

INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE OCCIDENTE
Departamento de Matemáticas y Física

Desarrollo empresarial, economía social y emprendimiento

PROYECTO DE APLICACIÓN PROFESIONAL (PAP)
PAP PROGRAMA DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN
NANOCIENCIAS Y NANOTECNOLOGIA I



4I02 - NANOTECNOLOGÍA CON IMPACTO EN LA INDUSTRIA
Reporte PAP Laboratorios PiSA – Planta Tlajomulco, Transferencia de
Tecnología, área de Liofilizados no Oncológicos

PRESENTAN

Programas educativos y Estudiantes

Ing. en Nanotecnología	Ramiro Alejandro González Jifkins	NT697915
Ing. en Mecánica	Gustavo Oropeza Reepem	IM536384

Profesor PAP: CARLOS ZEPEDA SAHAGUN
Tlaquepaque, Jalisco. Noviembre 29, 2018

ÍNDICE

REPORTE PAP	2
Resumen	2
1. Introducción.....	3
1.1. Objetivos	3
1.2. Justificación.....	4
1.3 Antecedentes.....	5
1.4. Contexto	6
2. Desarrollo	6
2.1. Sustento teórico y metodológico	6
3. Resultados del trabajo profesional.....	3
4. Reflexiones del alumno o alumnos sobre sus aprendizajes, las implicaciones éticas y los aportes sociales del proyecto	29
5. Conclusiones.....	35
6. Bibliografía.....	36
Anexos (en caso de ser necesarios)	39

REPORTE PAP

Los Proyectos de Aplicación Profesional (PAP) son una modalidad educativa del ITESO en la que el estudiante aplica sus saberes y competencias socio-profesionales para el desarrollo de un proyecto que plantea soluciones a problemas de entornos reales. Su espíritu está dirigido para que el estudiante ejerza su profesión mediante una perspectiva ética y socialmente responsable.

A través de las actividades realizadas en el PAP, se acreditan el servicio social y la opción terminal. Así, en este reporte se documentan las actividades que tuvieron lugar durante el desarrollo del proyecto, sus incidencias en el entorno, y las reflexiones y aprendizajes profesionales que el estudiante desarrolló en el transcurso de su labor.

Resumen

Se expresan los resultados alcanzados con base en los objetivos definidos, aprendizajes personales y reflexiones colectivas relacionadas a la experiencia adquirida en este proyecto PAP, cuyo principal enfoque es la implementación y optimización de procesos de fabricación de medicamento, que está asignado al equipo de “Transferencia de Tecnología” perteneciente a “Tecnología Farmacéutica” específicamente en el área de los Liofilizados no Oncológicos – Viales Ámpula, edificio B de la planta localizada en Tlajomulco, Jalisco.

El objetivo de este proyecto pretende conectar los aprendizajes que se han adquirido en el ámbito académico como metodologías de documentación, diseño de experimentos, generación de protocolos, investigación de soporte técnico, cumplimiento de horarios y reglamentos, entre otros con las prácticas profesionales que actualmente se llevan a cabo en la industria farmacéutica en la cual está envuelto el grupo empresarial PISA, las normas oficiales bajo las que se rigen, así como el reglamento interno, buenas prácticas para la documentación y fabricación de procesos.

De igual manera se pretende alcanzar un crecimiento personal por parte de cada integrante de este proyecto cerrando las brechas que existen entre el medio académico y el profesional, identificando las complicaciones personales y aspectos a mejorar como futuros profesionales a partir de trabajar en proyectos con entregables medibles.

Uno de los objetivos principales fue hacer un grupo de sinergia donde la experiencia de los técnicos que trabajan en el departamento de transferencia y los conocimientos académicos convergiera para dar oportunidad y permitirnos ver diferentes enfoques de los proyectos que se trabajaron durante la experiencia PAP. Estos resultados fueron trabajados en el departamento de Transferencia de Tecnología, principalmente en productos (medicamentos) liofilizados trabajando en diferentes procesos como Enfuvirtida, Multivitamínicos, Caspofungina, etc.

1. Introducción

1.1. Objetivos

Aprender de procesos y dar soporte/apoyo técnico con el conocimiento académico de las áreas de estudio (carreras cursadas) de cada estudiante para lograr la implementación de procesos de fabricación que se realizan en diferentes plantas de grupo PiSA en la planta localizada en Tlajomulco para centralizar operaciones considerando las brechas de transferencia, con mejoras en estos procesos como reducir la merma, aumentar el tamaño de lote, reducir tiempo de fabricación entre otras.

Como objetivos secundarios:

- Familiarizarse y conocer con las normas e instituciones que rigen la industria farmacéutica en México. Implicando conocer las instituciones que rigen las estructuras comerciales y de investigación en México.
- Aprender la metodología de documentación e implementación de cambios en los procesos de la industria farmacéutica, conociendo todas las implicaciones, desde estructura departamental, tecnicismos y consideraciones prácticas.

- Comprender el diagrama de jerarquías y estructura empresarial con las cuales un gran corporativo funciona.
- Involucramiento en el uso de herramientas digitales como Qualtrax y SAP. Sistemas que integran la documentación de la empresa para disposición de diferentes departamentos. Importante para conocer una estructura de codificación.
- Trabajar con un equipo multidisciplinario conformado por diferentes perfiles profesionales e ingenieros de diferentes áreas como la químico-farmacéutica para el desarrollo de ideas para la mejora de los sistemas transferidos y abarcar las necesidades en las brechas de fabricación.
- Integración en el sistema documental de entregables para conocimiento de las especificaciones necesarias para el desarrollo íntegro y saludable de la información documental para procesos industriales de la empresa.
- Crecimiento personal, intelectual y profesional de cada participante en este proyecto PAP.
- Reflexionar sobre el alcance de las actividades realizadas dentro de la empresa y posteriormente el impacto de estas en la sociedad y el contexto del país.
- Conocer el sistema laboral de la industria farmacéutica donde implica el conocimiento y acatamiento de las normas y horarios con el propósito de mitigar riesgos en las producciones de grupo PiSA.

1.2. Justificación

Grupo PiSA representa actualmente a la industria farmacéutica número 1 en México y con presencia en varios países de América Latina y Canadá, lo cual conlleva a una gran responsabilidad de cumplir con las especificaciones y regulaciones que diferentes instituciones y organizaciones exigen para la comercialización de equipo y productos médicos, así como mantenerse a la vanguardia en el mercado involucrado.

Por esto mismo nuestras actividades dentro de la empresa deben estar respaldadas por calidad y confiabilidad pues la responsabilidad implícita en las decisiones que se toman en el área de transferencia de tecnología impactan en los resultados de la producción del medicamento asignado, un error puede llevar a la merma del lote lo cual se traduce en pérdidas económicas, desperdicio de materias primas y energía empleada para el

funcionamiento del equipo, uno de los productos que transferimos tenía un costo de producción alrededor de los 6 Millones de pesos por lote aproximadamente, por lo cual es importante encontrar la correcta solución del problema en el primer intento y visualizar posibles causas de fallas, de otra manera los lotes fuera de especificación no se pueden comercializar y tienen que ser destruidos, lo cual tiene impacto en el medio ambiente también, ya que a pesar de que grupo PiSA tiene muy buenas prácticas para el confinamiento y destrucción de los PNC's (Producto No Conforme), el desperdicio de materias primas significa la explotación del medio sin ninguna finalidad práctica y el uso de energía inútil.

Otro impacto es el relacionado a la salud pública ya que muchos de los productos que se fabrican aquí terminan en instituciones de Salud Pública como lo son IMSS o el ISSSTE, por lo cual es importante entregar productos de calidad para que las personas que no tienen acceso a medicamentos de manera directa por cuestiones económicas los encuentren en estas instituciones con los mismos estándares de calidad establecidos para el sector privado.

1.3 Antecedentes

Como se mencionó previamente grupo PiSA es líder en la industria farmacéutica nacional y cuenta en la planta localizada en Tlajomulco con tecnología de punta capaz de mejorar los procesos que se llevan a cabo en diferentes plantas de producción dentro del país, así mismo es una empresa en constante crecimiento con una alta demanda en aumentar y optimizar sus procesos de fabricación, que cada día es mayor.

Por esto actualmente busca personal con la capacidad de realizar estas actividades, lo cual deviene en un crecimiento de la misma empresa, esto involucra nuevos empleos y oportunidades para la sociedad local y nacional, es una empresa originaria de Guadalajara que otorga muy buenas prestaciones a sus empleados en todas las áreas, así como la oportunidad de desarrollarse individual y colectivamente a las personas que forman parte de ella tanto académicamente como profesional.

Su participación en la Salud Pública nacional juega un rol importante pues tiene que ofrecer productos económicamente accesibles y de calidad con facilidades para un país donde la mayoría de la población requiere de estos servicios médicos por encima del sector privado, lo cual involucra un cuestionamiento ético entre utilidad y apoyo a instituciones cuyas finanzas es sabido están muy comprometidas y pertenecen al sector público gestionado por el gobierno.

1.4. Contexto

Los apartados previos nos dan una amplia visualización de lo que es PiSA dentro de la economía mexicana y el ramo farmacéutico.

Queda adicionar que nuestro proyecto está enfocado únicamente en el área de Liofilizados No Oncológicos – Viales Ámpula, el cual consta de un vial ampula con polvo liofilizado y un diluyente que se utiliza para reconstituir el medicamento para su posterior aplicación en forma de solución inyectable. Se trabajó principalmente con los siguientes medicamentos:

- ❖ Caspofungina 50 mg
- ❖ Enfuvirtida 108 mg
- ❖ Budesonida
- ❖ Multivitamínico para adultos
- ❖ Pantoprazol y Eritropoyetina.

2. Desarrollo

2.1. Sustento teórico y metodológico

El proyecto dentro de Grupo PiSA es amplio, complejo y multidisciplinario, que abarca diferentes áreas de conocimiento y diferentes conceptos técnicos que deben unirse para encontrar un punto óptimo de mejora. Algunos ejemplos de las áreas de trabajo son las siguientes: ingeniería química, ingeniería industrial, ingeniería mecánica, etc.

Sin embargo, el concepto teórico más fuerte es el concepto de liofilizado y la estructura industrial que existe para soportar el sistema de fabricación de productos. Es importante conocer cada uno de estos puntos para adaptar el sistema.

La liofilización es un sistema donde se da una deshidratación de los materiales. Se presenta un sistema que aprovecha de la naturaleza de sublimación de la materia, que en términos prácticos se baja la temperatura de los materiales hasta congelar los contenidos de agua, posterior se baja la presión del sistema para evaporar el agua desde su estado sólido. Funciona principalmente para preservar fármacos en la industria farmacéutica, ya que muchos componentes son altamente degradables.

De manera general, el sistema de liofilización consiste de distintos equipos de los cuales es necesario conocer su funcionamiento durante el proceso. De entre los equipos que existen son los siguientes: bombas de vacío, bombas de suministro, chiller's, cámaras de vacío, Liofilizador, dosificadora, entre otros equipos.

2.2. Planeación y seguimiento del proyecto

- **Descripción del proyecto**

El proyecto consistió en el desarrollo tecnológico de transferencia de diversos productos farmacéuticos. Se pretendió hacer una revisión técnica oportuna de acuerdo con los procesos de revisión de PiSA para determinar cada aspecto correspondiente durante la transferencia del producto; consiste principalmente en la revisión del proceso de fabricación, formulación, revisión de proveedores, equipos para llevar a cabo el proceso, revisión pruebas de validación y calidad del producto, análisis de brechas del producto. Los productos dentro del proyecto pasaron por una revisión, documentación, implementación de lote y revisión, esto con el motivo de mantener las condiciones de producción o mejorar en otras plantas.

- **Plan de trabajo**

El plan de trabajo consistió en un seccionamiento de tres partes, esto considerando los meses de ejecución real que se tuvieron. Septiembre se consideró como el mes de inducción a la planta para conocer los procesos y formas de trabajo, el mes de octubre se enfocó en la ejecución y revisión de cada sistema de los productos farmacéuticos, finalmente el mes de Noviembre para trabajar con los reportes conjuntos de la ejecución de Octubre

- Las actividades que se consideraron para el proyecto fueron: Estudio y comprensión de sistemas, trabajo de revisión documental, investigación técnica, revisión de fichas técnicas del proceso, revisión de documentación jurídica y administrativa de los productos, reportes de evaluación, diseño de aplicación de tecnología, revisión de lotes, documentación final de resultados, observaciones.
- Recursos necesarios: humanos (Practicante más el apoyo del equipo de transferencias), no existió lista de materiales, sí un sistema SAP, más formatos documentales y herramientas computacionales para escribir resultados, existe un presupuesto destinado para el proyecto considerando la fuerza laboral del equipo de transferencias (horas hombre), más los presupuesto de lotes de transferencias y gasto corrientes de adaptaciones y equipos. Ciertos costos no son de nuestro conocimiento pero los lotes de transferencia son únicos con un costo aproximado de 6 millones de pesos. Los tiempos eran cortos e indefinidos de acuerdo a las necesidades de cada producto.
- Fechas previstas: fechas de los primeros resultados fueron el 11 de Octubre (algunos proyectos se iniciaron a partir de la segunda semana de septiembre), segundos resultados revisados el día 26 de Octubre y entrega final el 28 de Noviembre. Las reuniones son en presencia de los gerentes de transferencias, validación, producción, calidad, ingeniería industrial y líderes de los proyectos.

- **Desarrollo de propuesta de mejora**

Finalmente, los productos presentaban ciertas deficiencias que se mejoraron durante la revisión de la transferencia. Por ejemplo, condiciones de estabilidad, adaptación de volúmenes para el mezclado más eficiente, recetas de liofilizado adecuadas para los procesos de liofilización. Los cambios que existieron fueron recetas con un mejor control de temperaturas para un sistema digital, basados en recetas manuales, el cambio de pH de la solución de multivitamínicos para una mejor estabilidad, quedando en un pH más básico, junto con las formas de analizar los datos para determinar una solución.

3. Resultados del trabajo profesional

Introducción

Grupo PiSA® es un corporativo que se dedica a la fabricación de medicamentos al servicio de la población. Aun siendo una empresa lucrativa existe el compromiso social para proveer a la población mexicana y de latino américa de los medicamentos necesarios para poder cubrir la demanda de necesidades de salud. Dentro de las empresas de Grupo PiSA®, para fabricación de fármacos cumpliendo con demandas comerciales intensivas es la empresa central PiSA®. Estas necesidades se encuentran en la planta nueva de Tlajomulco se encuentra el departamento de transferencia, que dentro de los proyectos trabajados para el semestre fueron Penicilínicos, liofilizados (Caspofungina, Enfuvirtida, Pantoprazol y el liofilizado Multivitamínico) y Productos biotecnológicos liofilizados (Eritropoyetina y Somatropina).

Penicilínicos

Los productos penicilínicos con un grupo de antibióticos de los betalactámicos que se usan comúnmente para infecciones generadas por bacterias. Es un derivado del hongo *Penicillium notatum*, del que sus propiedades fueron descubiertas en 1928 por el bacteriólogo Alexander Fleming, en conjunto con los investigadores Ernst Boris Chain y Howard Walter este componente se produjo en masa. Ha sido un fármaco bastante

importante para el control de enfermedades bacterianas como neumococos, gonococos, estreptococos, *Clostridium tetan*, la espiroqueta, la gonorrea, escarlatina, gangrena gaseosa, etc. Es uno de los fármacos más utilizados y útiles en los últimos años.

Por ejemplo, para el caso de Gonorrea, cada año se estiman más de 700,000 casos de Gonorrea alrededor del mundo (El país, 2018). Hablando de la bacteria *Clostridium tetan*, en 2015 fallecieron de tétanos neonatal alrededor de 34,000 recién nacidos y en 2016 el 86% de los lactantes del mundo recibieron 3 dosis de vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina (OMS, 2018). La gangrena gaseosa, por su parte es la muerte de tejido corporal a la falta de irrigación sanguínea o de una infección bacteriana (MedlinePlus, 2018).

Caspofungina

La caspofungina es un fármaco del tipo lipopéptido, pertenece a la nueva clase de antifúngicos llamados como equinocandinas. Su funcionamiento se encuentra en la inhibición de la enzima (1→3) β-D-glucano. Se utiliza en casos como aspergillosis, para infecciones por cándida y como opción antifúngico si la persona presenta intolerancia a otro. La Caspofungina debido a la actividad antifúngica presenta antagonismo con las mismas enfermedades que cubren los penicilínicos.

Enfuvirtida

La enfuvirtida es un antirretroviral polipeptídico del grupo de los inhibidores de fusión. Actualmente es altamente utilizado en pacientes infectados de VIH para contener la enfermedad. A mediados de 2017, 20,9 millones de personas estaban recibiendo terapia antirretrovírica en todo el mundo (OMS, 2018).

Pantoprazol

Es un medicamento que inhibe la bomba de protones del estómago, este se utiliza en erosiones y úlceras causadas por enfermedades de reflujo estomacal, así como enfermedades que producen excesos de ácido gástrico. De acuerdo al Instituto Mexicano del Seguro Social la gastritis está presente en el 70% de los mexicanos entre edades de 20 a 54 años (Clarín, 2016)

Budesonida

La budesonida es un medicamento glucocorticoide, se utiliza como tratamientos de asma y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Dependiendo de la forma de administración puede controlar enfermedades de inflamación intestinal, enfermedades de Crohn, colitis ulcerosa y colitis microscópica, cualquier tipo de inflamación gastrointestinal. Durante el 2016 en España, alrededor de 100,000 personas padecían de problemas inflamatorios intestinales expresados como la enfermedad de Crohn (Portalatín, 2016).

Multivitamínico Adulto

Los multivitamínicos son suplementos dietéticos que aportan vitaminas y minerales necesarios para llevar a cabo los sistemas biológicos del cuerpo de una manera saludable. Se utilizan en su mayoría para tratar déficits de vitaminas causados por enfermedades, situación de vulnerabilidad como embarazos y problemas y/o malos hábitos alimenticios. Los multivitamínico se pueden presentar en diferentes presentaciones como productos oncológicos como tabletas, jarabes, cápsulas, pastillas, polvos, líquidos, etc.

Personas en condiciones de embarazo, vejez avanzada y personas con diferentes hábitos alimenticios son las más propensas a un déficit vitamínico. En México, al finalizar 2017, se contaba con un número de 2,234,039 de personas embarazadas durante el año (INEGI, 2017). De acuerdo con las proyecciones que estima el Consejo Nacional de Población (CONAPO), en 2017 habitaban en el país casi 13 millones de personas (12,973,411) de 60 y más años (INEGI, 2017). Además, México en 2017 era el país con mayor número de

vegetarianos en América Latina con 19% de la población y con 9% de veganos (Igualdad Animal, 2017).

En el caso de enfermedades, por ejemplo, la anemia afecta a nivel global a 1650 millones de personas (OMS, 2017). Durante el 2016 en España, alrededor de 100,000 personas padecían de problemas inflamatorios intestinales expresados como la enfermedad de Crohn (Portalatín, 2016). En el caso de la enfermedad celíaca, el 1.5%-3.5% de la población mexicana presenta la enfermedad (Dr Schär Institute). La cirugía de bypass gástrico, situación que requiere uso de suplementos vitamínicos posterior a la intervención, ha sido practicada y muy usada en ciudades como Guadalajara, Ciudad de México y Monterrey en los últimos años (El informador, 2017).

Eritropoyetina

Es una citosina glucoproteína que ayuda a la formación de eritrocitos siendo el agente estimulador de eritropoyesis natural primordial. En 1905, por el profesor de medicina Paul Carnot se propuso este componente como la hormona que regulaba la producción de glóbulos rojos después de ciertos experimentos con conejos sometidos a extracciones de sangre. Los estudios posteriores por Reissman y Ersle corroboraron la existencia de una sustancia que estimulaba la producción de glóbulos rojos. Ya purificada se definió como la eritropoyetina.

La eritropoyetina se utiliza para enfermedades como leucemia, anemia, diálisis y en personas que se encuentran debilitados por tratamientos de cáncer. En 2018 se calculan alrededor de 60,300 caso nuevos de leucemia y 24,400 muertes a causa de esta; así como 20,940 casos nuevos de leucemia linfocítica crónica y 4,500 muertes a causa de esta última (American Cancer Society, 2018).

Somatropina

Es una hormona peptídica producida por tecnología ADN recombinante que estimula el crecimiento y reproducción celular, así como la regeneración del cuerpo. Actualmente es usada ampliamente con pacientes que tienen insuficiencia de hormona del crecimiento.

Antecedentes

Los diferentes productos mencionados con anterioridad (penicilínicos, caspofungina, enfuvirtida, pantoprazol, eritropoyetina y somatropina) se ha producido por PISA desde hace varios años, sin embargo, una de las estrategias de trabajo de Grupo PISA es concentrar todos los procesos dentro de la planta de Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco. Durante los últimos años se ha trabajado en la documentación y estudios necesarios para transferir los procesos necesarios de las diferentes plantas en México, que son las plantas que se encuentran en Zona Industrial Guadalajara y Miguel Ángel de Quevedo en Ciudad de México.

Penicilínicos

Durante el proceso de transferencia, existen puntos críticos considerados importantes para cubrir con la demanda necesaria de la empresa y las calidades que se requieren. Para el caso de Penicilínicos, se estuvo trabajando de inicio con el proceso de transferencia de la producción a un nuevo edificio en Tlajomulco. Existían diferencias de transferencia en las mezcladoras de los productos por lo que era necesario hacer una evaluación teórica para determinar la capacidad necesaria de las mezcladoras para transferir el proceso de la manera más óptima. Se hizo una revisión de los fisicoquímicos para determinar si con la capacidad de Tlajomulco era factible realizar la transferencia.

Caspofungina, Enfuvirtida y Pantoprazol

Estos producto trabajado en planta MAQ, contaban con tablas de datos de la receta de liofilizado. Sin embargo, el equipo en ciudad de México es más antiguo por lo que no podía generar gráficas. Para poder concatenar información y tener un comparativo de la receta con lo que estaba sucediendo durante el proceso., se tomaron los diferentes datos y se evaluaron las gráficas dentro de Excel para determinar una receta de liofilizado. Es importante para producción, determinar realmente que sucede dentro del proceso, las gráficas hablan de acuerdo a los cambios que suceden durante las horas de liofilizado.

Budesonida

Budesonida es un producto que ya se encontraba en planta de Tlajomulco, sin embargo es un producto con altas pérdidas por lo que se pasó a transferencias para revisar el proceso nuevamente. Las pérdidas del producto oscilan entre 87% y 40% del producto. Es importante mermar estas mermas por medio de un sistema de revisión tecnológica determinando porque se genera este problema.

Multivitámico

El producto ya tenía tiempo siendo fabricado en la planta de Tlajomulco, sin embargo en los análisis de calidad el producto presenta una disminución considerable de la cantidad de ácido fólico dentro de la formulación llegando a los puntos

críticos de mínima concentración. El sistema fue analizado durante todo

el proceso y se determinó que el punto crítico se encontraba dentro del sistema de filtrado. Por lo tanto se hizo evaluación en laboratorio con el sistema utilizado actualmente para determinar los resultados. El componente se continuaba perdiendo. Por lo tanto se determinó una evaluación para determinar la estabilidad del ácido.

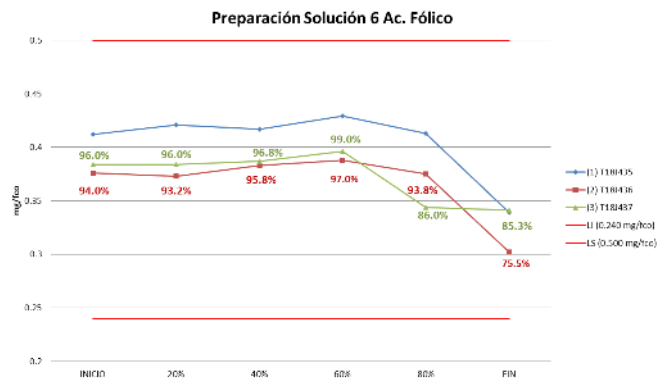


Fig. 1. Gráfica de análisis de diferentes lotes donde a diferentes porcentajes se analiza el porcentaje de presencia de A. Fólico.

Eritropoyetina y Somatropina

Estos son dos productos de carácter biotecnológico que se producen por la empresa BIOTEC® de Grupo PiSA®. Actualmente, los productos son producidos en zona industrial por la empresa, pero debido a demandas de producción para desfogar líneas, se está en proceso de transferencia a planta Tlajomulco. Estos productos deben de ser atendidos de manera excluyente (sistema independiente o con control riguroso) al resto de productos debido a su condición y naturalidad.

Alcance

Encontramos en el portal público sobre las últimas compras del IMSS, algunos de los productos con los que se estuvo trabajando, lo cual nos permite comprender de mejor manera cual es la trascendencia o el alcance de nuestras actividades dentro de PiSA, hay que comprender que estas cifras no se deben únicamente a nuestras acciones, sino al conjunto de actividades de un equipo multidisciplinario el cual complementándose entre lo técnico, la documentación y la ejecución logramos satisfactoriamente la transferencia de los diferentes productos mencionados en este reporte, en algunos otros productos tuvimos participación, pero meramente fue seguimiento de los casos sin llevar muchas acciones al respecto. Finalmente se muestra la tabla con las últimas compras del IMSS, licitaciones que ganó PiSA y que fueron productos en los cuales tuvimos actividad.

Últimas Compras del IMSS			
Enfuvirtida	31/12/2018	Por: Oficinas Centrales	
	Monto:	\$21.229.240,65	
Caspofungina	31/12/2018	Por: Oficinas Centrales	
	Monto:	\$52.872.463,80	
Secundarios:			
Multivitamínico	31/12/2018	Por: Oficinas Centrales	
	Monto:	\$4.565.806,11	
Pantoprazol	31/12/2018	Por: Oficinas Centrales	
	Monto:	\$256.404.280,20	

Tabla 1 Alcance económico de los productos

Objetivo general del proyecto

Encontrar las condiciones adecuadas para transferir los diferentes productos que se tienen en la producción de diferentes medicamentos, realizar el análisis de brechas, el de riesgos, formular otros anexos que nos permitan identificar los problemas presentes en la transferencia de los medicamentos con los que trabajamos.

Objetivos particulares

Penicilínicos

- Evaluar las densidades últimas de lotes anteriores de Pendiben® compuesto.
- Determinar el volumen y capacidades de mezcladores.
- Comparar densidades reales con densidades teóricas.
- Evaluar el comportamiento de los productos durante la producción.

Casposfungina, enfuvirtida y pantoprazol

- Revisar los datos de receta de la planta emisora.
- Hacer un análisis de datos y comparar con las recetas del sistema automatizado que se tienen en planta Tlajomulco.
- Mandar los datos con los técnicos Telstar® para un dictamen de receta final.
- Implementar los parámetros de ejecución en un sistema documental establecido para la producción en masa.

Budesonida

- Comparar los lotes anteriores de producción, revisando la materia prima de producción.
- Revisar la codificación de materias primas.
- Identificar los cambios de producción y comparar con las mermas presentadas.

Multivitamínico

- Encontrar el fallo de la estabilidad del ácido fólico en el Multivitamínico.
- Proponer un cambio pertinente para la empresa y el departamento de transferencia sin violar el registro sanitario del producto.

- Determinar un control de cambios que permitan estabilizar la formulación del producto.
- Extrapolar cambios a una escala industrial de manera adecuada y pertinente, para mitigar cualquier tipo de riesgos.

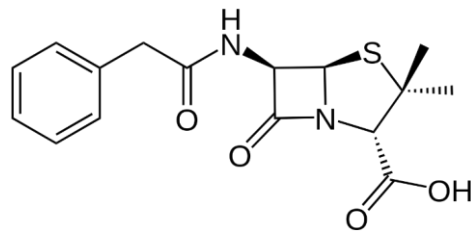
Eritropoyetina y somatropina

- Revisar el proceso que se tiene en planta de zona industrial en la empresa Biotec.
- Generar la información necesaria que permita determinar parámetros para comenzar un análisis de brechas.
- Generar el análisis de brechas necesario para introducir los productos a Tlajomulco.

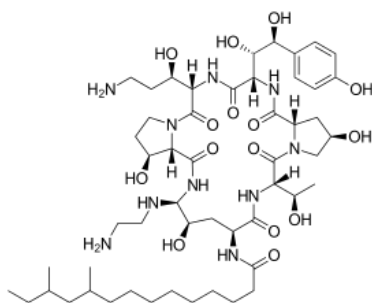
Marco Teórico

Penicilínico

Las penicilinas son mayormente derivadas de ácido 6-aminopenicilánico donde el cambio se presenta en la cadena lateral del grupo amino. El mecanismo de acción no está determinado por



completo, sin embargo se atribuye a su acción bactericida a la intervención de la transpeptidación durante su síntesis, esto debilita la pared bacteriana y favorece la lisis osmótica. Entre los penicilínicos utilizados se encuentra la penicilina sódica.



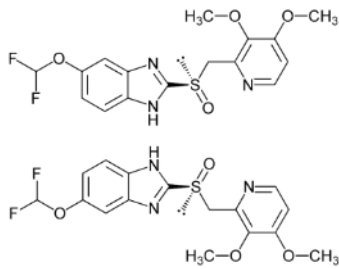
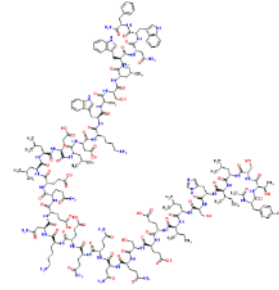
Caspofungina

Es una equinocandina semisintética que se obtiene a partir de la fermentación de *Glarea lozoyensis*. Este componente actúa por medio de la inhibición de la síntesis de (1→3) β-D-glucano de la pared celular de hongos, sobre todo en el extremo apical de la hifa y de los puntos de ramificación

donde se produce el crecimiento y la división celular; esto resulta como lisis.

Enfuvirtida

Este es un fármaco que inhibe la unión extracelular hacia el gp41 del VIH-1, bloqueando la fusión de la membrana del virus con la membrana de la célula objetivo. Con esto se evita la entrada de ARN viral. El gp41 es una glucoproteína que se encuentra en la envoltura del VIH.

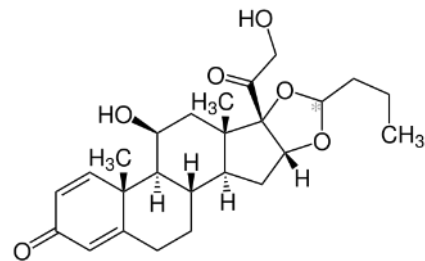


Pantoprazol

Este componente es una base débil lipofílica, funciona por medio de la inhibición de la bomba de protones del estómago, su funcionamiento ha sustituido a un grupo de fármacos que son llamados como antagonistas del receptor de histamina. Esta bloquea la ATPasa de la membrana celular de ambos lado de la bicapa lipídica intercambiando los hidrógenos por potasio.

Budesonida

Es una hormona de la familia de los corticosteroidas que participa en la regulación de metabolismo de carbohidratos favoreciendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis, además de contar con una actividad inmunosupresora. Su acción se encuentra también en el metabolismo de grasas y proteínas. Todo esto para controlar la secreción de ACTH.



Eritropoyetina y Somatropina

La Eritropoyetina siendo una citosina glucoproteica, esta estimula la citopoyesis. Además participa en la diferenciación de las células precursor y estimula la formación de megacariocitos. El sistema de síntesis son rutas bioquímicas complejas. La somatropina es una hormona peptídica que se produce de manera natural en el

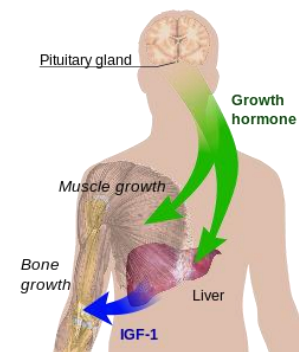
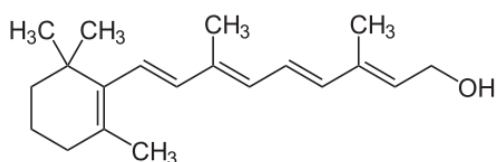


Figura 1 Sistema de regulación peptídica de hormonas de crecimiento

cuerpo, contamos con reguladores biológicos que son péptidos que se liberan a los núcleos neurosecretorios del hipotálamo para la producción. Cuando los reguladores actúan incorrectamente es cuando se debe de utilizar el siguiente fármaco.

Multivitamínico

Los componente que integran el multivitamínico son compuestos orgánicos que requieren cierta formulación adecuada para integrarse dentro de un mismo sistema, esto con el motivo de llevarlos al sistema de liofilizado para conservación. Los compuestos son los siguientes:



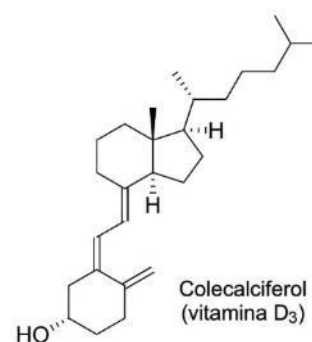
Palmitato de retinol (Vitamina A)

Es una vitamina lipídica que se requiere para diferentes procesos biológicos como la visión, para el crecimiento y desarrollo embrionario y

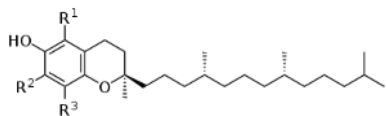
sistema inmunitario (NIH, 2016). La temperatura no desnaturaliza a esta vitamina, sin embargo es fácilmente oxidable y poco estable ante soluciones altamente acidas y alcalinas y la luz UV. El log kow es de 5.68 (Pubchem).

Colecalciferol (Vitamina D)

Es una vitamina que funciona dentro del metabolismo del calcio para la mineralización del hueso, se encuentra dentro de los secoesteroides. Se obtiene de la degradación por la luz UV del 7-dehidrocolesterol que se encuentra en alimentos animales como leche y queso (NIH, 2018). Solamente es soluble en solventes orgánicos y ligeramente en aceites vegetales. Altamente oxidable e inactivado por la humedad del aire después de algunos días, afectado por UV. El log kow es 10.2 (Pubchem).



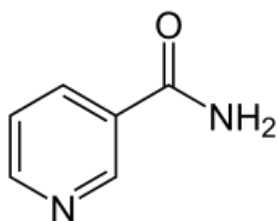
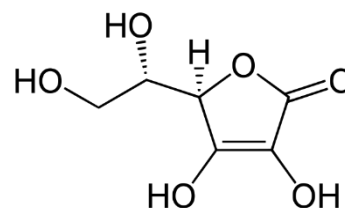
Acetato de DL- α -Tocoferol (vitamina E)



Es una molécula formada de varios compuestos orgánicos compuestos de fenoles metilados. Estos son antioxidantes liposolubles antioxidantes; se pueden presentar en diferentes formas (NIH, 2018). Es inestable a los UV, estados alcalinos; es estable ante el calor en ausencia de oxígeno y a ácidos fuertes. Su log Kow es de 12.2 (Pubchem).

Ácido ascórbico (vitamina C)

Es un ácido orgánico antioxidante que proviene del azúcar, esta se tiene que conseguir a través del alimento (NIH, 2018). Es soluble en agua, con log Kow = -1.85. Es estable al aire cuando no hay humedad, se desestabiliza a la luz y el aire húmedo (Pubchem).

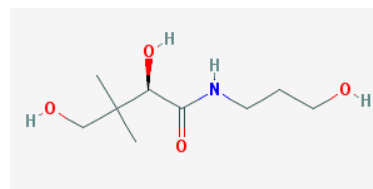


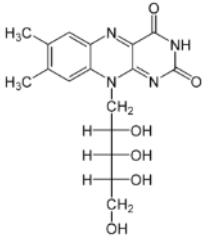
Nicotinamida (Niacinamida, Vitamina B3)

Es una vitamina hidrosoluble presente en el metabolismo celular formando parte del NADP y NAD (A. Fricker, Green, Jenkins, & Griffin, 2018). Tiene inestabilidad en soluciones altamente ácidas o alcalinas. El log Kow es -0.37 (Pubchem).

Dexpantenol (provitamina de B5)

Es un componente de la coenzima A que funciona como cofactor para una gran variedad de reacciones de enzima-catalizado que son importantes para el metabolismo de carbohidratos, ácido grasos, proteínas, gluconeogénesis, esteroides, esteroides, hormonas y porfirinas (Ebner, Heller, Rippke, & Tausch, 2002). Tiene cierta solubilidad en agua, log KOW -1.92. Su estabilidad se encuentra entre pH 3.0 – 4.0, pero la mayor estabilidad se encuentra cuando se encuentra con ácido pantoténico llegando hasta pH' s de 5 (Pubchem).



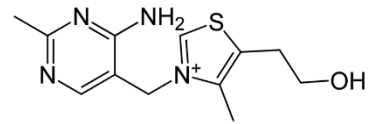


Riboflavina 5 – fosfato de sodio (vitamina B2)

Pertenece a un grupo de pigmentos amarillos llamados flavinas, participa dentro de la actividad de una enzima para el sistema respiratorio intracelular. Es soluble en compuesto polares con log kow - 1.46. Su estabilidad se pierde cuando está en presencia de la luz y en alcalinidad.

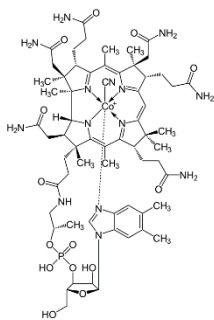
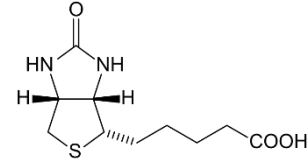
Clorhidrato de Tiamina (Vitamina B6)

Es una vitamina hidrosoluble, insoluble en alcoholes. Su absorción ocurre en el intestino delgado; su ausencia en el organismo provoca enfermedades tales como el síndrome de Korsakoff y la enfermedad de beriberi (NIH, 2018). Es estable en ph's ácidos, se degrada en ph neutro y alcalinos. La luz no degrada al compuesto (Pubchem).



Biotina (vitamina H)

Es una vitamina que interviene en el metabolismo de hidratos de carbono, aminoácidos y grasas (NIH, 2018). La biotina es estable en diferentes condiciones, es estable en ph's moderados entre 4 a 10, es excelente en productos secos. Tiene un log Kow = 0.39 (Pubchem).

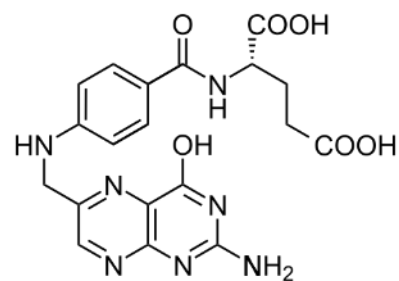


Cianocobalamina (vitamina B12)

Es el compuesto químico base de los vitámeros de la vitamina B12, este no es producido por los animales. Está directamente relacionada con la calidad de la sangre en el organismo (NIH, 2016). Es estable al aire y a ph's ligeramente ácidos; es sensible a la luz (Pubchem).

Ácido Fólico

Es una vitamina que ayuda al organismo a crear nuevas células, es una vitamina indispensable durante la edad fértil (NIH, 2018). El ácido fólico es sensible al calor y se descompone rápido en presencia de luz y riboflavina. Es estable en soluciones alcalinas poco estable en soluciones ácidas (Pubchem).



De acuerdo a las fuentes bibliográficas publicadas y referenciadas, se presentaron los siguientes pH's donde cada molécula que integra el multivitamínico. Los pH's correspondientes se muestran en la siguiente tabla:

Principio activo	Rango de pH para funcionamiento teórico
Palmitato de retinol (vitamina A)	5.1 – 7
Colecalciferol (vitamina D)	4 – 10
Acetato de DL- α -Tocoferol (vitamina E)	4.5 – 5
Ácido ascórbico (vitamina C)	2.5 – 5.5
Nicotinamida (Niacinamida, Vitamina B3)	3 - 4.5
Dexpantenol (provitamina de B5)	3 – 5
Riboflavina 5 – fosfato de sodio (vitamina B2)	5.1 – 6
Clorhidrato de tiamina (Vitamina B1)	3 - 6.5
Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B6)	4.5 - 7
Biotina (vitamina H)	4 – 9
Cianocobalamina (vitamina B12)	4.5 - 7
Ácido fólico	5 – 7

Tabla 2 pH de estabilidad teóricos de vitaminas de Multivitamínico Adulto

Proceso de liofilizado

El proceso de liofilizado es una técnica física que busca la preservación de fármacos y alimentos por medio de una deshidratación de los materiales por medio de la sublimación del agua. Este método se utiliza en diferentes fármacos como los Multivitamínicos, Enfuvirtida, Caspofungina, Eritopoyetina, Somatoprina, Pantoprazol, etc. El método

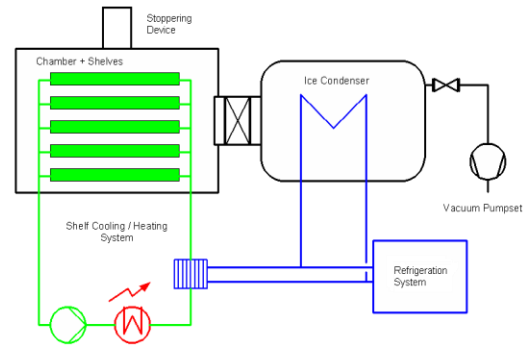


Fig. 2- Diagrama del equipo para liofilización.

consiste en llevar a los productos dentro de la liofilización a congelación de su composición de agua. Posteriormente se baja la presión hasta llegar a zonas de vacío para sublimar el agua dentro del producto, o sea pasar al agua del estado sólido al gaseoso. De las cámaras del proceso se retira el agua en estado gas y posteriormente gradualmente se sube la temperatura del producto para re-establecer una temperatura y presión adecuada para retirar el producto. Un diagrama del proceso se muestra en la figura 2.

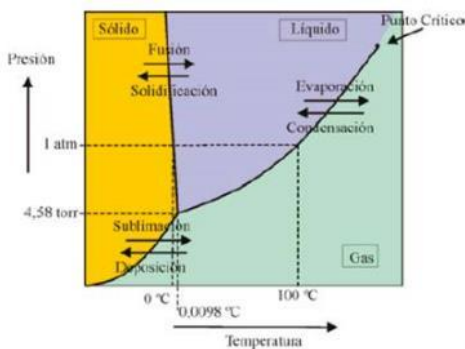


Fig. 3. Diagrama del punto triple del agua.

Este proceso involucran diferentes comportamientos físicos de la materia, principalmente se involucran conceptos como el punto triple (se muestra en la figura 3), cinética de partículas, configuración de redes cristalinas, sistemas industriales, equipos de monitoreo y de condiciones, etc. El proceso de liofilizado consiste en un proceso de congelación, preparación del condensador, vacío, secado primario y secado secundario.

Congelación

La etapa de congelación es el enfriamiento de una sustancia hasta que el contenido de agua es cristalizado considerando que los sólidos amorfos se mantienen sólidos de acuerdo a la estructura. Esto permite que no existan problemas de movimiento del material que puede generar defectos como espuma, pérdida de solventes, promover reacciones que son dependientes a la temperatura.

En la etapa de congelación se involucra de manera importante la velocidad de congelación, que se relaciona con la temperatura de nucleación y con el tipo de cristales que se forman. La formación de cristales déndricos grandes promueve el desarrollo de chimeneas que permiten la salida del vapor de agua durante la sublimación y los cristales menores apoyan al proceso de desorción en el secado secundario. Esta estructura se presenta en la figura 4.

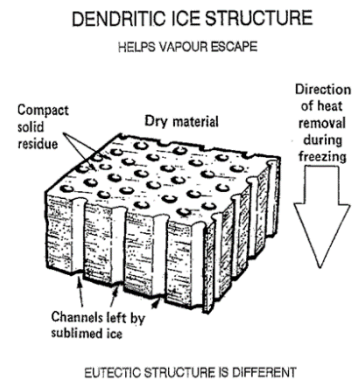


Fig. 4. Estructura de la nucleación del agua en el producto.

Supercongelamiento y nucleación



Fig. 5. Imágenes de los procesos de liofilizados en lo frascos ampulla.

La supercongelación asiste al sistema de liofilizado, debido a que los líquidos que son tratados son soluciones ultrafiltradas que se encuentran en estados subenfriado. Se tiene que encontrar el punto que permite la congelación rápida del producto llamado como nucleación, se muestra un ejemplo en la figura 5. En el sistema real es necesario tener en cuenta que la temperatura es falsa debido a que los viales medidos tiene la sonda en la parte interna, para minar el problema hay que colocar la sonda en la parte exterior. Si después de la nucleación se baja aún más la temperatura, la velocidad de sublimación baja o el tiempo aumenta. Esto se demuestra en la gráfica de la figura 6.

Secado primario y secundario (sublimación)

El proceso consiste en la eliminación del agua en la estructura sólida. Se abre la segunda cámara donde se encuentran los condensadores, estas cámaras se deben de encontrar a presiones mucho más bajas. Para este proceso paulatinamente se sube la temperatura hasta grados cercanos a los -25°C . El secado secundario funciona para la desorción de partículas de agua que quedaron en el sistema y en el producto.

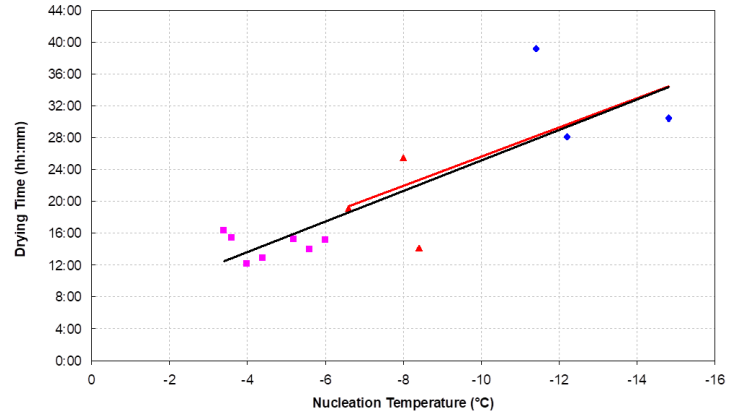


Fig. 6. Gráfica del tiempo de demora de la nucleación con respecto a la temperatura.

Acondicionamiento

Finalmente el producto es sellado de manera estéril y al vacío para comenzar la comercialización del producto. Existe un sistema interno el cual es el que hermetiza los hules que funcionan como tapones.

Las medidas como la figura es muy importante, los frascos tienen que

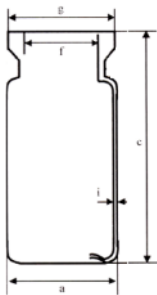


Fig. 7. Medidas necesarias de los frascos ampolla.

cumplir con ciertas especificaciones para transferir adecuadamente el cambio térmico que existe dentro de las ampollitas. Se requiere un fondo plano para que la temperatura sea uniforme durante los cambios

para estabilizar la nucleación.

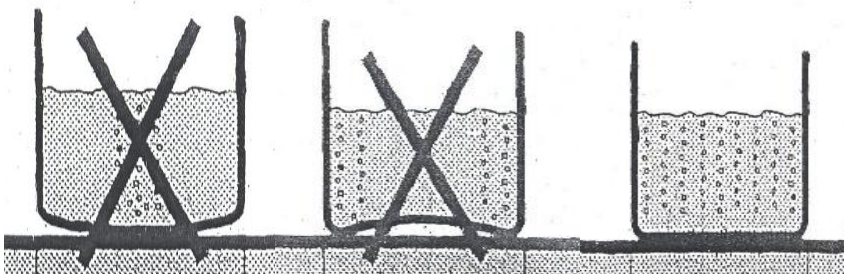


Fig. 8. Figura del fondo del frasco, debe de ser plano.

Equipos complementarios del sistema:

Bombas de vacío y sistema de tubería.

Dentro del sistema de liofilizado existen diferentes equipos entre los que se encuentran equipos que apoyan a generar los vacíos y flujos de condensadores, estas bombas que se encuentran en el equipo son una bomba de paletas con sello de aceite, bomba *roots* y la bomba de anillo líquido. A continuación se muestra el funcionamiento y la fotografía del equipo en funcionamiento.

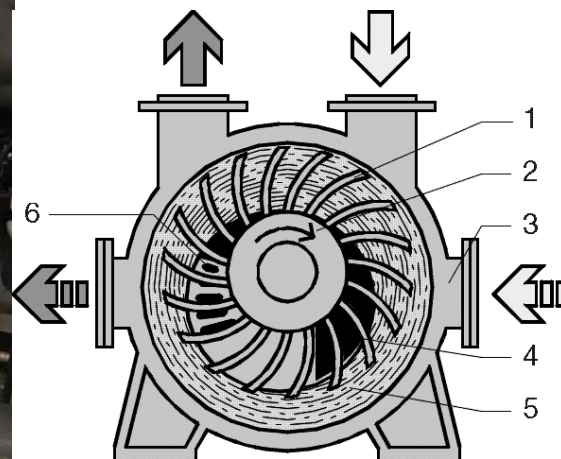


Figura 9 Liofilizador # 2 con su sistema de bombas

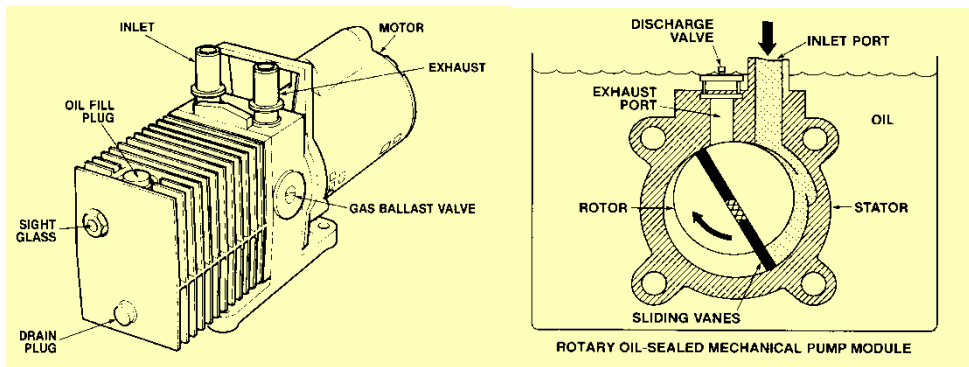
Bomba Roots:



Bomba de anillo líquido:



Bomba de paletas con sello de aceite



Termómetros

Dentro del sistema de liofilizado se tienen termómetros para revisar los cambios internos del producto de temperatura, con esto se entiende el comportamiento de la materia durante todo el proceso. Para revisar la temperatura se tienen dos termómetros,



Fig. 9. Sensor de temperatura de resistencia eléctrica.

el sensor de resistencia eléctrica y el sensor de cambio de voltaje. El sensor de resistencia tiene una

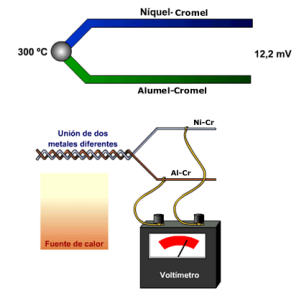


Fig. 10. Funcionamiento de sensor de temperatura de cambio de voltaje.

sonda larga que funciona partir de la detección del cambio de resistencia por medio de tres hilos. El sensor de cambio de voltaje es un sistema de punto en el que se combinan dos alambres de diferentes materiales y por medio de un voltímetro se determina el cambio de temperatura.

Para estudiar de manera más precisa el comportamiento es necesario ver las gráficas del proceso. La siguiente gráfica presentada o también conocida en la industria como receta es del producto Caspofungina 50 mg.

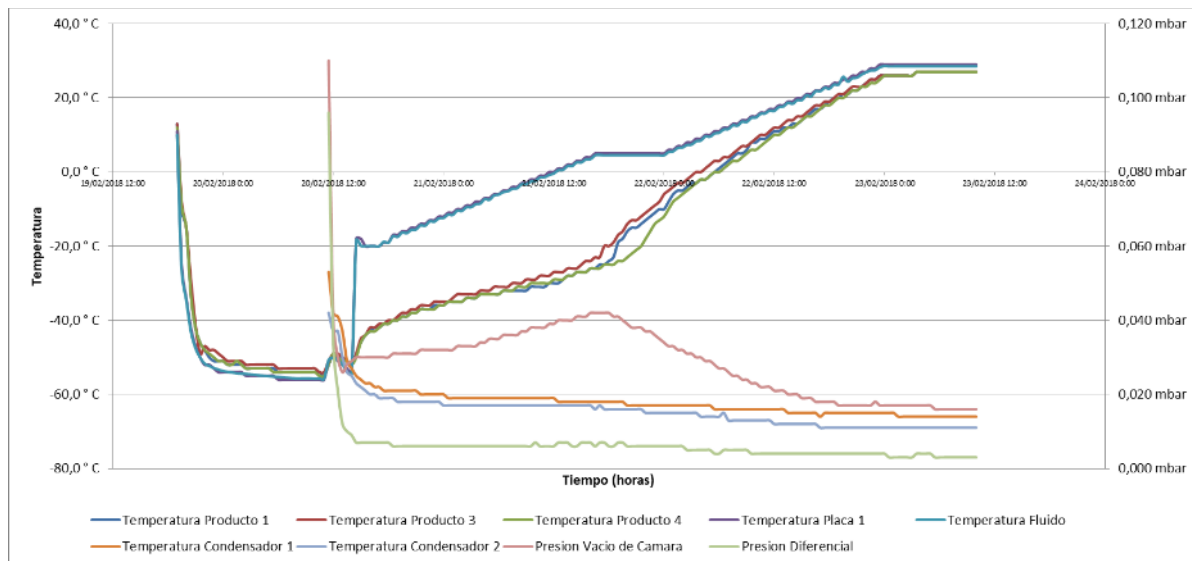


Figura 10 Receta Liofilizado Caspofungina

Durante el proceso de liofilizado los equipos muestran los valores arrojados por los sensores de temperatura y presión de los diferentes componentes y sectores de la cámara principal. Con esto nos podemos dar cuenta del proceso.

Todos los fármacos utilizados en PiSA son compuestos y sales orgánicas que no presentan estructuras moleculares bien definidas, como lo pueden ser cualquier tipo de sal inorgánica. Con esto, la solidificación de los productos presenta un problema de configuración uniforme durante la solidificación por lo que los procesos consisten en desecación de 3-4 días para evitar un comportamiento caótico de la materia y mostrar cierta calidad de uniformidad en la formación del taquete (llamado así la pastilla en el fondo del frasco ampula).

En el ejemplo de gráfica se puede ver el comportamiento de diferentes puntos que nos determinan las condiciones generales del sistema, estos puntos son las temperaturas de tres frascos muestras, temperatura de la placa, temperatura del fluido, temperatura de los dos condensadores, presión de la cámara y la presión diferencial.

La descripción general del proceso parte de la gráfica. Primero, hay una baja de temperatura hasta puntos críticos como -55°C a -60°C . Estos valores se estabilizan por algunas horas. Posterior a la estabilización. Se prende el vacío y se abren las compuertas de la cámara del condensador. La primera parte, aumentando la temperatura gradualmente se comienza la etapa de sublimación del agua congelada hasta llegar a un punto de -28°C , finalmente el segundo secado funciona para la desorción del agua dentro del sistema hasta llegar a 25°C .

Procedimiento

El procedimiento seguido de cada uno de los productos fue encontrar el sustento técnico, conocer el sistema. Ya que se tenía el conocimiento del sistema, se revisó cada uno de los documentos que respaldaban procesos y evaluaciones anteriores, partiendo de esto se siguió un procedimiento independiente dependiendo de medicamento presente.

Resultados

Multivitamínico

Diseño de experimento

Solamente existió un diseño de experimento para el proyecto del Multivitamínico ya que se requiere una valoración en laboratorio para determinar la estabilidad de la solución que se mete al liofilizado del producto. De acuerdo a la bibliografía se hizo una tabla de aprobación y se comparó con tres promedios el pH inferior, pH superior y pH medio. A continuación se presenta cual es la media más óptima para trabajar.

Nombre	pH inferior	pH superior	Eva. Media inferior	Eva. Media sup	Eva. Media general
Palmitato de retinol	5,1	7	Desaprobado	Aprobado	Aprobado
Colecalciferol	4	10	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Acetato de DL- α - Tocoferol	4,5	5	Desaprobado	Desaprobado	Desaprobado
Ácido ascórbico	2,5	5,5	Aprobado	Desaprobado	Aprobado
Niacinamida	3	4,5	Aprobado	Desaprobado	Desaprobado
Dextpantenol	3	5	Aprobado	Desaprobado	Desaprobado
Riboflavina 5 - fosfato de sodio	5,1	6	Desaprobado	Desaprobado	Desaprobado
Clorhidrato de tiamina	3	6,5	Aprobado	Desaprobado	Aprobado
Clorhidrato de piridoxina	4,5	7	Desaprobado	Aprobado	Aprobado
Biotina	4	9	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Cianocobalamina	4,5	7	Desaprobado	Aprobado	Aprobado
Ácido fólico	5	7	Desaprobado	Aprobado	Aprobado
Promedios	4,01666667	6,625			
promedio general	5,15852854				

Tabla 3 densidades y rango de pH teórico

Teniendo los pH promedio para trabajarlos se diseñó un protocolo para evaluación en laboratorio lo que se hará es tomar el pH de producción de 4.7 a 5.2 y se manejaron tres rango de acuerdo a los valores de pH de la tabla anterior. Los grupos fueron de saltos de 0.5 con el estándar; 4.5 – 5.6; 4 – 6.1; 3.5 – 6.5.

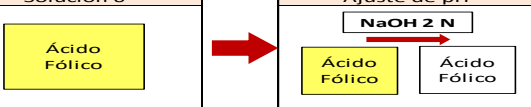
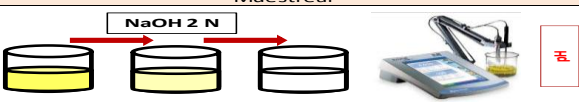
Condiciones operativas		Prueba de laboratorio		Pruebas analíticas	
				Valoración (Ácido Fólico)	
Diseño experimental					
Solución 6		Ajuste de pH		Muestrear	
					
Consideraciones					
Preparar 4 L de la solución 6 del multivitamínico (solución de ácido fólico) y verificar que el color de la solución sea amarilla. Medir pH		Adicionar 20.28 mL de NaOH 2 N y observar vire de la solución amarilla a una solución transparente. Medir pH		En caso de que al adicionar los 20.28 mL de NaOH no se observe al vire de la solución, se deberá tomar muestra para valoración y adicionar el hidroxido de la siguiente manera: 19.78 mL 19.27 mL 18.76 mL Medir pH entre cada adición de la base	
Toma de muestra y análisis					
Tomar 100 mL de muestra de la solución inicial, solución despues de adicionar los 20.28 mL de NaOH 2 N y de la solución con las cantidades adicionales de la base (Si aplica) Resguardarlas protegiendolas de la luz y a las 12 h y 24 h transcurridas, determinar la valoración del principio activo con base a la monografía autorizada del PT.					

Figura 11 Ajuste de pH (procedimiento)

En la tabla anterior solo se muestra el procedimiento de los ajustes del pH durante la formulación del producto a escala técnica. Es importante entender el medio de adición que se necesita para lograr el mismo procedimiento que en planta.

Penicilínicos

Para el proyecto de Penicilínicos se tenía que revisar la información técnica de las densidades que se tenía en los productos para poder trabajar en peso del material. Se tomaron las densidades y se identificó el porcentaje de adición en la formulación de los penicilínicos para determinar la contribución de la densidad por componente. Al final se promedió entre tres fichas técnicas. Los resultados se muestran a continuación.

Descripción del producto		Pendiben compuesto		Densidad aparente real por componente				
Concentración		1200000						
Código (MP)	Descripción materia prima	Unidades internacionales	Porcentaje	D1	D2	D3	Promedio	Ponderación bruta
V000	PENICILINA BENZATINICA ESTERIL (penicilina G) (PENICILINA)	600000	50,00%	0,358	0,357	0,351	0,355319836	0,177659918
V000	PENICILINA PENICILINA ESTERIL (penicilina G) (PENICILINA)	300000	25,00%	0,386	0,304	0,392	0,3558226	0,08895565
V000	PENICILINA BENZATINICA ESTERIL (penicilina G) (PENICILINA)	300000	25,00%	0,401	0,385	0,386	0,390666667	0,097666667
							Densidad A. promedio	0,364282235
							Error	14,72%
Descripción del producto		Penicilina 400		Densidad aparente real por componente				
Concentración		1200000						
Código (MP)	Descripción materia prima	Unidades internacionales	Porcentaje					
V000	PENICILINA BENZATINICA ESTERIL (penicilina G) (PENICILINA)	1200000	100,00%					
	200 (DEL DISTRIBUIDOR DISTRIBUIDOR)	0.012 grs	NA					
Descripción del producto		Penicilina 800		Densidad aparente real por componente				
Concentración		800000						
Código (MP)	Descripción materia prima	Unidades internacionales	Porcentaje	D1	D2	D3	Promedio	Ponderación bruta
V000	PENICILINA PENICILINA ESTERIL (penicilina G) (PENICILINA)	600000	75,00%	0,386	0,304	0,392	0,3558226	0,26686695
V000	PENICILINA BENZATINICA ESTERIL (penicilina G) (PENICILINA)	200000	25,00%	0,401	0,385	0,386	0,390531346	0,097632836
							Densidad A. teorica	0,364499786

* Penicilina 400 tiene los mismo componentes y proporciones que penicilina 800, por lo tanto presenta misma densidad aparente teórica ponderada

Figura 12 Promedio de densidades

Debido a que los valores en las fichas técnicas no eran tan representativos y el cálculo presentaba un error variante del 13 – 15 %. Se revisaron los lotes ya terminados y se revisaron las densidades reales de los lotes anteriores realizados en zona industrial. Esta es la tabla de resultados.

Lote verificado	D.A. reportada	L. Inferior	L. Superior	D.A. ponderada
1	0,3054	0,3	0,5	0,364282235
2	0,3288	0,3	0,5	0,364282235
3	0,3193	0,3	0,5	0,364282235
4	0,3078	0,3	0,5	0,364282235
5	0,3424	0,3	0,5	0,364282235
6	0,3671	0,3	0,5	0,364282235
7	0,3493	0,3	0,5	0,364282235
8	0,3379	0,3	0,5	0,364282235
9	0,402	0,3	0,5	0,364282235
10	0,4095	0,3	0,5	0,364282235
11	0,3363	0,3	0,5	0,364282235
12	0,3484	0,3	0,5	0,364282235
13	0,4037	0,3	0,5	0,364282235
14	0,3789	0,3	0,5	0,364282235
15	0,3557	0,3	0,5	0,364282235
16	0,3509	0,3	0,5	0,364282235
17	0,2703	0,3	0,5	0,364282235
18	0,3446	0,3	0,5	0,364282235
19	0,4082	0,3	0,5	0,364282235
20	0,4118	0,3	0,5	0,364282235
Promedio	0,351820771			
Promedio Teorico	0,364282235			
Error	3,54%			

Tabla 4 Ajuste de pH real

Finalmente de todos los datos anteriores se promediaron y se comparó con el primer valor que obtuvimos. El resultado tuvo un error del 3.5%. La gráfica debajo indica como los valores reales oscilan sobre la media y caen dentro de las especificaciones que son los límites.

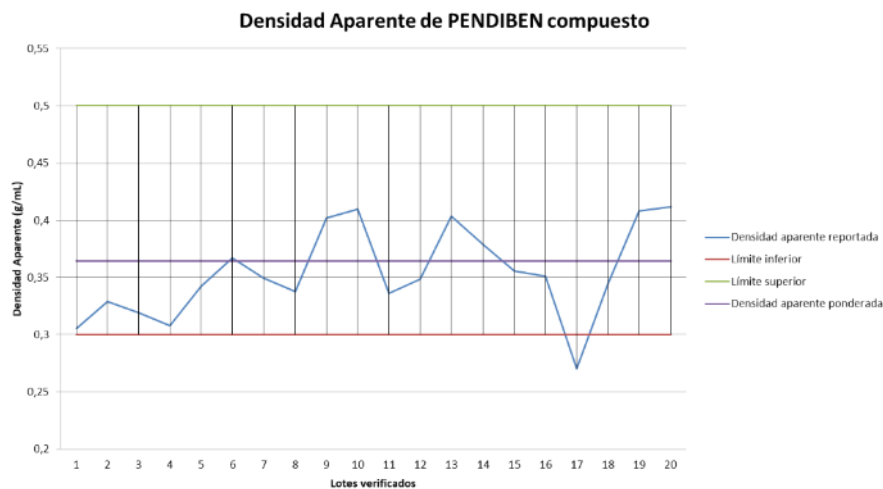


Fig.13 Densidad de PENDIBEN

Caspofungina, Enfuvirtida y Pantoprazol

Para los tres productos que se encuentran en este apartado, se revisó la documentación pero se desarrollaron las gráficas para definir las recetas de los productos. Primeramente,

se analizaron las corridas de lotes de Caspofungina en MAQ mostrando las siguientes gráficas.

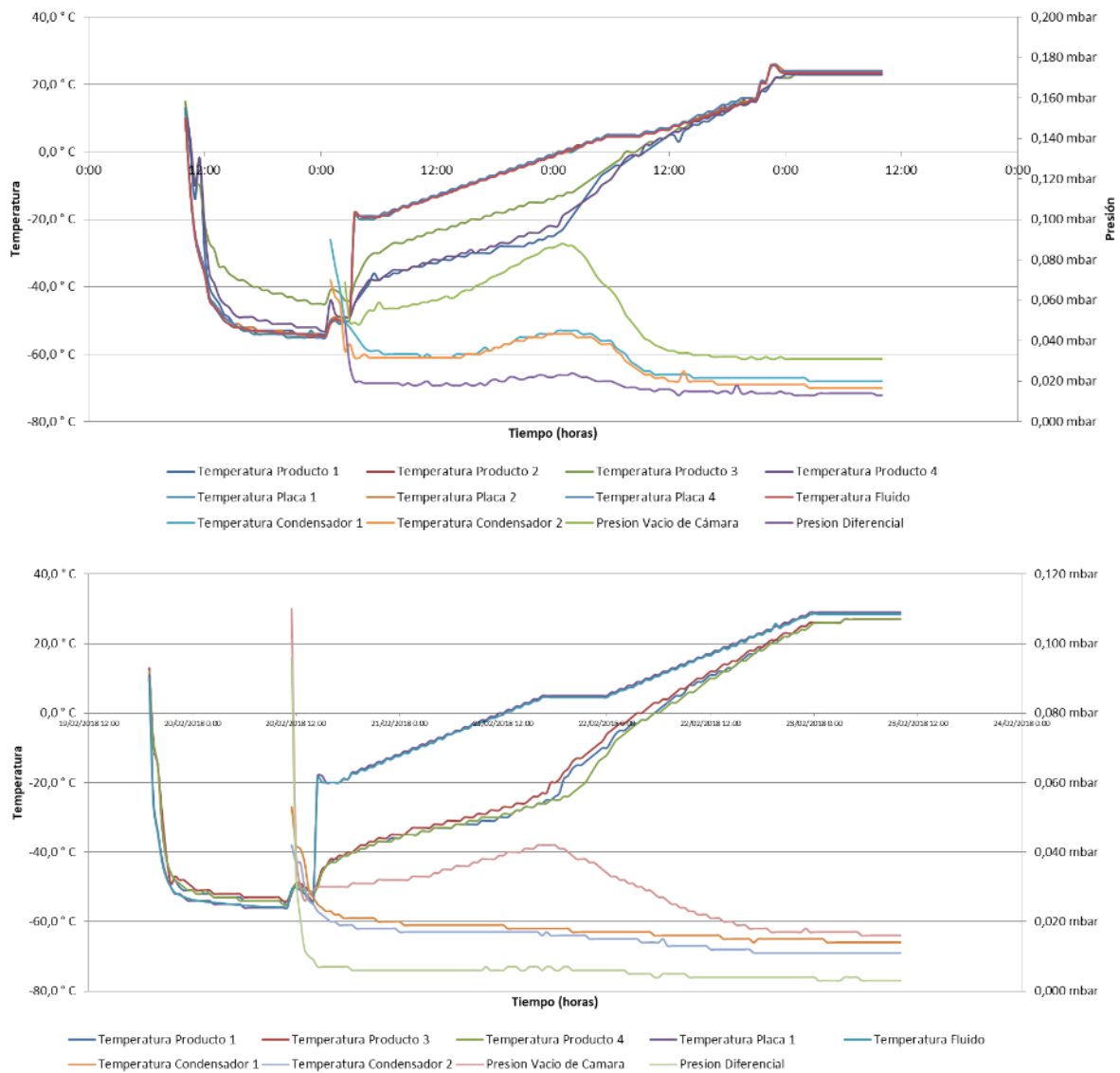


Fig.14 Grafica de Temperatura vs Tiempo para corridas Caspofungina

Enfuvirtida

Para Enfuvirtida se realizó la misma operación y se consiguió las siguientes gráficas que apoyaron a la determinación de la receta automatizada, ya que previamente la metodología incluí muchas operaciones de manera manual, las cuales gracias a las capacidades del Liofilizador que se encuentra en Tlajomulco se pueden automatizar y optimizar el proceso, actividad en la cual nos apoyó la empresa española Telstar.

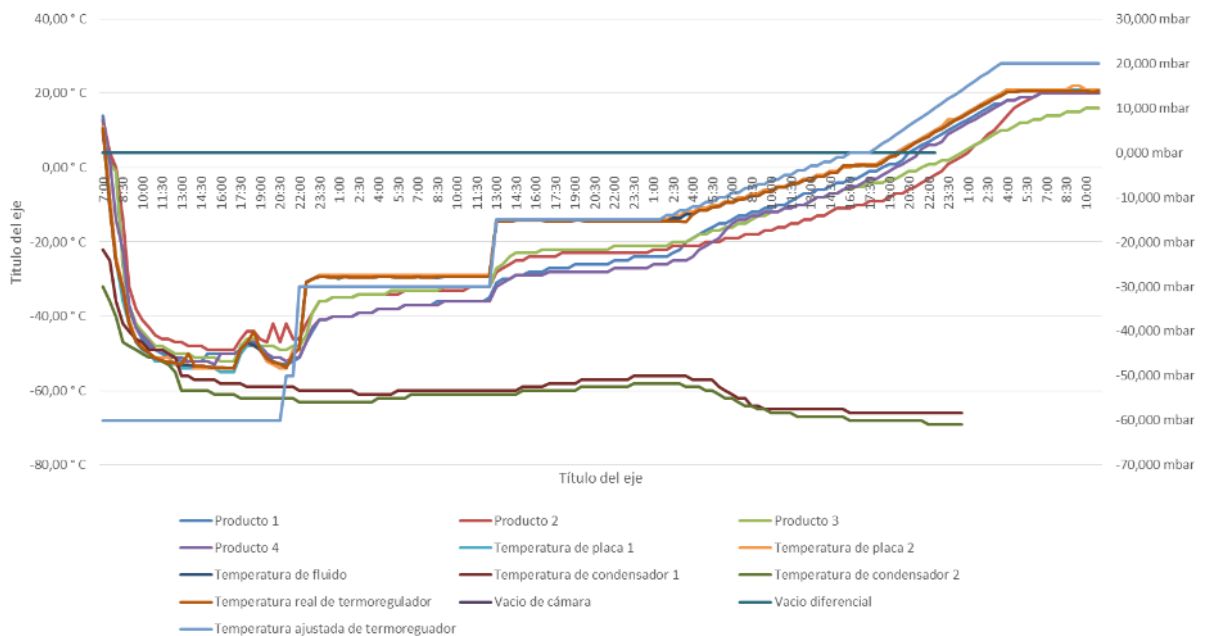
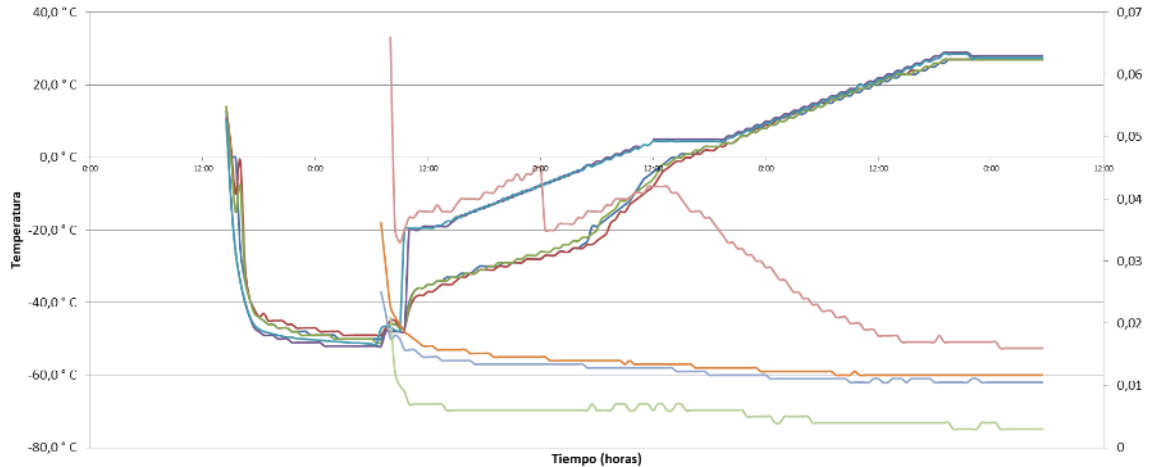


Fig.15 Grafica de Temperatura vs Tiempo para corridas Enfuvirtida

Para los casos tanto Caspofungina como Enfuvirtida se obtuvieron las siguientes recetas estas surgieron de las MBR (Master Batch Record) el cual es un instructivo de la elaboración del producto en el cual se registran los valores obtenidos durante el proceso, como las temperaturas, presiones, etc. involucrados en el proceso de liofilización, se generaron tablas de Excel con estos valores, las cuales posteriormente se utilizaron para generar los gráficos que se muestran en la página previa.

Una vez generados estos gráficos (o receta) del proceso de liofilización, esta información fue enviada a España a la empresa Testar que se dedica a la fabricación y distribución de equipos liofilizadores entre otros, estas recetas fueron enviadas de vuelta ya como recetas automatizadas que se pueden cargar al equipo liofilizador.

4. Reflexiones del alumno o alumnos sobre sus aprendizajes, las implicaciones éticas y los aportes sociales del proyecto

Aprendizajes profesionales

Los aprendizajes dentro del proyecto fueron amplios y completos, dentro del departamento de transferencia se encuentra un equipo de químico farmacobiólogos que complementaron a nuestras carreras (nanotecnología y mecánica). Es importante definir que un apoyo con retroalimentación donde se nos desarrolló de manera técnica y profesional, mientras que nosotros aportábamos nuestros conocimientos en diversas áreas para el apoyo de las necesidades que se presenten. Entre las competencias que se desarrollaron fueron trabajo en equipo, proposición, dedicación, desarrollo técnico en el área farmacéutica, aprender sistemas operativos de corporaciones, aprendizaje de jerarquías empresariales, etc. Como parte de la carrera de ingeniería mecánica están las siguientes observaciones:

Que conocimiento o habilidades puede aportar:

- Conocimiento de sistemas y procesos industriales (teoría).
- Conocimiento de funcionamiento de máquinas y equipos simples como bombas, fuentes de energía, etc. (Equipo electro-mecánico y de combustión interna).
- Conocimiento suficiente para comprender las capacidades de los equipos como voltaje, corriente, potencia, caudales, presiones, frecuencia, etc.
- Conocimiento de procesos Termodinámicos (Para comprender procesos como el Liofilizado).
- Fundamentos de Química.

- Trabajo en equipo y capacidad de pensamiento analítico.
- Análisis de diagramas y gráficos.
- Dominio de software de simulación (Solid Works y Matlab).

Actividades en las que se puede involucrar:

- Aprender el funcionamiento de todos los equipos (o la mayoría) que operan en las 2 líneas del edificio B, en caso de trabajar con liofilizados de nuevo.
- Capacitación en mantenimiento y purga de equipos para su uso en las corridas de lote, es decir como dejar el equipo listo para su uso, de esta manera se involucra más y comprende mejor cada proceso involucrado en la fabricación del medicamento (PNO's).
- En caso de calibración o reparación de algún equipo formar parte del equipo encargado en realizarla, el perfil del alumno de mecánica puede aportar con sus conocimientos técnicos sobre los equipos a la hora de realizar un análisis de brechas y de riesgos.
- Visitar las diferentes plantas del grupo PiSA dentro de la ZMG para que pueda comparar algunos de los procesos y las máquinas que se emplean para generar un conocimiento más amplio sobre el equipo y su funcionamiento (o de procesos de fabricación parecidos).
- Trabajar en la factibilidad de instalación de nuevos equipos en caso de que aplique, sin tener la última decisión pero aportando con su punto de vista.
- En alguna ocasión escuché que hay equipos en la planta (acondicionamiento) que se podrían aprovechar más, sin embargo no se tienen los programas o conocimientos necesarios para aprovecharlos mejor, el alumno de Ing. mecánica podría hacer la investigación de que se necesita para saber cómo modificar estos parámetros, esto tendría impacto económico para PiSA; siempre y cuando exista alguna persona de mantenimiento que pueda dar el seguimiento para evitar cualquier falla o accidente que pueda ocurrir por la inexperiencia del alumno en campo.

- Involucrarse además del equipo de *transferencia de tecnología* con el equipo de mantenimiento y validación.
- Elaboración de Protocolos, A. de brechas entre otros anexos y documentos necesarios para justificar la transferencia.

Que se lleva el alumno de Ing. Mecánica:

- Aprender a utilizar formatos estandarizados para la documentación, en la universidad nos exigen formalidad en nuestras entregas, pero existe una gran diferencia entre los entregables de ITESO y los que se utilizan en PiSA, esto me permitió ser más estructurado en mi forma de redactar documentos oficiales.
- El aprendizaje generado a partir de analizar cada etapa del proceso, es decir el comprender como se divide la fabricación de un Liofilizado, entender cuáles son las variables críticas en cada una de las etapas, los tiempos y el registro exhaustivo para llevar control del proceso.
- Fue mi primera experiencia con la industria de tal magnitud, ya que PiSA es una empresa grande y con muchas complicaciones debido a esto.
- Trabajar con ingenieros de otras áreas como químicos y comprender o acercarse a su forma de razonamiento según las complicaciones que se presenten con una visión más enfocada en la química y composición del medicamento (Lo cual es un área de oportunidad para aprender más por parte del Ing. Mecánico).
- Cumplir con fechas de entrega, sin prórroga y ser flexible para ir de un proyecto a otro.
- Conocimiento técnico y vocabulario de la industria farmacéutica.
- Conocer el orden jerárquico y las diferentes áreas que necesita tener una empresa del tamaño e impacto de PiSA para funcionar.
- Considero que después de esta experiencia un Ing. Mecánico puede llevar las responsabilidades y funciones de un Líder de Transferencia sin problemas, siempre y cuando se apoye en los conocimientos de los compañeros del área ya que ellos

tienen un amplio conocimiento en química por encima de la física, que esta última es el fuerte del ingeniero mecánico.

En la carrera de nanotecnología, sistema de investigación aplicada, sistemas estadísticos para análisis de datos, propuestos de acuerdo a conceptos físicos del proceso en liofilizados, integración de conceptos de componentes en tamaño nanómetros. Desde otras disciplinas, están los conceptos químicos como de formulación, integración de componentes control de pH. Sistemas industriales como procesos, movimientos logísticos, uso de maquinaria. En el caso biológico el uso y repercusión de medicamentos en seres humanos.

Principalmente, hablando de puntos socioeconómicos y las problemáticas profesionales, en grandes estructuras corporativas se ven personas de toda índole socioeconómica y en muchas ocasiones los puestos laborales ya están definidos. Es importante como empleado saber moverse en todos los ámbitos y mantener una relación de respeto y cordialidad, muchas veces los puentes culturales impide que haya resultados pragmáticos. Existe de igual manera siempre una lucha de egos entre diferentes empleados, la humildad en uno de los valores que más se deben practicar para mantener una buena convivencia con las personas. Es importante conocer esto y entender que los valores permiten el crecimiento de uno como persona.

Aprendizajes sociales

El impacto social de la creación de medicamentos para su comercialización es muy importante. Siempre es importante considerar muchos puntos si se busca generar un impacto social, primero es encontrar una necesidad de las personas, posterior a eso encontrar todo los problemas que evitan que uno pueda dar ese bien o servicio. Posterior, comenzar con las tareas de implementación de acuerdo a las necesidades. Siempre se requiere un sistema bien orientado que permita el desarrollo de estas iniciativas. De acuerdo con la estructura logística de la empresa como PiSA creo que se tienen las cualidades mínimas para comenzar un proyecto

de tal índole. El desarrollo de transferencia está abarcando diferentes medicamentos, en ciertas zonas rurales estos medicamentos no tiene el alcance pertinente. Por ello, en ciertos sectores el transporte y la apertura comercial de estos medicamentos permiten la innovación en esas regiones, el desarrollo generado dentro del departamento permitió la producción de lotes sobre la planta de Tlajomulco, esto de carácter económico permite la centralización de producción que reduce los costos logísticos de movimientos y permite un control central productivo. Por otro lado, los medicamentos desarrollados funcionan para el control de enfermedades fuertes, por lo que la misma naturaleza del producto ve por el bienestar social y la salud de la comunidad.

Los medicamentos genéricos son una opción para muchas familias y comunidades que no tienen el presupuesto para conseguir medicamentos de patente. Esta labor hace que las personas tengan mayor cercanía a una solución para su salud. Terminando el proyecto, es complicado continuar con el desarrollo social, pero por un lado podemos tener una continuación laboral. Sin embargo, si no es el caso, la institución siendo una empresa socialmente responsable se busca la prevención de enfermedades ante todo, es importante como personas tener una cultura de prevención.

Aprendizajes éticos

Los aprendizajes éticos en la industria y en el campo laboral son diversos, entre parte de los valores se encuentran los que siguen: dedicación, responsabilidad, respeto, tolerancia, compañerismo, amistad, etc. Sin embargo, las condiciones laborales son muy ríspidas debido a la presión comercial que se tiene en la industria, llevar a cabo la ética es un gran reto, pero que si se cumple se llega más lejos que nunca. Es interesante ver cómo es que la sociedad a veces se pierde y como situaciones adversas puede minar la concepción más noble de la vida. Como aprendizaje, es importante mantenerte firme a tus convicciones en esta vida, ya

que son las que ayudan a uno a crecer como persona y mucho más, a ayudar a los demás a crecer.

Aprendizajes en lo personal

Gustavo Reepem:

Uno de los aprendizajes más valiosos de esta experiencia de manera personal fue el trabajo y participación en la industria farmacéutica, ya que esto implica una enorme cantidad de restricciones, consideraciones y normativas que permiten el satisfactorio cumplimiento de las normas que exige la COFEPRIS, esto nos exigió familiarizarnos y ser competentes en cuanto al aprendizaje de las secciones donde la transferencia de tecnología se ve involucrada.

La importancia que tuvieron nuestras pequeñas acciones ya que finalmente nuestra pequeña aportación terminó por ser importante para la conclusión de la transferencia por parte de todas las secciones de PiSA involucradas, este impacto se puede entender como tener listas las actividades en caso de que por ejemplo PiSA gane una licitación y necesite tener todos los cambios necesarios para la producción validados.

La importancia de contar con un equipo multidisciplinario dispuesto a colaborar unos con otros, ya que en caso de que alguno retuviera el proceso, todos los demás estaríamos afectados, por lo cual la humildad y apertura al diálogo siempre debe estar presente.

Se debe llevar un protocolo para poder cumplir de manera satisfactoria la transferencia y tener un sustento documental para desarrollarla, sin esto último resultaría casi imposible terminar una transferencia si no existe una coherencia de procedimiento entre todas las áreas involucradas.

Ramiro González:

El aprendizaje que nos llevamos es saber cómo una estructura tan grande se coordina de manera impresionante para llevar a cabo las tareas diarias y producir a grandes tamaños un producto. Como el recurso humano se mueve dentro de la empresa y como es la interacción entre personas; en la empresa encuentras de todo tipo de personas, que empatan con tu visión de la vida laboral y otras que no, es importante entender y saber trabajar con todos ellos, saber que son una persona más en el mundo con sus propios problemas y necesidades. Gente con alta experiencia y conocimiento técnico y personas que van empezando, es necesario entender que todos somos seres humanos y que debemos respetarnos evitando todo tipo de presunción.

La logística de documentación y de movimientos entre materia prima y producto terminado es indispensable, creo que es la parte técnica más fuerte que me llevo de la industria.

5. Conclusiones

El propósito general del PAP fue apoyar de manera técnica al departamento de transferencias de PiSA, apoyar en los proyectos de transferencia con los conocimientos y habilidades desarrolladas en la escuela. Es importante determinar que el proyecto se enfocaba en la transferencia de tecnología de productos liofilizados; este departamento es operable a 100 por ciento y requiere de cambios inmediatos de acuerdo a las necesidades comerciales, por lo que muchos proyectos fueron transferidos a otras áreas de seguimiento. Por medio del trabajo realizado, se generó información importante para las condiciones y procedimientos de trabajo de cada uno de los productos. La mayoría fueron derivados a otros departamentos pero el producto Enfurtida se llevó completo hasta el lote de transferencia. Dando un punto de vista general, participamos en diferentes proyectos sin embargo, no se le dio seguimiento hasta el final a ciertos proyectos. Pudiera ser muy importante, que las nuevas personas que entren a este proyecto

sigan con un producto por los diferentes departamentos para encontrar todo el proceso productivo de PiSA.

6. Bibliografía

- A. Fricker, R., Green, E., Jenkins, S., & Griffin, S. (2018). The Influence of Nicotinamide on Health and Disease in the Central Nervous System. *US National Library of Medicine*. Retrieved Noviembre 9, 2018, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966847/>
- American Cancer Society. (2018). *Estadísticas importantes sobre la leucemia linfocítica crónica: American Cancer Society*. Retrieved from <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-cronica/acerca/estadisticas-clave.html>
- Carlotti, M., Rossatto, V., Gallarate, M., Trotta, M., & Debernardi, F. (2004, Junio). Vitamin A palmitate photostability and stability over time. *Journal of Cosmetic Science*, LV(26), 270-272.
- Clarín. (2016, Julio 25). *Gastritis: un mal que afecta a 70% de los mexicanos: Clarín*. Retrieved from https://www.clarin.com/entremujeres-mexico/vida-saludable/gastritis-mal-afecta-mexicanos_0_By-pSkEO.html
- Dr Schär Institute. (n.d.). *El mapamundi de la enfermedad celíaca: Dr Schär Institute*. Retrieved Noviembre 2, 2018, from www.drschaer-institute.com/es/articulo-especializado/el-mapamundi-de-la-enfermedad-celiaca-1229.html
- Ebner, F., Heller, A., Rippke, F., & Tausch, I. (2002). Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *US National Library of Medicine*, VI(3), 427-433.
- El informador. (2017, Enero 29). *Guadalajara, un referente nacional de la cirugía bariátrica: El informador*. Retrieved Noviembre 2, 2018, from <https://www.informador.mx/Jalisco/Guadalajara-un-referente-nacional-de-la-cirurgia-bariatrica-20170129-0089.html>
- El país. (2018, Marzo 30). *Un británico contrae la gonorrea más resistente conocida hasta el momento: El país*. Retrieved from https://elpais.com/elpais/2018/03/29/ciencia/1522339342_252669.html
- Feller, B., & Macek, T. (1955, Noviembre). Effect of thiamine hydrochloride on the stability of solutions of crystalline vitamin B12. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, XLIV(11), 662-665.
- Igualdad Animal. (2017, Abril 24). *En México, 9% de la población es vegana y el 19% vegetariana: Igualdad Animal*. Retrieved Noviembre 1, 2018, from

<http://www.igualdadanimal.org/noticias/7771/en-mexico-9-de-la-poblacion-es-vegana-y-el-19-vegetariana>

- INEGI. (2017, Septiembre 28). *Estadísticas a Propósito del Día Internacional de las Personas de Edad*. Retrieved Noviembre 1, 2018, from http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/edad2017_Nal.pdf
- INEGI. (2017). *Natalidad y Fecundidad: INEGI*. Retrieved Noviembre 1, 2018, from www.beta.inegi.org.mx/temas/natalidad/
- MedlinePlus. (2018, Noviembre 13). *Gangrena gaseosa: Medline Plus*. Retrieved from <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000620.htm>
- NIH. (2016, Febrero 17). *Datos sobre la vitamina A: National Institutes of Health*. Retrieved Noviembre 9, 2018, from <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminaA-DatosEnEspanol.pdf>
- NIH. (2016, Febrero 17). *Vitamina B12: National Institutes of Health*. Retrieved from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-DatosEnEspanol/>
- NIH. (2018, Septiembre 17). *Biotin: National Institutes of Health*. Retrieved from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Biotin-HealthProfessional/>
- NIH. (2018, Octubre 4). *Folate: National Institutes of Health*. Retrieved from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>
- NIH. (2018, Agosto 22). *Thiamin: National Institutes of Health*. Retrieved Noviembre 15, 2018, from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Thiamin-HealthProfessional/>
- NIH. (2018, Septiembre 18). *Vitamin C: National Institutes of Health*. Retrieved Noviembre 9, 2018, from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>
- NIH. (2018, Septiembre 18). *Vitamin D: National Institutes of Health*. Retrieved Noviembre 9, 2018, from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
- NIH. (2018, Agosto 17). *Vitamin E: National Institutes of Health*. Retrieved Noviembre 9, 2018, from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>
- Nordfjeld, K., Lang Pedersen, J., Rasmussen, M., & Gaune Jensen, V. (1984, Agosto). Storage of mixtures for total parenteral nutrition III. stability of vitamins in TPN mixtures. *Journal of Clinical and Hospital Pharmacy*, IX(4), 293-301.
- OMS. (2017). *Prevalencia mundial de la anemia y número de personas afectadas: Organización Mundial de la Salud*. Retrieved Noviembre 2, 2018, from www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_data_status_t2/es/

- OMS. (2018, Mayo 9). *Tétanos: Organización Mundial de la Salud*. Retrieved from www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tetanus
- Portalatín, B. (2016, Marzo 2). *Unas 100,000 personas padecen enfermedad inflamatoria intestinal: El Mundo*. Retrieved Noviembre 2, 2018, from <https://www.elmundo.es/salud/2016/03/02/56d6f3fae2704ec70d8b4580.html>
- Pubchem . (n.d.). *Thiamine hydrochloride: Pubchem*. Retrieved from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/thiamine_hydrochloride#section=Other-Spectra
- Pubchem. (n.d.). *Alpha-Tocopherol: Pubchem*. Retrieved Noviembre 9, 2018, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alpha-Tocopherol#section=LogP>
- Pubchem. (n.d.). *Ascorbic acid: Pubchem*. Retrieved Noviembre 9, 2018, from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ascorbic_acid#section=Vapor-Pressure
- Pubchem. (n.d.). *Biotin: Pubchem*. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/biotin#section=Vapor-Pressure>
- Pubchem. (n.d.). *Cholecalciferol: Pubchem*. Retrieved Noviembre 9, 2018, from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vitamin_D3#section=Vapor-Pressure
- Pubchem. (n.d.). *Cyanocobalamin: Pubchem*. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16212801#section=LogP>
- Pubchem. (n.d.). *Dexpanthenol: Pubchem*. Retrieved Noviembre 9, 2018, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexpanthenol>
- Pubchem. (n.d.). *Folic acid: Pubchem*. Retrieved from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/folic_acid#section=pH
- Pubchem. (n.d.). *Niacinamide: Pubchem*. Retrieved Noviembre 9, 2018, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/nicotinamide#section=LogP>
- Pubchem. (n.d.). *Retinol: Pubchem*. Retrieved Noviembre 9, 2018, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/retinol#section=Top>
- Shephard, G., & Labadarios, D. (1986, Junio 23). Degradation of vitamin B6 standard solutions. *Clinica Chimica Acta*, 307-312.
- Smith, J., Canham, J., & Wells, P. (1988, Agosto). Effect of phototherapy light, Sodium Bisulfite, and pH on vitamin stability in total parenteral nutrition admixtures. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 12(4), 394-402.

Anexos (en caso de ser necesarios)

Sin Anexos.