establecido un espacio de diseño, se podrá describir y justificar la contribución de los controles durante el proceso y los controles de los materiales, intermediarios y material de empaque, sobre la calidad del producto terminado mediante la estrategia de control [1, 18].

Estos controles permitirán diseñar un proceso que se adapte a la variabilidad de los materiales y que aseguren consistentemente la calidad del producto. Los controles deberán incluir:

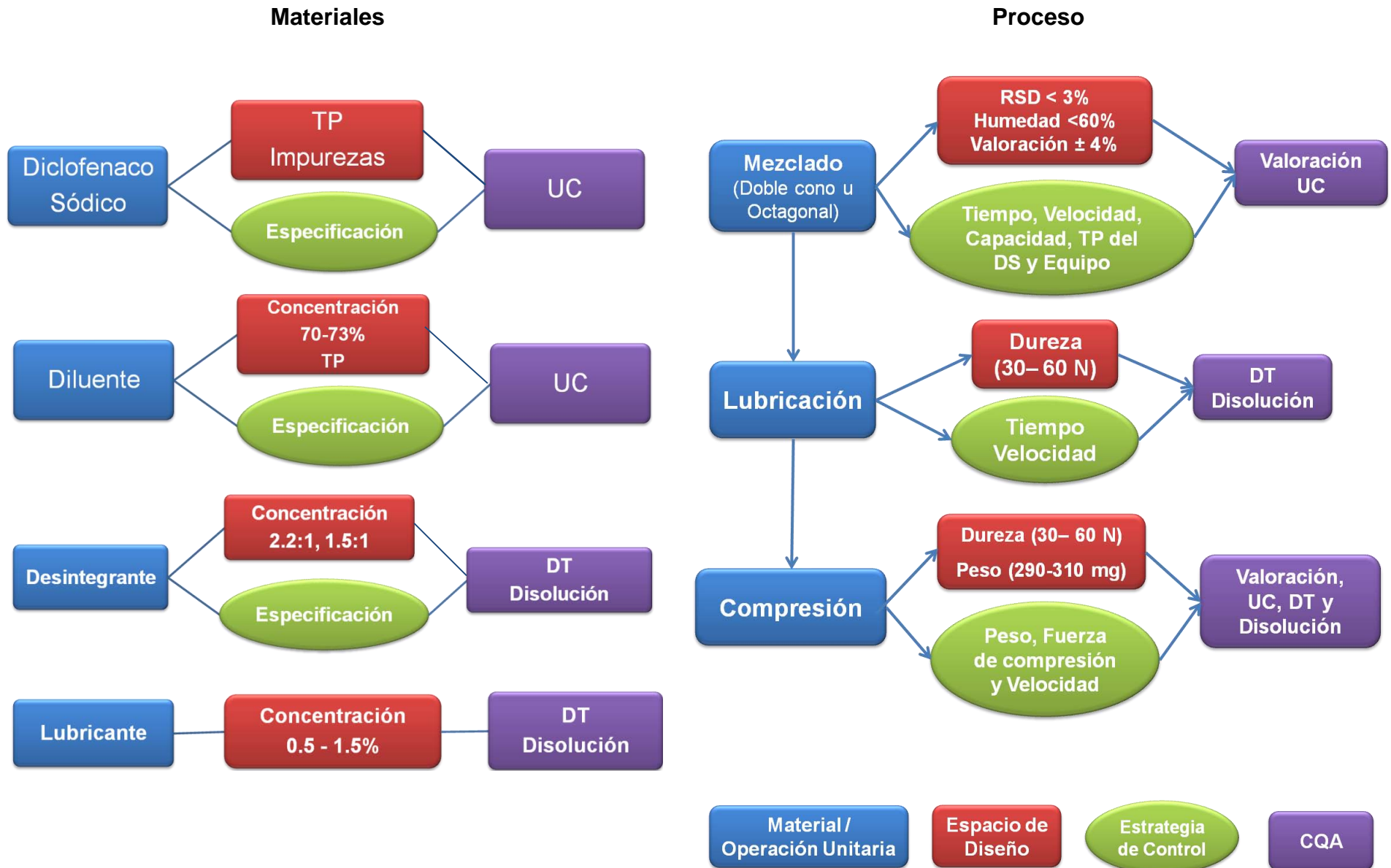
1. Controles para los atributos de materiales (Principio Activo, excipientes y material de empaque).
2. Controles implícitos en el diseño del proceso de fabricación (orden de adición de los materiales, secuencia).
3. Controles para los parámetros críticos del proceso (pruebas referentes a las operaciones unitarias en cada etapa del proceso).
4. Especificaciones del producto, con base en Farmacopeas y en la Guía ICH-Q6A “Specifications: Test procedures and acceptance criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances”.
5. Identificación de las fuentes de variación del proceso que puedan influir en la calidad del producto.
6. Pruebas de liberación en tiempo real (RTRT). Las Pruebas de Liberación en Tiempo Real comprenden la habilidad para evaluar y asegurar la calidad de un producto en proceso y/o del producto terminado, basado en la información

obtenida que incluya la evaluación de la relación de los atributos de los materiales y parámetros del proceso. Estas pruebas pueden suplir la evaluación del producto, pero no reemplaza las etapas de revisión y control de calidad (regidas bajo Buenas Prácticas de Fabricación) para la liberación de un lote.

Por ejemplo: La espectroscopia NIR puede ser usada como un método de análisis durante el proceso de compresión para obtener retroalimentación en tiempo real de la uniformidad de contenido de tabletas. Mediante la aplicación de controles de proceso estadísticos durante la evaluación de tabletas con NIR en tiempo real, los problemas de ensayo y uniformidad de contenido pueden ser detectados antes de que excedan los límites aceptables [36].

Retomando del ejemplo del Diseño de las tabletas Dispersables de Diclofenaco sódico por Charoo, *et. al.* (2012), tras la optimización del producto mediante el empleo de DoE y el empleo de herramientas para la evaluación del riesgo, se estableció el Espacio de Diseño y la Estrategia de Control para los materiales y el Proceso de Fabricación (Figura 9.1) [12].

Figura 9.1. Espacio de Diseño y Estrategia de Control establecidos para el Diseño de Tabletas Dispensables de Diclofenaco Sódico. **TP**-Tamaño de Partícula, **UC**-Uniformidad de Contenido, **DT**-Tiempo de Desintegración [12].



10. Informe de Desarrollo

El desarrollo de un Producto Farmacéutico es un proceso para el cual se requiere un tiempo prolongado, que parte del diseño inicial hasta la optimización y escalamiento al sitio de fabricación. Por ello, es de gran importancia tener un sistema documental adecuado, el cual incluya la información del progreso y desarrollo del producto, en donde se documenten los cambios a la fórmula, material de empaque y proceso de fabricación.

El sistema documental contempla un Informe de Desarrollo del Producto, el cual será la base para:

- Elaborar el Paquete de Registro del Producto
- Realizar la Transferencia de Tecnología al sitio de Fabricación
- Dar soporte a las Inspecciones realizadas por la Entidad Regulatoria

El *Informe de Desarrollo* deberá contener la información y conocimiento generados durante el desarrollo del producto farmacéutico, en donde se establezca el tipo de producto (forma farmacéutica), la fórmula cualitativa y cuantitativa, el material de empaque o sistema contenedor-cierre y el proceso de fabricación propuesto [28].

Adicionalmente, contendrá la lista de los atributos y variables críticas de la Fórmula y Proceso (CMAs y CPPs) justificadas, el Espacio de Diseño establecido, así como la estrategia de control aplicada que asegure la calidad, seguridad y eficacia del producto.

TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA

1. Introducción

La Transferencia de Tecnología (TT) de productos farmacéuticos es la etapa dentro del ciclo de vida de un producto, en donde se transmite de forma documentada el conocimiento generado durante la fase de Desarrollo Farmacéutico a una segunda entidad intra o inter-organizacional. Este es un proceso crítico que ocurre por las siguientes razones [28, 37, 44]:

1. Progresión natural del Ciclo de vida del producto, que va del Desarrollo a su comercialización (Figura 1.1).
2. Necesidad de una mayor capacidad de producción, debido al incremento de la demanda del producto o para el control de los riesgos de fabricación.
3. Estrategia para la reubicación de unidades de negocio.

Figura 1.1. Ciclo de vida de un producto [40].



El proceso de transferencia del conocimiento y la tecnología generados durante el Desarrollo de un producto es crítico para el éxito de la Industria Farmacéutica. La

fabricación local de productos farmacéuticos en países en vías de desarrollo, como es el caso de México, está visto como una ruta potencial para aumentar el acceso a los medicamentos y mejorar la salud pública [28, 50].

Los factores demográficos y epidemiológicos que generan altos requerimientos de medicamentos en nuestro país se deben al aumento en el número de habitantes, al incremento de la esperanza de vida, al envejecimiento de la población, al acrecentamiento del número de pacientes, a la cronicidad de las enfermedades y sus complicaciones, y a la resistencia de los agentes terapéuticos [50].

Así mismo, a raíz de la globalización, las empresas farmacéuticas se han visto forzadas a llevar al mercado una mayor cantidad de productos, oportunamente, para satisfacer la competitividad [28, 42, 43]. Por ello, en los últimos años la regulación mexicana ha presentado importantes cambios en la legislación con el propósito de facilitar y mejorar la producción y comercialización de medicamentos. Entre ellos podemos señalar la apertura de mercados, el acceso a los mismos, la reducción de los costos, el mejoramiento de la productividad, el lanzamiento de nuevos productos al mercado y el incremento de la calidad [50].

Considerando lo anterior, se previó que el mercado farmacéutico en México tendría un crecimiento anual del 5.6% entre 2014 – 2018, por lo cual, un ambiente de negocios benéfico, una fuerte producción farmacéutica y un entorno regulatorio favorable, serán los principales rasgos que impulsen este crecimiento en la industria nacional. Esto se traduce en un incremento de los procesos de Transferencia de Tecnología que las compañías deberán realizar para satisfacer la demanda de medicamentos [50, 51].

Es evidente que la finalidad de la Transferencia de Tecnología es llevar al mercado un producto con la calidad requerida, a través de un proceso robusto, eficiente y rentable. El costo económico de no efectuar el proceso adecuadamente puede ser significativo, ya que un producto que tarde en salir al mercado puede perder sus ganancias potenciales debido a los lanzamientos de los competidores [28, 42].

2. Marco Regulatorio aplicado a la Transferencia de Tecnología

La Transferencia de Tecnología se debe visualizar desde tres perspectivas, la *Técnica*, la *Regulatoria* y la *Económica*. El éxito de la Transferencia de Tecnología depende considerablemente de la aplicación de las medidas regulatorias vigentes al proceso, sin embargo, la Industria Farmacéutica Nacional cuenta con una escasa regulación o guías que definan los requisitos para garantizar el éxito de dicho proceso.

- Nacional

En México, la Ley General de Salud establece que es responsabilidad de la Secretaría de Salud el coadyuvar con las dependencias competentes para la regulación y el control de la Transferencia de Tecnología en el área de la salud, en este caso, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) [38].

La COFEPRIS tiene instaurado un instrumento de Verificación basado en la NOM-059-SSA1-2013 (Buenas Prácticas de fabricación de medicamentos), el cual es el Acta de

Verificación Sanitaria para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos. En esta Acta se encuentran establecidos los requerimientos para el proceso de Transferencia Tecnológica. Sin embargo, se deberá considerar la actualización de la regulación (PROY-NOM-059-SSA1-2015), que incorpora los conceptos de Calidad con base en la ICH y la WHO [45, 46].

Adicionalmente, desde el año 2005 se han redactado proyectos de Titulación de Licenciatura, por la Universidad Nacional Autónoma de México, respecto a la gestión del proceso de Transferencia de Tecnología en la Industria Farmacéutica, los cuales se mencionan a continuación:

- * Rivera, J. *Transferencia Tecnológica: etapa crítica en el desarrollo de Formas Farmacéuticas*. Facultad de Química, UNAM. 2005.
- * Arredondo-Delgado, B. E. *Transferencia de Tecnología y Validación del proceso de una forma farmacéutica sólida oral: Pravastatina Sódica. Tabletas 10 mg*. Facultad de Química, UNAM. 2006.
- * Rivas-Pastelín, L. *Transferencia de Tecnología de Formas Farmacéuticas Sólidas*. Facultad de Química, UNAM. 2008.
- * Almazán-Ávila, M. R. *Transferencia de Tecnología de Sólidos Orales*. Facultad de Química. UNAM. 2013.

Los trabajos ofrecen un panorama general del proceso de Transferencia de Tecnología, además de presentar las actividades y documentación necesarias para efectuar con éxito este proceso. Su base principal es el marco regulatorio Internacional que proporciona la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica, con la guía: ISPE Good Practice

Guide: Technology Transfer en su primera edición; así como la Organización Mundial de la Salud [54 – 57].

- ***Internacional***

A nivel Internacional, el documento guía por excelencia para el proceso de Transferencia de Tecnología está emitido por la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE); la cual presentó la segunda edición de la guía en mayo del 2014.

La ISPE es una asociación de expertos en la Industria Farmacéutica fundada en 1980, que lidera los principales avances científicos, técnicos y regulatorios para todo el ciclo de vida de productos farmacéuticos. Las guías que ofrecen están basadas en la regulación global para definir los estándares industriales para el diseño, construcción y operación de la industria. El objetivo de la asociación es ayudar a la mejora continua y la transformación de la industria farmacéutica para un mayor aseguramiento de la disponibilidad de medicamentos de calidad para los pacientes alrededor del mundo [52].

La segunda edición de la guía para la Transferencia de Tecnología (ISPE Good Practice Guide: Technology Transfer) está diseñada para presentar las prácticas y herramientas recomendadas para una ejecución exitosa y eficiente de los proyectos de Transferencia de Tecnología [37, 52].

La guía está alineada con los principios de Calidad por Diseño, Gestión del Riesgo de la Calidad y Gestión del Conocimiento descritos en la ICH Q8 (*Pharmaceutical Development*), ICH Q9 (Quality Risk Management) e ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System) para la transferencia de Principios Activos y Productos Farmacéuticos, así como para la transferencia de sus métodos analíticos asociados [37].

Por otra parte, en el portal de la Organización Mundial de la Salud (WHO) se podrá localizar el documento guía para el aseguramiento de la calidad de productos farmacéuticos WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - WHO Technical Report Series, No. 961 - Forty-fifth Report Geneva, 2011; en el cual se podrá encontrar el apartado *Annex 7: WHO Guidelines on Transfer of Technology in Pharmaceutical Manufacturing*. Este anexo es una guía de los principios, recomendaciones y actividades aplicables a la Transferencia de Tecnología para conducir al éxito del proceso, los cuales se enfocan en los aspectos de control y aseguramiento de calidad dictados por la WHO [44].

La adopción de este marco regulatorio en Carnot® Laboratorios será la base para el éxito de un proceso de Transferencia de Tecnología, con lo cual se evite que ocurran retrasos y se incrementen los costos para la comercialización de productos farmacéuticos.

3. Proceso de Transferencia de Tecnología

El proceso de Transferencia de Tecnología involucra una amplia gama de actividades que deberán estar apropiadamente gestionadas para su culminación efectiva y eficiente [43]. Las actividades tienen como finalidad transferir el conocimiento de un producto y su proceso de fabricación del área de Desarrollo o Producción (Unidad Emisora) a un sitio de Fabricación (Unidad Receptora) para lograr la manufactura del producto (Figura 3.1) [40].

Figura 3.1. Elementos y actividades para la Transferencia de Tecnología.



Las actividades de Transferencia de Tecnología requieren un enfoque documentado y planeado, el cual involucre personal capacitado y experto que se encuentre trabajando dentro de un sistema de calidad. El conocimiento deberá estar de forma documentada y tendrá que abarcar todos los aspectos del desarrollo, proceso de fabricación y control de calidad de un producto [44].

Las disciplinas involucradas en una organización, que corresponden al sitio del cual se va a transferir el producto y/o proceso se les designa Unidad Emisora; y la Unidad Receptora es aquella en donde se va transferir dicho producto y/o proceso. Se requiere el trabajo conjunto de las entidades emisora y receptora para asegurar que el proyecto se lleve a cabo eficientemente; tal que la unidad receptora pueda fabricar, evaluar y liberar exitosamente un producto con la calidad, seguridad y eficacia requerida para ser comercializado [28, 37].

3.1 Establecimiento del Equipo de Transferencia

Es de gran importancia que cualquier proyecto de Transferencia de Tecnología esté gestionado por un equipo que comprenda integrantes de las disciplinas relevantes de la Unidad emisora y la Unidad receptora. Al inicio del proyecto, el equipo se establecerá formalmente con herramientas apropiadas, documentando claramente la asignación de roles y responsabilidades de los integrantes para minimizar confusiones y conflictos dentro del equipo [37, 39, 43, 44, 48, 65].

La gestión del proyecto de Transferencia recae en los líderes y gerentes de proyecto, así como en las partes interesadas o *stakeholders* de ambas Unidades. El primer proceso de la conformación del equipo de Transferencia es la designación de un líder de proyecto en cada unidad (emisora y receptora). Su responsabilidad es asegurar que los gerentes del proyecto dispongan de la información técnica que será entregada a la Unidad

Receptora para llevar a cabo la transferencia. El alcance de la responsabilidad del líder del proyecto está enfocado a los aspectos técnicos de la transferencia de tecnología [37].

Los líderes de proyecto deberán conformar el equipo de Transferencia Tecnológica mediante la inclusión de personal competente. La selección de los miembros que conformen al equipo estará sustentada sobre las capacidades y experiencia requeridas de cada integrante para encargarse los aspectos particulares de la Transferencia, dependiendo del proceso que será transferido [28, 37, 44].

El equipo de transferencia representa a las siguientes áreas:

- i.** Investigación y Desarrollo
- ii.** Producción
- iii.** Ingeniería
- iv.** Asuntos Regulatorios
- v.** Aseguramiento de Calidad
- vi.** Control de Calidad
- vii.** Planeación
- viii.** Gestión de Proyectos
- ix.** Gestión de los materiales

El equipo también estará conformado por un gerente del proyecto, el cual es el responsable del desempeño de la Transferencia de Tecnología, además de coordinar las actividades de gestión de recursos económicos (finanzas), materiales y calidad [37].

El objetivo del trabajo de equipo de Transferencia es gestionar y llevar a cabo las actividades del proyecto, lo que implica:

- ✓ Detallar el alcance del proyecto
- ✓ Programación de las actividades
- ✓ Administración de recursos y del presupuesto
- ✓ Definición de los criterios de aceptación
- ✓ Estructurar el reporte y escalamiento
- ✓ Conclusión y toma de decisiones claves en la etapa revisión
- ✓ Efectuar procesos de gestión de riesgos y control de cambios

Una herramienta que se puede emplear para la asignación y visualización de los roles y las responsabilidades de los integrantes del equipo para cada actividad es la *Matriz de Asignación de Responsabilidades: RASCI* (Figura 3.2). Este método se utiliza en la gestión de proyectos, el cual conduce a una rápida conclusión del proyecto, pues evita confusiones de las responsabilidades de cada miembro y beneficia la comunicación [37, 48, 60, 65].

Figura 3.2. Acrónimo de la Matriz de Asignación de Responsabilidades [65].



La herramienta RASCI comprende en un inicio la asignación preliminar de las responsabilidades de cada integrante y ésta se realiza de acuerdo a los requerimientos del proyecto, la cual estará sujeta a una evaluación. Una vez analizada cada asignación, mediante una lista o tabla será documentada y distribuida a todos los miembros del equipo de Transferencia (Tabla 3.3) [60, 61].

Responsabilidades	Personal / Áreas									
	Tecnología Farmacéutica	Desarrollo Analítico	Producción	Ingeniería	Asuntos Regulatorios	Control de Calidad	Aseguramiento de Calidad	Gestión de Materiales	Líderes de proyecto	Gerente del proyecto
Conformación del Equipo de Transferencia	I	I	I	I	I	I	I	I	R	A
Detallar el alcance del proyecto	C	C	C	C	I	C	I	I	R	A
Entrega del Paquete de Transferencia	R	R	I	I	S	I	I	I	A	I
Efectuar identificación y evaluación de riesgos	R	R	R	R	I	I	C	I	A	I
Planeación de la Transferencia	C	C	C	C	I	C	S	C	R	A
Administración de recursos	I	I	I	I	I	I	I	R	R	A
Ejecución de las actividades	R	R	R	S	S	R	S	S	R	A
Estructuración del reporte y conclusión	R	R	C	I	S	S	I	I	I	A
Efectuar control de cambios	R	R	R	S	S	S	I	I	A	I

Tabla 3.3. Estructura de la matriz RASCI para la Transferencia de Tecnología.

La comunicación clara y continua entre los miembros del equipo es un factor clave para lograr una Transferencia exitosa. Es importante que ambas unidades tengan un nivel de conocimientos y experiencia similar referente a las herramientas y técnicas que soportan una transferencia efectiva del conocimiento, los cuales favorezcan la comunicación entre los miembros del equipo [37, 59].

Dependiendo del proyecto de Transferencia a realizar, pueden existir barreras culturales o de lenguaje que impacten en la construcción del equipo o la comunicación en el mismo, para lo cual se deberá desarrollar un plan para superar dichos obstáculos en donde se definan las vías de comunicación dentro del equipo [28].

Un plan de Comunicación estructurado adecuadamente, en donde colaboren ambas unidades para su realización, fomenta la interacción entre los miembros y esto favorece la unificación del equipo de transferencia de tecnología [28, 37].

3.2 Acuerdo de Transferencia de Tecnología

El primer objetivo que lleva a cabo el Equipo de Transferencia de Tecnología es la elaboración de un Acuerdo para el proyecto en donde se establezcan, principalmente, los objetivos de éste [37].

El Acuerdo de Transferencia de Tecnología es un documento que define el alcance general del proyecto y se establecen los criterios técnicos de éxito. Durante la elaboración del Acuerdo, el Equipo de Transferencia documentará la asignación de responsabilidades para los miembros del Equipo y para ambas Unidades; además establecerá la documentación requerida para consolidar el Paquete de Transferencia que será entregado a la Unidad Receptora [37, 44].

Los elementos que deberán desarrollarse en el Acuerdo de Transferencia de Tecnología son los siguientes [37, 44]:

i. Alcance

En este rubro se describe la visión general del proyecto y se señala a las organizaciones involucradas, lo que comprende el nombre de la Empresa, la razón social, el domicilio fiscal y el nombre del representante legal.

ii. Objetivos generales y criterios técnicos de aceptación

En esta sección estarán definidos los objetivos generales del proyecto, mismos que podrán ser: la proyección o requisición de un número de lotes exitosos, el pronóstico del rendimiento necesario, las condiciones del lanzamiento del producto y cualquier ajuste u optimización para el proceso. El cumplimiento de dichos objetivos fundamenta el éxito del proyecto.

iii. Equipo de Transferencia de Tecnología

En el acuerdo se deberá manifestar a los miembros que participan en el Equipo de Transferencia, así como sus actividades y responsabilidades antes, durante y al término del proyecto, las cuales están detalladas por medio de la Matriz RASCI.

Es necesario que además se comprendan las responsabilidades generales de cada unidad y se defina la documentación que cada una deberá desarrollar.

iv. Aprobación del Acuerdo de Transferencia de Tecnología

El acuerdo deberá estar Aprobado por los Líderes de cada Unidad y por el Gerente del proyecto.

Como parte del presente trabajo, a continuación se propone un formato para la elaboración del Acuerdo de Transferencia de Tecnología en Carnot® Laboratorios, el cual se celebrará entre la Unidad Emisora (Centro A. F. de Estudios Tecnológicos, S. A. de C.V.) y la Unidad Receptora de la Tecnología (Productos Científicos S. A. de C. V.).

ACUERDO TECNICO

PARA LA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA ENTRE CAFET S.A. DE C.V. (UNIDAD EMISORA DE TECNOLOGIA) Y PRODUCTOS CIENTIFICOS S.A. DE C.V. (UNIDAD RECEPTORA DE TECNOLOGIA)

Líder de Unidad Emisora
CAFET S.A. de C.V.

Líder de Unidad Receptora
Productos Científicos S.A. de C.V.

Gerente de Proyecto

ARTICULO 1.

DEFINICIONES.

- **Acuerdo técnico:** El Acuerdo de Técnico es un documento que define el alcance general del proyecto, se establecen los criterios técnicos de éxito, se formalizan las condiciones en que serán llevadas a cabo las actividades de transferencia de tecnología de productos o servicios que se acuerdan entre la unidad emisora y la unidad receptora, y en el que se describen claramente las obligaciones y responsabilidades de cada unidad.
- **Paquete de Transferencia de Tecnología:** colección de todo el conocimiento requerido por la Unidad Receptora para llevar a cabo el proceso de fabricación y analizar el producto.
- **Transferencia de tecnología:** es el proceso sistemático que es seguido para pasar el conocimiento y la experiencia adquirida durante el desarrollo y/o comercialización de una entidad generadora a otra unidad responsable y autorizada. Este proceso incluye la transferencia de documentación y la capacidad demostrada de la unidad receptora del desempeño efectivo de los elementos críticos de la tecnología transferida hasta la satisfacción de todas las partes y cumplimiento de la normativa vigente.
- **Unidad emisora de Tecnología:** para fines de este documento CAFET S.A. DE C.V. es la unidad emisora de la tecnología.
- **Unidad receptora de tecnología:** para fines de este documento PRODUCTOS CIENTIFICOS S.A. DE C.V. es la unidad receptora.

ARTICULO 2.

CRITERIOS PARA CONCLUIR UNA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA.

- A menos que se acuerde otra cosa, la transferencia del proceso de fabricación se realizará con 3 lotes industriales aprobados.
- El proceso y los métodos de análisis son reproducibles.
- No se prevén problemas en la fabricación y control de futuros lotes a nivel industrial por lo que la unidad receptora acepta que el producto transferido se puede fabricar y controlar apropiadamente.

ARTICULO 3

OBLIGACIONES Y RESPONSABILIDADES DE LA UNIDAD EMISORA

- La Unidad Emisora deberá transferir el conocimiento generado durante el Desarrollo para que la Unidad Receptora pueda elaborar la documentación necesaria (Orden de Fabricación, Métodos de Análisis y Especificaciones) para realizar la Fabricación del producto a escala industrial.
- La unidad emisora deberá elaborar un Plan de Transferencia que describa de manera detallada la actividades técnicas/ administrativas que realizarán los integrantes del equipo de Transferencia para conseguir los objetivos planteados.
- La unidad emisora debe capacitar al personal designado por la unidad receptora en la fabricación y el control del producto en transferencia.
- La unidad emisora asistirá técnicamente en la fabricación y el control del producto en los lotes acordados por ambas unidades.
- Una vez concluida la transferencia de la tecnología, la unidad emisora entregará un informe con los resultados y conclusiones de la transferencia.
- Una vez concluida la transferencia de la tecnología, la unidad emisora entregará por escrito los ajustes necesarios en la orden de fabricación y en los métodos de análisis.

ARTICULO 4

OBLIGACIONES Y RESPONSABILIDADES DE LA UNIDAD RECEPTORA

- La unidad receptora es la responsable de generar, de acuerdo al Paquete de transferencia de Tecnología, la orden de fabricación, especificaciones, métodos de análisis y en general la documentación necesaria para la fabricación y control de los lotes de transferencia.
- La unidad receptora es responsable de proveer personal calificado para recibir la transferencia de la tecnología, debiendo programar oportunamente la capacitación del personal involucrado en la transferencia de la tecnología.
- La unidad receptora es responsable de organizar la fabricación y el control de los lotes de transferencia así como el dictamen de los mismos.
- Una vez que se dé por concluida la transferencia de tecnología, la unidad receptora debe realizar los cambios en la orden de fabricación y métodos de análisis de acuerdo con la información recibida por la unidad emisora.
- Una vez concluida la transferencia de tecnología, la unidad receptora acepta, por escrito, que el producto transferido se puede fabricar y controlar apropiadamente.

Los proyectos de Transferencia de Tecnología, particularmente aquellos que ocurran entre dos compañías distintas, tienen implicaciones legales y económicas. Estas deberán estar clarificadas en el acuerdo de Transferencia y, de ser necesario, apoyadas sobre un Acuerdo Legal previo a la planeación de la transferencia. Dichos aspectos, pueden incluir derechos de propiedad intelectual, costos y acuerdos de confidencialidad [44].

Los tipos de Acuerdos legales que se pueden elaborar son los siguientes [42, 64-66]:

1. Acuerdo de Confidencialidad. Es un Contrato que regula las condiciones de la relación jurídica entre una persona que divulga información confidencial y otra que recibe esa información. Dicha información se considera confidencial ya que no es del dominio público, por ejemplo: información sobre un principio activo, una fórmula o un proceso de fabricación para la misma; también se puede incluir la estrategia comercial o financiera.
2. Acuerdo de Concesión de Licencia. En el licenciamiento, el propietario de la tecnología o el titular de los derechos, cede a otra entidad una licencia o un permiso para el uso de la Propiedad Intelectual a cambio de un pago acordado entre las partes interesadas de ambas organizaciones. En éstos se establece la estrategia de Negocio que propone las condiciones y detalles para la Transferencia de Tecnología, así como la información será transferida y la forma de ejecución de la transferencia.

3. Alianza Estratégica. En una Alianza, el propietario o titular de los derechos de la propiedad intelectual se asocia estratégicamente con otra organización para el desarrollo y explotación conjunta de la propiedad intelectual.

El empleo de la tecnología mediante operaciones de transferencia entre sus creadores (propietarios) y quienes la explotan (concesionarios), han obligado al poder público de las entidades federales a establecer disposiciones legales para los procesos de transferencia, con el propósito de introducir normas cuyo objetivo sea regular los derechos y las obligaciones entre las partes o unidades, con el fin de dar certidumbre, orden, congruencia, confidencialidad y equidad al proceso; además de que, quienes celebran este tipo de acuerdos contractuales, puedan encontrar una clara vía legal para ejercer sus derechos y cumplir las obligaciones contraídas.

En la Industria Farmacéutica Transnacional el tipo de Transferencia más común es el Licenciamiento, sin embargo, ésta también ha incrementado en la Industria Nacional debido a su notable crecimiento en los últimos años. Las dos principales estrategias para el Licenciamiento de Tecnología son [42, 64]:

- *La adquisición de licencias*: Incorporación de tecnología mediante la compra de la investigación realizada.
- *La venta de licencias*: Las empresas transfieren los derechos de fabricación de los productos con patente otorgada, mediante el establecimiento de un acuerdo contractual.

Un buen acuerdo de licenciamiento incluirá amplios incentivos al licenciante (pagos y/o regalías del producto comercializado), para que el licenciataro o concesionario pueda asegurar que la Transferencia sea completa y exitosa, mediante la total disposición de la información de la tecnología asociada que se requiere para fabricar y analizar el producto [65].

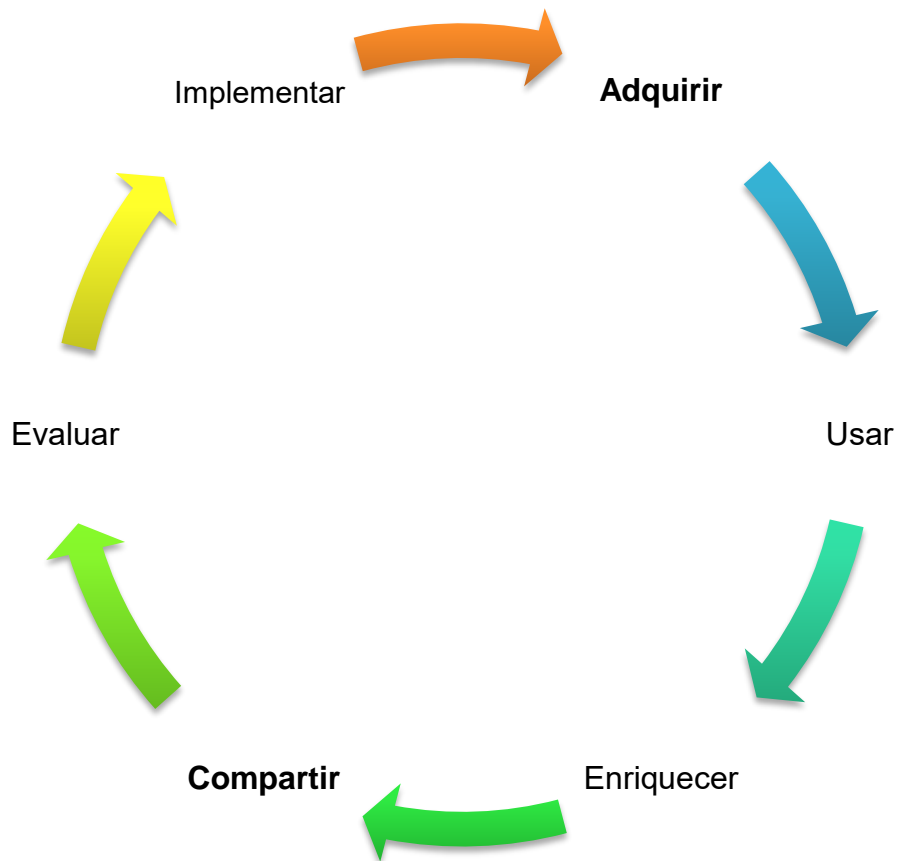
3.3 Gestión del Conocimiento

El proceso de Transferencia de Tecnología implica que el *conocimiento* relacionado a las metodologías establecidas a escala de Desarrollo para la fabricación, control y análisis de un producto sea transferido de la Unidad Emisora a la Unidad Receptora [28, 37].

Una vez establecido el Acuerdo, la siguiente etapa del proceso de Transferencia es la consolidación del conocimiento referente al proceso que será transferido; para ello se deberá emplear un sistema de Gestión del Conocimiento [28, 37, 40].

La Gestión del conocimiento es un proceso sistemático para la adquisición, análisis, almacenamiento y difusión de la información relacionada a productos, procesos de fabricación y materiales (Figura 3.4), cuya finalidad es alcanzar objetivos definidos en una organización [40].

Figura 3.4. Proceso de la Gestión del Conocimiento



Para la Transferencia de Tecnología, el sistema de Gestión del Conocimiento comprende las siguientes etapas [37, 40]:

1. Localizar y reunir la información del producto que será transferido.
2. Usar y explotar la información reunida para conducir un análisis del riesgo para el proceso y desempeñar la transferencia.
3. Recolectar información adicional y enriquecerla para incrementar el conocimiento.
4. Compartir el conocimiento con los miembros del equipo.

5. Evaluar que la información y el conocimiento transmitidos cumplen con las necesidades de la Unidad Receptora.
6. Construir mayor conocimiento de los aspectos importantes de la transferencia y descartar el conocimiento obsoleto.

El conocimiento del producto y proceso deberá estar gestionado durante su ciclo de vida, lo que abarca el inicio del Desarrollo hasta la discontinuidad del producto. El empleo de este sistema dará como resultado en la etapa de Transferencia [37]:

- ✓ Facilitar la comunicación en el equipo para el desarrollo del proyecto
- ✓ Entregar el conocimiento y experiencia a la Unidad Receptora
- ✓ Solucionar problemas complejos que se presenten durante el proceso
- ✓ Gestionar la Propiedad Intelectual (cuando aplique)

Para transferir adecuadamente el conocimiento generado durante el Desarrollo Farmacéutico se requiere emprender un *Sistema Documental*. La documentación para la Transferencia Tecnológica generalmente se interpreta como el conjunto de documentos que contienen la información requerida por ambas unidades para desempeñar el proyecto [37, 42, 47].

La base de la documentación para la Transferencia es el Informe de Desarrollo Farmacéutico, el cual deberá estar adecuadamente estructurado y totalmente disponible y rastreable, lo que se podrá lograr mediante su inclusión en el Paquete de Transferencia de Tecnología [47].

3.3.1 Paquete de Transferencia de Tecnología

El Paquete de Transferencia de Tecnología es la colección de todo el conocimiento requerido por la Unidad Receptora para llevar a cabo el proceso de fabricación y analizar el producto [28, 37, 44, 47].

El conocimiento básico de los componentes del producto farmacéutico que será recolectado y transferido por el Departamento de Investigación y Desarrollo, deberá abarcar los siguientes rubros (Tabla 3.5) [37, 44, 47, 64, 67]:

	Principio Activo	Excipientes	Producto Farmacéutico
Fabricante y proveedor	•	•	
Propiedades físicas, químicas y biológicas	•	•	•
Proceso de fabricación			•
Especificaciones	•	•	•
Estrategia de control	•	•	•
Consideraciones de uso, almacenamiento y disposición de residuos	•	•	•
Estabilidad			•
Hojas de Seguridad	•	•	

Tabla 3.5. Consideraciones del Principio Activo, Excipientes y Producto Farmacéutico para la Transferencia de Tecnología.

El Paquete de Transferencia deberá tener una estructura eficiente que optimice el acceso a la información. Este también deberá ser comprensible, para que la Unidad Receptora pueda ser autosuficiente en su consulta durante el proceso de fabricación. Los documentos que deberá contener el Paquete de Transferencia de Tecnología incluyen [28, 37, 39, 42, 44, 47, 64, 65, 67]:

- I. **Informe de Desarrollo Farmacéutico.** Incluye la información necesaria para asegurar la calidad del diseño del producto farmacéutico durante el proceso de fabricación.
 - a. Descripción del producto, incluyendo la composición cualitativa-cuantitativa, el material de empaque y su justificación.
 - b. La Evaluación de riesgos aplicada al producto y proceso.
 - c. Información detallada del proceso de fabricación, que incluya los equipos e instalaciones, los diagramas de flujo del proceso, las operaciones unitarias involucradas, los parámetros críticos de proceso (CPPs), los atributos críticos de los materiales (CMAs), el Espacio de Diseño (DS) definido y la información cronológica de cualquier cambio en el proceso durante su desarrollo.
 - d. Especificaciones del producto, particularmente los Atributos Críticos de Calidad y la Estrategia de Control, para fundamentar la justificación del proceso de fabricación y el análisis del producto.

- II. **Estudios de Estabilidad.** Se anexarán los Resultados de los Estudios de Estabilidad, según las condiciones descritas en la Norma NOM-073-SSA1-2005,

que para el caso de productos farmacéuticos nuevos, se presentarán los resultados de la Estabilidad acelerada a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$.

- III. Protocolo de Limpieza.** Información del procedimiento de limpieza respecto a los equipos, solventes empleados y metodología de análisis.

 - IV. Revisión de la Unidad Receptora.** Descripción e información técnica del sitio de fabricación y los equipos disponibles en la Unidad Receptora para la producción y análisis del producto, con el fin de conducir una Evaluación de Riesgos y con ello sustentar la planeación de la Transferencia.

 - V. Regulación referente a la Seguridad, Salud y Medio Ambiente (SHE).** Evaluación del impacto de los componentes del producto sobre el Medio Ambiente, la Salud y la Seguridad del personal. Se incluirán las Hojas de Seguridad (MSDS) de los materiales empleados en la fabricación del producto y los requisitos de Equipo de protección personal, con la finalidad de asegurar que la operación del proceso se encuentre en un ambiente seguro.
-

El Equipo de Transferencia deberá revisar que el Paquete esté completo y se enriquezca durante el transcurso de la Transferencia; para ello, los miembros del equipo que posean mayor experiencia contribuirán a asegurar que cualquier información relevante sea capturada, con lo cual se gane conocimiento del proceso [28, 37, 44].

Para la Transferencia de Tecnología entre compañías distintas, la Unidad Emisora deberá dar apertura total al conocimiento del proceso y se asegurará que la Unidad Receptora comprenda la información disponible en el Paquete de Transferencia y, mediante el trabajo conjunto, se resuelva cualquier duda que pueda poner en riesgo el éxito de la Transferencia [37, 40, 44, 65].

La información del Paquete de Transferencia de Tecnología será empleada por los miembros del Equipo para trabajar en la descripción detallada del proceso de fabricación y enlistar los requerimientos de la Unidad Receptora para desempeñarlo adecuadamente y, mediante la adaptación de un sistema de Gestión de Riesgos de la Calidad se podrán proponer iniciativas de control y disminución de los riesgos en la Transferencia con lo cual se logre la efectiva Planeación del proyecto [37, 44].

3.4 Gestión de Riesgos de la Calidad

La Gestión de Riesgos de la Calidad es una herramienta fundamental para la Transferencia de Tecnología de un Producto Farmacéutico, la cual proporciona un enfoque científico y práctico para la toma de decisiones con base en el conocimiento generado sobre la evaluación de la probabilidad, la severidad y la capacidad de detección de riesgos en la fabricación de un producto [24, 37].

El **riesgo** está definido como la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la severidad del mismo. La fabricación y uso de productos farmacéuticos implica un grado de riesgo, es por ello que el sistema se enfoca al conocimiento de los riesgos que impacten a la salud del paciente. Dado que la percepción de dichos daños es variable,

se requiere de un equipo multidisciplinario que defina los riesgos asociados al producto y proceso de fabricación [1, 24, 37].

La Guía Q9 “Quality Risk Management” de la ICH, es un documento que describe el concepto de *Gestión del Riesgo de la Calidad*, el cual es un sistema continuo que comprende la **evaluación**, **control**, **comunicación** y **revisión** de los riesgos a la calidad de productos farmacéuticos durante su ciclo de vida (Figura 3.6) [24, 37].

Figura 3.6. Sistema de Gestión del Riesgo de la Calidad de productos [24].



La aplicación de este Sistema en el proceso de Transferencia de Tecnología deberá resultar en la evaluación y control de los riesgos identificados desde el Desarrollo Farmacéutico y de la Transferencia misma, con la finalidad de reducir la criticidad de estos riesgos a un nivel aceptable para asegurar su fabricación comercial de forma consistente [24, 37, 41].

La **Evaluación de Riesgos** es el primer proceso empleado dentro del Sistema de Gestión del Riesgo de la Calidad, el cual está dirigido a la identificación, análisis y valoración de aquellos factores que pudieran tener efecto sobre la calidad de un medicamento. Dicha evaluación se irá repitiendo conforme se genere conocimiento del proceso y se avance en las etapas de la Transferencia Tecnológica [24].

La Evaluación de Riesgos inicial se realiza con base en la información disponible en el Paquete de Transferencia de Tecnología. El objetivo de ésta, es dar a ambas unidades una clara evaluación de los riesgos inherentes al proceso de transferencia e identificar las diferencias entre ambas unidades y cualquier riesgo no aceptable para sustentar la planeación de la Transferencia [24, 37, 41, 65].

El documento fundamental para la evaluación de riesgos es el Perfil del Producto (QTPP), el cual se traduce en las especificaciones del producto descritas en el Informe de Desarrollo Farmacéutico. El objetivo de esta evaluación es encontrar aquellos eventos que impacten mayormente los CQAs del producto, los CMAs y CPPs, así como su causa, probabilidad de ocurrencia, su grado de impacto y la capacidad para su detección [24, 37, 41].

La evaluación comenzará con la comparación del Proceso diseñado por la Unidad Emisora contra la capacidad de la Unidad Receptora para reproducirlo, y de este modo, identificar las diferencias y similitudes (respecto a equipos, instalaciones y procedimientos) que deberán valorarse para minimizar los riesgos potenciales de fallo de la Transferencia. El éxito de la Transferencia no sólo está basado en la fabricación de un producto de calidad; por ello, se deberán evaluar los riesgos que impacten a la eficiencia, reproducibilidad, costos y robustez del proceso a escala comercial [37, 41].

Las herramientas que se podrán emplear para la identificación, análisis y valoración de los riesgos serán métodos formales y/o informales. Generalmente, la primera herramienta empleada es la lluvia de ideas, la cual es un trabajo conjunto del Equipo de Transferencia de Tecnología [24, 41]. Otras herramientas informales son:

- ✓ Diagramas de Flujo
- ✓ Diagramas Ishikawa
- ✓ Listados de Verificación
- ✓ Hojas de Control

El empleo de diagramas de espina de pescado o Ishikawa es una herramienta común que permite identificar los riesgos que pudieran tener un impacto sobre los CQAs, CPPs y el desempeño del proceso; sin embargo la estimación no es cuantitativa, por lo cual se requerirá emplear herramientas formales que justifiquen y soporten la el proceso reducción y control de los riesgos de la Transferencia [37].

Las herramientas formales para la evaluación de riesgos permiten ponderar cualitativa-cuantitativamente la criticidad de los riesgos identificados. Éstas son de gran importancia cuando hay insuficiente conocimiento o información para juzgar las diferencias de los riesgos potenciales entre la unidad emisora y receptora [37, 41]. Las principales herramientas empleadas para la evaluación de riesgos son:

- ✓ Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE).
- ✓ Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC).
- ✓ Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC).
- ✓ Análisis por Árbol de Fallos (AAF).
- ✓ Análisis de Peligros de Operatividad (APO).
- ✓ Análisis Preliminar de Peligros (APP).

El **AMFE** o FMEA, por sus siglas en inglés, es un método estandarizado para detectar y eliminar problemas de forma sistemática y total, cuyos objetivos son:

1. Reconocer y evaluar los modos de fallas potenciales y las causas asociadas con el diseño y fabricación de un producto
2. Determinar los efectos de las fallas potenciales en el desempeño del sistema
3. Identificar las acciones que podrían minimizar o reducir la oportunidad de que ocurra la falla potencial
4. Analizar la confiabilidad del sistema y documentar el proceso.

El resultado de la evaluación del riesgo es una estimación cuantitativa o cualitativa de la severidad del riesgo asociado a un CQA o al desempeño del proceso. La valoración de los riesgos se puede expresar utilizando descriptores cuantitativos (numéricos) y cualitativos (alto, medio o bajo), los cuales estarán detalladamente definidos por el Equipo de Transferencia de Tecnología [24, 37].

La siguiente etapa dentro del Proceso de Gestión del Riesgo de la Calidad, es el **Control del Riesgo**. Debido a que los riesgos no pueden ser eliminados en su totalidad, el Control de los Riesgos implica la toma de decisiones con la finalidad de reducir y/o aceptar los riesgos evaluados en la etapa de Evaluación [24, 37].

La reducción del riesgo se basa en procesos que mitigan o evitan un riesgo para la calidad cuando éste excede un nivel específico aceptable, es decir, cuando no se decide aceptar o asumir formalmente un riesgo determinado. El esfuerzo que se realice para el control del riesgo será proporcional a su criticidad sobre el impacto a la calidad y el desempeño del producto farmacéutico. El procedimiento para emprender las medidas de control de riesgos del proyecto de Transferencia se establecerá en la siguiente Etapa del proceso de Transferencia, mediante la elaboración del Plan de Transferencia de Tecnología [24, 37].

Las etapas finales del proceso Gestión del Riesgo de la Calidad, consisten en **Comunicar** la información generada mediante su documentación, intercambio y gestión por el Equipo de Transferencia de Tecnología. Finalmente, mediante la implementación de un mecanismo de **Revisión** continuo, se podrán analizar y controlar los riesgos generados a partir del el conocimiento obtenido durante las etapas posteriores del proceso de Transferencia [24, 37].

4. Planeación de la Transferencia de Tecnología

Una vez que el Equipo de Transferencia haya realizado la Evaluación de los riesgos con base en el Paquete de Transferencia de Tecnología, se podrá iniciar la etapa de Planeación con la cual se asegure la exitosa ejecución del proceso en la Unidad Receptora. [37, 40, 41].

La planeación constituye una etapa fundamental dentro de las actividades que se deberán llevar a cabo para el desarrollo de la Transferencia. El Plan se elabora con la finalidad de identificar los hitos clave y dar guía para alcanzar los objetivos referentes a la transferencia, estimar el nivel de esfuerzo para el proceso y los criterios de éxito [28, 37, 39].

Las Empresas Farmacéuticas fallan en los procesos de Transferencia a causa de no tener claramente identificados, definidos y acordados los estándares y procedimientos que deberán llevarse a cabo para el proyecto. Las consecuencias de los errores en la planeación e implementación del proyecto de Transferencia incluyen el exceso de costo y tiempo invertidos, la desorganización del equipo de transferencia, problemas en el cumplimiento de los entregables, reprocesos y retraso en la salida al mercado de los productos [28, 39, 43].

La planeación de la Transferencia de Tecnología comienza tomando en consideración la definición de los criterios de éxito y culminación del proyecto, establecidos en el Acuerdo de Transferencia. El Plan proporciona una descripción más detallada de los

elementos del proyecto (técnicos y administrativos) que deberán completarse por el equipo para lograr los objetivos generales del proyecto [43, 37].

Adicionalmente, el Plan se construirá con base en el Paquete de Transferencia y la Evaluación de Riesgos exhaustiva realizada al proceso. Para que un proyecto de Transferencia sea exitoso, se deberá asegurar que todos los riesgos hayan sido considerados, se establezca un control específico para cada uno y que cualquier riesgo residual esté evaluado y sea aceptable [37, 41].

El conjunto de acciones de Control que se pretendan llevar a cabo tras la Evaluación de riesgos, estará descrito en el Plan de Transferencia, mediante un Cronograma, así como las actividades más destacadas para la ejecución de la Transferencia [37].

Los elementos que comprende el Plan de Transferencia de Tecnología son los siguientes [28, 37, 40, 42, 48, 59, 63-65, 69]:

4.1 Definición de Objetivos particulares y Criterios de éxito.

El Plan de Transferencia deberá enfocarse en lograr el alcance general del proyecto descrito en el Acuerdo. Adicionalmente, se deberán establecer objetivos particulares y Criterios de éxito para los aspectos técnicos, económicos, de calidad y regulatorios del Proyecto y, mediante el desarrollo de una Estrategia, desempeñar las actividades requeridas para la culminación de cada Objetivo.

La evaluación del éxito de la Transferencia de Tecnología deberá estar basado en el logro de una serie de criterios preestablecidos por ambas Unidades. Los criterios de éxito podrán incluir: una evaluación del desempeño de la transferencia, el cumplimiento con los entregables y el cronograma del proyecto, el apego al presupuesto, la calidad del producto y el desempeño del proceso.

Por ejemplo, una Transferencia puede considerarse exitosa si:

- ✓ Se confirma que la estrategia de control es ejecutable.
- ✓ Se mantiene, e inclusive, se mejora la robustez del proceso.
- ✓ La operación rutinaria del proceso es exitosa en un número de lotes acordados.
- ✓ Mejora de la eficiencia operacional.
- ✓ La documentación es completada satisfactoriamente dentro del tiempo establecido.
- ✓ Se confirma y mantiene el Espacio de Diseño a escala comercial.

4.2 Estimación de Recursos y Presupuesto.

El Equipo de Transferencia estimará los recursos económicos necesarios para el desarrollo del proyecto, referentes a la adquisición de materiales y equipos, e identificará los riesgos potenciales que puedan impactar al presupuesto, para desarrollar un plan de reducción de riesgos. El presupuesto destinado para un proyecto de Transferencia es específico y dependerá de la complejidad de cada producto-proceso.

Cabe señalar que dentro de los Objetivos económicos de la Transferencia, la etapa de planeación se visualiza como una medida de optimización del costo general del proceso. Por esta razón, se acordará un balance económico con el cual se asegure que el proyecto sea exitoso dentro del presupuesto definido.

4.3 Definición de los Entregables y el Cronograma de actividades.

Una adecuada Planeación de la Transferencia de Tecnología comprende el establecimiento de un Cronograma en donde se detalle la secuencia de actividades que deberán llevarse a cabo, los puntos de revisión al finalizar cada actividad y los hitos clave del proyecto.

Es importante identificar la ruta crítica del proyecto y asegurar que la planeación de la transferencia considere asertivamente los tiempos de ejecución de cada actividad (inicio – término), para que éstos sean consistentes con el Cronograma. Simultáneamente, se definirá qué información-resultado-documentación deberá entregarse para su análisis en los puntos de revisión del proyecto.

La estimación del tiempo requerido para la realización de las actividades del proyecto depende de varios factores, como son: el grado de complejidad de la forma farmacéutica, el número de presentaciones requeridas del producto (dosis, presentación por empaque), requisitos de inversión, entre otros.

Las herramientas empleadas en la Gestión de Proyectos para representar el tiempo destinado para la realización de una actividad pueden ser el Diagrama

de Gantt o los Tableros de Control. Las herramientas estarán disponibles para consulta del Equipo de Transferencia y estarán gestionadas por los Líderes de ambas unidades y del Gerente del proyecto (Figura 4.1).

Figura 4.1. Tablero de Control para el Proyecto de Transferencia de Tecnología

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1														
2														
3	PROYECTO DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA													
4														
5														
6	ETAPA	SEM	1 ^a -2 ^a	3 ^a -4 ^a	1 ^a -2 ^a	3 ^a -4 ^a	1 ^a -2 ^a	3 ^a -4 ^a	1 ^a -2 ^a	3 ^a -4 ^a	1 ^a -2 ^a	3 ^a -4 ^a	1 ^a -2 ^a	3 ^a -4 ^a
7	ESTABLECIMIENTO DEL EQUIPO DE TRANSFERENCIA	REAL	100%											
8		META	100%											
9	ELABORACIÓN DEL ACUERDO TÉCNICO	REAL		100%										
10		META		100%										
11	REUNIR DOCUMENTACIÓN PARA EL PAQUETE DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA	REAL			50%									
12		META			50%	100%								
13	EVALUACIÓN DE RIESGOS	REAL				50%								
14		META				50%	100%							
15	PLANEACIÓN DE LA TRANSFERENCIA	REAL												
16		META					50%	70%	100%					
17	EJECUCIÓN DE LA TRANSFERENCIA	REAL												
18		META							30%	50%	70%	100%		
19	CONCLUSIÓN Y REVISIÓN DEL PROYECTO	REAL												
20		META											50%	100%
21	OBSERVACIONES													

4.4 Definición de las Responsabilidades de los miembros del Equipo de Transferencia.

Es de gran importancia que las actividades y responsabilidades de cada miembro del Equipo se encuentren documentadas, por ello, el Plan deberá incluir la Matriz de asignación de responsabilidades (RASCI) establecida desde la conformación del Equipo de Transferencia.

Para garantizar el éxito de la Transferencia, ambas unidades deben involucrarse equitativamente en la planeación. De ser necesario, se podrá actualizar la asignación de responsabilidades conforme se tenga mayor conocimiento de las actividades necesarias para desempeñar el Plan de Transferencia.

4.5 Plan de Mitigación de Riesgos.

Cualquier diferencia entre la Unidad Emisora y la Unidad Receptora que tenga el potencial de incrementar el riesgo de la capacidad de la Unidad Receptora para demostrar la realización de producto, causa retrasos, aumenta el costo del proyecto, e impacta negativamente el éxito de la Transferencia.

Cuando el proceso exhaustivo de Evaluación de Riesgos y el análisis diferencial hayan concluido, se deberá planear y ejecutar un sistema para la mitigación y Control de Riesgos.

Las actividades de mitigación de los riesgos deberán identificarse y capturarse en el Cronograma mediante entregables específicos. La finalidad es

que el proceso se ajuste en las condiciones, instalaciones y equipos de la Unidad Receptora, con lo cual se logre tener un proceso cuyo resultado sea un producto robusto de la misma calidad.

Una herramienta útil para el control de los riesgos de la Transferencia es el sistema CAPA, que comprende el establecimiento de Acciones Correctivas – Acciones Preventivas para atacar la causa raíz de los riesgos potenciales identificados para la Transferencia. Así mismo, la estrategia de Control comprende modificaciones o adaptaciones del proceso a la Unidad Receptora.

Como parte del sistema continuo de Gestión de Riesgos de la Calidad, los riesgos deberán monitorearse y reevaluarse al finalizar las actividades de mitigación; los riesgos remanentes se les designa riesgos residuales. Los riesgos residuales deberán documentarse en el Plan de Transferencia y se comunicarán a los miembros del Equipo para emprender nuevamente un plan de control para lograr un nivel aceptable de riesgo.

4.6 Estrategia para la Ejecución de la Transferencia.

El conocimiento del producto-proceso es la base de la estrategia de control para la fabricación de lotes industriales, el proceso de calificación y la mejora continua. El empleo del enfoque de Calidad por Diseño asegurará una Transferencia robusta.

Para la planeación de la ejecución de la Transferencia se deben establecer actividades para cerciorar que la variabilidad del proceso y los parámetros estén

controlados y posteriormente se verificará que las especificaciones establecidas durante el Desarrollo se encuentren dentro del Espacio de Diseño y se hayan ajustado al escalamiento.

Como parte de la Estrategia para la planeación de la Transferencia de Tecnología, se puede emplear la metodología *Stage-Gate (Etapa-Puerta)*, que aborda el proyecto en etapas, las cuales deberán estar definidas en el Cronograma de la planeación del proyecto. Al concluir las actividades de cada etapa, se deberá realizar una revisión de la misma con el objetivo de asegurar que todas las actividades críticas de la fase actual del proyecto han sido completadas exitosamente antes de avanzar a las etapas siguientes del proyecto.

El empleo de esta Estrategia certificará que las actividades críticas se completaron en tiempo y forma, según el Cronograma, y que las etapas posteriores de la Transferencia no corren riesgos adicionales por fallas en las etapas previas.

La metodología *Stage-Gate* deberá estar gestionada por los Líderes del Proyecto junto con el Equipo de Transferencia. La aprobación por escrito de la conformidad con la conclusión y revisión de cada etapa por el Equipo de Transferencia es necesaria para continuar con las etapas siguientes del proceso de Transferencia de Tecnología.

4.7 Capacitación del Equipo de Transferencia.

El éxito de la Transferencia de Tecnología requiere la planeación y organización del proyecto, que involucre personal competente que trabaje dentro de un

Sistema de Gestión de Calidad. Es por ello que la capacidad y la pericia de los miembros de la Unidad Receptora deberán evaluarse.

Como parte de la Planeación de la Transferencia, los expertos de la Unidad Emisora deberán desarrollar un plan de capacitación para que los miembros de la Unidad Receptora puedan cumplir eficientemente con las responsabilidades asignadas. La capacitación contemplará la trasmisión del *conocimiento* del producto-proceso que se generó en la Etapa de Desarrollo Farmacéutico. El objetivo del plan de capacitación es asegurar que cada aspecto del proceso se entienda y asimile por los miembros de la Unidad Receptora, especialmente aquellos que ejecutarán el proceso.

La Planeación de la capacitación comprende la ponderación de las necesidades de capacitación sobre temas definidos para el proceso. Posteriormente se elegirá un método para la transmisión del conocimiento, por ejemplo, se podrán preparar seminarios teóricos o prácticas que involucren lotes de demostrativos. Estos últimos son ampliamente recomendables ya que los miembros de la Unidad Receptora podrán adquirir conocimiento tácito y visual.

Atender a procesos de capacitación no prueba que los individuos hayan comprendido y asimilado la información recibida, por esto, al final de la capacitación, se deberá evaluar al personal de la Unidad Receptora respecto a los conocimientos adquiridos con el fin de tener evidencia documentada del proceso y evaluar la necesidad de profundizar en temas específicos.

La etapa de Planeación concluye una vez que el Equipo de Transferencia de Tecnología ha completado las evaluaciones requeridas para el correcto desempeño del proceso de Transferencia y deciden emprender las actividades planeadas para ejecutar el proceso, y con ello remediar las diferencias identificadas en la evaluación de riesgos causen fallas en la transferencia o impacten las operaciones que se lleven a cabo en la Unidad Receptora [37, 44].

5. Ejecución de la Transferencia de Tecnología

La Ejecución de la Transferencia de Tecnología es la implementación de las actividades establecidas durante la Planeación del proyecto. El objetivo de esta etapa es aplicar los controles requeridos para conseguir la calificación del proceso de fabricación a escala industrial [37, 44, 39].

Durante esta etapa, las Unidades Emisora y Receptora colaborarán para corroborar y ampliar el conocimiento generado durante el Desarrollo Farmacéutico, el cual será documentado y estará disponible en el Paquete de Transferencia de Tecnología [37].

La primera actividad que se lleva a cabo es la adecuación de la Unidad Receptora para desempeñar el proceso, lo que puede involucrar modificaciones a las instalaciones y/o equipos, con su respectivo Plan y Reporte de calificación, según lo establecido en el Plan de Transferencia. Complementariamente, se evaluará todo el equipo requerido para el desempeño del proceso a escala industrial referente al funcionamiento, calificación y

protocolo de limpieza. Para una correcta gestión de esta actividad, la evaluación se podrá apoyar en el desarrollo de una lista de verificación (Tabla 5.1) [37, 44, 47].

Actividad	Realizado	Observaciones
Adecuación de la Unidad Receptora		
Revisión de Equipos		
Calificación de Equipos		
Validación de Instalaciones		
Capacitación del Equipo (Unidad Receptora)		
Fabricación de Lote de Demostración		
Verificación de la Estrategia de Control		

Tabla 5.1. Lista de verificación de las actividades que se deberán realizar en la ejecución de la Transferencia de Tecnología.

Posteriormente se implementarán las actividades desarrolladas en el Plan para la capacitación, práctica y teórica, del personal de la Unidad Receptora. La capacitación práctica del proceso implica la fabricación de un Lote de Demostración para que la Unidad Receptora adquiera conocimiento del proceso previo a la ejecución de los lotes a escala industrial [28, 37].

La fabricación del Lote de demostración, también tiene por objetivo el evidenciar que los modelos a escala piloto se desempeñan como se espera en la Unidad Receptora. Esto da soporte al Plan de Mitigación de Riesgos, y con ello se podrán establecer controles para el correcto desempeño del proceso. Al concluir los lotes de demostración, se emite un reporte respecto a la evaluación y comparación de éstos con los lotes comerciales; el cual se añadirá al Reporte de Transferencia junto con los resultados de la evaluación de la capacitación del personal [37, 44].

El conocimiento obtenido en la planeación y ejecución de la transferencia es útil para dar soporte a la estrategia de control. Durante la ejecución de la Transferencia se debe asegurar la robustez del proceso y se verificará que las especificaciones establecidas durante el Desarrollo se encuentren dentro del Espacio de Diseño [37, 59].

Una vez que se han completado las actividades descritas en el plan de Transferencia de Tecnología y la Unidad Receptora está preparada para llevar a cabo el proceso, se podrá proceder a la etapa de Calificación de la Transferencia [37, 44].

5.1 Calificación del proceso

La calificación del proceso es la acción de evidenciar documentalmente que las instalaciones, sistemas y equipos están instalados apropiadamente y/o se desempeñan adecuadamente, y conducen a los resultados esperados. La calificación del proceso es una etapa de gran importancia, ya que es la base de la Validación [44].

La calificación del proceso deberá ejecutarse para demostrar que el producto-proceso cumple con especificaciones en la Unidad Receptora. Esta etapa involucra la evaluación de la información generada del proceso como parte de la ejecución de la transferencia y la identificación de cualquier requisito de mitigación de riesgos para la calificación [37, 44, 49].

La Unidad Receptora será responsable de generar la Planeación de la Calificación de la Transferencia y determinar que el proceso está calificado. Además, realizará la documentación requerida para implementar el proceso a escala industrial. La base de la documentación será el Paquete y el Plan de Transferencia de Tecnología y tomará en consideración las modificaciones realizadas, sustentadas en la evaluación de riesgos y el conocimiento obtenido referente a la fórmula cuantitativa, las condiciones específicas del proceso, la secuencia de las actividades, el rendimiento teórico previsto, el Espacio de Diseño y su estrategia de control [37, 44, 47].

6. Conclusión

La Transferencia de Tecnología se completa cuando el proceso se ha calificado, lo que confiere la seguridad de que el proceso se podrá realizar de forma consistente y rutinaria, cumpliendo con los atributos críticos de calidad (CQAs) establecidos [37, 42].

La conclusión de la Transferencia se realiza una vez que los resultados de la transferencia concuerdan con los criterios de éxito establecidos en el Plan. La Transferencia se considera exitosa si la unidad receptora puede fabricar robustamente el producto

farmacéutico a través de un proceso calificado y demuestra que las especificaciones se han mantenido a través del análisis del producto terminado [37, 42].

6.1 Reporte de Transferencia de Tecnología

Las actividades finales de la Transferencia se enfocan a realizar una revisión para reunir conocimiento específico del proceso. A la conclusión de la Transferencia de Tecnología, y antes de comenzar la fabricación del producto, la Unidad Emisora deberá verificar que el producto fabricado post-transferencia cumple con la calidad requerida. La revisión puede identificar la necesidad de un plan de remediación u otro soporte requerido por la unidad Receptora [37, 39].

El Reporte de Transferencia es un documento elaborado por ambas Unidades para registrar la conclusión del Proyecto respecto a las actividades descritas en el Plan de Transferencia. El Reporte lista el número total de lotes fabricados y una revisión de los registros de control y producción de los lotes para demostrar consistencia durante la Transferencia [28, 37].

El listado de Documentos que el Reporte de Transferencia de Tecnología deberá contener son [37, 47]:

- I.*** Informe de Desarrollo Farmacéutico
- II.*** Reportes de la Evaluación de Riesgos
- III.*** Protocolo y Reporte de los Estudios de Estabilidad
- IV.*** Protocolo y Reporte de los Lotes Clínicos
- V.*** Información de los Protocolos de Limpieza
- VI.*** Información de Equipos e Instalaciones
- VII.*** Regulación SHE e Higiene ocupacional
- VIII.*** Información de los Métodos Analíticos
- IX.*** Protocolo y Reporte de los Lotes de Demostración
- X.*** Protocolo y Reporte de Lotes de Calificación
- XI.*** Listado y Comparación de los Lotes de Transferencia
- XII.*** Información de los Métodos de almacenamiento y transporte

CONCLUSIONES

La Transferencia de Tecnología en la Industria Farmacéutica debe que visualizarse desde una perspectiva de Innovación, Investigación y Desarrollo. El éxito de los Proyectos de Transferencia depende completamente del conocimiento adquirido respecto al desarrollo de un Producto Farmacéutico y de la capacidad del personal para interpretar, analizar y utilizar dicha información durante la Planeación y Ejecución de la Transferencia. El costo de fallar en la Transferencia implica la pérdida de tiempo y ganancias a las Compañías Farmacéuticas, sin embargo, para los pacientes conlleva un mayor riesgo hacia su salud.

En el presente trabajo se lograron identificar los elementos esenciales para la emisión de un Informe de Desarrollo Farmacéutico, el cual deberá contener la descripción del producto referente a la fórmula y el proceso de fabricación desde el enfoque de Calidad por Diseño, además de detallar los Atributos Críticos de Calidad y la Estrategia de Control para asegurar la calidad, seguridad y eficacia del producto. El Informe de Desarrollo es un documento fundamental para la Transferencia de Tecnología, ya que contiene el conocimiento requerido para llevar a cabo un proceso de Transferencia exitoso.

Así mismo, se logró generar una guía para la Transferencia de Tecnología dentro de Carnot® Laboratorios, la cual define y enfatiza los factores clave para desempeñar un proceso en donde el riesgo de fallo sea mínimo. Las claves del éxito de los proyectos de Transferencia se basa en el grado de conocimiento del proceso, el empleo de un sistema de Calidad para la acertada evaluación de Riesgos y Planeación del proyecto, el desarrollo de un Sistema documental que comprenda al Acuerdo, Paquete y Plan para ejecutar la Transferencia, y por último, la óptima conformación de un Equipo multidisciplinario.

REFERENCIAS

- [1] Q8: *Pharmaceutical development*. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2009.
- [2] ICH web: <http://www.ich.org/home.html> *Revisión el 26 de Julio de 2015*.
- [3] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO Technical Report Series, No. 970).
- [4] WHO web: <http://www.who.int/en/> *Revisión el 26 de Julio de 2015*.
- [5] *WHO Guidelines on Pharmaceutical development of multisource (generic) finished pharmaceutical products – points to consider*. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2012, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 970).
- [6] *Quality by Design for ANDAs: An example for Immediate-Release Dosage Forms. Module 3. 3.2P.2 Pharmaceutical Development*. FDA. April 2012.
- [7] Q6A: *Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances*. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1999.
- [8] Chuasuwan, B, *et.al*. *Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium*. Journal of pharmaceutical sciences, Vol. 98, No. 4. 2009.

- [9] <http://www.chemicalize.org/structure/#!mol=%5BK%2B%5D.OC%28%3DO%29Cc1ccc%28Cl%29cccc1Cl&source=search> *Revisión el 26 de Julio de 2015*
- [10] http://www.medicamentosplm.com/home/productos/deflox_gotas/115/101/7161/74
Revisión el 26 de Julio de 2015.
- [11] <http://www.ddfint.org/bcs-database/?appSession=231652232211079> *Revisión el 26 de Julio de 2015.*
- [12] Charoo, N., et al. *Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets*. International Journals of Pharmaceutics. No. 423, 2011.
- [13] Aulton, M. et al. Aulton's Pharmaceutics. *The design and manufacture of medicines*. 4th Edition. Churchill Livingstone. China. 2013.
- [14] Panakanti, R. and Narang A. *Impact of Excipient Interactions on Drug Bioavailability from Solid Dosage Forms*. Pharmaceutical Research 29:2639–2659. 2012.
- [15] Shergel, L. and Kanfer, I. *Generic drug product development: Solid Oral Dosage Forms*. 2a Edición. 2014.
- [16] Gibson, M. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. 2nd Edition. Informa Healthcare. USA. 2012.
- [17] *Listado de Medicamentos de Referencia*. Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos. COFEPRIS. Fecha de actualización: 15 de agosto de 2013. *Revisión el 02 de Agosto de 2015.*
- [18] Moreton, C. *Functionality and performance of Excipients in a Quality-by-Design World*. American Pharmaceutical Review. 2010.
- [19] Villafuerte, L. *Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos*. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 42:1. 18-36. 2011.

- [20] Van Arnum, P. *Funcionalidad de los excipientes: Explorando la Funcionalidad de los Excipientes*. Pharmaceutical Technology en Español. 9:3. 2011.
- [21] Van Arnum, P. *Calidad por Diseño de los excipientes: manejo de la variabilidad de los excipientes*. Pharmaceutical Technology en Español. 11:2. 2013
- [22] MHLW sponsored QbD Drug Product Study Group. *Mock P2. "Sakura Bloom Tablets"*. Japan. 2015.
- [23] Altan, S., Bergum, J., Pfhaler, L., Senderak, E., Sethuraman, S. y Vukovinsky, E. *Consideraciones Estadísticas en el desarrollo del Espacio de Diseño. Parte I – III*. Pharmaceutical Technology en Español. 8:4-6. 2010.
- [24] Q9: *Quality Risk Management*. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2005.
- [25] Van Arnum, P. *Calidad por diseño en APIs*. Pharmaceutical Technology en Español. 11:5. 2013.
- [26] Soria-Osorio, R., Meneses-Acosta, A. y Paniagua-Solís, J. *Aplicación del concepto del Espacio de Diseño en el desarrollo de Biofármacos*. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 42:1. 2011.
- [27] Lionberg, R., Lee, S., Lee, L., Raw, A. and Yu, L. *Quality by Design: Concepts for ANDAs*. The AAPS Journal. 10:2. 2008.
- [28] Gibson, M. *Technology Transfer: An International good practice guide for Pharmaceutical and allied Industries*. PDA. USA. 2005.
- [29] Yu, L. X. *Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding and Control*. Pharmaceutical Research. 25:4. 2007.

- [30] G. Garbacz *et al.* *Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics in vivo physical stresses.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 70: 421–428. 2008.
- [31] Velasco M. V., *et al.* *Influence of drug: HPMC ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets.* Journal of Controlled Release. 57: 75-85. 1999.
- [32] Siepmann, J. Siegel, R. and Rathbone, M. *Fundamentals and applications of controlled release drug delivery.* Springer. 2012.
- [33] Loyd. A., Popovich, N. and Ansel, H. *Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems.* 9a Edition. China. 2011.
- [34] Savic, I. *et. al.* *From Experimental Design to Quality by Design in Pharmaceutical legislation.* Accred Quality Assurance. 17:627-633. 2012.
- [35] García-A., O., Vallejo-D., B. y Mora-H., C. *La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la Industria Farmacéutica.* Estudios Gerenciales. 31, 68-78. 2015.
- [36] Qu, W., Rajan, M., Root, D. Peng, Y., Anand, O., Mattes, R., Sun, Y. and Trivedi, N. *Near-Infrared Assay and Content Uniformity of Tablets.* Pharmaceutical Technology. April 02, 2007.
- [37] *Technology Transfer. ISPE Good Practice Guide.* 2nd Edition. 2015.
- [38] *Ley General de Salud.* DOF: 04-11-2015. Estados Unidos Mexicanos.
- [39] Caraballo, J. *Key Considerations for Successful Technology Transfers.* Parenteral Drug Association. 23 Apr 2015.
- [40] *Q10: Pharmaceutical Quality System.* International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2008.

- [41] Hurley, P. *Tech Transfer Risk*. Pharmaceutical Manufacturing. Feb. 2013.***
- [42] Amrita, K., Pullam, K., Shrinkhande, S., Prudhvi, R., Biswas, U. and Bajaj, A. *Technology Transfer: a new buzz word in Pharmaceutical Industry*. Journal of Advanced Scientific Research. 4(1):01-06. 2013.
- [43] Schmidt, W. and Uydess, I. *Keys to Executing a Successful Technology Transfer*. Pharmaceutical Technology. 35. 2011.
- [44] *WHO Guidelines on Transfer of Technology in pharmaceutical manufacturing*. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 2011, Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 961).
- [45] Norma Oficial Mexicana, NOM-059-SSA1-2013, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. DOF: 22-07-2013.
- [46] Proyecto de Norma Oficial Mexicana, PROY-NOM-059-SSA1-2014, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. DOF: 09-09-2015.
- [47] National Institute of Health Sciences: Japan. *Guideline for Technology Transfer (Draft)*. Research on Current Quality System of Drug Products. Research Report. Japan. 2012.
- [48] Kapeller, H. *What is a Technology Transfer*. Workshop. ISPE. 2009.
- [49] Worsham, R. *The Risk Management of Tech Transfer*. Contract Manufacturing Organization. 2010.
- [50] *Situación del sector farmacéutico en México*. Comité de Competitividad. Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública. Cámara de Diputados México. 2010.
- [51] 2015 Life Sciences Outlook: Mexico. Deloitte. 2015.
- [52] ISPE web. <http://www.ispe.org>

- [53] *Pharmaceutical Production and related Technology Transfer*. World Health Organization. Geneva. 2011.
- [54] Rivera, J. *Transferencia Tecnológica: etapa crítica en el desarrollo de Formas Farmacéuticas*. Facultad de Química, UNAM. 2005.
- [55] Arredondo-Delgado, B. E. *Transferencia de Tecnología y Validación del proceso de una forma farmacéutica sólida oral: Pravastatina Sódica. Tabletas 10 mg*. Facultad de Química, UNAM. 2006.
- [56] Rivas-Pastelín, L. *Transferencia de Tecnología de Formas Farmacéuticas Sólidas*. Facultad de Química, UNAM. 2008.
- [57] Almazán-Ávila, M. R. *Transferencia de Tecnología de Sólidos Orales*. Facultad de Química. UNAM. 2013.
- [58] *Technology Transfer Desk Reference*. 2013.
- [59] Milli, G. *Scale-up & Technology Transfer as a part of Pharmaceutical Quality Systems*. Pharmaceutical Quality System (ICH Q10) Conference. Merck. 2011.
- [60] RASCI Responsibility Matrix. <https://managementmania.com/en/rascli-responsibility-matrix>.
- [61] How to Design a Successful RACI Project Plan.
<http://www.cio.com/article/2395825/project-management/how-to-design-a-successful-raci-project-plan.html>
- [62] *What can Project Managers do to ensure a Smooth Start to a Pharmaceutical Product Technology Transfer?* 20 junio 2014 <http://www.wellspringcmo.com/blog/keys-for-project-managers-to-ensure-smooth-technology-transfer>
- [63] *What does it cost to perform a Technology Transfer?* 30 mayo 2014.
<http://www.wellspringcmo.com/blog/what-does-it-cost-to-perform-technology-transfer>

- [64] Kaur, A., Sharma, O. and Dhari, J. *Technology Transfer in Pharmaceutical Industry*. International Journal of Current Pharmaceutical Research. 5:1. 2013.
- [65] Nixon, L. and Rudge, S. *Technology Transfer Challenges for In-Licensed Biopharmaceuticals*. BioProcess International. 2010.
- [66] Mendes, P. *Concesión de licencias y Transferencia de Tecnología en la Industria Farmacéutica*. Exporting Pharmaceuticals: A guide for small and medium-sized exporters. Trade Secrets Series.
- [67] Gore, S., Jagdale, S. and Kuchekar, B. *Review on Pharmaceutical product development stages*. International Journal of Pharma Sciences. 4:5. 2014.
- [68] Nasseb, S. *Technology Transfer Process in the pharmaceutical Industries*. <http://es.slideshare.net/naseebbasha/technology-transfer-in-pharma-industry>
- [69] Bob Beall. *Approach to Technology Transfer*. ProPharma Group. 17 April 2013. <http://es.slideshare.net/ProPharmaGroup/approach-to-technology-transfer-bob-beall-19009502>