



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA



QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

CARACTERIZACIÓN Y TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DE ÓVULOS DE
ÁCIDO ASCÓRBICO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE: QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

PRISCILA KATHERINE LARA HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

M. en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA

ASESOR DE TESIS:

Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Tabla de contenido

1	Introducción.....	4
2	Marco teórico	5
2.1	Transferencia de tecnología.....	5
2.1.1	Motivos para transferir tecnología.....	9
2.1.2	Normatividad aplicable a transferencia de tecnología	9
2.1.3	Caracterización del proceso	12
2.1.4	Validación de procesos.....	14
2.2	Óvulos o supositorios vaginales.....	16
2.2.1	Formulación de supositorios vaginales.....	18
2.2.2	Fabricación de óvulos.....	19
2.2.3	Envasado de óvulos moldeados	23
2.3	Ácido ascórbico (Vitamina C).....	24
2.3.1	Propiedades fisicoquímicas	24
2.3.2	Fuentes de ácido ascórbico	25
2.3.3	Usos del ácido ascórbico	26
2.3.4	Farmacodinamia por la vía de administración vaginal	26
2.3.5	Farmacocinética	26
3	Planteamiento del problema.....	28
4	Hipótesis	29
5	Objetivo general	30
5.1	Objetivos particulares.....	30
6	Material	31
7	Metodología	33
7.1	Diagrama de flujo	33
7.2	Análisis de ácido ascórbico	34
7.3	Caracterización del proceso.....	36
7.4	Escalamiento.....	38

7.5	Procedimiento de fabricación	40
7.6	Transferencia de tecnología.....	40
7.7	Control de calidad de la forma farmacéutica	41
7.8	Control de proceso.....	44
7.9	Acondicionamiento.....	45
8	Resultados	46
8.1	Análisis de ácido ascórbico	46
8.2	Caracterización del proceso.....	47
8.3	Escalamiento.....	54
8.4	Procedimiento de fabricación	56
8.5	Transferencia de tecnología.....	56
8.6	Control de proceso.....	82
8.7	Pruebas de acondicionamiento	84
9	Discusión de resultados	86
10	Conclusión	94
11	Referencias.....	95
12	Anexos	99
	Anexo 1. Ensayos de identidad del principio activo.....	99
	Anexo 2. Documentos maestros.....	102
	Anexo 3. Protocolo de transferencia de tecnología	111
	Anexo 4. Aprobación de la transferencia de tecnología.....	124
	Anexo 5. Datos crudos de control de proceso de los lotes de transferencia ...	133
	Anexo 6. Datos crudos del control de proceso del lote 16.....	135

1 Introducción

Durante el desarrollo de un medicamento, la información y los conocimientos obtenidos de diversos estudios, así como la experiencia de fabricación, proporcionan conocimiento científico de todo lo que pueda impactar en la calidad del medicamento en cuestión, como el establecimiento de especificaciones, controles de fabricación, rendimientos y procedimientos de fabricación, los cuales están relacionados entre sí. Esto con la finalidad de que se pueda asegurar que su uso no representa un peligro para la salud de los pacientes.

Todo lo anterior, se logra mediante un riguroso aseguramiento de calidad. Una parte del aseguramiento de calidad es la validación de procesos, la cual demuestra que el producto es reproducido de la forma más exacta posible lote tras lote y consta de tres etapas fundamentales, que son el diseño, la calificación y el mantenimiento del estado validado o verificación continua. Durante la etapa de diseño es importante realizar estudios de caracterización de proceso.

La información recabada durante la caracterización de proceso debe utilizarse para sustentar los rangos de operación y los rangos de aceptación para la producción y los protocolos de validación y transferencia de tecnología.

El objetivo de las actividades de transferencia de tecnología es transferir el producto y conocimiento del proceso entre el desarrollo y la fabricación, o entre diferentes sitios de fabricación para lograr una calidad equivalente del producto. Este conocimiento constituye las bases para el proceso de fabricación, estrategia de control, enfoque de validación del proceso y mejora continua del mismo.

En los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza se desarrolló una formulación de óvulos de ácido ascórbico para el tratamiento de vaginosis bacteriana, sin embargo, hace falta realizar la caracterización del proceso de fabricación que permita evaluar los parámetros críticos del proceso, realizar el escalamiento y posteriormente la transferencia de tecnología. Por tal motivo, en el presente trabajo se llevará a cabo la caracterización del proceso, el escalamiento y la transferencia de tecnología (del proceso y del método analítico), considerando que, debido a diversos factores, se realiza con fines docentes en donde la unidad receptora serán los alumnos del módulo de Tecnología Farmacéutica II.

2 Marco teórico

2.1 Transferencia de tecnología

La NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos¹, 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 ambas partes y cumplimiento de la normativa vigente.”

Generalmente se explica la transferencia de tecnología como el flujo de desarrollos tecnológicos e innovaciones de un lugar a otro, por ejemplo, de una organización a otra, de una universidad a una organización, o de un país a otro, sin embargo, la transferencia de tecnología también se efectúa hacia el interior de ésta, toda vez que existe el intercambio de conocimientos especializados en toda organización.²

Cuando la transferencia de un proceso se realiza entre las unidades de desarrollo y fabricación, lo que se aprende puede ser útil para después crear una estrategia de control del proceso e igualmente, sienta las bases para la validación y mejoramiento continuo del proceso.^{3,4} Sin embargo, cuando la transferencia va de una organización a otra, es necesario que el proceso esté validado en la unidad transmisora antes de continuar.⁵

Para que una transferencia sea exitosa deben cumplirse los siguientes principios generales y requerimientos:

- El plan del proyecto debe abarcar los aspectos de calidad y basarse en manejo de riesgos de calidad;
- Las capacidades de la unidad transmisora (UT) y la unidad receptora (UR) deben ser similares, pero no necesariamente idénticas, así, las instalaciones y equipos deben operar bajo el mismo principio.

- Debe realizarse un análisis técnico de la brecha entre la UT y UR para los aspectos regulatorios y gestión de riesgos.
- Se requiere personal entrenado o debe entrenarse.
- La transferencia de tecnología se considera exitosa si hay evidencia documentada de que la UR puede reproducir rutinariamente el proceso transferido en comparación con lo previamente establecido en las especificaciones que se acordaron con la UT.
- En caso de que la UR identifique problemas particulares con el proceso durante la transferencia, su deber es comunicarlo a la UT para asegurar el manejo del conocimiento.
- Cualquier falta de transparencia puede llevar a una transferencia no efectiva.⁶

Aun con esto, las expectativas de la transferencia de tecnología son diferentes dependiendo de la etapa del ciclo de vida del medicamento, por lo tanto, se asume que el nivel de detalle y profundidad del conocimiento a transferir aumentará para cada paso sucesivo de transferencia.^{7, 8} En la figura 1, se aprecia la etapa del ciclo de vida de un producto donde la transferencia de tecnología es imprescindible.



Figura 1. Ciclo de vida de un producto.⁸

De la manera más sencilla, la transferencia se considera exitosa si la unidad receptora es capaz de reproducir el producto, proceso o método transferido de forma rutinaria conforme con las especificaciones previamente acordadas con la unidad transmisora o la unidad de desarrollo. Aunque, dependiendo de la razón por la cual se transfiere, los criterios de éxito pueden variar. De cualquier forma, ya que

es un trabajo dentro de un ambiente sujeto a regulación, la documentación del proceso de transferencia es crucial.⁷

Las partes básicas para documentar la transferencia de tecnología (ver figura 2) son 1) propuesta de transferencia de tecnología, 2) paquete de transferencia, 3) análisis de brecha con gestión de riesgos, 4) plan de transferencia⁹ y 5) informe de transferencia.

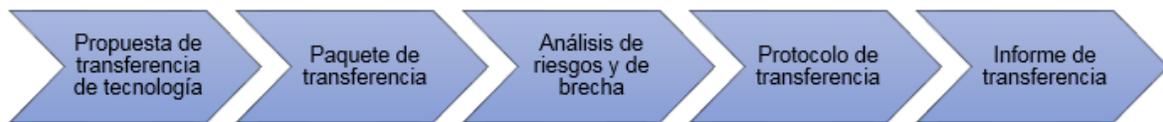


Figura 2. Etapas de la documentación de transferencia de tecnología.⁹

En la propuesta de transferencia de tecnología se realiza una recopilación de los motivos, costos y beneficios de transferir. También se realiza un cronograma de actividades y se define el alcance del proyecto.

El paquete de transferencia o también llamado documento histórico, es como tal la información del proceso o método a transferir. Aquí se incluyen resultados de la etapa previa, es decir, si la transferencia va del departamento de desarrollo hacia fabricación, se incluyen todos los datos de caracterización, mientras que, si se transfiere entre unidades de producción, se anexan informes de validación de proceso, revisión anual de producto (RAP) que incluya la capacidad del proceso, procedimientos de reproceso, control de proceso, variaciones del proceso con la investigación o seguimiento que se dio y resumen de las tendencias; una lista de todos los lotes fabricados y su uso o destino (lotes de validación, para bioequivalencia, pruebas clínicas, dossier y estudios de estabilidad)⁷, así como las desviaciones que se hayan presentado y sus acciones preventivas y correctivas.

Para el análisis de brecha entre las unidades transmisora y receptora, se hace una comparación lo más detallada posible de las instalaciones, equipos, materias primas, proveedores y sistemas críticos. Esto va acompañado de un análisis de

riesgos que haga énfasis en problemas ya conocidos asociados a los cambios de proveedores y desempeño.^{7, 9}

El plan o protocolo de transferencia no sólo permite una mejor y más eficiente ejecución del proyecto, sino que además es un requisito de la normatividad contar con este documento y su respectivo informe.¹

El protocolo de transferencia enlista las etapas planeadas de la transferencia. El protocolo debe incluir:

- Objetivo;
- Alcance;
- Personal y sus responsabilidades;
- Una comparación paralela de materiales, métodos y equipo;
- Las etapas de la transferencia con evidencia documentada de que cada paso crítico se cumplió de manera satisfactoria antes de que se inicie el siguiente;
- Identificación de los puntos de control críticos;
- Diseño experimental y criterios de aceptación para métodos analíticos;
- Información sobre los lotes de prueba, lotes de calificación y de validación.
- Control de cambios para cualquier desviación que se encuentre;
- Evaluación de producto terminado con sus especificaciones;
- Estrategia de liberación del producto;
- Información sobre sustancias de referencia, cuando sea necesaria. Gestión de muestras de retención para ingrediente activo, producto intermedio y terminado.
- Conclusión que incluya la aprobación firmada por el responsable del proyecto.⁶

Al concluir el proyecto de transferencia debe generarse un reporte que incluya el protocolo, resultados de los lotes fabricados y todas las experiencias negativas o positivas que se hayan tenido durante el trabajo de transferencia. La inclusión de dichos detalles permitirá que las precauciones, advertencias y otros puntos de importancia formen parte de la manufactura rutinaria, impidiendo a la vez que se repitan actividades innecesarias en un futuro.⁷

2.1.1 Motivos para transferir tecnología

La transferencia de tecnologías como métodos, procesos y/o productos, ocurre por una variedad de razones y pueden estar basados en diversos factores, incluyendo:

- La progresión natural del ciclo de vida de un producto, desde su descubrimiento en el laboratorio, a través del escalamiento y fase clínica, hasta la comercialización.
- La necesidad de capacidad adicional.
- El requerimiento estratégico para relocalizar unidades de manufactura por ventajas económicas en diferentes regiones del mundo.
- Por fusiones y consolidaciones de empresas.

Cualquiera que sea la razón, la transferencia de tecnología es una parte del negocio farmacéutico y se ha convertido en un importante punto de regulación. Por lo tanto, la planeación y definición de los criterios de aceptación de la transferencia son igualmente importantes que la ejecución de la transferencia como tal.⁷

2.1.2 Normatividad aplicable a transferencia de tecnología

En la tabla 1 se presentan los documentos normativos y/o guías que presentan algún requisito referente a las transferencias de tecnología, así como el numeral que corresponde.

Tabla 1. Normas nacionales e internacionales y guías aplicables a transferencia de tecnología

Norma o Guía / Año	Numeral	Requisito
NOM-059-SSA1-2015 ¹	5.1.2	Aplicación de calidad por diseño.
	5.17.10	Elemento del sistema de gestión de calidad.
	5.2.5.8.3.6	Documentación escrita de la transferencia de tecnología.
	5.10.1	Enfoque planificado y documentado.
	5.10.2	Los lotes de transferencia no se pueden comercializar.
	9.9.2.1.2	En una validación, para la etapa de diseño de proceso, la estrategia de control de proceso debe incluir los resultados de la transferencia de tecnología.
	11.29.1	Los métodos analíticos a transferir deben coincidir con el dossier.
	11.29.4 a 11.29.4.3.5	Una transferencia analítica debe contemplar: instalaciones, equipo, instrumentos, personal, protocolos, metodologías, identificación de requisitos adicionales, estándares de referencia, condiciones de almacenamiento y transporte, criterios de aceptación y requisitos normativos.
	14.6.2	La transferencia de tecnología debe anexarse al aviso de maquila ante COFEPRIS.
	14.7.1	El titular del Registro Sanitario debe asegurar la transferencia de tecnología al laboratorio contratado.
14.4.2	El contrato de actividades subcontratadas debe incluir la transferencia de tecnología.	
Anexo 7 OMS / 2011 ⁶	Toda la guía	Alcance, organización, transferencia del proceso, control de calidad, equipo, documentación, calificación y validación.

(Continuación tabla 1).

Guía / Año	Numeral	Requisito
PIC/S GMP / 2008 ¹¹	6.37	El método analítico a transferir debe coincidir con el del dossier.
	6.38	Los métodos de prueba a transferir entre laboratorios, deben describirse detalladamente en un protocolo.
	6.39	El protocolo debe incluir: métodos a transferir, requisitos de capacitación, estándares, condiciones de transporte y/o almacenamiento y criterios de aceptación.
	6.40	Las desviaciones al protocolo deben investigarse. El reporte debe documentar la comparación de resultados.
	6.41	Cuando sea apropiado, se deberán cumplir los requisitos establecidos en otras guías para la transferencia de métodos.
ISPE / 2003 ⁷	2	Planeación y criterios de aceptación.
	3	Transferencia de métodos analíticos: alcance, responsabilidades, diseño experimental, criterios de aceptación y procedimiento.
	5	Transferencia de formas farmacéuticas: resultados de estabilidad, Principio activo, excipientes y materias primas, información de seguridad, información del proceso, descripción de los equipos, instalaciones, especificaciones del material de envase, calificación y validación.
ICH Q10 / 2008 ³	1.6.1	Las fuentes de conocimiento previo incluyen las actividades de transferencia de tecnología.
	3.1.2	La Transferencia de tecnología tiene como fin transferir el conocimiento de un producto o proceso entre desarrollo y manufactura o entre sitios de manufactura.
	3.2.1	El conocimiento obtenido de la transferencia de tecnología y escalamiento puede utilizarse en un futuro para la estrategia de control.

(Continuación tabla 1)

ICH Q10 / 2008 ³	3.2.2	Las acciones correctivas y preventivas se pueden utilizar para el mejoramiento continuo.
	3.2.3	La aplicación del control de cambios debe proveer documentación de los ajustes realizados al proceso durante la transferencia.
	3.2.4	El monitoreo del desempeño del proceso debe asegurar que el producto puede fabricarse a escala comercial.
Anexo 4 OMS / 2006 ¹⁰	11.26	El plan de validación debe especificar los cambios que requieren una revalidación, como una transferencia de tecnología.
	8.2.	Los cambios que requieren una revalidación pueden incluir la transferencia de tecnología a otro sitio de fabricación.

2.1.3 Caracterización del proceso

El objetivo general de la caracterización de proceso es asegurar la eficiente y exitosa validación y garantizar resultados consistentes del proceso.

Específicamente, la caracterización de procesos provee:

- Comprensión del rol de cada paso del proceso, como entender si las impurezas se eliminan durante un paso específico de la limpieza.
- Entendimiento del impacto de las entradas del proceso (parámetros de operación) en las salidas (parámetros de desempeño) e identificar los parámetros clave de operación y desempeño.
- Asegura que el proceso genera productos consistentes en rendimiento y pureza dentro de todos los rangos de operación.
- Criterios de aceptación para los parámetros de desempeño durante el proceso.

Adicionalmente, aunque no es un motivo primario para hacer la caracterización de proceso, estos estudios frecuentemente descubrirán áreas para mejorar el proceso en términos de consistencia y rendimiento del producto.⁵

2.1.3.1 Experimentos de proyección o "Screening"

Típicamente se asume que la respuesta sobre el parámetro de operación en prueba será lineal, por ello se utilizan estudios con sólo dos niveles (un valor alto y un valor bajo). Además, en esos dos niveles se prefiere probar aproximadamente 1.5 a 2 veces el rango de operación preferido en la producción. El rango es suficientemente amplio para ver un efecto si es que este existe, pero no tan amplio como para hacer que el fallo sea inevitable. Por esto, se puede obtener información sobre la robustez del proceso. La información que se obtiene de estos estudios se utiliza para indicarle a producción cuáles parámetros necesitan un control más estricto y cuáles requieren menos atención.

Finalmente, estos estudios separarán los parámetros clave de los de menor impacto.

2.1.3.2 Interacciones entre parámetros clave

A partir del screening se sabe cuáles parámetros tienen un efecto sobre el desempeño del proceso.

Por lo tanto, comúnmente sólo se prueban los parámetros hasta los límites de sus rangos normales o preferidos de operación. Dependiendo del número de variables a examinar, se pueden usar diseños experimentales factoriales completos, factoriales fraccionales u otros. En general, lo recomendable es utilizar un diseño donde se pueda determinar el efecto de cualquier interacción de la que se sospeche. A pesar de que normalmente se asume que la respuesta será lineal en los rangos de operación, se tiene que tomar algún criterio para determinar si esta suposición es correcta o no. En los casos en que se sospeche que el comportamiento no es lineal se deben hacer diseños de experimentos multinivel. De la misma manera, normalmente sólo se buscan interacciones de dos factores ya que las interacciones de más de dos factores son muy poco comunes y probarlas requiere estudios más largos y complejos.⁵

2.1.4 Validación de procesos

La comprobación y verificación de la efectividad y reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso se ha llamado validación.¹² Una validación de procesos efectiva contribuye significativamente al aseguramiento de la calidad de fármacos y medicamentos. El principio básico del aseguramiento de calidad es que un producto debe satisfacer al uso para el que está destinado.

En general, la validación de procesos se divide en dos grandes etapas, el diseño del proceso y la calificación.¹³ Aunque se puede considerar como una tercera etapa a la verificación continua, también llamada mantenimiento del estado validado.

La validación y la calificación son esencialmente componentes del mismo concepto. El término de calificación normalmente se usa para equipos, sistemas y servicios, y la validación para procesos. En este sentido, la calificación es una parte de la validación.¹⁰

El propósito de la validación es identificar los parámetros críticos del proceso, establecer rangos aceptables para esos parámetros y generar maneras de controlarlos. Sin un control de proceso, la validación no es confiable. Considere, por ejemplo, una autoclave validada que se utiliza sin monitorear la temperatura. Además, un control de proceso correcto frecuentemente puede eliminar la necesidad de gastar en revalidaciones.¹⁴

La validación puede incluir actividades como:

- Pruebas extensivas del producto, las cuales pueden involucrar una amplia toma de muestras (con la estimación de límite de confianza para resultados individuales) y la demostración de la homogeneidad inter e intra-lotes.
- Pruebas de simulación del proceso.
- Pruebas de peor escenario que determinan la robustez del proceso.
- Monitoreo de los parámetros de control de proceso durante la producción normal para obtener información adicional de la confiabilidad del proceso.¹⁴
- Experimentos con los pasos críticos.
- Definir procedimientos de manufactura tentativos y complementar la documentación de producción.¹²

La validación no es un evento puntual en el tiempo, sino que debe desarrollarse durante el ciclo de vida del producto.¹ Esencialmente consta de tres etapas: el diseño, la calificación del proceso y su verificación continua o mantenimiento del estado validado. Durante el diseño será necesario realizar estudios de caracterización de proceso con el fin de contar con evidencia científica de los rangos de operación y asegurar una validación exitosa en la siguiente etapa, así mismo, se realiza el análisis de riesgos del proceso para determinar los parámetros que se tienen que analizar en la caracterización.⁵

Después se realiza la calificación de proceso, la cual consta de cuatro etapas:

I. Calificación del diseño

- Debe proveer evidencia documentada de que las especificaciones del diseño se cumplieron.

II. Calificación de la instalación

- Provee evidencia documentada de que la instalación se completó satisfactoriamente.
- Deben verificarse las especificaciones de compra, diagramas, manuales, lista de partes o componentes y detalles del vendedor.
- Los instrumentos de control y monitoreo deben calibrarse.

III. Calificación operacional

- Debe generar la evidencia documentada de que los servicios, sistemas o equipo y sus componentes funcionan de acuerdo con sus especificaciones de operación.
- Deben realizarse pruebas que demuestren la operación satisfactoria tanto dentro del rango normal de operación como en las condiciones límite (incluyendo las condiciones del peor caso).
- Se deben probar los controles de operación, alarmas, interruptores, pantallas y otros componentes operacionales.
- Se deben describir completamente las medidas tomadas de acuerdo con modelos estadísticos.

IV. Calificación de desempeño.

- La calificación de desempeño debe generar la evidencia documentada de que sistemas, servicios y equipos, con todos sus componentes, pueden operar de forma consistente bajo las especificaciones del uso rutinario.
- Los resultados de estas pruebas deben recabarse en un periodo de tiempo suficiente para demostrar la consistencia.¹⁰

Y finalmente se lleva a cabo la verificación continua del proceso mediante sistemas que detecten los cambios en la variabilidad del proceso, como las cartas control, quejas relacionadas al proceso y al producto, reportes de producto no conforme, reportes de desviación, variación de los rendimientos, revisión de los expedientes de lotes y reportes de eventos adversos. Cuando los datos lo permitan, se deben aplicar herramientas estadísticas que midan la variabilidad. Toda esta información debe contribuir al mejoramiento continuo.¹

Así mismo, la capacitación de personal es importante antes, durante y después de la validación de un proceso, al involucrar activamente a operadores y técnicos en las actividades de validación los ayudará a desarrollar conocimientos y habilidades para mantener las mejores condiciones de operación y desempeño.¹⁵

2.2 Óvulos o supositorios vaginales

Un óvulo es una forma farmacéutica en presentación sólida a temperatura ambiente que contiene el o los principios activos y aditivos, de forma ovoide o cónica, con un peso de 5 a 10g, preparado generalmente con gelatina glicerinada o con polietilenglicoles. Se funde, ablanda o disuelve a la temperatura corporal y su vía de administración es vaginal.¹⁶

Los supositorios se definen de la misma manera que los óvulos, pero están destinados a vías de administración rectal o uretral. Por lo tanto, la literatura de tecnología farmacéutica llama a los óvulos supositorios vaginales ya que los métodos de fabricación, acondicionamiento y control de calidad son iguales y sólo varía un poco la formulación.

Generalmente los medicamentos en forma farmacéutica de óvulos, tabletas vaginales y cremas que se administran por esta vía, buscan un efecto local o tópico

como antiséptico, antiinflamatorio, lubricante o espermicida. La vagina está profusamente irrigada, de modo que los medicamentos que se administran por esta vía pueden ser absorbidos por sus paredes e ingresar a la circulación general, a través de los sistemas venosos y linfático, sin pasar por el hígado.¹⁵ Cuando se utiliza este tipo de forma farmacéutica para tratar infecciones vaginales, los microorganismos patógenos que usualmente se combaten son *Trichomonas vaginalis*, *Candida (Monilia) albicans* u otras especies, y *Haemophilus vaginalis*.¹⁷

El uso de óvulos presenta ciertas ventajas y desventajas, las cuales se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los óvulos.^{17, 18}

Ventajas	Desventajas
Permite la fácil administración de fármacos para acción local	Comúnmente sólo se utilizan para efecto local.
Puede mejorar la biodisponibilidad de fármacos que se degradan en tracto gastrointestinal	La paciente debe permanecer recostada durante y después de su administración.
No laceran o irritan la pared vaginal.	Dependiendo de sus componentes, pueden dejar un residuo desagradable.
Evita la mala absorción del fármaco en caso de enfermedad en el tracto gastrointestinal	Se requiere de buena higiene para administrarlo sin causar otras infecciones.
Normalmente puede administrarse durante lactancia y gestación.	Las características vaginales varían de acuerdo con la edad, número de embarazos y etapa del ciclo menstrual.
	Comparados con tabletas vaginales, pueden ser menos estables.
	Dependiendo de sus componentes, pueden requerir refrigeración para su almacenamiento y transporte.

2.2.1 Formulación de supositorios vaginales

Su forma, volumen y consistencia deben ser adecuados para facilitar su administración por vía vaginal. La masa de un óvulo es de 1 a 10g. Los excipientes utilizados para la preparación son los mismos que se emplean para la fabricación de supositorios.^{16, 19}

En los óvulos vaginales, los fármacos pueden estar contenidos en suspensión, emulsionados o disueltos. Las sustancias incorporadas deben estar repartidas en todos y cada uno de los supositorios de un modo uniforme. Deben coincidir en forma y color, no deben tener reconocibles aristas agudas y fenómenos de recristalización

y en lo posible no deben tener ninguna burbuja de aire. El tamaño de partícula de las sustancias activas tiene también una importancia especial. Se recomienda utilizar partículas finas.¹⁷

Las bases grasas solo se usan ocasionalmente cuando se utilizan fármacos de carácter lipófilo. De este modo, su cesión a partir del vehículo es muy lenta.

Las bases hidrófilas son mucho más utilizadas. El excipiente más clásico es la mezcla de glicerina-gelatina-agua. La proporción en que intervienen estos tres componentes puede variar en un ámbito muy amplio para adecuar la consistencia en función de la naturaleza del fármaco que debe incorporarse. Los óvulos preparados con glicero-gelatina son poco apreciados debido a su tamaño, alrededor de 15g, de modo que al fundirse originan una cantidad importante de líquido. Por ello, los excipientes a base de polietilenglicoles han remplazado a la glicero-gelatina. Son de preparación mucho más sencilla y están constituidos por mezclas de polietilenglicol 1500 y 6000 en proporciones que oscilan entre 60:40 y 40:60, respectivamente.

Estas bases son especialmente adecuadas para fármacos muy activos, no lipófilos cuya dosificación es baja. La masa media es de 5g o menos, con lo cual su aplicación es mucho más cómoda. Son sensibles a contaminación¹⁹, por lo que a esta base frecuentemente se agregan surfactantes y conservadores, comúnmente parabenos. Muchos de los supositorios vaginales y otras formas farmacéuticas de administración vaginal están ajustadas a pH ácido, usualmente alrededor de 4.5, el cual se asemeja al pH normal de la vagina.¹⁷

2.2.2 Fabricación de óvulos

Los métodos que se utilizan para preparar supositorios son: moldeo a mano, compresión, moldeo vertido y compresión en una tableteadora convencional.

- Moldeo por compresión

Un supositorio más uniforme y con elegancia farmacéutica se puede hacer mediante compresión de la masa rallada en frío, para que adquiera la forma deseada. Una rueda que gira a mano empuja el pistón contra la masa de supositorio contenida en un cilindro, para que así la masa sea extruida hacia los moldes (usualmente tres).

El método de compresión fría es simple y genera supositorios más elegantes que los que se hacen por moldeo a mano. También, impide que se dé la sedimentación de los sólidos insolubles en la base del supositorio, pero es demasiado lento para la producción en masa. Una de sus mayores desventajas es que atrapa aire. La inevitable inclusión de aire hace que el control del peso no sea exacto y también favorece la posible oxidación tanto de la base como del ingrediente activo.

- Moldeo por vertido.

El método más comúnmente utilizado para la preparación de supositorios tanto a pequeña como gran escala es el moldeo. Primero la base se funde, preferentemente en un baño de agua para evitar el sobrecalentamiento en algunas zonas, luego se suspenden o emulsifican los ingredientes activos. Finalmente, la masa se vierte en moldes de metal fríos, que normalmente tienen capas de cromo o níquel.

- Máquina de moldeo automático

Las operaciones de moldeo (verter, enfriar y remover) pueden realizarse por una máquina. Todo el llenado, desmolde y limpieza de los moldes son automatizados. La salida de una máquina rotatoria va de 3500 a 6000 supositorios por hora.

- Moldeo en el envase

Un avance significativo se logró al desarrollar un método de manufactura automatizado que moldea los supositorios directamente dentro de su material de envase. Esto se logra con plástico o aluminio. Los equipos que lo hacen con plástico termoforman el polímero para utilizarlo como molde y lo llenan o simplemente llenan el plástico termoformado previamente. Los que utilizan láminas de aluminio/polipropileno/laca realizan dos tiras paralelas para que al sellarlas se forme el molde.

En ambos, la parte superior del molde se deja abierto para la entrada de boquillas de llenado. Después de inyectar la masa se sella esta abertura. Las tiras se pasan en posición vertical por una estación de enfriado. Un equipo como estos puede producir de 12000 a 20000 supositorios por hora, pueden mantener un control de temperatura muy estricto.²⁰

Durante la fabricación de óvulos por el método de moldeado por vertido pueden presentarse diversos problemas, en la tabla 3, se resumen los más comunes y la forma en que se solucionan.

Tabla 3. Problema, causa y solución en la fabricación de óvulos.^{17, 21}

Problema	Causa	Solución
Precipitación del principio activo y/o aditivos	El tamaño de partícula no es lo suficientemente pequeño y no se pueden dispersar los polvos.	Para prevenir la sedimentación el tamaño de partícula debe ser fino o muy fino (menor a 180 μm).
	Si el polvo tiene una mayor densidad que la base, sedimenta con facilidad.	Continuar agitando durante el llenado de moldes.
Aglomeración del principio activo	Si la temperatura de llenado es muy alta, la mezcla es demasiado fluida, impidiendo la dispersión de los componentes sólidos.	Mantener la temperatura justo por encima del punto de congelación para que sea más viscosa y dificulte la sedimentación.
	Proporción de principio activo y base de supositorios. A mayor número de partículas aumentan las fuerzas de Van der Waals interparticulares.	Aumentar la cantidad de base.
Ruptura	Cuando los moldes se encuentran a temperatura ambiente o superior, la mezcla tarda más en solidificar. Este tiempo puede ser suficiente para que se acumulen los componentes en la punta del óvulo.	Enfriar los moldes antes de llenarlos.
Cuartheaduras	Pausas durante el llenado del molde.	Llenar de forma continua cada cavidad del molde.
Óvulos huecos o con orificios en la base	Contracción o disminución del volumen de la mezcla al solidificar.	Dejar un exceso de mezcla por encima del molde.
Defectos en la superficie del óvulo	Moldes rayados o abollados.	Cuidado de los moldes. Adquirir moldes nuevos.
	Gotas de agua en el interior del molde.	Limpiar y secar completamente cada cavidad del molde.

2.2.2.1 Calibración de los moldes

Cada molde individual es capaz de contener un volumen en específico. Dadas las diferencias en densidades de las materias primas, con determinada base, el peso de los supositorios será diferente que con otra base en el mismo molde.

El primer paso para la calibración es preparar óvulos de la base sola. Después retirarlos del molde y pesar cada supositorio y posteriormente todos juntos para calcular la masa promedio. De igual manera se determina el volumen promedio fundiendo los supositorios por separado y después juntos.²²

2.2.3 Envasado de óvulos moldeados

Los óvulos deben ser envasados de tal manera que cada unidad esté sobre-envuelta, o deben colocarse en un contenedor de modo que no se toquen entre sí. Manchado, ruptura o deformación porque se funden, ocasionado por fricción o adhesión puede ser el resultado de un mal envasado de los supositorios.

Los supositorios en contacto directo uno con otro se desfiguran por fusión como resultado de cambios en la temperatura ambiental. Los óvulos parcialmente fundidos manchan el envase exterior a menos que estén envueltos o envasados en otro tipo de material que prevenga el contacto con el envase externo. Los supositorios normalmente están laminados con estaño o aluminio; las tiras de plástico o papel también se utilizan.

Los óvulos se envuelven a mano o en máquinas. Empacar a mano es lento y puede resultar poco uniforme y sin elegancia farmacéutica. En algunas máquinas, la forma farmacéutica se coloca entre celofán o láminas de aluminio que sellan por calor. El plástico puede moldearse en dos mitades donde en una mitad se coloca el supositorio y la otra mitad se sella después. El sellador caliente hace contacto sólo con el plástico por un momento y con una distancia suficiente para no afectar al óvulo.

Muchos supositorios vaginales no se envuelven de manera individual, sino que son colocados en cajas de cartón o contenedores de plástico con compartimentos para seis o doce unidades.

Los óvulos con ingredientes higroscópicos o volátiles requieren un envase bien sellado para evitar los cambios de peso.²⁰ Aquellos que se almacenan en lugares de alta humedad pueden volverse esponjosos, mientras que los que se almacenan en lugares extremadamente secos pueden perder humedad y volverse quebradizos.¹⁷

Ya que los óvulos son afectados adversamente por el calor, es necesario mantenerlos en un lugar fresco. Las formulaciones que contienen manteca de cacao se deben resguardar por debajo de -1.1°C , de preferencia en el refrigerador. Los óvulos con bases de polietilenglicol se pueden almacenar a temperatura ambiente, sin la necesidad de un refrigerador.¹⁷

2.3 Ácido ascórbico (Vitamina C)

2.3.1 *Propiedades fisicoquímicas*

Cristales (usualmente en placas, a veces en agujas en sistemas monocíclicos).

Sabor muy ácido agradable. Sin olor.

Punto de fusión $190-192^{\circ}\text{C}$.

$d = 1.65$; 20.5° a 21.5° ($c=1$ en agua)

$\text{pH} = 3$ (5mg/mL); $\text{pH} = 2$ (50mg/mL); $\text{pK}_1 = 4.17$; $\text{pK}_2 = 11.57$.²³

UV máx. a $\text{pH} 2 = 245\text{nm}$; 265nm (solución neutra).²⁴

Un gramo se disuelve en cerca de 3mL de agua, 100mL de glicerol; 20mL de propilenglicol. Soluble en agua 80.0% a 100°C , 40.0% a 45°C . Insoluble en éter, cloroformo, benceno, éter de petróleo, aceites y grasas.

Agente reductor fuerte. Estable al aire cuando está seco. En soluciones acuosas se oxida rápidamente por el aire.²³

Clasificación biofarmacéutica: Clase I, alta solubilidad y alta permeabilidad.²⁵

Su estructura molecular se ilustra en la figura 3.

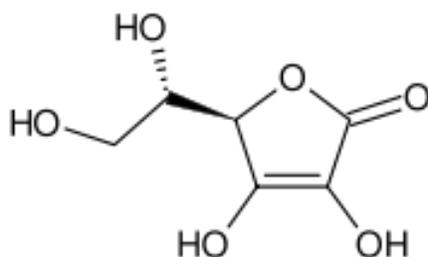


Figura 3. Estructura molecular de ácido ascórbico

La vitamina C o ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble derivada del metabolismo de la glucosa. Actúa como agente reductor y es necesaria para la síntesis de las fibras de colágeno a través del proceso de hidroxilación de la prolina y de la lisina. También protege al organismo del daño causado por los radicales libres. Los humanos no podemos sintetizar ácido ascórbico al carecer de una enzima denominada gulonolactona oxidasa. Las concentraciones en plasma y leucocitos reflejan los niveles de la dieta y los depósitos corporales respectivamente de dicha vitamina. La recomendación actual de ingesta diaria de vitamina C es de 90 mg/día para hombres y de 75 mg/día para mujeres. Los pacientes con enfermedades crónicas como el cáncer o la diabetes o los fumadores necesitan dosis mayores en su dieta habitual.²⁶

2.3.2 Fuentes de ácido ascórbico

El ácido ascórbico se encuentra particularmente en las frutas cítricas (limas, naranjas, limones)²⁶, fresas, tomates, vegetales verdes (col, repollo) y papas. Hay otras fuentes naturales que pueden ser más ricas en esta vitamina, pero no se consumen en cantidades considerables, tal como el perejil, el cual tiene un contenido aproximado de 189 mg de vitamina C por cada 100 g. En general casi todas las frutas y verduras frescas son ricas en vitamina C cuando se consumen crudas, la cocción provoca algo de pérdida de la vitamina. En el caso de alimentos de origen animal, el hígado, la leche y los huevos son bastante ricos en esta vitamina. La leche humana contiene algo más de vitamina C que la bovina, sin

embargo, este contenido va a depender de la calidad de los alimentos que consuma la mujer lactante.²⁷

2.3.3 Usos del ácido ascórbico

- Deficiencia de ácido ascórbico: intravenosa (IV), subcutánea (SubQ), intramuscular (IM): 70-150mg diarios como dosis de protección general, dosis entre 3 y 5 veces mayores pueden ser adecuadas para condiciones cuyo requerimiento sea superior.
- Quemaduras: IM, IV, SubQ: 1 a 2g diarios para quemaduras severas; la dosis se puede determinar dependiendo de la extensión de superficie herida.
- Nutrición parenteral: IV 200mg/día.
- Escorbuto: IM, IV, SubQ: 300-1000 mg/día. La dosis y duración del tratamiento deben ser caso por caso. Se han llegado a administrar dosis de hasta 6g por día. Oral: 100 a 300 mg diarios.
- Para curar heridas: IM, IV, SubQ: 300 a 500 mg/día por 7 a 10 días.²⁸
- Tratamiento de vaginosis bacteriana: intravaginal 250mg/día por 6 días.²⁹

Formas de dosificación:

Cápsulas de liberación prolongada 500mg; polvo oral efervescente; solución inyectable 500mg/mL; tabletas orales 100mg, 250mg, 500mg, 1000mg; tableta masticable 500mg; Tableta oral de liberación prolongada 500mg, 1000mg;²⁶ tabletas vaginales 250mg.²⁹

2.3.4 Farmacodinamia por la vía de administración vaginal

Tiene un modo de acción peculiar, disminuyendo el pH vaginal y la normalización de la flora vaginal. Los óvulos son adecuados para una liberación lenta de cantidades moderadas de ácido ascórbico, por más tiempo, permite obtener una disminución de pH intravaginal y consecuentemente una inhibición de todas las bacterias que no pueden crecer en un pH ambiental menor o igual a 4, en particular anaerobios indeseables.²⁹

2.3.5 Farmacocinética

Por vía vaginal: Estudios *in vitro* han demostrado que la liberación del principio activo inicia inmediatamente y disminuye progresivamente, 20% es liberado después de 30 minutos y 70% después de 4 horas. Esto asegura un largo pH final

que decrece entre 3.9 y 3.2 por varias horas. Estudios *in vivo* han confirmado el efecto prolongado y duradero sobre el pH vaginal, el cual permite una sola aplicación al día del producto.

La administración vaginal puede ocasionar absorción excesiva de ácido ascórbico, sin embargo, en caso de que 100% de la dosis aplicada pudiera absorberse en la circulación sistémica, la seguridad del producto no sería preocupante, ya que la literatura reporta que el ácido ascórbico es seguro a dosis mucho más altas por la vía oral.²⁹

3 Planteamiento del problema

La transferencia de tecnología es un proceso planificado y documentado para pasar el conocimiento y la experiencia durante el desarrollo y/o comercialización a otra unidad responsable y autorizada. En el numeral 5.1.2. de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, se establece que a la transferencia de tecnología también se aplica la calidad por diseño y que esta forma parte de la Gestión de Calidad, por lo tanto, todas las actividades que se realicen se formalizan en un protocolo y posteriormente en un reporte de transferencia de tecnología.

La transferencia de tecnología se utiliza principalmente dentro de la misma organización que genera el conocimiento cuando se lleva el proceso a su tamaño comercial, es decir, se transfiere de la unidad de desarrollo a la de producción y se debe obtener el mismo nivel de calidad en los productos de ambas escalas.

En el módulo de Tecnología Farmacéutica III de la FES Zaragoza se desarrolló una formulación de óvulos de ácido ascórbico para el tratamiento de vaginosis bacteriana como una alternativa a la forma farmacéutica que se comercializa en México, que son tabletas vaginales. Se obtuvo una fórmula unitaria y una orden de producción tentativas, pero no se realizaron las pruebas de caracterización del proceso que permitan profundizar el conocimiento, establecer los parámetros críticos, los rangos del proceso y el control de proceso que aseguren que éste será reproducible. Es importante señalar que este producto no cuenta con una monografía de la FEUM que establezca los métodos analíticos a los que debe someterse.

Debido a lo anteriormente expresado, en este proyecto se realizará la caracterización del proceso, la generación de los documentos maestros para un lote de 500 óvulos y el protocolo de transferencia, considerando la transferencia del proceso así como la del método analítico y concluyendo con un informe de transferencia.

La transferencia será de la unidad de desarrollo hacia la unidad de producción, en donde, la unidad receptora serán los alumnos del módulo de Tecnología farmacéutica II, quienes realizan proyectos de fabricación de formas farmacéuticas.

4 Hipótesis

Una vez realizada la caracterización de la formulación, si la transferencia de tecnología de óvulos de ácido ascórbico se realiza cumpliendo con la normatividad mexicana vigente, entonces se obtendrá un proceso reproducible que podrá llevarse a cabo en el módulo de Tecnología Farmacéutica II de la carrera de Química Farmacéutico Biológica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

5 Objetivo general

Planear y ejecutar la caracterización y transferencia de tecnología de óvulos de ácido ascórbico con su método analítico en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

5.1 Objetivos particulares

- Analizar los resultados que se obtengan de la caracterización del proceso de fabricación de una formulación de óvulos de ácido ascórbico y así evaluar sus puntos críticos
- Coordinar la transferencia de tecnología hacia el módulo de Tecnología farmacéutica II.
- Generar la documentación que se requiere para llevar a cabo una transferencia de tecnología.

6 Material

Material

Papel glaseen

Celdas de cuarzo

Agitador magnético

Mortero con pistilo

Vaso de precipitados 100mL

Pipeta volumétrica 1mL

Matraz volumétrico 50mL

Moldes para óvulos 3g

Bolsas de polietileno

Anillo de hierro

Gotero

Juego de pesas

Papel filtro

Soporte universal

Termómetro

Pinzas de doble presión

Bureta 25mL

Pinzas para crisol

Desecador

Tapón de corcho

Papel aluminio

Pesafiltros bajo

Piseta

Malla 100

Espátulas

Vaso de acero inoxidable 250mL

Gradilla

Tubos de ensayo

Trampa para vacío

Desecador para vacío

Cronómetro

Bomba de vacío

Malla 60

Charola de acero inoxidable

Sobres de celopolial

Cajas de cartulina

Caja de cartón

Equipos

Parrilla de calentamiento con agitación

Vortex para tubo de ensayo

Dosificadora para supositorios

Instrumentos

Espectrofotómetro

Balanza analítica

Balanza semianalítica

Potenciómetro

Medidor de dureza para supositorios

Materias primas (grado farmacéutico.)

Ácido ascórbico

Suppocire A®

- No. de análisis A-1294
- No. de análisis A-1482
- No. de análisis A-1554
- No. de análisis A-1513

Alcohol cetílico

Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)

Metabisulfito de sodio

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

Reactivos (grado analítico)

Ácido clorhídrico

Buffer pH 4

Buffer pH 7

Etanol

Almidón soluble

Yoduro de potasio

Yodo

Yoduro mercúrico rojo

Trióxido de arsénico

Hidróxido de sodio

Azul de metileno

Ácido ascórbico sustancia de referencia, pureza: 100.16% BH, clave interna: SR-5.

Soluciones:

SR de ácido clorhídrico 0.01N

SI de almidón

SV de Yodo 0.1N

SR de hidróxido de sodio 1M

Todas las soluciones se prepararon de acuerdo con FEUM 12^{va} edición.

7 Metodología

7.1 Diagrama de flujo

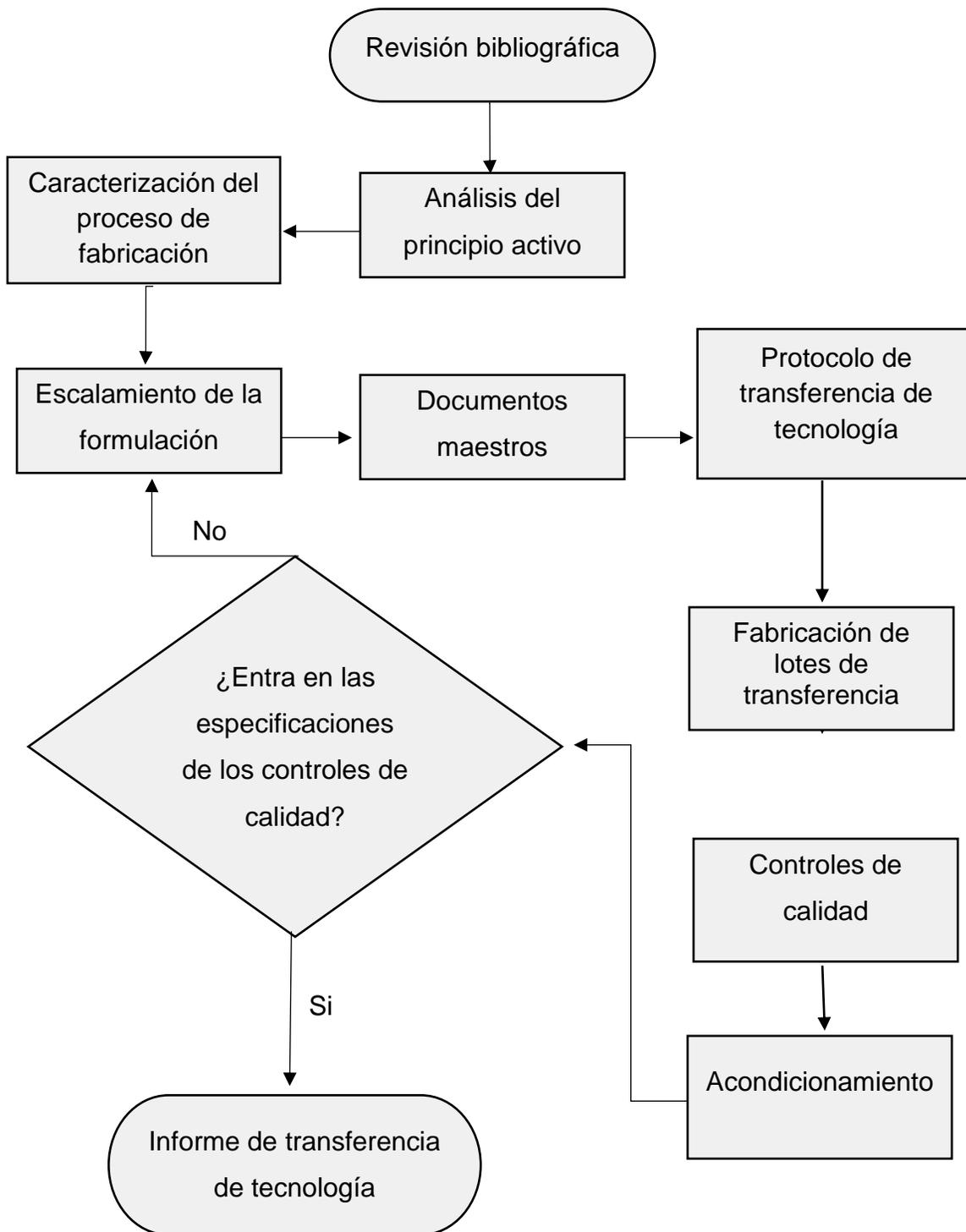


Figura 4. Diagrama de flujo

Diseño de estudio: Prospectivo, transversal, descriptivo, experimental.

Universo de estudio: óvulos de ácido ascórbico

VARIABLES: tamaño de partícula del fármaco, temperatura de fusión de las bases, temperatura de llenado, temperatura de solidificación, velocidad y tiempo de mezclado.

7.2 Análisis de ácido ascórbico

Se realizaron las pruebas para ácido ascórbico de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12^a ed, por triplicado, además de la prueba de pérdida por secado siguiendo el MGA 0671 de la misma Farmacopea.

7.2.1. Descripción

Se realizó una revisión visual del ácido ascórbico registrando sus características.

7.2.2. Ensayos de identidad

- A. Espectro infrarrojo: Se solicitó un espectro infrarrojo en bromuro de potasio al Laboratorio de Espectroscopia y el resultado se comparó con el espectro IR reportado en la literatura.
- B. Espectro UV-Visible: Para el espectro ultravioleta se disolvieron 100mg de muestra en 100mL de agua destilada. Se tomó una alícuota de 0.1mL de esta solución y se aforó a 100mL con una solución de ácido clorhídrico 0.01M. Se realizó el mismo procedimiento con un estándar de ácido ascórbico y se compararon las longitudes de onda de máxima absorción en un espectrofotómetro utilizando ácido clorhídrico 0.01M como blanco.

7.2.3. Solubilidad

Se pesaron muestras de 100 mg en tubos de ensayo de 18x150 y se adicionaron 0.5mL de disolvente. Se agitó en un vortex. Si no se disolvió, se agregaron 0.5mL

más y se repitió hasta disolver la muestra. Se tomó nota de los mililitros necesarios para cada disolvente. Se utilizó agua y etanol.

La interpretación de resultados se realiza de acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla 4. Términos de solubilidad³⁰.

Término	Partes de disolvente* para 1 parte de soluto.
Muy soluble	Menos de 1 parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

*1 parte de disolvente equivale a 1mL

7.2.4. pH

Se prepararon disoluciones de ácido ascórbico al 5.0% y se determinó su pH con un potenciómetro previamente calibrado.

7.2.5. Valoración

Se pesaron 100 mg de muestra. Se colocaron en un matraz erlenmeyer de 250 mL y se disolvió en una mezcla de 100 mL de agua libre de dióxido de carbono y 25 mL de una solución de ácido sulfúrico 2N. Se tituló con SV de yodo 0.1N utilizando 3 mL de SI de almidón y se calculó la pureza de la muestra.

7.2.6. Pérdida por secado

Se colocaron pesafiltros bajos a peso constante a 80°C, se pesó un gramo de ácido ascórbico en cada pesafiltros y se secó a la misma temperatura durante 1 hora. Se dejó enfriar dentro de un desecador y posteriormente, se pesaron las muestras y se calculó el peso perdido. Con esto se calculó el porcentaje de pérdida por secado con la siguiente ecuación:

$$\%Ps = (Ps / Pi) * 100$$

Donde:

$\%Ps$ = Porcentaje de pérdida por secado.

Ps = Peso perdido durante el secado en gramos.

Pi = Peso inicial de la muestra en gramos.

7.3 Caracterización del proceso

Para conocer el impacto de cada parámetro del proceso de fabricación, se fabricaron lotes a nivel laboratorio y se realizaron las siguientes pruebas:

- Tamaño de partícula: Se fabricaron dos lotes de 36 óvulos, uno con ácido ascórbico tamizado por malla 60 (250 μm) y otro por malla 100 (149 μm). Se realizaron los controles de calidad, dando énfasis a la valoración.
- Velocidad y tiempo óptimo de mezclado: Se comparó la agitación a 80, 200 y 250 rpm en la dosificadora de supositorios (tamaño de lote: 500 y 1000 óvulos), dando un tiempo de mezclado de al menos 45 minutos. Se registró el tiempo en que se observa una mezcla homogénea y se realizaron los controles de calidad de estos lotes.
- Temperatura de llenado: Se evaluó el efecto del llenado de los moldes para óvulos a temperatura ambiente (20-25°C) en comparación con enfriarlos a 2°C, antes del llenado. A estos óvulos se les evaluó apariencia buscando la presencia de cuarteaduras.
- Temperatura y tiempo de solidificación: Se comparó el tiempo de solidificación a temperatura ambiente, refrigeración (2 – 8°C) y en un baño de hielo (0 -2 °C). También, se probó rodear sólo las paredes del molde y cubrir totalmente el molde con hielo.
- Temperatura de fusión de la base: Se determinó el intervalo de fusión de 1g de suppocire A® en un tubo de ensayo dentro de un baño de agua.

7.3.1. Calibración de los moldes

Se detectó un error en la fórmula unitaria inicial tomando en cuenta el rendimiento de los lotes de laboratorio y el peso promedio de los mismos, por lo que fue necesario ajustar la formulación a la capacidad real de los moldes para óvulos de 3g. Para esto, se fundieron 110 g de suppcire A® con número de análisis A-1294, a 45°C, para llenar los tres moldes para óvulos de 3 g. Se pesaron los 36 óvulos en una balanza analítica y se calculó el peso promedio. A ese mismo suppcire® se le determinó la densidad relativa para conocer el volumen de los moldes. Con la densidad de la mezcla para óvulos de ácido ascórbico se corrigió el peso y la formulación de dichos óvulos.

A partir del resultado de calibración, se volvieron a calcular los resultados de valoración de los lotes fabricados con la formulación inicial.

7.3.1.1. Densidad relativa

De acuerdo con el MGA 0251 Densidad relativa, se pesó un picnómetro para semisólidos limpio y seco en una balanza analítica. Posteriormente, se pesó el mismo picnómetro lleno con agua destilada a 20°C. Después, se llenó con la muestra y se colocó en un baño de agua a 20°C hasta que solidificó y se volvió a pesar. Con la siguiente ecuación se calculó la densidad relativa:

$$DR = D/C$$

Donde:

DR = Densidad relativa.

D = Masa de la muestra en gramos.

C = Masa del agua en gramos.

7.3.2. Evaluación de bases de diferentes proveedores

Se tomaron muestras de suppcire® de todos los cuñetes disponibles en el almacén de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. A cada uno se evaluó su apariencia e

intervalo de fusión. Se localizaron los certificados de análisis para comparar las que se realizaron, cuáles cumplieron con su especificación y cuáles no.

También, se fabricó un lote de óvulos de ácido ascórbico tamaño laboratorio, utilizando cada suppocire® y se realizaron los controles de calidad.

Además, se realizaron mezclas de un lote rechazado de suppocire A® con los otros aditivos y con ácido ascórbico en frascos viales para conocer si existe incompatibilidad física.

7.4 Escalamiento

Se fabricaron los primeros 5 lotes de óvulos de ácido ascórbico utilizando un vaso de precipitados en un baño de agua entre 40 y 50°C, sobre una parrilla de calentamiento y agitación. El tamaño de lote fue de 12, 36 y 72 óvulos. (ver tabla 4)

Posteriormente, para los lotes 6 y 7 (144 y 288 óvulos respectivamente) se utilizó un caframo con una propela de paleta a 80rpm en un vaso de precipitados de acero inoxidable dentro del mismo baño de agua.

Los lotes 8, 9, 11 y 16 (500 y 1000 óvulos) se produjeron en la dosificadora para supositorios en un rango de temperatura de 40 a 50°C con agitación de 80 a 200 rpm.

A todos los lotes se les realizaron controles de calidad.

Tabla 5. Finalidad de la fabricación de cada lote

Tipo de lote	Número de lote	Tamaño de lote (óvulos)	Base utilizada (No. de análisis)	Uso o destino
Laboratorio	3	12	A-1294	Escalamiento y tiempo de solidificación
	4	36	A-1294	Tamaño de partícula
	5	72	A-1294	Escalamiento
Con caframo	6	144	A-1294	Escalamiento y comparación de las bases
	7	288	A-1294	Escalamiento y pruebas de acondicionamiento
Fabricación	8	500	A-1294	Escalamiento
	9	1000	A-1482	Escalamiento, comparación de las bases y velocidad de agitación
Laboratorio	10	12	A-1554	Comparación de bases
Fabricación	11	1000	A-1554	Escalamiento y comparación de las bases
Laboratorio	12	12	A-1513	Comparación de bases
	13	36	A-1294	Tamaño de partícula y velocidad de agitación
	14	36	A-1294	Ajuste de la fórmula unitaria
	15	36	A-1294	Tamaño de partícula
Fabricación	16	500	A-1513	Escalamiento, comparación de las bases y control de proceso.

7.5 Procedimiento de fabricación

El procedimiento de fabricación tentativo del cual parte este proyecto es el siguiente:

Surtir ácido ascórbico, suppicire A®, alcohol cetílico, EDTA, HPMC y metabisulfito de sodio. Tamizar el ácido ascórbico por malla 60. Colocar el suppicire A® en la dosificadora de supositorios ajustando la temperatura y las revoluciones por minuto. Una vez fundida la base, agregar HPMC, metabisulfito de sodio, alcohol cetílico y EDTA, en ese orden. Mezclar, adicionar el ácido ascórbico y continuar mezclando durante 30 minutos. Llenar los moldes para óvulos de 3 g, enfriar y esperar para desmoldar.

Posteriormente, con base en la caracterización de proceso, se modificó el procedimiento y la fórmula unitaria como se describe a continuación:

Se pesaron ácido ascórbico, suppicire A®, alcohol cetílico, EDTA, HPMC y m-bisulfito de sodio. Se tamizó ácido ascórbico por malla 100. Se fundió el suppicire A® a 40-50°C con agitación continua. Se agregó lentamente el HPMC y se agitó hasta dispersarlo completamente, posteriormente se adicionó m-bisulfito de sodio, alcohol cetílico y EDTA, en ese orden. Se mezcló durante 20 minutos y se incorporó el ácido ascórbico. Se mezcló durante 20 minutos más y se llenaron los moldes para óvulos de 3g. Los moldes se enfriaron en un baño de hielo (cubriendo cada molde completamente) durante 6 minutos para desmoldar los óvulos.

7.6 Transferencia de tecnología

Se generaron los documentos maestros siguiendo el formato que se utiliza en los Laboratorios Farmacéutica Zaragoza, inicialmente para un lote de 1000 óvulos y posteriormente se ajustó para lotes de 500 óvulos. Así mismo, se agregaron puntos en el procedimiento de fabricación conforme se fue adquiriendo más conocimiento del proceso.

Se estableció un protocolo para llevar a cabo la transferencia de tecnología, donde se consideró la fabricación de tres lotes, en la unidad receptora, con equipos de 3 integrantes de grupos diferentes del módulo Tecnología farmacéutica II.

Posteriormente, fue necesaria la participación de un grupo más y descartar los resultados del primer lote de transferencia fabricado debido a los problemas generados por una base de supositorios. También, se redujo el tamaño de lote a la mitad (500 óvulos), para ajustar el tiempo de fabricación a los horarios de la unidad receptora.

En el protocolo de transferencia se incluyeron las generalidades sobre la forma farmacéutica, fórmula unitaria, método de fabricación y acondicionamiento, método analítico, pruebas de control de calidad con sus especificaciones, las características del equipo, aspectos regulatorios, estrategia para la transferencia y liberación de los lotes. No fue necesario realizar una comparación de materias primas y equipos entre unidad transmisora y receptora dado que se transfiere de la unidad de desarrollo hacia manufactura dentro de las mismas instalaciones.

Debido al tipo de transferencia, no se realizó la validación del proceso, pero sí se establecieron los controles de proceso, parámetros críticos y precauciones de operación que es necesario conocer para planear la validación a futuro.

Finalmente, se generó un informe de transferencia de tecnología que incluye los puntos mencionados para el protocolo, más los resultados del control de calidad de cada lote de transferencia, controles de proceso, discusión y conclusiones.

7.7 Control de calidad de la forma farmacéutica

A cada lote de óvulos de ácido ascórbico se le realizaron las siguientes pruebas por triplicado.

7.7.1. *Descripción*

Se llevó a cabo una inspección visual de los óvulos, registrando su forma, color, y presencia de cuarteaduras, manchas o partículas extrañas.

7.7.2. *Peso promedio y variación de peso*

Se tomaron 10 óvulos, se pesaron individualmente en una balanza analítica y se reportó el peso mayor, menor y el promedio.

7.7.3. Intervalo de fusión

Se colocó un óvulo dentro de un tubo de ensayo de 18x150 en un baño de agua, el cual se calentó lentamente midiendo la temperatura. Se registró la temperatura en que inició y terminó de fundir el óvulo.

7.7.4. Dispersión en agua

En un vaso de precipitados de 30 mL se agregaron 20 mL de agua destilada y un óvulo. Este vaso se calentó en un baño de agua a $37\pm 1^{\circ}\text{C}$. Dentro del vaso de precipitados se colocó un agitador magnético y se midió el tiempo en que el óvulo perdió su forma y se dispersó por completo en el agua.

7.7.5. pH aparente

Utilizando las muestras de dispersión en agua, se dejaron enfriar a temperatura ambiente, así las fases se separaron y a la fase acuosa se le midió el pH con un potenciómetro.

7.7.6. Tiempo de licuefacción

En un tubo de ensayo de 18x150 se introdujo un óvulo. El tubo se colocó en un baño de agua a $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ y se registró el tiempo en que el óvulo funde completamente.

7.7.7. Dureza

En el medidor de dureza de supositorios se introdujo un óvulo con la punta hacia arriba. Al colocar el suspensor se comenzó a tomar el tiempo con un cronómetro. En intervalos de un minuto se colocó un disco metálico de 200 g hasta la ruptura del óvulo. Se registró el tiempo y la cantidad de pesas utilizadas.

Para la interpretación de resultados se sumó el peso del suspensor (600 g) más el peso agregado, dependiendo de los segundos transcurridos desde la adición del último disco. Si el óvulo se rompe en los primeros 20 segundos, esta pesa no se toma en cuenta; si se rompe entre los 20 y 40 segundos, se suman 100 g; y si se fractura después de los 40 segundos se consideran los 200 g.

7.7.8. Desintegración

Se realizó una adaptación del MGA 0271 Desintegración de supositorios, cápsulas rectales y vaginales y tabletas vaginales, ya que no se cuenta con los aparatos descritos en dicho método (ver figura 5). Para crear las mismas condiciones se utilizaron cinco vasos de precipitados de 100 mL en los cuales se moldeó una charola de papel aluminio, a la cual se le hicieron 39 perforaciones con un alfiler y se cubrió con un vidrio de reloj. Los vasos se introdujeron en un baño de agua a $37\pm 1^\circ\text{C}$. Este sistema se ilustra en la figura 6.

Siguiendo la graduación de los vasos de precipitado, se agregó aproximadamente 60 mL de agua, las charolas se colocaron a la altura de los 80 mL (1.2 cm de distancia entre la charola y el agua). En cada charola se colocó un óvulo, se cubrió con un vidrio de reloj y se midió el tiempo necesario para empezar y terminar de fundir el óvulo. También se considera terminada la prueba si se separan los sólidos de la base grasa o si el óvulo se reblandece lo suficiente para que no ofrezca resistencia ante la presión con una varilla de vidrio.

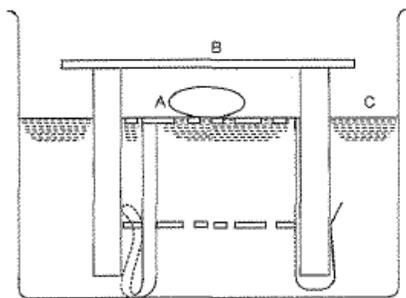


Figura 5. Aparato para desintegración de tabletas vaginales del MGA 0271.

- A) Tableta vaginal
- B) Placa de vidrio
- C) Superficie del agua



Figura 6. Sistema utilizado para desintegración de supositorios vaginales

7.7.9. Valoración³¹

Preparación de la solución de referencia: Se pesaron 30 mg de la sustancia de referencia de ácido ascórbico y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL, se disolvió y llevó a volumen con agua destilada. Se tomó una alícuota de 1 mL y colocó en un matraz volumétrico de 50 mL. Se llevó a volumen con ácido clorhídrico 0.01 N. Esta solución contiene 12 µg/mL de ácido ascórbico.

Preparación de la muestra: Se pesaron 10 óvulos y se trituraron en un mortero. Se pesó por triplicado un equivalente a 30 mg de ácido ascórbico y se colocaron en un vaso de precipitados de 100 mL. Se adicionaron 20 mL de agua destilada y fundió a no más de 45°C. Se mezclaron con ayuda de un agitador magnético durante 45 minutos, manteniendo la temperatura entre 40 y 45°C. Se filtró la mezcla usando papel filtro de poro mediano, se recibió el filtrado en un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a volumen con agua destilada. De la solución anterior se tomó una alícuota de 1 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL. Se llevó a volumen con una solución de ácido clorhídrico 0.01 N. Esta solución contiene 12 µg/mL de ácido ascórbico.

Procedimiento: Se leyeron las absorbancias de la muestra y de la referencia a 243 nm usando ácido clorhídrico 0.01 N como blanco.

7.8 Control de proceso

El control de proceso realizado fue variación de peso. Para realizarlo se tomaron 5 óvulos por muestreo procurando tomar al menos uno de cada molde. Se utilizaron los mismos óvulos para ambas pruebas. Esto, considerando los formatos para carta control de medias y rangos empleados en el módulo de T.F. II.

Se calculó el número de veces que se llenan los moldes para fabricar lotes de 500 y 1000 unidades. Dando como resultado 13 subgrupos con 5 muestras cada uno, de las cuales, se tomó al menos un óvulo de cada molde. Estas se tomaron en cada llenado para los lotes de 500 óvulos y cada tercer llenado para lotes de 1000.

Si esto se compara con un plan de muestreo sencillo utilizando las tablas ANSI/ASQ Z1.9 para variables³². Para un lote de 500 óvulos, con nivel de inspección general

II, promedio de calidad aceptable (AQL por sus siglas en inglés) de 2.5 e inspección normal, se requiere un total de 50 unidades. Considerando los 13 tiempos de muestreo, se requieren 4 óvulos por cada tiempo.

Las muestras se pesaron en una balanza analítica, registrando el peso de cada óvulo por separado. Con estos resultados se elaboraron cartas de control e histogramas.

Con el lote 16 de la unidad transmisora, se realizaron estos controles de proceso para realizar la comparación con los lotes de transferencia.

7.9 Acondicionamiento

Se realizaron pruebas de acondicionamiento comparando el tamaño del envase primario. Se recortó una tira de celopolial de 16x11cm, se dobló a la mitad longitudinalmente y con calor se sellaron verticalmente los extremos y dos líneas a 4cm de distancia una de otra (ver figura 7). En cada espacio se introdujo un óvulo y finalmente se selló cerrando el sobre.

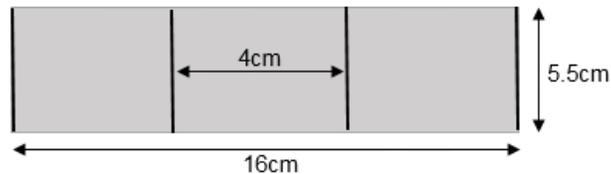


Figura 7. Dimensiones de la tira de celopolial

También se probó con sobres de celopolial de 8x7cm donde sólo se necesita sellar un extremo. Se introdujeron 3, 4 y 5 óvulos por sobre y se tomó la decisión de utilizar estos sobres con 5 óvulos.

A los sobres de celopolial se les realizó la prueba de hermeticidad siguiendo el MGA 0486 de la FEUM 12°ed. Se sellaron 5 sobres vacíos y se introdujeron en un desecador conectado a una bomba de vacío, debajo de la placa. En el desecador se colocó una solución de azul de metileno cubriendo los sobres. Se generó y se mantuvo el vacío durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo, se limpió el exterior de los sobres y se cortaron a la mitad. Si en el interior presentan azul de metileno, no cumplen la prueba.

8 Resultados

8.1 Análisis de ácido ascórbico

Tabla 6. Análisis de ácido ascórbico con número de análisis A-1401

Prueba	Especificación	Resultado
Descripción	Cristales o polvo blanco o ligeramente amarillo, por exposición a la luz se descompone gradualmente. En estado seco es estable al aire, pero en solución se oxida rápidamente.	Cristales blancos
Ensayo de identidad	<p>A) El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde con el obtenido de una preparación similar de la SRef de ácido ascórbico.</p> <p>B) El espectro UV de una solución con concentración de 1µg/mL en ácido clorhídrico 0.01M, exhibe solamente un máximo a 243nm.</p>	<p>A) El espectro IR de la muestra corresponde con el reportado en la literatura (Ver anexo 1)</p> <p>B) El espectro UV de la muestra coincide con el del estándar. Estándar: 242.0nm Muestra: 242.0nm (Ver anexo 1)</p>
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, casi insoluble en cloroformo y en éter dietílico	Fácilmente soluble en agua, soluble en alcohol.
pH al 5.0%	Entre 2.1 y 2.6	2.4
Valoración	Contiene no menos de 99.0% y no más de 100.5% de ácido ascórbico	99.87% CV= 1.55%
Pérdida por secado	Por especificar	0.182%

De acuerdo con la FEUM 12° ed.

8.2 Caracterización del proceso

Las tablas 7 y 8, se presentan los resultados de la calibración de los moldes para óvulos, así como los ajustes realizados en la fórmula unitaria con base en la calibración, en la tabla 9.

Tabla 7. Calibración de los moldes para óvulos de 3g

	Suppocire A®	Mezcla para óvulos de ácido ascórbico
Densidad (g/mL)	0.9902	1.0171
Peso de óvulos (g)	2.5309	2.6000

Tabla 8. Peso de los óvulos de suppocire A®.

Molde	1	2	3
Peso (g)	2.5304	2.5456	2.5301
	2.5058	2.5436	2.5059
	2.5266	2.5362	2.5256
	2.5269	2.5376	2.5546
	2.5067	2.5354	2.5068
	2.5401	2.5325	2.5302
	2.5302	2.5176	2.5508
	2.5214	2.5346	2.5108
	2.5518	2.5718	2.5157
	2.5071	2.5146	2.5242
	2.5326	2.5789	2.5158
	2.5408	2.5557	2.5204
	Rango: 2.5058 - 2.5789 g		
Peso promedio: 2.5309 g			
Coeficiente de variación: 0.71 %			

Tabla 9. Ajuste de la fórmula unitaria

Materia prima	Formulación inicial (óvulos de 3g)		Formulación corregida (óvulos de 2.6g)	
	%	Cantidad (g)	%	Cantidad (g)
Ácido ascórbico	8.33	0.2500	9.62	0.2500
Suppocire A®®	89.16	2.6748	87.87	2.2847
Alcohol cetílico	0.99	0.0297	0.99	0.0257
EDTA	0.03	0.0009	0.03	0.0008
m-bisulfito de sodio	0.99	0.0297	0.99	0.0257
HPMC	0.50	0.0150	0.50	0.0130
TOTAL	100.00	3.0000	100.00	2.6000

La tabla 10 muestra los resultados de control de calidad de dos lotes fabricados con ácido ascórbico de diferente tamaño de partícula.

Tabla 10. Comparación del tamaño de partícula

Prueba	Especificación	Lote 4 Malla 60 (250µm)	Lote 15 Malla 100 (149µm)
Descripción	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras
Peso promedio y variación de peso	2.6g (2.47 -2.73g)	2.59g (2.56 - 2.75 g)	2.68g (2.65 - 2.71 g)
Intervalo de fusión	El intervalo incluye los 37°C	31 - 43 °C	31 - 42°C
pH aparente	De 2 a 4	2.8	2.3
Tiempo de licuefacción a 37°C (min)	No más de 15 min	NR	17:29
Dispersión en agua a 37°C (min)	No más de 30 min	32:05	23:56
Dureza (kg fuerza)	Por especificar	3.9	NR
Desintegración (min)	15 – 30 min	NR	NR
Valoración	Contienen no menos del 90% y no más de 110% de ácido ascórbico indicada en el marbete	68.46% CV=3.95%	110.18 % CV=7.68%

*NR - No se realizó la prueba.

En la tabla 11 se encuentran las observaciones de la comparación de temperaturas de solidificación de los óvulos.

Tabla 11. Temperatura y tiempo de solidificación

Condición	Temperatura (°C)	Tiempo para solidificar (minutos)	Apariencia
Temperatura ambiente	20 – 25	Más de 30	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco. Presenta los polvos acumulados en la punta del óvulo.
Refrigeración	2 – 8	13 – 16	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco. Tienen la parte superior hueca.
Baño de hielo cubriendo las paredes del molde	0 – 2	7 – 10	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco.
Baño de hielo cubriendo todo el molde	0 – 2	4 - 6	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco.

La tabla 12 compara las características de las bases (suppocire A®) disponibles en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

Tabla 12. Comparación de bases de diferentes proveedores.

No. de análisis	A-1294	A-1482	A-1554	A-1513
Referencia reportada	USP NF25	FEUM 11° ed.	Farmacopea Británica 4° ed.	Handbook y FEUM 11° ed.
Proveedor/Fabricante	Grupo Gylsa/Gatefosse	Andromaco/ No reportado	Andromaco/ No reportado	Gylsa/ No reportado
Fecha de análisis	feb-2011	nov-2012	nov-2012	2017
Dictamen	Aprobado	Rechazado	Rechazado	Rechazado
Pruebas no conformes*	Rotación óptica, materia insaponificable	Índice de acidez, índice de saponificación e índice de yodo	Evaluación de yodo, evaluación de peróxido, materia insaponificable, residuos de ignición, metales pesados, evaluación ácida y evaluación de hidróxido	Identificación, índice de yodo, índice de hidroxilos e impurezas alcalinas
Pruebas conformes*	Apariencia, temperatura de fusión, índice de acidez, índice de hidroxilo, índice de saponificación, impurezas alcalinas, residuo de ignición.	Descripción, solubilidad, ensayo de identidad, temperatura de fusión, índice de hidroxilo y materia insaponificable	Descripción, solubilidad, cromatografía, impurezas alcalinas, punto de fusión, valor de saponificación y cenizas totales	Descripción, solubilidad, rango de fusión e índice de acidez
Descripción**	Hojuelas color blanco o casi blanco prácticamente inodoro. Al fundirse es un líquido incoloro o ligeramente amarillo	Hojuelas color blanco con olor rancio. Al fundirse es un líquido incoloro o ligeramente amarillo	Hojuelas color blanco con olor rancio. Al fundirse es un líquido incoloro	Hojuelas color blanco o casi blanco prácticamente inodoro. Al fundirse es un líquido incoloro o ligeramente amarillo
Intervalo de fusión**	30 - 38 °C	29 - 40 °C	30 - 40 °C	33 - 39 °C

*Pruebas reportadas en el certificado de análisis.

** Pruebas realizadas por la unidad transmisora.

La tabla 13 muestra los controles de calidad de lotes de óvulos fabricados con las bases que se comparan en la tabla 12.

Tabla 13. Controles de calidad de lotes fabricados con suppicire de diferentes No. de análisis y diferentes proveedores.

Prueba	Especificación	Lote 6 Suppicire® A-1294	Lote 9 Suppicire® A-1482	Lote 11 Suppicire® A-1554	Lote 16 Suppicire® A-1513
Descripción	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco con la punta naranja. Libre de cuarteaduras.	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco con la punta naranja. Libre de cuarteaduras.	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras
Peso promedio	2.6g (2.47-2.73g)	2.59g (2.55 - 2.64g)	2.92g (2.83 - 3.11g)	2.93g (2.82 - 2.98 g)	2.70g (2.61 - 2.84 g)
Intervalo de fusión	El intervalo incluye los 37°C	33 - 53°C	32 - 39 °C	29 - 39°C	31 - 41 °C
pH aparente	De 2 a 4	2.5	2.6	2.6	2.8
Tiempo de licuefacción a 37°C (min)	No más de 15 min	47:21	19:55	22:57	18:49
Dispersión en agua a 37°C (min)	No más de 30 min	29:10	7:29	4:06	16:30
Dureza (kg fuerza)	Por especificar	5.0	2.1	2.8	4.9
Desintegración (min)	15 – 30 min	13:33 – 75:45	9:19 – 24:29	10:03 – 43:57	10:20 – 30:42
Valoración	Contienen no menos del 90% y no más de 110% de ácido ascórbico indicada en el marbete	93.53% CV=1.08%	NR	NR	106.79% CV=3.31%

NR = No se realizó la prueba

En las figuras 8 y 9 se encuentran los resultados de las mezclas realizadas para encontrar la incompatibilidad con la base rechazada. Se encontró que al mezclar supocire®, ácido ascórbico y EDTA ocurre un cambio de color.



Figura 8. Mezclas binarias de supocire A® No. de análisis A-1554.

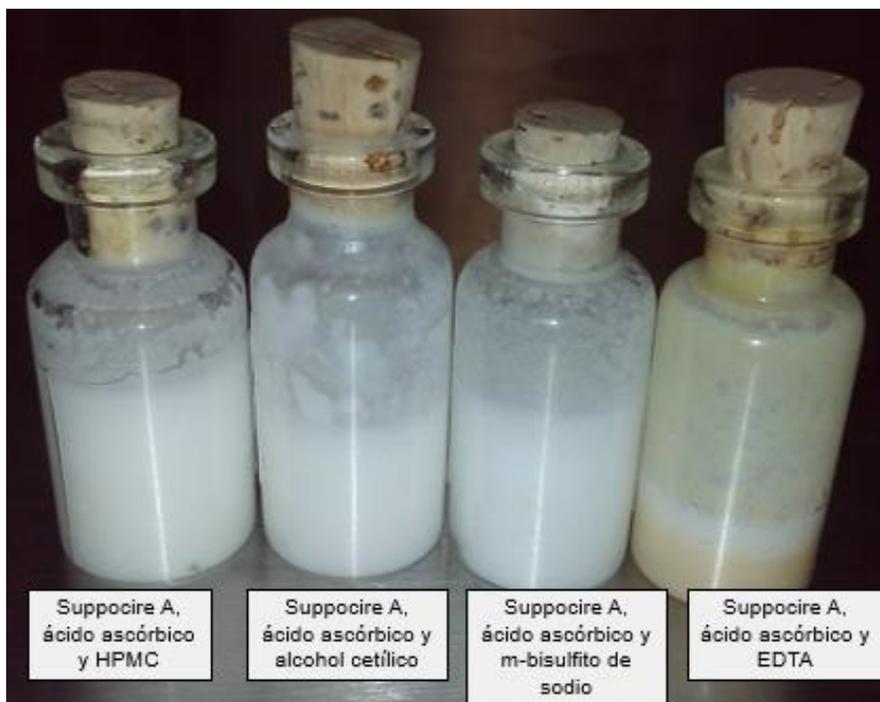


Figura 9. Mezclas de supocire A® No. de análisis A-1554 con ácido ascórbico.

8.3 Escalamiento

En la tabla 14 se comparan los resultados de control de calidad de los lotes de escalamiento y en la tabla 15 se muestran los problemas durante su fabricación.

Tabla 14. Lotes de escalamiento

Prueba	Especificación	Lote 4 36 óvulos	Lote 6 144 óvulos	Lote 7 288 óvulos	Lote 16 500 óvulos
Descripción	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras
Peso promedio y variación de peso	2.6g (2.47-2.73g)	2.59g (2.56 - 1.75g)	2.59g (2.55 - 2.64g)	2.62g (2.59 - 2.64g)	2.70g (2.61 - 2.84 g)
Intervalo de fusión	El intervalo incluye los 37°C	31 - 43 °C	33 - 53°C	36 - 44°C	31 - 41 °C
pH aparente	De 2 a 4	2.8	2.5	2.7	2.8
Tiempo de licuefacción a 37°C (min)	No más de 15 min	NR	47:21	64:28	18:50
Dispersión en agua a 37°C (min)	No más de 30 min	32:04	29:10	17:21	16:30
Dureza (kg fuerza)	Por especificar	3.9	5.03	4.9	4.9
Desintegración (min)	15 – 30 min	NR	13:33 - 75:45	13:26 – 64:30	10:20 – 30:42
Valoración	Contienen no menos del 90% y no más de 110% de ácido ascórbico indicada en el marbete	68.46% CV=3.95%	93.53% CV=1.08%	72.73% CV=4.89%	106.79% CV=3.31%

NR = no se realizó la prueba

Tabla 15. Problemas encontrados durante la fabricación de lotes de escalamiento y sus acciones correctivas.

No. de lote (tamaño de lote)	Problema	Causa	Acción correctiva
Lote 4 (36 óvulos)	Centro de los óvulos sin solidificar. Cuarteaduras.	Método de solidificación: el hielo no cubrió toda la pared del molde.	Utilizar más hielo.
Lote 6 (144 óvulos)	Sedimentación de sólidos.	Tipo de agitación: con caframo y propela de paleta a 80rpm. Tiempo de agitación insuficiente	Aumentar tiempo de agitación 10 minutos.
Lote 7 (288 óvulos)	Sedimentación de sólidos.	Tipo de agitación: con caframo y propela de paleta a 80rpm.	No utilizar Caframo.
Lote 8 (500 óvulos)	Sedimentación de sólidos.	Temperatura de agitación elevada (50°C) debido al error de medición de la dosificadora de supositorios.	Disminuir la temperatura del proceso y monitorearla manualmente.
Lote 9 (1000 óvulos)	Óvulos color rosa/naranja.	Rancidez de la base.	Cambio del lote de Suppocire A
	Sedimentación de sólidos	Velocidad de agitación insuficiente y baja calidad de la base de supositorios. Temperatura de fusión y mezclado.	Aumento de velocidad de agitación.
Lote 11 (1000 óvulos)	Óvulos color rosa/naranja.	Rancidez de la base.	Cambio del lote de Suppocire A
	Sedimentación de sólidos	Velocidad de agitación insuficiente y baja calidad de la base de supositorios. Temperatura de fusión y mezclado.	Aumento de velocidad de agitación.
Lote 16 (500 óvulos)	Sedimentación de sólidos	Baja calidad de la base de supositorios.	Disminuir la temperatura del proceso y aumentar velocidad de agitación.

8.4 Procedimiento de fabricación

Se generaron los documentos maestros, que incluyen la orden y procedimiento de fabricación, orden y procedimiento de acondicionamiento, pruebas de control de proceso y método analítico. Estos documentos se fueron modificando a lo largo de la transferencia tomando en cuenta las observaciones de cada lote. En el anexo 2, se encuentra la versión final, para lotes de 500 óvulos, que se entrega al módulo de Tecnología Farmacéutica II, seguida del control de cambios realizado desde la fabricación del primer lote de transferencia.

8.5 Transferencia de tecnología

Como parte de la evidencia documentada del trabajo de transferencia se generó lo siguiente:

- Protocolo de transferencia de tecnología.
- Control de cambios.
- Certificados de análisis.
- Aprobación de la transferencia de tecnología.
- Informe de transferencia de tecnología.

En el anexo 3, se encuentra el protocolo de transferencia de tecnología.

En el anexo 4, se presentan los documentos de aprobación de la transferencia, observaciones de la fabricación, y los certificados de análisis de cada lote firmados por el supervisor de cada equipo del módulo de Tecnología farmacéutica II, el responsable de la transferencia de tecnología y asesores.

A continuación, se muestra el informe de transferencia de tecnología.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA



LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA

INFORME DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA PARA ÓVULOS DE ÁCIDO
ASCÓRBICO

PRODUCTO: Ácido ascórbico 250mg, óvulos.

UNIDAD TRANSMISORA: Responsable de tesis

UNIDAD RECEPTORA: Módulo de Tecnología Farmacéutica II

GRUPO	EQUIPO	FECHA	LOTE
2702	5	29/ABR – 23/MAY 2019	OPT19278
1751	4	19/AGO – 19/SEP 2019	OPT20037
1702	12	19/ AGO – 14/SEP 2019	OPT20044

ELABORÓ: P. de Q.F.B. Priscila Katherine Lara Hernández

REVISÓ: M. en A. Teresa Benítez Escamilla

Q.F.B. Lidia Sánchez Ortiz



1. Objetivo

Planear y realizar la transferencia de tecnología del producto ácido ascórbico 250mg óvulos y su método analítico hacia el módulo de Tecnología Farmacéutica II.

2. Alcance

El presente protocolo aplica para la transferencia del proceso de fabricación y método analítico para ácido ascórbico 250mg óvulos hacia el módulo de Tecnología farmacéutica II de la carrera de Química Farmacéutico Biológica.

3. Generalidades

Forma farmacéutica: Óvulos/supositorios vaginales

Fármaco: Ácido ascórbico

Concentración: 250mg/óvulo

Presentación: Caja expendedora con sobres de celopolial. Cada sobre contiene 5 óvulos.

Producto de referencia: No aplica



4. Fórmula unitaria

Cada óvulo contiene:

Materia prima	Porcentaje	Cantidad
Ácido ascórbico	9.62	250 mg
Suppocire A®	87.87	2.2847 g
Alcohol cetílico	0.99	25.7 mg
Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)	0.03	0.8 mg
m-bisulfito de sodio	0.99	25.7 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	0.5	13 mg
Total:	100 %	2.6 g

5. Personal y responsabilidades

❖ Unidad transmisora.

Responsable de la Unidad transmisora deberá:

- Coordinar los estudios de caracterización, escalamiento y transferencia de tecnología.
- Verificar que se cuente con los materiales e instalaciones para el escalamiento y caracterización.
- Revisar el protocolo e informe de transferencia de tecnología.

Responsable de tesis deberá:

- Planear y ejecutar la caracterización y escalamiento del proceso de fabricación apegándose a las buenas prácticas de laboratorio, fabricación y documentación.



- Elaborar el protocolo de transferencia de tecnología.
 - Verificar el cumplimiento del protocolo.
 - Asesorar a los alumnos de Tecnología farmacéutica II en la ejecución de los documentos maestros de fabricación, acondicionamiento y método analítico.
 - Documentar todos los eventos relevantes y resultados del proceso de transferencia de tecnología.
 - Analizar los resultados de transferencia de tecnología y generar el informe correspondiente.
- ❖ Unidad receptora.

Responsable de la Unidad transmisora deberá:

- Coordinar las actividades de transferencia de tecnología en conjunto con el responsable de la unidad transmisora.
- Aprobar el protocolo e informe de transferencia de tecnología.

Asesor de Tecnología Farmacéutica II deberá:

- Planear las actividades de transferencia de tecnología de los alumnos de Tecnología Farmacéutica II de acuerdo con sus horarios y calendario escolar.
- Verificar el cumplimiento de los documentos maestros de fabricación, acondicionamiento y método analítico.
- Autorizar el uso de material de laboratorio, áreas de fabricación, materia prima, equipos, reactivos, estándares e instrumentos para los alumnos de Tecnología Farmacéutica II.

Alumno de Tecnología Farmacéutica II deberá:

- Realizar una investigación bibliográfica del producto y procedimiento de fabricación.
- Presentar y aprobar una evaluación oral del contenido de los documentos maestros, así como de la investigación que realiza sobre el producto.



- Ejecutar las actividades descritas en los documentos maestros.
- Realizar el llenado del expediente maestro de fabricación que se le proporciona en el módulo de Tecnología Farmacéutica II.
- Apegarse a las buenas prácticas de fabricación, laboratorio y documentación.
- Presentar sus dudas y/o observaciones sobre los documentos al responsable de tesis.
- Proporcionar sus resultados de control de calidad, control de proceso y rendimiento de fabricación al responsable de tesis.
- Entregar el producto debidamente acondicionado al asesor de Tecnología Farmacéutica II para su resguardo como muestra de retención.



6. Comparación de materiales, método y equipo

Debido a que la transferencia de tecnología está planeada dentro de las mismas instalaciones, se considera que todo el equipo, material y método son equivalentes y no hay riesgo asociado a un cambio de insumos entre las unidades transmisora y receptora.

Equipo

Dosificadora de supositorios

Parrilla de calentamiento

con agitación

Selladora

Material

Banda para dosificadora

Tapón de corcho

Charola de acero inoxidable

Malla no. 100

Moldes para óvulos de 3g

Espátulas

Cajas o tinas de plástico para baño de hielo.

Instrumentos

Balanza analítica

Balanza semianalítica

Espectrofotómetro

Termómetro -20-150°C

Bolsas de polietileno

Vasos de acero inoxidable de 250mL

Matraces volumétricos 50mL

Celdas de cuarzo

Vasos de precipitados 100mL

Mortero con pistilo



7. Sustancia de referencia

Ácido ascórbico, sustancia de referencia

Clave interna: SR-5

Pureza: 100.16 % BH

8. Características del equipo

Dosificadora de supositorios ERWEKA AR 400

Hecho en Alemania Occidental. Fabricante: Apparatebau-G.m.b.H.

Capacidad: 3500 mL

Termostato: 0-100 °C

Revoluciones por minuto: más de 250rpm

Observaciones: La dosificadora gotea, es necesario utilizar un tapón de corcho. La temperatura que se observa en el termostato y la temperatura que alcanza la mezcla en el interior de la dosificadora, no coincide, existe una variación de 2°C, por lo tanto, debe monitorearse con un termómetro durante la fabricación.

De acuerdo con la NOM-011-SCFI-2004, los termómetros con escala de 0 a 100 °C sólo pueden tener un error entre 1 y 1.5°C, dependiendo si es inmersión total o parcial, respectivamente.

9. Operaciones unitarias

Tamizado, mezclado y moldeado.

10. Tamaño de lote

Unidad transmisora: 500 y 1000 óvulos

Unidad receptora: 500 óvulos



11. Manufactura

Para un lote de 500 óvulos:

Surtir 125.06g de ácido ascórbico, 1142.31g de Suppocire A®, 12.87g de alcohol cetílico, 0.39g de EDTA, 12.87g de m-bisulfito de sodio y 6.5g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Tamizar el ácido ascórbico por malla número 100. Colocar el Suppocire A® en la dosificadora de supositorios, ajustando la temperatura entre 40 - 50°C y la velocidad de agitación a 200rpm. Ya que se funde la base, colocar el HPMC, m-bisulfito de sodio, alcohol cetílico y EDTA en ese orden. Dejar mezclar durante 20 minutos. Agregar el ácido ascórbico y mezclar por 20 minutos más. Llenar los moldes para óvulos de 3g. Dejar solidificar en un baño de hielo de 4 a 10 minutos y desmoldar.

- Acondicionamiento

Colocar cinco óvulos en cada sobre de celopolial de 7x8 cm y sellarlo. Etiquetar el envase primario.

Envase secundario: En una caja expendedora de cartulina, introducir los sobres necesarios para llenarla (mínimo 3 sobres). Etiquetar las cajas.

Finalmente, en una caja colectiva de cartón, forrada de color verde bandera, acomodar las cajas individuales e identificarla.

12. Método analítico

Preparación de la referencia: Pesar 30mg de la sustancia de referencia de ácido ascórbico y colocarla en un matraz volumétrico de 50mL, disolver y llevar a volumen con agua destilada. Tomar una alícuota de 1mL de la solución anterior y colocarlo en un matraz volumétrico de 50mL. Llevar a volumen con ácido clorhídrico 0.01 N.

Preparación de la muestra: Pesar 10 óvulos, registrar el peso y triturar en un mortero. Pesar por triplicado un equivalente a 30 mg de ácido ascórbico y colocar



en un vaso de precipitados de 100mL. Agregar 20mL de agua destilada. Sonicar por 30 minutos a 45°C, o utilizar agitación magnética dentro de un baño de agua a 45°C durante 45 minutos, filtrar la mezcla usando papel filtro de poro mediano, recibir el filtrado en un matraz volumétrico de 50mL y llevar a volumen con agua destilada. De la solución anterior tomar una alícuota de 1mL y colocarla en un matraz volumétrico de 50mL. Aforar con una solución de ácido clorhídrico 0.01 N. Esta solución contiene 12 µg/ mL de ácido ascórbico.

Procedimiento: Leer las absorbancias de la muestra y la referencia a 243nm usando ácido clorhídrico 0.01N como blanco. Calcular la cantidad en miligramos de ácido ascórbico en la porción de muestra tomada por medio de la fórmula siguiente:

$$CD(A_m/A_{ref}) = \text{mg de ácido ascórbico}$$

En donde C es la concentración en microgramos por mililitro de ácido ascórbico en la solución de referencia, D es el factor de dilución de la muestra, A_m y A_{ref} son las absorbancias obtenidas con la solución de la muestra y la solución de referencia respectivamente.

Nota: Preparar la solución de referencia al final.

13. Etapas de transferencia.

1. Elaboración el protocolo de transferencia de tecnología.
2. Delimitar asesores, grupos y equipos de Tecnología Farmacéutica II que participaran en el proyecto.
3. Generar los documentos maestros.
4. Implementación de formatos de aceptación de transferencia de tecnología.
5. Ejecución del protocolo:
 - a. Surtido de materias primas e insumos para acondicionamiento.
 - b. Producción, tomando muestras para control de proceso y de calidad.
 - c. Acondicionamiento.
 - d. Controles de calidad.



- e. Llenado de expediente maestro de fabricación.
 - f. Llenado del formato de aceptación de transferencia de tecnología.
6. Elaboración del informe de transferencia.

14. Puntos de control críticos

Proceso de fabricación:

- Temperatura de fusión de la base para supositorios.
- Velocidad de agitación.
- Tiempo de mezclado.
- Temperatura de llenado de moldes para óvulos.
- Tiempo de solidificación de los óvulos.

Método analítico:

- Peso de las muestras y el estándar.
- Tiempo de extracción
- Temperatura de extracción
- Aforo de las diluciones.

15. Diseño experimental

Prospectivo, transversal, descriptivo, experimental.

Universo de estudio: Óvulos de ácido ascórbico

16. Plan de transferencia

Realizar el escalamiento hasta un lote de 500 óvulos, el cual se debe producir en el equipo que usará la unidad receptora.

Generar los documentos maestros necesarios para la producción y método analítico.



Entregar una copia de los documentos maestros a tres grupos del módulo de Tecnología farmacéutica II para que produzcan un lote de transferencia cada uno.

Supervisar y brindar asesoría durante todo el desarrollo del proyecto para asegurar la correcta ejecución del proceso, así como identificar posibles errores en el procedimiento escrito y oportunidades de mejora en la fabricación.

El método analítico para la valoración del producto a granel debe ser realizada por los alumnos que fabriquen el lote y por la unidad transmisora, mientras que los demás controles de calidad sólo los lleva a cabo la unidad receptora.



17. Evaluación de producto terminado con sus especificaciones

Tabla 1. Especificaciones de los análisis de control de calidad.

Análisis	Especificación
Descripción	Forma farmacéutica sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco o casi blanco, libre de cuarteaduras, manchas y partículas extrañas
Variación de peso	2.6g +/- 5% (2.47g - 2.73g)
Dureza	Por especificar
pH aparente (1.25%)	De 2 a 4
Tiempo de licuefacción	No más de 15 min
Desintegración	De 15 a 30 min
Intervalo de fusión	El intervalo incluye los 37°C
Dispersión en agua	No más de 30 min
Valoración	Contiene no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad de ácido ascórbico indicada en el marbete
Hermeticidad de envase primario	Hermético.



18. Información sobre lotes de validación de proceso y estudios de estabilidad

No aplica.

19. Estrategia de liberación

- Proceso de fabricación:

Mediante los resultados de las pruebas de control de calidad que se enlistan en la tabla 1, determinar si se encuentran dentro de los rangos de su respectiva especificación. Si el resultado de alguna prueba no es conforme, pero se puede comprobar que se debe al estado de las materias primas disponibles o fallas de equipos e instrumentos, se acepta el lote de transferencia.

- Método analítico

Si los alumnos pueden ejecutar el método analítico con resultados cuyo coeficiente de variación se encuentre por debajo del 3%, se considera completa la transferencia de tecnología.

Estos criterios de aceptación del proceso de transferencia se basan en el uso docencia de los procesos y análisis realizados en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

20. Aspectos regulatorios

La NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, en su punto 5.10.1. establece que la transferencia de tecnología deberá tener un enfoque planificado y documentado, en el que se considere personal capacitado, requisitos de calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad, y debe ser formalizada a través de un protocolo y su reporte correspondiente.



21. Resultados

En la tabla 2 se presentan los resultados del control de calidad.

Tabla 2 Control de calidad de los lotes de transferencia

Prueba	Especificación	Lote OPT19278 1000 óvulos	Lote OPT20037 500 óvulos	Lote OPT20044 500 óvulos
Descripción	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco. Algunos presentan cuarteaduras y puntos oscuros en la punta.	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco. Algunos están huecos.	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco. Algunos presentaron un ligero color rosa en la punta.
Peso promedio	2.6g (2.47-2.73g)	2.69g (2.54 – 2.95g)	2.69g (2.54 – 2.76g)	2.69g (2.61 – 2.78g)
Intervalo de fusión	El intervalo incluye los 37°C	34 - 48°C	31 - 38 °C	31 – 43 °C
pH aparente	De 2 a 4	4	4	4
Tiempo de licuefacción a 37°C	No más de 15 min	19'07.67"	17'07.48"	20'50.81"
Dispersión en agua a 37°C	No más de 30 min	14'40.67"	21'14.0"	6'35.03"
Dureza (kg fuerza)	Por especificar	3.9	5.3	4.8
Desintegración	De 15 a 30 min	11'00" - 24'09"	12'15" - 24'31"	Más de 30 min
Hermeticidad	El envase debe ser hermético	El envase es hermético	El envase es hermético	El envase no es hermético
Valoración (realizada por la unidad receptora)	Contienen no menos del 90% y no más de 110% de ácido ascórbico indicada en el marbete	49.17% CV=11.05%	100.42% CV=9.74%	115.21% CV=56.83%
Valoración (realizada por la unidad transmisora)		108.61% CV= 3.94%	101.42% CV=1.63	96.68% CV=2.88%



En la tabla 3, se comparan las condiciones y rendimientos de cada lote de transferencia.

Tabla 3. Condiciones de fabricación

Lote	OPT19278	OPT20037	OPT20044
Rango de temperatura	42 – 61 °C	35 – 45 °C	40 – 42 °C
Velocidad de mezclado (rpm)	200	228	250
Número de sesiones de 4 horas	3	3	1
Horas de fabricación	15	10	7
Rendimiento	103.7%	80.8%	88.0%
Residuo (g)	70.12	114.1	93.49



Las siguientes figuras muestran los resultados del control de proceso con variación de peso para cada lote.

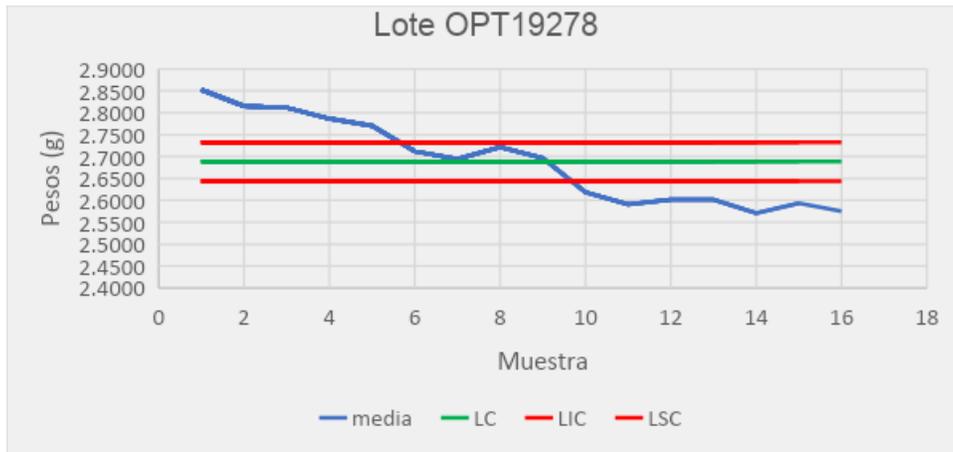


Figura 1. Carta control de medias de peso del lote OPT19278

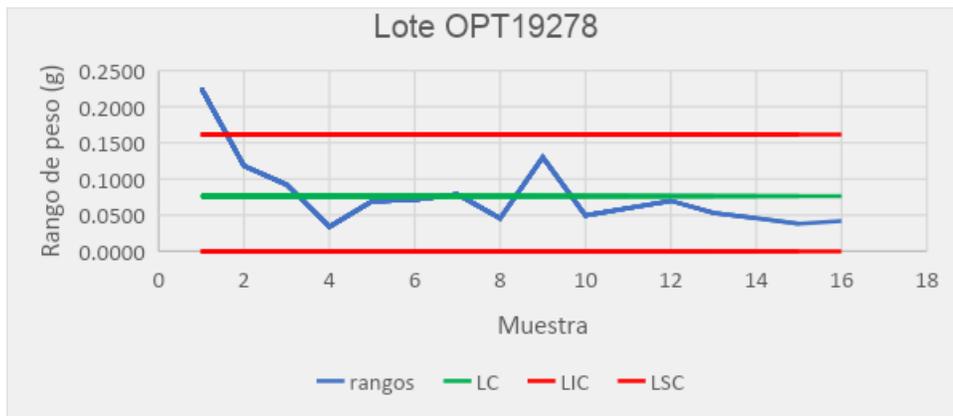


Figura 2. Carta control de rangos de peso del lote OPT19278

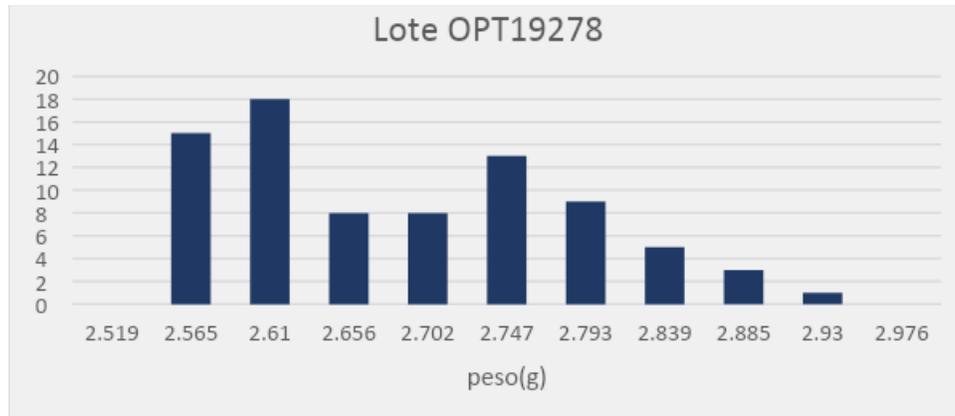


Figura 3. Histograma de peso del lote OPT19278

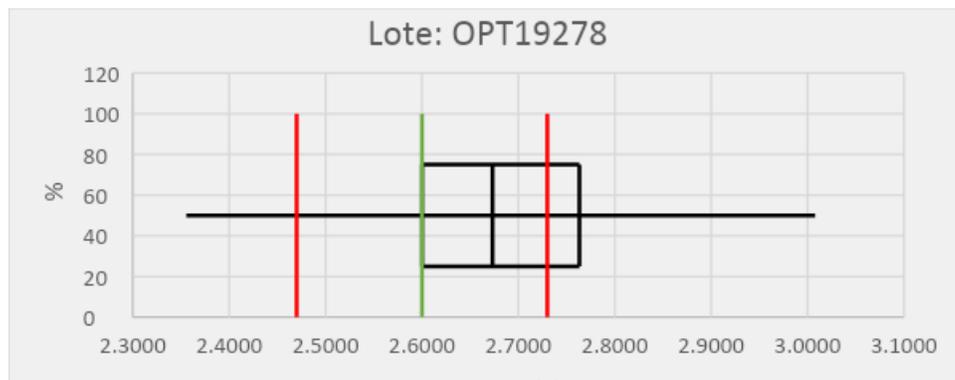


Figura 4. Gráfica de caja y bigote de peso del lote OPT19278

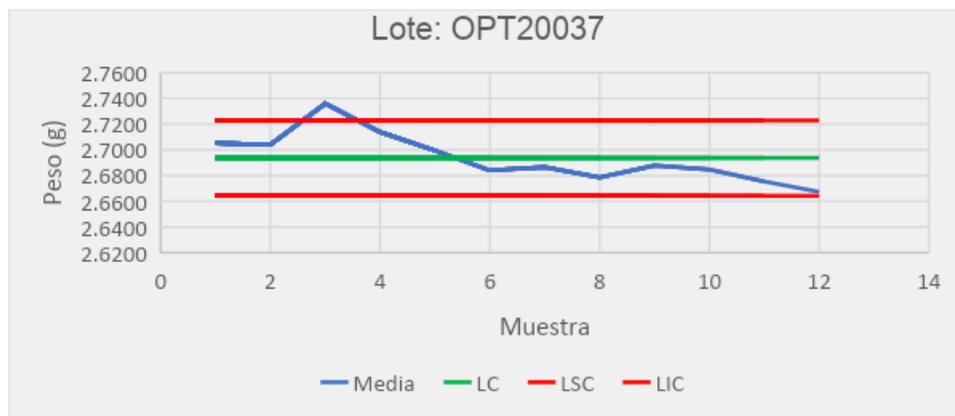


Figura 5. Carta control de medias de peso del lote OPT20037

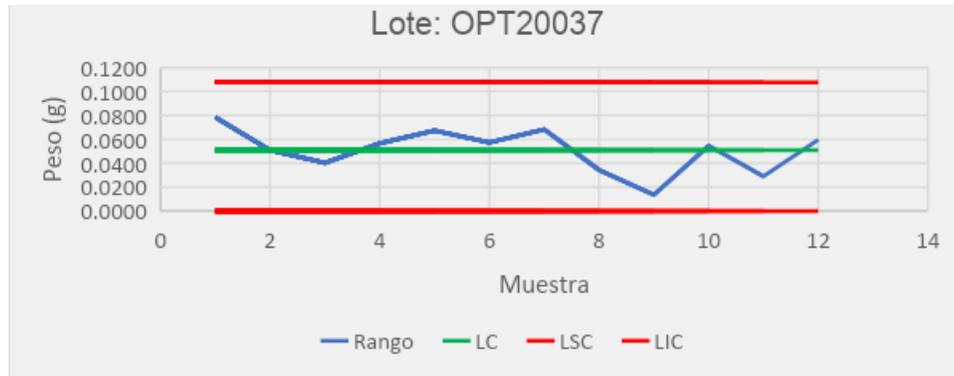


Figura 6. Carta control de rangos de peso del lote OPT20037

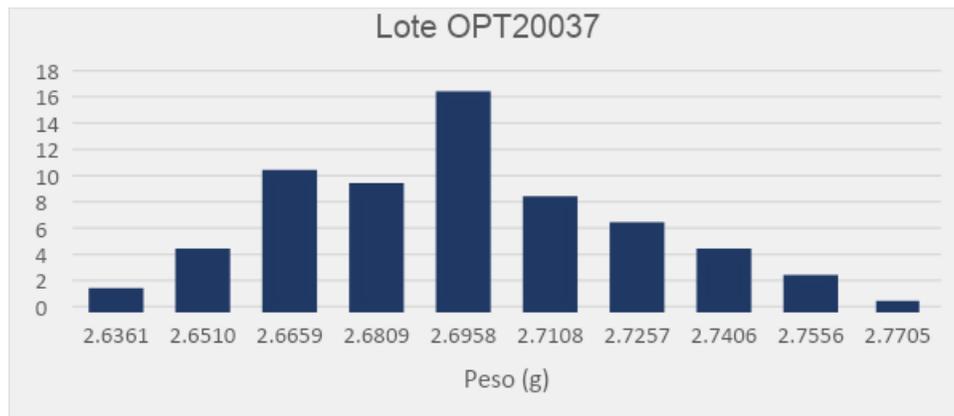


Figura 7. Histograma de peso del lote OPT20037

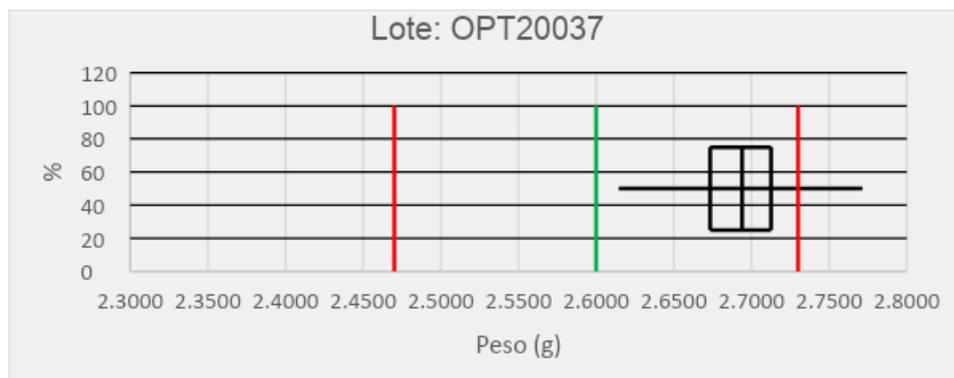


Figura 8. Gráfica de caja y bigote de peso del lote OPT20037

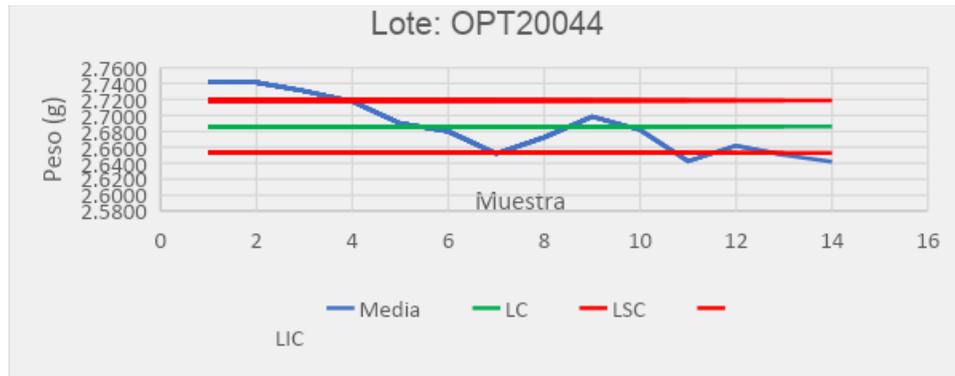


Figura 9. Carta control de medias de peso del lote OPT20044

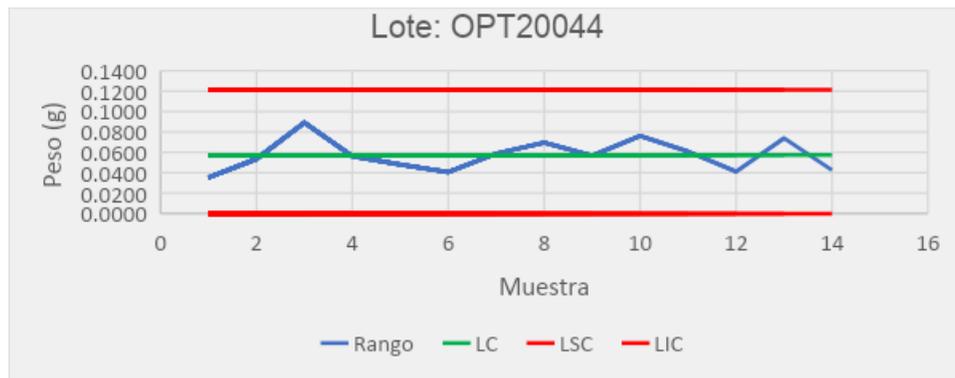


Figura 10. Carta control de rangos de peso del lote OPT20044

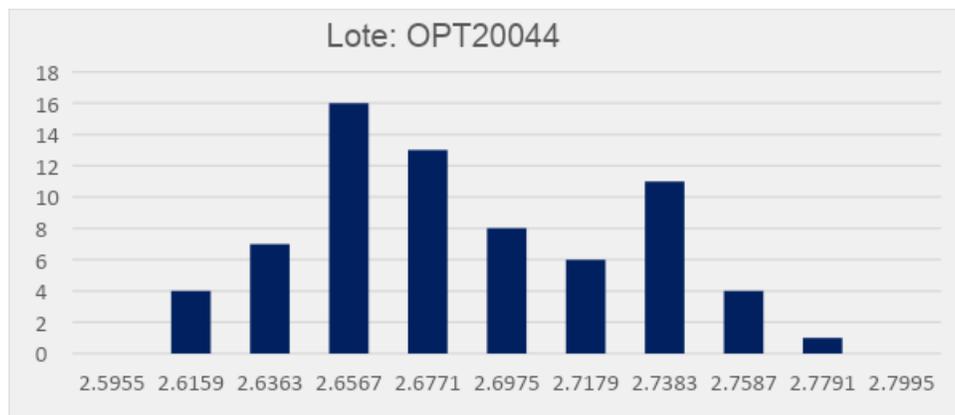


Figura 11. Histograma de peso del lote OPT20044

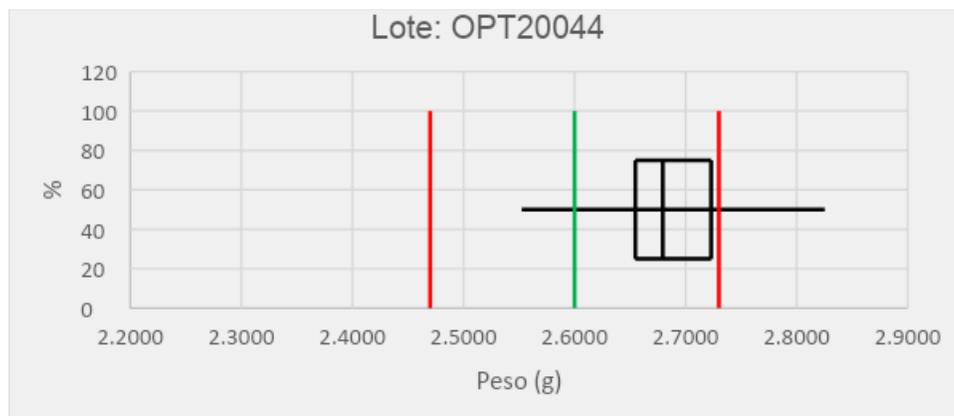


Figura 12. Gráfica de caja y bigote de peso del lote OPT20044

22. Análisis de resultados

El lote de transferencia OPT19278 tuvo un tamaño de 1000 óvulos y para fabricarlo fueron necesarias 3 sesiones, de las cuales, la primera se extendió 3 horas (15 horas en total), debido a que sólo se cuenta con tres moldes para óvulos de 3g y cada molde tiene 12 cavidades, de manera que en cada llenado se obtienen 36 óvulos y el tiempo entre llenados se puede alargar cuando a los alumnos se les dificulta desmoldar, limpiar los moldes y volver a colocar las bolsas (ver tabla 3). Esto motivó la disminución del tamaño de lote de 1000 a 500 óvulos para los siguientes grupos.

Lo anterior ocurrió porque el tamaño de lote se definió para hacerlo coincidir con otros procesos de fabricación que se realizan en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, en lugar de partir de la validación de proceso y la determinación de la capacidad del mismo (Cpk).

El lote antes mencionado (OPT19278), además, fue fabricado con la fórmula unitaria sin ajustar, previa a la calibración de moldes, por lo cual, el rendimiento es mayor al 100%. Esto significa que el equipo 5 surtió en total 3000g de materias primas, con lo cual podrían haber fabricado hasta 1153 óvulos cuyo contenido de ácido ascórbico, si la mezcla fuera homogénea, sólo sería de 86.6%. Pero, como se puede



observar en las figuras 5 y 8, a medida que se van llenando los moldes, el peso disminuye, además, los primeros óvulos sobrepasan la especificación de peso, lo cual significa que una parte de los componentes sólidos, incluyendo el fármaco, sedimentó y su concentración disminuyó a lo largo del proceso.

Los siguientes dos lotes se realizaron en las mismas fechas de los trabajos para el ajuste de la fórmula unitaria y los documentos maestros actualizados.

En cuanto a la descripción de los óvulos, se encontraron algunos cuarteados debido a que la fuga de la dosificadora para supositorios dificulta el llenado continuo de cada cavidad del molde, entonces al llenarse primero la punta y después el resto del espacio, se forma una línea donde el óvulo se rompe fácilmente. También se presentaron óvulos manchados de rosa, azul o negro ya que, al recuperar el exceso de mezcla de los moldes, los alumnos pueden contaminar con marcadores, la grasa del mezclador dentro de la dosificadora y otras cosas que tengan que puedan ensuciar los guantes o la mesa.

Todas las cartas control de medias de peso (figuras 1, 5 y 9) tienen una tendencia descendente y son procesos fuera de control. Pero este problema disminuyó conforme se aplicaron medidas como disminuir el rango de temperatura del proceso, aumentar la velocidad de mezclado, enfriar los moldes antes de llenarlos y cubrir con hielo el molde completo para la solidificación.

La variación que se presenta en las cartas control de rangos de peso (figuras 2, 6 y 10), que, en general es baja, se debe a las dificultades que se presentaron durante el llenado de los moldes. Ya que el equipo tiene una fuga, no es fácil controlar el flujo de la mezcla, de manera que se forman burbujas, no se llenan las cavidades completas, se obtienen óvulo cuarteados o hay derrames que disminuyen el rendimiento del proceso. Para prevenir dicha situación se disminuyó la temperatura del proceso, así la mezcla tiene mayor viscosidad, disminuye el flujo y es más sencillo llenar todos los espacios del molde.



Es importante señalar que la unidad receptora no utiliza gráficos de caja y bigote para el análisis de resultados, pero para el presente informe se decidió que es de utilidad para ilustrar dónde se encuentra la mayor parte de los datos con respecto a la especificación de peso.

Las gráficas de caja y bigote (figuras 4, 8 y 12) tienen en común que los datos se encuentran desplazados hacia el límite superior de especificación y lo sobrepasan, aunque, la mayor parte de los datos se encuentran dentro de las especificaciones. Esto se debe a la sedimentación de los componentes sólidos, de manera que, los primeros óvulos que se moldean tienen mayor cantidad de polvos, por lo tanto, mayor peso como se indicó anteriormente. Debido a que no es un proceso centrado no se calculó la capacidad de proceso (C_p).

Cabe destacar que la calidad de los insumos empleados en la transferencia de tecnología no es óptima y esto tiene un impacto directo en el desempeño del proceso, así como en la calidad del producto. Pero no hay que perder de vista que, se lleva a cabo el proyecto dentro de un laboratorio de docencia, donde gran parte de las materias primas son donaciones de lotes rechazados por la industria farmacéutica.

La base para supositorios, Suppocire A®, fue la materia prima que generó el problema de sedimentación de sólidos en la formulación, debido a su rancidez y cambio de consistencia por el tiempo y condiciones de almacenamiento.

En cuanto al método analítico para la valoración de ácido ascórbico, se obtuvieron coeficientes de variación muy elevados por parte de los alumnos, esto es consecuencia de diversos factores, comenzando por que es la primera vez que lo realizan; el método tiene múltiples pasos a seguir, lo cual aumenta el error; los alumnos requieren una fracción considerable del tiempo de la sesión para solicitar el material y reactivos que requieren, así como para devolverlos, esto provoca que trabajen bajo presión haciendo que dos o más personas trabajen las muestras, en



lugar de realizar todo el método un solo analista, como debería de ser. Adicionalmente, por las mismas razones mencionadas, los alumnos tienen una tendencia a tratar de reducir arbitrariamente el tiempo de extracción que les indica el método, pesar las muestras y estándar lo más rápido posible, no hacer lavados al papel glassine hacia el vaso de precipitados, aforar directamente con la piseta, no agitar bien los matraces volumétricos antes de la siguiente dilución y olvidar preparar el blanco, cometiendo errores que se reflejan en sus coeficientes de variación. Finalmente, los instrumentos no están calibrados.

La normatividad señala que el método debe estar validado y originalmente lo estaba, sin embargo, tuvo que modificarse la técnica de extracción del fármaco, que debía realizarse en un sonicador, sin embargo, este dejó de funcionar por lo que se adaptó el método empleando una parrilla de calentamiento y agitación magnética, con un baño de agua. Por todo esto, se requiere una revalidación.

De igual manera, lo ideal sería que la transferencia del método se apruebe mediante la validación del mismo en la unidad receptora, pero en este caso, al realizar la transferencia dentro de las mismas instalaciones, no se consideró necesario. Además, los alumnos de séptimo semestre aún no están preparados para ejecutar un protocolo de validación de métodos analíticos por falta de los conocimientos necesarios y la limitante del tiempo, instrumentos y materiales de los que disponen en laboratorio.

Cabe destacar que, a pesar del requisito normativo de la capacitación y calificación del personal, no se realizó. Se consideró que los alumnos cuentan con una formación de 6 semestres en la carrera de Q.F.B., durante los cuales, deben cursar dos módulos de Análisis de Fármacos y Medicamentos, en dónde aprenden diversas técnicas volumétricas e instrumentales para la cuantificación de fármacos. Por esto, se asumió que no sería problemático para ellos realizar las actividades que se les asignaron. Sin embargo, ahora se tiene presente que si se realiza otro proyecto de transferencia será necesario darles una capacitación previa y/o



asignarles el proyecto después de que lleven a cabo al menos un proyecto de fabricación de otra forma farmacéutica.

23. Conclusión

La transferencia de tecnología de ácido ascórbico 250mg óvulos no se considera exitosa al no cumplir controles de calidad. Se comprobó que los alumnos del módulo de Tecnología farmacéutica II pueden fabricar este producto siguiendo los documentos maestros que se les proporcionan. Sin embargo, los equipos e insumos no son adecuados.

La transferencia del método analítico no generó los resultados esperados debido a múltiples factores, entre los cuales destaca el incumplimiento de buenas prácticas de laboratorio por parte la unidad receptora. Adicionalmente, el método empleado no está validado.



24. Referencias

1. Chávez L. Vargas E. Desarrollo de una formulación de ácido ascórbico en óvulos, [tesis de licenciatura], México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2018, 94p.
2. Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, México: Secretaría de Salud, 2015.
3. World Health Organization, WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing, [internet], 2011, [citado 04/Jul/2019], disponible en:
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf
4. Secretaría de Salud, NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios, México: Diario Oficial de la Federación, 2012.
5. Secretaría de Economía, NOM-011-SCFI-2004 Instrumentos de medición - Termómetros de líquido en vidrio para uso general – Especificaciones y métodos de prueba, México: Diario Oficial de la Federación, 2004.

8.6 Control de proceso

A continuación, se muestra las gráficas de control de proceso de la figura 10 a la 15. Los datos crudos con los que se generaron las gráficas se encuentran en el anexo 6.

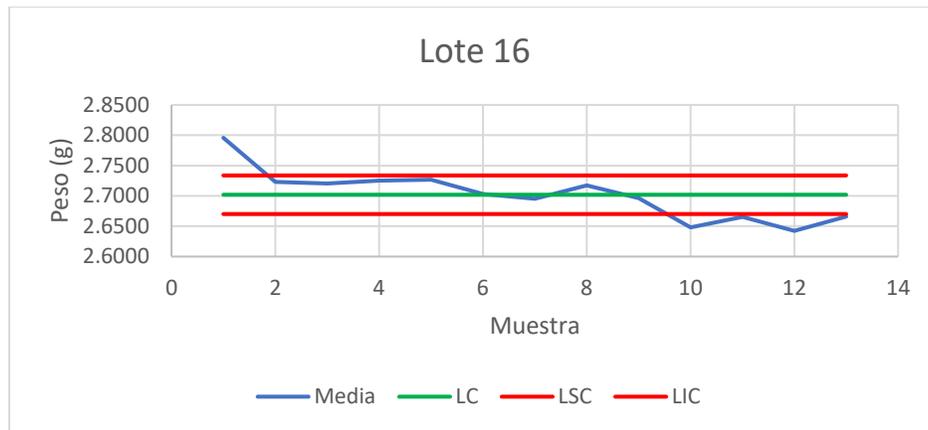


Figura 10. Carta control de medias de peso del lote 16 (500 óvulos)

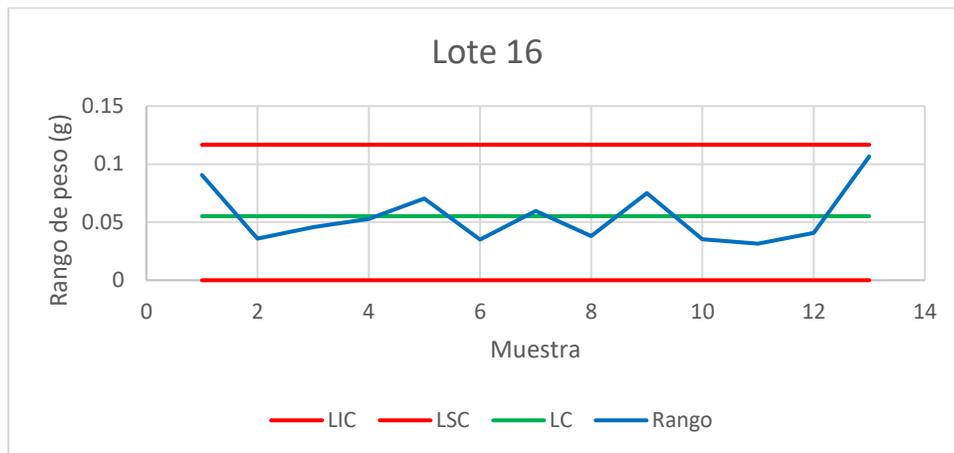


Figura 11. Carta control de rangos de peso del lote 16.

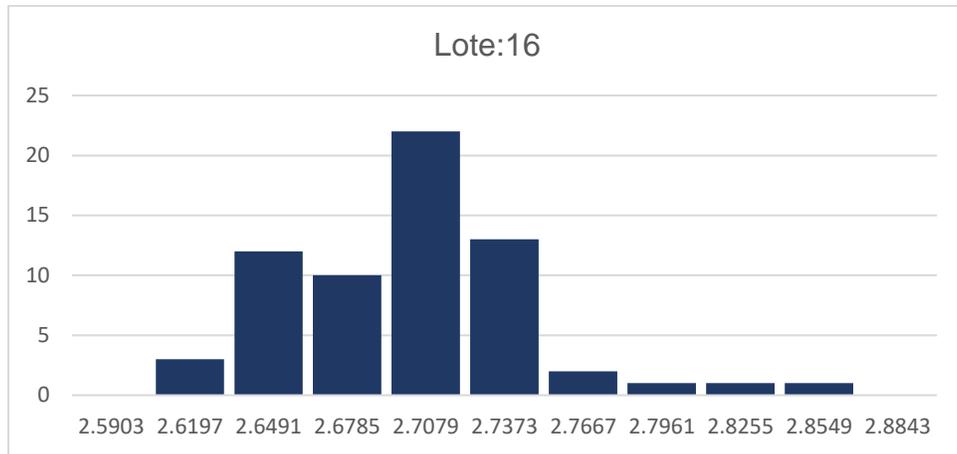


Figura 12. Histograma de peso del lote 16

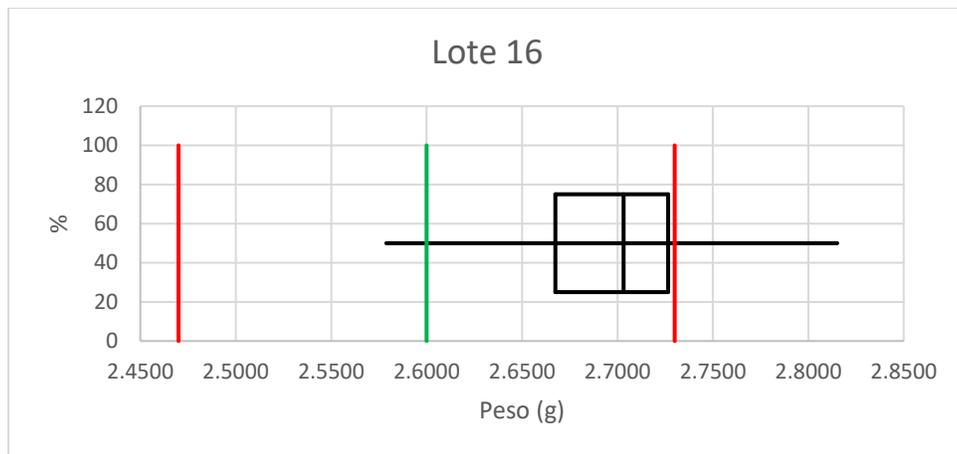


Figura 13. Gráfica de caja y bigote para el lote 16.

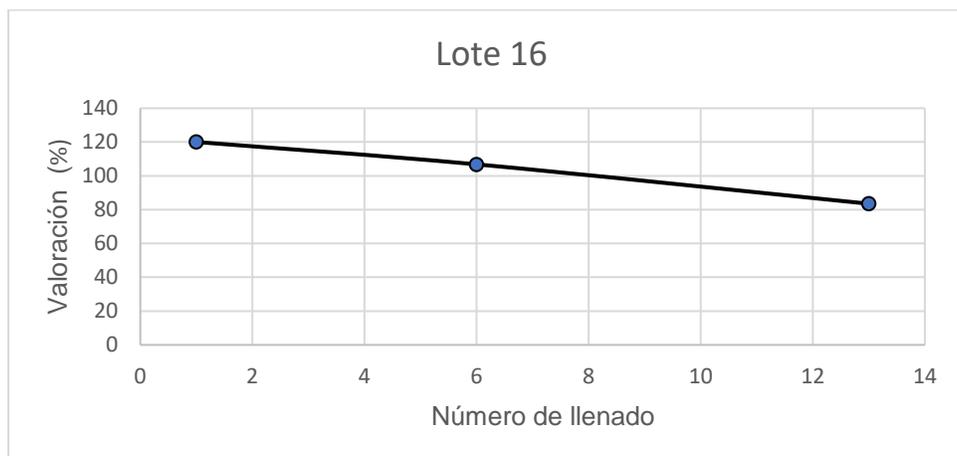


Figura 14. Variación del porcentaje de contenido de ácido ascórbico del lote 16.

8.7 Pruebas de acondicionamiento

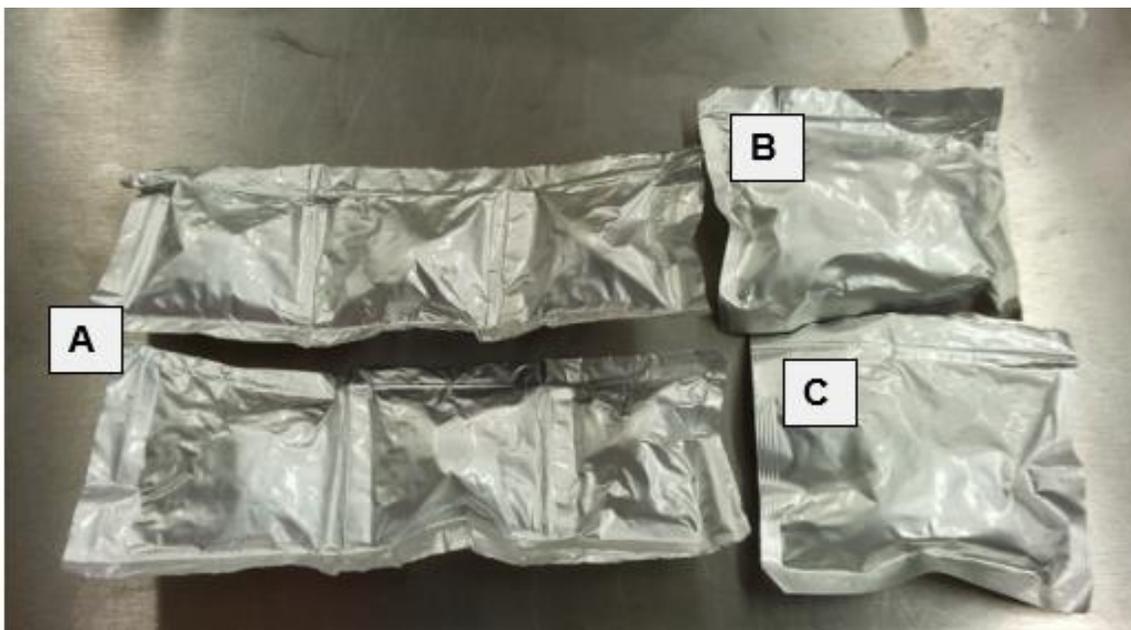


Figura 15. Comparación del tamaño de los sobres de celopolial. A) Tira de celopolial de 16x5.5cm con tres óvulos separados, B) Sobre de 8x7cm con 3 óvulos juntos; y C) Sobre de 8x7cm con 5 óvulos juntos.

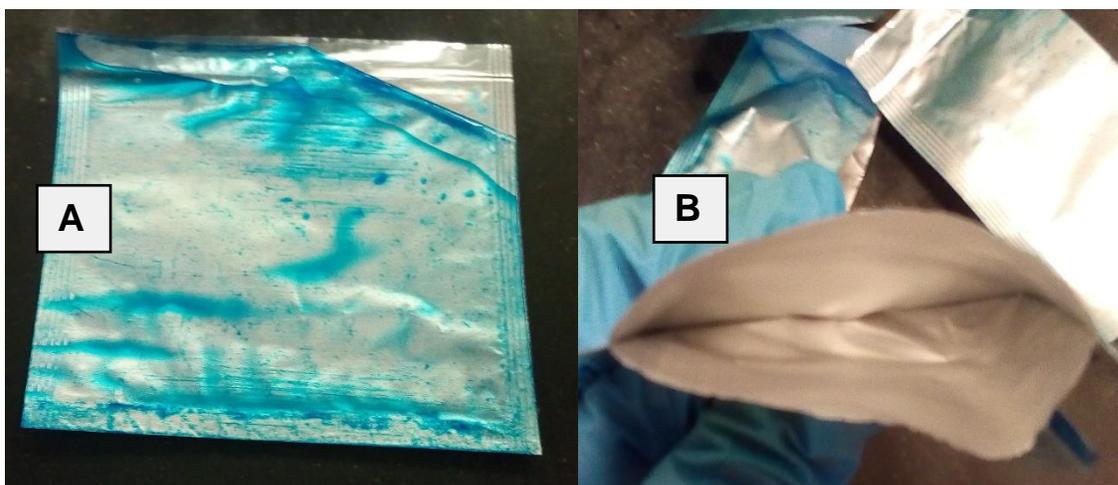


Figura 16. Prueba de hermeticidad para los sobres de celopolial de 8x7cm. A) Exterior del sobre con azul de metileno y B) interior del sobre sin azul de metileno.

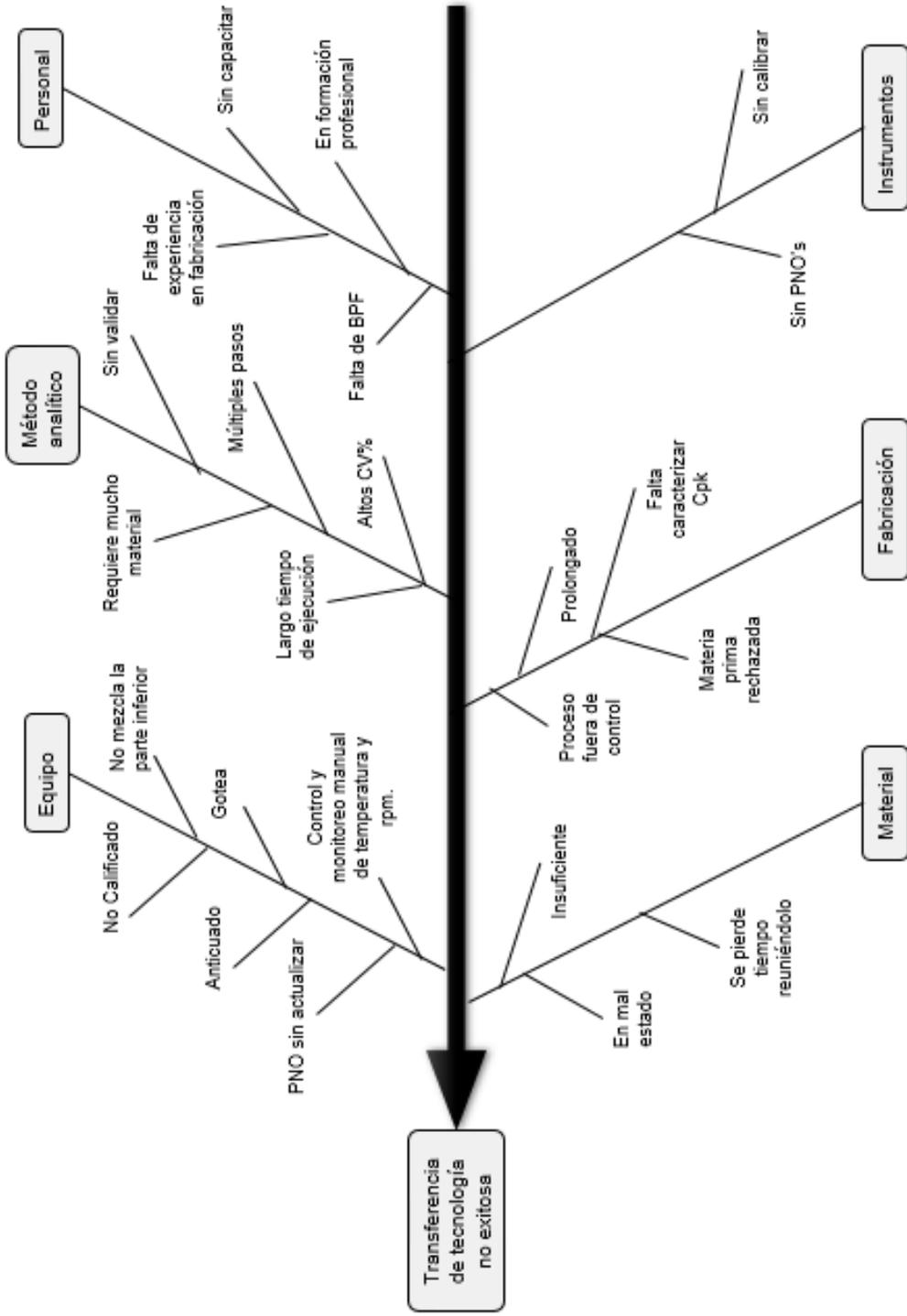


Figura 17. Diagrama de Ishikawa inverso sobre el proceso de transferencia de tecnología.

9 Discusión de resultados

Como parte del proyecto se realizó el control de calidad del ácido ascórbico de acuerdo con FEUM 12va ed., en la tabla 6 y anexo 1 se muestran los resultados, los cuales indican que es apto para su uso como materia prima en la fabricación de óvulos de ácido ascórbico.

Durante el escalamiento y la transferencia de tecnología se detectó un error en la fórmula unitaria, ya que ésta no había sido ajustada a la capacidad real de los moldes para óvulos disponibles. Como se puede ver en la tabla 7, la densidad de la base y la de la mezcla para óvulos es diferente, además, es claro que con esto no se forman óvulos de 3g como lo indica la etiqueta de los moldes. La tabla 8 muestra los pesos de los supositorios obtenidos de cada molde, donde el peso máximo fue de 2.5789g y el promedio de 2.5309g. Por lo tanto, en la tabla 9, se encuentra la comparación entre las dos fórmulas unitarias.

En cuanto a la evaluación del tamaño de partícula (ver tabla 10), se encontró que, como lo indica la literatura, a menor tamaño de partícula, es más fácil suspender los sólidos en la base para supositorios. Por esto, se eligió tamizar por malla 100.

Previo al inicio de la transferencia de tecnología se midió el tiempo de solidificación en las primeras tres condiciones de la tabla 11, sin embargo, durante la fabricación del primer lote de transferencia, que fue descartado (OPT19239), se encontró que, al cubrir el molde completo con hielo, debido al contacto casi directo con la mezcla, la solidificación tomó aproximadamente la mitad de tiempo que se estimó anteriormente, de esta forma se logró optimizar dicha etapa del proceso.

Algunas pruebas de caracterización de proceso se hicieron simultáneamente con la producción de lotes de transferencia y debido a los inconvenientes causados por el estado de las materias primas, el último paso del escalamiento se repitió en dos ocasiones, dejando como definitivo el número 16, al cual, se le aplicaron los controles de proceso (figuras 10 a 13) para compararlos con las gráficas de los lotes de transferencia. Por lo tanto, cabe aclarar que el orden en que se presentan los resultados no es necesariamente el orden en que se obtuvieron. Lo cual provocó

que se prolongara tanto la transferencia como la caracterización y se realizaran simultáneamente.

A raíz de los problemas de apariencia del producto, que ocurrieron con los lotes 9, 11 (ver tabla 12) y OPT19239, se realizaron pruebas comparando los diferentes lotes disponibles de suplocire A®, lo cual se encuentra en la tabla 12. En cuanto a la apariencia, se detectó que dos lotes de suplocire® que se encuentran bajo el dictamen de rechazado tienen un olor rancio desagradable, el cual se intensifica y resulta irritante cuando se utiliza en el proceso y se agrega el ácido ascórbico.

Como parte de las pruebas realizadas con las bases para supositorio, se realizaron mezclas de este suplocire® (A-1554) con los otros aditivos y el principio activo en busca la incompatibilidad física que genera un cambio de color de blanco a rosa o naranja y se encontró que la mezcla de suplocire®, ácido ascórbico y EDTA cambia de color (ver figura 9). Además, se observó que la mezcla de suplocire® y EDTA no cambia de color (ver figura 8). Esto no permite identificar la causa de la incompatibilidad, pero si a futuro es necesario seguir empleando dicho lote de suplocire® con fines de docencia, se deberá evitar generar esta mezcla de sustancias en las formulaciones.

Con todas las bases disponibles se fabricaron lotes de óvulos (ver tabla 12), con el objetivo de detectar cuáles provocan el cambio de color antes mencionado y cuáles no. De igual manera, se realizaron los demás controles de calidad en busca de otra diferencia relevante y se encontró que los suplocire® con número de análisis A1482 y A-1554, que si cambian el color del producto y que presentan olor rancio, además, al mezclarse con agua en la prueba de tiempo de licuefacción, forman una emulsión turbia. Para estos dos lotes, se descartaron los resultados de la valoración, dado que aún después de la filtración, se obtiene una solución turbia.

Durante el escalamiento (ver tabla 14), se observó que, si la agitación se realiza más cerca del fondo del contenedor, se evita la sedimentación de los componentes sólidos de la formulación, sin embargo, esto no se puede modificar dentro de la dosificadora de supositorios, donde se pretende seguir fabricando este producto. En dicho equipo, el mezclador no toca el fondo, sino que tiene una separación de

aproximadamente un centímetro, donde fácilmente se acumulan los sólidos. De manera que la sedimentación debe prevenirse por otros medios. Las primeras estrategias para evitar este problema fueron aumentar la velocidad de agitación y disminuir el tamaño de partícula tamizando por malla 100 (149 μ m) dado que la literatura recomienda utilizar polvos finos (125 a 180 μ m) o muy finos (\leq 125 μ m). Previamente se había trabajado el proceso tamizando por malla 60 (250 μ m) que en lotes de laboratorio funcionó, pero a mayor escala no. Con estas modificaciones se fabricó el lote 16.

Como se mencionó anteriormente, el primer lote de transferencia fue descartado, puesto que durante su fabricación ocurrieron una serie de eventos que llevaron a la realización de más pruebas de caracterización del proceso, de manera que, no cumplió con las especificaciones de calidad. Así mismo, se adquirieron conocimientos que permitieron mejorar el procedimiento de fabricación y acondicionamiento en los documentos maestros (anexo 2). Estas modificaciones se presentan en la tabla 17 y su implementación permitió hacer más eficiente la limpieza del área de fabricación, el equipo, moldes y material en general, así como disminuir el tiempo de solidificación de óvulos.

En el módulo de Tecnología farmacéutica II se tienen contempladas 12 sesiones de 4 horas para que los alumnos lleven a cabo la investigación bibliográfica, fabricación acondicionamiento, análisis de control de calidad y la documentación del producto que se les asigna, por lo que, el tiempo es una limitante en la complejidad del proceso que realizarán. La producción del lote OPT19239 tomó 5 sesiones, de las cuales, una se extendió dos horas, más otras 2 sesiones para realizar los análisis de control de calidad. Posteriormente sucedió casi lo mismo para el lote OPT19278 ya que ambos lotes fueron de 1000 óvulos. Los alumnos tuvieron que presentarse fuera de su horario de clases para hacer entrega del expediente de fabricación y el producto terminado por lo que se tomó la decisión de reducir el lote a la mitad para que en los siguientes dos lotes de transferencia se contara con una sesión sobrante para llenar y entregar documentos. Así mismo, cuando los alumnos terminan cualquiera de estos proyectos, deben entregar el producto acondicionado para su

resguardo en el museo de muestras de retención de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza (LFZ), donde, el espacio es limitado debido a la cantidad de productos fabricados. Este fue otro de los motivos para reducir el tamaño de lote.

Cabe destacar que el objetivo inicial de llevar al tamaño de lote hasta 1000 óvulos surge del requisito por parte de LFZ, pues para otros productos generalmente se manejan lotes de mil unidades, mil gramos o mil mililitros, según corresponda. Mientras que, la forma correcta de decidir el tamaño de lote, debe partir del conocimiento de la capacidad de proceso, capacidad de los equipos y tiempo disponible para su elaboración. En este caso, al haber iniciado el estudio sin previamente validar el proceso de fabricación, se desconocían muchos de estos aspectos, pero a la vez, al estar dentro de un espacio de docencia, la validación de proceso supone un gasto considerable de materia prima que no se utiliza directamente con los alumnos.

Debido a los problemas de sedimentación del fármaco que se presentaron durante la transferencia y el escalamiento (ver figura 15), se acordó que para los lotes OPT20037 y OPT20044 se tomaran muestras para valoración al inicio y al final del proceso. Estas fueron analizadas por la unidad receptora, como se muestra en la tabla 2 del informe de transferencia de tecnología, donde a pesar del elevado coeficiente de variación, se observa una disminución en el porcentaje de ácido ascórbico por óvulo.

Durante el escalamiento y los primeros lotes de transferencia se trabajó el proceso a temperaturas entre 40 y 50 °C, pero como se muestra en la tabla 3 del informe de transferencia de tecnología, para los últimos dos lotes de transferencia, se disminuyó este rango, procurando sólo calentar lo suficiente (35 – 40°C) para mantener la mezcla en su estado líquido pero lo más viscosa posible para así disminuir la facilidad con que sedimentan los componentes sólidos de la formulación.

El control de proceso que se realizó durante la transferencia de tecnología se encuentra graficado en las figuras de la 1 a la 12 del informe de transferencia y como datos crudos en las tablas 18 a 20 (anexo 5). Aquí, una vez más, es evidente

la sedimentación antes mencionada. En las cartas de control de medias de peso hay una tendencia descendente y los puntos que corresponde a los primeros llenados de moldes, se encuentran por encima del límite superior de control (LSC), es decir, estos son los óvulos con mayor concentración de ácido ascórbico. En la figura 9 del informe de transferencia, esta disminución de peso ocurre dos veces, lo cual se piensa que puede ser resultado de la interrupción del proceso. Cuando los alumnos guardan el producto intermedio y en la siguiente sesión vuelven a fundir se puede repetir la sedimentación, a pesar de que se realiza con agitación continua y puede verse reflejado en el pico que se forma en la muestra número 7. Para solucionar este problema, lo ideal sería formar todos los óvulos en una sola sesión, pero como ya se mencionó antes, el tiempo es una limitante debido a la cantidad de alumnos que necesitan utilizar el área de fabricación.

De las cartas control de rangos de peso, sólo la del lote OPT19278 (figura 2 del informe), tiene el primer punto arriba del LSC, los otros dos lotes presentan rangos bajos que no salen de los límites de control.

En las gráficas de caja y bigote se observa que los tres lotes están desplazados y sobrepasan el límite superior de especificación (LSE), aunque para los lotes OPT20037 y OPT20044, la caja, que representa la mayor parte de los datos, está dentro de los límites de especificación, que aunado a los resultados de valoración obtenidos por la unidad transmisora, (tabla 2 del informe), utilizando una muestra al azar, demuestra que la mayor parte del lote tiene una cantidad adecuada de ácido ascórbico, mientras que los primeros y últimos óvulos en ser moldeados están por arriba y por debajo de la especificación de valoración, respectivamente.

En el histograma del lote OPT20237 (figura 7 del informe), se encontró una distribución normal, sin embargo, no se calculó la capacidad del proceso (Cpk) dado que, como se mencionó previamente, sobrepasan el LSE por lo tanto, son procesos fuera de control. De los histogramas de los lotes OPT19278 y OPT20044 (figuras 3 y 11 del informe), se ve lo que podrían ser dos distribuciones normales traslapadas, que también es resultado de la interrupción del proceso y falta de tiempo de mezclado al retomar la fabricación.

Como se indica en el protocolo (anexo 3) e informe de transferencia, la dosificadora de supositorios tiene una fuga que durante el mezclado se detiene utilizando un tapón de corcho. Sin embargo, durante el llenado de moldes, la fuga dificulta el llenado de cada cavidad del molde, generando problemas de apariencia como cuarteaduras, huecos y burbujas. Cuando se detectaron estas características durante el proceso, se volvieron a fundir estas unidades. Esto a su vez, provoca que el cálculo de rendimiento (ver tabla 3 del informe), se tenga que realizar contando los óvulos durante el acondicionamiento más los que se toman para control de proceso y de calidad, no calculando el número de veces que se llenan los moldes.

La transferencia de tecnología falló, pues los resultados de control de calidad no cumplen con su respectiva especificación, como se aprecia en el anexo 4, esto se debe en gran parte al estado de las materias primas, así como a la condición de equipos e instrumentos que, entre otras cosas, no se encuentran calificados. La dosificadora para supositorios fue fabricada en Alemania Occidental y aunque se desconoce el año exacto, esto implica que han pasado mínimo 30 años. Que no se cuente con la calificación de equipos, también implica que muchos de ellos no tienen su respectivo procedimiento normalizado de operación, o se tiene uno obsoleto debido a que no se actualizan. Aunado a esto, previo a una transferencia de tecnología, todo el personal involucrado en la fabricación debe capacitarse y calificarse. Mientras que para los alumnos de Tecnología farmacéutica II, este módulo es su primer experiencia en los procesos de fabricación y a pesar de sus conocimientos previos, puede resultarles complicado tanto la ejecución del proceso como su documentación.

En cuanto a la transferencia del método analítico para la valoración de ácido ascórbico en óvulos, se considera que la ejecución del método se realizó de la manera correcta considerando los tiempos y recursos disponibles. Los resultados no fueron los esperados, pero esto, al igual que con el proceso, se debe a la falta de experiencia de los alumnos, la participación de 2 o 3 analistas de forma simultánea, dificultades o descuidos para aforar y la presión del tiempo en que deben realizar todos los análisis del producto terminado. Sin embargo, para poder

considerarlo como transferencia, sería necesario probar parámetros de validación de métodos analíticos en la unidad receptora, que en este caso, desconoce el tema y no cuenta con el tiempo e insumos necesarios para llevarlo a cabo.

El método analítico fue validado en el año 2018 utilizando un sonicador por 30 minutos para la extracción de ácido ascórbico a partir de la base de supositorios. Sin embargo, este equipo no estuvo disponible a lo largo del proyecto, por lo que fue necesario adaptar el método con una parrilla de calentamiento y agitación mecánica durante 45 minutos, ya que con 30 minutos de extracción se obtuvieron resultados por debajo de la especificación y con altos coeficientes de variación (CV). Así, con 45 minutos de extracción y el correcto manejo de las muestras, el CV que obtiene es menor al 3%. Esto es evidencia de que modificaciones así requieren una revalidación del método.

La prueba de desintegración se implementó con fines de docencia, ya que la FEUM 12° edición indica que no es necesario realizarla para óvulos, supositorios, tabletas o cápsulas vaginales de acción local. Pero se realizó a los lotes de escalamiento para conocer aproximadamente cuánto tiempo se requiere por muestra.

En cuanto al acondicionamiento, lo ideal para óvulos y supositorios es que en material de envase separe cada unidad para evitar que éstas puedan adherirse y/o deformarse si llegaran a someterse a condiciones de temperatura superiores a lo que indica su marbete. Sin embargo, en este caso se optó por colocar cinco óvulos juntos en un sobre de celopial® (ver figura 15) ya que es más sencillo y rápido para los alumnos de Tecnología farmacéutica que realizan el acondicionamiento de forma manual y deben sellar hasta 100 sobres, dependiendo del rendimiento que obtengan. De manera que sellar cada óvulo por separado sería extremadamente ineficiente considerando que sólo se cuenta con una selladora. También se tomó en cuenta que al sellar el celopial® entre cada óvulo, el riesgo de fundirlos y deformarlos aumenta.

De la prueba de hermeticidad para los sobres de celopial® (ver figura 16) se encontró que estos presentan un defecto, la capa de plástico que recubre el sobre se desprende fácilmente al entrar en contacto con agua. Sin embargo, cumplen la

prueba siempre que se hayan sellado correctamente. En la tabla 2 del informe de transferencia, se muestra que para el lote OPT20044 se declararon no herméticos los sobres, cuando lo que pasó, fue que los alumnos no colocaron el envase en la selladora el tiempo suficiente.

Así mismo, se implementó el uso de una caja expendedora como envase secundario, en lugar de una caja con un número fijo de sobres de celopolial® ya que cada equipo de alumnos que fabrique este producto deberá conseguir las cajas por su cuenta y es muy probable que no encuentren cajas del mismo tamaño.

En la figura 17, se presenta un diagrama causa-efecto o Ishikawa inverso, donde mencionan los factores que intervinieron para que la transferencia de tecnología no diera los resultados esperados. Este diagrama inicia desde el resultado, pues su objetivo es mostrar gráficamente las dificultades en retrospectiva.

El proceso requiere más estudios de caracterización y aún presenta oportunidades de mejora, como evitar la evidente sedimentación de los componentes de la formulación y otros problemas relacionados a los insumos.

Muchas de los insumos disponibles provienen de donaciones realizadas por empresas que ya no los consideran útiles para sus procesos. Debido a esto, no se cuenta con la validación de proveedores que indica la NOM-059-SSA1-2015 y con lo cual, no serían necesarias las pruebas que se realizaron comparando bases para supositorios y cómo afectan la calidad del producto.

Todo esto hace que realmente no se cumpla con la normatividad vigente, lo cual debe subsanarse haciendo hincapié al alumnado sobre los aspectos de la norma que no se satisfacen en las instalaciones y durante sus actividades para que estén conscientes de los cambios que se requieren en LFZ y que por todo lo anterior, los productos que se fabrican son resguardados y posteriormente destruidos para evitar su consumo. Así mismo, la finalidad de esta transferencia de tecnología es con fines docentes, donde el proceso pueda ser reproducido por los alumnos del módulo de Tecnología farmacéutica, así como proporcionarles un acercamiento al tema.

10 Conclusión

Se utilizaron los resultados de la caracterización de proceso para mejorar la manufactura de ácido ascórbico 250mg, óvulos estableciendo los puntos críticos del proceso.

Se coordinó la transferencia de tecnología tanto del proceso de fabricación, como del método analítico, pero ninguna se considera exitosa dados los resultados no conformes que se obtuvieron del control de calidad.

Se generaron los documentos maestros (orden de surtido de materias primas, fabricación y acondicionamiento, con sus respectivos procedimientos), protocolo e informe de transferencia de tecnología, así como los certificados y controles de cambios para cada lote, que sustentan la ejecución de la transferencia.

11 Referencias

- 1) Secretaría de salud, Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, México: Secretaría de Salud, 2015.
- 2) Sánchez A. Mecanismos de transferencia de tecnología externos en la industria biofarmacéutica mexicana. El caso de la UDIBI-IPN, ALTEC, [internet], 2017, [citado: 17/ene/2019], Disponible en: http://www.uam.mx/altec2017/pdfs/ALTEC_2017_paper_79.pdf
- 3) ICH Expert Working Group, Pharmaceutical quality systems Q10, [internet], 2008, [citado 04/Jul/2019], Disponible en: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf
- 4) Nikityuk V. et al., Technology Transfer as the Process of Pharmaceutical Quality System: Modelling Technology Transfer as a Process Strategy, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2017; 5; 299-313.
- 5) Rathore A., Sofer G., Process validation in manufacturing of biopharmaceuticals: Guidelines, current practices, and industrial case studies, United States of America: Taylor & Francis Group, 2005.
- 6) World Health Organization, WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing, [internet], 2011, [citado 04/Jul/2019], disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf
- 7) International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE Good practice guide: Technology transfer, ISPE Headquarters, 2003.
- 8) Millili G., Scale up & technology transfer as part of pharmaceutical quality systems, Pharmaceutical quality system (ICH Q10) Conference, [internet], 2011, [citado 04/Jul/2019], disponible en: <https://www.fda.gov/media/83085/download>

- 9) Grenier A., Technology transfer. Planning for successful technology transfer, Tablets and Capsuls, [internet], 2019, [citado 04/Jul/2019], disponible en: https://tabletscapsules.com/wp-content/uploads/pdf/tc_20190301_0022.pdf
- 10) World Health Organization, Annex 4 Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation, WHO Technical Report Series, No. 937, [internet], 2006, [citado 04/Jul/2019] disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20108en/s20108en.pdf>
- 11) Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, Guide to good manufacturing practice for medicinal products, 2008, [citado 07/feb/2020], disponible en: <https://www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp>
- 12) Alvarado J. et al. Validación de procesos farmacéuticos, México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 1982, 13-39pp.
- 13) U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, Guidance for industry Process Validation: General principles and practices, U.S.A., [internet], 2011, [Citado 27/Dic/2018], disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf>
- 14) Carleton F. Agalloco J, Validation of aseptic pharmaceutical processes, USA: Marcel Dekker, 1986, 9-13pp.
- 15) Wrigley G. Facility validation theory, practice and tools, USA: CRC press, 2004, 53,103-111pp.
- 16) Comisión Permanente de la Farmacopea a de los Estados Unidos Mexicanos, Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y otros insumos para la salud, 3° ed. México: Secretaría de Salud, 2005, 67-70, 117-119 pp.
- 17) Ansel H, Popovich N., Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, 5° ed. United States of America: Lea & Febiger, 1990, 384-386 pp.
- 18) Worthen D, Allen L. Mink B. Suppositories, Gran Bretaña: Pharmaceutical Press, 2008, 121, 139-158pp.
- 19) Vila J. Tecnología farmacéutica Volumen II: Formas farmacéuticas, España: Síntesis, 2001, 267-270pp.

- 20) Lachman L, et al. The theory and practice of industrial pharmacy, 3° ed. United States of America: Lea & Febiger, 1986, 564-588pp.
- 21) Aulton M. y Taylor K., Aulton's pharmaceuticals. The design and manufacturing of medicines, 5°ed., China: Elsevier, 2018.
- 22) Allen L., Popovich N., Ansel H., Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, 9° ed. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, 312-330 pp.
- 23) O'Neil M. et al. The Merck Index an encyclopedia of chemical, drugs and biologicals, 14° ed. USA: Merck Research Laboratories, 2006.
- 24) Milne G. Drugs: Synonyms and properties 2°ed. Gran Bretaña: Ashgate, 2002.
- 25) Manzo R. Implicaciones de la clasificación biofarmacéutica de los fármacos en las regulaciones sobre equivalencia farmacéutica y bioequivalencia y en la práctica farmacéutica, [internet], Universidad Nacional de Córdoba, 2006, [citado 31/ene/2019], disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjYsYTsipngAhVPI6wKHRdsAGcQFjAAegQICRAC&url=http%3A%2F%2Frespyn2.uanl.mx%2Fespeciales%2F2006%2Fee-11-2006%2Fdocumentos%2Fconferencias_magistrales%2F17.pdf&usg=AOvVaw3_h4moN61I9DUP9zygLU0H.
- 26) Valdés F. Vitamina C Revisión, Academia Española de Dermatología y Venereología Elsevier, 2006; 97 (9): 557-568 pp.
- 27) Torres M. Márquez M. et al. Aspectos farmacológicos relevantes de las vitaminas antioxidantes (E, A y C), AVFT [internet] 2002: 21(1) [citado 08/ene/2019] disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-02642002000100005&script=sci_arttext&tlng=pt
- 28) American Pharmacists Association, Lexicomp Drug information handbook A clinically relevant resource for all healthcare professionals, 27° ed, USA: Wolters Kluwer Clinical Drug Information, 2017, 181pp.
- 29) Solís J. Diccionario de especialidades farmacéuticas, 56° ed. México: Royce, 2010, 1670-1671pp.

- 30) Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 12° ed. México: Secretaría de Salud, 2018.
- 31) Chávez L. Vargas E. Desarrollo de una formulación de ácido ascórbico en óvulos, [tesis de licenciatura], México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2018, 94p.
- 32) The American Society for Quality (ASQ), ASQ/ANSI Z1.9-2003 (R2018): Sampling procedures and tables for inspection by variables for percent nonconforming, Estados Unidos, 2018.
- 33) PAPIME PE206115, Fortalecimiento de la formación profesional en el análisis instrumental (IR), [internet], 2018, [citado 06/Ago/2019] disponible en: <https://papimepe206115feszunam.wordpress.com/2017/04/11/acido-ascorbico/>
- 34) Secretaría de Salud, NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios, México: Diario Oficial de la Federación, 2012.
- 35) Secretaría de Economía, NOM-011-SCFI-2004 Instrumentos de medición - Termómetros de líquido en vidrio para uso general – Especificaciones y métodos de prueba, México: Diario Oficial de la Federación, 2004.

12 Anexos

Anexo 1. Ensayos de identidad del principio activo.

En la tabla 16 se comparan los valores de transmitancia obtenidos de los espectros infrarrojos que se muestran en las figuras 18 y 19. Mientras que, en las figuras 20 y 21 se muestran las fotografías de los espectros UV-Visible y la longitud de onda de su máximo de absorbancia.

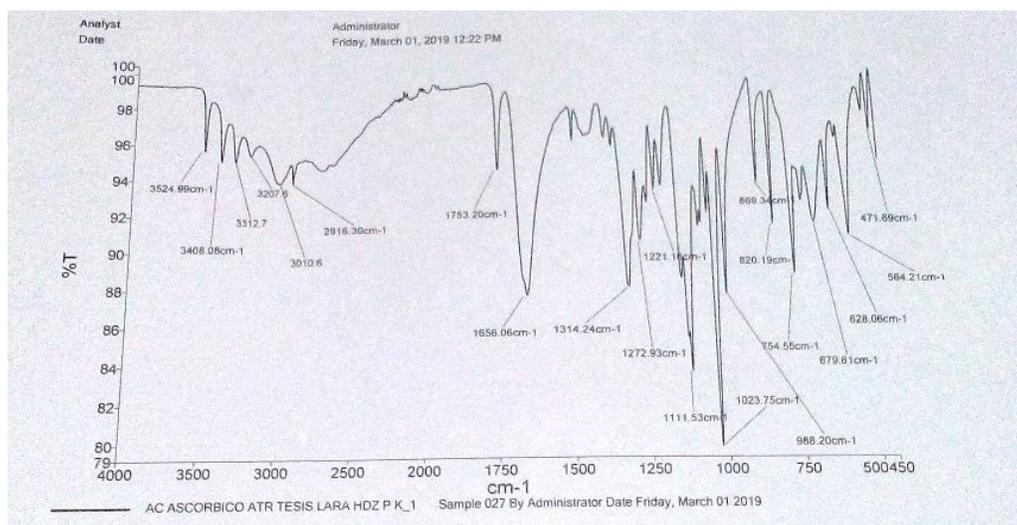


Figura 18. Espectro infrarrojo (IR) de ácido ascórbico

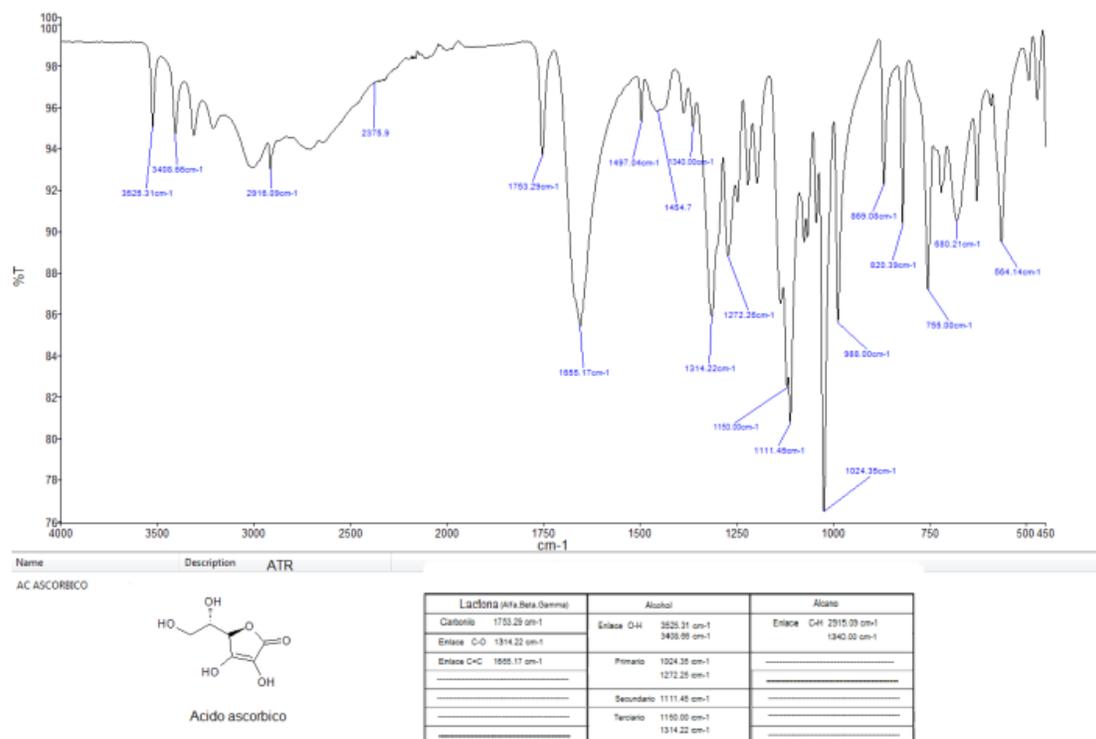
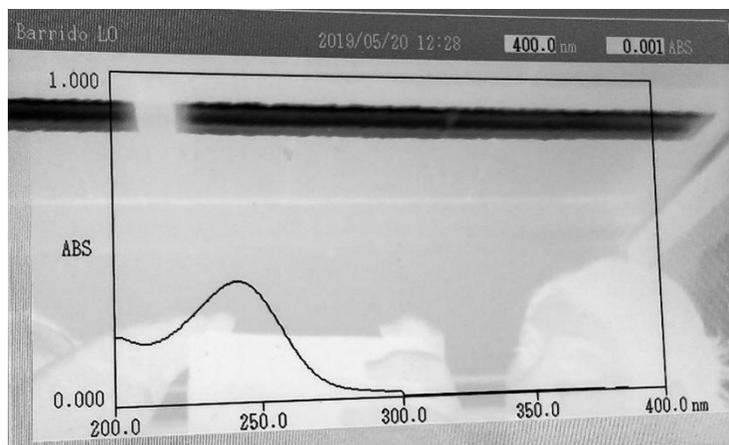


Figura 19. Espectro IR de ácido ascórbico utilizado como referencia.

Tabla 16. Comparación de los espectros infrarrojos de ácido ascórbico (IR).

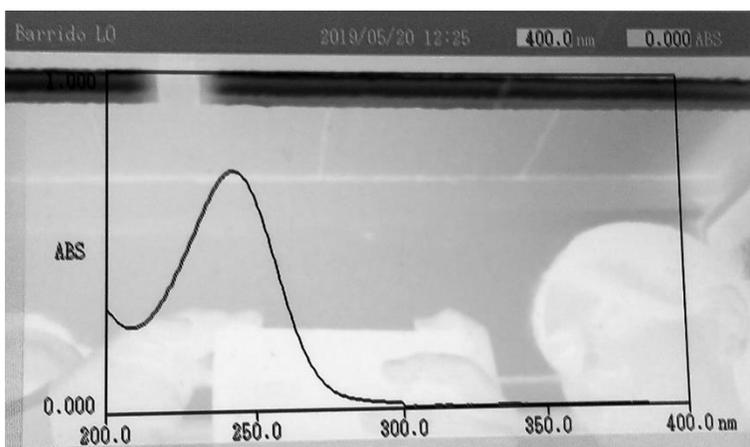
Grupo funcional		Transmitancia para la referencia (cm ⁻¹)	Transmitancia para la muestra (cm ⁻¹)
Lactona	Carbonilo	1753.29	1753.20
	Enlace C-O	1314.22	1314.24
	Enlace C=C	1665.17	1656.06
Alcohol	Enlace O-H	3325.31 3438.66	3524.99 3408.08
	Primario	1024.35 1272.25	1023.12 1272.93
	Secundario	1111.45	1111.53
	Terciario	1150.00 1314.22	1139* 1314.24
Alcano	Enlace C=H	2915.00 1340.00	2916.30 1361*

*El espectro IR no reporta el valor de la transmitancia. Éste fue estimado aproximadamente según la escala.



WL (nm)	ABS
242.0	0.365

Figura 20. Espectro UV de la muestra de ácido ascórbico



WL (nm)	ABS
242.0	0.703

Figura 21. Espectro UV de ácido ascórbico de referencia.

Anexo 2. Documentos maestros



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICAS ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
MÓDULO: TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE ÓVULOS DE ÁCIDO ASCÓRBICO 250mg	EN VIGOR: MARZO 2018 SUSTITUYE A: NUEVO PRÓXIMA REVISIÓN: MARZO 2020	PÁG.: 1/1
ELABORADO POR: P. de Q.F.B. P. KATHERINE LARA HERNÁNDEZ M. en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA FECHA: MARZO DE 2019	REVISADO POR: Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

Producto: Ácido ascórbico 250mg, Óvulos Forma farmacéutica: Óvulos

Concentración: 250mg/óvulo Lote:

Uso: Docencia Caducidad:

FÓRMULA UNITARIA

Cada óvulo contiene:

Materias primas	Cantidad	Porcentaje en fórmula (%)
Ácido ascórbico	250 mg	9.62
Glicéridos semisintéticos sólidos*	2.2847g	87.87
Alcohol cetílico	25.7mg	0.99
Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)	0.8mg	0.03
m-bisulfito de sodio	25.7mg	0.99
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	13.0mg	0.5

*Nombre comercial: Suppocire A®

Grado técnico de las materias primas: Farmacéutico

TAMAÑO DEL LOTE DE PRODUCCIÓN

El tamaño del lote para uso docencia es de 500 óvulos.



ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO:
PROCEDIMIENTO MAESTRO PARA LA PRODUCCIÓN DE ÓVULOS DE ÁCIDO ASCÓRBICO 250mg	EN VIGOR: MARZO 2018 SUSTITUYE A: NUEVO PRÓXIMA REVISIÓN: MARZO 2020	PÁG.: 1/4
ELABORADO POR: P. de Q.F.B. P. KATHERINE LARA HERNÁNDEZ M. en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA FECHA: MARZO DE 2019	REVISADO POR: Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN (INSTRUCCIONES)

EQUIPO E INSTRUMENTOS

- Dosificadora para supositorios
- Balanza
- Medidor de dureza de supositorios

MATERIAL

- Moldes para óvulos 3g
- Bolsas de polietileno de 8x12 cm, 20x30 cm y 30x40 cm.
- Agitador de vidrio con gendarme
- Termómetro
- Espátula de acero inoxidable
- Charola para baño de hielo
- Caja de cartón forrada de color verde bandera

PRECAUCIONES DE OPERACIÓN

- Controlar la temperatura de mezclado
- Controlar el tiempo y la velocidad de mezclado

CONTROLES DE PROCESO

- Aspecto
- Peso
- Dureza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICAS ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 MÓDULO: TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO:
PROCEDIMIENTO MAESTRO PARA LA PRODUCCIÓN DE ÓVULOS DE ÁCIDO ASCÓRBICO 250mg	EN VIGOR: MARZO 2018 SUSTITUYE A: NUEVO PRÓXIMA REVISIÓN: MARZO 2020	PÁG.: 2/4
ELABORADO POR: P. de Q.F.B. P. KATHERINE LARA HERNÁNDEZ M. en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA FECHA: MARZO DE 2019	REVISADO POR: Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN (INSTRUCCIONES)	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA/HORA
<p>1. LIBERACIÓN DE ÁREA</p> <p>Para el uso de cada equipo y/o área se requiere su liberación, registrándola en la etiqueta de área limpia, mediante la firma del asesor.</p> <p>1.1. Lavar con agua y jabón el equipo y/o área de trabajo.</p> <p>1.2. Enjuagar con agua purificada.</p> <p>1.3. Sanitizar con solución de etanol al 70% v/v o con alcohol isopropílico al 60% v/v.</p> <p>1.4. Colocar la etiqueta de Área Limpia.</p> <p>1.5. Solicitar al asesor la inspección del área para su liberación.</p> <p>2. PROCESO DE PRODUCCIÓN</p> <p>2.1. Liberación de área.</p> <p>2.2. Surtir _____g de ácido ascórbico, _____g de Suppocire A®, _____g de alcohol cetílico, _____g de EDTA, _____g de m-bisulfito de sodio y _____g de HPMC.</p> <p>2.3. Liberación de área.</p> <p>2.4. Triturar el ácido ascórbico en un mortero y tamizarlo por malla número 100.</p> <p>2.5. Fundir el Suppocire A colocándolo poco a poco en la dosificadora para supositorios, a 40°C.</p> <p>2.6. Agregar HPMC con agitación continua a 250 rpm, hasta que se disperse.</p> <p>2.7. Adicionar m-bisulfito de sodio, alcohol cetílico y EDTA de la misma manera que en la etapa 2.6.</p> <p>2.8. Mezclar durante 30 minutos.</p> <p>2.9. Agregar el ácido ascórbico poco a poco y continuar agitando durante 15 minutos más o hasta que se vea una mezcla homogénea.</p>			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICAS ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 MÓDULO: TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO:
PROCEDIMIENTO MAESTRO PARA LA PRODUCCIÓN DE ÓVULOS DE ÁCIDO ASCÓRBICO 250mg	EN VIGOR: MARZO 2018 SUSTITUYE A: NUEVO PRÓXIMA REVISIÓN: MARZO 2020	PÁG.: 3/4
ELABORADO POR: P. de Q.F.B. P. KATHERINE LARA HERNÁNDEZ M. en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA FECHA: MARZO DE 2019	REVISADO POR: Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN (INSTRUCCIONES)	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA/HORA
2.10. Vaciar la mezcla en una bolsa de polietileno con una etiqueta de "Producto intermedio" y "Uso no Autorizado".			
2.11. Cubrir la mesa y la base de la dosificadora con hule cristal.			
2.12. Utilizar una espátula para cortar la mezcla sólida de producto intermedio y agregarla a la dosificadora de supositorios para volver a fundir con agitación continua.			
2.13. Lavar los moldes para óvulos en agua caliente y secarlos con un paño que no genere pelusa. Sanitizar con solución de etanol al 70%.			
2.14. Colocar el molde para óvulos dentro de una bolsa de polietileno de 30x40 cm, enfriarlo en baño de hielo y posteriormente llenarlo con la mezcla homogénea.			
2.15. Cerrar la bolsa e introducirla en un baño de hielo durante 6 minutos. Verificar que el hielo también cubra la parte superior del molde.			
2.16. Con ayuda de una espátula de acero inoxidable, retirar el exceso de mezcla solidificada sobre el molde y agregarla a la dosificadora de supositorios.			
2.17. Retirar los óvulos del molde y colocarlos en una bolsa de polietileno identificada con las etiquetas de "Producto a Granel" y de "Uso no Autorizado".			
2.18. Tomar una muestra para realizar los controles de proceso cada _____ minutos			
2.19. Tomar una muestra representativa del lote y realizar los análisis para el producto a granel.			
2.20. Mediante el resultado obtenido, proceder a Aprobar o Rechazar el lote.			



ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO:
PROCEDIMIENTO MAESTRO PARA LA PRODUCCIÓN DE ÓVULOS DE ÁCIDO ASCÓRBICO 250mg	EN VIGOR: MARZO 2018 SUSTITUYE A: NUEVO PRÓXIMA REVISIÓN: MARZO 2020	PÁG.: 4/4
ELABORADO POR: P. de Q.F.B. P. KATHERINE LARA HERNÁNDEZ M. en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA FECHA: MARZO DE 2019	REVISADO POR: Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN (INSTRUCCIONES)	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA/HORA
<p align="center">CONTROL DE PROCESO</p> <p>❖ ASPECTO</p> <p>ESPECIFICACIÓN: ÓVULOS BLANCOS DE SUPERFICIE LISA Y FORMA OVOIDE, LIBRES DE MANCHAS Y FISURAS.</p> <p>Muestra inicial: _____ Muestra final: _____</p> <p>❖ VARIACIÓN DE PESO</p> <p>ESPECIFICACIÓN: 2.6 +/- 5% (2.47- 2.73g) Valor mínimo: _____ Peso promedio: _____ Valor máximo: _____</p> <p>❖ DESINTEGRACIÓN</p> <p>ESPECIFICACIÓN: POR ESPECIFICAR Muestra inicial: _____ minutos Muestra final: _____ minutos</p> <p>❖ DUREZA</p> <p>ESPECIFICACIÓN: POR ESPECIFICAR Mínima: _____ Kg fuerza Promedio: _____ Kg fuerza Máxima: _____ Kg fuerza</p>			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICAS ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
MÓDULO: TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



ÁREA: ACONDICIONAMIENTO		CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA EL ACONDICIONAMIENTO DE ÓVULOS DE ÁCIDO ASCÓRBICO 250mg	EN VIGOR: MARZO 2018 SUSTITUYE A: NUEVO PRÓXIMA REVISIÓN: MARZO 2020	PÁG.: 1/1
ELABORADO POR: P. de Q.F.B. P. KATHERINE LARA HERNÁNDEZ M. en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA FECHA: MARZO DE 2019	REVISADO POR: Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

Lote:	Tamaño de lote: 100 sobres de celopolial con 5 óvulos
Producto: Ácido ascórbico 250mg, Óvulos	Forma Farmacéutica: Óvulos
Concentración: 250mg/óvulo	Uso: Docencia
Presentación Farmacéutica: Caja expendedora	

PRODUCTO	CANTIDAD	RECIBIÓ	SURTIÓ
Ácido ascórbico 250mg, óvulos	500 óvulos		

MATERIALES	CANTIDAD	RECIBIÓ	SURTIÓ
Sobres de celopolial	100 piezas		
Cajas de cartulina	___ piezas		
Etiqueta individual para envase primario	100 piezas		
Etiqueta individual para envase secundario	___ piezas		
Caja colectiva de cartón, forrada de papel lustre color verde bandera	1 pieza		
Etiqueta de producto aprobado	2 piezas		
Cinta adhesiva Diurex	1 pieza		
Cartón	1 pieza		



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICAS ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 MÓDULO: TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



ÁREA: ACONDICIONAMIENTO		CÓDIGO:
PROCEDIMIENTO MAESTRO PARA EL ACONDICIONAMIENTO DE ÓVULOS DE ÁCIDO ASCÓRBICO 250mg	EN VIGOR: MARZO 2018 SUSTITUYE A: NUEVO PRÓXIMA REVISIÓN: MARZO 2020	PÁG.: 1/1
ELABORADO POR: P. de Q.F.B. P. KATHERINE LARA HERNÁNDEZ M. en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA FECHA: MARZO DE 2019	REVISADO POR: Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

PROCEDIMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO (INSTRUCCIONES)	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA/HORA
<p>1. LIBERACIÓN DE ÁREA</p> <p>1.1. Limpiar y sanitizar el área de acondicionamiento con solución de etanol al 70% o alcohol isopropílico al 60%.</p> <p>1.2. Identificar el área con la Etiqueta de Área Limpia.</p> <p>1.3. Introducir al área el producto a granel aprobado, debidamente etiquetado, los materiales de envase y empaque, así como la documentación correspondiente.</p> <p>1.4. Solicitar al asesor la inspección del área para su liberación.</p> <p>2. ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO</p> <p>2.1. Los responsables de producción y garantía de calidad deben verificar que el número de lote de la etiqueta sea el que corresponda al producto a acondicionar.</p> <p>2.2. Introducir 5 óvulos en un sobre de celopolial y sellarlo.</p> <p>2.3. En cada sobre adherir una etiqueta (previamente aprobada por el asesor) que contenga como mínimo: denominación genérica, concentración, forma farmacéutica, vía de administración, la frase "No ingerible", registro sanitario, lote y fecha de caducidad.</p> <p>2.6. Colocar la cantidad de sobres necesarios para llenar la caja expendedora.</p> <p>2.7. Adherir la etiqueta (previamente aprobada por el asesor) en las cajas expendedoras.</p> <p>2.8. Inspección de Acondicionamiento.</p> <p>- Verificar que la etiqueta esté pegada correctamente: que no se desprenda, sin inclinación ni dobleces y que sea de tamaño adecuado</p> <p>2.9. Acomodar las cajas dentro de la caja colectiva, la cual debe ser del tamaño exacto. En caso que sobre un pequeño espacio, colocar un trozo de cartón para evitar el movimiento de las cajas individuales.</p> <p>2.10. Cerrar la caja identificándola con la etiqueta del producto y la etiqueta de "Producto Aprobado".</p> <p>2.11. Entregar el producto terminado al asesor, junto con el expediente de fabricación</p>			



ÁREA: GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO:
MÉTODO DE ANÁLISIS PARA ÓVULOS DE ÁCIDO ASCÓRBICO 250mg	EN VIGOR: MARZO 2018 SUSTITUYE A: NUEVO PRÓXIMA REVISIÓN: MARZO 2020	PÁG.: 1/1
ELABORADO POR: P. de Q.F.B. P. KATHERINE LARA HERNÁNDEZ M. en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA FECHA: MARZO DE 2019	REVISADO POR: Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

VALORACIÓN DE ÁCIDO ASCÓRBICO

▪ Preparación de la referencia

Pesar 30mg de la sustancia de referencia de ácido ascórbico y colocarla en un matraz volumétrico de 50mL, disolver y llevar a volumen con agua destilada. Tomar una alícuota de 1mL de la solución anterior y colocarlo en un matraz volumétrico de 50mL. Llevar a volumen con ácido clorhídrico 0.01 N. Esta solución contiene 12 µg/ mL de ácido ascórbico.

▪ Preparación de la muestra

Pesar 10 óvulos, registrar el peso y triturar en un mortero. Pesar por triplicado un equivalente a 30 mg de ácido ascórbico y se colocar en un vaso de precipitados de 100mL. Agregar 20mL de agua destilada y fundir a no más de 45 °C. Sonicar por 30 minutos a 45°C, o agitar en un baño de agua a 45°C con ayuda de un agitador magnético durante 45 minutos, filtrar la mezcla usando papel filtro de poro mediano, recibir el filtrado en un matraz volumétrico de 50mL y llevar a volumen con agua destilada. De la solución anterior tomar una alícuota de 1mL y colocarla en un matraz volumétrico de 50mL. Aforar con una solución de ácido clorhídrico 0.01 N. Esta solución contiene 12 µg/ mL de ácido ascórbico.

▪ Procedimiento

Leer las absorbancias de la muestra y la referencia a 243nm usando ácido clorhídrico 0.01N como blanco. Calcular la cantidad en miligramos de ácido ascórbico en la porción de muestra tomada por medio de la fórmula siguiente:

$$CD(A_m/A_{ref}) = \text{mg de ácido ascórbico}$$

En donde C es la concentración en microgramos por mililitro de ácido ascórbico en la solución de referencia, D es el factor de dilución de la muestra, A_m y A_{ref} son las absorbancias obtenidas con la solución de la muestra y la solución de referencia respectivamente.

Nota: Preparar la solución de referencia al final.



Tabla 17. Control de cambios de los documentos maestros.

Tamaño de lote (óvulos)	Grupo	Fecha de entrega	Modificaciones
1000	2751	21/mar/2019	N/A
1000	2702	27/abr/2019	<ul style="list-style-type: none">Se incluyó la trituración en mortero para tamizar.Se aumentó la velocidad de mezclado de 80 a 200rpm.Se cambió el número de óvulos por sobre de celopolial de 3 a 5.Guardar el producto intermedio en una bolsa de polietileno. Cortarlo con una espátula y volverlo a fundir.Se estableció el envase secundario como caja expendedora con número de sobres variable.
500	1702 y 1751	10/ago/2019	<ul style="list-style-type: none">Se cambió el tamizado de malla 60 a 100.Colocar los moldes en una bolsa de polietileno antes de llenarlos.
500	Posteriores	Por definir	<ul style="list-style-type: none">Se disminuyó la temperatura del proceso a 40°C.Se aumentó la velocidad de mezclado a 250rpm.Enfriar el molde antes de llenar.Cubrir la mesa y la base de la dosificadora de supositorios con hule cristal.

Anexo 3. Protocolo de transferencia de tecnología



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA

PROTOCOLO DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA PARA ÓVULOS DE
ÁCIDO ASCÓRBICO

PRODUCTO: Ácido ascórbico 250mg, óvulos.

UNIDAD TRANSMISORA: Responsable de tesis

UNIDAD RECEPTORA: Módulo de Tecnología Farmacéutica II

GRUPO	EQUIPO	FECHA
2751	*	ABR –MAY 2019
2702	*	AGO – SEP 2019
1702	*	AGO – SEP 2019

*Por definir

ELABORÓ: P. de Q.F.B. Priscila Katherine Lara Hernández

REVISÓ: M. en A. Teresa Benítez Escamilla

Q.F.B. Lidia Sánchez Ortiz



1. Objetivo

Planear y realizar la transferencia de tecnología del producto ácido ascórbico 250mg óvulos y su método analítico hacia el módulo de Tecnología Farmacéutica II.

2. Alcance

El presente protocolo aplica para la transferencia del proceso de fabricación y método analítico para ácido ascórbico 250mg óvulos hacia el módulo de Tecnología farmacéutica II de la carrera de Química Farmacéutico Biológica.

3. Generalidades

Forma farmacéutica: Óvulos/supositorios vaginales

Fármaco: Ácido ascórbico

Concentración: 250mg/óvulo

Presentación: Caja expendedora con sobres de celopolial. Cada sobre contiene 5 óvulos.

Producto de referencia: No aplica

4. Fórmula unitaria

Cada óvulo contiene:

Materia prima	Porcentaje	Cantidad
Ácido ascórbico	9.62	250 mg
Suppocire A	87.87	2.2847 g
Alcohol cetílico	0.99	25.7 mg
Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)	0.03	0.8 mg
m-bisulfito de sodio	0.99	25.7 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	0.5	13 mg
Total:	100 %	12.6 g



5. Personal y responsabilidades

❖ Unidad transmisora.

Responsable de la Unidad transmisora deberá:

- Coordinar los estudios de caracterización, escalamiento y transferencia de tecnología.
- Verificar que se cuente con los materiales e instalaciones para el escalamiento y caracterización.
- Revisar el protocolo e informe de transferencia de tecnología.

Responsable de tesis deberá:

- Planear y ejecutar la caracterización y escalamiento del proceso de fabricación apegándose a las buenas prácticas de laboratorio, fabricación y documentación.
- Elaborar el protocolo de transferencia de tecnología.
- Verificar el cumplimiento del protocolo.
- Asesorar a los alumnos de Tecnología farmacéutica II en la ejecución de los documentos maestros de fabricación, acondicionamiento y método analítico.
- Documentar todos los eventos relevantes y resultados del proceso de transferencia de tecnología.
- Analizar los resultados de transferencia de tecnología y generar el informe correspondiente.

❖ Unidad receptora.

Responsable de la Unidad transmisora deberá:

- Coordinar las actividades de transferencia de tecnología en conjunto con el responsable de la unidad transmisora.
- Aprobar el protocolo e informe de transferencia de tecnología.



Asesor de Tecnología Farmacéutica II deberá:

- Planear las actividades de transferencia de tecnología de los alumnos de Tecnología Farmacéutica II de acuerdo con sus horarios y calendario escolar.
- Verificar el cumplimiento de los documentos maestros de fabricación, acondicionamiento y método analítico.
- Autorizar el uso de material de laboratorio, áreas de fabricación, materia prima, equipos, reactivos, estándares e instrumentos para los alumnos de Tecnología Farmacéutica II.

Alumno de Tecnología Farmacéutica II deberá:

- Realizar una investigación bibliográfica del producto y procedimiento de fabricación.
- Presentar y aprobar una evaluación oral del contenido de los documentos maestros, así como de la investigación que realiza sobre el producto.
- Ejecutar las actividades descritas en los documentos maestros.
- Realizar el llenado del expediente maestro de fabricación que se le proporciona en el módulo de Tecnología Farmacéutica II.
- Apegarse a las buenas prácticas de fabricación, laboratorio y documentación.
- Presentar sus dudas y/o observaciones sobre los documentos al responsable de tesis.
- Proporcionar sus resultados de control de calidad, control de proceso y rendimiento de fabricación al responsable de tesis.
- Entregar el producto debidamente acondicionado al asesor de Tecnología Farmacéutica II para su resguardo como muestra de retención.



6. Comparación de materiales, método y equipo

Debido a que la transferencia de tecnología está planeada dentro de las mismas instalaciones, se considera que todo el equipo, material y método son equivalentes y no hay riesgo asociado a un cambio de insumos entre las unidades transmisora y receptora.

Equipo

Dosificadora de supositorios

Parrilla de calentamiento
con agitación

Selladora

Material

Banda para dosificadora

Tapón de corcho

Charola de acero inoxidable

Malla no. 100

Moldes para óvulos de 3g

Espátulas

Cajas o tinas de plástico para baño
de hielo.

Instrumentos

Balanza analítica

Balanza semianalítica

Espectrofotómetro

Termómetro -20-150°C

Bolsas de polietileno

Vasos de acero inoxidable de 250mL

Matraces volumétricos 50mL

Celdas de cuarzo

Vasos de precipitados 100mL

Mortero con pistilo



7. Sustancia de referencia

Ácido ascórbico, sustancia de referencia

Clave interna: SR-5

Pureza: 100.16 % BH

8. Características del equipo

Dosificadora de supositorios ERWEKA AR 400

Hecho en Alemania Occidental. Fabricante: Apparatebau-G.m.b.H.

Capacidad: 3500 mL

Termostato: 0-100 °C

Revoluciones por minuto: más de 250rpm

Observaciones: La dosificadora gotea, es necesario utilizar un tapón de corcho. La temperatura que se observa en el termostato y la temperatura que alcanza la mezcla en el interior de la dosificadora, no coincide, existe una variación de 2°C, por lo tanto, debe monitorearse con un termómetro durante la fabricación.

De acuerdo con la NOM-011-SCFI-2004, los termómetros con escala de 0 a 100 °C sólo pueden tener un error entre 1 y 1.5°C, dependiendo si es inmersión total o parcial, respectivamente.

9. Operaciones unitarias

Tamizado, mezclado y moldeado.

10. Tamaño de lote

Unidad transmisora: 500 y 1000 óvulos

Unidad receptora: 500 óvulos



11. Manufactura

Para un lote de 500 óvulos:

Surtir 125.06g de ácido ascórbico, 1142.31g de Suppocire A®, 12.87g de alcohol cetílico, 0.39g de EDTA, 12.87g de m-bisulfito de sodio y 6.5g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Tamizar el ácido ascórbico por malla número 100. Colocar el Suppocire A® en la dosificadora de supositorios, ajustando la temperatura entre 40 - 50°C y la velocidad de agitación a 200rpm. Ya que se funde la base, colocar el HPMC, m-bisulfito de sodio, alcohol cetílico y EDTA en ese orden. Dejar mezclar durante 20 minutos. Agregar el ácido ascórbico y mezclar por 20 minutos más. Llenar los moldes para óvulos de 3g. Dejar solidificar en un baño de hielo de 4 a 10 minutos y desmoldar.

- Acondicionamiento

Colocar cinco óvulos en cada sobre de celopolial de 7x8 cm y sellarlo. Etiquetar el envase primario.

Envase secundario: En una caja expendedora de cartulina, introducir los sobres necesarios para llenarla (mínimo 3 sobres). Etiquetar las cajas.

Finalmente, en una caja colectiva de cartón, forrada de color verde bandera, acomodar las cajas individuales e identificarla.

12. Método analítico

Preparación de la referencia: Pesar 30mg de la sustancia de referencia de ácido ascórbico y colocarla en un matraz volumétrico de 50mL, disolver y llevar a volumen con agua destilada. Tomar una alícuota de 1mL de la solución anterior y colocarlo en un matraz volumétrico de 50mL. Llevar a volumen con ácido clorhídrico 0.01 N.

Preparación de la muestra: Pesar 10 óvulos, registrar el peso y triturar en un mortero. Pesar por triplicado un equivalente a 30 mg de ácido ascórbico y colocar



en un vaso de precipitados de 100mL. Agregar 20mL de agua destilada. Sonicar por 30 minutos a 45°C, o utilizar agitación magnética dentro de un baño de agua a 45°C durante 45 minutos, filtrar la mezcla usando papel filtro de poro mediano, recibir el filtrado en un matraz volumétrico de 50mL y llevar a volumen con agua destilada. De la solución anterior tomar una alícuota de 1mL y colocarla en un matraz volumétrico de 50mL. Aforar con una solución de ácido clorhídrico 0.01 N. Esta solución contiene 12 µg/ mL de ácido ascórbico.

Procedimiento: Leer las absorbancias de la muestra y la referencia a 243nm usando ácido clorhídrico 0.01N como blanco. Calcular la cantidad en miligramos de ácido ascórbico en la porción de muestra tomada por medio de la fórmula siguiente:

$$CD(Am/Aref)= \text{mg de ácido ascórbico}$$

En donde C es la concentración en microgramos por mililitro de ácido ascórbico en la solución de referencia, D es el factor de dilución de la muestra, Am y Aref son las absorbancias obtenidas con la solución de la muestra y la solución de referencia respectivamente.

Nota: Preparar la solución de referencia al final.

13. Etapas de transferencia.

7. Elaboración el protocolo de transferencia de tecnología.
8. Delimitar asesores, grupos y equipos de Tecnología Farmacéutica II que participaran en el proyecto.
9. Generar los documentos maestros.
10. Implementación de formatos de aceptación de transferencia de tecnología.
11. Ejecución del protocolo:
 - a. Surtido de materias primas e insumos para acondicionamiento.
 - b. Producción, tomando muestras para control de proceso y de calidad.
 - c. Acondicionamiento.
 - d. Controles de calidad.



- e. Llenado de expediente maestro de fabricación.
- f. Llenado del formato de aceptación de transferencia de tecnología.

12. Elaboración del informe de transferencia.

14. Puntos de control críticos

Proceso de fabricación:

- Temperatura de fusión de la base para supositorios.
- Velocidad de agitación.
- Tiempo de mezclado.
- Temperatura de llenado de moldes para óvulos.
- Tiempo de solidificación de los óvulos.

Método analítico:

- Peso de las muestras y el estándar.
- Tiempo de extracción
- Temperatura de extracción
- Aforo de las diluciones.

15. Diseño experimental

Prospectivo, transversal, descriptivo, experimental.

Universo de estudio: Óvulos de ácido ascórbico

16. Plan de transferencia

10

Realizar el escalamiento hasta un lote de 500 óvulos, el cual se debe producir en el equipo que usará la unidad receptora.

Generar los documentos maestros necesarios para la producción y método analítico.



Entregar una copia de los documentos maestros a tres grupos del módulo de Tecnología farmacéutica II para que produzcan un lote de transferencia cada uno.

Supervisar y brindar asesoría durante todo el desarrollo del proyecto para asegurar la correcta ejecución del proceso, así como identificar posibles errores en el procedimiento escrito y oportunidades de mejora en la fabricación.

El método analítico para la valoración del producto a granel debe ser realizada por los alumnos que fabriquen el lote y por la unidad transmisora, mientras que los demás controles de calidad sólo los lleva a cabo la unidad receptora.



17. Evaluación de producto terminado con sus especificaciones

Tabla 1. Especificaciones de los análisis de control de calidad.

Análisis	Especificación
Descripción	Forma farmacéutica sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco o casi blanco, libre de cuarteaduras, manchas y partículas extrañas
Variación de peso	2.6g +/- 5% (2.47g - 2.73g)
Dureza	Por especificar
pH aparente (1.25%)	De 2 a 4
Tiempo de licuefacción	No más de 15 min
Desintegración	De 15 a 30 min
Intervalo de fusión	El intervalo incluye los 37°C
Dispersión en agua	No más de 30 min
Valoración	Contiene no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad de ácido ascórbico indicada en el marbete
Hermeticidad de envase primario	Hermético.



18. Información sobre lotes de validación de proceso y estudios de estabilidad

No aplica.

19. Estrategia de liberación

- Proceso de fabricación:

Mediante los resultados de las pruebas de control de calidad que se enlistan en la tabla 1, determinar si se encuentran dentro de los rangos de su respectiva especificación. Si el resultado de alguna prueba no es conforme, pero se puede comprobar que se debe al estado de las materias primas disponibles o fallas de equipos e instrumentos, se acepta el lote de transferencia.

- Método analítico

Si los alumnos pueden ejecutar el método analítico con resultados cuyo coeficiente de variación se encuentre por debajo del 3%, se considera completa la transferencia de tecnología.

Estos criterios de aceptación del proceso de transferencia se basan en el uso documental de los procesos y análisis realizados en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

20. Aspectos regulatorios

La NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, en su punto 5.10.1. establece que la transferencia de tecnología deberá tener un enfoque planificado y documentado, en el que se considere personal capacitado, requisitos de calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad, y debe ser formalizada a través de un protocolo y su reporte correspondiente.



21. Referencias

1. Chávez L. Vargas E. Desarrollo de una formulación de ácido ascórbico en óvulos, [tesis de licenciatura], México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2018, 94p.
2. Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, México: Secretaría de Salud, 2015.
3. World Health Organization, WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing, [internet], 2011, [citado 04/Jul/2019], disponible en:
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf
4. Secretaría de Salud, NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios, México: Diario Oficial de la Federación, 2012.
5. Secretaría de Economía, NOM-011-SCFI-2004 Instrumentos de medición - Termómetros de líquido en vidrio para uso general – Especificaciones y métodos de prueba, México: Diario Oficial de la Federación, 2004.

Anexo 4. Aprobación de la transferencia de tecnología



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



CONTROL DE CAMBIOS

PRODUCTO: *Ácido ascórbico 250mg, óvulos* LOTE: *OPT19278*
 TAMAÑO DE LOTE: *1000 óvulos*
 FECHA DE FABRICACIÓN: *Mayo-2019*

PROCEDIMIENTO / ACTIVIDAD	CAMBIO PROPUESTO
<p><i>Llenar los moldes para óvulos de 3g. Dejar enfriar a temperatura ambiente durante 3min.</i></p> <p><i>Colocarlos en una bolsa de polietileno en un baño de hielo por 10 min.</i></p>	<p><i>Colocar los moldes para óvulos en una bolsa de polietileno, llenarlos e introducirlos en un baño de hielo hasta solidificar.</i></p>

[Signature] *21/oct/2019*
 Priscila Katherine Lara Hernández
 Unidad transmisora

[Signature] */21/oct/2019*
 Lidia Monserrat Castillo Cruz
 Unidad receptora

[Signature] *21oct12019*
 Teresa Bonibel Escamilla
 Autorizó

[Signature] *21-Oct-19*
 Lidia Sánchez Ortiz
 Autorizó



CONTROL DE CAMBIOS

PRODUCTO: *Ácido Ascórbico 250 mg OJUCES* LOTE: *OPT 20037*
 TAMAÑO DE LOTE: *300 óJUCES*
 FECHA DE FABRICACIÓN: *SEPTIEMBRE - 2019*

PROCEDIMIENTO / ACTIVIDAD	CAMBIO PROPUESTO
<i>fundir el suppositor A coccoendoceros en la deshidratadora a 50°C</i>	<i>Se fundiría el suppositor A coccoendoceros en la deshidratadora entre 35-46°C</i>
<i>AGITACION CONTINUA A 208 RPM</i>	<i>AGITACION CONTINUA A 228 RPM</i>

[Signature] 21/oct/2019
Piscila Katherine Lara Hernández
 Unidad transmisora

[Signature] 21-OCT-19
Jose de la Cruz Gonzalez Vaccarella
 Unidad receptora

[Signature] 21/oct/2019
Teresa Benitez Escamilla
 Autorizó

[Signature] 21-Oct-19
Lidij Sánchez Ortiz
 Autorizó



CONTROL DE CAMBIOS

PRODUCTO: *Acidoascórbico 250mg, óvulos* LOTE: *OPT20044*

TAMAÑO DE LOTE: *500 óvulos*

FECHA DE FABRICACIÓN: *Septiembre - 2019*

PROCEDIMIENTO / ACTIVIDAD	CAMBIO PROPUESTO
<i>Fundir el Suppocire A colocándolo en la dosificadora a 50 °C</i>	<i>Se manejó un rango de temperaturas de 40-42 °C</i>
<i>Agitación continua a 200 rpm</i>	<i>Agitación continua a 250 rpm</i>
<i>Vaciar la mezcla en una bolsa de polietileno con etiqueta de "Producto intermedio" y "Uso no autorizado"</i>	<i>Se fabricó todo el lote sin interrupciones, no se utilizaron estas etiquetas</i>

[Signature] 21/oct/2019
Priscila Katherine Lara Hernández

Unidad transmisora

[Signature] 21-Oct-2019
Karla Cárcamo Cárdenas

Unidad receptora

[Signature] 21 Oct 2019
Teresa Benitez Escamilla

Autorizó

[Signature] 21-Oct-19
Lidia Sánchez Ortiz

Autorizó



APROBACIÓN DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA

PRODUCTO: *Ácido ascórbico 250mg, óvulos* LOTE: *OPT19278*

TAMAÑO DE LOTE: *1000 óvulos*

FECHA DE FABRICACIÓN: *Mayo - 2019*

OBSERVACIONES DE LA FABRICACIÓN:

- Se usó EDTA de los reactivos del laboratorio de control de calidad.*
- Se manejó un rango de temperatura de 46 a 60 °C*

21/oct/2019

Priscila Katherine Lara Hernández

Unidad transmisora

/ 21/oct/2019

Lidia Monserrat Castillo Cruz

Unidad receptora

21oct2019

Teresa Bonibel Escamilla

Autorizó

21-oct-19

Lidia Sanchez Ortz

Autorizó



APROBACIÓN DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA

PRODUCTO: *Auro Ascorbico 250 mg ÓVULOS* LOTE: *OPT20037*
 TAMAÑO DE LOTE: *500 ÓVULOS*
 FECHA DE FABRICACIÓN: *SEPTIEMBRE - 2019*

OBSERVACIONES DE LA FABRICACIÓN:

SE SUETIO EDTA DE LOS REACTIVOS DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD.

LOS PRIMEROS ÓVULOS MOLDADOS SE VOLVERON A FUNDIR PORQUE SE OBSERVARON GRUMOS EN LA MEZCLA.

21/oct/2019
Katherine Lara Hernández
 Unidad transmisora

21-oct-19
José Federico Guisasaiz Valencia
 Unidad receptora

21 oct 2019
Teresa Beatriz Escamilla
 Autorizó

21-oct-19
Lidia Sánchez Ortiz
 Autorizó



APROBACIÓN DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA

PRODUCTO: Ácido ascórbico 250 mg, LOTE: OPT20044
óvulos
 TAMAÑO DE LOTE: 500 óvulos
 FECHA DE FABRICACIÓN: Septiembre - 2019

OBSERVACIONES DE LA FABRICACIÓN:

- Se surtió EDTA de los reactivos del laboratorio
- La dosificadora presentó una fuga por lo que se le colocó un tapón de corcho

 21/oct/2019
 Priscila Katherine Lara Hernández
 Unidad transmisora

 21-Oct-2019
 Karla Cárcamo Cárdenas
 Unidad receptora

 21 Oct 2019
 Teresa Benitez Escamilla
 Autorizó

 21-Oct-19
 Lidia Sánchez Ortiz
 Autorizó

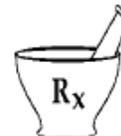


CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCTO: Ácido ascórbico 250mg, Óvulos	LOTE: OPT19278	TAMAÑO DE LOTE: 200 sobres con 5 óvulos cada uno
ETAPA: Producto terminado	MÉTODO DE VALORACIÓN: Espectroscopia UV-Visible	
USO: Docencia	SEMESTRE: 2019-2	GRUPO: 2702

Análisis	Resultado	Especificación
Descripción	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco. Algunos presentan cuarteaduras y puntos oscuros en la punta.	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras
Peso promedio y variación de peso	2.69g (2.54 – 2.95g)	2.6g (2.47-2.73g)
Intervalo de fusión	34 - 48°C	El intervalo incluye los 37°C
pH aparente	4	De 2 a 4
Tiempo de licuefacción a 37°C (min)	19:08	No más de 15 min
Dispersión en agua a 37°C (min)	14:41	No más de 30 min
Dureza (kg fuerza)	3.9	Por especificar
Desintegración (min)	11:00 – 24:09	Por especificar
Hermeticidad	El envase es hermético	El envase debe ser hermético
Valoración inicial	No se realizó	Contienen no menos del 90% y no más de 110% de ácido ascórbico indicada en el marbete
Valoración final	49.17% CV=11.05%	Contienen no menos del 90% y no más de 110% de ácido ascórbico indicada en el marbete

<p>OBSERVACIONES: pH se realizó con tiras reactivas. Para desintegración sólo se obtuvieron resultados reportables con una muestra, la otra muestra tomó aproximadamente 1 hora 30 minutos.</p>	<p>ANALIZÓ: <i>L. Castillo</i> FECHA: 22 de Mayo de 2019 DICTAMEN: RECHAZADO Vo. Bo. ASESOR: <i>L. Sánchez</i></p>
---	---



CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCTO: Ácido ascórbico 250mg Óvulos	LOTE: OPT20044	TAMAÑO DE LOTE: 100 sobres con 5 óvulos cada uno
ETAPA: Producto terminado	MÉTODO DE VALORACIÓN: Espectroscopia UV-Visible	
USO: Docencia	SEMESTRE: 2020-1	GRUPO: 1702

Análisis	Resultado	Especificación
Descripción	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco. Algunos presentaron un ligero color rosa en la punta.	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras
Peso promedio y variación de peso	2.69g (2.61 – 2.78g)	2.6g (2.47-2.73g)
Intervalo de fusión	31 – 43 °C	El intervalo incluye los 37°C
pH aparente	4	De 2 a 4
Tiempo de licuefacción a 37°C (min)	20:51	No más de 15 min
Dispersión en agua a 37°C (min)	6:35	No más de 30 min
Dureza (kg fuerza)	4.8	Por especificar
Desintegración (min)	Más de 30 min	Por especificar
Hermeticidad	El envase no es hermético	El envase debe ser hermético
Valoración inicial	194.69% CV=17.59%	Contienen no menos del 90% y no más de 110% de ácido ascórbico indicada en el marbete
Valoración final	115.21% CV=56.83%	Contienen no menos del 90% y no más de 110% de ácido ascórbico indicada en el marbete

OBSERVACIONES:
Ninguna.

ANALIZÓ: *K. Cárcamo*
FECHA: 09 de Septiembre de 2019
DICTAMEN: RECHAZADO
Vo. Bo. ASESOR: *Asesor*



CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCTO: Ácido ascórbico 250mg, Óvulos	LOTE: OPT20037	TAMAÑO DE LOTE: 100 sobres con 5 óvulos cada uno
ETAPA: Producto terminado	MÉTODO DE VALORACIÓN: Espectroscopia UV-Visible	
USO: Docencia	SEMESTRE: 2020-1	GRUPO: 1751

Análisis	Resultado	Especificación
Descripción	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco. Algunos están huecos.	Masa sólida a temperatura ambiente, de forma ovoide color blanco sin cuarteaduras
Peso promedio y variación de peso	2.69g (2.54 – 2.76g)	2.6g (2.47-2.73g)
Intervalo de fusión	31 - 38 °C	El intervalo incluye los 37°C
pH aparente	4	De 2 a 4
Tiempo de licuefacción a 37°C (min)	17:08	No más de 15 min
Dispersión en agua a 37°C (min)	21:14	No más de 30 min
Dureza (kg fuerza)	5.3	Por especificar
Desintegración (min)	12:15 – 24:31	Por especificar
Hermeticidad	El envase es hermético	El envase debe ser hermético
Valoración inicial	123.14% CV=1.26%	Contienen no menos del 90% y no más de 110% de ácido ascórbico indicada en el marbete
Valoración final	100.42% CV=9.74%	Contienen no menos del 90% y no más de 110% de ácido ascórbico indicada en el marbete
OBSERVACIONES: Ninguna.		ANALIZÓ: <i>J. Godzalez</i> FECHA: 12 de Septiembre de 2019 DICTAMEN: RECHAZADO Vo. Bo. ASESOR: <i>J. Pineda</i>

Anexo 5. Datos crudos de control de proceso de los lotes de transferencia

Las tablas 18, 19 y 20 muestran los datos crudos de peso de óvulos de ácido ascórbico para el control del proceso de fabricación en lotes de transferencia de tecnología.

Tabla 18. Datos de peso para control de proceso del lote OPT19278

Muestra	Peso de los óvulos (g)					Media
1	2.7253	2.8938	2.9506	2.8818	2.8118	2.8527
2	2.8137	2.8245	2.8644	2.8269	2.7463	2.8152
3	2.7602	2.8487	2.8525	2.8306	2.7668	2.8118
4	2.7910	2.7677	2.7907	2.8017	2.7807	2.7864
5	2.8104	2.7730	2.7410	2.7475	2.7809	2.7706
6	2.7212	2.7337	2.7285	2.7146	2.6621	2.7120
7	2.6735	2.7458	2.7089	2.6670	2.6757	2.6942
8	2.7207	2.6997	2.7346	2.7454	2.7084	2.7218
9	2.6355	2.7056	2.7657	2.6581	2.7171	2.6964
10	2.6152	2.5963	2.6361	2.6460	2.5990	2.6185
11	2.5692	2.5770	2.5829	2.5968	2.6290	2.5910
12	2.6192	2.6147	2.5994	2.6232	2.5533	2.6020
13	2.5913	2.6121	2.6050	2.5729	2.6262	2.6015
14	2.5699	2.5879	2.5712	2.5844	2.5418	2.5710
15	2.6046	2.6166	2.5791	2.5873	2.5782	2.5932
16	2.5568	2.5616	2.5659	2.5933	2.5988	2.5753

Tabla 19. Datos de peso para control de proceso del lote OPT20037

Muestra	Peso (g)					Media
1	2.7231	2.6633	2.7108	2.7418	2.6866	2.7051
2	2.7124	2.6988	2.6811	2.6962	2.7320	2.7041
3	2.7308	2.7189	2.7523	2.7188	2.7592	2.7360
4	2.7472	2.7351	2.6906	2.6951	2.7013	2.7139
5	2.6750	2.6705	2.7380	2.7034	2.7107	2.6995
6	2.7039	2.7014	2.6942	2.6465	2.6744	2.6841
7	2.7043	2.6894	2.6595	2.6560	2.7244	2.6867
8	2.6638	2.6754	2.6982	2.6925	2.6638	2.6787
9	2.6866	2.6938	2.6892	2.6803	2.6896	2.6879
10	2.6876	2.6648	2.7160	2.6613	2.6936	2.6847
11	2.6725	2.6836	2.6622	2.6675	2.6911	2.6754
12	2.6887	2.6463	2.6552	2.6435	2.7032	2.6674

Tabla 20. Datos de peso para control de proceso del lote OPT20044

Muestra	Peso (g)					Media
1	2.7326	2.7284	2.7636	2.7371	2.7504	2.7424
2	2.7430	2.7760	2.7324	2.7225	2.7332	2.7414
3	2.7501	2.6657	2.7549	2.7387	2.7442	2.7307
4	2.7227	2.7043	2.7407	2.7350	2.6845	2.7174
5	2.6834	2.7163	2.6693	2.6681	2.7129	2.6900
6	2.6553	2.6632	2.6933	2.6960	2.6924	2.6800
7	2.6689	2.6100	2.6582	2.6662	2.6567	2.6520
8	2.6376	2.6754	2.6607	2.6817	2.7070	2.6725
9	2.6780	2.6856	2.7224	2.7314	2.6745	2.6984
10	2.6891	2.7235	2.6474	2.6924	2.6566	2.6818
11	2.6455	2.6653	2.6666	2.6057	2.6299	2.6426
12	2.6335	2.6746	2.6684	2.6682	2.6659	2.6621
13	2.6251	2.6467	2.6520	2.6283	2.6991	2.6502
14	2.6586	2.6451	2.6354	2.6159	2.6539	2.6418

Anexo 6. Datos crudos del control de proceso del lote 16

La tabla 21 muestra los datos crudos de peso de óvulos de ácido ascórbico para el control del proceso de fabricación en el último lote de escalamiento.

Tabla 21. Datos de peso para control de proceso del lote 16

Muestra	Peso (g)					Media
1	2.7515	2.8072	2.8422	2.7567	2.8216	2.7958
2	2.7171	2.7472	2.7237	2.7114	2.7165	2.7232
3	2.7094	2.7398	2.6942	2.7387	2.7192	2.7203
4	2.7424	2.7447	2.7299	2.6919	2.7162	2.7250
5	2.7394	2.7043	2.7234	2.6987	2.7691	2.7270
6	2.7026	2.7224	2.7020	2.6874	2.7020	2.7033
7	2.6962	2.7002	2.7004	2.7197	2.6599	2.6953
8	2.7150	2.6949	2.7230	2.7205	2.7329	2.7173
9	2.6829	2.6809	2.6635	2.7172	2.7384	2.6966
10	2.6626	2.6395	2.6437	2.6651	2.6297	2.6481
11	2.6622	2.6443	2.6722	2.6724	2.6758	2.6654
12	2.6350	2.6582	2.6175	2.6549	2.6462	2.6424
13	2.6699	2.6790	2.6632	2.7116	2.6050	2.6657