

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO DEL PROYECTO

“Implementación del método de transferencia para el aumento del tamaño de un lote de ácido salicílico al 15% en Laboratorios Compañía Farmacéutica S.A, durante el primer semestre del año 2024”

Nombre del estudiante:

Josué López Alvarado

Tutor profesional:

Dra. Elizabeth Murillo Abarca

Año 2024

Modalidad de internado en Farmacia Industrial para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia

I. Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento en primer lugar a Dios por darme la fortaleza, las virtudes y las oportunidades necesarias para cumplir esta meta. De no realizar este proyecto de la mano de él, no habría sido posible.

A mi mamá Yesenia Alvarado, por estar presente siempre, aconsejándome en cada decisión y apoyarme en cada proceso llevado. De igual forma a mi papá, Erling López, por haberme apoyado en vida, siempre haciéndome saber lo capaz que soy, por haber estado presente durante mi proyecto de internado, sé que estaría motivándome cada día y haciéndome saber que lo voy a lograr.

A mi familia en general por el apoyo incondicional, también por siempre mostrarme lo que puedo conseguir si me propongo las cosas, siempre logrando que sea mejor y me supere cada día ya que todos son mi ejemplo a seguir.

A Catalina Salas, por el apoyo brindado tanto fuera como en el desarrollo del proyecto, por los sacrificios hechos, por los consejos, por estar presente en los momentos difíciles, que posteriormente han sido resueltos.

A Danny Castro, José Daniel Arias, José Alonso Retana, Bryan Guerrero, por estar siempre apoyándome, aconsejándome, recordándome lo inteligente que soy, preocupándose por mi bienestar y mi desarrollo personal y profesional.

A la empresa Laboratorios Compañía Farmacéutica por permitirme desarrollar el internado y el proyecto en sus instalaciones; así como a la Dra. Elizabeth Murillo por ser parte del proyecto, facilitándome su desarrollo.

II. Dedicatoria

Primeramente, a Dios por ser mi guía en cada paso de este camino. Sin su iluminación y bendición nada de esto hubiera sido posible.

A mi mamá por su amor incondicional y apoyo constante, siempre ha sido y va a ser mi inspiración y fuente de motivación para no rendirme. En honor a mi papá que en su camino siempre me mostró cada día a superarme, por lo que esta dedicatoria es muy importante mencionarlo a él; a pesar de no estar físicamente conmigo, me sigue guiando en cada paso de este recorrido y lo seguirá haciendo.

Tabla de Contenidos

I.	Agradecimientos.....	2
II.	Dedicatoria	3
	Tabla de Contenidos.....	4
	Lista de Tablas	6
III.	Lista de Figuras	7
IV.	Abreviaturas	8
	CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	9
1.1	Introducción	10
1.2	Justificación	11
1.3	Objetivos.....	13
	CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL.....	14
2.1	Medicamento.....	15
2.1.1.1	Principio activo	15
2.1.1.2	Excipiente.....	15
2.2	Planta o laboratorio farmacéutico	15
2.2.1	Proceso de producción.....	16
2.2.2	Orden de producción	16
2.3	Calidad en los procesos farmacéuticos	17
2.4	Buenas prácticas de manufactura (BPM).....	17
2.5	Proceso de escalamiento o transferencia a nivel industrial	18
	CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	20
3.1	Especificación operacional de las actividades y tareas a realizar.	21
3.2	Métodos y técnicas por utilizar	22
3.2.1	Tipos de estudios.....	22
3.2.2	Criterios para la selección del tipo de estudio	24
3.2.3	Universo y muestra.....	27
3.2.4	Tipo de muestreo	27
3.3	Determinación de los plazos o calendario de actividades	28
3.4	Determinación de los recursos necesarios	31
3.5	Estructura organizativa	32
3.6	Factores externos condicionantes para el logro de los efectos e impacto del proyecto	33
4.1	Logros del proceso.....	36

4.1.1	Revisar el proceso de producción actual del ácido salicílico al 15% en el Laboratorio Compañía Farmacéutica S.A según lo establece el instructivo junto a la ejecución que realiza el personal en planta para la determinación de aspectos técnicos críticos.	36
4.1.2	Realizar un cambio a la fórmula cuali-cuantitativa y el instructivo de cada proceso de producción para la obtención del aumento de tamaño de un lote de ácido salicílico al 15% en Laboratorios Compañía Farmacéutica S.A.....	37
4.1.3	Aplicar el método de transferencia para un aumento del tamaño de un lote de ácido salicílico al 15% en Laboratorios Compañía Farmacéutica S.A.....	44
4.1.4	Evaluar los cambios realizados con el método de transferencia del lote de ácido salicílico al 15% para la determinación de los resultados obtenidos en el proceso de producción del laboratorio.	47
4.2	Recomendaciones	50
CAPÍTULO V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		51
5.1	Referencias Bibliográficas	52
CAPÍTULO VI. ANEXOS.....		54
6.1	Anexos.....	55

Lista de Tablas

Tabla 1. Cronograma de actividades desde enero hasta junio del 2024.....	28
Tabla 2. Aspectos técnicos críticos determinados en el proceso de producción del ácido salicílico al 15% con un tamaño de lote de 36,563 Kg.....	36
Tabla 3. Cuadro comparativo de la formula cuali-cuantitativa del ácido salicílico al 15%	38
Tabla 4. Tabla comparativa de los cambios realizados en los instructivos del ácido salicílico al 15% y mejora obtenida.....	43
Tabla 5. Aspectos técnicos críticos asociados al proceso de producción del ácido salicílico al 15% con un tamaño de lote de 109,688 Kg.....	45
Tabla 6. Cuadro de las especificaciones obtenidas en el análisis de control de calidad en tres lotes de ácido salicílico al 15%	47
Tabla 7. Cuadro de las especificaciones obtenidas en el análisis microbiológico en tres lotes de ácido salicílico al 15%.....	48
Tabla 8. Cuadro comparativo de los tiempos producción invertidos en un lote de ácido salicílico al 15%	49

III. Lista de Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de producción actual del ácido salicílico al 15%	25
Figura 2. Diagrama de flujo del proceso e impactos del cambio en la producción del ácido salicílico al 15%	26
Figura 3 . Organigrama de Laboratorios Compañía Farmacéutica S.A relacionado al proyecto de investigación.....	33
Figura 4 Instructivo anterior de dispensado de ácido salicílico al 15% para 36.563 Kg	39
Figura 5. Instructivo actual de dispensado de ácido salicílico al 15% para 109.688 Kg	39
Figura 6. Instructivo anterior de manufactura de ácido salicílico al 15% para 36.563 Kg	40
Figura 7. Instructivo actual de manufactura de ácido salicílico al 15% para 109.688 Kg	40
Figura 8. Instructivo anterior de subdivisión de ácido salicílico al 15% para 36.563 Kg	41
Figura 9. Instructivo actual de subdivisión de ácido salicílico al 15% para 109.688 Kg	41
Figura 10. Instructivo anterior de empaque de ácido salicílico al 15% para 36.563 Kg	42
Figura 11. Instructivo actual de empaque de ácido salicílico al 15% para 109.688 Kg	42
Figura 12. Bitácora semanal de actividades realizadas en el periodo de enero a junio del 2024 .	55

IV. Abreviaturas

LACOFA: Laboratorio Compañía Farmacéutica.

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.

I+D: Investigación y Desarrollo

SIBDI: Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información de la Universidad de Costa Rica

SCIJ: Sistema Costarricense de Información Jurídica

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La industria farmacéutica se enfoca en el descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal. Su base es la investigación y el desarrollo, esto para prevenir o tratar enfermedades. Asimismo, a nivel nacional la industria se orienta en la fabricación de medicamentos genéricos utilizando de guía la literatura del medicamento original de interés, lo cual demuestra que la formulación genérica proporciona la misma calidad, eficacia y seguridad que el innovador^{1,2}.

Al existir un menor tiempo de hallazgo y fabricación, se aumenta la exigencia entre las compañías; esto a su vez, aumenta los costos y con ello el precio del producto en su comercialización, creando desbalances en las demandas y el acceso al medicamento³. Lo anterior es causado por la competencia entre los distintos laboratorios fabricantes por tener un mayor posicionamiento en el país y, por lo tanto, aumentan sus ventas.

Para mitigar estos impactos, la Industria Farmacéutica debe incrementar la productividad, para esto requiere una correcta planificación de los procesos y recursos físicos para un sistema productivo balanceado y lograr aumentar la rentabilidad empresarial. El departamento de producción consta de un papel importante, ya que el proceso de fabricación es el de mayor valor en un sistema industrial, porque en él sucede el proceso completo desde la entrega de materia prima hasta obtener el producto terminado¹.

Por esto, se desea optimizar los procesos de fabricación, específicamente en el producto ácido salicílico al 15%, para reducir los costos en la empresa, aplicando un método de transferencia tecnológica⁴.

1.2 Justificación

La Industria Farmacéutica en la economía actual es de suma importancia porque conforma un área de generación de fuentes de trabajo. A raíz de esto, la optimización de procesos y estándares de calidad son pilares fundamentales para el fortalecimiento de las empresas. El proceso de producción de un lote de comercialización impacta distintas áreas de la industria, el departamento de producción es un pilar donde los procesos de fabricación deben ser óptimos y eficientes para lograr la estabilidad comercial de las compañías^{1,3}.

La presente investigación se realizará en colaboración con Laboratorios Compañía Farmacéutica S.A., la cual es una empresa de capital nacional con más de 80 años de brindarle a la sociedad costarricense fuentes de trabajo gracias a la fabricación de medicamentos de calidad, basados en la utilización de materiales de calidad; además de los controles, tecnología y colaboradores capacitados que engloban el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes⁶.

Durante un proceso de manufactura de un producto farmacéutico existe una serie de acciones irremplazables en el desarrollo de este; como los son gastos en materia prima y servicios básicos, desgaste en los equipos, inversión de tiempo en el procedimiento. Una vez estas fases de producción se encuentren culminadas con un lote a granel, se procede con fases administrativas que de igual manera requieren tiempos específicos y retrasan la liberación de un lote que termina siendo una parte vital para el mantenimiento de una empresa^{1,3}.

El principal problema de generar el sistema de producción se basa en definir la forma correcta de los recursos a los procesos de fabricación, para encontrar un equilibrio que logre la forma de minimizar costos, mantener la calidad y utilizar el tiempo de una manera eficiente. Una vez se encuentre el balance en la línea de producción, se puede asegurar un flujo continuo y uniforme, acomodando las operaciones de tal forma que se equilibren los tiempos⁷.

Por lo tanto, con este proyecto de investigación se desea aumentar por triplicado el tamaño de un lote de producción de ácido salicílico al 15% de su actual producción y, como consecuencia,

aumentar la cantidad producto en un menor tiempo. También se evaluará si se presenta un aumento en la eficiencia de la producción de este producto en específico desde el dispensado de las materias primas hasta culminar con el empaque y liberación de este.

Asimismo, con una optimización en el tiempo de manufactura de pasar a producir tres lotes a producir solamente uno, se pueden reducir los costos de producción, esto por una menor ocupación de maquinaria en el proceso, así como la mano de obra directa. Además, al estar disponible el equipo, se permite la fabricación de otros lotes comerciales, lo cual incrementará no solamente la producción del producto objetivo, sino que se notará un acrecentamiento en las producciones de los otros productos que manufactura el laboratorio⁸.

Al mismo tiempo, habría menos costo en el análisis del producto terminado, ya que, a cada lote, independientemente de si corresponde al mismo producto se le deben realizar pruebas por parte de control de calidad. Específicamente en Laboratorios Compañía Farmacéutica S. A, no se cuenta con laboratorio para pruebas microbiológicas, por lo que se debe enviar las muestras respectivas a un laboratorio externo. Al producir una triplicación del lote, se logra realizar una sola prueba, por el contrario de la producción actual que requiere tres análisis por separado aumentando los costos de producción⁸.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Implementar el método de transferencia para el aumento del tamaño de un lote de ácido salicílico al 15% en Laboratorios Compañía Farmacéutica S.A.

1.3.2 Objetivos específicos

1.3.2.1 Revisar el proceso de producción actual del ácido salicílico al 15% en el Laboratorio Compañía Farmacéutica S.A. según lo establece el instructivo junto a la ejecución que realiza el personal en planta para la determinación de aspectos técnicos críticos.

1.3.2.2 Realizar un cambio a la fórmula cuali-cuantitativa y el instructivo de cada proceso de producción para la obtención del aumento de tamaño de un lote de ácido salicílico al 15% en Laboratorios Compañía Farmacéutica S.A.

1.3.2.3 Aplicar el método de transferencia para un aumento del tamaño de un lote de ácido salicílico al 15% en Laboratorios Compañía Farmacéutica S.A.

1.3.2.4 Evaluar los cambios realizados con el método de transferencia del lote de ácido salicílico al 15% para la determinación de los resultados obtenidos en el proceso de producción del laboratorio.

CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

2.1 Medicamento

Corresponde al producto farmacéutico, una vez realizados, se utilizan para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales, o de los síntomas de estos mismos; además, para el restablecimiento o cambio de funciones orgánicas en las personas o animales. Este concepto también incluye a los alimentos que uso parenteral, o bien, los que son utilizados en patologías específicas bajo supervisión médica⁹.

2.1.1.1 Principio activo

El principio activo o fármaco se conoce como la sustancia encargada de realizar un efecto farmacológico específico o bien, que, sin poseer actividad, al ser administrado en el organismo por distintos procesos metabólicos adquiere actividad posterior a sufrir cambios en su estructura química. Es importante definir la potencia, es decir, la cantidad de principio activo presente en el producto farmacéutico o en una dosificación⁹.

2.1.1.2 Excipiente

Los excipientes corresponden a sustancias inertes que se combinan con principios activos para obtener un producto farmacéutico específico. Estos componentes pueden afectar la estabilidad del medicamento, así como la velocidad de absorción, disolución, metabolismo y distribución en humanos y animales. Se debe tomar en cuenta qué excipientes se van a utilizar, ya que estos deben ser compatibles con el principio activo¹.

2.2 Planta o laboratorio farmacéutico

Un laboratorio farmacéutico o fabricante se conoce como la entidad responsable y autorizada con las instalaciones diseñadas para realizar las operaciones necesarias que involucran la fabricación de productos farmacéuticos⁹.

Además, según establece artículo 95 de la Ley General de Salud de Costa Rica, un laboratorio farmacéutico es aquella institución cuyas funciones van dirigidas a la manipulación o

elaboración de cosméticos, medicamentos, y de materias primas que son destinadas exclusivamente a la preparación de estos¹⁰.

Previo a la instalación y operación de un laboratorio farmacéutico es necesario la inscripción en el Ministerio, autorización y registro en el Colegio de Farmacéuticos; se debe añadir a la solicitud los antecedentes en relación con las instalaciones, equipos y el profesional que asume la regencia. Agregando a los requerimientos mencionados anteriormente, se debe acreditar que la planta física, las instalaciones, los equipos, materias primas y el personal, son óptimas para la operación y cumpla con las normas de calidad y control de los medicamentos¹⁰.

Existen compañías farmacéuticas que trabajan a nivel nacional como trasnacional. Ambos están sometidos a leyes, reglamentos y políticas específicas para el desarrollo y aprobación de fármacos, control de calidad, la comercialización y las ventas. Existen diversos factores que influyen en la industria farmacéutica, como investigadores, médicos que prescriben los medicamentos que son producidos, así como la opinión pública¹.

2.2.1 Proceso de producción

Este proceso abarca desde la entrada de la materia prima para ser dispensada hasta la salida del producto listo para ser vendido; es decir, corresponde al proceso completo de fabricación de un medicamento. Esta secuencia se constituye por un conjunto de fases, las cuales pueden ser tareas o estaciones que siguen un flujo específico para el desarrollo de los productos farmacéuticos, para una posterior comercialización¹.

2.2.2 Orden de producción

Corresponde a un documento oficial en el cual se presenta la fórmula farmacéutica, incluyendo las cantidades teóricas y reales de cada una de las materias primas (la cantidad real va a depender de la potencia de la sustancia) y autoriza su dispensación para una posterior producción, conforme a lo descrito en la fórmula maestra. Este documento es específico para cada producto farmacéutico y tamaño de lote en el que se desea producir este⁹.

2.3 Calidad en los procesos farmacéuticos

La calidad se define como la naturaleza fundamental de un producto, incluyendo todos sus atributos y propiedades que lo caracterizan, determinando su idoneidad para los fines a los cuales se destina. El departamento de Control de Calidad tiene el propósito de verificar la calidad de cada producto mediante un sistema planificado de pruebas analíticas⁹.

El gobierno, mediante autoridades regulatorias de medicamentos, que está constituido generalmente como agencia reguladora u organismo de regulación de medicamentos, en este caso corresponde al Ministerio de Salud, establece y mantiene las reglas, leyes y políticas esenciales para asegurar que los medicamentos sean seguros, eficaces y cumplan con las especificaciones de calidad¹¹.

2.4 Buenas prácticas de manufactura (BPM)

Según lo establece el “Reglamento Técnico Centroamericano sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano”, las BPM corresponden al conjunto de normas y procedimientos específicos para asegurar la producción uniforme de los lotes de cada producto farmacéutico, que cumplan las normas de calidad⁹. Abarca desde los materiales de entrada las instalaciones y el equipo, hasta la formación e higiene del personal; su función principal está dirigida en minimizar los riesgos involucrados en todos los procesos farmacéuticos que no son corregibles mediante pruebas del producto final¹².

Entre los principales riesgos asociados a las BPM, se encuentran¹²:

- Contaminación imprevista de los productos, que pueden afectar posteriormente la calidad de vida de los pacientes.
- Etiquetas incorrectas en los envases u otro empaque primario, lo que puede causar que el paciente reciba un medicamento equivocado.

- Principio activo agregado en cantidades erróneas, ya sea mayor o menor a lo establecido en la orden de producción, esto causa que haya un tratamiento que no tendrá el efecto terapéutico deseado o bien, que existan reacciones adversas por exceso de fármaco en el producto final¹².

Sin las BPM no se puede estar seguro de que cada medicamento es de la misma calidad que las unidades probadas en el laboratorio de Control de Calidad. Asimismo, existe una pérdida de dinero importante en el proceso, ya que resulta más caro encontrar y corregir los errores después de cometerlos que prevenirlos en primer lugar¹².

Es importante conocer que la fabricación y distribución de medicamentos de mala calidad no solo afecta la calidad de vida y salud de los pacientes, sino que conduce a la falta de credibilidad para el sector público o privado donde se vende el producto y laboratorio fabricante¹².

2.5 Proceso de escalamiento o transferencia a nivel industrial

El método de escalado se conoce como el proceso necesario para alcanzar la producción industrial proveniente de un logro científico a nivel de laboratorio; sin embargo, puede ser descrito como la técnica para aplicar el mismo procedimiento a diferente volumen de producción, esto va a depender de la necesidad y la capacidad de los equipos en la planta farmacéutica¹³.

El proceso de transferencia logra determinar en detalle la cantidad de materiales y energía que van a ser consumidos, los rendimientos, la factibilidad técnica y económica al escalar a un lote de mayor tamaño con respecto al de referencia o inicial. Se deben de tomar en cuenta parámetros fundamentales del producto, la metrología para el aseguramiento de la calidad, tener en cuenta los tiempos en general de operaciones principales y auxiliares, requisitos de la materia prima y envases a utilizar¹³.

El objetivo de las actividades del método de transferencia tecnológica es transferir conocimientos sobre el producto y el proceso, así como entre el desarrollo y la fabricación; además, dentro de los centros de fabricación o entre ellos para lograr la realización del producto. Estos

conocimientos forman parte de la base del proceso de fabricación, la estrategia de control, enfoque de la validación del proceso y una mejora continua en curso¹⁴.

Los proyectos relacionados con la transferencia tecnológica dependen del desarrollo y la caracterización de procesos que sean robustos, de esta manera permiten un funcionamiento coherente y predecible de los mismos. Esto engloba aspectos importantes para la ejecución del proyecto; si los procesos no están bien desarrollados, la transferencia tecnológica no será sólida¹⁴.

El impulso para la transferencia varía y puede basarse en varios factores. En el caso del presente proyecto, se enfoca en las necesidades estratégicas de recuperación de unidades de negocio, ventajas económicas regionales y necesidades regionales de fabricación local¹⁴.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

3.1 Especificación operacional de las actividades y tareas a realizar.

En la presente investigación, se desarrollará el aumento en el tamaño un lote de fabricación del ácido salicílico al 15% mediante un método de transferencia, valorando así una optimización del proceso de manufactura de este producto. Para ello, se revisará el proceso de producción actual, tanto el instructivo de cada uno, como la aplicación de estos en tiempo real; así como la fórmula cuali-cuantitativa de la orden de producción. De esta forma se puede conocer y analizar el proceso junto con los puntos críticos del mismo.

Debido a que se realizará una mayor cantidad de producto se deben ajustar las cantidades requeridas de las materias primas, por lo tanto, se harán modificaciones en la fórmula cuali-cuantitativa actual, partiendo desde un lote de 36,563 Kg a 109,688 Kg, esto mediante cálculos farmacéuticos tomando en cuenta todos los parámetros que puedan afectar sobre la materia prima.

Asimismo, se modificará el procedimiento de las distintas etapas de fabricación del producto (dispensado, manufactura, subdivisión y empaque). Para dichos procesos existe un instructivo actual con una versión específica; por lo cual, se ejecutará un nuevo instructivo para cada etapa con las mejoras consideradas durante las observaciones del procedimiento a seguir en las fases de fabricación existentes.

Una vez se ajuste la fórmula cuali-cuantitativa, y se entreguen y aprueben los nuevos instructivos, se procederá con la aplicación del método de transferencia con ayuda del personal de producción (dispensadores, manufactureros, operarios, empacadores y auxiliares de línea), mientras se evalúan los parámetros críticos de cada proceso en caso de que aplique y que estos no afecten negativamente los atributos críticos del producto.

Una vez aplicado el proceso de transferencia, se evaluarán los cambios realizados al proceso de fabricación del producto, así como su impacto reflejado en la empresa; comparando tiempos de producción, costos y resultados tanto analíticos, como microbiológicos.

3.2 Métodos y técnicas por utilizar

3.2.1 Tipos de estudios

3.2.1.1 Propósito del estudio

La metodología se define en base al enfoque que se le está brindando al trabajo de investigación, por lo cual es relevante la selección de los tipos de estudio. En la presente práctica se clasifica por su propósito, como una investigación institucional, debido a que una institución solicita la investigación de una situación en específico. Por lo tanto, se brindará apoyo a LACOFA para el aumento en la producción de un lote de ácido salicílico conservando la eficacia y seguridad del producto; disminuyendo así sus tiempos de producción en relación tiempo: cantidad producida¹⁵.

3.2.1.2 Método de investigación

La metodología de esta práctica es el método dialéctico, debido principalmente a que es la que permite conocer cambios y transformaciones¹⁵. En este caso en el proceso de escalamiento, se estarán realizando cambios en los procesos establecidos, logrando incrementar el lote actual de 36,563 Kg a 109,688 Kg.

3.2.1.3 Técnicas de investigación

La técnica de investigación utilizada es la conjunta, puesto que esta se basa en la búsqueda en distintas fuentes de información y, a su vez, una investigación de campo¹⁵. Durante la presente investigación se realiza la búsqueda de artículos, tesis, entre otras fuentes como base teórica del proceso a realizar; seguidamente se aplican estos métodos en el laboratorio y se evalúa el impacto que confieren estos cambios. Las bases de datos utilizadas corresponden a SIBDI, Google Académico, Scielo, SCIJ, PubChem, se incluyeron los documentos en idiomas español e inglés, comprendidos desde 2014 hasta la actualidad. Sin embargo, se toman en cuenta algunos trabajos con mayor antigüedad por valor de contenido.

3.2.1.4 Lugar de investigación

El lugar de investigación en el que se realizará este proyecto permite clasificarlo como una investigación de laboratorio¹⁵. Esto requiere de una implicación del proyecto en condiciones preestablecidas, en este caso al ser una planta de producción, específicamente en la producción de formas líquidas a excepción del área de empaque, se cuenta con parámetros en el ambiente establecidos, una humedad relativa menor al 65%, la temperatura controlada de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y, por último, una presión de 5-15 Pascales. Además, en dicho espacio se trabaja con mercadería comercializable, donde se debe mantener todas medidas previas de higiene y los procesos establecidos para la producción de otros productos.

3.2.1.5 Tiempo de investigación

El proyecto se categoriza como un estudio prospectivo, debido que se registrarán los hechos en el momento que ocurran. En este caso se registrarán los cambios relacionados con el aumento del lote y los cambios que esté presente durante el proceso, además de las ventajas o desventajas que se pueden presentar por las modificaciones realizadas en la investigación ¹⁵.

3.2.1.6 Secuencia de estudio

La metodología según la secuencia se ajusta a un estudio transversal debido a que se estudian las variables en un determinado tiempo, en la presente investigación se evaluarán los resultados obtenidos durante el período comprendido de enero a junio de 2024 y, por lo tanto, existirán variables en el plazo establecido que pueden ir afectando o modificando los resultados ¹⁵.

3.2.1.7 Relación con el problema

La metodología que se acopla a la investigación en relación con el problema es de un estudio experimental, esto debido a que mediante este tipo de estudio se permite intervenir y manipular factores que pueden afectar el resultado obtenido¹⁵. En este caso se pueden modificar las variables que cooperen con la finalidad empresarial, que es el incremento en la producción de

un producto en menor cantidad de tiempo y siendo más eficiente el proceso, por lo que existe menos desgaste en los equipos y permite utilizar el tiempo destinado a fabricar varios lotes de menor tamaño de ácido salicílico, a otros productos que se encuentren bajo en inventario para ser comercializados.

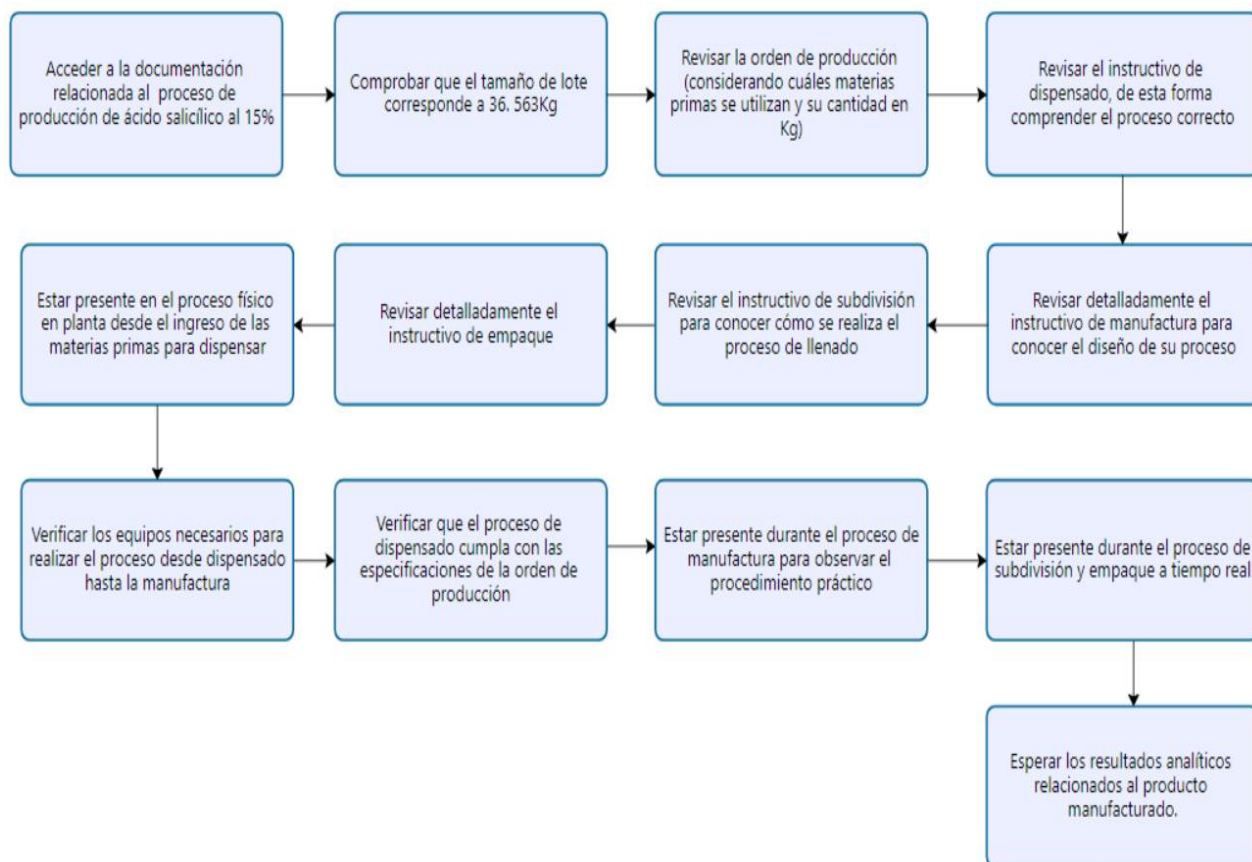
3.2.2 Criterios para la selección del tipo de estudio

Para lograr describir el siguiente apartado, se debe contemplar el tipo de problema, el universo, la muestra, la recolección de datos, disponibilidad de los recursos y el análisis del tiempo necesario para la investigación¹⁵. Por lo que se van a mostrar las actividades que se van a realizar en el presente trabajo.

3.2.2.1 Revisar el proceso de producción actual del ácido salicílico al 15% en el Laboratorio Compañía Farmacéutica S.A. según lo establece el instructivo junto a la ejecución que realiza el personal en planta para la determinación de aspectos técnicos críticos.

Para lograr implementar el método de transferencia, se debe entender el proceso de cómo se realiza normalmente tanto de forma teórica, como práctica, entendiendo el proceso en este caso de dispensado, manufactura, subdivisión y empaque considerando el tamaño actual del lote que corresponde a 36,563 Kg. Simultáneamente, se debe comprender la orden de producción para considerar la proporción de las materias primas que van a ser utilizadas en el proceso. Este proceso se visualiza en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de producción actual del ácido salicílico al 15%



Fuente: Elaboración propia.

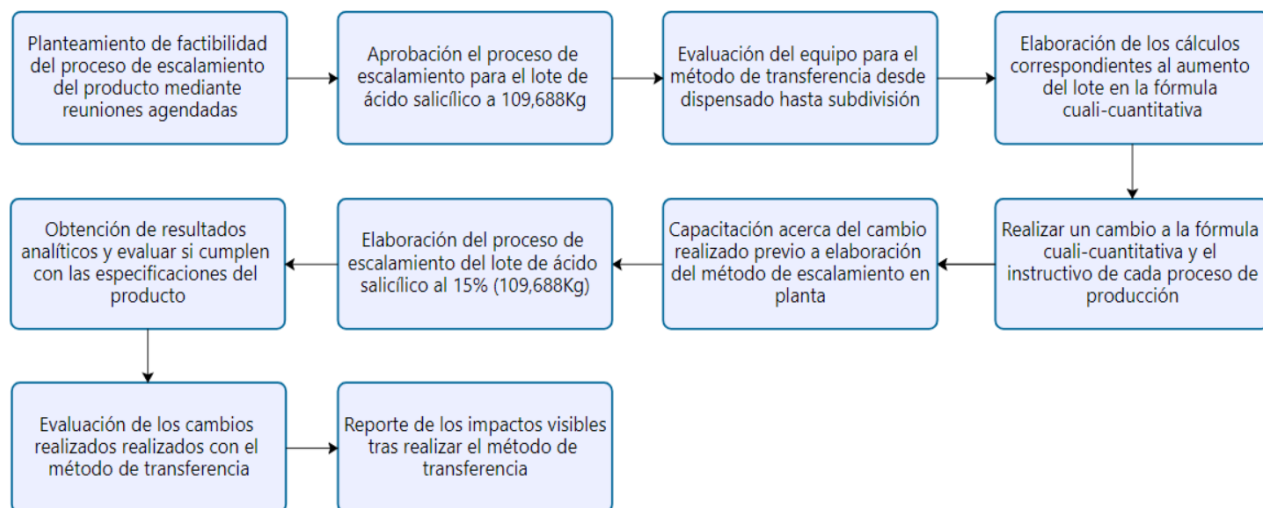
Se describe en la figura 1 correspondiente al primer objetivo planteado cada una de las actividades que se realizarán durante la primera revisión de la documentación, desde el acceso hasta la espera de los resultados analíticos; estos con el fin de comprobar la robustez del proceso y verificar si es aplicable un método de transferencia tecnológica en el proceso.

3.2.2.2 Realizar un cambio a la fórmula cuali-cuantitativa y el instructivo de producción para la obtención del aumento de tamaño de un lote de ácido salicílico al 15%, así como la evaluación de los cambios realizados.

Una vez entendidos los procesos de producción más críticos del ácido salicílico al 15%, se pueden tomar acciones relacionadas al cambio del procedimiento para lograr el método de escalamiento propuesto, realizando cambio a la orden de producción o fórmula cuali-cuantitativa y los instructivos relacionados con dicho proceso. Al realizar estos nuevos instructivos y documentos, se debe capacitar tanto al personal como los distintos departamentos involucrados (previo, durante y posterior al proceso).

Posteriormente se puede realizar la aplicación del método de transferencia; una vez hecho esto, se evalúan los resultados obtenidos. Al mismo tiempo los impactos en costos, tiempo de producción, requerimiento de los equipos, relacionadas con el proceso. Se ejemplifica lo anteriormente mencionado en la figura 2.

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso e impactos del cambio en la producción del ácido salicílico al 15%



Fuente: Elaboración propia.

En la figura 2 se detallan las actividades respectivas para lograr el segundo, tercer y cuarto objetivo, lo cual comprende el planteamiento inicial, el cual se realizan distintas reuniones interdepartamentales, que incluyen Investigación y Desarrollo, Producción y Validación para

evaluar si es factible realizar la transferencia tecnológica a un lote del producto de interés para una posterior aprobación por parte de Aseguramiento de la Calidad y Gerencia de Calidad.

Además, en dichas reuniones se evalúa el equipo necesario para lograr completar el método de transferencia en todo el proceso de producción, incluyendo dispensado, manufactura y subdivisión. Posteriormente se realizan los cálculos y cambios a la formula cuali-cuantitativa, así como la modificación en los instructivos de proceso de producción. Una vez realizados los instructivos para la fabricación del lote de ácido salicílico al 15%, se debe realizar una capacitación al personal de producción para velar que se cumplan las Buenas Prácticas de Manufactura.

Seguidamente, se procederá con la elaboración del proceso de escalamiento del producto, el cual se va a supervisar en tiempo real. Al concluir el proceso de dispensado, manufactura, subdivisión y empaque, se espera la obtención de los resultados analíticos y se evaluará si se cumple con las especificaciones del producto. Una vez obtenidos los resultados se evaluarán los cambios realizados para así, reportar los impactos visibles tras realizar el proceso de transferencia.

3.2.3 Universo y muestra

El universo o población es lo que Ángel Parreño define como el conjunto que se encuentra conformado por todas las unidades de observación, es decir, todos los elementos de estudio. Por lo tanto, en este caso se define como universo todos los lotes producidos por Laboratorio Compañía Farmacéutica que se comercializan en el sector público, en el período de enero a junio de 2024¹⁵.

Mientras que la muestra se define como la parte del universo extraído por un procedimiento técnico, en este trabajo de investigación la muestra se considera los lotes de ácido salicílico al 15% producidos por Laboratorio Compañía Farmacéutica que se comercializan con el sector público en el lapso de enero a junio de 2024¹⁵.

3.2.4 Tipo de muestreo

Para este estudio se realiza un tipo de muestreo no probabilístico intencionado, ya que se seleccionan los elementos de estudio bajo criterios del investigador, y nace de que no todos los elementos se pueden incluir en la muestra. En este caso en particular, se ajusta a este muestreo debido a que se selecciona un lote específico de ácido salicílico al 15% para comercialización en el sector público y se desea realizar su incremento para la reducción de costos y optimización del proceso¹⁵.

3.3 Determinación de los plazos o calendario de actividades

El periodo de tiempo en que se va a realizar el presente trabajo investigativo consta de 24 semanas, comprendiendo desde el 8 de enero hasta el 21 de junio del año 2024. Las actividades por realizar se llevan a cabo en este lapso, siguiendo el cronograma propuesto en la tabla 1. Además, se muestran las actividades semanalmente por colores específicos; siendo naranja las actividades por realizar, azul las realizadas, verde las que se encuentran en proceso y sin color las actividades no ejecutadas.

Tabla 1. Cronograma de actividades desde enero hasta junio del 2024

	Enero				Febrero				Marzo			Abril				Mayo			Junio					
Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Capacitaciones	■	■		■									■											
Comprensión del sistema y procesos de producción		■	■	■	■																			
Entrega de Avance 1					■																			

Celeste: Actividad completada

Anaranjado: Actividades por iniciar

Rojo: Actividad cancelada

Según se observa en la tabla 1, se logra concretar la mayoría de las actividades propuestas. Estas constan primeramente de capacitaciones que permiten el conocimiento acerca del papel de los departamentos para las labores de la empresa y a su vez los sistemas que utilizan cada uno de estos. Completadas las capacitaciones, se procede con una inducción más detallada en el área de producción, revisando periódicamente los procesos dentro de planta, así como el plan de producción, entre otros detalles.

Asimismo, se realizan las etapas correspondientes al método de escalamiento; las cuales se dividieron en tres. La primera etapa consta desde la revisión de los documentos asociados a la fabricación del producto ácido salicílico en su tamaño de lote inicial (36,563Kg) hasta la revisión en tiempo real de los procesos de producción en la planta farmacéutica. Cabe destacar que las reuniones mencionadas en el cronograma de la semana 6 a la 12 son parte de los procesos de cada etapa.

Con respecto a la etapa dos, consta desde la actualización de la fórmula cuali-cuantitativa e instructivos asociados a la fabricación del ácido salicílico al 15% de un tamaño de lote de 109,688Kg, hasta la aprobación de los documentos mencionados. Por último, la tercera etapa incluye tanto la fabricación del lote de implementación del proceso de transferencia, como de los dos lotes adicionales para un seguimiento de la transferencia tecnológica; además, incluye la obtención de los resultados analíticos y microbiológicos de los lotes posterior a la ejecución. De igual manera las reuniones incluidas en las semanas, están ligadas al desarrollo de ambas etapas.

Las reuniones mostradas en el cronograma se realizaron con el fin de un apoyo interdepartamental para el desarrollo del trabajo investigativo. Las semanas que no se realizan y se muestran canceladas, es debido a que se dio prioridad a otras actividades, o bien, las jefaturas de los distintos departamentos no contaban con disponibilidad de tiempo. Sin embargo, estas

reuniones canceladas no fueron un limitante para el desarrollo de la implementación y evaluación posterior del método de transferencia.

Se agregan al cronograma los cumplimientos relacionados con las entregas de los avances, los cuales van acorde a lo realizado durante el proyecto, y estas actividades se encuentran detalladas en la figura 4.

3.4 Determinación de los recursos necesarios

Durante el desarrollo de la práctica, primeramente, por parte del laboratorio se brindan distintas capacitaciones para el entendimiento del modo de trabajo, importancia del sistema de producción y calidad de los productos. Estas capacitaciones se realizan tanto al primer ingreso en la empresa, como periódicamente, para refrescar la información o actualizaciones en los temas presentados.

Se requiere el acceso a distintas carpetas obtenidas a través del Share Point de la empresa, donde se muestra información de los instructivos de distintos productos farmacéuticos, órdenes de producción, información de los equipos para la utilización en los procesos de manufactura y subdivisión. Además, detalla información sobre las materias primas, para visualizar sus especificaciones y su fecha de vencimiento.

Para lograr realizar el proceso de producción se requiere de las materias primas necesarias para la fabricación del producto. Como se va a realizar un aumento en la cantidad producida, implica mayor cantidad de materia prima, por lo que se realiza una revisión en bodega para contemplar la cantidad de las materias primas necesarias para la fabricación del producto, que corresponden al ácido salicílico y el “componente 1” que, en este caso, es el excipiente. Así como materiales de para la subdivisión y empaque de este. Los cuales son:

- Frasco de vidrio ámbar
- Etiqueta de ácido salicílico 15mL CCSS
- Tapa para ácido salicílico (con aplicador) con anillo de seguridad

- Corrugado
- Etiquetas para corrugado

Para poder utilizarlos se limita a un tiempo de entrega y análisis específico para verificar que cumplan con las especificaciones establecidas por el departamento de aseguramiento de calidad.

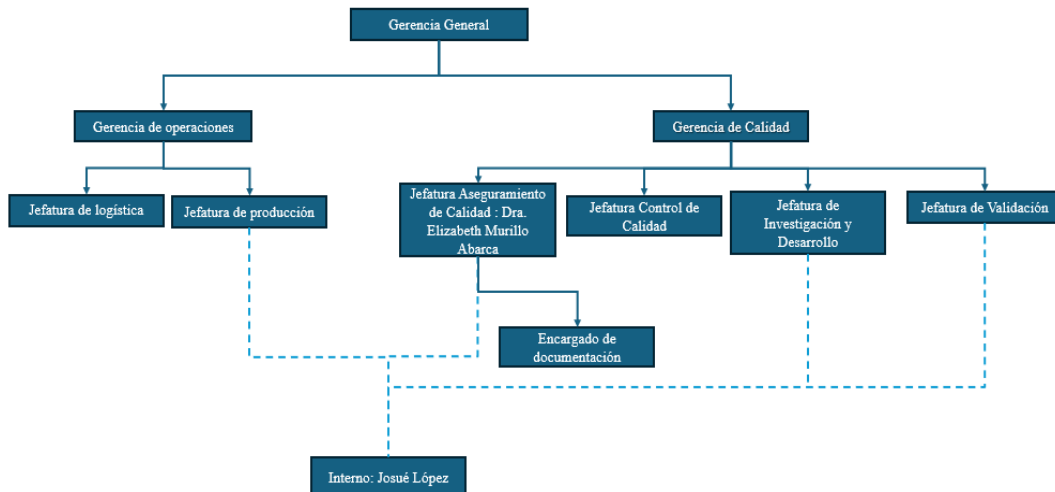
Con respecto al equipo necesario para realizarlo, entre ellos se encuentra el agitador, una balanza y el tanque de acero inoxidable exclusivo para ácido salicílico, apto para la capacidad del producto (200L). Además, es necesario el recurso de trece colaboradores en planta para la fabricación del producto. Es importante mencionar que se brindará el tiempo, espacio y planeación por parte del departamento de producción y logística para lograr los objetivos propuestos.

Posterior a la realización del producto, se precisan de los resultados analíticos y con esto se confirma si cumple con las especificaciones establecidas. Además, para este análisis se requiere de sustancias químicas y cristalería para realizar una titulación volumétrica con hidróxido de sodio (NaOH).

3.5 Estructura organizativa

En LACOFA se cuenta con distintos departamentos y subdepartamentos dentro de la empresa. En este apartado se va a detallar cómo está distribuida la intercomunicación entre los departamentos relacionados con el desarrollo del trabajo investigativo. Esta se detalla en la figura 3.

Figura 3 . Organigrama de Laboratorios Compañía Farmacéutica S.A relacionado al proyecto de investigación



Fuente: Elaboración propia.

En la figura 3 se observan las conexiones existentes entre los departamentos dentro de la empresa. Se tiene comunicación directa con las jefaturas de validación, producción e investigación y desarrollo en reuniones para la propuesta del proceso de transferencia y de seguimiento durante la realización del proyecto. Además, se obtiene información y aprobación de la propuesta de transferencia, instructivos modificados y una nueva orden de producción por parte de la tutora, la Dra. Elizabeth Murillo Abarca.

3.6 Factores externos condicionantes para el logro de los efectos e impacto del proyecto

Para el desarrollo de esta investigación se requiere el apoyo de distintos departamentos externos al departamento de aseguramiento de calidad, en el cual se está elaborando dicho trabajo de graduación. Por lo tanto, parte de la investigación dependerá de la accesibilidad y trabajo brindado por varios colaboradores. En primer lugar, se requiere el acceso al SharePoint empresarial para la revisión documental realizada en el período que comprende la práctica.

Por otra parte, el departamento de Producción y Logística ofrecen soporte en las áreas de producción, debido a que se requiere de un espacio para realizar los distintos procesos, se permite el uso de los equipos para el proceso de manufactura y, por último, se hace uso del personal de operación en la planta de producción. Por lo que puede ser un limitante si existe un alto volumen de producción en planta ajeno al producto de interés.

Se requiere que la materia prima sea entregada por parte de los proveedores previo a la producción del ácido salicílico, ya que al ingresar a la empresa es necesario realizar análisis de estas, este debe ser aprobado antes de ser utilizado en la manufactura; al igual que sucede con los materiales de subdivisión y empaque.

Es importante tener una monitorización sobre la compra de los materiales ya que se cuentan con proveedores tanto nacionales como extranjeros. Pueden ocurrir ciertas crisis socioeconómicas que pueden afectar estas entregas como: escases de materias primas, cierre de puertos, crisis de contenedores, una nueva ola de contaminación por el COVID-19.

CAPÍTULO IV. LOGROS DEL PROCESO Y RECOMENDACIONES

A continuación, se presentan los logros obtenidos y las recomendaciones propuestas en el presente trabajo de investigación durante el internado en la empresa LACOFA. Esto representa la conclusión del proyecto asignado, mostrando los aspectos relevantes relacionadas a cada objetivo planteado.

4.1 Logros del proceso

4.1.1 Revisar el proceso de producción actual del ácido salicílico al 15% en el Laboratorio Compañía Farmacéutica S.A según lo establece el instructivo junto a la ejecución que realiza el personal en planta para la determinación de aspectos técnicos críticos.

En la revisión los instructivos de dispensado, manufactura, subdivisión y empaque del proceso de fabricación del ácido salicílico al 15%, previo a la aplicación de la transferencia se logró determinar los aspectos críticos a controlar durante la transferencia de aumento de tamaño para los lotes a fabricar, los cuales se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Aspectos técnicos críticos determinados en el proceso de producción del ácido salicílico al 15% con un tamaño de lote de 36,563 Kg.

Aspecto Crítico	Valor requerido	Proceso implicado
Temperatura del área	22±2°C	Dispensado
		Manufactura
		Subdivisión
Humedad relativa del área	Menor a 65%	Dispensado
		Manufactura
		Subdivisión
Diferencial de presión del área	5-15 Pa	Dispensado
		Manufactura
		Subdivisión

Velocidad de agitación	25 Hz	Manufactura
Tiempo de agitación	1 hora	Manufactura
Control de volumen de llenado (5 frascos cada 20 minutos)	Limite Superior=16.5 Limite Central= 16.0 Límite Inferior=15.5	Subdivisión
Control de torque e integridad de sellado (5 frascos cada 20 minutos)	Limite Superior=7.0 Limite Central= 5.0 Límite Inferior= 3.0	Subdivisión

Fuente: Elaboración propia.

Se logra observar en la tabla 2 los aspectos técnicos críticos necesarios para lograr asegurar la calidad durante la producción del ácido salicílico al 15%, con un tamaño de lote de 36,563Kg. Entre estos, se muestran las condiciones ambientales que se deben cumplir durante los procesos de dispensado, manufactura y subdivisión; los cuales corresponden a la temperatura, diferencial de presión y la humedad relativa del área.

Además, en la tabla 2 se especifican los aspectos críticos durante el proceso de manufactura; que se deben cumplir para lograr obtener una mezcla homogénea del producto, mostrando los valores de velocidad y tiempo de agitación. Asimismo, se detallan los límites para mantener un control tanto en el volumen de llenado, como el torque de sellado en el proceso de subdivisión. Estos controles se cumplen durante la fabricación del producto que realiza el personal en planta, ya que se realiza un lote en el cual se comprueba el cumplimiento de los aspectos críticos mencionados, y de esta manera se puede confirmar la robustez del proceso de producción.

4.1.2 Realizar un cambio a la fórmula cuali-cuantitativa y el instructivo de cada proceso de producción para la obtención del aumento de tamaño de un lote de ácido salicílico al 15% en Laboratorios Compañía Farmacéutica S.A.

Se logra ejecutar un ajuste para poder realizar una producción de 109,688 Kg; esto por medio de cálculos farmacéuticos. Se muestra en la tabla 3, la cantidad de materia prima y la totalidad del tamaño del lote del producto previo (36,5625 Kg) y posterior al cambio.

Tabla 3. Cuadro comparativo de la formula cuali-cuantitativa del ácido salicílico al 15%

Fórmula cuali-cuantitativa anterior			Fórmula cuali-cuantitativa actualizada		
Materia prima	Porcentaje (%)	Cantidad (Kg)	Materia prima	Porcentaje (%)	Cantidad (Kg)
Ácido salicílico	17,2446	30,2574	Ácido salicílico	17,2446	90,7732
Componente 1	82,7554	6,3051	Componente 1	82,7554	18,9152
Total	100	36,5625	Total	100	109,6884

Fuente: Elaboración propia.

Se logra observar en la tabla 3 que, a través de la implementación del método de transferencia existe un aumento de tres veces su tamaño original en cantidad. Por lo tanto, cada materia prima es aumentada al triple respetando su proporción con respecto a la cantidad total del lote. Cabe destacar que se refiere a componente 1, el único excipiente que contiene el producto y el ácido salicílico al principio activo.

Además, se logra obtener una fórmula, la cual se sigue obteniendo un 100%, pues no hay cambios en el porcentaje tanto del excipiente como del principio activo; por lo que no se considera una modificación al registro sanitario, ya que según el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA), se considera una modificación si existe un cambio de alguno de los excipientes o bien es aumentado mayor al 10% ¹⁶.

Además, se realizó la actualización en los instructivos de cada proceso de producción, a nivel del sistema documental del laboratorio, se generó una codificación nueva para diferenciar

cada instructivo acorde al tamaño a fabricar, según la figura 4 a la figura 11 se muestran los instructivos y su respectiva codificación acorde a su tamaño de producción.

Figura 4. Instructivo anterior de dispensado de ácido salicílico al 15% para 36,563 Kg.

Ácido Salicílico Solución 15% en Colodión		Código: 702370		Lote	OFICIAL
Vigente:	Sustituye a:	Potencia o Concentración	Forma Farmacéutica	Expira	OFICIAL
I-M-001.8 Versión 4	I-M-001.8 Versión 3	Acido Salicilico al 15%	Solución	Tamaño de Lote	36,563 Kg
Emitido por:		Revisado por:		Aprobado por:	
DISPENSADO: D1					
Inicio Preparación Dispensado					
FECHA	HORA	RESPONSABLE			

Fuente: Elaboración propia.

Figura 5. Instructivo actual de dispensado de ácido salicílico al 15% para 109,688 Kg.

Ácido Salicílico Solución 15% en Colodión		Código: 702370		Lote	OFICIAL
Vigente:	Sustituye a:	Potencia o Concentración	Forma Farmacéutica	Expira	OFICIAL
I-M-001.145 Versión 1	N/A	Acido Salicilico al 15%	Solución	Tamaño de Lote	109,688 Kg
Emitido por:		Revisado por:		Aprobado por:	
DISPENSADO: D1					
Inicio Preparación Dispensado					
FECHA	HORA	RESPONSABLE			

Fuente: Elaboración propia.

Se observa que los cambios realizados entre la figura 4 y 5 corresponden a la codificación y el tamaño de lote, siendo la del instructivo correspondiente a 36,563 Kg “I-M-001.8”; en cambio la codificación del instructivo de 109,688 Kg es “I-M-001.145”, siendo que la primera versión pertenece al nuevo tamaño de lote. En el caso del código, no varía, ya que corresponde al código para identificar el producto.

Figura 6. Instructivo anterior de manufactura de ácido salicílico al 15% para 36,563 Kg.

Ácido Salicílico Solución 15% en Colodión		Código: 702370		Lote	OFICIAL
Vigente:	Sustituye a:	Potencia o Concentración	Forma Farmacéutica	Expira	OFICIAL
I-M-001.8 Versión 4	I-M-001.8 Versión 3	Acido Salicílico al 15%	Solución	Tamaño de Lote	36,563 Kg
Emitido por:		Revisado por:		Aprobado por:	
MANUFACTURA: L7					
Inicio Preparación Manufactura					
FECHA	HORA	RESPONSABLE			

Fuente: Elaboración propia.

Figura 7. Instructivo actual de manufactura de ácido salicílico al 15% para 109,688 Kg.

Ácido Salicílico Solución 15% en Colodión		Código: 702370		Lote	OFICIAL
Vigente:	Sustituye a:	Potencia o Concentración	Forma Farmacéutica	Expira	OFICIAL
I-M-001.145 Versión 1	N/A	Acido Salicílico al 15%	Solución	Tamaño de Lote	109,688 Kg
Emitido por:		Revisado por:		Aprobado por:	
MANUFACTURA: L7					
Inicio Preparación Manufactura					
FECHA	HORA	RESPONSABLE			

Fuente: Elaboración propia.

Con respecto a la figura 6 y 7 se observa que los cambios realizados son iguales a los explicados sobre las figura 4 y 5. Esto debido a que a nivel documental el instructivo dispensado y manufactura son registrados bajo la misma codificación. Por lo que aplica que el instructivo que corresponde a 36,563 Kg es “I-M-001.8”, así como la codificación del instructivo de 109,688 Kg es “I-M-001.145”. En el caso del código, de igual forma no varía, ya que identifica el producto a fabricar.

Figura 8. Instructivo anterior de subdivisión de ácido salicílico al 15% para 36,563 Kg.

Ácido Salicílico Solución 15% en Colodión		Código: 152370	Registro Sanitario 2101-BP-15443		Lote	OFICIAL
Vigente:	Sustituye a:	Empaque Primario	Empaque Secundario	Empaque Terciario	Expira	OFICIAL
I SE-001.12 Versión 3	I SE-001.12 Versión 2	Frasco vidrio 15 mL	Corrugado por 24 frascos	N.A	Tamaño de Lote	2500 frascos
Emitido por:		Revisado por:		Aprobado por:		
SUBDIVISIÓN: L5						
Inicio Preparación Subdivisión						
FECHA	HORA	RESPONSABLE				

Fuente: Elaboración propia.

Figura 9. Instructivo actual de subdivisión de ácido salicílico al 15% para 109,688 Kg.

Ácido Salicílico Solución 15% en Colodión		Código: 152370	Registro Sanitario 2101-BP-15443		Lote	OFICIAL
Vigente:	Sustituye a:	Empaque Primario	Empaque Secundario	Empaque Terciario	Expira	OFICIAL
I SE-001.212 Versión 1	N/A	Frasco vidrio 15 mL	Corrugado por 24 frascos	N.A	Tamaño de Lote	7500 frascos
Emitido por:		Revisado por:		Aprobado por:		
SUBDIVISIÓN: L5						
Inicio Preparación Subdivisión						
FECHA	HORA	RESPONSABLE				

Fuente: Elaboración propia.

De la figura 8 a la 9 se observan los cambios realizados al instructivo de subdivisión, se presenta un cambio en la codificación relacionada con el tamaño del lote, “I- SE-001.12” para el lote de 36, 563 Kg y “I-SE-001.212” para el lote de 109, 688 Kg. Por otro lado, en la celda “Tamaño de Lote”, se muestra el total de frascos que se producen con cada lote, por ejemplo, en el caso de 2500 frascos corresponde al lote de 36, 563 Kg, y se muestra 7500 frascos para un lote de 109, 688 Kg.

Figura 10. Instructivo anterior de empaque de ácido salicílico al 15% para 36,563 Kg.

Ácido Salicílico Solución 15% en Colodión		Código: 152370	Registro Sanitario 2101-BP-15443		Lote	OFICIAL
Vigente:	Sustituye a:	Empaque Primario	Empaque Secundario	Empaque Terciario	Expira	OFICIAL
I SE-001.12 Versión 3	I SE-001.12 Versión 2	Frasco vidrio 15 mL	Corrugado por 24 frascos	N.A	Tamaño de Lote	2500 frascos
Emitido por:		Revisado por:		Aprobado por:		

ETIQUETADO, EMPAQUE SECUNDARIO, CODIFICACIÓN y EMPAQUE TERCIARIO: AE

Inicio Preparación Etiquetado, Empaque Secundario, Codificación y Empaque Terciario

FECHA	HORA	RESPONSABLE

Fuente: Elaboración propia.

Figura 11. Instructivo actual de empaque de ácido salicílico al 15% para 109,688 Kg.

Ácido Salicílico Solución 15% en Colodión		Código: 152370	Registro Sanitario 2101-BP-15443		Lote	OFICIAL
Vigente:	Sustituye a:	Empaque Primario	Empaque Secundario	Empaque Terciario	Expira	OFICIAL
I SE-001.212 Versión 1	N/A	Frasco vidrio 15 mL	Corrugado por 24 frascos	N.A	Tamaño de Lote	7500 frascos
Emitido por:		Revisado por:		Aprobado por:		

ETIQUETADO, EMPAQUE SECUNDARIO, CODIFICACIÓN y EMPAQUE TERCIARIO: AE

Inicio Preparación Etiquetado, Empaque Secundario, Codificación y Empaque Terciario

FECHA	HORA	RESPONSABLE

Fuente: Elaboración propia.

Con respecto a la figura 10 y 11 correspondientes al instructivo de empaque se muestra un cambio en la codificación, que pertenece a la misma que el instructivo de subdivisión, “I- SE-001.12” para el lote de 36, 563 Kg y “I-SE-001.212” para el lote de 109, 688 Kg; esto debido a que el instructivo de subdivisión y empaque se registran con la misma codificación, a pesar de ser instructivos distintos. De igual forma, se muestra el total de frascos que se producen con cada lote. Agregado a la actualización de cada instructivo, mencionado y explicado anteriormente, se realizan cambios a nivel documental, sobre pasos específicos de cada uno de los instructivos respectivos acordes al tamaño de fabricación. Estos se detallan en la tabla 4, mostrando una comparación entre el instructivo anterior y actual para la producción de ácido salicílico al 15%, así como sus mejoras que se obtienen tras el cambio.

Tabla 4. Tabla comparativa de los cambios realizados en los instructivos del ácido salicílico al 15% y mejora obtenida.

Instructivo	Documento anterior 36,563 Kg	Documento actual 109,688 Kg	Mejora obtenida
Dispensado	Se dispensa el componente 1 en un recipiente específico para el producto de ácido salicílico, debido a su naturaleza se dificulta la limpieza del equipo y utensilios.	Se dispensa el componente 1, en un tanque de 200 L, el cual posteriormente va a ser utilizado en la manufactura.	Utilización de un equipo adecuado a su tamaño de lote.
Manufactura	El equipo utilizado es un recipiente específico de ácido salicílico con capacidad 60 Kg el cual se le agrega la cantidad dispensada del componente 1 y posteriormente el ácido salicílico.	El equipo utilizado es un tanque de 200 L el cual ya contiene dispensado el componente 1 que posteriormente en el proceso se le agregará el ácido salicílico.	Disminución del riesgo de derrame por trasvases. Facilitar la manufactura en manipulación de los componentes.
	Los parámetros críticos corresponden a una velocidad de agitación de 25 Hz y un tiempo de agitación de 1 hora, esto en el momento de agregar las materias primas, para lograr	Para una disolución completa del ácido salicílico, previo a la agitación a 25 Hz durante 1 hora; para lograr que se forme un buen vórtice y facilite su homogeneización, se inicia con una velocidad de agitación 6 Hz por 5 minutos,	Uniformidad del activo.

	<p>disolver el principio activo en el medio</p>	<p>seguidamente a 10 Hz por 5 minutos, y posterior se sube la velocidad a 20 Hz; al mantener esta velocidad, se agrega el principio activo. Una vez agregado el principio activo se vuelve a incrementar la velocidad a 25 Hz durante 1 hora.</p> <p>En caso de ser necesario se agita por 30 minutos más a la misma velocidad.</p>	
--	---	---	--

Fuente: Elaboración Propia.

Se detalla en la tabla 4, que el proceso de dispensado el cambio principal se relaciona a un cambio en el equipo utilizado, ya que se modifica de un recipiente específico para la dispensación del componente 1, por su dificultad de limpieza a un tanque con capacidad máxima de 200L que va a ser utilizado posteriormente en la manufactura, utilizando un equipo apto para el nuevo tamaño de lote.

Asimismo, en el instructivo de manufactura se reemplazó el uso de un recipiente de 60Kg por el mismo tanque de 200L, en el cual el componente 1 fue dispensado; de esta forma se disminuye el riesgo de derrame por trasvase, y existe una menor manipulación de este excipiente, lo que facilita el proceso de manufactura. Adicional a esto se modificaron los parámetros de agitación, para asegurar una disolución completa del producto, obteniendo una uniformidad del activo.

4.1.3 Aplicar el método de transferencia para un aumento del tamaño de un lote de ácido salicílico al 15% en Laboratorios Compañía Farmacéutica S.A.

Para el desarrollo de la transferencia se contó con la ayuda del departamento de producción para la programación en el plan de producción, con la fecha de fabricación definida. El día de la producción del lote de ácido salicílico (lote #1) se supervisó cada proceso para asegurar que los nuevos instructivos se sigan de acuerdo con lo planteado; así como los aspectos técnicos críticos descritos, y su cumplimiento durante la aplicación. Esto se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Aspectos técnicos críticos asociados al proceso de producción del ácido salicílico al 15% con un tamaño de lote de 109,688 Kg

Aspecto Crítico	Valor	Condición del parámetro durante el proceso en planta	Proceso implicado
Temperatura del área	22±2°C	20.0°C	Dispensado
		20.6°C	Manufactura
		22.4°C	Subdivisión
Humedad relativa del área	Menor a 65%	48.0%	Dispensado
		50.0%	Manufactura
		53.6%	Subdivisión
Diferencial de presión del área	5-15 Pa	6.0 Pa	Dispensado
		6.2 Pa	Manufactura
		13.5 Pa	Subdivisión
Velocidad y tiempo de agitación	<p><u>Etapa 1:</u> Velocidad teórica: 6 Hz Tiempo teórico: 5 min</p> <p><u>Etapa 2 :</u> Velocidad teórica: 10 Hz Tiempo teórico: 5 min</p> <p><u>Etapa 3 (adición del principio activo):</u> Velocidad teórica: 20 Hz</p>	<p><u>Etapa 1:</u> Velocidad utilizada: 6 Hz Tiempo utilizado: 5 min</p> <p><u>Etapa 2 :</u> Velocidad utilizada: 10 Hz Tiempo utilizado: 5 min</p> <p><u>Etapa 3 (adición del principio activo):</u> Velocidad utilizada: 20 Hz</p>	Manufactura

	<p><u>Etapa 4 (principio activo agregado):</u> Velocidad teórica: 25 Hz Tiempo teórico: 1 h</p> <p><u>Etapa 5 (si es necesario):</u> Velocidad teórica: 25 Hz Tiempo teórico: 30 min</p>	<p><u>Etapa 4 (principio activo agregado):</u> Velocidad utilizada: 25 Hz Tiempo utilizado: 1 h</p> <p><u>Etapa 5 (si es necesario):</u> Velocidad utilizada: 25 Hz Tiempo utilizado: 30 min</p>	
Control de volumen de llenado (5 frascos cada 20 minutos)	Limite Superior=16.5 Limite Central= 16.0 Límite Inferior=15.5	Se encuentra dentro de los límites establecidos durante el proceso de subdivisión.	Subdivisión
Control de torque e integridad de sellado (5 frascos cada 20 minutos)	Limite Superior= 7.0 Limite Central= 5.0 Límite Inferior= 3.0	Se encuentra dentro de los límites establecidos durante el proceso de subdivisión.	Subdivisión

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 5 se describen los aspectos técnicos críticos que fueron monitoreados y controlados durante el proceso de producción del lote #1 de ácido salicílico al 15%, con un tamaño de lote de 109,688 Kg, proporcionando una comparación entre los valores teóricos que se deben cumplir y las condiciones reales durante el proceso. Se especifican las condiciones relacionadas a cada aspecto técnico crítico; estos datos muestran que cada aspecto crítico se mantuvo dentro de los valores establecidos.

Por lo tanto, se logra una exitosa aplicación del método de transferencia en el lote de ácido salicílico al 15%, obteniendo la fabricación de un lote de 109,688 Kg, cumpliendo con los aspectos críticos mencionados en la tabla 5.

4.1.4 Evaluar los cambios realizados con el método de transferencia del lote de ácido salicílico al 15% para la determinación de los resultados obtenidos en el proceso de producción del laboratorio.

Una vez realizado el lote #1 de ácido salicílico, se enviaron las muestras para microbiología, y análisis por parte de control de calidad, encontrándose acorde con las especificaciones establecidas, por lo que se da seguimiento a la actualización realizada, y se fabrican 2 lotes adicionales (lote #2 y #3) posterior a la aplicación y, de igual forma, se muestran conformes.

De esta forma se evalúa que el proceso sea reproducible, obteniendo los resultados esperados, dando trazabilidad al proceso y cumpliendo con las buenas prácticas de manufactura en cada fabricación, los resultados específicamente obtenidos por análisis de control de calidad se muestran en la tabla 6. Estos se encontraron conforme o bien, dentro de los rangos establecidos a nivel interno o en la USP. Además, en la tabla 7 se colocan los resultados microbiológicos, de acuerdo con lo establecido en la USP, para este tipo de producto.

Tabla 6. Cuadro de las especificaciones obtenidas en el análisis de control de calidad en tres lotes de ácido salicílico al 15%.

Ensayo	Especificación	Resultado		
		Lote #1	Lote #2	Lote #3
Descripción	Líquido viscoso, de transparente a amarillento de fuerte olor característico a éter	Conforme	Conforme	Conforme
Identificación para componente 1	Se produce una masa viscosa de proxilina, en presencia de agua	Conforme	Conforme	Conforme
Identificación de ácido salicílico	Se forma un color violeta en presencia de cloruro férrico	Conforme	Conforme	Conforme
Peso específico	0,83 - 0,88	0,85	0,85	0,85
pH	1,5 - 2,5	1,8	1,6	1,6

Valoración de ácido salicílico. (Teórico: 15%)	14,25 % – 17,25 %	15,67% RSD: 0,19	15,51% RSD: 0,29	15,39% RSD: 0,11
Uniformidad de contenido	AV < 15	AV = 5	AV= 3	AV=11
Llenado mínimo	El volumen promedio de líquido obtenido a partir de 10 envases no es menor al 100% y el volumen de ningún envase es menor al 90%	\bar{x} :105% Mín:100%	\bar{x} :105% Mín:100%	\bar{x} :104% Mín.: 97%

Fuente: Elaboración Propia.

En el caso de la tabla 6, se observa que tanto el lote #1 el cual se le aplicó el proceso de transferencia, como los lotes #2 y #3 adicionales para un seguimiento de la implementación, mostraron resultados conformes o bien, dentro de las especificaciones establecidas en la empresa mencionadas en esta tabla, confirmando que tanto los instructivos como la aplicación de este durante cada proceso son reproducibles. Esto permitió seguir fabricando este producto en la cantidad establecida, si así lo requiere la empresa. Cabe destacar que el cambio en los parámetros de velocidad y tiempo de agitación fueron claves para obtener una uniformidad de contenido en los tres lotes menores a 15.

Además, en la tabla 6 se logra observar que en los tres lotes se obtuvo una valoración dentro de lo establecido en las especificaciones del producto, obteniendo en el lote #1, #2 y #3 una valoración de 15.67%, 15.51% y 15.39% respectivamente.

Tabla 7. Cuadro de las especificaciones obtenidas en el análisis microbiológico en tres lotes de ácido salicílico al 15%.

Pruebas microbiológicas				
Ensayo	Especificaciones	Resultados		
		Lote #1	Lote #2	Lote #3

Recuento total de microorganismos aerobios	10 ² ufc/g	Menos de 10 ² ufc/g	Menos de 10 ² ufc/g	Menos de 10 ² ufc/g
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras	10 ¹ ufc/g	Menos de 10 ¹ ufc/g	Menos de 10 ¹ ufc/g	Menos de 10 ¹ ufc/g
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Fuente: Elaboración propia.

Relacionado a las pruebas microbiológicas mostradas en la tabla 7, se muestra un recuento microbiano dentro de las especificaciones establecidas, de igual modo en los tres lotes fabricados se muestra ausencia de las *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Lo que demuestra un cumplimiento en la calidad del producto y en las medidas preventivas durante cada proceso para evitar cualquier tipo de contaminación.

Durante la evaluación de la transferencia tecnológica se analizaron los tiempos que se presentan en cada proceso de producción. Para la demostración de estos resultados, se expresa de forma comparativa los tiempos invertidos en los procesos de dispensado, manufactura, subdivisión y empaque en la tabla 8.

Tabla 8. Cuadro comparativo de los tiempos producción invertidos en un lote de ácido salicílico al 15%

Proceso de producción	Tiempos para Lote de (36,563 Kg)	Tiempo para Lotes (109,688 Kg)
-----------------------	----------------------------------	--------------------------------

	Lote #1 (min)	Lote #2 (min)	Lote #3 (min)	Total (min)	Lote #1 (min)	Lote #2 (min)	Lote #3 (min)
Dispensado	60	60	30	150	95	40	50
Manufactura	90	90	110	290	120	170	210
Subdivisión	215	185	165	565	510	735	1140
Empaque	180	140	465	565	740	600	120

Fuente: Elaboración Propia.

Acorde a la tabla 8, se observa que el tiempo de cada lote producido posterior a la aplicación de la transferencia tecnológica, correspondientes al proceso de manufactura y dispensado son menores al total de minutos concernientes a los lotes de 36,563 Kg; esto demuestra que se logra una mejora en la eficiencia de ambos procesos, así como menor cantidad de tiempo en “área” de producción.

4.2 Recomendaciones

Se recomienda realizar la validación de los procesos implicados en la fabricación del producto ácido salicílico al 15% para estandarizar el desarrollo de estos, con el fin de que la fabricación del producto sea homologada en producciones posteriores y se respalde la calidad de los procesos de dispensado, manufactura, subdivisión y empaque.

Se recomienda dispensar el principio activo en dos fracciones, para así facilitar su adición durante el proceso de manufactura.

En el proceso de subdivisión se recomienda la automatización del equipo de subdivisión, facilitando el proceso para la cantidad actual, ya que este es muy manual y requiere un mayor desgaste en el operario.

CAPÍTULO V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5.1 Referencias Bibliográficas

1. Solarte M. Optimización de la Línea de Producción de Líquidos en PROULA Medicamentos C.A [Tesis de proyecto de grado en Ingeniería de Sistemas]. Mérida, Venezuela: Universidad de los Andes; 2006.
2. Rodríguez L, Cruz L, Cruz C, Alva P. Calidad Biofarmacéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos [Internet]. 2021 [citado el 23 de mayo del 2024]; 62(3): 316-318. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v62i3.15917>
3. Olaya E, García R, Torres N, Ferro D, Torres S. Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. Rev Vitae [Internet]. 2006 [citado el 10 de febrero del 2024]. 13(2): 70-72. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-40042006000200009&script=sci_arttext
4. Villafuerte Robles L. Estabilidad de medicamentos [Internet]. 1era ed. México: D.R.;2002 [consultado el 10 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://elibro.proxyucr.elogim.com/es/ereader/sibdi/74049?page=10>
5. PubChem [Internet]. United States Government: National Library of Medicine Salicylic Acid. [Consultado el 09 de febrero del 2024]. Salicylic Acid. [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/338>
6. Laboratorios LACOFA [Internet]. San José, Costa Rica: LACOFA ©; 2017. Laboratorio Compañía Farmacéutica. 2017 [Consultado el 10 de febrero del 2024]. ¿Quiénes somos? [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://laboratoriolacofa.com/quienes-somos/>
7. Orejuela Cabrera JP, Flórez González A. Balanceo de líneas de producción en la industria farmacéutica mediante Programación por metas. INGE CUC [Internet]. 2019. [citado el 02 de febrero del 2024]; 15(1):109–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17981/ingecuc.15.1.2019.10>
8. Castillo Velásquez LV. Reingeniería del proceso de manufactura de cápsulas en una planta farmacéutica [Tesis de licenciatura en Química Farmacéutica]. Guatemala: Universidad del Valle de Guatemala; 2001.
9. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. San José, Costa Rica: SCIJ; 1982 [citado el 29 de marzo del 2024]. Reglamento Técnico sobre buenas prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de

- Uso Humano N° 35994-S; [1 pantalla aprox]. Disponible en: www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=67935
10. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. San José, Costa Rica: SCIJ; 1982 [citado el 29 de marzo del 2024]. Ley General de Salud N° 5395; [1 pantalla aprox]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=6581#up
 11. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. América: Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. [citado el 29 de marzo de 2024]. Control de calidad de medicinas. [2 pantallas aprox] Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/control-calidad-medicinas>
 12. World Health Organization. [Internet]. 20 de noviembre de 2015. [citado el 29 de marzo 2024]. Medicines: Good manufacturing practices [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/medicines-good-manufacturing-processes>
 13. Brito SV, Batiz EC, Martínez RM. La ingenierización y la ingeniería concurrente en los proyectos de la industria farmacéutica y la biotecnología. Prod [Internet]. 1994 [consultado el 29 de marzo de 2024] 4(2):117–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0103-65131994000200003>
 14. ISPE. Good Practice Guide: Technology Transfer. 3era ed; 2018
 15. Parreño A. Metodología de investigación en salud. Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2016.
 16. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. San José, Costa Rica: SCIJ; 2024 [citado el 10 de junio del 2024]. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:18 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario N° 333-2013; [2 pantallas aprox]. Disponible en: https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=77461

CAPÍTULO VI. ANEXOS

6.1 Anexos.

Figura 12. Bitácora semanal de actividades realizadas en el periodo de enero a junio del 2024

Bitácora semanal Josué López

Semana	Descripción breve de actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
1	Inducción y capacitación en conocimiento en planta	Se realizaron diferentes lecturas de documentos necesarios para comprender los procesos en planta. Además del recorrido diario viendo los procesos completos de producción.	EMA
2	Continua el proceso de capacitación. Revisión periódica de los procesos de producción.	Durante la semana se visualizó distintos procesos para el entendimiento de las maquinas industriales, así como de las buenas prácticas de manufactura aplicadas en el proceso de dispensado, manufactura, subdivisión y empaque. Esto junto con el apoyo de instructivos y documentos para complementar el aprendizaje	EMA
3	Interpretación del plan de producción. Explicación de la producción para la entrega a mercado privado y licitaciones (a nivel institucional)	Hubo un entendimiento y manipulación del plan de producción, para comprender las necesidades de generar lotes de producción en una fecha de entrega específica. Se marcó la diferencia de los procesos que van dirigidos para mercado privado y a nivel institucional	EMA
4	Se evaluaron 2 posibles temas para el proyecto relacionado al TFG. Capacitación acerca del tema de emisión de órdenes de	Se descartaron 2 posibles temas de investigación por dificultad al realizarlo como proyecto final de graduación. Se comprendió como se genera una orden de producción y los cuidados que se deben	EMA

	<p>producción, traslados de bodega a planta y viceversa.</p> <p>Capacitación para el manejo al personal</p>	<p>tener. Y el traslado correcto hacia bodega, tanto de producto terminado, devoluciones, desecho, reclamo al proveedor y materia prima</p> <p>Se brindó una capacitación por parte de talento humano de como llevar a cabo el manejo al personal en la planta de producción, sirve para tomar buenas decisiones y tomar en cuenta las necesidades tanto de los productos como de los colaboradores.</p>	
5	Se eligió el tema para desarrollar el trabajo final de graduación	Desarrollo del primer avance relacionado al desarrollo de transferencia. Se evaluó durante la semana si el tema es realizable tomando en cuenta el tipo de producto, la cantidad aumentada de lote y los posibles riesgos durante el proceso	Ena
6	Revisión de los documentos relacionados al proceso de manufactura de ácido salicílico, entregados por la empresa	Se realiza una lectura con el fin de comprender los procesos de manufactura actuales y verificar que se cumplan todos los procesos requeridos para un producto de alta calidad (Instructivos de manufactura)	Ena
7	Evaluación de los requerimientos de manufactura para la transferencia del tamaño de lote	Se valoran los equipos, áreas, personal necesario para la evaluación de la transferencia del tamaño de lote y adquisición de los materiales requeridos a nivel productivo.	Ena

8	Evaluación de los requerimientos de manufactura para la transferencia del tamaño de lote	Se evalúan los equipos, áreas, personal necesario para la evaluación de la transferencia del tamaño de lote y adquisición de los materiales requeridos a nivel productivo.	
9	Revisión de los procesos de producción implicados en el producto de interés Planteamiento de factibilidad del proceso de escalamiento del producto	Se ingresa a planta para la revisión del proceso de manufactura actual del producto. Se evalúan los riesgos de costo- beneficios de realizar el proceso de escalamiento del ácido salicílico	EMA
10	Visita a bodega para realizar una revisión de la materia prima Se aprueba el proceso de escalamiento para el lote de ácido salicílico	Se realiza una visita para la revisión de las materias primas y verificar que estas sean aptas y cumplan con todas especificaciones necesarias Se aprueba el proceso propuesto para realizar el escalamiento del producto	EMA
11	Capacitación del Internado Reunión con el encargado del departamento de Investigación y Desarrollo y la Jefatura de Producción para evaluar el escalamiento del producto	Se recibe capacitación por parte de la universidad para realizar el segundo avance Se lleva a cabo una reunión para conversar sobre las posibilidades por parte de ambos departamentos para el incremento del lote	EMA
12	Reunión de seguimiento evaluar el método de escalamiento en la planta de producción	Se realiza una segunda reunión para conversar sobre los puntos pendientes y conversar sobre las fechas de inicio del proceso	EMA

13	<p>Capacitaciones relacionadas a las buenas prácticas de manufactura</p> <p>Capacitación interna de farmacovigilancia</p> <p>Elaboración de los cálculos correspondientes al aumento del lote y la evaluación del equipo para el método de transferencia</p>	<p>Se lleva a cabo una capacitación de repaso sobre las buenas prácticas de manufactura aplicadas en la empresa para asegurar que durante la realización del proyecto estas se cumplan</p> <p>Se brinda una capacitación respecto a los procesos de farmacovigilancia realizados en la empresa</p> <p>Se llevo a cabo los cálculos farmacéuticos requeridos para evaluar el escalonamiento del producto.</p>	<p>EM</p> <p>C.erre 04/03/2014</p>
14	<p>Realización de cambios/actualización de cada proceso de producción para el producto ácido salicílico.</p> <p>Reunión semanal incluyendo I+D, producción y validación</p> <p>Capacitación en operación de equipos en planta</p>	<p>Se realiza los cambios en cada instructivo siendo robusto para su ejecución, esto para cada proceso (dispensado, manufactura, subdivisión y empaque), esto con I+D, producción y validación como apoyo en el desarrollo del proyecto mediante reuniones semanales interdepartamentales.</p> <p>Agregado a las actividades relacionadas al desarrollo del proyecto, en la planta de producción se facilitan distintas capacitaciones en los equipos de producción, para un mejor entendimiento de los procesos</p>	<p>EM</p>

15	<p>Aprobación de la documentación actualizada relacionada a la fabricación del producto de interés</p> <p>Reunión con las jefaturas de I+D y producción.</p> <p>Capacitación al personal de producción (las personas involucradas en el proceso) sobre la actualización de los instructivos</p>	<p>Con ayuda del departamento de aseguramiento de la calidad, se aprueban la documentación necesaria para realizar el lote aplicando la transferencia tecnológica.</p> <p>En la reunión se coordinó los días para la fabricación del lote de ácido salicílico al 15%</p> <p>Una vez se tienen los documentos aprobados, se procede con la capacitación al personal de producción involucrada en el proceso desde dispensado hasta el empaque del producto. Esto para asegurar la calidad del producto en todo momento y obtener resultados acorde a las especificaciones.</p>	Ema
16	<p>Fabricación del primer lote de ácido salicílico al 15%, con un tamaño de lote de 109,688kg</p> <p>Explicación por parte del Jefe de producción sobre los indicadores clave de rendimiento, o sus siglas en inglés "KPI"</p>	<p>Junto con el Jefe de producción, se está presente en cada proceso de producción, velando que se cumplan las BPM; y supervisando que lo descrito en los instructivos realizados se cumplan durante la ejecución. Asimismo, evaluando que los parámetros críticos del proceso no afecten los atributos críticos del producto.</p> <p>Por otro lado, el Jefe de producción realizó una explicación de cómo aplicar las clave de rendimiento (KPI), y de esta manera demostrar la eficacia y productividad en planta.</p>	Ema

17	<p>Obtención de los resultados analíticos y de microbiología del lote fabricado.</p> <p>Desarrollo del tercer avance del proyecto de graduación, así como correcciones pendientes.</p> <p>Reunión semanal entre los departamentos I+D, validación, producción y aseguramiento de la calidad.</p>	<p>Se facilitó por medio de la Dra. Elizabeth (tutora), los resultados obtenidos del lote fabricado, el cuál detalla las especificaciones a nivel interno y en base a la USP. Mostrándose conforme en cada una.</p> <p>Se dedica gran parte de la semana en plasmar los resultados obtenidos, para la evaluación de los cambios realizados, así como los tiempos en cada proceso de producción, valorando la eficiencia del cambio. De igual forma, se utiliza el tiempo de la semana para modificar aspectos relacionados proyecto final de graduación.</p> <p>La reunión de la presente semana se basó en apoyo en plasmar los resultados y logros obtenidos para una correcta interpretación.</p> <p>Al salir conforme y aprobado el lote, se decide en la reunión realizar dos más, como seguimiento posterior a la implementación del lote de transferencia, de esta forma comprobar la robustez del proceso, que éste sea repetible y de calidad.</p> <p>Además, se coloca en el plan de producción para realizarse la siguiente semana</p>	<p>EMA</p>
----	--	---	------------

18	<p>Se ejecutan 2 lotes como seguimiento posterior a la implementación.</p> <p>Desarrollo del tercer avance del proyecto de graduación, así como correcciones pendientes.</p>	<p>Se realizan los lotes mencionados, supervisando el proceso completo en ambos lotes al igual que el lote en el cual, se implementó el proceso de transferencia.</p> <p>Se continúa plasmando los resultados obtenidos, para la evaluación de los cambios realizados, así como los tiempos en cada proceso de producción, valorando la eficiencia del cambio. Así como la modificación en el proyecto final de graduación.</p>	EMA
19	<p>Desarrollo del tercer avance del proyecto de graduación, así como correcciones pendientes.</p>	<p>Se dedica la semana al arreglo del formato del proyecto, agregando información relevante a la parte escrita para un mejor entendimiento del tema relacionadas al proceso de transferencia tecnológica.</p>	EMA
20	<p>Se obtienen los resultados analíticos y microbiológicos de los dos lotes realizados</p> <p>Reunión para evaluar los resultados obtenidos</p>	<p>De igual forma, se obtienen los resultados analíticos y microbiológicos mediante la tutora, siendo conforme ambos lotes y, por ende, se aprueban. Se realiza una reunión para evaluar y analizar los resultados obtenidos en el seguimiento de la implementación de la transferencia.</p>	EMA
21	<p>Desarrollo del tercer avance del proyecto de graduación, así como correcciones pendientes.</p> <p>actualización de instructivos de productos fuera del alcance del proyecto de investigación</p>	<p>Se agregan los resultados obtenidos, demostrando que es un proceso robusto., Adicional los logros obtenidos con la implementación de la transferencia .</p>	EMA

		Se utiliza el tiempo en planta para la mejora de procesos de otros productos, esto para asegurar que el proceso de producción vaya de la mano con el instructivo y de existir un procedimiento incorrecto o cuestionable se haga el cambio respectivo	EMA Uere 30 May 2024
--	--	---	-------------------------

Fuente: Elaboración propia.