

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO DEL PROYECTO:

Estandarización de los procesos productivos de granulación por vía húmeda y compresión en la manufactura de tabletas en una planta de producción industrial, mediante la optimización de los instructivos de manufactura orientada al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, con el fin de fortalecer la trazabilidad, reproducibilidad y su aplicabilidad en la transferencia tecnológica farmacéutica, en el período de enero a junio de 2026.

Nombre del estudiante:

Mariana Vidal Morales

Tutor profesional:

Miriam Gutiérrez Valero

Año 2026

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

I. Agradecimiento

A Dios, por brindarme la fortaleza, sabiduría y perseverancia necesarias para superar los desafíos ocurientes a lo largo de esta etapa y permitirme culminar satisfactoriamente este proyecto y mi formación profesional.

A mi familia, por su apoyo, comprensión y constante motivación. Gracias por acompañarme de diferentes formas durante este proceso, por defender mis capacidades y por ser un impulso durante los momentos de mayor exigencia académica y personal.

Agradezco a la Dra. Miriam Gutiérrez, tutora de este proyecto, por la oportunidad y su orientación durante el internado, clave para el cumplimiento de los objetivos planteados y para mi aprendizaje.

Asimismo, agradezco a la Dra. Valeria Roldán y a la Dra. Stephannie Ch. España por la disposición de ayudar y las valiosas recomendaciones que enriquecieron mi proceso de internado de una manera más amena.

Al laboratorio farmacéutico, por abrirme sus puertas y permitirme disfrutar de esta experiencia profesional en un entorno de aprendizaje y crecimiento. De manera especial, extendiendo la mayor gratitud a los operarios que, con su experiencia y disposición, contribuyeron significativamente a la ejecución de las actividades realizadas durante el internado.

Finalmente, deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas involucradas, por la colaboración brindada, la información proporcionada y el apoyo ofrecido durante el desarrollo de las distintas actividades que, de una u otra forma, contribuyeron a mi aprendizaje y al desarrollo de este proyecto.

II. Dedicatoria

Con gratitud y cariño,

A mis padres, por su amor, apoyo y confianza a lo largo de mi formación profesional. Gracias por acompañarme, motivarme y ser un ejemplo constante de esfuerzo, perseverancia y compromiso. Este logro ha sido posible gracias a sus sacrificios y enseñanzas.

A mí misma, como reconocimiento al esfuerzo y dedicación que me permitieron superar los desafíos del camino y culminar satisfactoriamente esta etapa de mi vida.

III. Tabla de contenido

I. Agradecimiento	2
II. Dedicatoria	3
III. Tabla de contenido	4
IV. Lista de tablas	7
V. Lista de figuras.....	8
VI. Listas de abreviaturas	9
CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN.....	10
1.1 Introducción	11
1.2 Justificación	13
1.3 Objetivos	15
1.3.1 Objetivo general.....	15
1.3.2 Objetivos específicos	15
CAPÍTULO II - MARCO REFERENCIAL	16
2.1 Antecedentes	17
2.1.1 Antecedentes nacionales	17
2.1.2 Antecedentes internacionales	17
2.2 Marco teórico	18
2.2.1 Procesos productivos en la manufactura de tabletas.....	19
2.2.2 Proceso de granulación por vía húmeda	19
2.2.3 Proceso de compresión	20
2.2.4 Parámetros críticos del proceso	20
2.2.5 Controles en proceso.....	21
2.2.6 Variabilidad en procesos productivos farmacéuticos	21
2.2.7 Buenas Prácticas de Manufactura	22
2.2.8 Buenas Prácticas de Documentación	22
2.2.9 Instructivos de manufactura farmacéutica	23
2.2.10 Estandarización de procesos productivos farmacéuticos	23

2.3 Marco conceptual.....	24
2.3.1 Variabilidad operativa.....	24
2.3.2 Granulación de alta cizalla.....	24
2.3.3 Optimización de instructivos de manufactura.....	25
2.3.4 Atributos Críticos de Calidad.....	25
2.3.5 Trazabilidad	25
2.3.6 Reproducibilidad.....	25
2.3.7 Brecha documental-operativa	26
2.3.8 Transferencia tecnológica farmacéutica	26
2.3.9 Interdependencia de operaciones unitarias	26
CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO.....	27
3.1 Especificación operacional de las actividades y tareas.....	28
3.2 Métodos y técnicas.....	29
3.2.1 Tipo de estudio según el enfoque.....	29
3.2.2 Tipo de estudio según el propósito	30
3.2.3 Tipo de estudio según el alcance	30
3.2.4 Tipo de estudio según el método	30
3.2.5 Tipo de estudio según la técnica	31
3.2.6 Tipo de estudio según el tiempo	31
3.2.7 Criterios de selección del tipo de estudio	31
3.2.8 Técnicas e instrumentos para la recolección de datos	32
3.2.9 Universo y muestra	32
3.2.10 Tipo de muestra.....	33
3.2.11 Método de análisis de datos	33
3.3 Determinación del calendario de actividades	33
3.4 Determinación de los recursos necesarios	34
3.5 Estructura organizativa y de gestión del proyecto	34
3.6 Factores externos condicionantes del logro de los efectos e impacto del proyecto	35
CAPÍTULO IV - LOGROS Y RECOMENDACIONES.....	36

4.1 Logros del proyecto	37
4.1.1 Logros asociados al objetivo específico 1	37
4.1.2 Logros asociados al objetivo específico 2	39
4.1.3 Logros asociados al objetivo específico 3	41
4.2 Recomendaciones	48
CAPÍTULO V - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
5.1 Referencias bibliográficas.....	50
CAPÍTULO VI - ANEXOS	54
6.1 Anexo 1: Cronograma de actividades	55
6.2 Anexo 2: Bitácora semanal	58

IV. Lista de tablas

Tabla 1. Relación entre las debilidades identificadas, las mejoras incorporadas y el beneficio esperado durante la optimización de los instructivos de manufactura.....	49
Tabla 2. Cronograma de actividades del internado durante el periodo de enero a junio de 2026.	58
Tabla 3. Bitácora semanal de actividades del internado durante el periodo de enero a junio de 2026.....	61

V. Lista de figuras

Figura 1. Operación de las actividades del proyecto.	28
Figura 2. Actividades asociadas a los objetivos del proyecto.....	32
Figura 3. Estructura organizativa del proyecto.	35
Figura 4. Etapas generales evaluadas durante los procesos de granulación por vía húmeda y compresión.	39
Figura 5. Principales oportunidades de mejora identificadas durante la evaluación de los procesos productivos.....	40
Figura 6. Fuentes documentales analizadas durante la revisión histórica de los procesos productivos.....	42
Figura 7. Principales debilidades identificadas en los registros de producción de lotes.	43
Figura 8. Ejemplo de optimización de instrucciones operativas para la reducción de ambigüedades en la ejecución del proceso.	44
Figura 9. Ejemplo de incorporación de referencias para la ejecución estandarizada de actividades de manufactura.....	45
Figura 10. Ejemplo de incorporación de mecanismos de verificación y registro de parámetros críticos del proceso.	46
Figura 11. Ejemplo de criterios incorporados para la ejecución de controles en proceso y seguimiento del comportamiento del granulado.	46
Figura 12. Ejemplo de elementos incorporados para fortalecer la trazabilidad documental por lote.....	47
Figura 13. Ejemplo de incorporación de delimitación de responsabilidades documentales dentro de los procesos productivos.	48

VI. Listas de abreviaturas

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

BPD: Buenas Prácticas de Documentación

BPR: Buenas Prácticas de Revisión

CPP: Parámetros Críticos del Proceso (Critical Process Parameters)

CQA: Atributos Críticos de Calidad (Critical Quality Attributes)

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration)

ICH Q10: Sistema de Calidad Farmacéutica (International Council for Harmonisation - Q10)

IPC: Control en Proceso (In-Process Control)

I+D: Investigación y desarrollo

OMS: Organización Mundial de la Salud

TTF: Transferencia tecnológica farmacéutica

CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La manufactura de formas farmacéuticas sólidas orales, en especial las tabletas, se posiciona como la opción principal para la industria farmacéutica por ser la vía de administración más común, presentar alta estabilidad fisicoquímica y lograr su producción a gran escala. La granulación y la compresión son algunas de las operaciones unitarias dentro del proceso de fabricación de tabletas. Estas son etapas críticas que influyen directamente en la calidad y estabilidad del producto final, por lo cual es necesario establecer control y estandarización de los procesos operativos¹.

En la manufactura de medicamentos siempre existirá una variabilidad natural intrínseca en las operaciones, lo cual demanda una rigurosa estandarización de las actividades, para reducir la variabilidad operativa y obtener resultados de calidad consistentes entre lotes. En la farmacia industrial, la evaluación de la calidad no debe limitarse solo a controles del producto final, sino que es necesario un sistema de control de calidad durante el proceso y una secuencia operativa estandarizada a lo largo de cada etapa del proceso de fabricación de medicamentos¹.

En el marco regulatorio, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) establecieron criterios de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para garantizar estándares de calidad en las operaciones productivas de medicamentos. Dichos criterios enfatizan que se debe contar con instructivos definidos y estandarizados bajo las Buenas Prácticas de documentación (BPD), para asegurar la trazabilidad de los procesos y reproducibilidad entre lotes, ya que la calidad de los instructivos de manufactura influye en la calidad operativa².

En la práctica, pueden presentarse brechas entre lo especificado en los instructivos de manufactura y la ejecución real de las operaciones productivas. En un instructivo de manufactura no estandarizado puede existir ambigüedad que dificulta la interpretación correcta del procedimiento. En consecuencia, se genera variabilidad operativa, desviaciones y controles de cambio frecuentes. Estos deben analizarse al optimizar los instructivos de manufactura bajo un enfoque de cumplimiento de las BPM, así como su relevancia en escenarios como la transferencia tecnológica farmacéutica (TTF)³.

El Sistema de Calidad Farmacéutica (International Council for Harmonisation - Q10, ICH Q10), es un modelo eficaz que garantiza consistencia, mejora y cumplimiento regulatorio de las BPM en cualquier parte del ciclo de vida del medicamento. Los sistemas basados en ICH Q10 plantean que los procedimientos estandarizados no deben catalogarse solo como un requisito que satisface el marco regulatorio, sino como herramienta clave para asegurar la correcta ejecución de los procesos y calidad, lo que refuerza la importancia de contar con procesos estandarizados y correctamente documentados^{4,5}.

El presente proyecto se centra en la estandarización de los procesos productivos de granulación, específicamente por vía húmeda, y compresión en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas tipo tabletas, mediante la optimización de los instructivos de manufactura bajo el enfoque de BPM. Este enfoque busca reducir la variabilidad operativa, asegurar la trazabilidad y reproducibilidad de los procesos y establecer una base aplicable a la TTF, considerando el proceso de compresión como una etapa crítica para el control de la variabilidad asociada al proceso de granulación.

1.2 Justificación

La manufactura de tabletas requiere un control riguroso de los procesos productivos para garantizar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento. Los procesos de granulación por vía húmeda y compresión son etapas cuya ejecución debe mantenerse bajo condiciones controladas porque esta es determinante para la calidad del producto final. No obstante, en la práctica industrial pueden existir deficiencias en la estandarización de estos procesos, lo que genera variabilidad operativa y dificulta la obtención de resultados consistentes entre lotes.

Las principales causas de la variabilidad de los procesos operativos se asocian a la calidad de los instructivos de manufactura. Estos pueden presentar ambigüedades en la redacción, inconsistencias en definición de parámetros críticos del proceso (Critical Process Parameters, CPP) y debilidades del control documental. En consecuencia, se ve afectada la práctica operacional incrementando la probabilidad de desviaciones, controles de cambio y errores, lo que compromete la trazabilidad y reproducibilidad.

En la manufactura de tabletas, es necesario controlar los CPP, ya que impactan directamente la calidad y características del producto final. La adecuada definición, estandarización y verificación de estos parámetros permite asegurar la reproducibilidad de los procesos y su cumplimiento alineado con los estándares de calidad. En este sentido, la estandarización contribuye a reducir la variabilidad y a mantener un desempeño consistente conforme a las BPM^{6,7}.

El registro documental constituye un elemento vital de la gestión de la calidad farmacéutica, en concordancia con las BPM. Este permite registrar de forma rigurosa las actividades ejecutadas durante los procesos productivos. La correcta estructura y el cumplimiento de los instructivos de manufactura favorecen la trazabilidad de los lotes y el seguimiento de los estándares de calidad. Por consiguiente, un sistema documental claro contribuye a la reproducibilidad de los procesos y minimiza el riesgo de errores⁸.

La estandarización de los procesos productivos mediante la optimización de los instructivos de manufactura contribuye directamente a reducir la variabilidad operativa y a mejorar la calidad del producto farmacéutico. Al definir secuencias lógicas y controles rigurosos, se fortalece la reproducibilidad entre lotes y se asegura el cumplimiento de los

requerimientos regulatorios vigentes. Por lo tanto, este proyecto no solo facilita la trazabilidad de las operaciones en planta, sino que refuerza la capacitación del personal operativo.

El proceso de compresión comprende un papel importante dentro del control de la variabilidad porque permite evidenciar la calidad del granulado obtenido durante la etapa de granulación. Por esta razón, su inclusión dentro del alcance del estudio del presente proyecto permite garantizar que las condiciones operativas se mantengan controladas y que los resultados obtenidos reflejen el desempeño del proceso previo, evitando la introducción de variabilidad adicional.

El desarrollo de este proyecto genera un impacto directo en la reducción de la variabilidad operativa, la mejora en la consistencia de los procesos productivos y el fortalecimiento del control documental en planta. Esto contribuye con las BPM, al aseguramiento de la calidad del producto final y a la disminución de desviaciones, beneficiando al personal operativo y al sistema de calidad del laboratorio. Asimismo, es una base sólida que favorece la reproducibilidad de los procesos y facilita su aplicabilidad en escenarios de TTF.

La estandarización de los procesos productivos es relevante en escenarios como la TTF, donde la reproducibilidad y el control del proceso son fundamentales para garantizar la correcta implementación de nuevas tecnologías. Como es el caso actual de la etapa de granulación por vía húmeda que cuenta con un nuevo equipo granulador de alta cizalla. Contar con procesos claros, definidos, estandarizados y documentados facilita la transferencia del conocimiento y reduce el riesgo de desviaciones durante su implementación.

Finalmente, este proyecto se justifica por su aplicabilidad en una planta de producción industrial, dado que consiste en el estudio de los procesos productivos de granulación por vía húmeda y de compresión en formas farmacéuticas sólidas tipo tabletas, lo que permite implementar mejoras concretas en los instructivos de manufactura orientadas a la estandarización de estos procesos. Por ello, se generan instructivos de manufactura optimizados y procesos estandarizados, fortaleciendo el sistema de calidad farmacéutico.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Estandarizar los procesos productivos de granulación por vía húmeda y compresión en la manufactura de tabletas en una planta de producción industrial, mediante la optimización de los instructivos de manufactura orientada al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, con el fin de fortalecer la trazabilidad, reproducibilidad y su aplicabilidad en la transferencia tecnológica farmacéutica.

1.3.2 Objetivos específicos

1.3.2.1 Evaluar la ejecución real de los procesos de granulación por vía húmeda y compresión en la manufactura de tabletas, mediante la observación directa en planta y la revisión de los instructivos de manufactura, con el fin de identificar brechas existentes entre la práctica operativa y la documentación vigente, así como oportunidades de mejora.

1.3.2.2 Analizar la documentación histórica de producción asociada a los procesos de granulación por vía húmeda y compresión, mediante la revisión de registros de producción, desviaciones, controles de cambio y documentación operativa, con el fin de identificar inconsistencias en la definición y control de parámetros críticos y actividades operativas, así como debilidades en el registro documental de los procesos.

1.3.2.3 Optimizar los instructivos de manufactura de los procesos de granulación por vía húmeda y compresión mediante la mejora de su contenido, estructura y el control operativo, así como la incorporación de parámetros críticos y controles en proceso, junto con la capacitación del personal operativo y técnico, con el fin de fortalecer la estandarización de dichos procesos.

CAPÍTULO II - MARCO REFERENCIAL

2.1 Antecedentes

Los antecedentes del presente proyecto se centran en una revisión de estudios previos relacionados con la estandarización de procesos productivos, el control de la variabilidad operativa y la documentación en la industria farmacéutica. Estos proporcionan un fundamento teórico-práctico orientado a la mejora de los instructivos de manufactura como herramienta para estandarizar las operaciones y garantizar la calidad del producto final.

2.1.1 Antecedentes nacionales

Leitón (2015) realizó el estudio *Generación de una herramienta para la estandarización de los procesos productivos en la industria farmacéutica Calox de Costa Rica, S.A.*, donde desarrolló una estrategia orientada a estandarizar los procesos productivos a través del análisis de las operaciones y la documentación existente en planta. Como resultado, se establecieron rutas que permitieron mejorar la organización de las actividades y el control operativo, evidenciando las fallas asociadas a la falta de estandarización en algunas etapas⁹.

La relación del estudio con el presente proyecto radica en la importancia de estandarizar los procesos productivos mediante herramientas documentales para reducir la variabilidad operativa y fortalecer la consistencia en la manufactura farmacéutica industrial.

2.1.2 Antecedentes internacionales

En el estudio *Robust Process Design in Pharmaceutical Manufacturing under Batch-to-Batch Variation* realizado por los autores Xie y Schenkendorf (2019), se analizó el impacto de la variabilidad entre lotes en los procesos de manufactura farmacéutica, con el objetivo de mejorar la robustez y consistencia del proceso productivo. A través de estrategias de diseño de procesos y control de parámetros críticos, se evidenció que la adecuada definición y control de estos parámetros permite reducir la variabilidad entre lotes y mejorar la reproducibilidad del proceso¹⁰.

Este estudio se relaciona con el presente proyecto, ya que resalta la importancia de controlar la variabilidad operativa mediante procedimientos estandarizados que aseguren resultados consistentes en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas.

En el estudio llevado a cabo por Mohamed, *et al.* (2017), titulado *High-Shear Granulation Process: Influence of Processing Parameters on Critical Quality Attributes of Acetaminophen Granules and Tablets Using Design of Experiment Approach*, se evaluó la influencia de los parámetros de proceso en la calidad del granulado y tabletas obtenidas mediante granulación húmeda de alta cizalla. Experimentalmente, se determinó que variables como el tiempo de granulación, la cantidad de aglutinante y las condiciones de secado, impactan directamente en las propiedades del granulado y su comportamiento en la compresión, lo cual influye en la calidad del producto final¹¹.

La relación del estudio con el presente proyecto radica en la necesidad de definir y controlar CPP como parte de la estandarización de las etapas de granulación y compresión, además de la aplicabilidad real en un granulador de alta cizalla.

En el estudio *The Contribution of Lean Manufacturing Tools to Changeover Time Decrease in the Pharmaceutical Industry: A SMED Project*, realizado por Al-Akel, *et al.* (2018), se evaluó la implementación de herramientas de manufactura en una planta farmacéutica, con el objetivo de reducir los tiempos de cambio de formato y mejorar la eficiencia operativa. A través de la metodología SMED, se logró identificar actividades críticas, estandarizar procedimientos y optimizar la secuencia operativa de los procesos productivos, reduciendo significativamente los tiempos de cambio¹².

Este estudio se relaciona con el presente proyecto, dado que evidencia cómo la estandarización de procesos y la optimización de los procedimientos operativos contribuyen a la reducción de la variabilidad y la eficiencia en la ejecución de la manufactura farmacéutica.

2.2 Marco teórico

En este apartado se presentan las bases teóricas y técnicas necesarias para comprender la estandarización de los procesos productivos de granulación por vía húmeda y compresión en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas tipo tabletas, como herramienta para asegurar el control de la variabilidad operativa por medio de la optimización de los instructivos de manufactura, bajo el cumplimiento de las BPM según lo que establece ICH Q-10.

2.2.1 Procesos productivos en la manufactura de tabletas

La manufactura de formas farmacéuticas sólidas tipo tabletas reúne un conjunto de operaciones unitarias diseñadas para transformar materias primas en productos con atributos de calidad definidos. Cada operación requiere el control de variables dependientes de las condiciones operativas ejecutadas durante la producción. En este sentido, el control en las etapas de granulación y compresión permiten dirigir el desempeño del proceso y la obtención de unidades dosificadas con características consistentes¹³.

Las operaciones unitarias granulación y compresión, impactan directamente en atributos críticos de calidad (Critical Quality Attributes, CQA) como la uniformidad de contenido, dureza, friabilidad y perfil de disolución, por lo que deben ejecutarse bajo condiciones controladas y estables. Por esta razón, el control durante los procesos de manufactura de tabletas y un definido registro de las actividades operativas, son clave para asegurar la reproducibilidad, trazabilidad y el cumplimiento de las BPM¹.

2.2.2 Proceso de granulación por vía húmeda

La granulación es una operación unitaria en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas que consiste en la aglomeración de partículas finas de polvo para formar gránulos de mayor tamaño, mejorando sus propiedades de flujo y compresibilidad. Esta puede realizarse por vías diferentes; no obstante, la vía húmeda es la más utilizada en la fabricación de tabletas, pudiendo llevarse a cabo en equipos como el granulador de alta cizalla para un mejor desempeño en la formación de gránulos¹¹.

La granulación por vía húmeda mejora la cohesión de una mezcla de polvos mediante la adición de un agente aglutinante, favoreciendo la formación de gránulos con propiedades de calidad óptimas para la compresión. En este contexto, el proceso es determinante de propiedades que pueden predecir el comportamiento durante la compresión, ya que su correcta ejecución influye directamente en la calidad del producto final¹⁴.

Parámetros como la cantidad de aglutinante y su tiempo de adición, el tiempo de amasado, la velocidad de granulación y las condiciones de secado deben mantenerse bajo control, dado que cualquier variación genera riesgos que afectan la calidad del producto final.

Por esta razón, la granulación es una etapa crítica que requiere un control operativo y documental estandarizado para asegurar su reproducibilidad y el cumplimiento de las BPM^{11,14}.

2.2.3 Proceso de compresión

La compresión es una operación unitaria en la manufactura de tabletas, en la cual una mezcla de polvos o gránulos es sometida a una presión entre dos punzones en una matriz para formar tabletas con forma y dimensiones definidas. El objetivo de esta etapa es consolidar las materias primas en unidades dosificadas que cumplan con los requisitos de calidad especificados y obtener un vehículo adecuado para la administración de medicamentos¹⁵.

El proceso de compresión determina los CQA del producto final, por lo que puede considerarse un indicador del desempeño del proceso de granulación, ya que se ve condicionado por variables derivadas de la etapa previa. En este sentido, la estandarización del proceso de compresión es esencial para evitar la variabilidad operativa adicional, bajo el cumplimiento de las BPM^{15,16}.

2.2.4 Parámetros críticos del proceso

Los parámetros críticos del proceso (Critical Process Parameters, CPP) son aquellas variables operativas que tienen un impacto directo sobre los CQA del producto, por lo que deben ser identificados, controlados y monitoreados de manera sistemática. En la fabricación de tabletas, estos parámetros se asocian principalmente a los procesos de granulación y compresión, donde variables como el tiempo, la velocidad o la fuerza aplicada influyen en las características del producto final^{11,17}.

La interdependencia entre las operaciones unitarias exige que los CPP de granulación, como la cantidad de aglutinante, las condiciones de amasado y de secado, se definan con precisión técnica absoluta. Estas variables condicionan de manera directa en la densidad y las propiedades de flujo del granulado obtenido en el equipo de alta cizalla. En consecuencia, estas características determinan su comportamiento durante la etapa de compresión, impactando los CQA como la dureza, friabilidad y uniformidad de contenido de las tabletas finales^{11,18}.

2.2.5 Controles en proceso

Los controles en proceso (In-Process Control, IPC) corresponden a las pruebas y verificaciones durante la ejecución de las operaciones, con el fin de asegurar que el proceso productivo se mantiene dentro de los límites especificados o, si es necesario, adaptarlo para cumplir con ello. Esto puede incluir el control de calidad del material y equipo, y permiten detectar desviaciones de manera oportuna y aplicar los ajustes necesarios antes de afectar la calidad del producto final, y al estandarizar se garantiza que siempre se hagan igual¹⁹.

En la manufactura de tabletas, en los procesos de granulación por vía húmeda y compresión, los IPC incluyen pruebas como la determinación de humedad del granulado, el tamaño de partícula, la uniformidad de peso, la dureza, la friabilidad, entre otras. Estos permiten supervisar el desempeño del proceso en tiempo real, obteniendo información clave para el control de la variabilidad operativa^{19,20}.

Los IPC y la interpretación de los resultados forman parte del registro de fabricación del lote, por lo que se deben seguir las BPD y las Buenas Prácticas de Revisión (BPR). La implementación adecuada contribuye al aseguramiento de la calidad cumpliendo las BPM para disminuir los riesgos en los procesos. De igual manera, son una herramienta fundamental para fortalecer la trazabilidad del proceso y garantizar la reproducibilidad de los resultados²¹.

2.2.6 Variabilidad en procesos productivos farmacéuticos

En los procesos productivos, la variabilidad es un fenómeno intrínseco que puede originarse a partir de múltiples fuentes, impactando directamente los CQA del producto. Una de esas fuentes es la variabilidad asociada al personal operativo, la cual influye en el desempeño de las etapas de granulación y compresión. De igual forma, pequeñas fluctuaciones en los CPP afectan la calidad del producto final y son indicio de una posible variabilidad operativa^{22,23}.

Desde esta perspectiva, es clave analizar y controlar estas fuentes de variabilidad para asegurar un desempeño consistente del proceso productivo. Esto se logra mediante la definición y monitoreo de los CPP, así como la implementación de estrategias robustas. En este sentido, la estandarización de los procesos productivos y el adecuado registro de las operaciones permiten reducir la variabilidad operativa y asegurar la reproducibilidad entre lotes¹⁰.

2.2.7 Buenas Prácticas de Manufactura

Las BPM constituyen un conjunto de lineamientos diseñados para regular la fabricación de productos farmacéuticos garantizando la calidad, seguridad y eficacia. Sus requisitos son aplicables a instalaciones, equipos, personal, procesos productivos y producto final, operando bajo condiciones controladas y documentadas para obtener resultados consistentes de acuerdo con los estándares de calidad. En este sentido, cumplir con las BPM minimiza los riesgos inherentes a la manufactura como la contaminación y los errores humanos²⁴.

Para las BPM, la documentación en la industria farmacéutica cumple funciones críticas dentro del sistema de gestión de la calidad. Esta debe establecer procedimientos claros y precisos, y asegurar la trazabilidad de los procesos, proporcionando la evidencia de que las operaciones se ejecutan según las especificaciones aprobadas y los requisitos regulatorios. Por lo tanto, los instructivos de manufactura deben ser completos, facilitando la correcta ejecución de las operaciones y contribuyendo a la reproducibilidad entre lotes².

En complemento a las BPM, el proyecto se fundamenta en los lineamientos del Sistema de Calidad Farmacéutico descritos en la ICH Q10, los cuales promueven la mejora continua, la estandarización de procesos y el fortalecimiento de la documentación en el entorno productivo. Este sistema respalda la optimización de los instructivos de manufactura y su oportuna aplicación dentro de la producción farmacéutica⁵.

2.2.8 Buenas Prácticas de Documentación

Las BPD comprende un conjunto de directrices que rigen la creación y gestión de la documentación en un sistema. En la industria farmacéutica, aseguran que el registro de la información generada durante los procesos productivos sea atribuible, legible, trazable, permanente y precisa. Estas son fundamentales para demostrar el cumplimiento de los requisitos técnicos, por lo que aplicar adecuadamente estas prácticas es clave para asegurar la calidad dentro de la industria farmacéutica²⁵.

Gracias a la correcta implementación de las BPD, en el registro de fabricación del lote, las actividades operativas pueden ser verificadas con evidencia, permitiendo el rastreo oportuno de las condiciones bajo las cuales se ejecutaron los procesos. En este sentido, la

calidad de los instructivos de manufactura condiciona la ejecución operativa y la toma de decisiones basada en datos confiables, dado que errores, omisiones o ambigüedades generan desviaciones²⁶.

2.2.9 Instructivos de manufactura farmacéutica

Los instructivos de manufactura son documentos que describen de manera específica la secuencia de actividades, condiciones operativas y controles de calidad necesarios para la ejecución óptima de los procesos productivos en la industria farmacéutica. Estos constituyen una guía para el personal operativo, permitiendo asegurar que estén al tanto de sus tareas y que las operaciones se realicen de forma consistente, estandarizada y conforme a los lineamientos de calidad establecidos^{25,26}.

La ejecución de los procesos productivos es directamente dependiente de la calidad de los instructivos de manufactura, ya que ambigüedades en la redacción, inconsistencias en la definición de CPP y/o CQA, y deficiencias en el registro de las actividades, pueden aumentar la variabilidad operativa. Desde esta perspectiva, la optimización de los instructivos de manufactura permite fortalecer el control del proceso y asegurar su trazabilidad y reproducibilidad bajo el cumplimiento de las BPM²⁵.

2.2.10 Estandarización de procesos productivos farmacéuticos

La estandarización de procesos consiste en establecer procedimientos operativos definidos y uniformes. Esto mejora la ejecución, facilita el registro de datos y promueve la comparabilidad de los resultados. En la industria farmacéutica, la estandarización requiere la definición precisa y clara de los CPP, CQA, IPC y secuencias productivas lógicas. Por lo tanto, guían al personal operativo a seguir exactamente como están definidas las operaciones, sin margen para la improvisación^{27,28}.

Trabajar con procesos estandarizados permite alcanzar la reproducibilidad entre lotes, fortalecer la trazabilidad de las operaciones, facilitar el control de los procesos y evidenciar la ejecución de la manufactura de un producto de la manera más eficiente. De la misma manera, la estandarización constituye una herramienta importante para la mejora continua y correcta implementación de cambios en los procesos, asegurando la calidad del proceso^{27,28}.

2.3 Marco conceptual

El marco conceptual reúne los conceptos técnicos y normativos que sustentan la estandarización de los procesos de granulación y compresión. A partir de la interrelación científica entre el control de la variabilidad operativa y el aseguramiento de los CQA en la manufactura de tabletas, se comprende cómo la optimización documental reduce riesgos, y fortalece la reproducibilidad y trazabilidad en el entorno industrial bajo el enfoque de las BPM.

2.3.1 Variabilidad operativa

La variabilidad operativa se refiere al conjunto de variaciones intrínsecas del factor humano de un proceso productivo, que afectan la uniformidad productiva. Cuando la ejecución difiere con lo establecido en los instructivos, se genera una desviación, lo que compromete la calidad del producto. Dado lo anterior, la estandarización busca mitigar la variabilidad a través de una redacción clara en los instructivos, asimismo asegurar que la ejecución se base en el documento y no en el criterio del operador, reduciendo así la probabilidad del error humano²⁹.

2.3.2 Granulación de alta cizalla

Es una operación unitaria que utiliza fuerzas mecánicas intensas para transformar polvos finos en gránulos más densos mediante la adición de una solución aglutinante. Esta tecnología es sensible a variables como la velocidad del impulsor, el tiempo de amasado y la distribución del aglutinante, las cuales pueden alterar el tamaño del gránulo. En consecuencia, su estandarización es esencial para asegurar que el material resultante sea apto para una compresión uniforme y eficiente¹¹.

2.3.3 Optimización de instructivos de manufactura

Proceso de mejora de los documentos que describen el procedimiento de las operaciones unitarias, a través del ajuste de su estructura y contenido. En este proyecto, esta intervención técnica busca mitigar la variabilidad, minimizar el error humano y fortalecer el control operativo en planta. Al alinear el documento con la realidad operativa, la optimización garantiza que el instructivo sea una herramienta de gestión de calidad veraz dirigido a la estandarización de los procesos productivos y no meramente un requisito administrativo²⁶.

2.3.4 Atributos Críticos de Calidad

Los CQA son las propiedades físicas y químicas que deben mantenerse dentro de límites especificados para asegurar la calidad del producto final. En la manufactura de tabletas, estos incluyen la uniformidad de contenido, la dureza, la friabilidad y el tiempo de desintegración. Existe una relación directamente dependiente con los CPP, ya que su variabilidad tiene una influencia significativa en estos atributos, por lo tanto, la optimización de los instructivos busca reforzar estos atributos mediante un control operativo riguroso^{11,17}.

2.3.5 Trazabilidad

La trazabilidad en la manufactura farmacéutica se fundamenta en la capacidad de rastrear el historial completo de un lote o proceso a través de registros de producción documentados. Estos registros son el reporte físico que documenta la ejecución de cada operación unitaria, asegurando que los CPP y los IPC se hayan cumplido según lo establecido en el instructivo. De esta manera, la trazabilidad documental se convierte en el eje legal y técnico que demuestra el cumplimiento de las BPM ante entes regulatorios³⁰.

2.3.6 Reproducibilidad

Capacidad de un proceso para generar resultados consistentes, comparables y dentro de los criterios establecidos cuando se ejecuta bajo las mismas condiciones operativas siempre. En este sentido, la reproducibilidad constituye un éxito de la estandarización de los procesos productivos, ya que refleja que las actividades, controles y registros se realizan de manera consistente, manteniendo el desempeño del proceso entre diferentes lotes, turnos operativos o personal involucrado²⁵.

2.3.7 Brecha documental-operativa

La brecha documental-operativa es la variabilidad identificada entre el procedimiento establecido en el instructivo de manufactura y la ejecución real observada durante la operación productiva. Estas brechas pueden presentarse como omisiones, desorganización en secuencia operativa, interpretación ambigua de instrucciones o variaciones en la aplicación de IPC, constituyendo oportunidades de mejora para la estandarización del proceso².

2.3.8 Transferencia tecnológica farmacéutica

La TTF se define como la transmisión de conocimientos almacenados sobre un producto y sus procesos, o entre sitios de producción. En este proyecto, la estandarización actúa como el vehículo que facilita la TTF del nuevo granulador de alta cizalla hacia la rutina productiva del laboratorio. Al optimizar los instructivos, se asegura que el conocimiento técnico se preserve y sea transferible sin pérdida de calidad o seguridad, de manera que esto no comprometa la trazabilidad ni las propiedades de los medicamentos seleccionados³¹.

2.3.9 Interdependencia de operaciones unitarias

Se refiere a la relación operacional donde los resultados de un proceso productivo condicionan el desempeño del siguiente. En la manufactura de tabletas, las propiedades físicas obtenidas en granulación, como la densidad y granulometría, determinan directamente la capacidad de flujo y compresibilidad del polvo en la etapa de compresión. En consecuencia, la estandarización de los instructivos debe considerar esta interdependencia para asegurar que el control de las condiciones por etapa garantice el cumplimiento de los CQA de la tableta final¹³.

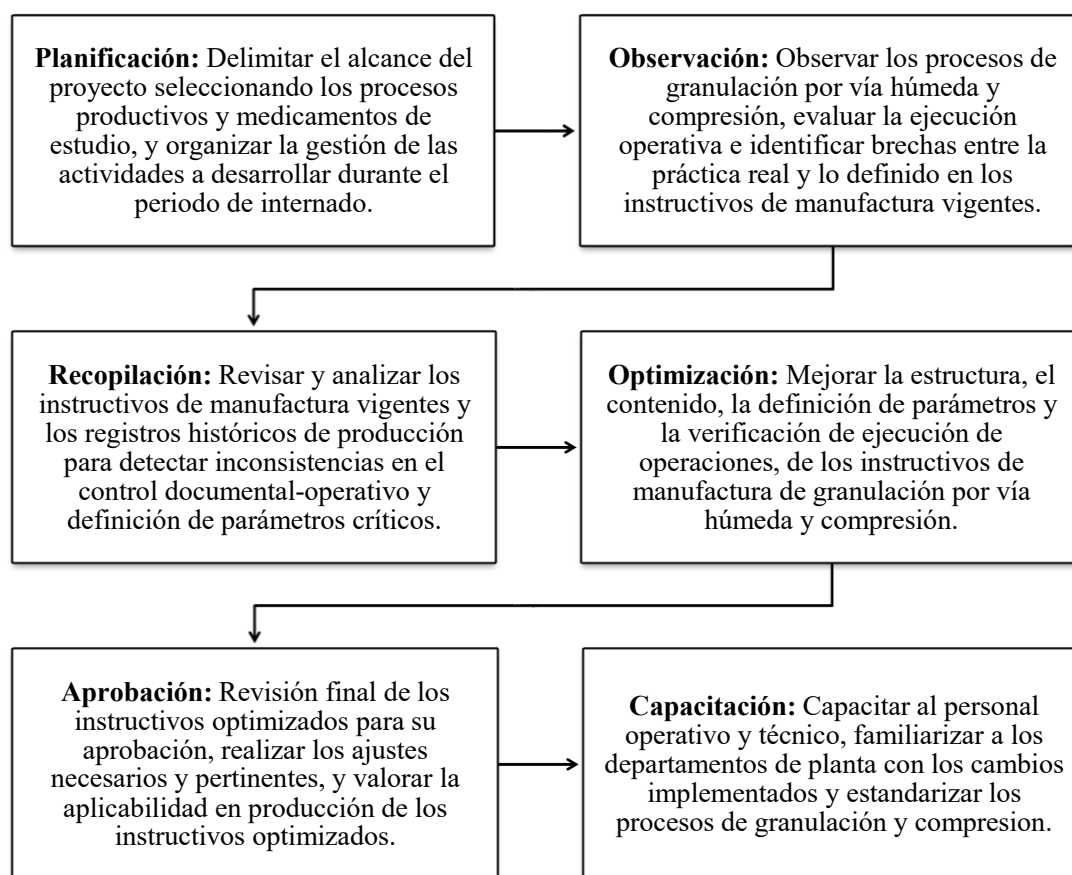
CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO

El presente capítulo define la estrategia orientada a la optimización de los instructivos de manufactura para lograr la estandarización de los procesos productivos de granulación húmeda y compresión de tabletas. Aquí se detalla los aspectos de sustento técnico procedimental relacionados con las actividades, el espacio temporal, la gestión estructural y los recursos necesarios, asegurando una estructura clara, lógica y acorde con los objetivos planteados.

3.1 Especificación operacional de las actividades y tareas

Las actividades del proyecto se planificaron en fases secuenciales, tal como se muestra en la *Figura 1*. En conjunto, la finalidad es asegurar coherencia entre la evaluación de los procesos, análisis documental y aplicación de las mejoras propuestas, para estandarizar los procesos productivos de granulación y compresión. El trabajo se llevó a cabo junto a los departamentos de gestión de calidad y operaciones, y la participación de su personal.

Figura 1. Operación de las actividades del proyecto.



Fuente: elaboración propia, 2026.

Inicialmente, se observó directamente, desde el inicio hasta el final, los procesos productivos en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas tipo tabletas para relacionar su impacto en la calidad del producto final y contrastar lo definido en los instructivos de manufactura vigentes con la práctica real. No obstante, el enfoque se centra sólo en los procesos productivos de granulación por vía húmeda y compresión de tres medicamentos seleccionados, manufacturados con un nuevo equipo granulador de alta cizalla.

Seguidamente, se recopiló la documentación disponible, que incluye tanto los instructivos de manufactura vigentes como los registros históricos de producción por lote respectivos a los tres medicamentos seleccionados y su producción con parámetros definidos en nuevas tecnologías del laboratorio. Se analizó de manera integral, el contenido de los instructivos vigentes según aspectos como la secuencia lógica de las actividades, claridad de instrucciones, correcta realización de ICP y focalización de CPP.

Posteriormente, se implementó las mejoras identificadas en los instructivos de manufactura, con el fin de optimizar su funcionalidad y aplicabilidad para estandarizar los procesos productivos. Las modificaciones reúnen ajustes en redacción con un lenguaje claro, comprensible para el personal y lejos de ambigüedades, sin perder la formalidad técnica. Se reorganizó la secuencia de las tareas operativas, para contar un flujo lógico que simplifique su seguimiento y minimice la probabilidad de incurrir en errores.

Se incorporaron elementos que refuerzan el control documental-operativo y la trazabilidad del proceso, tales como la especificación y verificación de CPP, registro del rendimiento del proceso y los IPC, firmas de supervisión y aprobación de calidad, así como la identificación de equipos e instrumentos propios del laboratorio. Se añadió una sección de registro de observaciones durante el proceso como herramienta en gestión de desviaciones.

Como parte de la estandarización, se establecieron criterios uniformes y definidos respecto a estructura, contenido y terminología técnica en los instructivos, para alcanzar consistencia entre la documentación y la ejecución real de los procesos productivos. Asimismo, se destinaron periodos de revisión y aprobación en conjunto con los departamentos de gestión de calidad e investigación y desarrollo (I+D) respectivamente, donde se finiquitaron detalles y se evaluó la aplicabilidad de los instructivos, según funcionalidad y alineamiento con las BPM.

Finalmente, se impartió la capacitación del uso de los instructivos de manufactura optimizados al personal operativo y técnico, como herramienta de gestión de calidad en la industria farmacéutica. La finalidad de la capacitación es alcanzar la correcta interpretación e introducción de dichos instructivos. Estas actividades, en conjunto, promueven la estandarización, trazabilidad y reproducibilidad de los procesos productivos.

3.2 Métodos y técnicas

3.2.1 Tipo de estudio según el enfoque

El enfoque metodológico es cualitativo con un diseño de investigación-acción, ya que este proyecto está orientado a la mejora continua mediante la recopilación y análisis de información no numérica, prácticamente de manera simultánea. Este enfoque permite evaluar la estructura y claridad de los instructivos de manufactura vigentes y contrastarlos directamente con la ejecución real en las áreas de granulación y compresión, acreditando la información cualitativa obtenida como herramienta para la estandarización de dichos procesos³².

3.2.2 Tipo de estudio según el propósito

El estudio según el propósito es de tipo aplicado e institucional porque se aplica de inmediato los resultados obtenidos para la resolución de un problema técnico-operativo en respuesta a una necesidad planteada dentro de la planta de producción industrial farmacéutica. En este sentido, se busca mejoras directas en la trazabilidad y reproducibilidad de los procesos productivos, mediante la toma de decisiones informadas y sin generar conocimiento teórico nuevo, sino aplicar principios existentes como soluciones prácticas y funcionales³³.

3.2.3 Tipo de estudio según el alcance

En cuanto al alcance, es de tipo descriptivo, dado que se enfoca en conseguir el objetivo general sin alteración de variables ni definición de las causas. En este caso, se busca identificar oportunidades de mejora respecto al problema a partir de la observación y análisis de la situación actual, tal como su características, frecuencia, prevalencia e incidencia. Cabe destacar que este estudio es generalizable a otros procesos productivos dentro del laboratorio con los mismos criterios delimitantes³².

3.2.4 Tipo de estudio según el método

Se evaluaron los procesos productivos de granulación húmeda y compresión y se realizó el análisis de los registros de producción, lo que facilitó identificar oportunidades de mejora en la documentación. De igual forma, se establecieron criterios generales orientados a la estandarización de dichos procesos productivos dentro de la manufactura de tabletas por vía húmeda como base para futuras TTF, conforme a BPM³³.

Por lo tanto, se emplea el método inductivo, el cual parte del estudio de casos particulares para la obtención de conclusiones de carácter general. Este estudio resulta oportuno porque no busca comprobar una hipótesis, sino interpretar una situación específica y generar propuestas de mejora basadas en la evidencia obtenida a lo largo del internado³³.

3.2.5 Tipo de estudio según la técnica

La técnica aplicada en el presente proyecto se clasifica como conjunta, ya que se emplearon de manera conjunta el análisis documental y la observación directa de los procesos productivos, lo que facilitó una comprensión más completa del registro documental según el trabajo de producción. En consecuencia, se contrastó la información documentada con su aplicación en la operación real, integrando distintas fuentes de información³³.

3.2.6 Tipo de estudio según el tiempo

Según la secuencia temporal, el estudio se clasifica como transversal, dado que la recopilación y análisis de la información se realizó en un determinado tiempo, sin seguimiento posterior. En cuanto a la relación con el tiempo, el estudio presenta un enfoque retrospectivo y prospectivo a la vez, porque el proyecto agrupa el análisis de los instructivos de manufactura y registros históricos de producción previamente existentes más la observación directa de los procesos productivos en tiempo real³³.

3.2.7 Criterios de selección del tipo de estudio

El tipo de estudio se apoya en el problema abordado y los objetivos planteados en el proyecto. Desde esta perspectiva, no se requiere alterar variables ni incurrir en pruebas

experimentales, ya que el proyecto se basa en el estudio actual de la relación entre la documentación y la práctica operativa real dentro de una planta industrial de producción farmacéutica, lo que explica la elección de un enfoque cualitativo y un alcance descriptivo.

Figura 2. Actividades asociadas a los objetivos del proyecto.

Objetivo 1: Evaluar la ejecución real de los procesos de granulación por vía húmeda y compresión en la manufactura de tabletas, mediante la observación directa en planta y la revisión de los instructivos de manufactura, con el fin de identificar brechas existentes entre la práctica operativa y la documentación vigente, así como oportunidades de mejora.

- Observación de procesos productivos
- Comparación documental-operativa
- Detección de brechas documentales-operativas

Objetivo 2: Analizar la documentación histórica de producción asociada a los procesos de granulación por vía húmeda y compresión, mediante la revisión de registros de producción, desviaciones, controles de cambio y documentación operativa, con el fin de identificar inconsistencias en la definición y control de parámetros críticos y actividades operativas, así como debilidades en el registro documental de los procesos.

- Revisión históricos de producción
- Análisis documental de procesos productivos
- Identificación de debilidades documentales-operativas

Objetivo 3: Optimizar los instructivos de manufactura de los procesos de granulación por vía húmeda y compresión mediante la mejora de su contenido, estructura y el control operativo, así como la incorporación de parámetros críticos y controles en proceso, junto con la capacitación del personal operativo y técnico, con el fin de fortalecer la estandarización de dichos procesos.

- Mejora de instructivos de manufactura
- Incorporación de herramientas documentales
- Capacitación del personal operativo y técnico

Fuente: elaboración propia, 2026.

Los objetivos del proyecto son el factor primordial como criterio de selección del tipo de estudio que mejor describe a este mismo, ya que este dependerá de lo que se pretende lograr y las estrategias definidas para alcanzarlo³¹. En relación con lo anterior, la metodología seleccionada se centra en las distintas actividades definidas para alcanzar los objetivos planteados, lo cual se puede observar en la *Figura 2*.

Por otra parte, las condiciones del proyecto como el tiempo y los recursos disponibles justifican la elección de un estudio tipo transversal, ya que la realización de las actividades comprende un periodo específico. Además, se analizó el desempeño de los procesos a partir de

datos existentes, orientado a un estudio retrospectivo. En general, estos criterios permitieron seleccionar un tipo de estudio congruente con los objetivos del proyecto y apto dentro del contexto organizacional.

3.2.8 Técnicas e instrumentos para la recolección de datos

Se utilizaron técnicas e instrumentos de investigación cualitativos, por ejemplo, un análisis técnico de los instructivos de manufactura vigentes de los procesos de granulación húmeda y compresión, así como en los registros históricos de producción de lotes, para tabular las inconsistencias, omisiones y ambigüedades en estos. Se consideró la estructura, contenido, coherencia teórico-práctica y definición de CPP, como objeto de optimización.

También se evaluó dichos procesos productivos mediante su observación directa de tipo activa y no dirigida, participando de forma individual. La información recopilada acerca de las brechas existentes entre la instrucción escrita y la práctica del operario fue registrada a partir de una lista comparativa con anotaciones en tiempo real sin estructura definida. Estas técnicas aseguraron la obtención de evidencia empírica objetiva desde el contexto real del laboratorio³³.

3.2.9 Universo y muestra

El universo está constituido por la totalidad de los instructivos de manufactura vigentes y por todos los procesos productivos del área de sólidos del laboratorio, así como todos los registros históricos de producción por lote asociados.

Como una porción representativa del universo, la muestra está constituida por 14 registros históricos de producción y sus correspondientes instructivos de manufactura vigentes de los procesos de granulación por vía húmeda y compresión, distribuidos en tres medicamentos específicos: 9 de Sulindaco, 3 de Propiltiouracilo y 2 de Clonazepam.

La selección de tres medicamentos como muestra de estudio delimita el alcance de la investigación y garantiza un abordaje viable dentro del tiempo de internado. Sin embargo, el proyecto presenta un alcance generalizable, ya que los logros son aplicables en otros procesos de manufactura, por lo que los resultados obtenidos permiten establecer puntos de referencia de optimización documental y estandarización operativa.

3.2.10 Tipo de muestra

La muestra es de tipo no probabilística e intencional, ya que su selección se basó en criterios de accesibilidad, necesidad y relevancia dentro del laboratorio, donde se busca el análisis profundo sin aleatoriedad. Esta delimitación es idónea debido a que estos productos y procesos seleccionados, representan mayor criticidad operativa tras la integración del nuevo granulador de alta cizalla. Por consiguiente, la muestra garantiza la representatividad técnica necesaria para la estandarización propuesta y alcanzar procesos trazables y reproducibles³³.

3.2.11 Método de análisis de datos

Se ejecutará mediante el contraste del estado inicial de los documentos frente a las versiones optimizadas bajo criterios de idoneidad técnica y control operativo, más el cumplimiento de tres indicadores objetivos: la reducción de términos ambiguos o subjetivos, la inclusión obligatoria de control en CPP, y el aumento de registro de actividad. Este análisis comparativo permitirá demostrar cómo la optimización documental mitiga la variabilidad operativa y robustece el seguimiento de las BPM, justificando la viabilidad del proyecto.

3.3 Determinación del calendario de actividades

Se estableció un cronograma de actividades distribuido a lo largo del periodo de internado que comprende desde enero hasta junio de 2026. Las actividades realizadas y su programación temporal se detallan en el *Anexo I* del presente documento, donde se incluyen las fases desde el inicio hasta el final del proyecto según el cronograma académicamente establecido. El propósito es garantizar una secuencia lógica y organizada de cada una de las actividades, para lograr los objetivos planteados en tiempo calendario.

3.4 Determinación de los recursos necesarios

El proyecto requirió recursos humanos, materiales y tecnológicos. En cuanto a los recursos humanos, se contó con el personal del área de operaciones y gestión de calidad, quienes brindaron acceso a la documentación pertinente y a los procesos de manufactura de tabletas. Adicionalmente, contribuyeron en la aclaración de dudas y retroalimentación sobre la idoneidad de las mejoras propuestas de optimización.

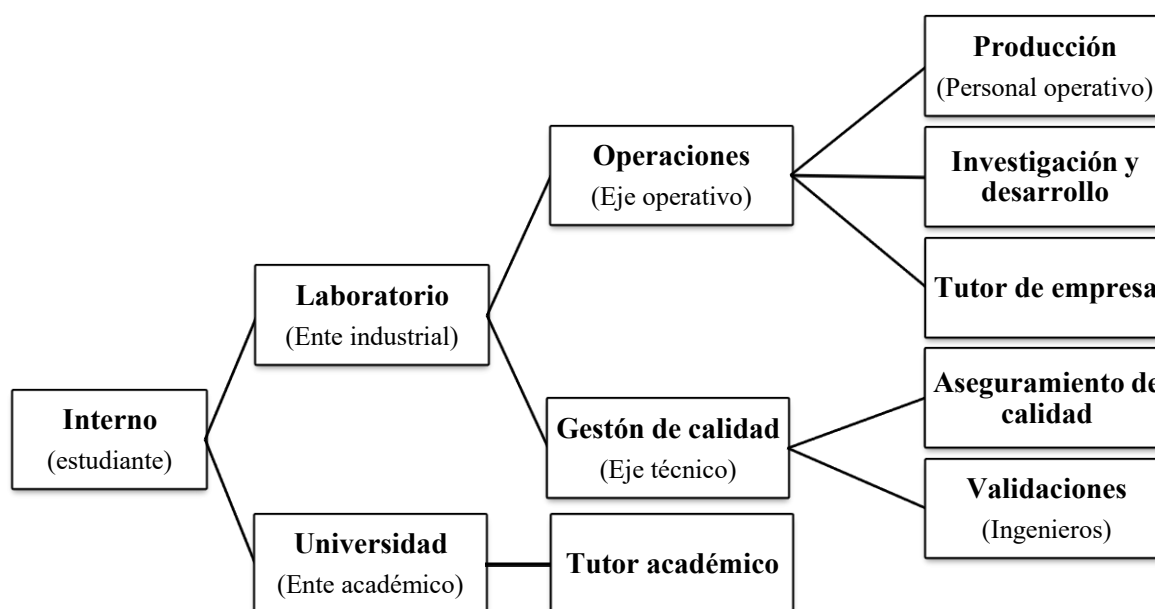
En cuanto a los recursos materiales, se utilizaron los instructivos de manufactura vigentes correspondientes a los tres medicamentos seleccionados, así como los registros históricos de producción de lotes asociados. También se consideraron los equipos e instrumentos de manufactura en las etapas de granulación por vía húmeda y compresión, para comprender su uso y especificación en los instructivos optimizados.

Los recursos tecnológicos fueron principalmente herramientas informáticas, tales como Excel, para la edición de los instructivos y creación de estadísticas preliminares, facilitando la sistematización de toda la información optimizada. En conjunto, la competente utilización de estos recursos permitió llevar a cabo el cumplimiento del objetivo del proyecto.

3.5 Estructura organizativa y de gestión del proyecto

La estructura organizativa para el desarrollo del proyecto agrupó tanto el ámbito académico como el industrial, con una estrecha coordinación entre los entes involucrados. Las partes involucradas comprenden desde la universidad hasta los departamentos del laboratorio como el de gestión de calidad y el de operaciones, tal como se muestra en la *Figura 3*. Esta estructura organizativa fue primordial para la gestión integral del proyecto orientada al cumplimiento de los objetivos.

Figura 3. Estructura organizativa del proyecto.



Fuente: elaboración propia, 2026.

En lo académico, se contó con respaldo de la universidad y el tutor académico en aspectos de guía metodológica y retroalimentación durante el periodo de internado, mientras que el interno representó el vínculo entre la universidad y la empresa. En el laboratorio, se contó con el apoyo del departamento de gestión de calidad, en temas de alineamiento de la optimización con las directrices internas y las BPM. Participó el personal técnico como inspectores de calidad, ingenieros de validaciones y especialistas en control documental.

Asimismo, el proyecto se llevó a cabo con el departamento de operaciones bajo la supervisión de la tutora de la empresa asignada, quien proporcionó una guía operativa y acompañamiento sustentador durante todo el periodo del internado. Los subdepartamentos de producción e I+D posibilitaron la interacción con los supervisores y operarios, además de participar en la revisión de la optimización. Esto permitió adquirir una visión de la práctica real de los procesos dentro de la planta industrial y valorar la aplicabilidad de los instructivos.

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

El proyecto estuvo condicionado por factores externos que influyeron en las actividades para el alcance del objetivo, como la disponibilidad y acceso a la documentación de producción correspondiente a los tres medicamentos de estudio. El acceso a esta información estuvo sujeto a lineamientos internos de la empresa y a políticas de confidencialidad establecidas, por lo que el manejo y uso de los datos durante el internado fue estricto.

Otro factor condicionante fue la colaboración del personal de operaciones y de gestión de calidad, lo cual permitió expandir el conocimiento acerca del contexto real de los procesos y obtener respuesta sobre la aplicabilidad y funcionalidad de los instructivos. Adicionalmente, el cumplimiento de las BPM e implementación de nuevas tecnologías de producción dentro del laboratorio, junto con el tiempo disponible para el desarrollo del internado, influyó la delimitación del estudio a tres medicamentos y a etapas específicas del proceso productivo.

CAPÍTULO IV - LOGROS Y RECOMENDACIONES

El presente capítulo expone los principales logros obtenidos en el desarrollo del proyecto, a partir de la ejecución de la estrategia metodológica basada en los objetivos planteados. De igual manera, se describen las mejoras propuestas para fortalecer la estandarización, trazabilidad y reproducibilidad bajo el cumplimiento de las BPM, además de las recomendaciones derivadas de los puntos de mejora identificados durante el internado.

4.1 Logros del proyecto

La ejecución del proyecto permitió alcanzar mejoras orientadas a la estandarización de los procesos de granulación por vía húmeda y compresión en la manufactura de tabletas dentro de la planta de producción industrial farmacéutica. Los logros obtenidos se relacionan directamente con la optimización de los instructivos de manufactura y el fortalecimiento de procesos productivos alineados con el cumplimiento de las BPM.

Mediante la evaluación de los procesos productivos y el análisis de los registros históricos, se identificaron oportunidades de optimización en la trazabilidad, reproducibilidad y control de la variabilidad operativa. Dado lo anterior, el proyecto de internado permitió fortalecer la estandarización de las actividades productivas y reforzar la aplicabilidad de los procesos en escenarios de TTF.

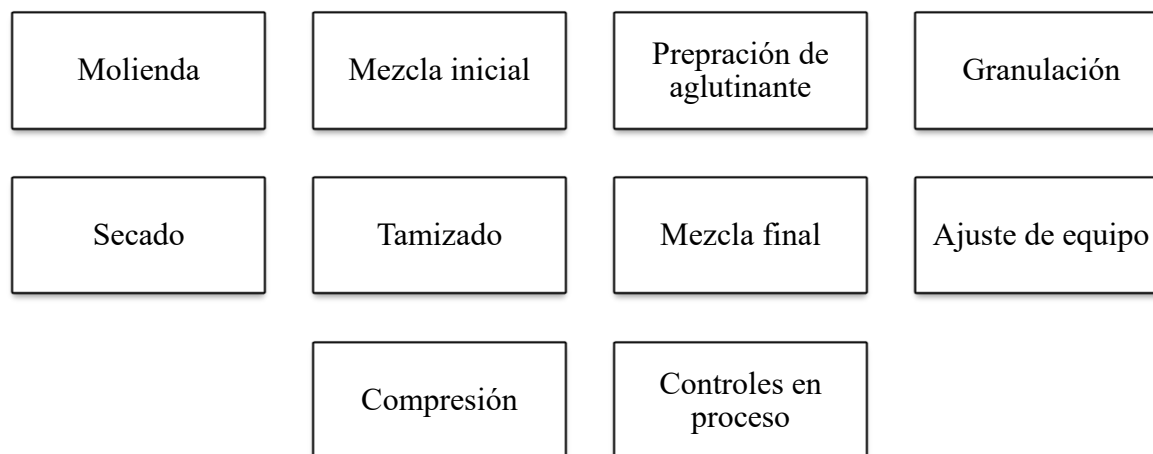
4.1.1 Logros asociados al objetivo específico 1

La evaluación de los procesos productivos de granulación por vía húmeda y compresión en la manufactura de tabletas permitió comprender la ejecución operativa real dentro de la planta de producción y analizar la relación existente entre las actividades operativas y la documentación vigente. Mediante la observación directa de los procesos, fue posible identificar la secuencia operativa, etapas críticas, puntos de control y la interdependencia entre ambas operaciones, especialmente en relación de su impacto sobre la calidad del producto final.

Como se observa en la *Figura 4*, la evaluación abarcó las principales etapas implicadas en los procesos de granulación por vía húmeda y compresión. La visualización integral del flujo productivo simplificó el comprender la relevancia de cada etapa dentro del proceso global de la manufactura de tabletas, además de reconocer cómo las deficiencias documentales

presentes en una operación pueden impactar la trazabilidad, el control del proceso y la reproducibilidad de las actividades productivas.

Figura 4. Etapas generales evaluadas durante los procesos de granulación por vía húmeda y compresión.

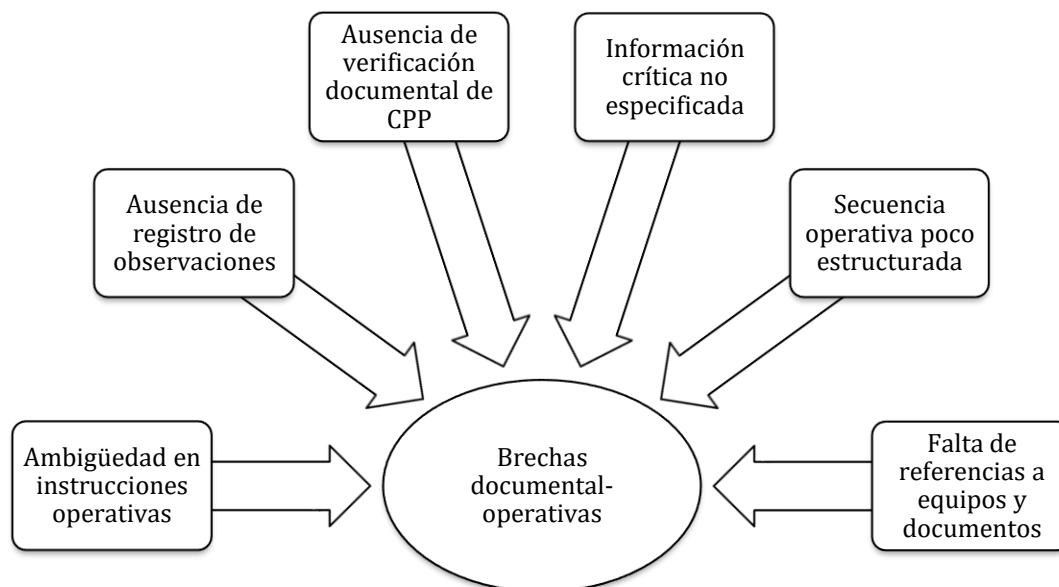


Fuente: elaboración propia, 2026.

La participación en las operaciones unitarias de granulación y compresión posibilitó identificar los puntos de interacción entre estas, así como de las actividades intrínsecas en estos procesos que requieren controles documentales específicos para asegurar su oportuna ejecución, lo cual está directamente relacionado con la calidad del producto final y el cumplimiento de la reglamentación establecida. Por lo tanto, esta comprensión resultó necesaria para identificar oportunidades de mejora orientadas a la estandarización de los procesos productivos y al fortalecimiento del control documental-operativo.

A través de la comparación entre la práctica operativa real y los instructivos de manufactura vigentes, se detectaron diversas oportunidades de mejora tales como las expuestas en la *Figura 5*. Estas están asociadas a ambigüedades en la redacción, ausencia de instrucciones, especificaciones y verificaciones de CPP, debilidades en el orden secuencial de las actividades, así como limitaciones en los espacios destinados al registro de información relevante durante los procesos de manufactura.

Figura 5. Principales oportunidades de mejora identificadas durante la evaluación de los procesos productivos.



Fuente: elaboración propia, 2026.

En consecuencia a la detección de diversas brechas documentales-operativas, se identificaron oportunidades de mejora relacionadas con la documentación y finalidad de los IPC, referencias específicas de equipos y procedimientos operativos estandarizados (POE), inclusión de leyendas tipo “nota” o “advertencia” importantes, señalización de indicaciones exclusivas para los departamentos involucrados así como las indicaciones técnicas necesarias para la correcta ejecución de determinadas actividades productivas.

De igual manera, se evidenció la importancia de optimizar la secuencia lógica de algunas actividades operativas y añadir espacios destinados al registro de observaciones e información crítica durante el proceso, como herramientas de aseguramiento de la calidad y seguimiento de las condiciones de manufactura. Estos hallazgos demostraron que la calidad de la documentación influye directamente en la correcta ejecución de las operaciones productivas, reafirmando la necesidad de contar con instructivos claros, estructurados y alineados estrictamente con las BPM, para reducir la variabilidad operativa.

La evaluación demostró que la documentación es una herramienta sólida para garantizar la ejecución uniforme de las actividades productivas, sin que esto dependa del operador o turno de trabajo. La detección de instrucciones ambiguas y escasas además de registros insuficientes

hizo evidente la necesidad de optimizar los instructivos de manufactura para estandarizar la ejecución de los procesos productivos, lo que permitirá minimizar la dependencia del criterio personal y fortalecer la reproducibilidad operativa en producción.

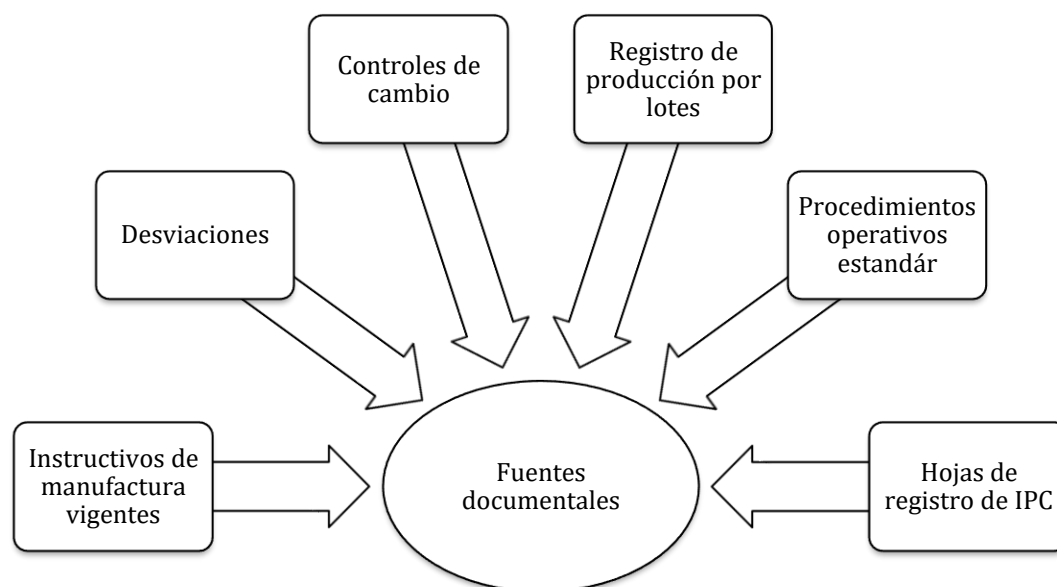
Tras evaluar los procesos productivos, se evidenció que los instructivos de manufactura resultan indispensables para la estandarización productiva. La identificación de debilidades en instrucciones, registros y especificaciones críticas puso de manifiesto la urgencia de mejorar la documentación con el fin de disminuir la variabilidad operativa generada por la subjetividad durante la ejecución de los procesos. Asimismo, se halló una oportunidad de robustecer la trazabilidad y reproducibilidad de los procesos entre operadores y turnos, manteniendo el cumplimiento de los principios de las BPM.

4.1.2 Logros asociados al objetivo específico 2

Al analizar la documentación histórica de producción de los procesos de granulación por vía húmeda y compresión, especialmente de lotes posteriores a la introducción de nuevas tecnologías farmacéuticas como el granulador de alta cizalla, se logró evaluar la información generada durante la ejecución de las actividades productivas y la idoneidad estructural de los documentos. Esto con la finalidad de identificar oportunidades de mejora asociadas al control tanto documental como operativo.

Esta revisión abarcó registros de producción por lotes de sulindaco, propiltiouracilo y clonazepam; desviaciones; controles de cambio, hojas de producción e instructivos de manufactura, así como otra documentación interna del laboratorio como soporte a la ejecución y seguimiento de las actividades productivas. Por consiguiente, este análisis facilitó una visión integral de los procesos productivos basada en el comportamiento histórico de estos y la forma en que la información es gestionada durante la manufactura.

Figura 6. Fuentes documentales analizadas durante la revisión histórica de los procesos productivos.



Fuente: elaboración propia, 2026.

De acuerdo con lo ilustrado en la *Figura 6*, la revisión documental comprendió múltiples fuentes de información asociadas a la manufactura de tabletas. Esta recopilación no solo permitió evaluar la ejecución de las operaciones en planta sino también constatar la calidad de los datos generados durante estas. La síntesis de estas fuentes facilitó el mapeo de tendencias, oportunidades de mejora y aspectos recurrentes vinculados al registro de actividades críticas, proporcionando un diagnóstico más completo del desempeño de los procesos objeto de estudio.

Como resultado de la revisión analítica de históricos de producción, se logró llevar a cabo un diagnóstico integral de la calidad de la documentación utilizada en la planta. Este análisis permitió revelar inconsistencias relacionadas con la estandarización de actividades operativas, así como debilidades en el flujo de registro de información crítica las cuales representan un riesgo para la trazabilidad de los procesos productivos. En la *Figura 7* se sintetizan los principales hallazgos críticos detectados, los cuales constituyen la base para las propuestas de mejora de este proyecto.

Figura 7. Principales debilidades identificadas en los registros de producción de lotes.

Control de parámetros	Diseño de formato	Trazabilidad
• Limitación en la definición de CPP. • Ausencia de espacio para verificaciones operativas estrictas. • Subjetividad de las condiciones operativas.	• Ausencia de espacio para observaciones del proceso. • Rigidez en el diseño de los instructivos actuales. • Ambigüedad en las instrucciones operativas.	• Falta de soporte documental para respaldar la toma de decisiones en planta. • Brechas en la trazabilidad retrospectiva de las actividades ejecutadas.

Fuente: elaboración propia, 2026.

Las debilidades identificadas estuvieron asociadas principalmente con la definición de actividades operativas, el control documental de CPP y la disponibilidad de información necesaria para respaldar la ejecución uniforme de los procesos productivos. Consecuentemente, estos aspectos podrían dificultar la trazabilidad de determinadas actividades y parámetros, además de limitar la toma de decisiones basadas en evidencia documental relevante generada durante las operaciones que forman parte del ciclo productivo.

El análisis de la documentación histórica consolidó una base técnica necesaria para la optimización de los instructivos de manufactura, fundamentada en la evidencia de brechas relacionadas a la estandarización de actividades, el control de CPP y la trazabilidad de los procesos. Los hallazgos obtenidos sirvieron como pilar estratégico para diseñar cambios orientados a minimizar la variabilidad operativa, lo cual promovió el desarrollo de herramientas más robustas, estandarizadas y sólidas con los principios de las BPM.

4.1.3 Logros asociados al objetivo específico 3

La optimización de los instructivos de manufactura estuvo orientada al alcance de la estandarización de los procesos de granulación por vía húmeda y compresión mediante la mejora del registro documental, la definición más precisa de actividades operativas y la incorporación de mecanismos dirigidos al control uniforme de dichos procesos. El diseño

desarrollado se pensó con el propósito de disminuir la variabilidad operativa derivada de la subjetividad durante la ejecución de las operaciones, así como favorecer la trazabilidad interna.

Entre las principales mejoras propuestas se encuentra el robustecimiento de instrucciones operativas mediante el uso de una redacción más específica y técnica, reemplazando textos ambiguos presentes en los instructivos anteriores por criterios operacionales más claros y estandarizados, lo que se observa en la *Figura 8*. De igual forma, se añadieron instrucciones relacionadas con condiciones de IPC y notas operativas conducentes a reforzar la correcta ejecución de actividades críticas y el registro de observaciones durante las operaciones.

Figura 8. Ejemplo de optimización de instrucciones operativas para la reducción de ambigüedades en la ejecución del proceso.

Versión anterior

Preparación de la solución granulante: Debe prepararse siguiendo los pasos 13 al 15:

13. Vierta _____ kg de agua en el recipiente.

14. Coloque el agitador en la posición correcta y póngalo a funcionar a velocidad moderada.

15. Agregue lentamente _____ kg de _____ con agitación suave hasta disolver, teniendo cuidado de que no se produzca mucha espuma. Agregue lentamente _____ kg de _____ manteniendo la agitación hasta que se disuelva.

Divida esta solución en 3 porciones iguales cada una de _____ kg

Versión optimizada

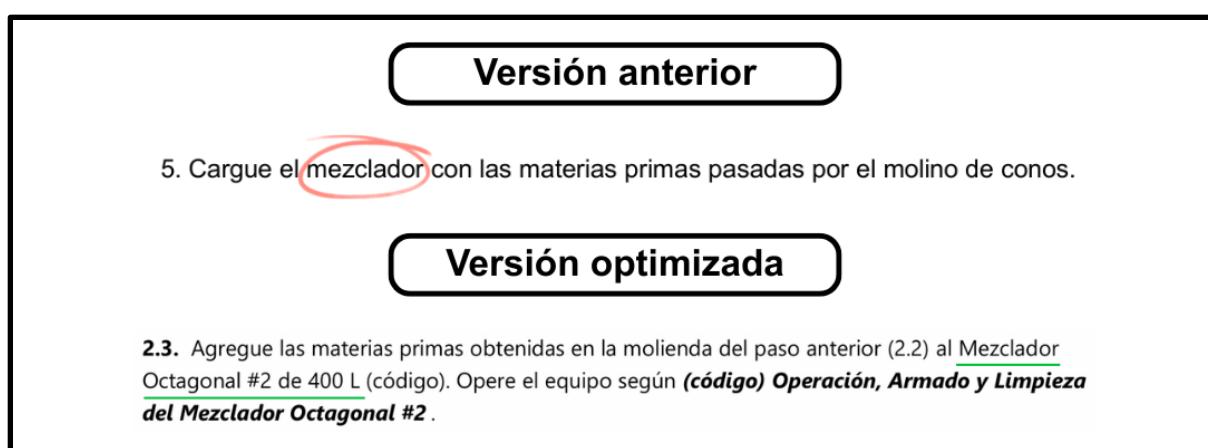
3.3. Siga el procedimiento que se detalla a continuación para preparar la solución aglutinante de la etapa de granulación húmeda:

- 1) Coloque un recipiente plástico con capacidad suficiente sobre la Balanza Digital de Piso (código) y tare el equipo. Pese a agua purificada, realizando trasvase con un pichel.
- 2) Introduzca el aspa del agitador eléctrico (código) dentro del recipiente plástico y encienda el equipo. Ajuste la velocidad del agitador a 400 rpm e inicie la agitación.
- 3) Agregue en pequeñas porciones el xxxxx hasta obtener una solución homogénea, evitando la generación excesiva de espuma.
- 4) Ajuste la velocidad a 600 rpm y agregue en pequeñas porciones la xxxxx para evitar la formación de grumos.
- 5) Divida la solución aglutinante obtenida para todo el lote en 3 porciones iguales en cantidad para un total de 25,000 kg por porción.

Fuente: elaboración propia, 2026.

En este contexto, se incorporaron referencias ligadas a nombres de equipos, POE, etiquetas de identificación y hojas de registro de determinadas actividades realizadas durante los procesos, a como se muestra en la *Figura 9*. Los POE incluidos abarcan limpieza del área y equipos; armado y operación de equipos; muestreo de calidad; verificación de condiciones operativas, entre otros. El propósito de esta mejora radica en propiciar una ejecución más uniforme entre operarios conforme a los procedimientos establecidos por el laboratorio farmacéutico y reducir la dependencia de criterios subjetivos durante la manufactura.

Figura 9. Ejemplo de incorporación de referencias para la ejecución estandarizada de actividades de manufactura.



Fuente: elaboración propia, 2026.

Con esta reestructuración, se espera reducir el riesgo de error humano y favorecer la reproducibilidad de los procesos de granulación por vía húmeda y compresión entre diferentes turnos de trabajo, procurando que cada etapa crítica se ejecute bajo las mismas condiciones controladas. Asimismo, la puntualidad en las nuevas instrucciones técnico- podría contribuir al cumplimiento de las BPM, facilitando que el registro de datos en tiempo real sea exacto y uniforme para elevar los niveles de trazabilidad del lote.

Ante la necesidad de fortalecer el control técnico en planta, se mejoró la estructura documental de los procesos con herramientas de seguimiento estricta de CPP y IPC. Para ello, se añadieron espacios específicos destinados a la verificación y registro formal de variables críticas como velocidades, tiempos, temperaturas, condiciones operativas de equipos, y de atributos críticos como la humedad y densidad, lo cual se ejemplifica en la *Figura 10*. Además, se incluyeron notas condicionantes al registro de algún cambio en dichas variables.

Figura 10. Ejemplo de incorporación de mecanismos de verificación y registro de parámetros críticos del proceso.

4.1. Inicie la compresión de la mezcla a la velocidad establecida según el ajuste del paso (3.2).

Velocidad establecida (rpm): _____

Hora	
-------------	--

NOTA: Si aplica un cambio en la velocidad de compresión, debe reportarse en la sección de **D) Registro de observaciones** en registro del lote al final de este documento.

Fuente: elaboración propia, 2026.

Adicionalmente, se establecieron criterios definidos para delimitar la frecuencia de análisis y la cantidad de muestra requerida por indicación de la jefatura del departamento de Producción del laboratorio. De igual modo, se incorporó el cálculo matemático de los índices de fluidez y compresibilidad del granulado a partir de las densidades aparente y compactada, con el propósito de proporcionar al proceso una herramienta exclusivamente informativa que permita estimar el comportamiento del material previo a su etapa de compresión.

Figura 11. Ejemplo de criterios incorporados para la ejecución de controles en proceso y seguimiento del comportamiento del granulado.

Índice de Fluidez			
6.4. A partir de los resultados de las pruebas de densidad, obtenga el índice de Hausner: Índice de Fluidez: $\frac{D_c}{D_a}$ Cálculo: _____ Índice de Fluidez: _____ <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; width: 150px;"> <tr> <td style="background-color: #f2f2f2; width: 50px;">Hora</td> <td></td> </tr> </table>		Hora	
Hora			
Índice de Compresibilidad			
6.5. A partir de los resultados de las pruebas de densidad, obtenga el índice de compresibilidad: Índice de compresibilidad: $\frac{(D_c - D_a)}{D_c} \times 100$ Cálculo: _____ x 100 Índice de Compresibilidad: _____ <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; width: 150px;"> <tr> <td style="background-color: #f2f2f2; width: 50px;">Hora</td> <td></td> </tr> </table>		Hora	
Hora			

Fuente: elaboración propia, 2026.

A raíz del diseño de estas herramientas documentales, se espera un impacto directo en el control de CPP con el fin de reducir desviaciones asociadas a la libre interpretación del operador y disponer de información para la monitorización de las condiciones de manufactura del lote cuando sea necesario. Considerando lo anterior, se espera que este diseño fortalezca la trazabilidad del lote, ya que cada variable crítica podría quedar registrada en una estructura auditable que servirá como evidencia ante cualquier inspección y elevando el nivel regulatorio que cumple el laboratorio farmacéutico.

La optimización documental también permitió añadir nuevos espacios destinados al registro de información crítica del proceso con el fin de fortalecer el historial de producción y la trazabilidad del lote. Entre las mejoras se incluyó un apartado denominado "Registro del lote", dirigido a todo el personal involucrado en los procesos productivos, para la futura integración de observaciones, IPC, boletas, etiquetas y documentación complementaria generada durante la producción; donde la sección de observaciones corresponde al registro de información asociada con desviaciones o ajustes operativos como se muestra en la *Figura 12*.

Figura 12. Ejemplo de elementos incorporados para fortalecer la trazabilidad documental por lote.

B) REGISTRO DE OBSERVACIONES
Registre cualquier desviación ocurrida durante el proceso de Mezcla y Granulación Húmeda, tales como resultados fuera de especificaciones; control de cambios (si es autorizado); mantenimiento de equipos; discrepancias en los tiempos, temperaturas, cantidades, estado de la materia prima; etc.; todo material no utilizado, destruido o reprocesado (si es autorizado); todo dato adicional como cálculos o resultados; según el (código) Gestión de Desviaciones. ♦ Cada observación debe registrarse con fecha, hora, etapa, descripción y firma.

Fuente: elaboración propia, 2026.

Se mantuvieron los espacios específicos para registrar horas de inicio y finalización de actividades críticas, sin embargo, se rediseñaron de una manera más definida dentro del documento y adaptada a la actividad. En la *Figura 13* se puede visualizar que también se delimitaron responsabilidades documentales mediante leyendas exclusivas para departamentos específicos, con el fin de que cada etapa crítica sea firmada únicamente por el personal calificado y autorizado para dicha actividad, cuando aplique.

Figura 13. Ejemplo de incorporación de delimitación de responsabilidades documentales dentro de los procesos productivos.

Versión anterior

7. En el caso que sea necesario modificar los pesos de la compresión, indique en el siguiente cuadro los nuevos pesos a utilizar y justifique el motivo del cambio

PESO DE LAS TABLETAS	
Mínimo	mg
Promedio	mg
Máximo	mg

Versión optimizada

3.3. Si es necesario modificar el peso de las tabletas, indique los nuevos pesos a utilizar en la siguiente tabla: (Espacio exclusivo para el departamento de Control de Calidad)

	Peso de tabletas (mg)
Mínimo	
Promedio	
Máximo	

NOTA: Si aplica un cambio en el ajuste de pesos, debe reportarse el motivo del cambio en la sección **C) Registro de observaciones** en registro del lote al final de este documento.

Sí aplica ☐
No aplica ☐

Hora	
------	--

Fuente: elaboración propia, 2026.

Con estas modificaciones, se espera la reducción de la variabilidad operativa al estandarizar los tiempos de registro, y evitar diferencias cronológicas en la ejecución de las actividades productivas entre los turnos de trabajo. Principalmente, se espera fortalecer la trazabilidad del lote mediante la centralización de la evidencia física y el manejo de desviaciones en un expediente único que formará parte de los instructivos de manufactura, lo cual podría contribuir a la gestión de riesgos en planta, bajo los principios de las BPM y BPD.

Como parte del proyecto, se realizaron capacitaciones presenciales dirigidas al personal operativo y técnico involucrado en los procesos de granulación y compresión, incluyendo operarios, supervisores de producción, inspectores de aseguramiento de calidad y el personal de operaciones. A través de versiones impresas, en estas sesiones se explicaron las modificaciones realizadas, el uso y la estructura de los instructivos optimizados más su

propósito, con el fin de minimizar la resistencia al cambio, aclarar dudas y asegurar una adecuada transferencia del conocimiento antes de la puesta en marcha en la planta.

Como logro directo de esta intervención, el personal manifestó una percepción favorable respecto a la claridad, organización y nivel de detalle de los documentos, indicando que el nuevo diseño facilita la comprensión de las actividades críticas. No obstante, surgieron observaciones técnico-operativas de parte de las jefaturas departamentales, las cuales resultaron de gran valor metodológico y evidenciaron la necesidad de equilibrar el fortalecimiento documental con la funcionalidad operativa en planta.

A futuro, se proyecta que esta capacitación conjunta reduzca la variabilidad operativa, al unificar los criterios de interpretación y ejecución de todo el personal involucrado en los distintos turnos. De igual manera, la familiarización previa con los formatos favorecerá la gestión interna de actualización y mejora continua de los instructivos de manufactura por parte de los encargados de dichos documentos. Esto podría establecer una base concreta para la posterior implementación formal, favoreciendo un entorno de trabajo alineado con las BPM.

Por otra parte, debido a que los instructivos optimizados no fueron implementados durante el período de ejecución del proyecto, los beneficios asociados a la estandarización de los procesos productivos para reducir la variabilidad operativa y fortalecer su trazabilidad y reproducibilidad, corresponden a beneficios esperados que deberán ser verificados durante futuras etapas de implementación. Dichos beneficios se resumen en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Relación entre las debilidades identificadas con la optimización de los instructivos de manufactura y su propósito.

Debilidad identificada	Mejora implementada	Beneficio esperado
Ambigüedad en instrucciones operativas	Redacción de instrucciones más específicas y técnicamente definidas	Disminución de la interpretación subjetiva durante la ejecución de las actividades
Ausencia parcial o insuficiente documentación de CPP	Incorporación de espacios para la verificación y registro de CPP	Mayor uniformidad en el seguimiento documental de variables críticas

Falta de criterios definidos para la ejecución de IPC	Inclusión de frecuencia de análisis, cantidad de muestra requerida y criterios de registro	Estandarización de los controles en proceso entre operadores y turnos de trabajo
Escasa referencia a equipos, POE y documentación asociada	Incorporación de referencias a equipos, POE y hojas de registro	Mayor uniformidad en la ejecución de las actividades conforme a los procedimientos vigentes
Ausencia de espacios para observaciones del proceso	Creación de un apartado específico para observaciones y registro de eventos relevantes	Fortalecimiento de la trazabilidad documental por lote
Falta de delimitación clara de responsabilidades documentales	Inclusión de leyendas y espacios exclusivos para departamentos específicos	Mayor control sobre la ejecución y verificación de actividades críticas
Ausencia parcial de registro de condiciones aplicables y tiempos críticos	Mejora de espacios para registrar hora de inicio y final, e inclusión de espacios "Aplica/No aplica"	Mayor consistencia en la documentación de actividades críticas
Escasa utilidad de IPC para evaluar el comportamiento del granulado previo a compresión	Incorporación del cálculo informativo de índices de fluidez y compresibilidad	Disponibilidad de información adicional para el seguimiento del comportamiento del material

Fuente: elaboración propia, 2026.

En términos generales, la optimización de los instructivos de manufactura permitió desarrollar una herramienta documental más estructurada, uniforme y alineada con las necesidades operativas del laboratorio. Se proyecta que las mejoras propuestas contribuyan a la estandarización de las actividades productivas y a la disminución de la variabilidad operativa una vez que los instructivos sean implementados en planta, ya que el proyecto se caracteriza como una base técnica para de mejora continua dentro de la planta de producción farmacéutica.

4.2 Recomendaciones

A partir de los hallazgos identificados durante la evaluación de los procesos productivos y documentos de producción por lotes, y de las mejoras desarrolladas durante el proyecto, se recomienda lo siguiente orientado al fortalecimiento continuo de los instructivos de manufactura asociados a la producción de tabletas.

Se recomienda realizar la implementación progresiva de los instructivos de manufactura optimizados dentro de los procesos de granulación por vía húmeda y compresión, en conjunto con un seguimiento operativo inicial para evaluar la funcionalidad práctica de las mejoras incorporadas e identificar circunstancias de ajuste según las necesidades reales o provisionales en producción, así como se recomienda monitorear el desempeño de los nuevos mecanismos de registro y control documental.

Se recomienda que el personal responsable de la gestión y actualización de los instructivos de manufactura cuente con el conocimiento técnico y operativo necesario para realizar futuras modificaciones de manera apropiada. De igual forma, mantener una comunicación directa con el departamento de producción con el fin de actualizar oportunamente información relacionada con variables críticas antes de la emisión y utilización de los documentos en planta.

Se recomienda programar revisiones periódicas de los instructivos de manufactura con la finalidad de evaluar la efectividad y mantener actualizada la documentación operativa conforme a posibles modificaciones en CPP, IPC, condiciones de equipos o requerimientos regulatorios. Esto permitiría mantener la mejora continua, la trazabilidad documental y la alineación de los procesos con las BPM.

Finalmente, se recomienda considerar la aplicación de la metodología de optimización documental desarrollada en el presente proyecto a otros procesos y productos manufacturados dentro del laboratorio. El propósito es armonizar y estandarizar la documentación operativa, erradicar los vacíos de información y disminuir la variabilidad asociada a la ejecución de los procesos productivos, alineando la cultura documental de la empresa con los niveles exigentes de las BPM.

CAPÍTULO V - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5.1 Referencias bibliográficas

1. Shaikh R, O'Brien D, Croker D, Walker G. Chapter 2 - The development of a pharmaceutical oral solid dosage forms. *Comput. Aided Chem. Eng.* [Internet]. 2018 [Consulted on February 15, 2026]; 41: 27-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63963-9.00002-6>
2. Gorukanti P, Jogala S, Boggula N, Makula S. Good Manufacturing Practices and Documentation in Pharmaceutical Production: A Comprehensive Review. *Asian J. Pharm. Res. Dev.* [Internet]. 2025 [Consulted on February 15, 2026]; 13(6): 87-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.22270/ajprd.v13i6.1676>
3. Damini V, Kumar S, Gangadharappa H, Gowrav M. Handling of Pharmaceutical Deviations: A Detailed Case Study. *Indian J. Pharm. Sci.* [Internet]. 2020 [Consulted on February 15, 2026]; 82(6): 928-944. Available in: <https://www.ijpsonline.com/articles/handling-of-pharmaceutical-deviations-a-detailed-case-study-4046.html>
4. Kumar R, Nayak P, Raj B, Shama P, Arumugam S, Sindhu K, Rajeshkumar R. Compliance and Assurance of Complete Manufacturing of Tablets Following Ich Q10. *Nat. Vol. Essent. Oil.* [Internet]. 2021 [Consulted on February 15, 2026]; 8(4): 6426-6436. Available in: <https://www.nveo.org/index.php/journal/article/view/1380/1196>
5. VanDuyse S, Fulford M, Bartlett M. ICH Q10 Pharmaceutical quality system guidance: understanding its impact on pharmaceutical quality. *AAPS J* [Internet]. 2022 [Consulted on February 15, 2026]; 23(6): 1-22. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00657-y>
6. Shi G, Lin L, Liu Y, Chen G, Luo Y, Wu Y, *et al.* Pharmaceutical application of multivariate modelling techniques: a review on the manufacturing of tablets. *RSC Adv.* [Internet]. 2021 [Consulted on February 27, 2026]; 11: 8323–8345. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0RA08030F>
7. Janssen P, Dickhoff B, Ferreira A, Gamble J, Shinebaum R, Tobyn M. Understanding the impact of excipient variability on oral solid dosage form performance. *J. Pharm. Sci.* [Internet]. 2025 [Consulted on February 27, 2026]; 114(12): 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2025.104021>
8. World Health Organization. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. In: WHO Technical Report Series [Internet]. No. 1025. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020 [Consulted on February 27, 2026]. Available in: <https://www.who.int/publications/m/item/trs1025-annex2>

9. Leitón Rojas S. Generación de una herramienta para la estandarización de los procesos productivos en la industria farmacéutica Calox de Costa Rica, S.A. [Tesis de Licenciatura en Química Industrial]. Heredia: Universidad Nacional de Costa Rica; 2015. Disponible en: <https://repositorio.una.ac.cr/items/b0de41c7-0fe6-44ac-9260-01c9790e3dc0>
10. Xie X, Schenkendorf R. Robust Process Design in Pharmaceutical Manufacturing under Batch-to-Batch Variation. *Processes* [Internet]. 2019 [Consulted on March 25, 2026]; 7(509): 1-14. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr7080509>
11. Fayed M, Abdel-rahman S, Alanazi F, Ahmed M, Tawfeek H, Al-shedfat R. High-shear granulation process: influence of processing parameters on critical quality attributes of acetaminophen granules and tablets using design of experiment approach. *Acta Pol. Pharm.* [Internet]. 2017 [Consulted on March 25, 2026]; 74 (1): pp. 235-248. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474779/>
12. Al-Akel K, Marian L, Veres C, Horea R. The contribution of lean manufacturing tools to changeover time decrease in the pharmaceutical industry. A SMED project. *Procedia Manuf.* [Internet]. 2018 [Consulted on March 25, 2026]; 22 (2018): 886-892. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2018.03.125>
13. Sacher S, Khinast J. Development of solid oral dosage forms. In: Ierapetritou M and Ramachandran R, editors. *Process Simulation and Data Modeling in Solid Oral Drug Development and Manufacture, Methods in Pharmacology and Toxicology*. New York: Springer Science; 2016. p. 311-383. Available in: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-2996-2_10
14. Bansal A, Balwani G, Sheokand S. Critical material attributes in wet granulation. In: Narang A, Badawy S, editors. *Handbook of pharmaceutical wet granulation: theory and practice in a quality by design paradigm*. Cambridge: Academic Press (Elsevier); 2019. p. 421-453. Available on: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/abs/pii/B9780128104606000099>
15. Thapa P, Lee AR, Choi DH, Jeong SH. Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets. *Powder Technol.* [Internet]. 2017 [Consulted on March 29, 2026]; 310(2017): 92-102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2017.01.021>
16. Casian T, Iurian S, Gâvan A, Porfire A, Pop AL, Crisan S, et al. In-Depth Understanding of Granule Compression Behavior under Variable Raw Material and Processing

- Conditions. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022 [Consulted on March 29, 2026]; 14(177): 1-25. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010177>
17. Matji A, Donato N, Gagol A, Morales E, Carvajal L, Serrano D, et al. Predicting the critical quality attributes of ibuprofen tablets via modelling of process parameters for roller compaction and tableting. *Int. J. Pharm.* [Internet]. 2019 [Consulted on March 29, 2026]; 565: 208-218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.011>
 18. Natoli D, Levin M, Tsygan L, Liu L. Development, Optimization, and Scale-Up of Process Parameters: Tablet Compression. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang G, Liu L, Porter W, editors. *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice*. 2nd ed. Amsterdam: Academic Press (Elsevier); 2017. p. 917-951. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00033-9>
 19. Dasari T, Kala S, Nadendla R. In process quality control tests of solid dosage forms: a comprehensive review. *Sch. Acad. J. Pharm.* [Internet]. 2017 [Consulted on March 29, 2026]; 6(8): 334-345. Available in: <https://saspublishers.com/media/articles/SAJP-68334-345.pdf>
 20. Nicolai N, Nopens I, Verstraeten M, De Beer T. Process control levels for continuous pharmaceutical tablet manufacturing. In: Ende D, Ende M, editors. *Chemical engineering in the pharmaceutical industry: drug product design, development and modeling*. 2nd ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2019. p. 561-584. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119600800.ch73>
 21. Sanjay R, Narayan S, ManuPriya Ch. In-process quality control (IPQC): a review. *Indo Am. J. Pharm. Res.* [Internet]. 2017 [Consulted on March 29, 2026]; 7(10): 707-711. Available in: https://www.iajpr.com/archive_details_search.php
 22. Stauffer F, Vanhoorne V, Pilcer G, Chavez P, Rome S, Schubert M, et al. Raw material variability of an active pharmaceutical ingredient and its relevance for processability in secondary continuous pharmaceutical manufacturing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* [Internet]. 2017 [Consulted on March 29, 2026]; 127: 92-103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.02.017>
 23. Janssen P, Fathollahi S, Bekaert B, Vanderroost D, Roelofs T, Vanhoorne V, et al. Impact of material properties and process parameters on tablet quality in a continuous direct compression line. *Powder Technol.* [Internet]. 2023 [Consulted on March 29, 2026]; 242: 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2023.118520>
 24. Ahmed R. The Role of cGMP in the Manufacturing Unit of a Pharmaceutical Industry. *Radinka J. Health Scie.* [Internet]. 2024 [Consulted on March 30, 2026]; 2(2): 242-252.

Available

in:

https://www.researchgate.net/publication/387580384_The_Role_of_cGMP_in_the_Manufacturing_Unit_of_a_Pharmaceutical_Industry

25. Thanuja R, Kumar K, Sree B, Karthick S, Reshma T. A comprehensive review on documentation practices in the pharmaceutical manufacturing industry. *Jordan J. Pharm. Sci.* [Internet]. 2024 [Consulted on March 30, 2026]; 17(4): 829-847. DOI: <https://doi.org/10.35516/jjps.v17i4.1405>
26. Chingale N, Walunj S, Kikale M, Devade O, Redasani V. Documentation essentials in the pharmaceutical industry: a regulatory perspective. *World J. Pharm. Res.* [Internet]. 2024 [Consulted on March 30, 2026]; 13(11): 116-130. DOI: 10.20959/wjpr202411-32432
27. Mor R, Bhardwaj A, Singh S, Sachdeva A. Productivity gains through standardization-of-work in a manufacturing company. *J. Manuf. Technol. Manag.* [Internet]. 2018 [Consulted on March 30, 2026]; 30(6): 1-22. DOI: <https://doi.org/10.1108/JMTM-07-2017-0151>
28. Ml̩kva M, Prajov V, Yakimovich B, Korshunov A, Tyurin I. Standardization - one of the tools of continuous improvement. *Procedia Eng.* [Internet]. 2016 [Consulted on March 30, 2026]; 149(2016): 329-332. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2016.06.674>
29. Kim EJ, Kim JH, Kim MS, Jeong SH, Choi DH. Process Analytical Technology Tools for Monitoring Pharmaceutical Unit Operations: A Control Strategy for Continuous Process Verification. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 [Consulted on April 1st, 2026]; 13(919): 1-45. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060919>
30. Matthew Billups 1 & Ravendra Singh. Systematic Framework for Implementation of Material Traceability into Continuous Pharmaceutical Tablet Manufacturing Process. *J. Pharm. Innov.* [Internet]. 2020 [Consulted on April 1st, 2026]; 15: 51-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12247-018-9362-9>
31. Hernández R, Fernández C, Baptista MP. Metodología de la investigación. 6a ed. México: McGraw-Hill Education; 2014.
32. Parreño Urquiza A. Metodología de investigación en salud. Ecuador: Escuela Superior Politecnica de Chimborazo; 2016.

CAPÍTULO VI - ANEXOS

6.1 Anexo 1: Cronograma de actividades

Tabla 2. Cronograma de actividades del internado durante el periodo de enero a junio de 2026.

Meses del internado primer bloque 2026																										
Mes		Enero				Febrero				Marzo				Abril					Mayo				Junio			
Semana		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3	4	1	2	3	4
N.º	Actividades	Estado de realización																								
1	Capacitaciones de inducción: Introducción a la empresa, sus áreas, normas y procesos.			✓	✓			✓																		
2	Participación en producción: Observar los procesos productivos de sólidos tipo tabletas.			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓														
3	Reunión con tutora de empresa: Coordinar y seguimiento de los avances del proyecto.			✓			✓					✓				✓				✓			✓			
4	Revisión de históricos: Analizar los registros de producción por lote de sólidos tipo tabletas.							✓								✓	✓		✓	✓		✓	✓			

5	Entrega de avances del proyecto: Enviar al tutor académico, los avances uno, dos y tres.									✓						✓						✓				
6	Optimización del instructivo de mezcla y granulación: Implementar mejoras.								✓	✓	✓				✓											
7	Optimización del instructivo de compresión: Implementar mejoras.											✓	✓	✓	✓											
8	Revisión y aprobación de instructivos: Evaluación de instructivos optimizados.															✓	✓									
9	Actualización de los instructivos del medicamento A: Ajustar los instructivos antiguos a los nuevos.																	✓	✓							
10	Actualización de los instructivos del medicamento B: Ajustar los instructivos antiguos a los nuevos.																				✓	✓				

11	Actualización de los instructivos del medicamento C: Ajustar los instructivos antiguos a los nuevos.									✓	✓				✓			✓			✓			✓		
12	Capacitación al personal técnico: Familiarizarlos con los instructivos optimizados.																	✓								
13	Capacitación al personal operativo: Explicarles los instructivos optimizados.											✓		✓						✓			✓			
14	Entrega del informe final del proyecto: Enviar el informe final al tutor académico.																							✓		
15	Creación de la presentación: Preparar el material visual para la defensa oral.																					✓				
16	Defensa oral del proyecto: Exposición sustentable al jurado.																									✓

Fuente: elaboración propia, 2026.

6.2 Anexo 2: Bitácora semanal

Tabla 3. Bitácora semanal de actividades del internado durante el periodo de enero a junio de 2026.

Semana	Descripción breve de actividades semanales (aspectos objetivos)	Reflexión acerca de actividades semanales (aspectos subjetivos)	Firma del tutor
1	Realizar recorrido por las áreas corporativas, comunes y planta industrial de la empresa; e introducción al personal de trabajo en cada área. Recibir capacitaciones sobre salud ocupacional, buenas prácticas de manufactura (BPM) y buenas prácticas de documentación (BPD) en la industria farmacéutica. Observar y participar en el proceso de compresión de sulindaco 200 mg tabletas.	Esta semana pude familiarizarme con la estructura general de la empresa, lo que me permitió comprender la jerarquía empresarial, organización de trabajo y el flujo de los procesos de producción. Se efectuó una reunión con la tutora de empresa. Las capacitaciones recibidas fueron fundamentales para fortalecer la seguridad e importancia de ejecución con calidad farmacéutica para resultados de igual calidad. La observación y participación en el proceso de compresión de tabletas me permitió asociar los conocimientos teóricos adquiridos en la universidad con la práctica real, evidenciando la relevancia de controlar parámetros críticos para asegurar la calidad del producto final.	
2	Realizar recorrido por las áreas internas de manufactura en la planta industrial. Observar el proceso de dispensado de materia prima para la manufactura de clorfeniramina 4 mg tabletas. Recibir explicación del proceso unitario de mezcla seca para la manufactura de formas farmacéuticas sólidas.	Esta semana pude profundizar y entender los procesos internos de producción de fármacos dentro de la planta, gracias al recorrido por parte de la Dra. Morales del departamento de gestión de calidad. Tuve contacto con los procedimientos de dispensado de materias primas y mezcla de polvos para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas tipo tabletas; con lo anterior pude comprender la importancia de la precisión, trazabilidad, consistencia y registro de datos en cada etapa, en función de cumplir con las BPM y BPD.	

3	Observar el proceso de granulación de clorfeniramina 4 mg tabletas. Observar y participar en el proceso de compresión de clorfeniramina 4 mg tabletas. Observar y participar en el proceso de blistado de silimar 200 mg cápsulas y de sulindaco 200 mg tabletas.	Durante esta semana adquirí una idea más completa del proceso de fabricación de formas farmacéuticas sólidas al observar los procesos productivos tanto de cápsulas como tabletas. Nuevamente comprendí la importancia de controlar variables críticas durante la manufactura y la manera correcta de operar los equipos a nivel industrial para garantizar estabilidad del producto. Visualicé las desviaciones oportunas en los procesos de producción y el modo de toma de medidas resolutorias.	
4	Observar el proceso de granulación de n-propiltiouracilo 50 mg tabletas. Observar el proceso de blistado de clorfeniramina 4 mg tabletas. Observar el proceso de empaque de sulindaco 200 mg tabletas y clorfeniramina 4 mg tabletas. Observar el proceso de dispensado de materia prima para la manufactura de clonazepam 2 mg tabletas.	Esta semana relacioné directamente la práctica industrial con los objetivos de aprendizaje del internado y contribución con el laboratorio. Con la observación de las operaciones de manufactura adquirí más conocimiento que diferencia cada etapa de manufactura según el producto farmacéutico sólido a producir, especialmente en lo relacionado con trazabilidad de la mano con las Buenas Prácticas de Manufactura. Se tuvo reunión con la tutora, la Dra. Gutiérrez, para orientar el enfoque del proyecto y mejora de aspectos técnicos y metodológicos del mismo.	
5	Observar el proceso de granulación de clonazepam 2 mg tabletas. Revisar datos históricos de lotes en la manufactura de medicamentos sólidos tipo tabletas. Recibir capacitación informática del manejo de los instructivos de manufactura e introducción a la validación de procesos.	Durante esta semana, la revisión de datos históricos de producción fue la recopilación de información necesaria para la optimización de los instructivos de manufactura, según los criterios de selección. La capacitación del manejo de instructivos de manufactura por la Dra. Chacón inició la optimización de estos mismos de una manera óptima y apegada a lo establecido en el laboratorio, además de un enriquecedor conocimiento sobre la validación de procesos por la Lic. Meléndez.	

6	Observar el proceso de compresión de clonazepam 2 mg tabletas. Observar el proceso de dispensado de materia prima para la manufactura de sulindaco 200 mg tabletas. Iniciar la optimización del instructivo de manufactura: Mezcla y Granulación.	Esta semana reforcé el conocimiento de los procesos de manufactura de diferentes productos, lo que permitió realizar un análisis más riguroso del control de variables críticas. El inicio de la optimización del instructivo de mezcla y granulación húmeda representó un avance significativo en el proyecto; implicó criterios técnicos, normativos y operativos aprendidos previamente, así como comprender la relevancia de documentación estandarizada para asegurar reproducibilidad de procesos.	
7	Observar y participar los controles en proceso durante la manufactura de formas farmacéuticas sólidas. Revisar el instructivo de manufactura: mezcla y granulación, con departamento de investigación y desarrollo (I+D). Continuar con la optimización del instructivo de manufactura: Mezcla y Granulación.	Durante esta semana participé en el control de calidad del proceso de mezcla y granulación húmeda, y compresión donde se hizo contraste del cuidado de variables críticas en tiempo real del proceso para garantizar el cumplimiento de especificaciones del producto y evitar desviaciones futuras. La pre-revisión del instructivo de mezcla y granulación húmeda junto con el Dr. Mora del departamento de I+D permitió un espacio enriquecedor de consultas y agregar perspectivas operativas nuevas más reforzar su contenido.	
8	Crear una estadística de granulometría y rendimiento de proceso en manufactura de sólidos. Revisar el instructivo de manufactura: mezcla y granulación, con el departamento de gestión de calidad. Continuar con la optimización del instructivo de manufactura: Mezcla y Granulación.	Durante esta semana avancé en la pre-aprobación del instructivo de mezcla y granulación húmeda dado a su revisión con el Dr. Trejo del departamento de gestión de calidad. Fue un espacio enriquecedor de consultas y oportunidades de mejora para reforzar su contenido según las normativas regulatorias. Creé una estadística de granulometría y rendimiento para comprender la variabilidad, el impacto en la calidad del producto y estandarizar los resultados para los procesos productivos en la manufactura de sólidos tipo tabletas por vía húmeda.	

9	Capacitar al departamento de operaciones con la optimización del instructivo de manufactura: Mezcla y Granulación. Observar el proceso de granulación Carbonato de Calcio 300 mg con granulador planetario vs granulador de alto cizalla. Iniciar con la optimización del instructivo de manufactura: Compresión.	Durante esta semana comparé entre distintos equipos en el proceso de granulación húmeda, lo cual permitió identificar la influencia de los parámetros operativos en el resultado final. La reunión con la jefatura y asistente de operaciones dio lugar a la adaptación documental del instructivo de granulación para su uso en producción dentro del laboratorio, resaltando la relevancia de la comunicación entre departamentos. Además, inicié la optimización del instructivo de manufactura de compresión, otro avance significativo desarrollando habilidades en un enfoque de mejora continua de procesos productivos.	
10	Revisar elementos propios de máquinas y equipos de manufactura con el departamento encargado. Revisar procedimientos operativos estándar (POE) de equipos y actividades internas del laboratorio con el departamento de documentación. Continuar con la optimización del instructivo de manufactura: Compresión.	En esta semana reforcé mi conocimiento en detalles técnicos sobre los equipos de manufactura utilizados en los procesos de mezcla y granulación húmeda y compresión, necesarios en la optimización de los instructivos. La revisión de POE me permitió obtener conocimiento acerca de su aplicación dentro del entorno industrial y de contar con instrucciones claras y completas sobre equipos y actividades requeridas en un laboratorio farmacéutico. Continué con la optimización del instructivo de compresión enfocada en la estandarización de procesos.	
11	Continuar con la optimización del instructivo de manufactura: Compresión. Capacitar al departamento de operaciones con la optimización del instructivo de manufactura: Compresión.	Durante esta semana, continué con la optimización del instructivo de compresión enfocado en la estandarización de procesos. También tuve la reunión con la jefatura y asistente de operaciones que dio lugar a la adaptación documental del instructivo de compresión para su uso en producción dentro del laboratorio, resaltando la relevancia de la comunicación entre departamentos.	

12	Finiquitar la optimización de los instructivos de manufactura de mezcla y granulación compresión. Revisar toda la optimización de los instructivos de manufactura de mezcla y granulación compresión.	En esta semana afiné los últimos detalles de la optimización de los instructivos de granulación y compresión y verificar que cumplan con las normativas internas para su aprobación. Participé en la revisión y aprobación de los instructivos de manufactura de los procesos de mezcla y granulación, y compresión, por parte del departamento de I+D y el de gestión de calidad.	
13	Revisar datos históricos de producción de lotes en la manufactura de sulindaco 200 mg tabletas. Actualizar el instructivo de manufactura de mezcla y granulación de sulindaco 200 mg tabletas con la optimización.	Esta semana, la revisión de datos históricos de producción de lotes fue la recopilación de información necesaria para la actualización del instructivo de mezcla y granulación del medicamento seleccionado; se consideraron nuevos cambios adaptados a este. Se inició la actualización del instructivo de mezcla y granulación del medicamento sulindaco 200 mg tabletas aplicando la optimización.	
14	Revisar datos históricos de producción de lotes en la manufactura de sulindaco 200 mg tabletas. Actualizar el instructivo de manufactura de compresión de sulindaco 200 mg tabletas.	En esta semana, continúe la revisión de datos históricos de producción de lotes y la recopilación de información necesaria para la actualización del instructivo de compresión del medicamento seleccionado; se consideraron nuevos cambios adaptados a este. Se inició la actualización del instructivo de compresión de sulindaco 200 mg tabletas aplicando la optimización.	
15	Revisar la actualización de los instructivos de manufactura: mezcla y granulación compresión de sulindaco 200 mg tabletas. Capacitar al departamento de Aseguramiento de Calidad en la optimización de los instructivos.	Durante esta semana fue la revisión de los instructivos actualizados de sulindaco por parte del departamento de gestión de calidad y el de I+D. La capacitación al departamento de Aseguramiento de Calidad permitió fortalecer mis habilidades de comunicación técnica y comprender la importancia de involucrar a diferentes áreas para asegurar su correcta ejecución y cumplimiento.	

16	Revisar datos históricos de producción de lotes en la manufactura de clonazepam 2 mg tabletas. Actualizar el instructivo de mezcla y granulación de clonazepam 2 mg tabletas.	Durante esta semana analicé datos históricos de producción de lotes de clonazepam 2 mg tabletas ranuradas, lo que permitió adaptar las propuestas de optimización y comprender el comportamiento por producto. Además, avancé en la actualización del instructivo de mezcla y granulación de este medicamento, fortaleciendo habilidades en la estandarización de procesos.	
17	Revisar datos históricos de producción de lotes en la manufactura de clonazepam 2 mg tabletas. Actualizar el instructivo de manufactura de compresión de clonazepam 2 mg tabletas.	En esta semana continué revisando datos históricos de producción de clonazepam 2 mg tabletas ranuradas para asegurar que toda la actualización del instructivo estuviera respaldada por evidencia del proceso. Trabajé en la actualización a la optimización del instructivo de compresión de el mismo medicamento, siempre en línea con las Buenas Prácticas de Manufactura.	
18	Revisar la actualización de los instructivos de manufactura: mezcla y granulación compresión de clonazepam 2 mg tabletas. Capacitar al departamento de Producción en la optimización de los instructivos.	Durante esta semana fue la revisión de los instructivos actualizados de clonazepam por parte del departamento de gestión de calidad y el de I+D. La capacitación al departamento de Producción permitió comprender la relevancia de involucrar a los usuarios finales en la implementación de las mejoras documentales y obtener una perspectiva de adaptabilidad.	
19	Revisar datos históricos de producción de lotes en la manufactura de propiltiouracilo 50 mg tabletas. Actualizar el instructivo de manufactura mezcla y granulación de propiltiouracilo 50 mg tabletas con la optimización.	En esta semana continué con el análisis de datos históricos de producción, pero de propiltiouracilo 50 mg tabletas, lo que permitió identificar las tendencias de los procesos a lo largo del tiempo. Trabajé en la actualización a la optimización del instructivo de mezcla y granulación de este medicamento y la implementación de mejoras obtenidas en las revisiones orientadas a la estandarización de los procesos de manufactura.	

20	Revisar datos históricos de producción de lotes en la manufactura de propiltiouracilo 50 mg tabletas. Actualizar el instructivo de compresión de propiltiouracilo 50 mg tabletas con la optimización.	En esta semana nuevamente revisé datos históricos, pero ahora de propiltiouracilo 50 mg tabletas para asegurar que toda la actualización del instructivo estuviera respaldada por evidencia del proceso. Trabajé en la actualización a la optimización del instructivo de compresión de el mismo medicamento, siempre en línea con las Buenas Prácticas de Manufactura.	
21	Revisar la actualización de los instructivos de manufactura: mezcla y granulación compresión de propiltiouracilo 50 mg tabletas. Capacitar al departamento de I+D en la actualización de instructivos.	Durante esta semana fue la revisión de los instructivos actualizados de clonazepam por parte del departamento de gestión de calidad y el de I+D. La capacitación al departamento de I+D más la jefatura de operaciones permitió enseñar la relevancia de conocer la edición y gestión de los instructivos de manufactura optimización para su correcta implementación en producción.	