



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ANÁLISIS DE RIESGO ENFOCADO A LA TRANSFERENCIA DE
TECNOLOGÍA DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

MARÍA ESTHER MERCADO GARCÍA

**CIUDAD UNIVERSITARIA,
CIUDAD DE MÉXICO 2017**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERÓN

VOCAL: Profesor: ELSA FLORES MARROQUÍN

SECRETARIO: Profesor: CARLOS JASSO MARTÍNEZ

1er.SUPLENTE: Profesor: PAVEL EBER BAUTISTA PORTILLA

2° SUPLENTE: Profesor: DAVID BRAVO LEAL

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO N106 FARMACIA MOLECULAR Y LIBERACIÓN CONTROLADA,
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS, UAM XOCHIMILCO

ASESOR DEL TEMA:

JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERÓN

SUSTENTANTE:

MARÍA ESTHER MERCADO GARCÍA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO GENERAL	6
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
CAPITULO I.....	7
1. GESTIÓN Y MANEJO DEL RIESGO.....	7
CAPITULO II.....	11
2. PRINCIPIOS DE LA GESTIÓN DEL RIESGO.....	11
2.1 RESPONSABILIDADES.....	11
2.2 INICIAR UN PROCESO DE GESTIÓN DE RIESGO PARA LA CALIDAD.....	11
2.3 EVALUACIÓN DEL RIESGO.....	14
2.3.1 IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO.....	14
2.3.2 ANÁLISIS DEL RIESGO.....	15
2.3.3 EVALUACIÓN DEL RIESGO.....	16
2.4 CONTROL DEL RIESGO.....	16
2.4.1 REDUCCIÓN DEL RIESGO.....	16
2.4.2 ACEPTACIÓN DEL RIESGO.....	17
2.5 COMUNICACIÓN DEL RIESGO.....	18
2.5.1 REVISIÓN DEL RIESGO.....	18
CAPITULO III.....	20
3. HERRAMIENTAS DEL ANÁLISIS DE RIESGO.....	20
3.1 ANÁLISIS DE ÁRBOL DE FALLAS (FTA).....	26
3.2 ANÁLISIS DE PELIGROS Y OPERABILIDAD (HAZOP).....	27
3.3 ANÁLISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL (HACCP).....	29
3.4 ANÁLISIS DE EFECTOS MODO DE FALLO (FMEA).....	35
3.5 ANÁLISIS PRELIMINAR DE PELIGROS (PHA).....	39

CAPITULO IV	43
4 HERRAMIENTAS BÁSICAS DE CALIDAD	43
4.1 DIAGRAMAS DE FLUJO.....	46
4.2 MAPEO DE PROCESOS	46
4.3 HOJAS DE VERIFICACIÓN (OBTENCIÓN DE DATOS).....	46
4.4 DIAGRAMAS DE CAUSA Y EFECTO (DIAGRAMA DE ESPINA DE PESCADO O ISHIKAWA)	48
4.5 ANÁLISIS DE LOS 5 ¿POR QUÉ?.....	49
4.6 HISTOGRAMAS	49
4.7 ANÁLISIS DE PARETO.....	50
4.8 LLUVIA DE IDEAS	50
CAPITULO V	52
5 TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA.....	52
5.1 GENERALIDADES	52
5.1.1 TRANSFERENCIA DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO A LA FABRICACIÓN	54
5.2 TRANSFERENCIA DE PROCESOS, EMPAQUE Y LIMPIEZA.....	56
5.2.1 TRANSFERENCIA DE PROCESOS DE MANUFACTURA	56
5.2.2 TRANSFERENCIA DE PROCESOS DE ACONDICIONAMIENTO	58
5.2.3 TRANSFERENCIA DEL PROCESO DE LIMPIEZA	60
5.2.4 TRANSFERENCIA DE MÉTODO ANALÍTICO	60
5.3 CONSIDERACIONES ESPECIALES DEPENDIENDO DE LA FORMA FARMACÉUTICA	61
5.3.1 DATOS DE ESTABILIDAD.....	61
5.3.2 APIs, EXCIPIENTES Y MATERIAS PRIMAS	62
5.4 ORGANIZACIÓN Y GESTIÓN	65
5.5 PERSONAL	66
5.6 INSTALACIONES.....	66
5.7 EQUIPOS DE PRODUCCIÓN	66
5.8 DOCUMENTACIÓN.....	67

5.8.1 EVALUACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN Y PREPARACIÓN DE LA UNIDAD RECEPTORA	72
5.9 INFORMACIÓN SOBRE SALUD, SEGURIDAD Y MEDIO AMBIENTE	73
5.9.1 RIESGO DE PROCESO Y CONTROLES	73
5.10 PLAN DE VALIDACIÓN	74
5.10.1 VALIDACIÓN DEL PROCESO	74
CAPITULO VI.....	76
6. ESTUDIO DE CASO	76
CONCLUSIONES	91
ANEXOS.....	92
ANEXO 1. RESULTADOS DE VARIACIÓN DE PESO OBTENIDOS EN LOTES DE EVALUACIÓN	92
ANEXO 2. PLANTILLA DE UN PLAN DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA	101
ANEXO 3. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA.....	104
BIBLIOGRAFÍA	117

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la Industria farmacéutica es la búsqueda constante de la salud y esto se logra generando medicamentos innovadores que ayuden a la prevención, tratamiento y rehabilitación de la salud humana o salud animal.

La introducción de nuevos medicamentos ha aumentado el promedio de esperanza de vida en un 40% en los últimos 15 años en 52 países incluido México [24].

México es uno de los mercados más importantes en la industria farmacéutica de América latina y ocupa el número 12 a nivel mundial, esto representa que el país reciba un flujo de 3 mil 465 millones de dólares, por otro lado, México es un importante productor de medicamentos de alta tecnología (antibióticos, antiinflamatorios, tratamientos contra el cáncer, entre otros). Coexisten en México laboratorios nacionales y multinacionales que producen medicamentos innovadores y genéricos y también se ha consolidado como país exportador líder en la región latinoamericana. [23].

Debido a que no todos los medicamentos son desarrollados en México o a la alta demanda de productos genéricos, aumento de capacidad, reubicación de operaciones, consolidaciones y fusiones, ha sido necesario realizar transferencias de tecnología de estos productos desde el país de desarrollo al nuestro o internamente de sitios de fabricación a maquilas nacionales.

Las transferencias de tecnología representan el paso de conocimiento y experiencia de productos farmacéuticos para la comercialización de estos y deben de garantizar la calidad, es decir, el cumplimiento de las especificaciones y estándares establecidos de calidad, inocuidad y eficacia.

La norma de Buenas prácticas de fabricación de medicamentos (NOM-059-SSA1-2015) establece que debe existir un sistema de gestión de riesgos y otras entidades regulatorias como la FDA. (Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), recomiendan analizar los riesgos ya que esto garantiza la seguridad del paciente y la calidad de los productos.

En este texto se muestra la aplicación de una de las herramientas de gestión de riesgo en la transferencia de tecnología enfocado al proceso de fabricación de una forma farmacéutica sólida y se evalúa la transferencia de tecnología de dos sitios.

OBJETIVO GENERAL

Describir las actividades que involucra la gestión del riesgo en la etapa de transferencia de tecnología que permiten garantizar la calidad de un producto Farmacéutico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la transferencia de tecnología en la industria farmacéutica.
- Definir la gestión de riesgo en la transferencia de tecnología.
- Describir las herramientas más utilizadas para el análisis del riesgo en la transferencia de tecnología y hacer uso de estas herramientas.
- Realizar el análisis de riesgo en un caso de estudio específicamente de la transferencia de tecnología de productos farmacéuticos.

CAPITULO I

1. GESTIÓN Y MANEJO DEL RIESGO

El riesgo en la fabricación de productos farmacéuticos representa un alto impacto en la calidad de estos productos por lo cual la gestión del riesgo debe darse en todo el ciclo de vida del producto para garantizar la calidad de estos y no únicamente en alguna etapa del proceso. La norma de Buenas prácticas de fabricación de medicamentos (NOM-059-SSA1-2015) indica que debe de existir un sistema de Gestión de Riesgos de la Calidad que asegure de forma científica y sistemática la identificación, control y mitigación de los posibles eventos que pudieran afectar la calidad de los productos o procesos.

La gestión del riesgo se define como la probabilidad de ocurrencia de daño y de la severidad de ese daño, esta es utilizada en diferentes áreas como finanzas, salud pública, farmacovigilancia y por agencias de regulación de esas industrias.

La Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (o ICH, por sus siglas en inglés) define en la guía Q9 (Gestión de Riesgos para la calidad) a la gestión del riesgo como una aplicación sistemática de gestión de políticas de calidad, procedimientos y prácticas de las tareas de evaluación, control, comunicación y revisión del riesgo. La gestión del riesgo es un proceso por el cual las fuentes de riesgo son reconocidas y se implementan medidas para mitigar, reducir o eliminar la posibilidad de daño. El objetivo de la gestión del riesgo es evitar el daño y una manera de cumplir con este objetivo es proporcionar un medio para tomar decisiones basadas en el riesgo relativo. La ICH Q9 se enfoca en la seguridad del paciente debido a productos defectuosos o pérdida de la calidad a lo largo de la cadena de suministro [2].

La gestión del riesgo es un proceso continuo para minimizar los riesgos a lo largo de un proyecto, proceso o ciclo de vida de un producto para maximizar sus beneficios y reducir el riesgo para la persona o el medio ambiente. La información del riesgo emerge a lo largo del ciclo de vida del producto [3].

Debido a que cada área define y maneja la Gestión de Riesgo de manera diferente, no es fácil lograr una comprensión colectiva de la aplicación de la gestión del riesgo ya que cada uno de los interesados percibe diferentes daños potenciales y asigna diferentes probabilidades en cada daño y atribuye diferentes severidades a cada daño. Aunque en la industria farmacéutica existen diversos interesados incluyendo pacientes, médicos, gobierno etc., la comprensión de la gestión del riesgo de la calidad debe ser homologada.

Existen diferentes términos utilizados en la Gestión de Riesgo y es importante tener claros estos conceptos. El concepto de riesgo se compone de 2 términos principales:

1. La probabilidad de la ocurrencia de un daño
2. La consecuencia del daño (por ejemplo, la severidad).

Una situación peligrosa es una circunstancia en la cual una persona propiedad o ambiente es expuesto a uno o más daños [5]. El análisis del riesgo involucra la estimación del riesgo de cada situación dañina o modo de fallo.

Daño en este contexto es cualquier mal a la salud incluyendo el daño que puede ocurrir de la pérdida de producto, calidad o disponibilidad.

Severidad es una medida de posibles consecuencias de un peligro.

Peligro es una fuente potencial de daño.

Riesgo es la posibilidad de sufrir daño o pérdida, específicamente es la relación entre el impacto de un peligro y la probabilidad de que ese daño ocurra. El riesgo de la calidad de un producto es la combinación de la severidad o del impacto de un evento no deseado y la probabilidad de que ese evento ocurra en un grado que afecte negativamente a la calidad de ese producto. Algunos ejemplos de peligro y daño se enlistan a continuación:

1.PELIGRO

- Producto no estéril o impuro
- Producto con baja potencia o alta potencia
- Producto contaminado
- Producto mal etiquetado y mal cerrado
- Producto Ineficaz
- Producto rechazado
- Procesos ineficientes
- Uso inadecuado del producto
- Rendimiento pobre del proceso

2.DAÑO

- Que cause perjuicio al paciente
- Interrupción del suministro del producto

En términos generales la Gestión del riesgo es un método para:

- Identificar peligros potenciales
- Evaluar la probabilidad de ocurrencia.
- Decidir si el riesgo del proceso es aceptable
- Comunicar el riesgo
- Reducir el riesgo
- Proporcionar información necesaria para ayudar a tomar decisiones.[3]

El enfoque de la gestión del riesgo debe:

- Enfocarse en el riesgo para la seguridad del paciente.
- Dar lugar a una mejor comprensión de los procesos.
- Proveer mejora en el proceso.
- Ser planeado, lógico, documentado y evaluado.
- Evitar el uso excesivo de las “listas de control”
- Debe apoyar y ser congruente con el programa de validación

CAPITULO II

2. PRINCIPIOS DE LA GESTIÓN DEL RIESGO

Existen dos principios fundamentales en el análisis de riesgo, los cuales son:

1. La evaluación del riesgo debe basarse en el conocimiento científico
2. La formalidad y documentación de la gestión del riesgo debe ser de acuerdo al nivel de este.

2.1 RESPONSABILIDADES

El personal que realice las actividades de gestión de riesgo debe poseer conocimientos acerca de los procesos o productos que se analizan, estas actividades deben llevarse a cabo por diversas áreas incluyendo expertos de estas como calidad, desarrollo de negocios, ingeniería, asuntos regulatorios, producción, ventas y marketing, legislación, estadística y clínica, etc.

Deben existir personas responsables de tomar las decisiones y estas deben coordinar de la gestión del riesgo a través de diferentes funciones, así como asegurar que el proceso de la gestión del riesgo se defina, implemente y examine que los recursos estén disponibles.

2.2 INICIAR UN PROCESO DE GESTIÓN DE RIESGO PARA LA CALIDAD

Existen distintas maneras de abordar la gestión del riesgo, sin embargo, la ICH Q9 sugiere los siguientes pasos a considerar:

- 1) Definir el problema y/o el riesgo en cuestión, incluyendo suposiciones para identificar riesgos potenciales, es importante acotar el problema ya que con esto se logra tener un enfoque más claro de la situación a evaluar.

Por ejemplo, en la producción de un sólido oral uno de los problemas que puede presentarse es que exista contaminación microbiológica lo cual implica un daño potencial a la salud de los pacientes, buscar suposiciones significa buscar todos los factores que pueden causar este problema, como

un inadecuado control de la calidad de aire, mal manejo de materias primas, malas prácticas de fabricación, etc.

- 2) Reunir información antecedente y/o datos históricos sobre peligros potenciales, daño o impacto en la salud humana relevante para la evaluación del riesgo.

Para este punto se recomienda apoyarse de las herramientas del análisis del riesgo, así como de las herramientas básicas de calidad, estas se detallarán más adelante.

La tabla 1 muestra una lista para la identificación de peligros potenciales asociados a las materias primas.

- 3) Identificar un líder y recursos necesarios

Para ello debe existir una persona que posea la experiencia para manejar los recursos necesarios y al grupo de expertos que participen en el análisis del riesgo, así mismo este grupo deberá poseer conocimientos suficientes para analizar y proponer soluciones que ayuden a mitigar el problema/o riesgo.

- 4) Especificar una línea de tiempo, resultados y nivel apropiado en la toma de decisiones para el análisis del riesgo.

Aquí se deben establecer tiempos para la implementación de acciones que reduzcan el nivel de riesgo.

Tabla 1. Lista de peligros potenciales asociados con las materias primas en la fabricación de productos farmacéuticos. Ejemplo tomado de A. HAMID MOLLAH1 & HAROLD S. BASEMAN2 & MIKE LONG3 & ANURAG S. RATHORE. (2014). A Practical Discussion of Risk Management for Manufacturing of Pharmaceutical Products PDA J Pharm Sci and Tech, 68, 280. Elaboración propia [4]

ÁREA MAYOR	SUB-ÁREA(S)		PELIGRO POTENCIAL	DAÑO POTENCIAL
MATERIAS PRIMAS	ADMINISTRACIÓN DE MATERIALES	RECEPCIÓN DE MATERIALES	Inadecuada identificación	Uso del material incorrecto
			Empaque abierto o violado	Materiales contaminados/producto adulterado
			Materiales de empaque húmedos	Daños de humedad/ contaminación de materiales
			Empaque sucio	Contaminación de materiales
			Condiciones ambientales no controladas	Perdida de potencia de materiales y estabilidad
		DISEÑO DE ÁREAS DE RECEPCIÓN	Ingreso de elementos ambientales como lluvia, viento, animales o insectos.	Contaminación de materiales y / o infestación de áreas de almacenamiento
			Agua estancada o exceso de humedad	Potencial proliferación microbiana o contaminación de materiales
		PROCEDIMIENTOS DE MANEJO DE MATERIALES	Prácticas no diseñadas para evitar daños en los envases/contaminación	Los materiales pueden estar expuestos a condiciones ambientales y contaminación
		CONDICIONES AMBIENTALES DE ALMACENAMIENTO	Las condiciones ambientales requeridas no se mantienen. La adecuación del control de temperatura y humedad depende de la estación del año. Las condiciones ambientales requeridas no se mantienen.	Pérdida de la potencia / estabilidad del material. los lotes no cumplen con las especificaciones de calidad
		ESTATUS DEL MATERIAL	Identificación y / o separación inadecuadas de diferentes estatus de material (es decir, cuarentena, liberación, rechazo)	Uso de materiales rechazados o en cuarentena en un lote liberado

2.3 EVALUACIÓN DEL RIESGO

Entendiendo el proceso.

Como se puede apreciar en la figura 1 (Diagrama de flujo de análisis de riesgo), la evaluación del riesgo abarca 3 puntos:

- Identificación del riesgo
- Análisis del riesgo
- Evaluación del riesgo

Estas evaluaciones comienzan con la descripción del problema y una forma para evaluar el riesgo es realizarse las siguientes tres preguntas que serán muy útiles:

1. ¿Qué podría salir mal?; Aquí es preciso hacer suposiciones de eventos que podrían ocurrir o eventos indeseados que puedan afectar al proceso o calidad del producto.
2. ¿Cuál es la probabilidad de que salga mal?; Una vez identificado el evento anterior se indaga con qué frecuencia se presenta este.
3. ¿Cuáles son las consecuencias (severidad)? ¿Cuál es el impacto?

2.3.1 IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO

Identificar el proceso/ calidad, peligros y daños potenciales que podría causar.

En la identificación de los riesgos del problema definido, se puede incluir datos históricos, análisis teóricos y preocupaciones de las partes interesadas. Cabe mencionar que se requiere de expertos en la materia con conocimientos y experiencia del producto o del proceso, así como herramientas como lluvia de ideas, usos de listas de verificación, etc.

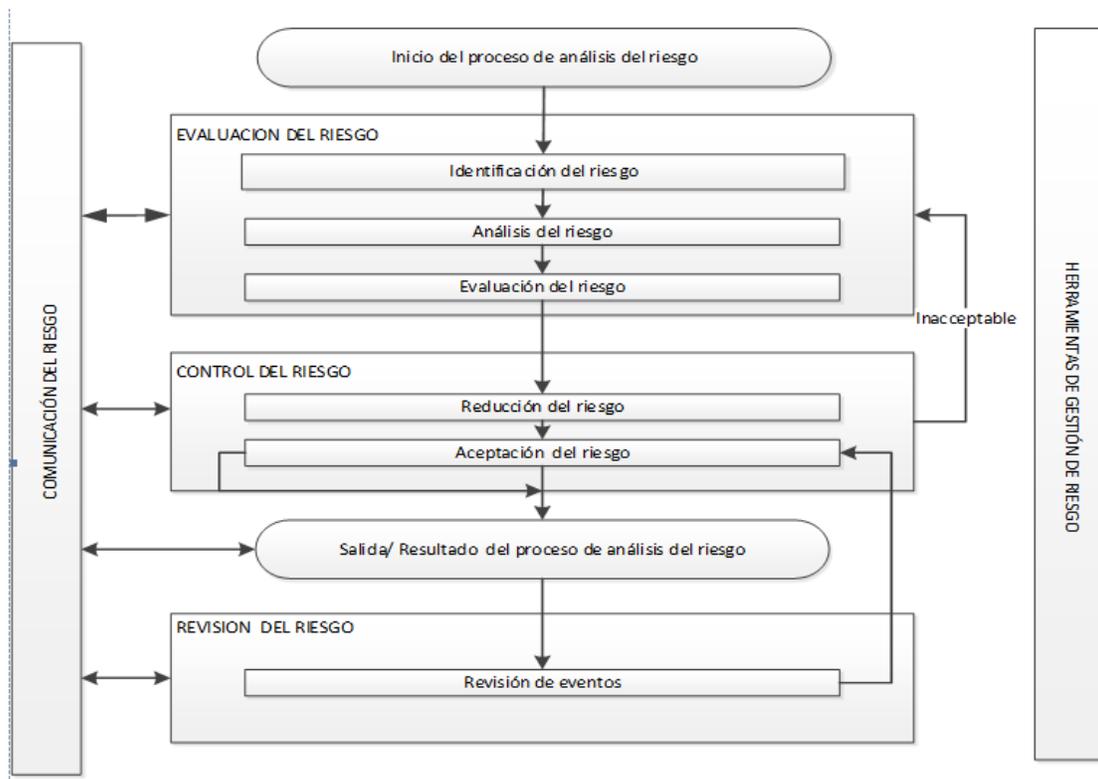


FIGURA 1. Diagrama de flujo de análisis de riesgo. Recuperado de: *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Quality Risk Management ICH Q.* Elaboración propia.

Nota: No se muestran cuadros de decisión porque las decisiones pueden presentarse en cualquier punto del proceso y pueden regresar a pasos previos. Inaceptable se refiere a la necesidad de revisar el proceso de evaluación de riesgo.

2.3.2 ANÁLISIS DEL RIESGO

Determinar qué evento o condición podría causar el peligro.

Este es el proceso cualitativo o cuantitativo de la relación entre la probabilidad de ocurrencia y severidad de daño, existen diferentes herramientas que se mencionan más adelante, sin embargo, es importante mencionar que hay algunas herramientas de la gestión del riesgo con la capacidad de detectar daño.

2.3.3 EVALUACIÓN DEL RIESGO

Evaluar el rango o puntuación del riesgo en un esfuerzo de reconocer cuando se ha producido mejora.

Se comparan los riesgos identificados y analizados contra los criterios dados, en esta se considera el resultado de las 3 preguntas anteriores y si se ha realizado una evaluación eficaz.

Una de las ventajas de evaluar el riesgo es que nos ayuda a identificar otros factores que no estaban contemplados inicialmente, esto aumenta la confianza de la producción ya que aporta más conocimiento acerca de los procesos.

La evaluación del riesgo se puede estimar de manera cuantitativa o de manera cualitativa, cuando el riesgo expresa cuantitativamente se usa probabilidad numérica, por otro lado si el riesgo se expresa mediante descriptores cualitativos como “alto”, “medio” o “bajo”, deben ser definidos con mayor detalle.

2.4 CONTROL DEL RIESGO

El control del riesgo incluye la toma de decisiones, reducir y aceptar el riesgo, el propósito es reducir el riesgo a un nivel aceptable.

El control del riesgo puede centrarse en las siguientes preguntas:

- ¿El riesgo se encuentra en un nivel aceptable?
- ¿Qué puede hacerse para reducir o eliminar el riesgo?
- ¿Cuál es el equilibrio apropiado entre beneficios, riesgos y recursos?
- ¿Se introducen nuevos riesgos?

2.4.1 REDUCCIÓN DEL RIESGO

Mejorar los procesos a través de la mitigación del riesgo.

Esta acción se enfoca en procesos de mitigación o evitación del riesgo cuando este supera un nivel aceptable. Incluyendo acciones que disminuyan la severidad y probabilidad del daño. Cuando se implementan medidas de reducción se pueden

introducir nuevos riesgos o aumentar la importancia de riesgos que ya existían. Por lo que es importante revisar la evaluación del riesgo para identificar cualquier posible cambio en el riesgo después de la implementación de un proceso de reducción.

El riesgo se puede reducir atenuando la gravedad del daño, reduciendo la probabilidad de daño o mejorando de la detectabilidad de un peligro. Cuando se aplica la reducción del riesgo, la prioridad del enfoque debe ser eliminar el peligro sin introducir nuevos peligros. [3]

2.4.2 ACEPTACIÓN DEL RIESGO

Decidir si el riesgo del proceso ha sido reducido a un nivel aceptable o si es necesario aplicar medidas de mitigación o evaluación.

La aceptación del riesgo es la decisión de aceptar el riesgo, sin embargo, en algunos casos incluso con el mejor análisis del riesgo puede no eliminar del todo el riesgo si no reducirlo a un nivel aceptable.

Reducir el riesgo a niveles a aceptables quiere decir que, aunque no desaparece el riesgo, este no tiene una repercusión crítica o mayor impacto en el proceso o producto.

Por ejemplo: En un proceso de acondicionamiento primario, existe una parte del herramental del equipo que ocasiona que se genere un defecto estético en el blíster, analizando el riesgo con las áreas involucradas, se concluye que se debe comprar un herramental nuevo para evitar este tipo de defecto, sin embargo al ser un defecto estético se considera un riesgo aceptable, ya que este no impacta en la calidad del medicamento ni en la salud del paciente.

Esta decisión de aceptar el riesgo depende de muchos parámetros, algunos de los cuales incluyen la tolerancia global del riesgo de la entidad, el propósito del producto o proyecto, la capacidad de mitigar los riesgos y la severidad del daño. [3]

2.5 COMUNICACIÓN DEL RIESGO.

Implica interactuar con las áreas relacionadas para transmitir la información del riesgo con la finalidad de poner en marcha las acciones de mitigación del riesgo.

Es importante que las áreas involucradas estén enteradas de los cambios y acciones que se deben implementar, desde la parte gerencial hasta quienes están involucrados en los procesos directamente.

2.5.1 REVISIÓN DEL RIESGO.

Dar seguimiento y evaluar periódicamente para determinar si los cambios se han implementado y si han sido efectivos.

Puntos adicionales a considerar:

Es importante mencionar que el análisis de riesgo debe ser objetivo e imparcial por lo que es esencial que las compañías tengan cuidado en lo siguiente:

Evitar decisiones preconcebidas o resultados.

1. No utilizar el análisis de riesgo para validar una posición o justificar un proceso cuestionable.
2. Uso de diversos grupos/equipos para asegurar la objetividad
 - Utilizar un facilitador experimentado si es necesario
 - Se necesita un tiempo adecuado, pero no excederse de este tiempo
3. Poner atención a los resultados
 - Proceso aséptico es un ejemplo
4. Documentar para futuras referencias
5. Plan de seguimiento a través de retroalimentación
6. Plan de comunicación

Cuando se realizan acciones de mitigación se genera un proceso de cambios en el

cual como se vio anteriormente se pueden introducir nuevos riesgo o riesgos residuales, estos son los riesgos que resultan después de la mitigación de los riesgos que fueron realizados, sin embargo, es importante identificar y tratar estos riesgos residuales sin que signifique evitar la mitigación de los cambios debido al riesgo residual.

CAPITULO III

3. HERRAMIENTAS DEL ANÁLISIS DE RIESGO

Las herramientas del análisis del riesgo se utilizan para identificar los riesgos de un proceso o producto y desarrollar estrategias para controlarlos o minimizarlos.

Existen diferentes herramientas para realizar análisis de riesgo desde los más rigurosos hasta los más simples, por lo que se debe identificar y seleccionar la herramienta más apropiada para el análisis, teniendo en cuenta que no existe un único método sino que debe ser evaluada en base a los datos presentes en el momento del proyecto.

Las herramientas de gestión de riesgos pueden organizarse en dos categorías:

1. Herramientas de análisis / evaluación de riesgos
2. Herramientas básicas de calidad

Cuando se utiliza una herramienta de análisis o evaluación de riesgos, el objetivo es identificar los peligros, analizar y evaluar el riesgo. Para determinar la herramienta apropiada de análisis o evaluación de riesgos, es necesario contar con una descripción bien definida del riesgo. [3]

Como se mencionó anteriormente para iniciar la identificación nos podemos apoyar de las siguientes preguntas: ¿Qué podría ir mal?, ¿Cuál es la probabilidad o la posibilidad de que el evento ocurra? y ¿Qué tan severas son las consecuencias del evento?

La evaluación del riesgo puede clasificarse como inductiva (viendo hacia adelante del tiempo) y deductivo (viendo hacia atrás en el tiempo), o ambos.

La evaluación del *riesgo inductivo* es prospectiva y considera las actividades planificadas. Consiste en predecir el riesgo. Algunos ejemplos de eventos en los que se utiliza evaluación del riesgo inductivo son: la transferencia del diseño a la producción, aumento en la producción, cambios de materiales o procesos, o transferencias de instalaciones o líneas de producción.

La evaluación del riesgo deductivo es identificar la causa de los problemas de calidad para reducir los riesgos asociados. Algunos ejemplos incluyen cambios repentinos en el rendimiento, evento de contaminación o requerimientos regulatorios.

Para realizar una evaluación de riesgo completa lo ideal es que se realicen ambas tanto inductiva como deductiva, es decir, ver qué salió mal (deductivo) y ver que podría salir mal (inductiva). [3]

Existen muchas herramientas que se pueden utilizar para el análisis o evaluación de riesgos. La Tabla 2 contiene las herramientas más comúnmente utilizadas de gestión de riesgos.

TABLA 2. Herramientas avanzadas de la gestión del riesgo. Recuperado de: Mark Walker & Thomas Busmann. (2013). *RISK MANAGEMENT TOOLS* (1st Ed.). *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing* (pp. 17-49). New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons. Elaboración propia [3]

Herramienta de gestión del riesgo	Descripción/Atributos	Aplicaciones Potenciales
Análisis de árbol de fallas (FTA)	<ul style="list-style-type: none"> ● Método utilizado para identificar todas las causas raíces de un supuesto fracaso o problema ● Se utiliza para evaluar los fallos de sistema o subsistema de uno en uno, pero puede combinar múltiples causas de falla identificando cadenas causales ● Depende mucho de la comprensión completa del proceso para identificar factores causales. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Investigación de quejas de producto ● Evaluación de desviaciones
Análisis de operabilidad de peligros (HAZOP)	<ul style="list-style-type: none"> ● Herramienta asume que los eventos de riesgo son causados por desviaciones del diseño y las intenciones de operación ● Utiliza una técnica sistemática para ayudar a identificar posibles desviaciones del uso normal o intenciones de diseño 	<ul style="list-style-type: none"> ● Acceso a procesos de fabricación, instalaciones y equipos ● Comúnmente utilizado para evaluar los riesgos de seguridad del proceso

TABLA 2 .Continuación. Herramientas avanzadas de la gestión del riesgo

Herramienta de gestión del riesgo	Descripción/Atributos	Aplicaciones Potenciales
<p>Análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Se utiliza para identificar e implementar controles de proceso que consistentemente y efectivamente evitan que ocurran condiciones de peligro ● Enfoque ascendente que considere cómo evitar que se produzcan peligros y / o propagación ● Enfatiza la fuerza de los controles preventivos en lugar de la capacidad de detectar ● Asume una comprensión integral del proceso y que los parámetros críticos del proceso (CPP) se han definido antes de iniciar la evaluación. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Mejor para aplicaciones preventivas ● Gran precursor o complemento a la validación de procesos ● Evaluación de la eficacia de los CPPs y la capacidad de ejecutarlos de forma consistente para cualquier proceso

TABLA 2 .Continuación. *Herramientas avanzadas de la gestión del riesgo*

Herramienta de gestión del riesgo	Descripción/Atributos	Aplicaciones Potenciales
<p>Análisis de efectos modo de fallo (FMEA) / Análisis de modos de falla, efectos y criticidad(FMECA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Evalúa los posibles modos de fallo de los procesos y el probable efecto sobre los resultados y / o el rendimiento del producto. ● Una vez que se conocen los modos de fallo, se pueden aplicar medidas de reducción del riesgo para eliminar, reducir o controlar fallas potenciales ● Muy dependiente de una fuerte comprensión del producto, proceso y / o facilidad bajo evaluación ● La salida es una "puntuación de riesgo" relativa para cada modo de fallo FMECA es una extensión de FMEA para incluir los medios de clasificación de la criticidad del modo de fallo 	<ul style="list-style-type: none"> ● Evaluar equipos e instalaciones; Analizar un proceso de fabricación para identificar pasos de alto riesgo y / o parámetros críticos

TABLA 2. Continuación. Herramientas avanzadas de la gestión del riesgo

Herramienta de gestión del riesgo	Descripción/Atributos	Aplicaciones Potenciales
Análisis preliminar de riesgos (PHA)	<ul style="list-style-type: none">● También se conoce como evaluación de riesgo de detección● Utilizado tempranamente en el ciclo de vida del producto para examinar áreas de riesgo potencial para ayudar a priorizar los recursos● Es aplicable a cualquier aplicación de evaluación de actividad, sistema o riesgo● Suele requerir un seguimiento complementario o un análisis en profundidad	<ul style="list-style-type: none">● Utilizado tempranamente en el desarrollo de un proceso, producto o diseño de la instalación● Precursor de otros análisis de riesgos más detallados● Se utiliza cuando hay poca información disponible

3.1 ANÁLISIS DE ÁRBOL DE FALLAS (FTA)

El análisis del árbol de fallas (por sus siglas en inglés FTA) es una herramienta que asume el fracaso del proceso o funcionalidad está es deductiva y busca posibles causas las cuales enlaza a un nivel deseado de detalle o sistema.

Los arboles de falla (Fault Tree Analysis) son herramientas que nos ayudan a localizar, analizar y corregir fallas, su uso es tanto como para reconocer fallas antes que ocurran como para analizar fallas que han ocurrido.

Para la construcción de estos árboles es necesario identificar la falla, esta será el evento principal que se localizara en la parte superior del árbol. Después se analiza con la pregunta ¿qué pudo causar este evento?, al contestar está podemos identificar las nuevas causas y como se relacionan con el evento ocurrido y se coloca debajo. Este proceso se repite hasta encontrar todas las causas posibles que originaron la falla principal.

La figura 2 muestra un ejemplo de un Análisis de árbol de fallas para una solución farmacéutica que presenta un problema de fuera de especificación con bajo contenido de un excipiente.

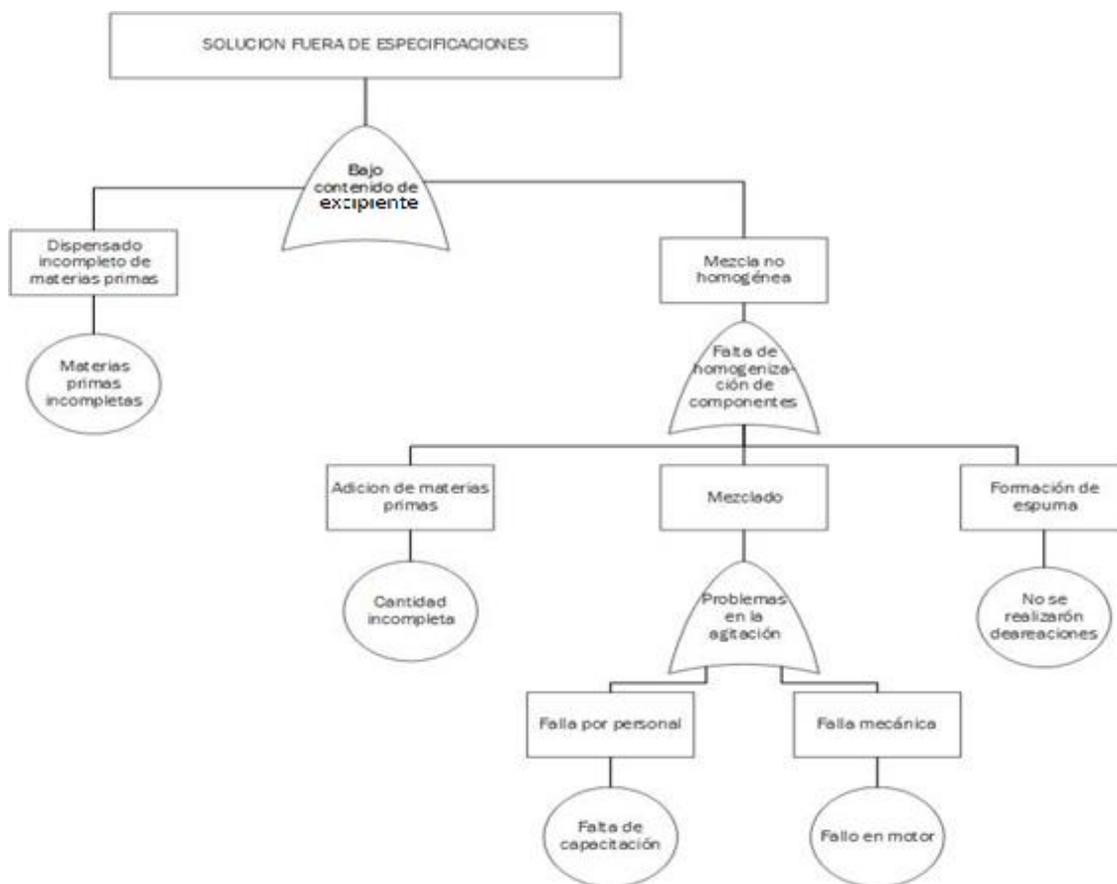


FIGURA 2. Ejemplo de un Análisis de árbol de fallas de una solución farmacéutica con bajo contenido de un excipiente. *Elaboración propia.*

3.2 ANÁLISIS DE PELIGROS Y OPERABILIDAD (HAZOP)

El análisis de la operabilidad del peligro (Por sus siglas en inglés HAZOP) asume que los eventos de riesgo son causados por desviaciones de diseño o intenciones operativas, es una técnica sistemática de intercambio de ideas para identificar las llamadas palabras guía. Se aplican palabras guía (por ejemplo, no, más, aparte de, parte de, etc.) a parámetros relevantes (por ejemplo, flujo, temperatura, presión) para ayudar a identificar desviaciones potenciales del uso normal o intenciones de diseño. Siempre utiliza un equipo de personas con experiencia en el diseño del proceso o producto y su aplicación.

Se utiliza para identificar peligros potenciales y problemas operacionales en términos de diseño de la planta y error humano. La técnica se aplica durante el diseño final del proceso y los elementos de la planta antes del comienzo de la construcción. [3]

El estudio identifica posibles desviaciones de las condiciones normales de operación que podrían conducir a situaciones peligrosas. [8]

Uno de los beneficios de esta técnica es que se pueden identificar operaciones críticas de un sistema, esto permite la oportunidad de rediseñar para eliminar el peligro, incorporar dispositivos de seguridad para reducir el daño del peligro, o incluir dispositivos de advertencia que permitan la notificación de peligros potenciales. [3]

La eficacia de un HAZOP dependerá de:

- A) La exactitud de la información (Debe estar completa y actualizada)
- B) Las habilidades y conocimientos de los miembros del equipo
- C) De la buena utilización del método sistemático como ayuda para desviaciones
- D) el gasto de recursos en la reducción de su probabilidad

Los elementos clave de un HAZOP son:

- Equipo HAZOP
- Descripción completa del proceso
- Palabras guía pertinentes
- Condiciones propicias para la lluvia de ideas
- Plan de seguimiento. [8]

Una de las limitaciones que presenta esta herramienta es la gran cantidad de información y tiempo que se requiere para implementarla. Además, que no considera interacciones entre múltiples peligros y depende de la capacidad y experiencia del líder y los miembros del equipo.

La figura 3 muestra cómo el HAZOP se integra en la gestión de riesgos de manera global.

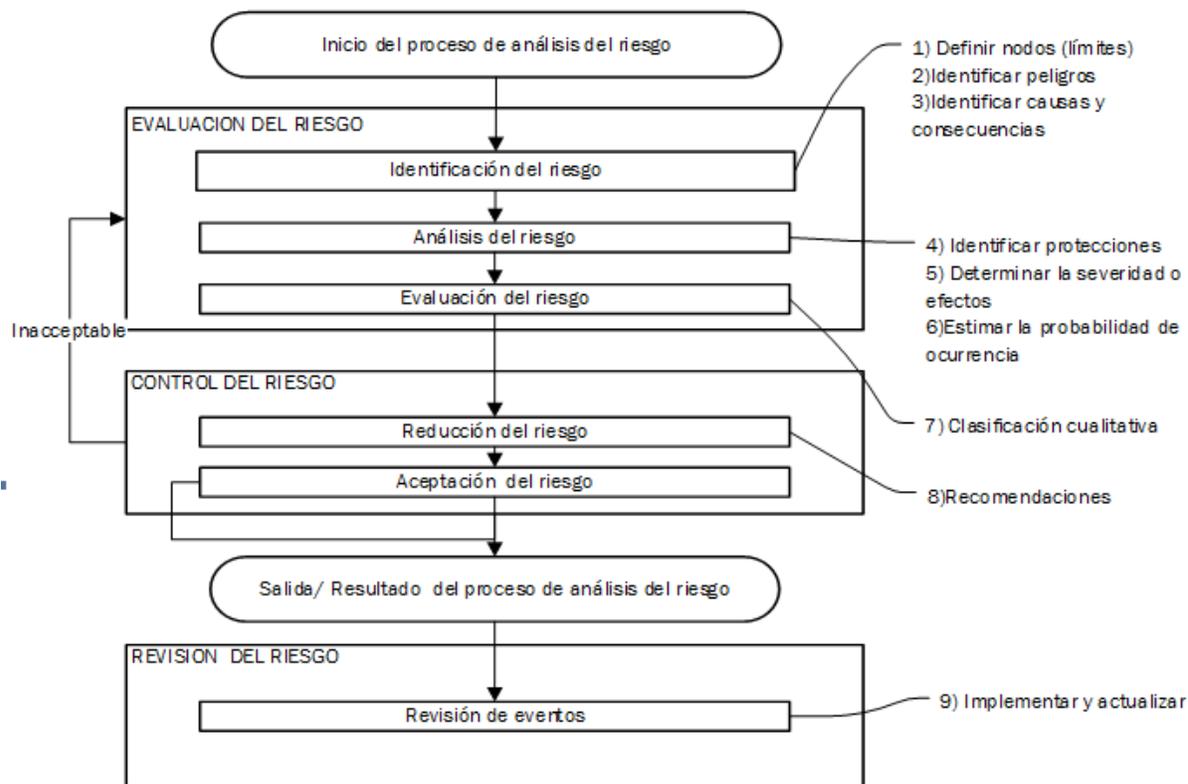


FIGURA 3. Análisis de peligros y operabilidad ajustado a la gestión de riesgo global. Recuperado de: Mark Walker & Thomas Busmann. (2013). *RISK MANAGEMENT TOOLS* (1st Ed.). *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing* (pp. 17-49). New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons. Elaboración propia [3]

3.3 ANÁLISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL (HACCP)

El análisis de riesgos y el punto de control crítico (Por sus siglas en inglés HACCP) es una herramienta sistemática y proactiva que se centra en procesos de fabricación. Se basa en la identificación de puntos críticos de control y mantiene el control operando dentro de los límites críticos para evitar que se produzcan peligros.

Consta de siete pasos:

1. Realizar el análisis de riesgos
2. Determinar puntos críticos de control
3. Establecer límites críticos de control
4. Establecer procedimientos de monitoreo y monitorear los puntos críticos de control.
5. Establecer acciones correctivas
6. Establecer procedimientos de verificación
7. Establecer procedimientos de documentación y mantener registros.

Se utiliza comúnmente para abordar riesgos químicos, físicos y biológicos específicos y cuando una prueba del producto es muy costosa o se requiere de mucho tiempo para implementarla. [3]

Ejemplo: La Figura 4 presenta cómo el HACCP se integra en la gestión del riesgo

La figura 5 muestra un ejemplo simple de toma de decisiones como realizar un análisis HACCP.

Un ejemplo más claro de esta herramienta se muestra en la tabla 3, en el que se describe el análisis de los peligros para el control microbiológico en el proceso de compresión de tabletas.

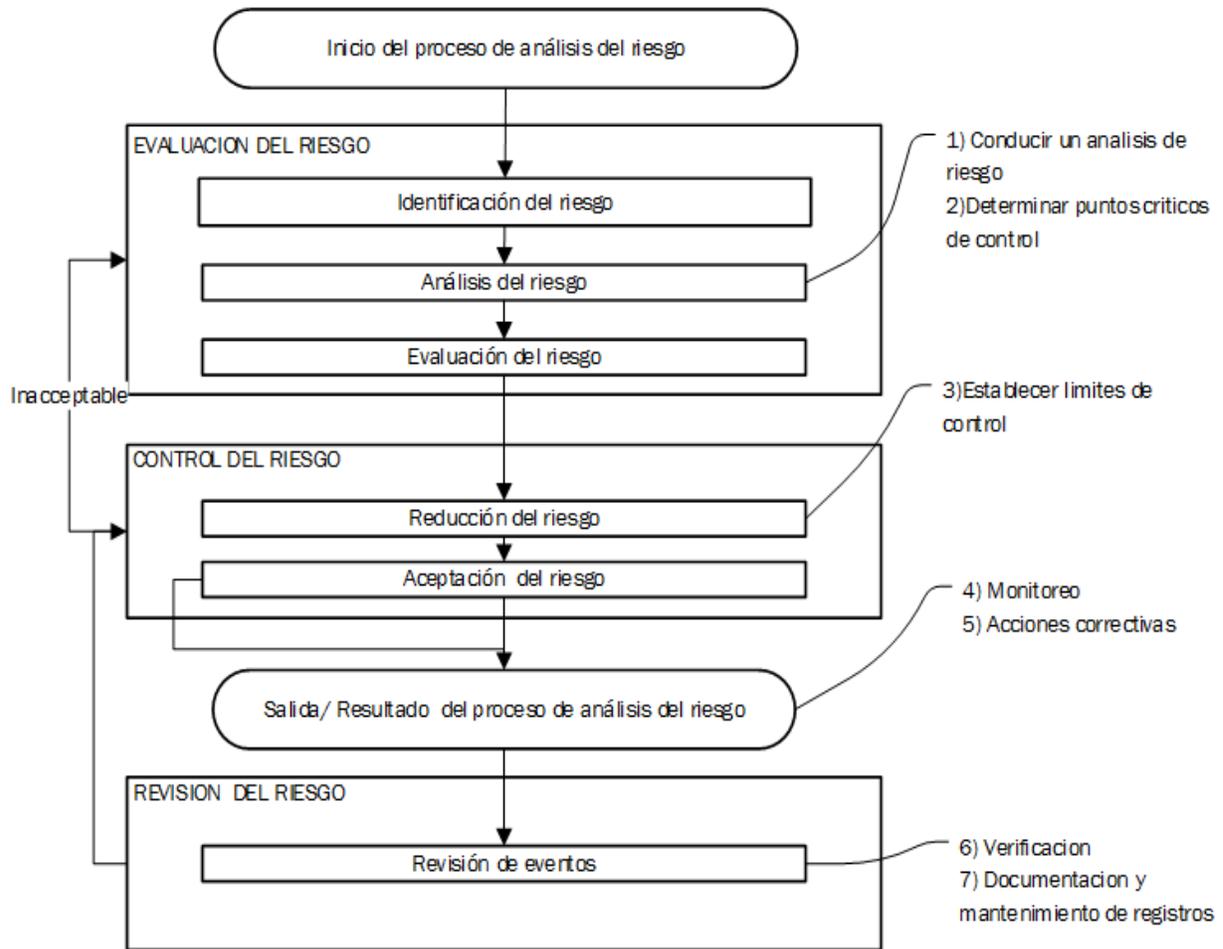


FIGURA 4. Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control ajustado a la gestión de riesgo global. Recuperado de: Mark Walker & Thomas Busmann. (2013). *RISK MANAGEMENT TOOLS* (1st Ed.). *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing* (pp. 17-49). New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons. Elaboración propia. [3]

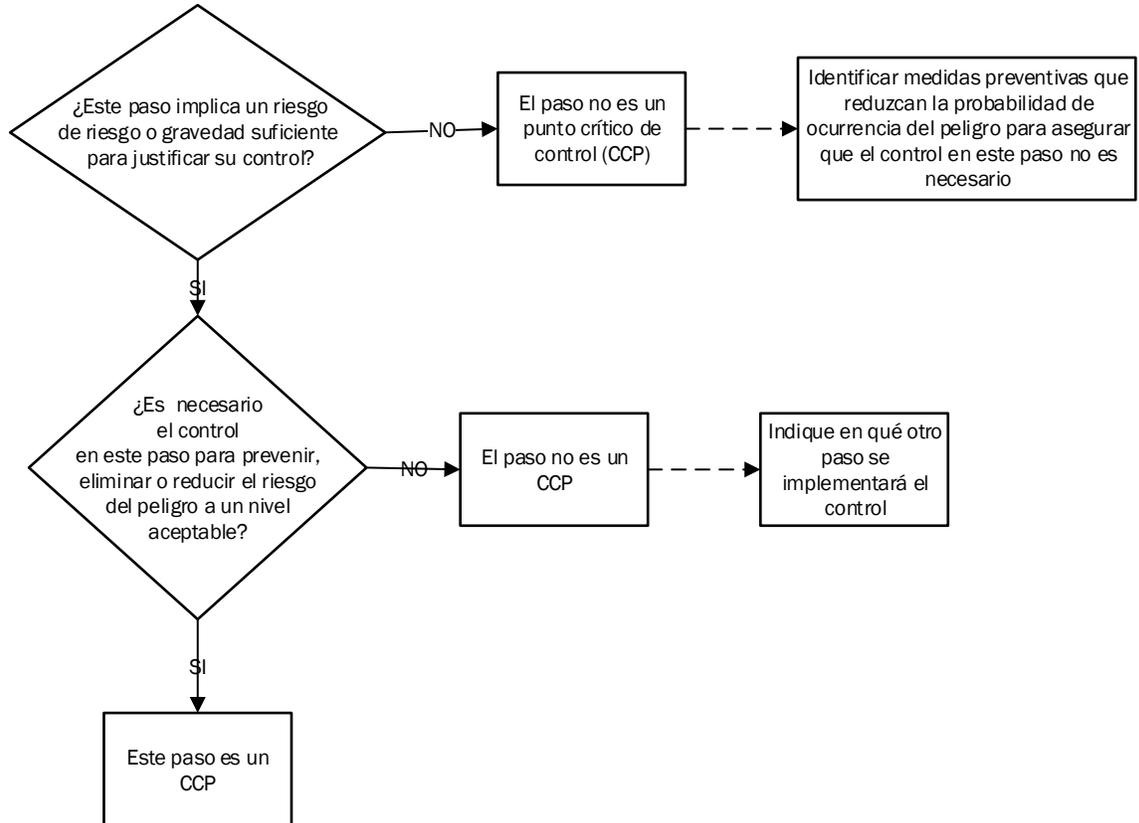


Figura 5 . Diagrama de flujo para la toma de decisiones. Recuperado de: Mark Walker & Thomas Busmann. (2013). *RISK MANAGEMENT TOOLS* (1st Ed.). *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing* (pp. 17-49). New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons. Elaboración propia. [3]

Tabla 3. Diagrama de Análisis de Peligros. Recuperado de: A. HAMID MOLLAH1 & HAROLD S. BASEMAN2 & MIKE LONG3 & ANURAG S. RATHORE. (2014). A Practical Discussion of Risk Management for Manufacturing of Pharmaceutical Products PDA J Pharm Sci and Tech, 68, 280. Elaboración propia. [14]

Diagrama de Análisis de Peligros Control microbiológico para la compresión de tabletas				
Paso del proceso	Peligro microbiológico	Justificación de la decisión	Medidas de prevención	CCP*
Inspección de área	No	El paso se produce antes de la limpieza	N/A	
Tableteadora limpia y montada adecuadamente	Si	Si la calidad microbiana del agua usada para la limpieza es pobre	Agua de grado purificado utilizada para la limpieza, probada diariamente antes del uso para cumplir con los límites microbianos	
Abrir contenedores para cargar molinos	Si	Producto expuesto al ambiente	El aire de la habitación está filtrado con HEPA. Los operadores están bien vestidos	

* CCP = Puntos críticos de control

Tabla 3. Continuación Diagrama de Análisis de Peligros.

Paso del proceso	Peligro microbiológico	Justificación de la decisión	Medidas de prevención	CCP*
Encender el equipo con aire caliente por 30 minutos y comprobar visualmente que se encuentra completamente seco	No	Si los equipos se encuentran húmedos	El equipo tiene alarmas y detecta cuando el aire alcanza 300 ° F para comenzar 30 minutos Secado. Los procedimientos están disponibles y los operadores están capacitados para verificar la sequedad	
Puesta en marcha de la tableteadora	No	El operador no tiene contacto con el producto	N/A	
Tomar muestras en la máquina utilizando guantes manos	Si	Si los guantes no están limpios, secos y la mano completamente cubierta	Los procedimientos están en su lugar, los operadores están capacitados en indumentaria y técnicas de muestreo	

3.4 ANÁLISIS DE EFECTOS MODO DE FALLO (FMEA)

Un análisis de los efectos del modo de fallo (FMEA) es un análisis de riesgo inductivo de un sistema para identificar los posibles modos de fallo de causas y efectos, permite identificar las fallas potenciales de un producto o proceso a partir de un análisis de frecuencia, formas de detección y el efecto que provocan, las fallas se clasifican de acuerdo a su gravedad.

Un FMEA requiere conocimiento de producto y proceso. Se puede aplicar a una operación de fabricación para analizar el efecto sobre el producto o proceso.

Para realizar un FMEA es importante considerar los siguientes puntos:

1. Formación del equipo y delimitación del área de aplicación
2. Identificar posibles modos de falla.
3. Identificar los efectos de falla el grado de severidad
4. Encontrar causas potenciales de falla y la frecuencia de ocurrencia
5. Identificar controles para detectar ocurrencia y estimar la posibilidad que detecten
7. Calcular el índice de prioridad y riesgo (usando un análisis de criticidad (matriz o método NPR(Numero prioritario de riesgo))).
8. Para NPR mayores, identificar acciones para reducir el efecto o la posibilidad de ocurrencia
9. Revisar resultados de acciones. [6]

Es beneficioso usar FMEA / FMECA cuando hay poca experiencia previa con modos de falla, cuando es importante identificar posibles problemas de proceso, controles de procesos o identificar prospectivamente lo que podría salir mal antes de la ampliación de un proceso.

La figura 6 muestra como el Análisis de modos y efectos de fallas se ajusta al análisis de riesgo global, en este esquema se puede observar como característica principal esta herramienta se enfoca a la identificación de modos de falla potenciales

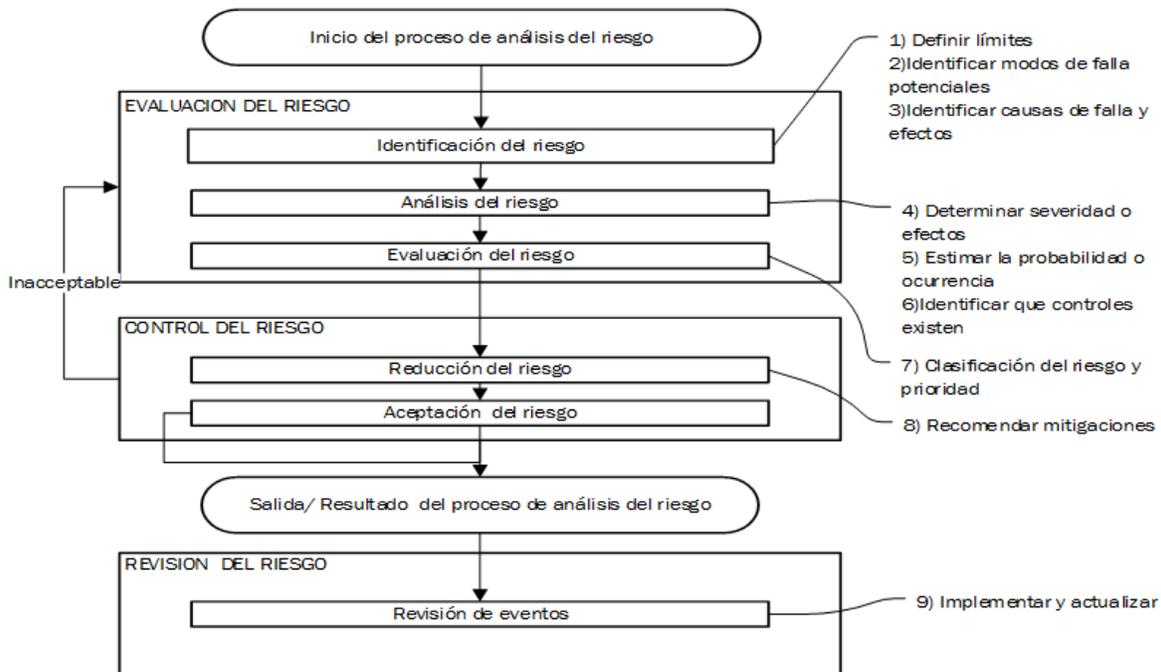


FIGURA 6. Análisis de modos y efectos de fallas ajustado a la gestión de riesgo global. Recuperado de: Mark Walker & Thomas Busmann. (2013). *RISK MANAGEMENT TOOLS* (1st Ed.). *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing* (pp. 17-49). New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons. Elaboración propia. [3]

La tabla 4 muestra un ejemplo de un FMEA para posibles fallas en el proceso de acondicionamiento de un producto farmacéutico (tabletas).

Tabla 4. Ejemplo de FMEA de posibles fallas en un proceso de acondicionamiento para blíster y estuches. *Elaboración propia.*

PROCESO/ FUNCIÓN	MODO DE FALLA POTENCIAL	EFEECTO O IMPACTO DE FALLA	SEVERIDAD	CRITICIDAD	CAUSAS/MECANIS- MO DE LA FALLA POTENCIAL	OCURRENCIA	CONTROLES ACTUALES DEL PROCESO DE DETECCIÓN	DETECTABI- LIDAD	NPR	ACCIONES RECOMENDA- DAS	RESPONSABLE/ FECHA COMPROMISO
1	Cavidades con tamaño/forma incorrecta, grietas, agujeros o defectos	Integridad de la configuración de empaque	2	2	Calidad del material de sellado PVC/PVDC/ACLAR no es adecuada	1	Materiales inspeccionados y liberados por el área de calidad	2	8	Inspección de material con certificados de análisis disponibles por el proveedor con resultados dentro de especificación.	Área relacionada
2	Impresión del blíster incorrecta/ Datos variables incorrectos	Rechazos de producto terminado por incorrecta identificación	4	5	La inspección de material pre-impreso no se realiza	2	Los materiales pre-impresos dNeben inspeccionarse por área de impresiones y registrar la actividad en cuadernos de control	1	40	Verificar que los materiales de sellado se encuentren pre-impresos antes de realizar el acondicionamiento de un lote	Área relacionada

* SEVERIDAD. Escala del 1 al 10. Donde la puntuación va del 1 al 10 siendo 1(Ninguno) y 10 (Peligroso)

*OCURRENCIA. Escala del 1 al 10. Donde la puntuación va del 1 al 10 siendo 1(Remota o falla improbable) y 10 (Muy alta)

*DETECTABILIDAD. . Escala del 1 al 10. Donde la puntuación va del 1 al 10 siendo 1(Muy detectable) y 10 (No detectable)

Tabla 4. Continuación. Ejemplo de FMEA de posibles fallas en un proceso de acondicionamiento para blíster y estuches

PROCESO/ FUNCIÓN	MODO DE FALLA POTENCIAL	EFEECTO O IMPACTO DE FALLA	SEVERIDAD	CRITICIDAD	CAUSAS/MECANISMO DE LA FALLA POTENCIAL	OCURRENCIA	CONTROLES ACTUALES DEL PROCESO DE DETECCIÓN	DETECTABILIDAD	NPR	ACCIONES RECOMENDADAS	RESPONSABLE/ FECHA COMPROMISO
3	Llenado incorrecto de las cavidades de un blíster con otro producto/mezcla de productos	Rechazos de producto terminado/ Rechazo por el área de calidad.	1	1	No se realiza la inspección del granel antes de realizar el proceso de acondicionamiento	1	Identificación de contenedores de granel, Verificación en la orden de acondicionamiento.	1	1	Verificar ordenes de acondicionamiento, establecer campañas de acondicionamiento de un solo producto para evitar mezclas	Área relacionada
4	Número de componentes por presentación incorrectos/ Falta o exceso de blíster por cajillas.	Rechazos en la línea/ Re trabajo por recuperación de producto	2	1	Balanzas verificadoras de peso no calibradas	1	Las balanzas verificadoras de peso se encuentran dentro de un programa de calibración continuo	1	2	Incluir en el programa de calibración las balanzas verificadoras de peso.	Área relacionada

* SEVERIDAD. Escala del 1 al 10. Donde la puntuación va del 1 al 10 siendo 1(Ninguno) y 10 (Peligroso)

*OCURRENCIA. Escala del 1 al 10. Donde la puntuación va del 1 al 10 siendo 1(Remota o falla improbable) y 10 (Muy alta)

*DETECTABILIDAD. . Escala del 1 al 10. Donde la puntuación va del 1 al 10 siendo 1(Muy detectable) y 10 (No detectable)

3.5 ANÁLISIS PRELIMINAR DE PELIGROS (PHA)

Descripción. El Análisis de riesgos preliminares (PHA, por sus siglas en inglés), también llamado evaluación de riesgo de detección, es una herramienta que requiere experiencia o conocimiento de un peligro para identificar peligros futuros, situaciones peligrosas y eventos que pueden causar daño.

La herramienta identifica peligros potenciales o eventos peligrosos y clasifica esos eventos, considerando la posibilidad de un peligro o un evento peligroso y su gravedad (cualitativamente) e identifica salvaguardas. Esta herramienta puede ser útil cuando hay poca información disponible o en el desarrollo temprano de un proceso, producto o diseño de la instalación. Esta herramienta suele ser un precursor de otros análisis de riesgos más detallados. Sin embargo, la PHA tiene aportaciones a todos los aspectos del proceso de gestión del riesgo de calidad, esta herramienta se puede utilizar temprano en el ciclo de vida del producto para examinar las áreas de riesgo potencial para ayudar a priorizar I en la vida de unos recursos. PHA se utiliza típicamente como una herramienta de alto nivel temprano proyecto, producto, proceso o dispositivo.

Una PHA puede ser realizada por equipos pequeños. Es aplicable a cualquier actividad, sistema o aplicación de evaluación de riesgos. Durante las primeras etapas de desarrollo del producto, una PHA es fácil de implementar, ya que permite realizar modificaciones con menos esfuerzo, reduciendo así las sorpresas y disminuyendo el desarrollo y el tiempo de diseño.

Es necesario tener la capacidad de prever peligros e identificarlos para una PHA. Sin tener el conocimiento y la experiencia de las personas involucradas en el proceso, los peligros no son fácilmente identificables. Además, es difícil identificar la interacción de peligros entre sí utilizando esta herramienta.

La calidad de los resultados de una PHA depende en gran medida del equipo y el líder. A menudo es el caso que con una PHA, Se requiere un seguimiento adicional o un análisis en profundidad.

La figura 7 muestra como el Análisis Preliminar de peligros se ajusta al análisis de riesgo global, se puede observar que la característica principal de esta herramienta es la identificación de peligros a diferencias de las otras herramientas que se detallaran más adelante.

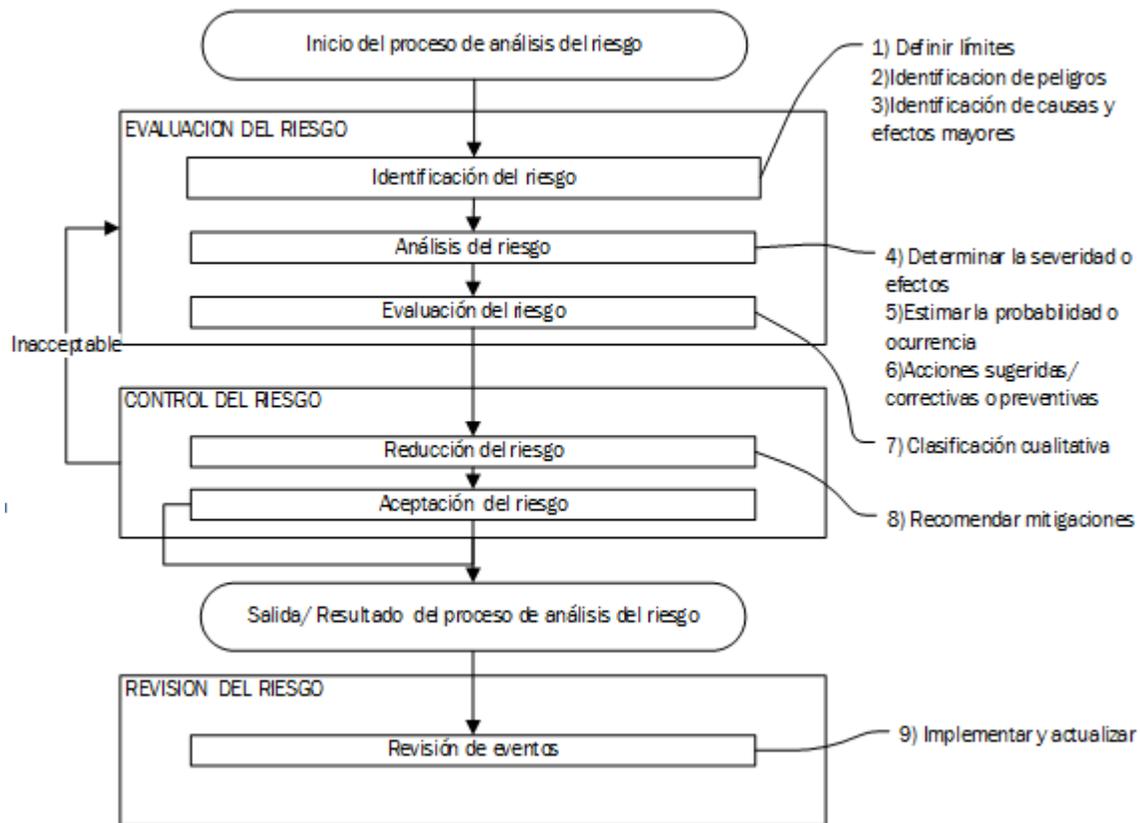


Figura 7. Análisis Preliminar de peligros ajustado a la gestión de riesgo global. Recuperado de: Mark Walker & Thomas Busmann. (2013). *RISK MANAGEMENT TOOLS* (1st Ed.). *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing* (pp. 17-49). New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons. Elaboración propia. [3]

La tabla 5 muestra un ejemplo de un Análisis Preliminar de peligro para un caso de contaminación cruzada en el proceso de compresión de un producto farmacéutico. Así mismo la tabla 6 sirve como herramienta para poder clasificar el nivel de peligro.

TABLA 5. EJEMPLO DE UN ANÁLISIS PRELIMINAR DE PELIGRO PARA UN CASO DE CONTAMINACIÓN CRUZADA EN UN PROCESO DE COMPRESIÓN DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO

PELIGRO NO.	PELIGRO	CAUSA	EFFECTOS MAYORES	SEVERIDAD DEL DAÑO/ PROBABILIDAD	CATEGORÍA DE RIESGO	MEDIDAS SUGERIDAS/ CORRECTIVAS/PREVENTIVAS
1.0	Mezcla de productos al utilizar más de un contenedor BIN	Durante el dispensado hay incorrecta identificación de contenedores BIN	Contaminación cruzada entre productos diferentes	Remota/Critica	Alta	Identificación adecuada de contenedores según procedimientos Identificación de áreas, equipos, líneas de acondicionamiento, etc.
2.0	Contaminación de productos fabricados en mismos equipos	Inadecuada limpieza de tableteadora después del proceso anterior		Remota/Critica	Alta	No utilizar un mismo equipo para diferentes productos Realizar inspección de limpieza antes de realizar cada lote

TABLA 5. Continuación. EJEMPLO DE UN ANÁLISIS PRELIMINAR DE PELIGRO PARA UN CASO DE CONTAMINACIÓN CRUZADA EN UN PROCESO DE COMPRESIÓN DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO

PELIGRO NO.	PELIGRO	CAUSA	EFFECTOS MAYORES	SEVERIDAD DEL DAÑO /PROBABILIDAD	CATEGORÍA DE RIESGO	MEDIDAS SUGERIDAS/ CORRECTIVAS/PREVENTIVAS
3.0	Contaminación a producto debido al personal	No usar vestimenta limpia/ Vestimenta contaminada con otros productos	Producto continuado	Remota/Critica	Alta	Proceso adecuado de limpieza de uniformes Capacitación al personal para uso adecuado de vestimenta
4.0	Inadecuada limpieza de áreas después de un proceso de compresión	No hay inspección de limpieza	Contaminación cruzada entre productos diferentes	Remota/Critica	Alta	Verificación de limpieza de área Seguir los procedimientos normalizados de operación

TABLA 6. EJEMPLO DE UNA MATRIZ DE RIESGO. Recuperado de: Mark Walker & Thomas Busmann. (2013). *RISK MANAGEMENT TOOLS* (1st Ed.). *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing* (pp. 17-49). New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons. Elaboración propia. [3]

PROBABILIDAD DE OCURRENCIA	SEVERIDAD DEL DAÑO			
		Despreciable	Moderado	Grave
Probable	Bajo	Medio	Alto	Alto
Ocasional	Bajo	Medio	Medio	Alto
Remoto	Bajo	Bajo	Medio	Alto

CAPITULO IV

4 HERRAMIENTAS BÁSICAS DE CALIDAD

Las herramientas básicas de calidad ayudan al equipo a identificar los peligros y sus causas y a tener una comprensión más clara del proceso o producto que se analiza. La Tabla 7 contiene algunas herramientas que pueden ser muy útiles, existen muchas herramientas de calidad sin embargo a continuación se mencionaran las más comunes.

Tabla 7. Herramientas básicas del análisis del riesgo Recuperado de: Mark Walker & Thomas Busmann. (2013). *RISK MANAGEMENT TOOLS* (1st Ed.). *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing* (pp. 17-49). New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons. . Elaboración propia. [3]

Herramienta de gestión del riesgo	Descripción/Atributos	Aplicaciones Potenciales
<ul style="list-style-type: none"> • Diagramas de análisis • Diagramas de Flujo • Hojas de Verificación • Mapeo de procesos • Diagramas causa/efecto 	<p>Técnicas simples que son comúnmente utilizadas para reunir y organizar los datos, estructurar la gestión de riesgos, Procesar y facilitar la toma de decisiones.</p>	<p>Recopilación de observaciones, tendencias u otra información empírica para apoyar una variedad de desviaciones menos complejas, quejas, incumplimiento u otras circunstancias.</p>
<p>Clasificación y filtrado de riesgos</p>	<p>Método para comparar y clasificar el riesgo.</p> <p>Normalmente implica la evaluación de múltiples factores cuantitativos y cualitativos diversos para cada riesgo, y factores de ponderación y puntajes de riesgo.</p>	<p>Priorizar áreas operativas o sitios para auditoría / evaluación</p> <p>Útil para situaciones en las que el riesgo y las consecuencias subyacentes son diversos y difíciles de comparar utilizando una sola herramienta</p>

Tabla 7.Continuación. Herramientas básicas del análisis del riesgo

Herramienta de gestión del riesgo	Descripción/Atributos	Aplicaciones Potenciales
Análisis de los 5 ¿Por qué?	La técnica de pedir repetidamente "por qué" algo ocurrió	Facilita la identificación de las causas profundas subyacentes de los problemas y fracasos.
Histogramas	Resume la distribución de frecuencia del conjunto de datos, se utiliza en datos cuantitativos continuos.	Se utiliza en la toma de decisiones identificando datos de una evaluación de riesgos
Análisis de Pareto	Técnica de priorización de la información bajo el principio de que el 80% de los problemas se producen en un 20% de las causas, se utiliza para datos cuantitativos discretos.	Útil para identificar los peligros que tienen más impacto en la reducción del riesgo

4.1 DIAGRAMAS DE FLUJO

Los diagramas de flujo o diagramas de bloques son representaciones gráficas de un proceso o secuencia de actividades que facilitan identificación de peligros ya que estos son divididos en pasos individuales que pueden ser analizados y pueden servir para visualizar como se relacionan las actividades entre sí. [2]

4.2 MAPEO DE PROCESOS

El mapeo de procesos proporciona una representación visual clara y simple de un proceso, a diferencia de un diagrama de flujo este proporciona información más detallada del proceso con esta herramienta se pueden identificar actividades principales, inspecciones, esperas, transportes, reprocesos, esta representación visual facilita un entendimiento común para explicar y analizar el proceso y sus peligros.

4.3 HOJAS DE VERIFICACIÓN (OBTENCIÓN DE DATOS)

Las hojas de verificación en la evaluación del riesgo ayudan al equipo a pensar en los peligros.

Una hoja de control puede ser estandarizada para ciertas situaciones donde las aplicaciones son similares o repetitivas. Por ejemplo, al investigar un proceso fuera de control, tener una lista de eventos basados en un conocimiento histórico de escenarios, procesos o productos similares puede ayudar con el análisis del proceso. Los puntos a considerar en una hoja de verificación son generalmente de naturaleza cualitativa.

Es un formato sistemático diseñado para recaudar datos. Esta hoja debe reunir las características que permitan de manera sencilla hacer un primer análisis de las principales características de la información buscada.

A continuación se enlistan algunos eventos en los que es de utilidad obtener datos a través de las hojas de verificación:

-
- Describir el desempeño o los resultados de un proceso.
 - Clasificar las falla, quejas o defectos detectados, con el propósito de identificar sus magnitudes, razones, áreas de donde proceden, etc.
 - Confirmar posibles causas de problemas de calidad.
 - Analizar o verificar operaciones y evaluar el efecto de los planes de mejora.

Esta es una herramienta para mejorar el análisis y la medición del desempeño en los diversos procesos de una empresa y tiene como objetivo contar con la información necesaria que permita actuar y decidir objetivamente ya que en ocasiones algunas áreas o empresas pueden no contar con la información necesaria o tienen datos pero los tienen archivados donde no tienen uso o los datos es tan mal recolectados y en cualquiera de estos casos estos datos no brindan información de forma objetiva y adecuada.

Algunas recomendaciones para el uso de una hoja de verificación son las siguientes:

1. Definir en cuales casos es necesario evaluar los objetivos y propósitos, con estos en mente se tienen que decidir los tipos de datos o información requerida.
2. Determinar el tiempo que se requiere para recabar los datos.
3. Se debe de diseñar un formato adecuado de tal forma que cada hoja de verificación debe llevar la información completa de la procedencia de los datos como: fecha, turno, maquina, proceso, nombre de quien recolecto los datos. Una vez hecho lo anterior se realiza un análisis e investigación de comportamiento de las causas esto se debe hacer con la ayuda de gráficas.

La figura 8 muestra un ejemplo de una hoja de verificación.

HOJA DE VERIFICACIÓN		
Producto: _____		Fecha: _____
		Inspector: _____
DEFECTUOSA POR	FRECUENCIA	SUBTOTAL
Movida	//// // // // // // // //	24
Mordida	//// /	6
Ángulo	//// // // // // // //	17
Otros	////	4
	Total	51

Figura 8. Ejemplo de hoja de Verificación. Recuperado de: Humberto Gutiérrez Pulido & Román de la Vera Salazar (2009). Control estadístico de calidad y seis sigma. México: (Segunda edición) McGraw Hill 2009. [6]

4.4 DIAGRAMAS DE CAUSA Y EFECTO (DIAGRAMA DE ESPINA DE PESCADO O ISHIKAWA)

Un ejemplo de un diagrama causa efecto se muestra en la figura 9.

En este ejemplo se puede observar que la parte superior de la espina contiene las diferentes etapas principales del proceso de fabricación, desde la recepción de materias primas, etapas de formulación, operaciones unitarias y almacenamiento del producto, la parte inferior contiene componentes que apoyan el proceso de fabricación como instalaciones, equipos y personal.

Por otro lado, se observan espinas secundarias que forman parte de un análisis más detallado de los factores que afectan el problema.

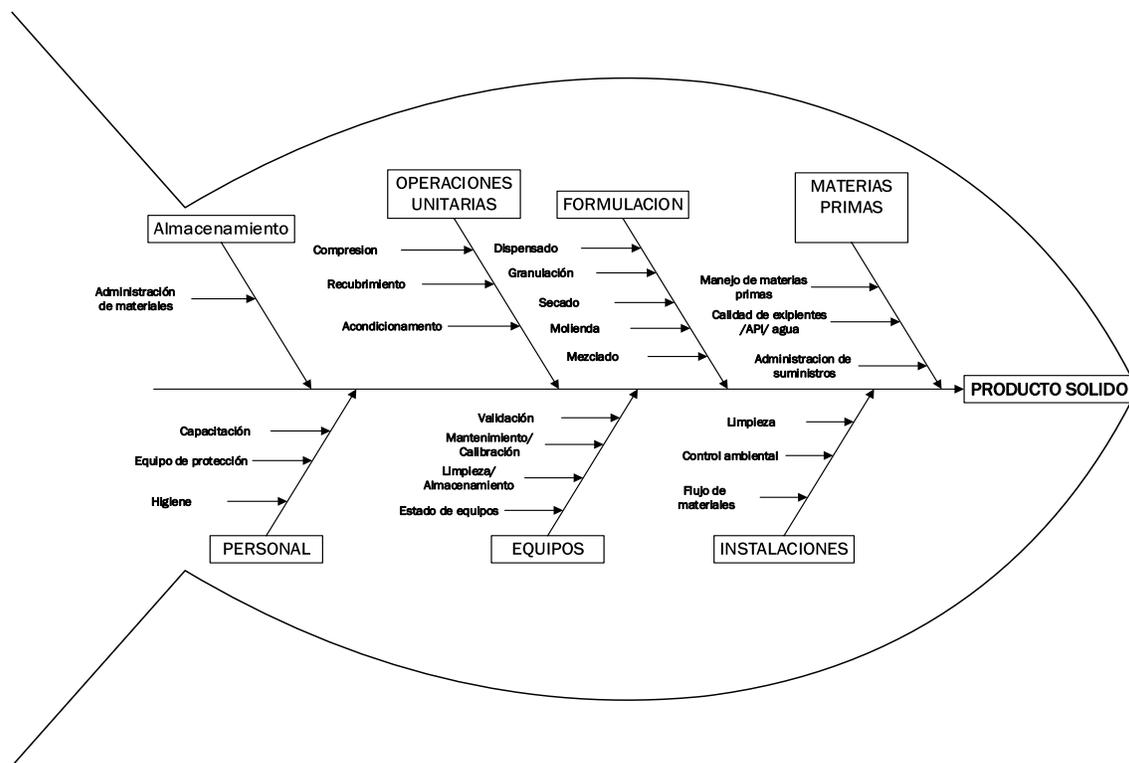


FIGURA 9. Ejemplo de Diagrama de casusa efecto. . Ejemplo tomado de: A. HAMID MOLLAH1 & HAROLD S. BASEMAN2 & MIKE LONG3 & ANURAG S. RATHORE. (2014). A Practical Discussion of Risk Management for Manufacturing of Pharmaceutical Products PDA J Pharm Sci and Tech, 68, 280. Elaboración propia [4]

4.5 ANÁLISIS DE LOS 5 ¿POR QUÉ?

El análisis de los 5 ¿Por qué? es el proceso de preguntarse repetidamente "por qué" algo ocurrió. La regla de oro es preguntar "por qué" cinco veces. Pero podría ser más o menos que cinco veces. El proceso es seguir preguntando "por qué" hasta que el resultado sea inalterable o está fuera de control. El beneficio del análisis de los 5 "por qué" es que facilita la identificación de causas subyacentes profundas de problemas y fracasos. [2]

4.6 HISTOGRAMAS

Los histogramas o gráficos de barras resumen gráficamente la distribución de conjunto de datos, donde son clasificados por magnitud en cierto número de

grupos o clases.

Los histogramas se pueden utilizar en la toma de decisiones mediante la identificación de valores atípicos de datos de una evaluación de riesgos en los que se asignan números de prioridad de riesgo.

4.7 ANÁLISIS DE PARETO

Es un gráfico de barras que ayuda a reconocer e identificar los problemas vitales así como sus causas principales ya que se ordenan por orden de importancia, este grafico está respaldado por el principio de Pareto que es conocido como “Ley 80-20”, este hace referencia a que pocos elementos (el 20%) generar la mayor parte del efecto (80%) y el resto participan muy poco en el efecto total.

4.8 LLUVIA DE IDEAS

Es una forma de pensamiento creativo donde todos los miembros del grupo pueden participar libremente aportando ideas sobre un tema determinado o problema. Esta permite recapacitar y dialogar en equipo respecto a un problema. Para que las sesiones sean un proceso disciplinado se recomienda:

1. Definir el tema o problema con claridad en el que se aportaran ideas, con el fin de que la sesión solo se enfoque a este punto.
2. Se debe nombrar a un moderador de la sesión el cual coordinará la participación de los demás.
3. Cada participante realizará una lista de ideas sobre el tema y esta debe estar por escrito.
4. Los participantes se colocan de preferencia en forma circular y se turnan para que cada uno de ellos pueda leer una idea de su lista por vez. Estas se deben presentar visualmente ante todos con la finalidad de que todos puedan verla, el proceso se repite hasta que todos hayan leído su lista completamente.

-
5. Por turnos el moderador debe preguntar a cada persona si tienes comentarios adicionales, el proceso continúa hasta que no se tengan más comentarios, con esto se debe tener una lista básica de ideas.
 6. Se agrupan las ideas (causas) por categorías y se puede apoyar con un Ishikawa.
 7. Se analiza si hace falta alguna otra idea (causa), para tal fin se analiza si hace falta alguna causa en cada rama principal de ser así se debe agregar.
 8. Se realiza una discusión abierta con el objetivo de resaltar las causas principales, estas se pueden señalar en el diagrama resaltándolas de alguna manera.
 9. Se elige la idea (causa) más importante de las seleccionadas anteriormente
 10. Si la sesión requiere resolver un problema, las siguientes sesiones deben estar encaminadas a realizar acciones concretas, para lo cual se puede realizar nuevamente lluvia de ideas y diagramas de Ishikawa.

CAPITULO V

5 TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA

5.1 GENERALIDADES

Existen diversas razones por las cuales se realizan transferencias de tecnología, algunos ejemplos pueden ser por la necesidad de ampliación en la capacidad de producción, lanzamientos, estrategias del negocio por ventajas económicas en diferentes regiones del mundo, maquilas, reubicación de operaciones o consolidaciones y fusiones. Estas transferencias ocurren en algún punto del ciclo de vida del producto.

La norma oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 de Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, define a la transferencia de tecnología como un proceso sistemático que es seguido para pasar el conocimiento y la experiencia durante el desarrollo y/o comercialización a otra unidad responsable y autorizada. Este proceso incluye la transferencia de documentación y la capacidad demostrada de la unidad receptora del desempeño efectivo de los elementos críticos de la tecnología transferida hasta la satisfacción de todas las partes y cumplimiento de la normativa vigente. [18].

Debe existir un plan maestro de transferencia el cual considere responsables tanto de la unidad emisora como de la unidad receptora, estos deben tener bien claro el alcance de la transferencia, los roles bien definidos de cada unidad y deben de estar capacitados para las actividades a realizar. Un plan maestro de transferencia debe ser proporcional al nivel de complejidad de la transferencia y debe incluir los siguientes elementos: objetivo, alcance, responsabilidades de transferencia, entregables y fechas objetivo.

Para que una transferencia de tecnología se efectiva o exitosa deben cumplirse los siguientes requisitos:

- La unidad receptora y la unidad emisora deben ser equivalentes en cuanto a instalaciones, equipos y capacidades.

-
- Debe existir una evaluación de las deficiencias y riesgo de la unidad receptora como de la unidad emisora así una evaluación sobre la normatividad aplicable.
 - El personal de la unidad receptora debe estar capacitado.
 - Es esencial que la documentación también sea trasferida de la unidad emisora a la unidad receptora, tales documentos deben contener especificaciones, parámetros críticos del proceso, informes, protocolos e información de soporte.
 - Los procedimientos normalizados de operación deben ser compartidos desde la unidad emisora y la unidad receptora deberá verificar que estos documentos son adecuados para la implementación de la transferencia.

Deben de existir tiempos definidos para el proyecto de transferencia y si existe algún cambio en los tiempos estos deben ser documentados, para considerar que la transferencia es exitosa debe existir evidencia documental de que la unidad receptora puede realizar de manera consistente y rutinaria el producto, proceso o método de acuerdo a las especificaciones que se establecen al inicio con la unidad emisora, así mismo se debe documentar los problemas surgidos durante el proceso de transferencia.

No existe una guía general de cómo realizar una transferencia de tecnología ya que cada proyecto y alcances son diferentes, tampoco existen formatos establecidos para la documentación generada sin embargo existen guías que pueden ser muy útiles como por ejemplo la GUÍA ISPE TECHNOLOGY TRANSFER proporciona algunos ejemplos.

5.1.1 TRANSFERENCIA DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO A LA FABRICACIÓN

Se debe hacer una revisión exhaustiva del historial de desarrollo del proceso así como revisar la manera en la que se establecieron los parámetros de proceso ya que estos servirán de base para proponer el funcionamiento de los métodos de fabricación que incluyen el tamaño del lote y el equipo recomendado para los lotes de ampliación inicial.

En la producción de los lotes iniciales de ampliación, todos los parámetros del proceso así como las especificaciones del producto terminado deben ser desafiados. Una vez que se ha establecido un proceso final de fabricación, los datos clave del proceso y las especificaciones del producto deben ser tomados en cuenta para establecer la variabilidad normal del proceso.

Un proceso robusto es aquel que es rutinariamente capaz de cumplir con los criterios del producto terminado y que permanece 'en control' (es decir, con variaciones del proceso debido a variaciones normales sin variación de causas especiales). Si el proceso no es robusto o capaz (es decir, "fuera de control") las herramientas de CEPA (Control estadístico de procesos) proporcionan una valiosa manera de estudiar y mejorar el proceso. Estos datos son también muy valiosos cuando se transfiere la tecnología de un sitio de fabricación a otro

Antes de que un producto comercial actualmente aprobado sea transferido de un sitio de fabricación a otro se debe reunir la documentación, las pruebas e información sobre el proceso, esto debe ser evaluado y transferido.

Los procedimientos aprobados de fabricación, envasado, limpieza, prueba y almacenamiento deberían estar en vigor en la unidad receptora.

Debería realizarse una revisión de los informes de validación de procesos existentes y revisiones anuales de los productos antes de comenzar cualquier

esfuerzo de validación. Se debe confirmar una justificación para todo el rango de proceso y todas las especificaciones en proceso.

Los departamentos de operaciones y calidad de las unidades remitente y receptora tienen la responsabilidad de transferir la fabricación, envasado, almacenamiento y prueba de los productos de un sitio a otro y asegurar que el producto producido en el nuevo sitio sea de calidad comparable al producido en el sitio anterior. Una responsabilidad adicional es asegurar que se cumplan todos los requerimientos de presentación y reglamentación.

A continuación, se identifican los aspectos generales clave de una transferencia de tecnología/proceso que deben ser considerados independientemente de la forma farmacéutica:

- La instalación e idoneidad del equipo en consideración de productos tales como penicilinas, cefalosporinas, compuestos citotóxicos, hormonas / esteroides, compuestos de alta potencia, etc.
- Selección de equipos / materiales
- Estado del equipo (calificación de instalación y calificación de operación)
- Controles en el proceso
- Identificación de puntos de control de procesos
- Identificación de atributos de calidad del producto
- Calificación de parámetros críticos de procesamiento
- Calificación de tiempos/condiciones de espera en el proceso (entre dos

etapas de fabricación)

- Orden de materia prima / método de adición
- Transferencias de granel (entre etapas de proceso)
- Calificación de las sub-etapas debido al tamaño del equipo y las aplicaciones del sitio, tales como múltiples lotes de granulación que se combinan en una mezcla o volumen de preparación de la solución
- Requisitos especiales de registro/regulación

5.2 TRANSFERENCIA DE PROCESOS, EMPAQUE Y LIMPIEZA

5.2.1 TRANSFERENCIA DE PROCESOS DE MANUFACTURA

Para la transferencia de procesos de fabricación se debe establecer la estrategia de la cantidad de lotes a fabricar, tamaños, si serán realizadas en campañas y verificar que se cuenta con la capacidad de equipos y personal entre otras.

Las dos unidades deben elaborar un protocolo de transferencia que contará con la información necesaria para realizar la evaluación.

- **Materias primas utilizadas:** Las materias primas como excipientes y principios activos de la unidad emisora y receptora debe ser los mismos y se debe identificar cualquier propiedad que pueda influenciar en el proceso, producto o método.
- **Principios Activos:** La unidad emisora debe proveer a la unidad receptora toda la información referente al/los principios activos como:
 - **Archivos maestros DMF** (Drug Master File por sus siglas en inglés), fabricante, diagrama de flujo de síntesis, controles de procesos, productos intermedios de síntesis, uso de solventes en la síntesis, polimorfismo, perfiles de solubilidad, tamaño y distribución de partículas, propiedades físicas y químicas del

activo, condiciones de manejo, hojas de seguridad, consideraciones microbiológicas, etc.

- **Excipientes:** Se debe proporcionar la información concerniente a todos los excipientes como fabricantes, especificaciones, descripción y funcionalidad, consideraciones especiales, propiedades físicas y químicas, perfiles de solubilidad, tamaño y distribución de partículas, propiedades de compactación, densidad, consideraciones microbiológicas, etc.
- **Información de producto terminado:** Se deben detallar las características del producto final, composición cualitativa y cuantitativa, descripción y método de fabricación, controles en procesos, métodos de fabricación, configuraciones de empaque primario y secundario, condiciones de seguridad y manejo.

Para cualquier transferencia de tecnología es de suma importancia conocer las características acerca del producto o proceso que se transfiere, así como la composición cualitativa y cuantitativa, la descripción física, el método de fabricación, los controles y especificaciones en proceso, los componentes y configuraciones de envasado, esto constituye una base útil para la información del proceso.

La unidad emisora deberá proporcionar información sobre el historial del proceso que permita a la unidad receptora realizar mejoras en el proceso después de la transferencia.

Así mismo deberá proporcionar información acerca de seguridad que involucre un problema a la salud, al ambiente debido a la fabricación de los procesos, métodos o productos que serán transferidos, deberá proporcionar:

- Requisitos de instalación y equipos
- Información de materias primas, hojas de seguridad, diagramas de flujo.
- Descripción de métodos analíticos
- Controles en proceso
- Información de validación de procesos, equipos, limpieza
- Protocolos e instrucciones de trabajo para fabricación

-
- Información de estabilidades

La unidad receptora deberá evaluar la capacidad para poder producir y acondicionar el producto de acuerdo a las normas requeridas y deberá implementar la documentación pertinente antes de la transferencia de tecnología.

5.2.2 TRANSFERENCIA DE PROCESOS DE ACONDICIONAMIENTO

La unidad emisora deberá transferir las especificaciones de los sistemas contenedor-cierre así como cualquier información referente a los requisitos de diseño como materiales, etiquetado, artes o dibujos de materiales de estuches, impresiones, empaques primarios y secundarios, clichés o cauchos donde se imprimen los datos variables.

Deberá proporcionar detalladamente el proceso de acondicionamiento, parámetros críticos, controles en proceso y con esta información la unidad receptora deberá evaluar la capacidad y equipos e instalaciones para realizar la transferencia.

5.2.2.1 Especificaciones del componente de embalaje

Idoneidad

Idoneidad se refiere a las pruebas y a los estudios utilizados y aceptados para la calificación inicial de un componente o de un sistema de contenedor-cierre para el uso previsto. La idoneidad también incluye componentes asociados, tales como goteros y componentes secundarios que proporcionan propiedades protectoras.

La idoneidad se desglosa en los cuatro subgrupos

1) Protección: Se refiere a las propiedades del sistema contenedor-cierre que protege al producto de los factores ambientales que pueden conducir a la degradación de este, por ejemplo: luz, agua, transmisión de vapor, temperatura, etc.

2) Seguridad: Los materiales del empaque primario no debe interaccionar con en el producto al que un paciente será expuesto.

Consideraciones operacionales de embalaje

Las consideraciones ambientales en los requisitos de la instalación también deben considerarse en el empaque (Humedad, temperatura, seguridad controlada del fármaco), este también debe evaluarse frente a sensibilidades conocidas del producto tales como calor, potencial para materiales de empaque para absorber el producto, etc. Además, algunas características de embalaje pueden incorporarse en el expediente.

Controles en el proceso

Existen controles en proceso para el acondicionamiento, los que tienen que ver con el equipo como temperaturas de termoformado, termosellado y los que tienen que ver con las propiedades del empaque tales como pruebas de hermeticidad. Las pruebas de acondicionamiento típicas según ISPE [15] incluyen lo siguiente:

- Integridad del sello para viales o blíster
- Prueba de peel
- Partículas (estériles, oftálmicas)
- Espesor de la pared blíster

5.2.3 TRANSFERENCIA DEL PROCESO DE LIMPIEZA

Los procedimientos de limpieza deben ser adecuados ya que se debe asegurar que las materias primas no se contaminen con otros productos o exista contaminación cruzada, exposiciones del operador y efectos ambientales. Por lo que la unidad emisora deberá proporcionar toda la información de los procedimientos de limpieza para evitar contaminación, así como agentes de limpieza y reportes de validación.

5.2.4 TRANSFERENCIA DE MÉTODO ANALÍTICO

Debe indicar las pruebas analíticas que garanticen y aseguren el análisis de los productos a transferir según las especificaciones, se debe contar con un protocolo de transferencia donde se defina la estrategia de transferencia, esta debe contener los objetivos, el alcance, las responsabilidades, material, métodos, diseño experimental, criterios de aceptación, desviaciones, detalles de muestras de referencia, etc.

Responsabilidades de la unidad emisora:

- Proporcionar capacitación específica para los analistas y el personal de calidad
- Apoyar en el análisis de los resultados
- Definir el diseño experimental, métodos de muestreo y criterios de aceptación
- Proporcionar información sobre validación de métodos y demostrar la robustez.
- Proporcionar información de los equipos utilizados.

Las responsabilidades de la unidad receptora son:

- Revisar los métodos analíticos proporcionados por la entidad emisora.
- Asegurarse que el equipo necesario para el control de calidad este calificado, además de que el personal esté capacitado y tenga experiencia en pruebas analíticas.

-
- Proporcionar un sistema de documentación capaz de registrar la recepción de muestras y la ejecución de las pruebas, usando métodos de pruebas aprobados.
 - Ejecutar el protocolo de transferencia
 - Realizar la validación de los métodos para la implementación de estos.

5.3 CONSIDERACIONES ESPECIALES DEPENDIENDO DE LA FORMA FARMACÉUTICA

Para la transferencia de las diversas formas farmacéuticas se deben considerar varias acciones, como la transferencia de métodos analíticos validados, la formulación o el diseño del producto así como especificaciones del principio activo, excipientes y materias primas.

Para el proceso de ampliación es decir para que se desarrolle a gran escala se requiere la transferencia desde el área de investigación y desarrollo a la planta de fabricación, mientras que para las formas farmacéuticas comerciales existentes se puede requerir la transferencia a otras instalaciones para satisfacer necesidades comerciales o técnicas.

Para las transferencias anteriores se requieren los siguientes puntos:

5.3.1 DATOS DE ESTABILIDAD

Se deben incluir los datos sobre las estabilidades de la forma farmacéutica y del API, es decir cuáles son sus condiciones ambientales apropiadas así como las del envasado, almacenamiento y transporte.

Para ello se deben registrar los datos de las características físicas, químicas y microbiologías, para estas últimas se debe proporcionar detalles de los conservadores, límites microbiológicos y datos específicos del sitio.

Los lotes de estabilidad para las formas farmacéuticas deben realizarse en el sitio a donde se transferirá, aunque se pueden realizar en algún otro sitio como un tercero.

La forma farmacéutica es determinante para sus pruebas de estabilidad. La FDA define que las “formas farmacéuticas complejas” son las que la calidad o estabilidad se ven afectadas por la transferencia, esto ya sea por el proceso de fabricación u otras variables y estas pueden ser más complicadas en la transferencia. Para estas se recomienda tres meses de estabilidad de tres lotes productivos fabricados en el lugar a transferir. Por ejemplo se consideran formas farmacéuticas complejas los inyectables ya que requieren condiciones especiales para la fabricación y acondicionamiento.

5.3.2 APIs, EXCIPIENTES Y MATERIAS PRIMAS

Para las formas farmacéuticas, los datos de los ingredientes activos (API) y todos los excipientes deben ser equivalentes con los lotes de referencia (es decir, lotes de desarrollo o lotes fabricados en el sitio de transferencia).

Para los APIs se deben identificar y caracterizar las propiedades fisicoquímicas además se debe presentar la información los siguientes atributos [15]:

- A) Fabricantes
- B) Diagrama de flujo de síntesis
- C) Forma/Morfología: Si existen polimorfismos y cualquier información adicional
- D) Solubilidad
- E) Coeficiente de partición
- F) Disolución intrínseca
- G) Tamaño y distribución de las partículas
- H) Propiedades físicas del granel
- I) Contenido de agua / higroscopicidad
- J) Consideraciones microbiológicas
- K) Especificaciones

L) Estabilidad

M) Impurezas sintéticas

N) Degradantes

O) Factor de potencia

P) Consideraciones especiales

Los excipientes deben ser identificados por su función y por sus propiedades físico-químicas e incluirse su justificación.

Para cada uno de estos se debe detallar el nombre y dirección de los sitios de manufactura, especificaciones (si es un excipiente farmacopeico, no farmacopeico, o nuevo), si tienen consideraciones especiales (tales como la sensibilidad a la luz, la humedad y las consideraciones de seguridad y medioambientales), también las recomendaciones y justificación de las precauciones especiales de manipulación (condiciones especiales de almacenamiento, de refrigeración, baja humedad) así como las consideraciones regulatorias.

Para las consideraciones regulatorias se debe detallar:

- Estado en la farmacopea / grado
- Estado de validación del proveedor
- Calificaciones/Auditorías de proveedores
- Solventes residuales / impurezas orgánicas volátiles

Para cada forma farmacéutica se deben evaluar cada excipiente como se indica continuación:

Formas farmacéuticas sólidas:

- Forma y morfología
- Partículas y distribución

-
- Propiedades físicas del granel
 - Propiedades de compactación
 - Solubilidad
 - Contenido de agua/higroscopicidad

Formas farmacéuticas parenterales:

- pH/fuerza iónica
- Gravedad específica/densidad
- Viscosidad
- Humedad
- Características osmóticas
- Consideraciones microbiológicas

Formas farmacéuticas semisólida/tópicas:

- pH
- Gravedad específica / densidad
- Viscosidad
- Humedad
- Consideraciones microbiológicas
- Intervalo de fusión

Formas farmacéuticas líquidas:

- pH
- Gravedad específica / densidad
- Viscosidad
- Humedad
- Consideraciones microbiológicas

Formas farmacéuticas transdérmicas:

- pH

-
- Gravedad específica / densidad
 - Viscosidad
 - Solubilidad
 - Coeficiente de partición
 - Disolución intrínseca
 - Tamaño y distribución de las partículas
 - Humedad
 - Consideraciones microbiológicas
 - Adhesivos

Formas farmacéuticas por inhalación:

- Forma y morfología
- Partículas y distribución
- Propiedades físicas a granel
- Contenido de agua / higroscopicidad
- Consideraciones microbiológicas

5.4 ORGANIZACIÓN Y GESTIÓN

Para asegurar que la transferencia se ha logrado exitosamente se debe asegurar que se hayan ejecutado los siguientes puntos:

1. Que se hayan establecido procedimientos y protocolos para la transferencia
2. Que se hayan establecido especificaciones y criterios de aceptación del producto/proceso o método.
3. Que se hayan establecido equipos, instalaciones, sistemas y personal capacitado
4. Datos que respalden la reproducción exitosa del producto, método o proceso.

Dentro de las responsabilidades de ambas unidades emisora y receptora deben seguir los protocolos de transferencia asegurándose que las actividades se ejecuten y documenten, en este protocolo se debe considerar el objetivo, alcance,

responsabilidades del personal, comparaciones entre materiales, métodos y equipos, diseño de experimentos, criterios de aceptación de métodos analíticos, información de lotes de evaluación, validación y lotes de calificación, controles de cambio si existen desviaciones encontradas, conclusiones.

5.5 PERSONAL

El equipo de transferencia de Tecnología deberá estar compuesto por miembros de ambos sitios con responsabilidades claramente definidas, deberá contar con miembros de disciplinas relevantes como ingeniería, mantenimiento, validación, fabricación, control de calidad, etc., debe existir un líder del proyecto que será responsable de guiar el proyecto durante la transferencia.

5.6 INSTALACIONES

La unidad emisora deberá proporcionar la información pertinente sobre instalaciones, sistemas HVAC calefacción, ventilación y aire acondicionado, temperatura humedad relativa, agua, aire etc., que puedan impactar al producto, proceso o método transferidos.

Cuando se transfieren productos que tienen un impacto en la salud como: la existencia de riesgos inherentes al proceso de fabricación, peligros químicos reactivos, límites de exposición, riesgos de incendio y explosión, requisitos de salud y seguridad para minimizar la exposición del operador, consideraciones de planificación de emergencia (por ejemplo, en caso de liberación de gases o polvo, derrames, incendios, identificación de las corrientes de desechos y disposiciones para su reutilización, reciclado y / o eliminación.

5.7 EQUIPOS DE PRODUCCIÓN

La unidad emisora deberá proporcionar una lista de equipos, marcas y modelos de equipos de fabricación, llenado, acondicionado y /o control del producto, proceso o método a ser transferidos, junto con la documentación de calificación y validación existente. Puede incluir: planos mecánicos, manuales, registros de mantenimiento, registros de calibración, procedimientos (por ejemplo, respecto a

la instalación, funcionamiento, limpieza, mantenimiento, calibración, almacenaje).

La unidad receptora debe revisar la información proporcionada con su lista de inventarios incluyendo el estado de calificación (Calificación de instalación, calificación de operación y calificación de proceso) de todos los equipos y sistemas y realizar una comparación de los equipos en los dos sitios en términos de su funcionalidad, marcas, modelos, debe realizar un análisis comparativo o Gap análisis para identificar los requisitos de equipos existentes o la adquisición de nuevos equipos, a fin de que se pueda realizar el proceso de transferencia. Los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura y la producción prevista

5.8 DOCUMENTACIÓN

Antes de que se pueda proceder a la transferencia de tecnología, la unidad emisora debe reunir y evaluar la documentación e información sobre el proceso y enviarla a la unidad receptora. La documentación requerida incluye:

- Procedimientos de lotes de fabricación
- Documentación de lotes auxiliares
- Requisitos de almacenamiento para las materias primas y el producto terminado
- Informes de validación de procesos
- Documentos CMC (normativos)
- Metodología analítica
- Información de estabilidad
- Hojas de datos de seguridad de materiales aplicables
- Procedimientos de limpieza

La unidad receptora evalúa la información proporcionada y prepara los mismos documentos aplicables a su instalación. Se debe prestar atención a los tipos de equipos utilizados en el proceso de la unidad emisora. La unidad receptora también debe tener en cuenta todos los requisitos para los cambios realizados en

documento aprobados como dosier u otros expedientes regulatorios si es que se realizan cambios en el equipo o en el tamaño del lote cuando se planifiquen las actividades de validación de la transferencia.

Los procedimientos de fabricación, embalaje, limpieza, análisis y almacenamiento deben ser escritos y aprobados en la unidad receptora antes del inicio de las actividades de transferencia.

La documentación que servirá de evidencia para que una transferencia de tecnología se considere exitosa se resume en la tabla 8.

- Reporte de transferencia: El cual deberá estar aprobado por la unidad emisora y la unidad receptora, este reporte deberá tener un resumen del alcance y las conclusiones.

Tabla 8. Documentación recomendada en una transferencia de tecnología. Recuperado de: ISPE GOOD PRACTICE GUIDE. Technology transfer. The Society for Life Science Professionals. Elaboración propia. [15]

Tarea clave	Documentación proporcionada por la unidad emisora	Documentación de transferencia
Definición de proyecto	NA	*Plan de implementación de proyecto
Evaluación de instalaciones	Planos de instalaciones, estado de calificación (Diseño, instalación y operación)	Comparación de instalaciones. *Análisis Gap *Protocolo e informe de calificación
Seguridad e Higiene Ambiental	Planes de gestión de residuos ambientales	NA
Conjunto de habilidades, entrenamiento	Procedimientos normalizados de operación, registros de capacitación (operaciones específicas de productos, análisis, o pruebas.	Protocolos de capacitación, Evaluación de resultados
Transferencia de métodos analíticos	Especificaciones de métodos analíticos y de validación incluyendo controles de calidad en proceso	Protocolo de transferencia de métodos analíticos Reporte de transferencia de métodos analíticos

Tabla 8. Continuación. Documentación recomendada en una transferencia de tecnología.

Tarea clave	Documentación proporcionada por la unidad emisora	Documentación de transferencia
Evaluación de materias primas	Especificaciones e información adicional sobre excipientes y principios activos.	NA
Selección de equipos	Inventario de equipos y sistemas incluyendo marcas, modelos, estados de calificación, planos, manuales, registros, procedimientos de operación, limpieza, mantenimiento, calibración, almacenamiento.	Gap análisis con la comparación de equipos entre ambos sitios. Protocolo y Reporte de calificación y validación.
Transferencia de procesos de manufactura y procesos de acondicionamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Lotes de referencia • Informe de desarrollo • Historial de datos analíticos • Justificación de especificaciones • Controles de cambio • Parámetros críticos del proceso • Informes de validación 	Debe registrarse la experiencia de la unidad receptora como futuras referencias. Documentos de lotes de evaluación de manufactura y acondicionamiento.

Tabla 8. Continuación. Documentación recomendada en una transferencia de tecnología.

Tarea clave	Documentación proporcionada por la unidad emisora	Documentación de transferencia
Transferencia de procesos de manufactura y procesos de acondicionamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Documento maestro (DMF) • Reportes de validación • Procedimientos de acondicionamiento • Lista de lotes fabricados o acondicionados • Informes de desviaciones • Investigaciones, quejas y retiros • Revisión anual de productos 	<p>Descripción de los procesos, diagramas de flujo, mapeo de procesos y documentación relacionada.</p> <p>Protocolos y reportes de validación de procesos.</p>
Limpieza	Validación de limpieza incluyendo: Reportes, agentes de limpieza.	<p>Procedimientos normalizados de operación para limpieza</p> <p>Protocolo y reporte de validación de limpieza.</p>

* NA = No aplica

5.8.1 EVALUACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN Y PREPARACIÓN DE LA UNIDAD RECEPTORA

Para la transferencia de un producto es importante la elaboración de un registro maestro de los lotes de fabricación con sus respectivos procedimientos así como los de acondicionamiento, esta tarea la debe realizar la unidad receptora. Para el proceso de validación estos documentos son fundamentales porque definen el proceso que se está validando y después de la evaluación esto debe documentarse.

Con base en el proceso descrito anteriormente se debe realizar un protocolo de validación del proceso, este también se debe basar en la identificación de parámetros críticos del proceso así como en los atributos críticos de calidad, esta última información es extraída de los documentos enviados a la unidad receptora (por ejemplo, el informe de desarrollo).

La unidad receptora debe implementar una metodología analítica ya sean métodos de prueba, procedimientos, planes de muestro o especificación, esto con el propósito de incluir requisitos de prueba en el protocolo de validación. Se debe identificar cualquier requisito nuevo o de especializado de muestreo/monitoreo que se le haya agregado a este protocolo con el fin de actualizar los procedimientos de capacitación para el personal de validación. Esta unidad debe incorporar cualquier proceso nuevo de fabricación, empaque y prueba en el programa de capacitación para asegurar que los operadores y analistas sean entrenados antes de realizar los estudios de validación del proceso. Todo lo anterior debería asegurar que el proceso de fabricación (y las pruebas asociadas) se ejecuten correctamente.

Una vez que se haya realizado la aprobación de todos los documentos de lote aplicables, procedimientos normalizados de operación, métodos de prueba,

protocolos de validación y que se haya concretado una capacitación exitosa, la unidad receptora debe realizar la validación del proceso. Esta validación debe ser realizada por dicha unidad aunque es de gran utilidad que la unidad emisora este presente, sin embargo no es necesario, de esta forma la validación es representativa y el proceso puede ser reproducible.

Cuando sean realizadas estas pruebas la unidad receptora debe preparar un informe de validación que resume los resultados del proceso y proporcione una conclusión con respecto al estado de la validación. Esta unidad también debe evaluar los requisitos regulatorios para la comercialización del producto transferido y validado.

5.9 INFORMACIÓN SOBRE SALUD, SEGURIDAD Y MEDIO AMBIENTE

5.9.1 RIESGO DE PROCESO Y CONTROLES

Es esencial que para los procesos de fabricación se proporcione la información del riesgo de seguridad (tales como riesgos químicos reactivos, límites de exposición, riesgo de incendio y explosivos). Para estos se pueden utilizar las técnicas del análisis de riesgo PHA (Análisis de Peligros de Proceso), como HAZOP (Análisis de Peligros y Operabilidad), esto con el fin de evaluar y eliminar o mitigar estos hasta donde sea posible, esto debe realizarse antes de que se inicie la transferencia. Los datos obtenidos por las PHA así como datos físicos y químicos generados por la unidad emisora deben ser proporcionadas a la unidad de receptora.

Las normas locales y las regulaciones se deben aplicar para las evaluaciones de la salud y de la seguridad, se deben proporcionar las recomendaciones para el equipo apropiado de protección personal y los requisitos de la indumentaria.

Además se debe desarrollar un plan adecuado para la respuesta a varios escenarios tales como el desprendimiento de gases o polvo, las salpicaduras y

fuego.

5.10 PLAN DE VALIDACIÓN

La unidad receptora debe realizar un protocolo o plan, la unidad emisora posiblemente ayude a realizar esta y puede estar involucrada en acordar o aprobar el plan, así mismo se deben hacer acuerdos acerca de las etapas del proceso que deben ser validadas y establecer los criterios que demostraran la equivalencia con los materiales.

5.10.1 VALIDACIÓN DEL PROCESO

Para la validación la unidad emisora debe de proveer a la unidad receptora lo siguiente:

- Informe de desarrollo que incluya formula cualitativa y cuantitativa
- Documentación de control de cambios
- Procedimientos actuales de fabricación y acondicionamiento
- Revisión de DMF
- Revisión del estado/informes de la validación del API
- Información sobre MSDS (Material Safety Data Sheet) Hoja de Datos de Seguridad de Materiales.
- Informes de validación de procesos existentes
- Procedimientos de control de calidad, métodos de prueba analíticas y especificaciones
- Informes de estabilidad del producto
- Revisiones anuales del producto

La unidad receptora debe documentar y preparar/realizar:

- Evaluar / validar métodos analíticos
- desarrollar o aceptar métodos transferidos
- Nuevo PNO de limpieza
- basado en PNO transferido si es posible

-
- Específico del sitio
 - permite los requisitos (si los hay)
 - Equipo específico
 - parte a proceso a transferir si el equipo y los agentes de limpieza son iguales
 - Desarrollar PNO que cumple con los requisitos del sitio de fabricación para:
 - Formato de documentos
 - Requisitos de formación de los empleados
 - requisitos ambientales
 - Configuración del equipo
 - Confirmación por lotes
 - Evalúe la efectividad del agente de limpieza, si es necesario
 - Protocolo de validación de limpieza
 - Realizar un estudio de validación de limpieza
 - Actualizar los procedimientos si es necesario basar en el estudio de validación
 - Revisar el material de frotamiento utilizado en la unidad emisora y actualizar el material estándar de la unidad receptora (si es posible)

CAPITULO VI

6. ESTUDIO DE CASO

Se analiza la factibilidad de realizar una transferencia de tecnología de un proceso de fabricación de una forma farmacéutica sólida que presentó problemas de variación de peso en la etapa de recubrimiento, se realizó la evaluación de 3 lotes y se analizó el riesgo que conlleva aceptar este proceso con los problemas antes mencionados con ayuda de la herramienta de análisis de riesgo FMEA (Análisis de Modo de Falla y Efecto) y se plantearon las acciones de control de mitigación de riesgo.

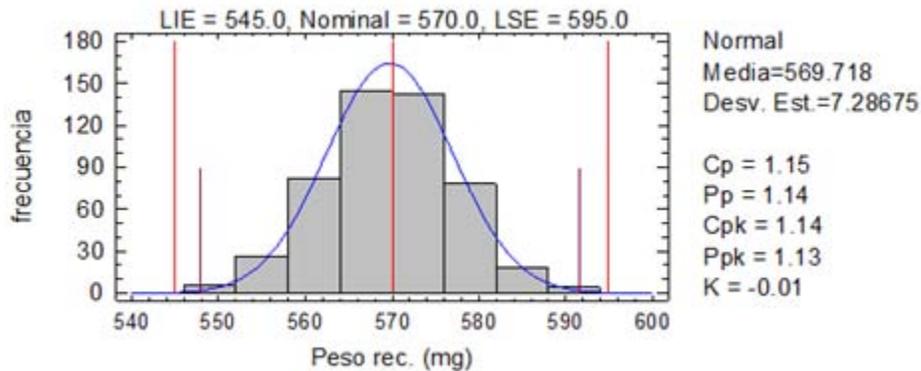
Como resumen el proceso de fabricación consta de cuatro operaciones unitarias: mezclado, tamizado, compresión y recubrimiento, las tres primeras operaciones unitarias cumplieron con las especificaciones fijadas por la unidad emisora. Cabe mencionar que la única etapa que presento problemas fue la de recubrimiento, en la variación de peso, es importante mencionar que el recubrimiento utilizado es un recubrimiento estético cuya única función tiene mejorar la apariencia física de las tabletas. Para más detalle sobre el proceso de fabricación consultar el anexo 3 *PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA*.

En el anexo 2 se muestran los datos obtenidos de ganancia de peso, los cuales corresponden a los tres lotes de evaluación, se tomaron 500 datos representativos de un lote de 50 000 unidades.

Las figuras 10, 11 y 12 muestran las gráficas de capacidad de proceso de cada lote. Para determinar cuáles fueron las posibles causas que pudieron impactar en la variación de peso, se muestra una herramienta de identificación de riesgo en la figura 13 (Diagrama de Ishikawa).

A continuación se presentan las gráficas de Capacidad de proceso de la etapa de recubrimiento para cada uno de los lotes.

Figura 10. Capacidad de proceso del proceso de recubrimiento para el lote LT001.



Nota: Especificaciones: LSE (Límite superior) = 595.0, Nominal = 570.0, LIE (Límite inferior) = 545.0

En la figura 10 correspondiente al primer lote (LT001), se puede observar la capacidad a corto plazo $C_p=1.15$, como este valor es menor a 1.33 se dice que es adecuado y el porcentaje de unidades fuera de las dos especificaciones es 0.007 %, lo que equivale a 6.802 ppm (partes por millón). *Gutiérrez Pulido [6]*.

En cuanto a la capacidad a largo plazo $P_p=1.14$ indican que el proceso tiene una capacidad adecuada de cumplir con las especificaciones dadas y el $C_pK= 1.13$ indica que la distribución se encuentra desplazada a la izquierda sin embargo se encuentra dentro de especificaciones, mientras que la $K= -0.011$ confirma el desplazamiento de la media del valor nominal (1.128 % desde el centro hacia el límite inferior).

A continuación se muestra los cálculos empleados para los índices de capacidad de proceso:

Índice de capacidad potencial de proceso (C_p):

$$C_p = \frac{ES - EL}{6\sigma}$$

Donde, ES y EL son las especificaciones superior e inferior para la característica

de calidad y σ representa la desviación estándar del proceso:

$$Cp = \frac{595 - 545}{6(7.27)}$$

$$Cp = 1.15$$

Índice de capacidad real del proceso (Cpk):

$$Cpk = \text{Mínimo} \frac{\mu - EI}{3\sigma}, \frac{ES - \mu}{3\sigma}$$

$$Cpk = \text{Mínimo} \frac{569.72 - 545}{3(7.27)}, \frac{595 - 569.72}{3(7.27)}$$

$$Cpk \text{ M\u00ednimo} = 1.13$$

Índice de centrado de proceso (K):

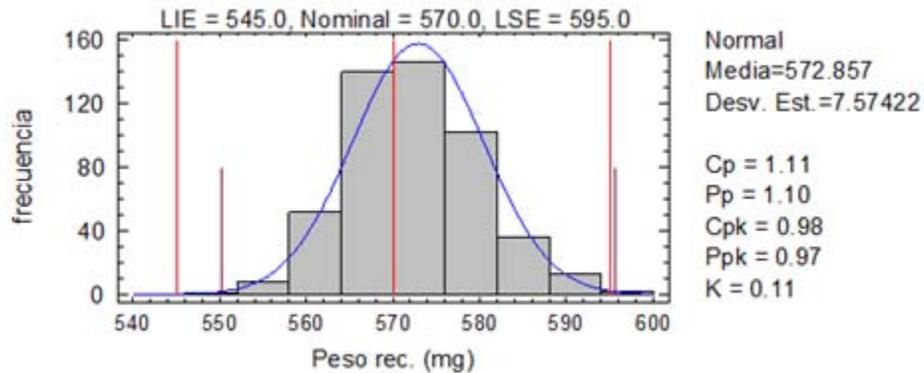
$$k = \frac{\mu - N}{\frac{1}{2}(ES - EI)}$$

Donde N = Valor objetivo nominal (target)

$$k = \frac{569.72 - 570}{\frac{1}{2}(595 - 545)}$$

$$k = -0.11$$

Figura 11. Capacidad de proceso del proceso de recubrimiento para el lote LT002.

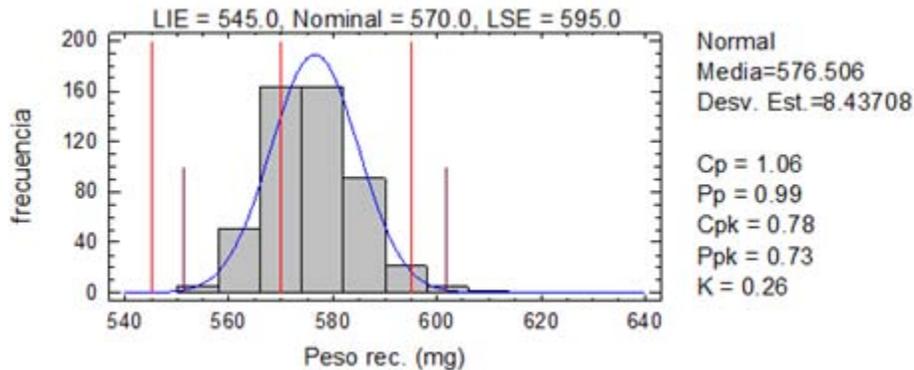


Nota: Especificaciones: LSE (Límite superior) = 595.0, Nominal = 570.0, LIE (Límite inferior) = 545.0

Al analizar el segundo lote se puede observar en la gráfica que la distribución del lote LT002 se encuentra desplazada hacia la derecha ya que el valor de K es mayor a cero ($K=0.11$), además se encuentran datos por encima del límite superior por lo que existen valores fuera de especificaciones, confirmando lo anterior el Cpk también indica que hay valores fuera de especificación ya que este valor es menor a 1 ($Cpk= 0.98$).

Por otro lado ya que el valor de Cp se encuentra entre 1 y 1.33 por lo que se dice que es parcialmente adecuado, sin embargo requiere de un control estricto ya que el porcentaje que se encuentra fuera de especificaciones es de 0.0967% que equivale a 966.965 ppm. *Gutiérrez Pulido [6]*.

Figura 12. Capacidad de proceso del proceso de recubrimiento para el lote LT003.

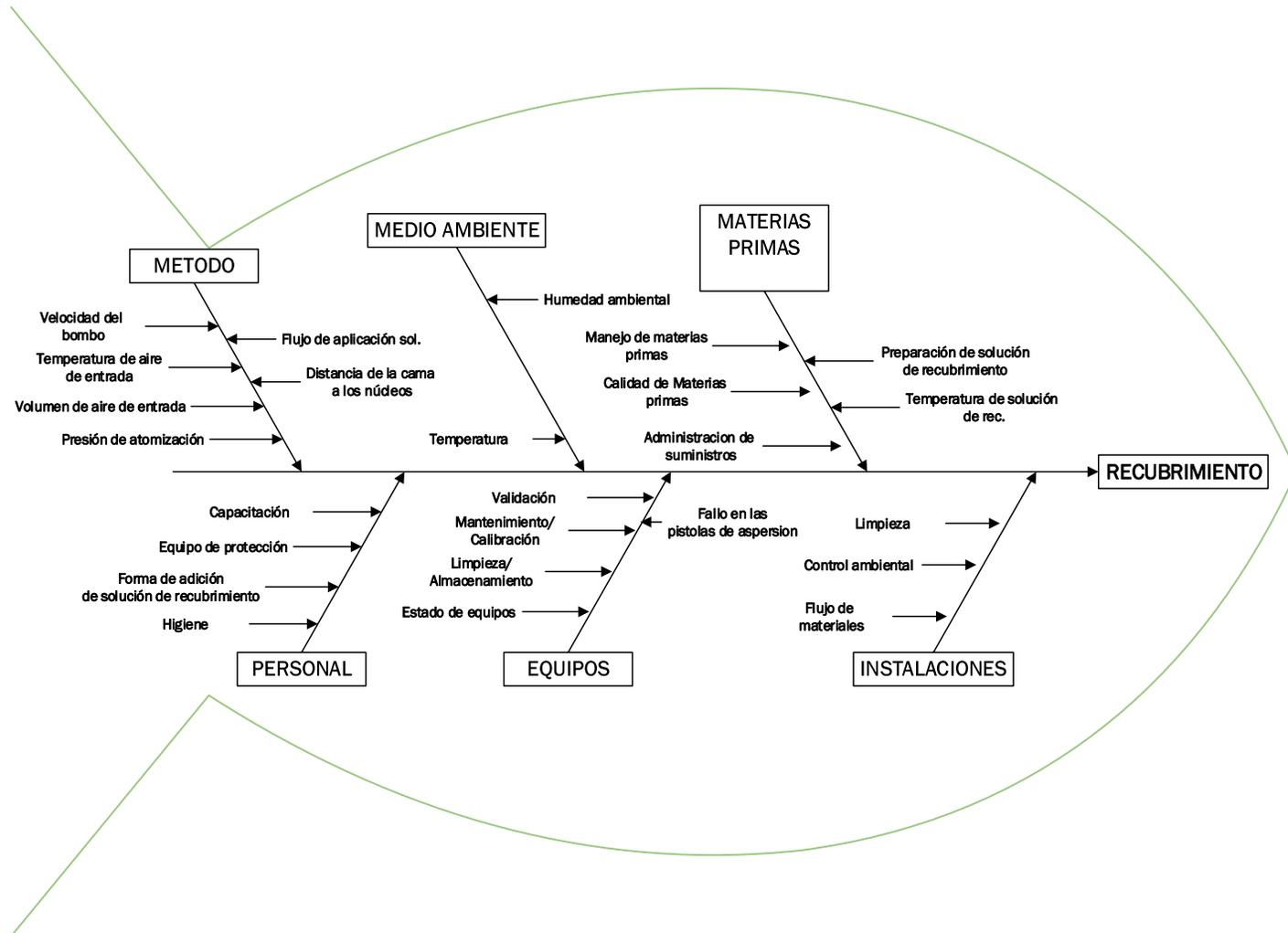


Nota: Especificaciones: LSE (Límite superior) = 595.0, Nominal = 570.0, LIE (Límite inferior) = 545.0

La grafica anterior corresponde al tercer lote de transferencia (LT003), se puede observar que existe una mayor desviación estándar comparada con los lotes anteriores, también se observa un desplazamiento hacia la derecha y un valor de K mayor a cero ($k=0.26$), así mismo se encuentran datos por encima del límite superior indicando que existen valores fuera de especificaciones, esta diferencia es más notable en esta grafica que en la anterior, el valor de Cpk es por mucho menor a los dos lotes anteriores (Cpk= 0.78) lo que permite confirmar la variación de peso en el la etapa de recubrimiento.

En cuanto al valor de Cp= 1.06 se encuentra entre 1 y 1.33 por lo que se dice que es parcialmente adecuado aunque el porcentaje que se encuentra fuera de especificaciones es de 0.27 % que equivale a 2699.934 ppm. *Gutiérrez Pulido [6]*.

Figura 13. Diagrama de Ishikawa de causas posibles en la variación del peso.



El diagrama anterior muestra todas las posibles causas que tienen influencia específicamente en la variación de peso, estas causas se desglosan con el método de 5 M's que son Materias primas, Medio, Método, Personal, Equipos e Instalaciones y en cada categoría se colocan las sub causas que impactan directamente y este se usa como herramienta de identificación de riesgos para poder analizarlos detalladamente en el FMEA.

Para ponderar el nivel de riesgo y tomar la decisión de implementar el proceso se elaboró un FMEA (Tabla 14) y con ayuda de un diagrama de pescado o Ishikawa se determinó que el problema que causó la variación de peso fue que las pistolas de aspersión se encontraban obstruidas por residuos del lote anterior y no fueron limpiadas por los operadores en turno, lo que ocasionando que el flujo de aspersión variara y provocara que unas tabletas se recubrieran más que otras.

Estas decisiones fueron tomadas por el equipo que realizó el análisis y que corresponden a las áreas afectadas como son: validación, ingeniería de procesos, control de calidad, líder de producción, equipo técnico en producción, mantenimiento y almacén.

TABLA 14. Análisis de modo de falla y efecto sobre problema de variación de peso en la etapa de recubrimiento

PROCESO/ FUNCIÓN	MODO DE FALLA POTENCIAL	EFEECTO O IMPACTO DE FALLA	SEVERIDAD	CAUSAS/MECANIS MO DE LA FALLA POTENCIAL	OCURRENCIA	CONTROLES ACTUALES DEL PROCESO DE DETECCIÓN	DETECTABI- LIDAD	NPR	ACCIONES RECOMENDADAS	ÁREA RESPONSABLE
MATERIAS PRIMAS	Inadecuada preparación de la solución de recubrimient o	Problemas en el recubrimiento de las tabletas	10	Falta de capacitación del personal	1	Todo el personal se encuentra calificado.	1	10	Verificación de registro en bitácoras de operador en curso y registro en el procedimiento de fabricación.	Aseguramient o de calidad
	Temperatura de la disolución	No se recubran adecuadament e las tabletas	8	Inadecuado funcionamiento de parrillas de calentamiento	1	Todos los equipos se encuentran en el programa de mantenimient o	1	8	Verificar antes del proceso que los equipos estén calificados y registrar en el procedimiento de fabricación.	Supervisor de producción
	Manejo de materias primas	Perdida de materias primas durante el proceso.	1	Falta de capacitación del personal	1	Todo el personal se encuentra calificado.	1	1	Verificación de registro en bitácoras de operador en curso y registro en el procedimiento de fabricación.	Supervisor de producción

TABLA 14. Continuación. Análisis de modo de falla y efecto sobre problema de variación de peso en la etapa de recubrimiento

PROCESO/ FUNCIÓN	MODO DE FALLA POTENCIAL	EFEECTO O IMPACTO DE FALLA	SEVERIDAD	CAUSAS/MECANISMO DE LA FALLA POTENCIAL	OCURENCIA	CONTROLES ACTUALES DEL PROCESO DE DETECCIÓN	DETECTABI- LIDAD	NPR	ACCIONES RECOMENDADAS	ÁREA RESPONSABLE
MATERIAS PRIMA	Calidad de las materias primas	Impacto directamente en la calidad del recubrimiento.	10	Fallo en el análisis al ingresar la materia prima.	1	Todo el personal se encuentra calificado. y capacitado.	1	10	Tener un plan de capacitación continuo del personal que realiza los análisis.	Departamento de calidad.
	Administración de suministros	Cantidad inadecuada de materia prima.	8	No se calibren las balanzas.	1	Todos los equipos se encuentran en el programa de calibración.	1	8	Tener un plan de calibración continuo.	Área de metrología
MEDIO AMBIENTE	Humedad ambiental	Dificultad para llegar a la temperatura adecuada	5	No existe control de condiciones ambientales.	1	Existen condiciones controladas en el área.	1	5	Verificar condiciones ambientales antes de comenzar el proceso.	Mantenimiento
	Temperatura	Dificultad para llegar a la temperatura adecuada	5	No existe control de condiciones ambientales.	1	Existen condiciones controladas en el área.	1	5	Verificar condiciones ambientales antes de comenzar el proceso.	Mantenimiento

TABLA 14. Continuación. Análisis de modo de falla y efecto sobre problema de variación de peso en la etapa de recubrimiento

PROCESO/ FUNCIÓN	MODO DE FALLA POTENCIAL	EFFECTO O IMPACTO DE FALLA	SEVERIDAD	CAUSAS/MECANISMO DE LA FALLA POTENCIAL	OCURRENCIA	CONTROLES ACTUALES DEL PROCESO DE DETECCIÓN	DETECTABIL- DAD	NPR	ACCIONES RECOMENDADAS	ÁREA RESPONSABLE
MÉTODO	Velocidad del bombo	No hay homogenización de la película de recubrimiento en todo el lote.	10	Que no se programe adecuadamente la velocidad en el equipo antes de comenzar el proceso	1	Existe un protocolo para ingresar los datos en el equipo y el personal está capacitado.	1	10	Registrar en bitácoras la actividad.	Supervisor de área.
	Temperatura del aire de entrada	Los núcleos no llegan a la temperatura adecuada	10	Que no se programe adecuadamente la velocidad en el equipo antes de comenzar el proceso	1	Existe un protocolo para ingresar los datos en el equipo y el personal está capacitado.	1	10	Registrar en bitácoras la actividad.	Supervisor de área.
	Volumen de aire de entrada	Los núcleos no llegan a la temperatura adecuada	10	Que no se programe adecuadamente la velocidad en el equipo antes de comenzar el proceso	1	Existe un protocolo para ingresar los datos en el equipo y el personal está capacitado.	1	10	Registrar en bitácoras la actividad.	Supervisor de área.

TABLA 14. Continuación. Análisis de modo de falla y efecto sobre problema de variación de peso en la etapa de recubrimiento

PROCESO/ FUNCIÓN	MODO DE FALLA POTENCIAL	EFFECTO O IMPACTO DE FALLA	SEVERIDAD	CAUSAS/MECANISMO DE LA FALLA POTENCIAL	OCURRENCIA	CONTROLES ACTUALES DEL PROCESO DE DETECCIÓN	DETECTABIL- DAD	NPR	ACCIONES RECOMENDADAS	ÁREA RESPONSABLE
MÉTODO	Presión de atomización	No hay homogenización de la película de recubrimiento en todo el lote.	10	Que no se programe adecuadamente la velocidad en el equipo antes de comenzar el proceso	1	Existe un protocolo para ingresar los datos en el equipo y el personal está capacitado.	1	10	Registrar en bitácoras la actividad.	Supervisor de área.
	Flujo de aplicación									
	Distancia de la cama a los núcleos									
PERSONAL	Capacitación	El recubrimiento no se realiza adecuadamente.	10	Falta de capacitación del personal	1	Todo el personal se encuentra capacitado.	1	10	Verificación de registro en bitácoras de operador en curso y registro en el procedimiento de fabricación.	aseguramiento de calidad
	Equipo de protección	Contaminación de la solución de recubrimiento	10	Falta de capacitación del personal	1	Todo el personal se encuentra capacitado.	1	10	Verificación de registro en bitácoras de operador en curso y registro en el procedimiento de fabricación.	Aseguramiento de calidad

TABLA 14. Continuación. Análisis de modo de falla y efecto sobre problema de variación de peso en la etapa de recubrimiento

PROCESO/ FUNCIÓN	MODO DE FALLA POTENCIAL	EFFECTO O IMPACTO DE FALLA	SEVERIDAD	CAUSAS/MECANISMO DE LA FALLA POTENCIAL	OCURRENCIA	CONTROLES ACTUALES DEL PROCESO DE DETECCIÓN	DETECTABI- LIDAD	NPR	ACCIONES RECOMENDADAS	ÁREA RESPONSABLE
PERSONAL	Inadecuada forma de adición de la solución de recubrimiento	Variación de peso en tabletas	2	Falta de capacitación del personal	9	Todo el personal se encuentra calificado.	1	18	Verificación de registro en bitácoras de operador en curso y registro en el procedimiento de fabricación.	Aseguramiento de calidad
	Higiene	Contaminación del producto durante el proceso	10	Falta de capacitación del personal	1	Todo el personal se encuentra capacitado.	1	10	Verificación de registro en bitácoras de operador en curso y registro en el procedimiento de fabricación.	Aseguramiento de calidad
EQUIPOS	Validación y calificación de equipos	Incorrecto funcionamiento de equipos.	10	Falta de personal que califique y valide los equipos.	1	Programa de validación y calificación de equipos.	1	10	Revisión de estado de equipos antes de comenzar el proceso.	Área de validación

TABLA 14. Continuación. Análisis de modo de falla y efecto sobre problema de variación de peso en la etapa de recubrimiento

PROCESO/ FUNCIÓN	MODO DE FALLA POTENCIAL	EFFECTO O IMPACTO DE FALLA	SEVERIDAD	CAUSAS/MECANIS MO DE LA FALLA POTENCIAL	OCURRENCIA	CONTROLES ACTUALES DEL PROCESO DE DETECCIÓN	DETECTABI- LIDAD	NPR	ACCIONES RECOMENDAD AS	ÁREA RESPONSABLE
EQUIPOS	Programa de mantenimiento y calibración de equipos.	Incorrecto funcionamiento de equipos.	10	No existe un programa de mantenimiento y calibración de equipos.	1	Todos los equipos se encuentran registrados en el programa de mantenimiento y calibración.	1	10	Tener un plan de calibración y mantenimiento continuo.	Mantenimiento y metrología
	Limpieza y almacenamiento.	Contaminación por productos anteriores o taponamiento de herramental (pistolas de asperjado)	10	Las pistolas no se lavaron adecuadamente entre los lotes fabricados y se taparon con solución de recubrimiento.	1	No se tienen controles en la actualidad.	10	100	Verificar la limpieza de las pistolas antes de comenzar el proceso y registrar en el procedimiento de fabricación, así como llevar un control en bitácoras.	Supervisor de producción.
	Mal estado de los equipos o de herramental.	Inadecuado funcionamiento de equipos	10	No existe un programa de mantenimiento y remplazo de herramental defectuoso.	2	Existe un programa de mantenimiento de todos los equipos.	1	20	Verificar el programa de mantenimiento continuamente	Jefe de Mantenimiento.

TABLA 14. Continuación. Análisis de modo de falla y efecto sobre problema de variación de peso en la etapa de recubrimiento

PROCESO/ FUNCIÓN	MODO DE FALLA POTENCIAL	EFFECTO O IMPACTO DE FALLA	SEVERIDAD	CAUSAS/MECANISMO DE LA FALLA POTENCIAL	OCURRENCIA	CONTROLES ACTUALES DEL PROCESO DE DETECCIÓN	DETECTABILIDAD	NPR	ACCIONES RECOMENDADAS	ÁREA RESPONSABLE
INSTALACIONES	Limpieza de áreas	Contaminación de productos por residuos de productos anteriores	10	Falta de programa de limpieza de áreas.	1	Existe un programa de limpieza.	1	10	Revisión de registros de bitácoras y verificación de cumplimiento.	Supervisor de mantenimiento de servicios.

* SEVERIDAD. Escala del 1 al 10. Donde la puntuación va del 1 al 10 siendo 1(Ninguno) y 10 (Peligroso)

*OCURRENCIA. Escala del 1 al 10. Donde la puntuación va del 1 al 10 siendo 1(Remota o falla improbable) y 10 (Muy alta)

*DETECTABILIDAD. . Escala del 1 al 10. Donde la puntuación va del 1 al 10 siendo 1(Muy detectable) y 10 (No detectable)

Con ayuda de la herramienta de calidad Ishikawa se obtuvieron las posibles causas que pudieron impactar en la variación de peso en el proceso y con el Análisis de Modo de Falla y Efecto se obtuvieron los NPR (Números prioritarios de riesgo), que por decisión del equipo antes mencionado se ha establecido dar prioridad a los NPR's mayores a 90, con esto se determinó que la causa de la variación de peso en las tabletas fue debido a la falta de limpieza de las pistolas de aspersión y que no contaba con un sistema de control para evitar este tipo de error, sin embargo con ayuda de esta herramienta se pueden establecer medidas de control y mitigación del riesgo de manera cuantitativa, por lo que se decide implementar que se lleve a cabo la verificación de limpieza de las pistolas de aspersión registrando la actividad en cuadernos de registro o control.

Adicionalmente a esta estrategia de mitigación analizando los datos anteriores y las gráficas se determina que es factible realizar la transferencia de tecnología pese a que existe variación de peso ya que la variación no impacta en la salud del paciente al tratarse de un recubrimiento estético y realmente se detectó que el problema es debido a los equipos y no al proceso, una vez implementada esta acción de mitigación se corroborara en los lotes de transferencia y si este problema se presentará nuevamente, una de las estrategias seria ampliar los límites de especificación.

CONCLUSIONES

Los pasos que deben seguirse para realizar la gestión del riesgo en la Transferencia de Tecnología involucran desde la evaluación, el control y la revisión del riesgo, estos deben realizarse durante todo el ciclo de vida del producto lo cual incluye las etapas de diseño, validación y monitoreo de los productos de manera que se asegure la calidad de los productos farmacéuticos y finalmente la seguridad del paciente.

La gestión del riesgo en la Transferencia de Tecnología son todas aquellas actividades que se realizan para identificar, controlar y mitigar riesgos potenciales que impactan en la calidad de los productos, procesos o sistemas y en el caso de la fabricación de productos farmacéuticos en la seguridad del paciente, para analizar el riesgo se utilizan herramientas de análisis, una de las más comunes en la industria farmacéutica es el FMEA (Análisis de Modo de Falla y Efecto). El FMEA es una herramienta muy útil ya que al ser una herramienta cuantitativa nos permite ponderar riesgos y así poder definir prioridades a los puntos más importantes que pudieran tener influencia en la calidad de un producto.

La gestión del riesgo es aplicada comúnmente en la implementación de procesos nuevos, uno de ellos son las transferencias de tecnología que involucran el paso de conocimiento y experiencia de un sitio emisor a un sitio receptor o de áreas de desarrollo a de producción de escala, es muy útil apoyarse en las herramientas de gestión del riesgo antes de implementar algo nuevo y también para identificar las causas de un problema dado.

En el caso de estudio presentado se puede concluir que es factible realizar la transferencia de tecnología de la etapa de producción ya que analizando el riesgo se puede observar que el recubrimiento que se utilizó es un recubrimiento estético y no tiene influencia en la seguridad del paciente.

ANEXOS

ANEXO 1. RESULTADOS DE VARIACIÓN DE PESO OBTENIDOS EN LOTES DE EVALUACIÓN

Tabla 1. Resultados de ganancia de peso. Lote: LT001

Muestra	Lote :LT001								
No	Peso Tab. Rec.(mg)								
1	573.1	101	578.8	201	563.6	301	568.2	401	571.1
2	567.2	102	571.9	202	553.7	302	571.4	402	581.6
3	566.7	103	572.8	203	555.7	303	571.4	403	569.1
4	567.0	104	572.9	204	574.3	304	587.2	404	561.9
5	563.3	105	568.9	205	575.2	305	562.3	405	556.7
6	578.7	106	579.1	206	561.2	306	572.4	406	564.0
7	593.4	107	558.8	207	567.9	307	567.0	407	585.8
8	563.1	108	558.8	208	566.5	308	567.6	408	570.7
9	564.1	109	579.1	209	574.3	309	579.5	409	562.5
10	551.9	110	579.4	210	566.7	310	570.6	410	560.6
11	570.5	111	552.0	211	571.9	311	561.1	411	576.7
12	564.0	112	575.1	212	562.1	312	572.8	412	565.7
13	554.8	113	566.4	213	563.9	313	562.6	413	565.3
14	555.1	114	572.4	214	563.4	314	576.3	414	551.9
15	555.3	115	571.3	215	572.2	315	575.5	415	573.6
16	563.9	116	573.7	216	577.3	316	573.8	416	563.1
17	567.0	117	574.3	217	565.3	317	576.9	417	570.9
18	572.1	118	574.4	218	568.6	318	578.6	418	570.9
19	563.1	119	574.5	219	563.2	319	588.3	419	570.9
20	569.6	120	568.5	220	571.6	320	559.1	420	569.6
21	565.7	121	568.7	221	568.2	321	579.8	421	563.8
22	571.9	122	571.8	222	578.3	322	566.9	422	580.3
23	570.0	123	572.6	223	564.8	323	578.0	423	557.0
24	580.3	124	563.5	224	575.7	324	554.9	424	581.5
25	571.0	125	576.1	225	566.5	325	564.7	425	584.5
26	565.8	126	568.4	226	578.3	326	563.3	426	584.5
27	581.5	127	569.0	227	570.3	327	576.9	427	566.8
28	565.8	128	569.0	228	572.9	328	575.1	428	566.8
29	574.8	129	580.8	229	555.9	329	574.1	429	574.9
30	576.3	130	565.3	230	580.6	330	566.0	430	578.4
31	568.1	131	559.4	231	571.3	331	573.7	431	555.2
32	569.8	132	570.4	232	566.2	332	567.9	432	578.4

Tabla 1.Continuación. Resultados de ganancia de peso. Lote: LT001

Muestra	Lote :LT001								
No	Peso Tab. Rec.(mg)								
33	567.7	133	573.1	233	578.8	333	561.0	433	570.8
34	565.9	134	571.1	234	583.8	334	567.5	434	572.5
35	565.3	135	578.9	235	576.6	335	575.5	435	579.8
36	570.9	136	562.7	236	569.6	336	579.6	436	572.9
37	566.3	137	568.7	237	571.9	337	579.9	437	565.2
38	564.3	138	573.5	238	564.0	338	569.9	438	576.2
39	566.8	139	568.5	239	563.4	339	572.0	439	549.2
40	573.0	140	568.6	240	569.1	340	568.4	440	557.2
41	579.3	141	562.8	241	572.6	341	571.8	441	575.7
42	555.3	142	563.6	242	579.5	342	565.4	442	578.8
43	579.1	143	571.7	243	570.5	343	569.0	443	570.0
44	560.2	144	562.0	244	557.8	344	569.2	444	566.5
45	574.5	145	566.1	245	566.7	345	561.0	445	565.6
46	572.1	146	571.0	246	567.8	346	569.9	446	573.3
47	586.4	147	582.8	247	579.4	347	569.1	447	570.6
48	568.6	148	563.8	248	566.2	348	577.5	448	570.4
49	571.1	149	564.6	249	572.1	349	573.6	449	571.4
50	565.1	150	566.6	250	556.2	350	568.6	450	577.1
51	562.3	151	572.0	251	575.4	351	554.6	451	567.9
52	571.8	152	561.7	252	561.6	352	578.1	452	575.6
53	575.7	153	562.4	253	564.6	353	571.5	453	556.6
54	569.1	154	567.8	254	569.6	354	570.7	454	566.9
55	559.7	155	563.6	255	580.6	355	570.9	455	567.1
56	574.4	156	578.2	256	561.4	356	566.3	456	564.1
57	565.4	157	564.6	257	562.6	357	576.1	457	560.3
58	570.0	158	557.3	258	558.8	358	571.4	458	571.8
59	560.8	159	571.9	259	560.0	359	580.0	459	563.5
60	559.8	160	568.4	260	570.6	360	565.4	460	569.3
61	561.8	161	579.8	261	568.8	361	562.4	461	569.8
62	561.8	162	563.0	262	571.7	362	571.6	462	579.2
63	567.4	163	568.5	263	582.7	363	557.5	463	568.5
64	567.9	164	565.0	264	574.8	364	572.3	464	568.5
65	575.4	165	569.7	265	569.8	365	567.4	465	568.5

Tabla 1.Continuación. Resultados de ganancia de peso. Lote: LT001

Muestra	Lote :LT001								
No	Peso Tab. Rec.(mg)								
66	579.4	166	569.8	266	579.0	366	557.6	466	566.3
67	567.4	167	572.6	267	567.0	367	573.3	467	578.9
68	583.5	168	575.8	268	556.7	368	563.5	468	562.5
69	570.6	169	572.4	269	568.3	369	569.4	469	578.7
70	580.3	170	578.9	270	571.3	370	586.5	470	564.9
71	568.9	171	560.6	271	578.3	371	566.9	471	575.3
72	571.2	172	579.6	272	579.4	372	582.1	472	564.7
73	566.1	173	562.9	273	570.9	373	574.6	473	565.2
74	570.1	174	571.1	274	567.8	374	551.7	474	567.7
75	581.1	175	570.8	275	562.7	375	551.9	475	569.6
76	558.7	176	584.6	276	571.3	376	582.1	476	555.9
77	568.8	177	575.8	277	563.7	377	582.2	477	577.0
78	569.7	178	571.2	278	562.7	378	559.1	478	573.4
79	587.7	179	571.2	279	563.2	379	580.8	479	563.2
80	572.5	180	571.3	280	561.6	380	557.3	480	578.7
81	575.2	181	567.5	281	574.0	381	573.0	481	577.9
82	563.5	182	576.8	282	570.2	382	562.9	482	567.1
83	568.1	183	579.3	283	574.3	383	571.1	483	560.5
84	575.4	184	578.1	284	578.4	384	566.4	484	570.2
85	561.1	185	566.7	285	569.7	385	570.7	485	572.5
86	570.5	186	555.3	286	565.2	386	582.3	486	572.2
87	571.4	187	569.6	287	570.8	387	566.2	487	569.8
88	564.1	188	570.9	288	581.3	388	559.4	488	563.5
89	576.3	189	556.1	289	567.8	389	563.8	489	567.1
90	563.3	190	576.9	290	571.1	390	565.2	490	569.7
91	562.5	191	584.0	291	571.0	391	570.8	491	573.6
92	575.6	192	576.6	292	581.6	392	572.0	492	574.5
93	567.1	193	568.5	293	559.9	393	574.5	493	566.2
94	577.0	194	577.6	294	567.8	394	557.2	494	577.2
95	578.1	195	565.2	295	573.4	395	561.1	495	563.9
96	588.6	196	570.6	296	568.3	396	573.0	496	566.2
97	571.8	197	571.6	297	574.6	397	562.0	497	578.5
98	571.4	198	566.7	298	560.6	398	570.6	498	564.1
99	559.4	199	561.1	299	576.1	399	556.4	499	568.1
100	578.9	200	588.7	300	583.5	400	566.2	500	571.9

Tabla 2. Resultados de ganancia de peso. Lote: LT002

Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002
No	Peso Tab. Rec.(mg)								
1	571.0	101	562.0	201	580.0	301	568.0	401	575.0
2	569.0	102	569.0	202	565.0	302	566.0	402	571.0
3	567.0	103	563.0	203	568.0	303	581.0	403	569.0
4	589.0	104	571.0	204	564.0	304	573.0	404	570.0
5	571.0	105	578.0	205	573.0	305	579.0	405	573.0
6	577.0	106	570.0	206	572.0	306	574.0	406	576.0
7	581.0	107	568.0	207	576.0	307	576.0	407	570.0
8	573.0	108	567.0	208	561.0	308	576.0	408	574.0
9	570.0	109	573.0	209	569.0	309	572.0	409	584.0
10	581.0	110	566.0	210	561.0	310	576.0	410	575.0
11	575.0	111	580.0	211	573.0	311	569.0	411	573.0
12	581.0	112	579.0	212	578.0	312	587.0	412	579.0
13	566.0	113	581.0	213	552.0	313	564.0	413	575.0
14	580.0	114	577.0	214	565.0	314	565.0	414	583.0
15	578.0	115	569.0	215	584.0	315	588.0	415	570.0
16	582.0	116	581.0	216	571.0	316	572.0	416	571.0
17	574.0	117	566.0	217	563.0	317	579.0	417	570.0
18	579.0	118	567.0	218	573.0	318	567.0	418	575.0
19	575.0	119	575.0	219	579.0	319	579.0	419	582.0
20	572.0	120	577.0	220	573.0	320	584.0	420	577.0
21	566.0	121	578.0	221	569.0	321	573.0	421	573.0
22	580.0	122	571.0	222	580.0	322	570.0	422	574.0
23	559.0	123	584.0	223	573.0	323	583.0	423	566.0
24	577.0	124	566.0	224	570.0	324	573.0	424	585.0
25	559.0	125	575.0	225	578.0	325	566.0	425	579.0
26	592.0	126	576.0	226	580.0	326	566.0	426	567.0
27	585.0	127	568.0	227	578.0	327	568.0	427	577.0
28	565.0	128	572.0	228	569.0	328	576.0	428	579.0
29	571.0	129	568.0	229	574.0	329	570.0	429	568.0
30	567.0	130	560.0	230	570.0	330	583.0	430	570.0
31	586.0	131	579.0	231	573.0	331	565.0	431	568.0
32	576.0	132	572.0	232	573.0	332	577.0	432	566.0
33	587.0	133	570.0	233	571.0	333	575.0	433	577.0
34	560.0	134	569.0	234	571.0	334	586.0	434	572.0

Tabla 2.Continuación. Resultados de ganancia de peso. Lote: LT002

Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002
No	Peso Tab. Rec.(mg)								
35	582.0	135	570.0	235	574.0	335	566.0	435	560.0
36	571.0	136	575.0	236	563.0	336	577.0	436	578.0
37	579.0	137	576.0	237	580.0	337	568.0	437	566.0
38	570.0	138	579.0	238	562.0	338	559.0	438	581.0
39	568.0	139	568.0	239	569.0	339	567.0	439	576.0
40	565.0	140	565.0	240	578.0	340	579.0	440	578.0
41	578.0	141	575.0	241	573.0	341	563.0	441	569.0
42	574.0	142	570.0	242	581.0	342	577.0	442	573.0
43	567.0	143	578.0	243	582.0	343	559.0	443	575.0
44	570.0	144	577.0	244	580.0	344	573.0	444	559.0
45	577.0	145	561.0	245	557.0	345	570.0	445	576.0
46	567.0	146	586.0	246	586.0	346	581.0	446	573.0
47	589.0	147	571.0	247	571.0	347	559.0	447	563.0
48	587.0	148	573.0	248	563.0	348	571.0	448	566.0
49	590.0	149	574.0	249	564.0	349	566.0	449	580.0
50	578.0	150	562.0	250	567.0	350	569.0	450	573.0
51	578.0	151	573.0	251	566.0	351	572.0	451	564.0
52	573.0	152	580.0	252	568.0	352	573.0	452	565.0
53	563.0	153	574.0	253	567.0	353	560.0	453	555.0
54	565.0	154	579.0	254	591.0	354	570.0	454	569.0
55	575.0	155	582.0	255	568.0	355	562.0	455	574.0
56	566.0	156	572.0	256	553.0	356	572.0	456	569.0
57	561.0	157	576.0	257	586.0	357	578.0	457	585.0
58	566.0	158	562.0	258	581.0	358	584.0	458	574.0
59	573.0	159	576.0	259	573.0	359	579.0	459	570.0
60	577.0	160	578.0	260	560.0	360	570.0	460	567.0
61	587.0	161	571.0	261	572.0	361	578.0	461	585.0
62	589.0	162	562.0	262	566.0	362	589.0	462	575.0
63	573.0	163	575.0	263	569.0	363	572.0	463	567.0
64	586.0	164	595.0	264	576.0	364	565.0	464	572.0
65	569.0	165	565.0	265	560.0	365	578.0	465	567.0
66	572.0	166	574.0	266	568.0	366	568.5	466	574.0
67	577.0	167	574.0	267	575.0	367	573.0	467	579.0
68	569.0	168	573.0	268	564.0	368	580.0	468	581.0

Tabla 2.Continuación. Resultados de ganancia de peso. Lote: LT002

Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002	Muestra	Lote: LT002
No	Peso Tab. Rec.(mg)								
69	567.0	169	580.0	269	579.0	369	564.0	469	569.0
70	595.0	170	583.0	270	571.0	370	562.0	470	579.0
71	578.0	171	575.0	271	570.0	371	562.0	471	569.0
72	574.0	172	568.0	272	571.0	372	576.0	472	566.0
73	568.0	173	585.0	273	577.0	373	587.0	473	576.0
74	567.0	174	589.0	274	571.0	374	565.0	474	577.0
75	587.0	175	571.0	275	561.0	375	575.0	475	582.0
76	580.0	176	564.0	276	564.0	376	579.0	476	583.0
77	587.0	177	580.0	277	571.0	377	591.0	477	594.0
78	591.0	178	591.0	278	572.0	378	587.0	478	569.0
79	578.0	179	586.0	279	570.0	379	562.0	479	574.0
80	570.0	180	579.0	280	569.0	380	564.0	480	561.0
81	564.0	181	571.0	281	575.0	381	563.0	481	570.0
82	573.0	182	568.0	282	567.0	382	575.0	482	569.0
83	565.0	183	574.0	283	574.0	383	572.0	483	581.0
84	581.0	184	553.0	284	570.0	384	558.0	484	567.0
85	582.0	185	565.0	285	575.0	385	567.0	485	564.0
86	560.0	186	580.0	286	569.0	386	568.0	486	577.0
87	570.0	187	575.0	287	574.0	387	570.0	487	558.0
88	571.0	188	566.0	288	561.0	388	560.0	488	575.0
89	578.0	189	587.0	289	561.0	389	568.0	489	570.0
90	566.0	190	586.0	290	579.0	390	566.0	490	566.0
91	572.0	191	562.0	291	570.0	391	573.0	491	575.0
92	578.0	192	576.0	292	583.0	392	572.0	492	573.0
93	575.0	193	566.0	293	571.0	393	586.0	493	575.0
94	576.0	194	579.0	294	570.0	394	578.0	494	575.0
95	578.0	195	566.0	295	568.0	395	562.0	495	589.0
96	576.0	196	580.0	296	570.0	396	574.0	496	575.0
97	571.0	197	565.0	297	577.0	397	575.0	497	572.0
98	554.0	198	567.0	298	570.0	398	583.0	498	575.0
99	582.0	199	565.0	299	568.0	399	573.0	499	569.0
100	578.0	200	573.0	300	580.0	400	557.0	500	569.0

Tabla 3. Resultados de ganancia de peso. Lote: LT003

Muestra	LT003								
No	Peso Tab. Rec.(mg)								
1	576.0	101	589.0	201	575.0	301	583.0	401	584.0
2	578.0	102	566.0	202	577.0	302	574.0	402	579.0
3	574.0	103	576.0	203	576.0	303	567.0	403	578.0
4	566.0	104	576.0	204	574.0	304	575.0	404	583.0
5	572.0	105	572.0	205	588.0	305	581.0	405	583.0
6	569.0	106	577.0	206	572.0	306	581.0	406	583.0
7	580.0	107	579.0	207	588.0	307	603.0	407	588.0
8	579.0	108	567.0	208	582.0	308	582.0	408	574.0
9	574.0	109	574.0	209	593.0	309	577.0	409	575.0
10	578.0	110	600.0	210	583.0	310	568.0	410	581.0
11	574.0	111	575.0	211	583.0	311	577.0	411	582.0
12	582.0	112	596.0	212	572.0	312	576.0	412	583.0
13	573.0	113	577.0	213	584.0	313	571.0	413	574.0
14	577.0	114	573.0	214	577.0	314	581.0	414	577.0
15	583.0	115	563.0	215	587.0	315	568.0	415	594.0
16	561.0	116	582.0	216	572.0	316	570.0	416	587.0
17	569.0	117	573.0	217	586.0	317	585.0	417	574.0
18	584.0	118	568.0	218	572.0	318	570.0	418	579.0
19	574.0	119	583.0	219	571.0	319	582.0	419	582.0
20	574.0	120	575.0	220	567.0	320	581.0	420	567.0
21	573.0	121	570.0	221	571.0	321	564.0	421	574.0
22	577.0	122	574.0	222	576.0	322	571.0	422	571.0
23	578.0	123	598.0	223	576.0	323	595.0	423	567.0
24	571.0	124	573.0	224	575.0	324	586.0	424	564.0
25	581.0	125	573.0	225	575.0	325	579.0	425	573.0
26	588.0	126	562.0	226	580.0	326	586.0	426	581.0
27	579.0	127	563.0	227	580.0	327	571.0	427	589.0
28	577.0	128	591.0	228	567.0	328	579.0	428	581.0
29	572.0	129	585.0	229	585.0	329	588.0	429	579.0
30	572.0	130	584.0	230	568.0	330	575.0	430	590.0
31	572.0	131	567.0	231	589.0	331	567.0	431	589.0
32	579.0	132	577.0	232	586.0	332	568.0	432	579.0
33	603.0	133	564.0	233	573.0	333	577.0	433	587.0

Tabla 3.Continuación. Resultados de ganancia de peso. Lote: LT003

Muestra	LT003	Muestra	LT003	Muestra	LT003	Muestra	LT003	Muestra	LT003
No	Peso Tab. Rec.(mg)								
35	567.0	135	575.0	235	582.0	335	577.0	435	566.0
36	577.0	136	571.0	236	559.0	336	578.0	436	567.0
37	586.0	137	574.0	237	574.0	337	572.0	437	586.0
38	572.0	138	575.0	238	582.0	338	575.0	438	586.0
39	580.0	139	583.0	239	592.0	339	565.0	439	584.0
40	579.0	140	589.0	240	568.0	340	565.0	440	573.0
41	584.0	141	578.0	241	566.0	341	564.0	441	570.0
42	567.0	142	568.0	242	583.0	342	585.0	442	573.0
43	577.0	143	574.0	243	572.0	343	571.0	443	584.0
44	582.0	144	573.0	244	575.0	344	587.0	444	592.0
45	565.0	145	577.0	245	574.0	345	587.0	445	568.0
46	562.0	146	577.0	246	577.0	346	582.0	446	576.0
47	592.0	147	591.0	247	567.0	347	581.0	447	562.0
48	566.0	148	579.0	248	579.0	348	574.0	448	578.0
49	570.0	149	569.0	249	584.0	349	585.0	449	577.0
50	573.0	150	584.0	250	575.0	350	576.0	450	572.0
51	573.0	151	581.0	251	562.0	351	588.0	451	566.0
52	574.0	152	570.0	252	569.0	352	572.0	452	576.0
53	578.0	153	567.0	253	594.0	353	566.0	453	572.0
54	563.0	154	587.0	254	591.0	354	588.0	454	590.0
55	572.0	155	569.0	255	592.0	355	581.0	455	565.0
56	587.0	156	575.0	256	586.0	356	578.0	456	583.0
57	570.0	157	570.0	257	572.0	357	578.0	457	571.0
58	579.0	158	561.0	258	574.0	358	576.0	458	574.0
59	579.0	159	577.0	259	564.0	359	597.0	459	572.0
60	567.0	160	578.0	260	570.0	360	577.0	460	554.0
61	575.0	161	578.0	261	569.0	361	563.0	461	566.0
62	581.0	162	573.0	262	571.0	362	578.0	462	584.0
63	579.0	163	585.0	263	576.0	363	571.0	463	581.0
64	588.0	164	596.0	264	584.0	364	568.0	464	578.0
65	585.0	165	564.0	265	581.0	365	564.0	465	579.0
66	581.0	166	557.0	266	572.0	366	575.0	466	576.0
67	577.0	167	585.0	267	578.0	367	580.0	467	571.0

Tabla 3.Continuación. Resultados de ganancia de peso. Lote: LT003

Muestra	LT003	Muestra	LT003	Muestra	LT003	Muestra	LT003	Muestra	LT003
No	Peso Tab. Rec.(mg)								
69	585.0	169	578.0	269	605.0	369	563.0	469	574.0
70	573.0	170	577.0	270	581.0	370	564.0	470	569.0
71	571.0	171	566.0	271	572.0	371	591.0	471	580.0
72	573.0	172	576.0	272	571.0	372	574.0	472	570.0
73	583.0	173	585.0	273	572.0	373	567.0	473	568.0
74	589.0	174	570.0	274	574.0	374	570.0	474	568.0
75	583.0	175	571.0	275	581.0	375	578.0	475	568.0
76	591.0	176	580.0	276	577.0	376	572.0	476	608.0
77	564.0	177	584.0	277	566.0	377	590.0	477	572.0
78	573.0	178	575.0	278	561.0	378	578.0	478	572.0
79	572.0	179	566.0	279	587.0	379	582.0	479	572.0
80	583.0	180	563.0	280	574.0	380	589.0	480	572.0
81	564.0	181	592.0	281	580.0	381	567.0	481	572.0
82	572.0	182	583.0	282	581.0	382	576.0	482	576.0
83	592.0	183	575.0	283	581.0	383	565.0	483	568.0
84	576.0	184	579.0	284	574.0	384	570.0	484	575.0
85	576.0	185	571.0	285	586.0	385	569.0	485	583.0
86	581.0	186	566.0	286	573.0	386	579.0	486	568.0
87	575.0	187	573.0	287	572.0	387	583.0	487	580.0
88	554.0	188	587.0	288	573.0	388	559.0	488	585.0
89	589.0	189	571.0	289	578.0	389	570.0	489	581.0
90	576.0	190	577.0	290	583.0	390	579.0	490	577.0
91	565.0	191	581.0	291	574.0	391	578.0	491	565.0
92	572.0	192	581.0	292	575.0	392	585.0	492	583.0
93	571.0	193	569.0	293	586.0	393	573.0	493	565.0
94	582.0	194	569.0	294	584.0	394	559.0	494	580.0
95	590.0	195	574.0	295	574.0	395	579.0	495	574.0
96	578.0	196	574.0	296	571.0	396	571.0	496	581.0
97	583.0	197	559.0	297	587.0	397	579.0	497	577.0
98	586.0	198	602.0	298	565.0	398	576.0	498	569.0
99	583.0	199	565.0	299	571.0	399	583.0	499	558.0
100	584.0	200	565.0	300	580.0	400	579.0	500	558.0

ANEXO 2. PLANTILLA DE UN PLAN DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA

Proyecto:	Nombre del proyecto
Título del documento:	Transferencia, proceso, acondicionamiento, método analítico, etc.
Documentos relacionados:	
Ejemplo: Protocolo, Análisis de riesgo, GAP Análisis, etc.	

Revisores

UNIDAD EMISORA	Nombre/ Área	UNIDAD RECEPTORA	Nombre/ Área
Autor	<Nombre responsable> del	Revisor	<Nombre responsable> del
Revisores	<Nombre responsable> del	Aprobador	<Nombre del líder responsable>
Aprobador	<Nombre del líder responsable>		<Nombre del responsable del área de aseguramiento de la calidad>
	<Nombre del responsable del área de aseguramiento de la calidad>		

I. OBJETIVO

[Describir el propósito de la transferencia del proceso, método o producto]

II. ALCANCE

[Describir brevemente el objeto: las situaciones, productos, instalaciones, equipos, etcétera; el sujeto, departamentos o gerencias a quienes aplique directamente la información.]

III. EVALUACIÓN TÉCNICA

- A. Estrategia de regulación, descripción del proceso, monografía del producto
- B. Evaluación de APIs y excipientes
- C. Selección de los componentes del empaque
- D. Verificación final de las especificaciones de producto
- E. Diagrama de flujo del proceso
- F. Capacidad de la infraestructura o instalación
- G. Protocolos de estabilidad
- H. Determinación de tamaños de lotes y números de lotes a fabricar
- I. Limpieza
- J. Revisión de procedimientos de Seguridad ambiental e Higiene
- K. Estudios de equipos
- L. Selección de equipos

IV. JUSTIFICACIÓN DEL PLAN DE ESTUDIO

- A. Desarrollo y obtención de parámetros en proceso
- B. Revisión del plan de estudio
- C. Finalización del plan
- D. Aprobación
- E. Coordinación de pruebas analíticas
- F. Iniciar reuniones con el equipo de transferencia de tecnología

V. PREPARACIÓN DEL LABORATORIO

- A. Calificación del laboratorio de control de calidad

-
- B. Aprobación del laboratorio

VI. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

- A. Calendarización de eventos
- B. Evaluación de instalaciones para estudios de estabilidad
- C. Preparación de documentación para ejecutar lotes de validación
- D. Materiales para manufactura

VII. CAPACITACIÓN DE PERSONAL

- A. Revisión de documentación
- B. Limpieza
- C. Capacitación de equipos
- D. Seguridad ambiental y hojas de seguridad técnicas aplicables

VIII. ACTIVIDADES DE MANUFACTURA

- A. Facilitar procedimientos y número de lotes
- B. Ejecución de lotes de manufactura
- C. Enviar muestras para evaluación

IX. ACTIVIDADES POST- MANUFACTURA

- A. Revisión de procedimientos ejecutados
- B. Aprobación de procedimientos ejecutados
- C. Pruebas de lanzamiento
- D. Pruebas de acondicionamiento
- E. Envío de muestras a estabilidad
- F. Inicio de pruebas de estabilidad
- G. Obtención de resultados analíticos
- H. Almacenamiento de producto terminado
- I. Concluir reuniones (aprendizajes durante la transferencia)
- J. Reporte y aprobación
- K. Soporte en la validación

ANEXO 3. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PRODUCTO. API	DOSIS.TABLETAS 250 mg	LOTE. LT001	PÁGINA. 1 de 13
------------------	--------------------------	----------------	--------------------

1. FÓRMULA

Descripción	Formula Unitaria (mg)	Cantidad	Unidad	Revisó
API	200	20.00	kg	_____
API	50	5.00	Kg	_____
LACTOSA MONOHIDRATADA	41.25	8.25	Kg	_____
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101	50	5.00	Kg	_____
DESINTEGRANTE-C	25	2.50	Kg	_____
DESINTEGRANTE-C	25	2.50	Kg	_____
POLIVIDONA	50	5.00	Kg	_____
SOLUBILIZANTE	5	0.50	Kg	_____
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	5	0.50	Kg	_____
LUBRICANTE	7.5	0.75	Kg	_____
ALCOHOL ETÍLICO	500 mg	cs	L	_____
TOTAL	500 mg	50.00	Kg	_____

PLAZO DE CADUCIDAD: 24 MESES

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	AUTORIZADO POR:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PRODUCTO.	DOSIS. TABLETAS	LOTE.	PÁGINA.
API	250 mg	LT001	2 de 13

2. MATERIAL Y EQUIPO:

- Mezclador Diosna
- Homo Glatt
- Molino Tomado
- Malla No. 4, 20, 30
- Tableteadora KILLIAN
- Punzones de 12 mm
- Bolsas de polietileno 80 x 120 cm
- Contenedores de plástico.

3. PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN:

3.1 Verificar antes de la fabricación que se haya surtido la orden de producción, por el almacén.

3.2 Verificar el funcionamiento y limpieza de áreas y equipo.

3.3 Verificar que el personal porte la indumentaria indicada en el PNO-PRO- 002.

3.4 Identificar el área con los siguientes datos:

NOMBRE DEL PRODUCTO: _____

NUMERO DE LOTE: _____

TAMAÑO DE LOTE: _____

FECHA: _____

OPERADOR: _____

3.5 El Inspector verifica por parte de Aseguramiento de Calidad las condiciones del área y equipo.

FECHA DE INICIO DE PROCESO: _____

Verificó/Firma. _____

Verificó/Firma. _____

Realizó/Firma. _____

Verificó/Firma. _____

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PRODUCTO. API	DOSIS. TABLETAS 250 mg	LOTE. LT001	PÁGINA. 3 de 13
-------------------------	----------------------------------	-----------------------	---------------------------

<p>3.6 Tamizar por malla No. 30 las siguientes materias primas:</p> <p>5.0 kg Celulosa Microcristalina PH 101</p> <p>8.25 kg Lactosa Monohidratada</p> <p>2.5 Kg DESINTEGRANTE-C.</p> <p>INICIO: _____ Hrs. TERMINO: _____ Hrs.</p>	<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p>
<p>3.7 Adicionar al mezclador:</p> <p>20.0 Kg PRINCIPIO ACTIVO</p> <p>Y adicionar las materias primas tamizadas en el punto anterior. Mezclar durante 15 minutos a una velocidad de 210- 400 rpm.</p> <p>INICIO: _____ Hrs. TERMINO: _____ Hrs. RPM _____</p>	<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p>
<p>3.8 SOLUCIÓN AGLUTINANTE:</p> <p>En un recipiente de 50 Litros de capacidad colocar:</p> <p>15L Etanol (alcohol etílico).</p>	<p>Realizó/Firma. _____</p>
<p>3.9 Disolver la siguiente materia prima en el alcohol etílico con agitación constante hasta completa disolución</p> <p>5.00 kg PVP</p>	

PROCEDIMIENTO DE FABRICACION

PRODUCTO.	DOSIS. TABLETAS	LOTE.	PÁGINA.
API	250 mg	LT001	4 de 13

<p>Adicionar 0.50 kg de solubilizante cuidando de no generar espuma y lentamente incorporar el API restante hasta su incorporación total.</p> <p>Mantener la agitación de 100 rpm durante 15 minutos.</p> <p>0.50 Kg SOLUBILIZANTE</p> <p>5.0 Kg API</p> <p>INICIO: _____ Hrs. TERMINO: _____ Hrs. RPM _____</p>	<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p>
<p>3.10 Adicionar a la mezcla del paso 3.7 la dispersión del paso 3.9, manteniendo el mezclador encendido. Mantener el mezclado a una velocidad de 210- 400 rpm, hasta obtener un granulado homogéneo y consistente.</p> <p>En caso de ser necesario, adicionar más etanol hasta obtener un granulado adecuado.</p> <p>INICIO: _____ Hrs. TERMINO: _____ Hrs. RPM: _____</p> <p>Cantidad de Etanol adicionada: _____</p>	<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p>
<p>3.11 Tamizar por malla No. 4 el granulado húmedo y transferir a la tina del homo Glatt, secar el granulado a 50°C hasta alcanzar una humedad entre el 1.0 % al 2.5 %, remover el granulado cada 30 minutos.</p> <p>INICIO: _____ Hrs. TERMINO: _____ Hrs. TEMP: _____</p> <p>% Humedad: _____</p>	<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p>

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PRODUCTO. API	DOSIS. TABLETAS 250 mg	LOTE. LT001	PÁGINA. 5 de 13
-------------------------	----------------------------------	-----------------------	---------------------------

<p>3.12 Tamizar el granulado seco utilizando el Molino tipo tornado a través de malla No.8, recolectando el granulado en recipientes de plástico y colocar el granulado seco en el mezclador.</p> <p>INICIO: _____ Hrs. TERMINO: _____ Hrs RPM: _____</p>	<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p>
<p>3.13 Tamizar las siguientes materias primas por malla No. 30. Adicionar al mezclador y mezclar durante 10 minutos.</p> <p>2.5 kg DESINTEGRANTE-C 0.5 kg DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL</p> <p>INICIO: _____ Hrs. TERMINO: _____ Hrs. RPM: _____</p>	<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p>
<p>3.14 Tamizar por malla No.30 la siguiente materia prima y adicionar al mezclador. Mezclar durante 5 minutos:</p> <p>0.75 kg LUBRICANTE</p> <p>INICIO: _____ Hrs. TERMINO: _____ Hrs RPM: _____</p>	<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p>
<p>3.15 Descargar el polvo, en contenedores de plástico con bolsas de polietileno previamente tarados, cerrar los contenedores e identificarlos, obtener el rendimiento y enviarlos al área de tableado.</p>	

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PRODUCTO. API	DOSIS. TABLETAS 250 mg	LOTE. LT001	PÁGINA. 6 de 13
-------------------------	----------------------------------	-----------------------	---------------------------

<p>No. de Contenedores: _____</p> <p>FECHA DE FIN DE PROCESO: _____</p> <p>PESO BRUTO: _____</p> <p>3.16 Rendimiento.</p> <p>% Rendimiento: _____</p> <p>4.- TABLETEADO</p> <p>4.1 Armar la tableteadora con punzones de 12.0 mm.</p> <p>4.2 Verificar el funcionamiento y limpieza de áreas y equipo.</p> <p>4.3 Verificar que el personal porte la indumentaria indicada en el PNO PRO 002.</p> <p>4.4 Identificar el área con los siguientes datos:</p> <p>NOMBRE DEL PRODUCTO: _____</p> <p>NUMERO DE LOTE: _____</p> <p>TAMAÑO DE LOTE: _____</p> <p>FECHA: _____</p> <p>OPERADOR: _____</p> <p>4.5 Verificar por parte de Aseguramiento de Calidad las condiciones del área y equipo.</p> <p>FECHA DE INICIO DE PROCESO: _____</p>	<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p>
---	---

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PRODUCTO. API	DOSIS.TABLETAS 250 mg	LOTE. LT001	PÁGINA. 7 de 13
-------------------------	---------------------------------	-----------------------	---------------------------

<p>4.6 Ajustar la tableteadora hasta controlar los siguientes parámetros.</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Especificación:</td> <td>Teórico:</td> </tr> <tr> <td></td> <td>475.0 mg mínimo</td> </tr> <tr> <td>Peso Promedio</td> <td>500.00 mg media</td> </tr> <tr> <td></td> <td>525.00 mg máximo</td> </tr> <tr> <td>Desintegración</td> <td>No más de 8 minutos</td> </tr> <tr> <td>Dureza</td> <td>8.0 a 14.0 kp</td> </tr> <tr> <td>Friabilidad</td> <td>Máximo 1.0 %</td> </tr> <tr> <td>Diámetro</td> <td>11.8 a 12.2 mm</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de Tableteado</td> <td>200,000 tab./h</td> </tr> </table>		Especificación:	Teórico:		475.0 mg mínimo	Peso Promedio	500.00 mg media		525.00 mg máximo	Desintegración	No más de 8 minutos	Dureza	8.0 a 14.0 kp	Friabilidad	Máximo 1.0 %	Diámetro	11.8 a 12.2 mm	Velocidad de Tableteado	200,000 tab./h	<p>Realizó/Firma. _____</p>
Especificación:	Teórico:																			
	475.0 mg mínimo																			
Peso Promedio	500.00 mg media																			
	525.00 mg máximo																			
Desintegración	No más de 8 minutos																			
Dureza	8.0 a 14.0 kp																			
Friabilidad	Máximo 1.0 %																			
Diámetro	11.8 a 12.2 mm																			
Velocidad de Tableteado	200,000 tab./h																			
<p>4.7 Una vez controlados los parámetros comenzar el tableteado con sus respectivas gráficas de control de peso, dureza y friabilidad, verificando los parámetros cada 10 minutos.</p>																				
<p>4.8 Colocar las tabletas, en contenedores de plástico con bolsas de polietileno previamente tarados, e identificarlos, obtener el rendimiento y enviarlos al área de recubrimiento.</p> <p>No. de Contenedores: _____</p> <p>PESO PROMEDIO DE PROCESO: _____ mg/Tab.</p>		<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p>																		
<p>4.9 Rendimiento.</p> <p>% Rendimiento: _____</p>																				

PROCEDIMIENTO DE FABRICACION

PRODUCTO.	DOSIS. TABLETAS	LOTE.	PÁGINA.
API	250 mg	LT001	8 de 13

5.0 RECUBRIMIENTO

INICIO: _____ Hrs. TERMINO: _____ Hrs.

5.1 Verificar que área de trabajo se encuentre, identificada y libre de residuos y documentos del proceso anterior. Verificó/Firma. _____

EQUIPO	CUMPLE	
	Identificada	Limpia
Esfera No.		
Código:		
Bomba Peristáltica		
Código:		
Agitador de propela		
Código:		
Homogenizador Silverson		
Código:		
Recipientes de Acero Inoxidable		
Espátula de acero inoxidable		
Palas de acero inoxidable		

5.2 Colocar en un recipiente de acero inoxidable las siguientes materias primas de recubrimiento y agitar hasta su completa dispersión con el Agitador de Propela durante 40 minutos, evitando la formación excesiva de espuma y mantenerla así durante todo el proceso de recubrimiento.

Realizó/Firma. _____

Materia prima	Cantidad	
	Estándar	Real
Agua para Inyectables	4000.000 g	g
Opadry II Blanco 85F18378	1.200.000 g	g

Verificó/Firma. _____

INICIO: _____ Hrs. TERMINO: _____ Hrs.

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PRODUCTO. API	DOSIS. TABLETAS 250 mg	LOTE. LT001	PÁGINA. 9 de 13
----------------------	-------------------------------	--------------------	------------------------

<p>5.3 Colocar en otro recipiente de acero inoxidable las siguientes materias primas y Homogenizar en el Homogenizador Silverson L4R durante 25 minutos a 100 rpm.</p> <table border="1" style="margin: 10px auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Materia prima</th> <th style="text-align: center;">Cantidad Estándar</th> <th style="text-align: center;">Cantidad Real</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Agua para Inyectables</td> <td style="text-align: center;">800.000 g</td> <td style="text-align: center;">g</td> </tr> <tr> <td>Azul No 1 Laca B-3016</td> <td style="text-align: center;">4.500 g</td> <td style="text-align: center;">g</td> </tr> </tbody> </table> <p>5.4 Adicionar lentamente la suspensión de color del punto No 5.3 a la suspensión obtenida en el punto No 5.2 con agitación constante y mantener la agitación de 100 rpm por 20 minutos con el Agitador de Propela.</p> <p style="text-align: center;">INICIO: _____ Hrs. TERMINO: _____ Hrs</p> <p>5.5 Ajustar las siguientes variables para la Esfera No.3</p> <table border="1" style="margin: 10px auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Parámetros</th> <th style="text-align: left;">Debe ser:</th> <th style="text-align: left;">Esfera No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Velocidad del Bombo</td> <td></td> <td style="text-align: center;">rpm</td> </tr> <tr> <td>Presión Alta en el Manómetro</td> <td></td> <td style="text-align: center;">kg / cm²</td> </tr> <tr> <td>Presión Baja en el Manómetro</td> <td></td> <td style="text-align: center;">kg / cm²</td> </tr> <tr> <td>Temperatura del Núcleo</td> <td></td> <td style="text-align: center;">° C</td> </tr> <tr> <td>Flujo de Suspensión Recubriente de la Bomba</td> <td></td> <td style="text-align: center;">rpm</td> </tr> </tbody> </table>	Materia prima	Cantidad Estándar	Cantidad Real	Agua para Inyectables	800.000 g	g	Azul No 1 Laca B-3016	4.500 g	g	Parámetros	Debe ser:	Esfera No.	Velocidad del Bombo		rpm	Presión Alta en el Manómetro		kg / cm ²	Presión Baja en el Manómetro		kg / cm ²	Temperatura del Núcleo		° C	Flujo de Suspensión Recubriente de la Bomba		rpm	<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p> <p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Realizó/Firma. _____</p>
Materia prima	Cantidad Estándar	Cantidad Real																										
Agua para Inyectables	800.000 g	g																										
Azul No 1 Laca B-3016	4.500 g	g																										
Parámetros	Debe ser:	Esfera No.																										
Velocidad del Bombo		rpm																										
Presión Alta en el Manómetro		kg / cm ²																										
Presión Baja en el Manómetro		kg / cm ²																										
Temperatura del Núcleo		° C																										
Flujo de Suspensión Recubriente de la Bomba		rpm																										

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PRODUCTO. API	DOSIS. TABLETAS 250 mg	LOTE. LT001	PÁGINA. 10 de 13
-------------------------	----------------------------------	-----------------------	----------------------------

5.6 Cubrir el interior de la Esfera No.3, con un poco de la suspensión de recubrimiento obtenida en el punto 5.4 y secar con la entrada de aire caliente.

Realizó/Firma. _____

5.7 Vaciar los núcleos a la Esfera, accionar el equipo a la mínima velocidad y poner a calentar en forma gradual con la entrada de aire caliente hasta alcanzar la temperatura del núcleo de 40 a 45 °C.

Realizó/Firma. _____

Verificó/Firma. _____

Parámetros	Debe ser:	Es:
Temperatura del Núcleo	40°C a 45 °C	* C

5.8 Iniciar el recubrimiento, asegurando que los parámetros establecidos en el punto 5.5 se mantienen dentro de los rangos establecidos.

Verificó/Firma. _____

FECHA DE TERMINO: _____

5.9 Colocar en un recipiente de acero inoxidable las siguientes materias primas y agitar hasta su completa dispersión con el Agitador de Propela tipo Marinera.

Realizó/Firma. _____

Verificó/Firma. _____

Materia prima	Cantidad Estándar	Cantidad Real
Agua para Inyectables	12,000.000 g	g
Acryl-eze MP Claro	3,000.000 g	g

5.10 Mantener con agitación la dispersión anterior durante 60 minutos, evitando la formación excesiva de espuma.

Realizó/Firma. _____

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PRODUCTO. API	DOSIS. TABLETAS 250 mg	LOTE. LT001	PÁGINA. 11 de 13
----------------------	-------------------------------	--------------------	-------------------------

<p>5.11. Filtrar por malla No 60.</p> <p>5.12 Utilizando el Agitador de Propela tipo marina, mantener la agitación de la dispersión anterior durante todo el proceso de recubrimiento. Ajustar las siguientes variables para la Esfera No. 3</p> <p>5.13 Ajustar las siguientes variables para la Esfera No. 3</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px 0;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Parámetros</th> <th style="width: 30%;">Debe ser:</th> <th style="width: 40%;">Esfera No. 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Velocidad del Bombo</td> <td></td> <td style="text-align: center;">rpm</td> </tr> <tr> <td>Presión Alta en el Manómetro</td> <td></td> <td style="text-align: center;">kg/cm²</td> </tr> <tr> <td>Presión Baja en el Manómetro</td> <td></td> <td style="text-align: center;">kg/cm²</td> </tr> <tr> <td>Temperatura del Núcleo</td> <td></td> <td style="text-align: center;">°C</td> </tr> <tr> <td>Flujo de Suspensión de Recubrimiento de la Bomba</td> <td></td> <td style="text-align: center;">rpm</td> </tr> </tbody> </table> <p>5.14 Accionar el equipo a la mínima velocidad y poner a calentar en forma gradual con la entrada de aire caliente hasta alcanzar la temperatura del núcleo de 29 a 33 °C</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px 0;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Parámetros</th> <th style="width: 30%;">Debe ser:</th> <th style="width: 40%;">Es:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Temperatura del Núcleo</td> <td style="text-align: center;">29°C a 33 °C</td> <td style="text-align: center;">°C</td> </tr> </tbody> </table> <p>5.15 Iniciar el recubrimiento, asegurando que los parámetros establecidos en el punto 5.14 se mantienen dentro de los rangos establecidos.</p> <p>FECHA DE TERMINO: _____</p>	Parámetros	Debe ser:	Esfera No. 3	Velocidad del Bombo		rpm	Presión Alta en el Manómetro		kg/cm ²	Presión Baja en el Manómetro		kg/cm ²	Temperatura del Núcleo		°C	Flujo de Suspensión de Recubrimiento de la Bomba		rpm	Parámetros	Debe ser:	Es:	Temperatura del Núcleo	29°C a 33 °C	°C	<p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p> <p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Realizó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p> <p>Verificó/Firma. _____</p>
Parámetros	Debe ser:	Esfera No. 3																							
Velocidad del Bombo		rpm																							
Presión Alta en el Manómetro		kg/cm ²																							
Presión Baja en el Manómetro		kg/cm ²																							
Temperatura del Núcleo		°C																							
Flujo de Suspensión de Recubrimiento de la Bomba		rpm																							
Parámetros	Debe ser:	Es:																							
Temperatura del Núcleo	29°C a 33 °C	°C																							

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PRODUCTO. API	DOSIS.TABLETAS 250 mg	LOTE. LT001	PÁGINA. 12 de 13
-------------------------	---------------------------------	-----------------------	----------------------------

5.16 Al final del proceso tomar muestra representativa de las tabletas de la Esfera y enviar al Área de Aseguramiento de la Calidad.

Realizó/Firma. _____

5.17 Al término del recubrimiento recibir las tabletas en recipiente con doble bolsa de polietileno, cerrarlo con sello de seguridad e identificarlo.

Realizó/Firma. _____

Bolsa	Peso Neto
1	kg
2	kg

5.18 Calcular el peso promedio pesando 500 tabletas y dividir el peso obtenido entre 500. Reportar el rendimiento.

Realizó/Firma. _____

Peso promedio real de los tabletas _____ mg.

Verificó/Firma. _____

Cantidad		Rendimiento	
Estándar	Real	% Real	Límite %
100,000 tabs	tabs	%	90 – 100 %

5.19. Enviar el producto al área de graneles, identificándolo correctamente.

Realizó/Firma. _____

5.20 Cantidad de comprimidos enviados a obsoletos _____ Kg

Realizó/Firma. _____

FECHA DE TERMINO: _____

Verificó/Firma. _____

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PRODUCTO. API	DOSIS.TABLETAS 250 mg	LOTE. LT001	PÁGINA. 13 de 13
-------------------------	---------------------------------	-----------------------	----------------------------

Realizar el balance de materiales.

Observaciones:

Realiza	Verifica

Jefe de Área de
Producción

Gerente de
calidad

BIBLIOGRAFÍA

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Quality Risk Management ICH Q9
2. Mollah, A. H. & Long, M. & Baseman, H. S., (2013), *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing*, New Jersey, United States of America: (1st ed.) John Wiley & Sons.
3. Mark Walker & Thomas Busmann. (2013). *RISK MANAGEMENT TOOLS* (1st Ed.). *Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing* (pp. 17-49). New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons.
4. A. HAMID MOLLAH¹ & HAROLD S. BASEMAN² & MIKE LONG³ & ANURAG S. RATHORE. (2014). A Practical Discussion of Risk Management for Manufacturing of Pharmaceutical Products PDA J Pharm Sci and Tech, 68, 280.
5. ISO 14971. Gestión de riesgos de dispositivos médicos.
6. Gutiérrez Pulido Humberto & Román de la Vera Salazar (2009). Control estadístico de calidad y seis sigma. México: (Segunda edición) McGraw Hill 2009.
7. Yvonne Bouwman-Boer & Lilli Moller Andersen. Practical Pharmaceutics .Quality Risk Management. Royal Dutch Pharmacists Association KNMP, Laboratory of Dutch Pharmacist (pp. 423-434). Springer International Publishing
8. (2011) Hazardous Industry Planning Advisory. Paper No 8. HAZOP Guidelines. State of New South Wales through the Department of Planning. Sydney NSW, Australia

-
9. Marvin Rausand & Arnljot Høyland. (2003) System Reliability Theory: Models, Statistical Methods and Applications. (2nd Edition) Wiley.
 10. (1997). HAZARD ANALYSIS AND CRITICAL CONTROL POINT (HACCP) SYSTEM AND GUIDELINES FOR ITS APPLICATION. 2017, de FAO Recuperado de <http://www.fao.org/docrep/005/y1579e/y1579e03.htm>
 11. El Análisis de Fallas con Diagramas de Árbol. 2017, de Departamento de Seguros de Texas, División de Compensación para Trabajadores Recuperado de <http://www.tdi.texas.gov/pubs/videoresourcessp/spstpfaulttree.pdf>.
 12. Victor Machiavelo Salinas. (2011). Introducción a los Análisis de Arboles de Falla (Fault Tree Analysis-FTA). 2017, de Diplomado en Análisis de Riesgos y Seguridad Funciona Recuperado de <http://www.tdi.texas.gov/pubs/videoresourcessp/spstpfaulttree.pdf>
 13. Kevin J. Sullivan & David Coppit . Developing a Low-Cost High-Quality Software Tool for Dynamic Fault-Tree Analysis.
 14. Gonzáles Sabater Javier. (2011) Manual de transferencia de tecnología y conocimiento. The transfer institute
 15. ISPE GOOD PRACTICE GUIDE. Technology transfer. The Society for Life Science Professionals.
 16. Hazard and Operability studies (HAZOP studies)-Application Guide. 2016. IEC 61882
 17. Amrita, Pullam Raju, Shrikhande, Prudhvi R P Biswas U. K, Bajaj A. (2013) Technology Transfer: A New Buzz Word in Pharmaceutical Industry.
 18. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

-
19. (2003) Technology Transfer, ISPE GOOD PRACTICE GUIDE. The Society for Life Science Professionals.
 20. (2011) WHO GUIDELINE ON TRANSFER OF TECHNOLOGY. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18677en/s18677en.pdf>.
 21. Noralba Sierra & Clara E. Plazas & Luis F. Guillén & Pedro A. Rodríguez. (2010). Protocolo para el control de calidad de envases de plástico, utilizados en la industria farmacéutica, de cosméticos y de alimentos. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.
 22. Javier González Sabater. (2011) Manual transferencia de tecnología y conocimiento. (2ª edición)
 23. Secretaria de Economía
http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/119065/Sector_Industria_Farmaceutica.pdf.
 24. CANIFARMA <http://www.canifarma.org.mx/datoseconomicos.html>
 25. Asociación Mexicana de Industrias de investigación farmacéutica
<http://www.amiif.org>
 26. William Schmidt & Ian Uydess. (2011) Claves para ejecutar una transferencia de tecnología con éxito
http://www.pharmatechespanol.com.mx/articulo/401.claves_para_ejecutar_una_transferencia_de_tecnologia_con_exito
 27. Guide SUPAC
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM346049.pdf>
 28. SUPAC-MR: Formas posológicas orales sólidas de liberación modificada Cambios en escala y posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles; pruebas de disolución in vitro y documentación de bioequivalencia in vivo. Recuperado de

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201461.htm>

29. Patricia Carmona Sepúlveda. (2013) Aspectos relacionados a modificaciones de Productos Equivalentes Terapéuticos. Recuperado de [http://www.ispch.cl/sites/default/files/Modificaciones%20a%20productos%20bioequivalentes%20\(PCS\).pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/Modificaciones%20a%20productos%20bioequivalentes%20(PCS).pdf)