

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO DEL PROYECTO:

Fortalecimiento del control en proceso mediante el diseño de un procedimiento operativo estándar para la inspección y muestreo en la manufactura de líquidos en un laboratorio farmacéutico costarricense

Nombre del estudiante:

María Fernanda Umaña Calderón

Tutor profesional:

Dra. Verónica Martínez Barboza

Año 2026

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

I. Agradecimientos

Primeramente, agradezco a Dios por guiarme a lo largo de este proceso, por darme la fortaleza necesaria en los momentos de dificultad y por poner en mi camino a las personas indicadas que hicieron posible que hoy pueda estar aquí. Gracias por la salud, la sabiduría y la oportunidad de formarme como profesional al servicio de quienes más lo necesitan.

A mis padres, quienes desde el primer momento creyeron en mí y me brindaron su apoyo incondicional. Gracias por cada sacrificio, por cada palabra de aliento y por nunca permitirme rendirme.

A mi novio, por acompañarme con paciencia y amor durante todo este proceso, por creer en mi capacidad incluso cuando yo misma lo dudaba y por ser un pilar constante en los momentos que más lo necesité.

A mis amigas, por estar presentes a lo largo de toda la carrera, por hacer más llevaderos los momentos difíciles y por celebrar conmigo cada pequeño avance. Su compañía hizo que este camino fuera mucho más significativo.

A mis profesores, por compartir su conocimiento y dedicación a lo largo de la carrera, por formar en mí no solo los conocimientos técnicos sino también los valores que definen a una buena profesional. Gracias por cada clase, cada corrección y cada enseñanza que hoy se ven reflejadas en este trabajo.

A la Dra. Verónica Martínez, tutora profesional de este trabajo, por su orientación, disposición y compromiso a lo largo del internado. Su guía fue fundamental para el desarrollo de este proyecto y su ejemplo como profesional es una inspiración que llevaré conmigo.

Por último, agradezco a mis compañeros del laboratorio por recibirme con calidez, compartir su conocimiento y acompañarme durante mi proceso de internado. Cada aprendizaje vivido en ese espacio dejó una huella importante en mi formación.

II. Dedicatoria

A Dios, por ser el fundamento de todo lo que soy. Por abrirme las puertas hacia esta carrera, por no abandonarme en los momentos difíciles y por darme la claridad y la fortaleza para llegar hasta aquí.

A mis padres, porque este logro no existiría sin su paciencia y su entrega. Gracias por creer en mí, por cada esfuerzo que hicieron para que yo pudiera seguir adelante y por enseñarme que los sueños se construyen con dedicación y perseverancia.

A mi abuelo Memo, quien me acompañó en cada proceso de mi vida y cuya presencia dejó una huella que ningún tiempo podrá borrar.

III. Tabla de contenidos

I. Agradecimientos	1
II. Dedicatoria.....	2
III. Tabla de contenidos	3
IV. Lista de tablas	6
V. Lista de figuras	7
CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Introducción.....	10
1.2 Justificación	13
1.3 Objetivos.....	18
1.3.1 Objetivo General	18
1.3.2 Objetivos Específicos	18
CAPÍTULO II – MARCO REFERENCIAL	19
2.1 Fundamentos de la calidad en la industria farmacéutica.....	20
2.1.1 Enfoque basado en riesgo en calidad farmacéutica.....	20
2.1.2 Mejora continua en sistemas farmacéuticos	21
2.2 Sistema de calidad farmacéutico	22
2.2.1 Sistema de calidad según ICH Q10.....	22
2.2.2 Manejo de desviaciones	23
2.2.3 CAPA	24
2.2.4 Gestión de riesgos en procesos productivos.....	24
2.3 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)	25
2.3.1 Concepto y objetivos de las BPM	25
2.3.2 Principios generales	26
2.3.3 Responsabilidades del personal.....	27
2.4 Manufactura de Formas Farmacéuticas Líquidas.....	27
2.4.1 Parámetros críticos en líquidos	27
2.4.2 Etapas de manufactura de líquidos.....	28
2.4.3 Riesgos específicos en la manufactura de líquidos	29
2.4.4 Importancia de la homogeneidad del lote	30
2.5 Inspección en Procesos Farmacéuticos	31
2.5.1 Concepto de inspección en proceso	31
2.5.2 Objetivos de la inspección	32
2.5.3 Responsabilidades del inspector.....	32
2.5.4 Inspección como herramienta preventiva.....	33
2.5.5 Registros de inspección.....	33

2.5.6 Participación del inspector en etapas tempranas del proceso	34
2.5.7 Importancia de la supervisión directa en manufactura	35
2.6 Muestreo en la Industria Farmacéutica	36
2.6.1 Definición de muestreo	36
2.6.2 Objetivos del muestreo en manufactura	36
2.6.3 Tipos de muestreo	37
2.6.4 Representatividad de la muestra y factores que la afectan	38
2.6.5 Técnica de muestreo en productos líquidos	39
2.6.6 Muestreo y toma de decisiones técnicas	39
2.7 Tablas ANSI/ISO 2859-1 en la Inspección Farmacéutica en Proceso	40
2.7.1 Origen y naturaleza del estándar ANSI/ISO 2859-1	40
2.7.2 Niveles de inspección y determinación del tamaño de muestra	41
2.7.3 Concepto de AQL y clasificación de defectos	43
2.7.4 Aplicación de las tablas ANSI/ISO 2859-1 en el POE de inspección de líquidos	44
2.8 Control en Proceso	45
2.8.1 Definición de control en proceso	45
2.8.2 Control en proceso en productos líquidos	46
2.8.3 Impacto del muestreo en el control en proceso	47
2.8.4 Consecuencias de un muestreo no representativo	48
2.9 Procedimientos Operativo Estándar POE	49
2.9.1 Definición de POE	49
2.9.2 POE dentro del sistema de calidad	50
2.9.3 POE como herramienta de mitigación de riesgos	52
2.9.4 Implementación y capacitación	53
2.9.5 Importancia del POE en inspección y muestreo	54
CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO	56
3.1 Especificación operacional de las actividades y tareas realizadas	57
3.1.1 Fase I: Diagnóstico del proceso actual	57
3.1.2 Fase II: Revisión normativa y bibliográfica	59
3.1.3 Fase III: Diseño e integración del POE	60
3.1.4 Comparativa del proceso actual y del proceso propuesto	62
3.2 Métodos y técnicas utilizados	64
3.2.1 Observación directa del proceso	65
3.2.2 Revisión documental	65
3.2.3 Entrevistas informales al personal	65
3.3 Calendario de actividades	66
3.4 Determinación de los recursos necesarios	69

3.5 Cálculo de los costos generales y presupuesto.....	69
3.6 Estructura organizativa y de gestión del proyecto	70
3.6.1 Estructura organizativa.....	70
3.6.2 Gestión del proyecto	71
3.7 Factores externos condicionantes.....	71
CAPÍTULO IV – LOGROS Y RECOMENDACIONES	72
4.1 Logros del proceso	73
4.1.1 Diseño del Procedimiento Operativo Estándar para la inspección y muestreo en la manufactura de líquidos	74
4.1.2 Diseño y aprobación de la herramienta de inspección en proceso (RC).....	76
4.1.3 Elaboración del álbum de incidentes.....	77
4.1.4 Superación de los objetivos planteados inicialmente.....	78
4.2 Recomendaciones.....	80
4.2.1 Concluir el proceso de aprobación e implementación del POE	81
4.2.2 Ejecutar la capacitación con base en los tres instrumentos elaborados.....	81
4.2.3 Gestionar la adquisición del MiniSampler PTFE.....	81
4.2.4 Extender la metodología a la manufactura de semisólidos	82
4.2.5 Establecer una revisión periódica del POE y del checklist	82
4.2.6 Incorporar el álbum de incidentes como material permanente de inducción y capacitación	82
4.2.7 Ejecutar el POE en un lote real de manufactura como primera implementación supervisada	82
4.2.8 Incorporar el POE al proceso de validación de procedimientos cuando el laboratorio lo implemente.....	83
CAPÍTULO V – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
CAPÍTULO VI – ANEXOS.....	89
Anexo A. Carta de verificación técnica emitida por la Jefatura de Aseguramiento de la Calidad de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.	103
Anexo B. Álbum de incidentes de la manufactura de líquidos	109
Anexo C. Manual de uso del muestreador de líquidos MiniSampler PTFE	124

IV. Lista de tablas

Tabla I. Acrónimos.	8
Tabla II. Características comparativas de los métodos de muestreo aplicados en manufactura farmacéutica.	38
Tabla III. Criterios técnicos que fundamentan el diseño del POE.	61
Tabla IV. Análisis comparativo entre el proceso de inspección y muestreo actual y el propuesto mediante el POE.	62
Tabla V. Análisis de riesgo del proceso de inspección y muestreo en la manufactura de líquidos antes y después de la intervención.	63
Tabla VI. Cronograma de actividades por desarrollar durante el período de internado en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.	66
Tabla VII. Productos técnicos desarrollados durante el internado en.	74
Tabla VIII. Indicadores operativos propuestos para la evaluación futura de la efectividad del POE una vez implementado.	76
Tabla IX. Interpretación crítica de los hallazgos del diagnóstico y su traducción en decisiones técnicas del POE.	79
Tabla X. Crónica semanal de actividades realizadas durante el internado en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.	90

V. Lista de figuras

Figura 1. Tabla I - Letras código de tamaño de muestra según tamaño de lote y nivel de inspección.	42
Figura 2. Tabla II-A - Planes de muestreo simple para inspección normal.	43
Figura 3. Jerarquía documental del sistema de calidad farmacéutica.	51
Figura 4. Organigrama del departamento de Aseguramiento de la Calidad de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.	70
Figura 5. Visualización esquemática sobre la gestión del proyecto a desarrollar en el laboratorio. .	71

Tabla I. Acrónimos.

Acrónimo	Descripción
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
POE	Procedimiento Operativo Estándar
ICH	Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano
OMS	Organización Mundial de la Salud
QbD	Calidad por diseño
QbT	Calidad por Prueba
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
CAPA	Acciones Correctivas y Acciones Preventivas
QA	Aseguramiento de la Calidad
AQL	Nivel de Calidad Aceptable
Ac	Aceptado
Re	Rechazado
CPP	Parámetro Crítico de Proceso
ISO	Organización Internacional de Normalización
ANSI	Instituto Nacional Americano de Estándares

Fuente: Elaboración propia, 2026.

CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La industria farmacéutica se desarrolla dentro de un sistema estructurado de gestión de la calidad orientado a garantizar que los productos manufacturados cumplan con los estándares de seguridad, eficacia y calidad establecidos por las autoridades regulatorias. Este sistema integra políticas, procedimientos y controles que aseguran la uniformidad de los procesos productivos, la adecuada trazabilidad y la conformidad del producto terminado con las especificaciones definidas. En el ámbito centroamericano, el Reglamento Técnico Centroamericano establece los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos¹.

En este aspecto, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen un estándar internacional que orienta la producción farmacéutica asegurando que los productos se fabriquen de manera consistente y controlada, conforme a estándares de calidad apropiados para su uso previsto². Estas prácticas incluyen desde la validación de procesos y equipos hasta la capacitación del personal, garantizando que cada lote de producción cumpla con los parámetros establecidos. Su aplicación es obligatoria y constituye un requisito indispensable para la autorización y comercialización de medicamentos.

Dentro de este marco regulatorio, el control en proceso ocupa un lugar central, ya que permite verificar durante la producción que los parámetros críticos del producto se mantengan dentro de los límites establecidos antes de alcanzar la etapa de producto terminado³. Para ello, se realizan pruebas y mediciones a lo largo de las distintas etapas de la manufactura, con el objetivo de detectar desviaciones de manera temprana y evitar que estas afecten la calidad del lote final.

En este contexto, el muestreo de materiales y productos en proceso constituye un elemento clave del control en proceso, ya que permite evaluar si los parámetros críticos analizados representan de manera adecuada la condición real del lote en fabricación. Una muestra correctamente obtenida y manejada facilita la detección oportuna de posibles desviaciones, contribuyendo a mantener el proceso dentro de los límites establecidos. Por el

contrario, la ausencia de procedimientos estandarizados para la toma y manipulación de muestras puede generar variabilidad en la ejecución de las actividades, inconsistencias en la documentación y debilidades en la trazabilidad de los resultados.

Asimismo, el diseño de planes de muestreo adecuados suele apoyarse en principios estadísticos que permiten determinar el número de muestras necesarias para que los resultados obtenidos representen de manera confiable la condición real del lote evaluado. La aplicación de criterios estadísticos en el muestreo contribuye a reducir sesgos en la toma de muestras y a fortalecer la confiabilidad de los resultados utilizados para la toma de decisiones durante el control en proceso.

En el caso específico de las formas farmacéuticas líquidas, la homogeneidad y estabilidad del producto constituyen factores críticos que requieren un control riguroso durante la manufactura. En este tipo de productos, pequeñas variaciones en el proceso pueden afectar la uniformidad del contenido, la estabilidad del sistema o la calidad del medicamento, por lo que la correcta toma y manipulación de muestras resulta indispensable para asegurar la representatividad de los análisis ejecutados. Esta situación adquiere especial relevancia en contextos donde las actividades de inspección y muestreo se ejecutan de forma habitual, pero sin lineamientos formalmente definidos, lo que genera variabilidad en la ejecución y limita la capacidad de detección temprana de desvíos durante la producción.

En el caso de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense, empresa dedicada a la manufactura de productos farmacéuticos, naturales y suplementos alimenticios, se identificó durante una auditoría interna la ausencia de un procedimiento operativo estándar específico para la inspección y muestreo durante la manufactura de líquidos. Esta situación genera una brecha dentro del sistema de control en proceso, ya que la falta de lineamientos formalmente establecidos puede dar lugar a interpretaciones diversas en la práctica operativa, afectar la uniformidad en la ejecución de las actividades y limitar la capacidad de detección temprana de desviaciones durante la producción.

Ante esta situación, resulta necesario establecer un procedimiento operativo estándar que defina de manera clara las responsabilidades del personal involucrado, los puntos de muestreo, la frecuencia de inspección y los lineamientos técnicos para la correcta toma y manipulación de muestras. La estandarización de estas actividades permite fortalecer el control en proceso, mejorar la trazabilidad de los resultados obtenidos y asegurar que las decisiones técnicas se basen en información representativa del lote en fabricación.

Con base en esta necesidad, el presente trabajo se orienta al diseño de un procedimiento operativo estándar para la inspección y muestreo durante la manufactura de líquidos en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense, fundamentado en el análisis del proceso actual y en la revisión de la normativa vigente aplicable. Con esto se busca fortalecer el aseguramiento de la calidad mediante la estandarización de estas actividades, contribuyendo a mejorar la confiabilidad del control en proceso y la consistencia de los resultados obtenidos durante la producción. En este contexto, el análisis del proceso de muestreo considera aspectos técnicos relevantes como los criterios de representatividad de la muestra, condiciones de manipulación durante su obtención, la adecuada documentación de las actividades realizadas y la trazabilidad de la información dentro del sistema de gestión de calidad.

Para el desarrollo del presente proyecto se realiza un análisis técnico del proceso actual de inspección y muestreo en la línea de manufactura de líquidos, considerando la revisión documental de los procedimientos vigentes, la observación directa del proceso productivo y la recopilación de información mediante entrevistas al personal involucrado. Asimismo, se lleva a cabo una revisión de la normativa vigente y de guías técnicas aplicables al control en proceso y al muestreo en la industria farmacéutica, con el fin de identificar criterios regulatorios y técnicos que sirvan de base para el diseño del procedimiento operativo estándar propuesto.

1.2 Justificación

El presente proyecto se desarrolla dentro del ámbito del aseguramiento de la calidad y se orienta al fortalecimiento del proceso de inspección y muestreo durante la manufactura de líquidos en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense. Para ello, se analiza el proceso actual y se elabora un procedimiento operativo estándar sustentado en criterios técnicos y normativa vigente. Su delimitación responde a la necesidad de regular, bajo lineamientos definidos, las actividades de inspección y toma de muestras que se realizan durante la producción.

El propósito de esta regulación es garantizar que los parámetros evaluados representen de manera adecuada la condición real de los lotes que se encuentran en proceso de fabricación. En este contexto, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) constituyen el componente del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos farmacéuticos se produzcan y controlen de manera consistente según estándares apropiados para su uso previsto, tal como exige la normativa internacional para proteger la salud del paciente⁴.

Este trabajo surge de una situación observada de manera directa en el proceso productivo de formas farmacéuticas líquidas, donde, aunque las actividades de inspección y muestreo se ejecutan como parte habitual del proceso, no existe un procedimiento que defina con claridad los criterios técnicos, las responsabilidades y la forma adecuada de llevar a cabo dichas actividades.

La ausencia de este procedimiento no implica que el proceso esté fuera de control; sin embargo, sí evidencia una brecha técnica dentro del sistema de calidad que compromete la uniformidad en la ejecución del muestreo y la confiabilidad de los resultados obtenidos durante el control en proceso. La implementación de procedimientos documentados y controles en proceso ayuda a prevenir errores que no pueden ser detectados únicamente con pruebas al producto terminado, y minimiza riesgos como la variabilidad entre lotes e incidentes de calidad durante la producción⁴.

A partir de esta observación, el proyecto se orienta hacia el análisis y elaboración de un procedimiento operativo que permita fortalecer la fiabilidad y uniformidad del proceso de

inspección y muestreo como parte integral del sistema de calidad. La estandarización de estas actividades contribuye a mejorar la trazabilidad del proceso y facilita la detección temprana de desviaciones que podrían afectar la calidad del producto durante la manufactura.

Asimismo, una correcta definición de los criterios de muestreo contribuye a que las muestras obtenidas representen de manera adecuada la condición real de los lotes en proceso, lo que fortalece la confiabilidad de los resultados obtenidos durante las actividades de control en proceso. Esto resulta específicamente relevante en la manufactura de formas farmacéuticas líquidas, donde la homogeneidad del producto y la correcta manipulación de las muestras constituyen factores críticos para garantizar la calidad del producto final.

El trabajo posee una naturaleza técnica y aplicada, ya que plantea una solución concreta basada en la elaboración de un procedimiento operativo estándar que pueda incorporarse al sistema de calidad ya existente, en concordancia con el Sistema de Calidad Farmacéutico descrito en la guía ICH Q10, que establece la necesidad de contar con procesos y procedimientos documentados como parte de la gestión y mejora continua en la industria farmacéutica⁵.

Para su desarrollo, se realizó un análisis del proceso actual de manufactura de líquidos, desde la etapa de dispensado hasta su subdivisión, así como la revisión de los lineamientos normativos aplicables al control en proceso y al muestreo. Esta revisión permitió identificar los requisitos técnicos y regulatorios que deben cumplirse para asegurar que la inspección y el muestreo se ejecuten conforme a la normativa vigente y a los estándares institucionales. Además, se llevó a cabo la observación directa de la práctica cotidiana en los distintos puntos del proceso productivo. De esta manera, el documento constituye una herramienta funcional alineada con la dinámica real de la planta y orientada a fortalecer la ejecución uniforme de las actividades relacionadas con la inspección y el muestreo dentro del proceso de manufactura de líquidos en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.

El proyecto se origina a partir de la identificación de un desvío interno relacionado con el proceso de inspección y muestreo. Durante la evaluación se determina que el operario es el encargado de realizar la toma de muestras al finalizar el lote de manufactura de líquidos, mientras que los inspectores intervienen posteriormente para otorgar el visto bueno que permite continuar con la producción. Esta dinámica compromete directamente la representatividad del muestreo, ya que la toma de muestras sin supervisión del inspector de QA puede generar datos que no reflejen el estado real del lote en el momento del proceso, afectando la validez técnica de las decisiones de aceptación o rechazo del lote. Adicionalmente, los inspectores no participan desde las primeras etapas del proceso, lo que limita la detección oportuna de desvíos o incidentes de calidad.

Al revisar la documentación existente, se constató que los procedimientos vigentes no contemplan esta situación, lo que reforzó la necesidad de establecer lineamientos más claros mediante la elaboración de un POE que regule estas actividades. La ausencia de directrices específicas para la participación del personal de inspección durante las primeras etapas del proceso constituye una brecha operativa que afecta directamente la capacidad del sistema de detectar desvíos en etapas tempranas, comprometiendo la representatividad del muestreo y la validez técnica de las decisiones sobre los lotes en proceso.

El control en proceso es un elemento fundamental dentro de la industria farmacéutica, ya que permite asegurar la trazabilidad, el cumplimiento de las BPM y la correcta verificación de los parámetros críticos del producto antes de su liberación. Estas prácticas ayudan a minimizar riesgos durante la producción y establecen controles que aseguran que los procesos estén continuamente bajo supervisión y conformes con estándares aceptados, reduciendo variabilidad entre lotes y protegiendo la calidad del producto final⁶.

Si el muestreo no es representativo, los resultados obtenidos no reflejan la realidad del lote que se está evaluando, lo que puede afectar la toma de decisiones técnicas. En el caso específico de las formas farmacéuticas líquidas, la homogeneidad y estabilidad del producto son aspectos críticos, por lo que la correcta toma y manipulación de muestras resulta indispensable.

Un procedimiento estandarizado brinda mayor uniformidad en la ejecución, reduce la posibilidad de errores humanos y permite detectar desviaciones en etapas tempranas del proceso, evitando reprocesos y pérdidas económicas innecesarias. Además, cada muestra analizada constituye un punto de verificación clave dentro del proceso de inspección y muestreo, aportando evidencia documental que respalda la seguridad, eficacia y calidad del lote fabricado.

El proyecto se desarrolló en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense, específicamente en el área de aseguramiento de la calidad, dentro de la línea de manufactura de productos líquidos farmacéuticos, naturales y suplementos alimenticios. Aunque el procedimiento está dirigido principalmente al área de líquidos, su impacto se extendió a distintos departamentos, ya que la manufactura involucra etapas que requieren la intervención de producción, control de calidad y aseguramiento de la calidad antes de que el producto pueda ser liberado para su comercialización.

El documento elaborado será utilizado principalmente por los inspectores y personal involucrado en la inspección y muestreo, contribuyendo a la estandarización del proceso desde sus etapas iniciales. De esta manera se busca fortalecer la coordinación entre las distintas áreas que participan en la manufactura y mejorar la ejecución de las actividades relacionadas con el control en proceso.

La finalidad del proyecto consiste en fortalecer el proceso de inspección y muestreo dentro de la manufactura de líquidos mediante la elaboración e implementación de un POE que establezca lineamientos claros para regular dichas actividades durante el proceso productivo. Se busca no solo formalizar una actividad que ya se realiza, sino optimizarla mediante criterios técnicos que permitan una participación más activa del área de inspección en las diversas etapas del proceso productivo. Con ello, se pretende garantizar una supervisión más oportuna, mejorar la representatividad de las muestras recolectadas y reforzar la confiabilidad y trazabilidad de los resultados obtenidos durante el control en proceso.

En cuanto a las metas del proyecto, se establece la elaboración de un POE que describa de manera detallada las responsabilidades, los puntos de muestreo, la frecuencia de inspección, el procedimiento para la realización de las pruebas físicas, la forma correcta de manipulación de las muestras y los registros asociados al proceso. Asimismo, se busca que este documento pueda integrarse al sistema documental del laboratorio y que sirva como guía para la ejecución uniforme de las actividades.

Los beneficiarios directos del proyecto son los inspectores y el personal involucrado en el proceso de manufactura de líquidos, quienes contarán con una herramienta clara que delimite sus funciones y estandarice su participación dentro del proceso de inspección y muestreo. De manera indirecta, el proyecto beneficia al área de producción, al departamento de control de calidad y al propio sistema de aseguramiento de la calidad, al fortalecer la trazabilidad y la coherencia documental.

De esta manera, el proyecto no solo fortalece el proceso de inspección y muestreo en la manufactura de líquidos, sino que consolida su ejecución bajo criterios técnicos y regulatorios definidos, contribuyendo de forma directa a garantizar que los productos líquidos fabricados mantengan la consistencia, seguridad y confiabilidad que exige la normativa sanitaria y que espera el consumidor final.

En cuanto al alcance del proyecto, este se delimita a la línea de manufactura de líquidos farmacéuticos, naturales y suplementos alimenticios de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense, abarcando específicamente las etapas de dispensado, mezclado antes y después del aforo e inspección del granel posterior a la filtración. Quedan fuera del alcance las etapas de subdivisión, empaque y producto terminado, así como las demás líneas productivas del laboratorio. Los productos técnicos elaborados fueron diseñados y sometidos a revisión técnica durante el período del internado; sin embargo, su implementación operativa formal está pendiente de aprobación en el sistema documental del laboratorio, por lo que los indicadores propuestos corresponden a métricas de seguimiento para evaluación futura.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Diseñar un procedimiento operativo estándar para la inspección y muestreo en la manufactura de líquidos en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense, mediante el diagnóstico del proceso actual y la revisión de la normativa vigente, con el fin de fortalecer el control en proceso y el aseguramiento de la calidad.

1.3.2 Objetivos Específicos

1.3.2.1 Evaluar el proceso actual de inspección y muestreo en la manufactura de líquidos en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense mediante el análisis documental de los procedimientos vigentes, observación directa de las etapas del proceso productivo y la realización de entrevistas al personal involucrado, con el propósito de un diagnóstico del proceso y la identificación de oportunidades de mejora que contribuyan al fortalecimiento del aseguramiento de la calidad.

1.3.2.2 Analizar los requisitos técnicos y regulatorios aplicables a la inspección y muestreo en la manufactura de líquidos a partir de la revisión de normativas vigentes, guías técnicas y documentación institucional, con el fin de la definición de los criterios técnicos y regulatorios que fundamenten el diseño del procedimiento operativo estándar propuesto.

1.3.2.3 Elaborar un Procedimiento Operativo Estándar para la inspección y muestreo en la manufactura de líquidos, mediante la integración del diagnóstico del proceso actual y del análisis de la normativa aplicable, estableciendo responsabilidades del personal involucrado, puntos de control en proceso, método de muestreo y lineamientos para la gestión de incidentes y desviaciones.

CAPÍTULO II – MARCO REFERENCIAL

2.1 Fundamentos de la calidad en la industria farmacéutica

2.1.1 Enfoque basado en riesgo en calidad farmacéutica

El enfoque basado en riesgo se ha consolidado como uno de los pilares más significativos en la evolución de los sistemas modernos de calidad farmacéutica. La gestión de riesgos de calidad se define como un proceso sistemático para la evolución, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad del medicamento a lo largo del ciclo de vida del producto, donde las decisiones pueden ocurrir en cualquier punto del proceso.

Sus dos principios fundamentales establecen que la evaluación del riesgo debe basarse en el conocimiento científico y vincularse en última instancia con la protección del paciente, y que el nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos debe ser proporcional al nivel de riesgo⁷. Este enfoque representa un cambio sustancial respecto al modelo correctivo tradicional, ya que desplaza la atención hacia una cultura de previsión y toma de decisiones fundamentada en la evidencia científica.

El proceso de gestión de riesgos se organiza en etapas claramente definidas que orientan la toma de decisiones dentro de los sistemas de calidad farmacéutica. La evaluación inicia con la identificación de peligros, seguida del análisis del riesgo como proceso cualitativo o cuantitativo que vincula la probabilidad de ocurrencia y la severidad del daño guiado por tres preguntas claves: ¿qué podría salir mal?, ¿cuál es la probabilidad? y ¿cuáles son las consecuencias? Posteriormente, el control del riesgo busca reducirlo hasta un nivel aceptable con un esfuerzo proporcional a su significancia⁷. La aplicación ordenada de estas etapas permite gestionar de manera proactiva las variables que podrían comprometer la calidad durante la manufactura, fortaleciendo así la capacidad de la industria para anticiparse a los problemas y garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos.

En el ámbito farmacéutico, la adopción del enfoque basado en riesgo ha representado un cambio significativo respecto al modelo correctivo tradicional. Desde 2004, muchas industrias farmacéuticas han comenzado a utilizar nuevas tecnologías para sus áreas de producción y control de calidad, y la ICH Q9 proporciona una ruta estándar para que las

industrias practiquen actividades de gestión de riesgos, con aceptación formal por parte de los reguladores; no sólo las industrias lo siguen, sino que incluso los reguladores aplican sus conceptos en sus propias actividades⁸. Este reconocimiento confirma que la gestión de riesgos constituye una herramienta estratégica que refuerza la toma de decisiones a lo largo de todo el proceso productivo, orientando a la industria hacia una cultura preventiva y fundamentada en la evidencia científica.

2.1.2 Mejora continua en sistemas farmacéuticos

La mejora continua constituye uno de los tres objetivos centrales del Sistema de Calidad Farmacéutica dado por la guía ICH Q10. La implementación de este modelo debe facilitar la innovación y la mejora continua, y fortalecer el vínculo entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de manufactura.

Para ello, la guía establece que las compañías deben identificar e implementar mejoras apropiadas en la calidad del producto, mejoras en los procesos, reducción de la variabilidad e innovaciones, aumentando así la capacidad de satisfacer consistentemente los requisitos de calidad; la gestión del riesgo de calidad resulta útil para identificar y priorizar las áreas de mejora continua⁵. De este modo, la mejora continua no es un proceso aislado, sino una actividad estructurada que se integra en todas las etapas del ciclo de vida del producto, consolidando la calidad como un principio transversal y dinámico en la industria farmacéutica.

Para sostener el proceso de mejora continua, la guía ICH Q10 define cuatro elementos clave del sistema de calidad farmacéutica: el sistema de monitoreo del desempeño de procesos y calidad del producto, el sistema CAPA, el sistema de gestión del cambio y la revisión gerencial. En la etapa de manufactura comercial, el sistema de calidad debe asegurar que la calidad deseada del producto se alcance de forma rutinaria, que el desempeño del proceso sea adecuado, que los controles sean apropiados, que las oportunidades de mejora sean identificadas y evaluadas, y que el cuerpo de conocimientos se amplíe continuamente⁵. De esta manera, la mejora continua no depende de acciones puntuales o intervenciones aisladas, sino que se sostiene en un sistema documentado y estructurado, capaz de

evolucionar en paralelo con el conocimiento acumulado de la organización.

Los conceptos desarrollados a lo largo de esta sección establecen el fundamento técnico que orienta el diseño del POE elaborado en este proyecto. El enfoque basado en riesgo sustenta directamente la clasificación de incidentes en críticos, mayores y menores con valores AQL diferenciados según la severidad del daño potencial al paciente, trasladando el principio de proporcionalidad del esfuerzo al control del proceso en cada etapa del checklist. Por su parte, el principio de mejora continua justifica que el POE no sea un documento estático, sino una herramienta integrada al sistema ICH Q10 que puede evolucionar a partir de los indicadores operativos propuestos y de los resultados obtenidos una vez implementado en el laboratorio.

2.2 Sistema de calidad farmacéutico

2.2.1 Sistema de calidad según ICH Q10

El Sistema de Calidad Farmacéutico se entiende como la base que guía la gestión de la calidad dentro de la industria farmacéutica a lo largo de todo el ciclo de vida del producto. La guía ICH Q10 describe un modelo integral para un sistema de calidad farmacéutica eficaz, basado en los conceptos de calidad de la Organización Internacional de Normalización, que incluye las regulaciones aplicables de Buenas Prácticas de Manufactura y complementa las guías ICH Q8 de Desarrollo Farmacéutico e ICH Q9 de Gestión de Riesgos de Calidad. Este modelo puede implementarse a lo largo de las diferentes etapas del ciclo de vida del producto, con el propósito de facilitar la innovación, la mejora continua y fortalecer el vínculo entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de manufactura⁵.

Para cumplir con sus objetivos, el sistema se apoya en dos habilitadores claves. La gestión del conocimiento constituye un enfoque sistemático para adquirir, analizar, almacenar y difundir información relacionada con productos y procesos. Por su parte, la gestión de riesgos de calidad proporciona un enfoque proactivo para identificar y controlar científicamente los riesgos potenciales para la calidad a lo largo del ciclo de vida del producto⁵. Estos habilitadores permiten que las decisiones dentro del sistema se fundamenten

en criterios científicos y en el análisis de riesgos, garantizando la consistencia del producto fabricado.

El sistema de calidad según la guía se organiza en cuatro elementos claves que respaldan su funcionamiento. Estos son: el sistema de monitoreo del desempeño de procesos y calidad del producto, el sistema de acciones correctivas y preventivas CAPA, el sistema de gestión del cambio y la revisión gerencial del desempeño del proceso y calidad del producto. Cada uno de estos elementos debe aplicarse de forma proporcional a la etapa del ciclo de vida, y a lo largo de este, las compañías son incentivadas a evaluar oportunidades de enfoque innovadores para mejorar la calidad del producto⁵. La correcta integración de estos elementos permite que el sistema opere de forma sólida y sostenida.

Para que el sistema de calidad sea realmente efectivo, la guía establece que la alta dirección tiene la responsabilidad final sobre su correcta implementación y mantenimiento. La dirección debe participar en el diseño, implementación, monitoreo y mantenimiento del sistema, garantizar una comunicación oportuna y efectiva para escalar los problemas de calidad a los niveles apropiados, y abogar activamente por la mejora continua comprometiendo los recursos necesarios⁵. Este compromiso es clave para que el sistema no se quede solo en lo documental, sino que se refleje en una verdadera cultura de calidad dentro de la organización.

2.2.2 Manejo de desviaciones

Dentro del sistema de calidad farmacéutica, el manejo de desviaciones es un componente clave que contribuye directamente al aseguramiento de la calidad y a la mejora continua. La OMS establece que una desviación corresponde a cualquier incumplimiento de un estándar BPM o de requisitos, especificaciones y procedimientos operativos estándar aprobados, y que estas deben ser documentadas, evaluadas e investigadas cuando sea apropiado, con el fin de determinar sus causas y prevenir su recurrencia.

Un sistema eficiente de manejo de desviaciones debe implementar un mecanismo que permita discriminar eventos según su relevancia, categorizarlos objetivamente y concentrar los recursos en investigaciones de calidad sobre las causas raíz de las desviaciones relevantes⁹. Este enfoque permite que el manejo de desviaciones funcione como una herramienta efectiva de mejora y no solo como un requisito documental.

Las desviaciones se clasifican en menores, mayores y críticas, de acuerdo con su impacto en la calidad del producto y el riesgo que representan para el paciente. Una vez detectada y categorizada la desviación, su tratamiento implica la implementación de correcciones inmediatas, seguidas de una investigación de causa raíz y el establecimiento de acciones correctivas y preventivas, cuya efectividad debe verificarse de manera documentada⁹. De esta manera, el manejo de desviaciones se convierte en un ciclo continuo que refuerza el control del proceso y protege la calidad del producto final.

2.2.3 CAPA

El sistema de acciones correctivas y preventivas CAPA es uno de los cuatro pilares del sistema de calidad farmacéutica según ICH Q10. Este sistema debe implementarse ante investigaciones de quejas, rechazos de productos, no conformidades, desviaciones, auditorías y hallazgos regulatorios, utilizando un enfoque estructurado orientado a determinar la causa raíz del problema. El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación de la investigación debe ser proporcional al nivel de riesgo, y la metodología CAPA debe resultar en mejoras del producto y del proceso, así como en un mayor entendimiento de ambos⁵. Así, CAPA no solo corrige problemas puntuales, sino que también actúa como una herramienta de aprendizaje y mejora continua dentro del sistema de calidad.

2.2.4 Gestión de riesgos en procesos productivos

La gestión de riesgos de calidad aplicada a los procesos productivos farmacéuticos permite identificar y controlar de manera proactiva los factores que podrían afectar la calidad del producto durante su manufactura. La guía ICH Q9 establece que la fabricación y el uso de un producto medicinal conlleva necesariamente cierto grado de riesgo, y que mantener la

calidad del producto a lo largo de todo el ciclo de vida requiere decisiones basadas en riesgo, de modo que los atributos importantes para la calidad del medicamento se mantengan y el producto permanezca seguro y eficaz. Un enfoque proactivo de gestión de riesgo es beneficioso porque facilita un diseño robusto del producto y la mejora continua⁷. Este enfoque permite pasar de una gestión reactiva a una preventiva, integrada en cada etapa del proceso productivo.

Los elementos del sistema de calidad farmacéutico descritos en esta sección permiten comprender el marco dentro el cual se diseñó el POE y el alcance de su impacto dentro de la organización. El procedimiento elaborado no es un documento aislado, sino una pieza que se integra a los cuatro elementos del sistema ICH Q10: aporta la evidencia documental que necesita el sistema de monitoreo del proceso, genera los registros que activan el sistema CAPA ante un desvío, sigue los lineamientos del sistema de gestión del cambio para su incorporación al sistema documental, y provee información objetiva para la debida revisión.

La comprensión de la gestión de desvíos fue particularmente relevante para el diseño del checklist, ya que la clasificación de defectos en críticos, mayores y menores responde directamente a la necesidad de discriminar eventos según su relevancia e impactar de forma proporcional al riesgo. De esta manera, el POE no solo fortalece el control en proceso, sino que fortalece la operación integral del sistema de calidad de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.

2.3 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

2.3.1 Concepto y objetivos de las BPM

Las Buenas Prácticas de Manufactura corresponden al conjunto de normas y procedimientos orientados a asegurar que los productos farmacéuticos se fabriquen de manera uniforme y controlada, cumpliendo con los estándares de calidad y su uso previsto. Según el Reglamento Técnico Centroamericano, la BPM forman parte del aseguramiento de la calidad y tiene por objetivo principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica, los cuales comprenden esencialmente la contaminación cruzada y las

confusiones derivadas de una producción no controlada¹. Su aplicación se extiende a todas las etapas del proceso productivo, desde la selección de materias primas hasta la obtención del producto terminado.

2.3.2 Principios generales

Los principios generales de las BPM comprenden un conjunto de elementos interrelacionados que, en su totalidad, aseguran que la producción farmacéutica se realice bajo condiciones controladas. Según la guía WHO TRS, bajo las BPM todos los procesos de manufactura deben estar claramente definidos y revisados sistemáticamente; la calificación y validación debe realizarse; deben proveerse recursos suficientes incluyendo personal calificado, instalaciones adecuadas, equipos apropiados y procedimientos aprobados; las instrucciones deben estar escritas en lenguaje claro e inequívoco; y los registros deben realizarse durante la manufactura para demostrar que todos los pasos requeridos fueron efectivamente ejecutados⁴. Estos principios establecen la base técnica para que cada operación se lleve a cabo de forma uniforme y reproducible.

Las BPM abarcan distintas áreas que regulan de manera integral cada etapa del proceso productivo. Gouveia et al. señalan que el sistema de BPM abarca el sistema de calidad farmacéutico, el personal, las instalaciones y equipos, la documentación, la producción y el control de calidad, siendo este último independiente del área de producción como condición fundamental para el funcionamiento satisfactorio del sistema. Asimismo, las operaciones de producción deben realizarse y supervisarse por personal competente, y todo manejo de materiales y productos debe seguir procedimientos escritos e instrucciones documentales¹⁰. La aplicación conjunta de estos principios permite que el sistema de BPM funcione como un mecanismo coherente para prevenir errores y asegurar la calidad a lo largo de todo el proceso productivo.

La revisión documental confirmó que las actividades de inspección se ejecutaban sin instrucciones escritas que definieran cómo realizarlas, contraviniendo directamente este principio fundamental de las BPM.

2.3.3 Responsabilidades del personal

El establecimiento de un sistema de calidad efectivo depende en gran medida del personal involucrado en el proceso productivo. La guía WHO establece que el fabricante debe contar con personal suficiente y calificado, con responsabilidades individuales claramente definidas y documentadas en descripciones escritas. El personal clave, incluyendo al jefe de producción y al jefe de la unidad de calidad, debe ser independiente entre sí y poseer educación científica y experiencia práctica suficiente para ejercer juicio profesional independiente.

Asimismo, debe proveerse capacitación según un programa escrito para todo el personal que acceda a áreas de manufactura, y todo el personal debe mantener una higiene personal elevada, usando vestimenta apropiada para sus funciones, sin permitirse el ingreso de personas con enfermedades o lesiones que puedan afectar la calidad del producto⁴. Estos lineamientos son directamente aplicables al rol del inspector de Aseguramiento de Calidad descrito en el POE de este trabajo.

Los principios de las BPM desarrollados en esta sección constituyen el sustento normativo que convierte el POE diseñado en un requisito regulatorio y no únicamente en una mejora voluntaria. La exigencia de que todo proceso de manufactura esté claramente definido mediante instrucciones escritas en lenguaje claro e inequívoco, que los registros se realicen en tiempo real y que las responsabilidades del personal estén documentadas, son precisamente los lineamientos que están ausentes en la línea de líquidos de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense. El POE responde directamente a esta exigencia al definir, para cada etapa del proceso, las responsabilidades del inspector, los atributos a verificar y los criterios de documentación conforme a las Buenas Prácticas de Documentación.

2.4 Manufactura de Formas Farmacéuticas Líquidas

2.4.1 Parámetros críticos en líquidos

Las formas farmacéuticas líquidas presentan propiedades fisicoquímicas que funcionan como atributos críticos de calidad y que deben ser evaluados y controlados a lo

largo de todo el proceso de manufactura. Bajo las BPM, los productos farmacéuticos deben cumplir con especificaciones definidas que abarcan tanto sus características físicas como químicas; estas especificaciones incluyen parámetros como características organolépticas, pH, densidad y viscosidad, los cuales deben mantenerse dentro de límites aceptables en cada lote producido. Las especificaciones constituyen la lista de requisitos detallados con los que los productos obtenidos durante la manufactura deben cumplir, y sirven como base para la evaluación de su calidad⁴.

En el caso específico de los productos líquidos farmacéuticos, los parámetros críticos más relevantes incluyen el pH, la densidad, la viscosidad y las características organolépticas. El pH determina la estabilidad fisicoquímica del principio activo y su tolerabilidad biológica; la densidad refleja la concentración real del granel y es indicador de la correcta incorporación de ingredientes durante el mezclado; la viscosidad puede variar como consecuencia de una homogeneización inadecuada; y las características organolépticas permiten una evaluación inicial rápida de la conformidad del lote. La verificación de estos parámetros en puntos representativos del proceso es fundamental para asegurar la uniformidad del granel previo a su subdivisión, tal como establece el procedimiento desarrollado en este trabajo.

2.4.2 Etapas de manufactura de líquidos

2.4.2.1 Dispensado

El dispensado es la primera etapa operativa del proceso de manufactura farmacéutica y consiste en la medición y separación de las materias primas aprobadas en las cantidades exactas requeridas para la fabricación de cada lote. Bajo las BPM, las materias primas deben ser fraccionadas por personal designado a tal fin, de acuerdo a un procedimiento escrito que garantice que se pesen o midan de forma correcta y en recipientes debidamente identificados. Además, la materia prima pesada debe ser verificada por otra persona autorizada, y todo debe quedar registrado. Una vez dispensadas, las materias primas para cada lote de producción deben mantenerse agrupadas e identificadas de forma visible, para evitar riesgos de confusión y contaminación cruzada¹.

2.4.2.2 Mezclado y homogenización

El mezclado y la homogeneización son etapas del proceso en la que los ingredientes dispensados se incorporan de forma progresiva hasta obtener un granel uniforme. Todas las operaciones de manejo de materiales y productos durante la elaboración deben seguirse conforme a procedimientos o instrucciones escritas y debidamente registradas; asimismo, deben mantenerse registro de los controles efectuados durante el proceso, los cuales forman parte de los registros de los lotes¹.

Antes de iniciar cualquier operación de producción debe verificarse y documentarse que el equipo y el área estén limpios y libres de productos o materiales no necesarios para las operaciones previstas. La uniformidad en el mezclado es un aspecto crítico, ya que variaciones en parámetros como la agitación, la temperatura o el tiempo pueden generar heterogeneidad en el granel, afectando la concentración del principio activo y los parámetros fisicoquímicos del producto final.

2.4.3 Riesgos específicos en la manufactura de líquidos

La ausencia de controles en proceso durante la manufactura de productos líquidos farmacéuticos representa un riesgo importante para la calidad del lote, ya que las desviaciones que surgen durante la elaboración pueden no ser detectadas en el producto terminado mediante pruebas convencionales. El control de calidad en la industria farmacéutica ha dependido históricamente de enfoques estadísticos al final del proceso, en los cuales la verificación de calidad se realiza sobre el producto terminado una vez concluida la manufactura. Este enfoque tradicional presenta la desventaja fundamental de que no permite confirmar la calidad de los productos intermedios durante el proceso, lo que implica que los problemas identificados sólo pueden corregirse de forma reactiva, incrementando el riesgo de rechazos de lote y la necesidad de reprocesos⁹.

En el caso de los productos líquidos, los riesgos asociados a la falta de inspección en proceso se centran principalmente en la homogeneidad del granel, la estabilidad del principio activo y la integridad fisicoquímica del producto. Una mezcla inadecuada, variaciones no detectadas en el pH o condiciones de temperatura inapropiadas durante el mezclado pueden

generar diferencias en la concentración del principio activo, afectando directamente la eficacia y seguridad del medicamento. Las desviaciones detectadas durante el proceso de manufactura, así como las deficiencias en el control de calidad de los procesos, constituyen riesgos de seguridad para el medicamento que pueden afectar uno o múltiples lotes y cuyo impacto debe ser evaluado de forma proactiva a lo largo del ciclo de vida del producto¹¹.

Desde esta perspectiva, la implementación de un procedimiento estructurado de inspección y muestreo durante la manufactura de productos líquidos responde a la necesidad de pasar de un enfoque reactivo a uno proactivo de control en proceso. La verificación de parámetros críticos como pH, densidad y viscosidad en puntos representativos del proceso permite identificar desviaciones en tiempo real y tomar decisiones oportunas antes de avanzar a las siguientes etapas, disminuyendo así el riesgo de que defectos de calidad lleguen al producto terminado.

2.4.4 Importancia de la homogeneidad del lote

La homogeneidad del lote es un atributo clave de calidad que diferencia un producto farmacéutico aceptable de uno defectuoso, ya que asegura que cada unidad producida contenga la concentración adecuada de principio activo dentro de los límites establecidos. La característica esencial del lote es su homogeneidad, por lo tanto, la toma de muestras de productos intermedios y terminados debe basarse en criterios estadísticos relacionados con la variabilidad del proceso, realizándose en la misma área de producción. Cualquier desviación significativa respecto al rendimiento esperado debe ser registrada e investigada¹.

En la manufactura de líquidos farmacéuticos, la verificación de la homogeneidad requiere un muestreo estratificado que abarque puntos representativos del granel. El muestreo en inicio, punto medio y final del proceso de manufactura permite evaluar si el principio activo se encuentra uniformemente distribuido a lo largo de todo el lote, y si alguna muestra no cumple con los criterios prospectivos de aceptación, el lote completo puede ser cuestionado en cuanto a su homogeneidad¹².

Esta estrategia de muestreo estratificado sustenta el procedimiento desarrollado en este trabajo, el cual establece la verificación de parámetros fisicoquímicos en tres puntos del proceso: inicio, punto medio y final del lote. La consistencia de los resultados entre estos puntos es el criterio que permite confirmar la homogeneidad del granel y autorizar su avance a la siguiente etapa de manufactura, constituyendo el eje técnico del POE diseñado.

El análisis de las características específicas de las formas farmacéuticas líquidas desarrollado en esta sección fue determinante para las decisiones técnicas del POE. La identificación de los parámetros críticos define cuáles pruebas fisicoquímicas debían incluirse en el checklist y en qué etapas deben verificarse. La descripción de las etapas de manufactura, desde el dispensado hasta el mezclado y homogenización, permitió estructurar el procedimiento de inspección en fases que siguen el flujo real del proceso productivo. El análisis de los riesgos específicos de los líquidos, como la falta de homogeneidad y la posibilidad de estratificación del granel, justificó técnicamente la adopción de un muestreo estratificado en tres puntos apoyado en el uso del muestreador de líquidos para garantizar la representatividad de las muestras.

2.5 Inspección en Procesos Farmacéuticos

2.5.1 Concepto de inspección en proceso

La inspección en proceso en la industria farmacéutica consiste en la verificación sistemática y documentada de las condiciones, materiales, equipos y operaciones durante la manufactura, con el objetivo de asegurar que cada etapa se ejecute conforme a los procedimientos aprobados y dentro de los límites de calidad establecidos. El control en proceso se define como aquellas verificaciones realizadas durante la producción para monitorear y, si fuera necesario, ajustar el proceso con el fin de garantizar que el producto cumpla con sus especificaciones; dicho control puede comprender además la verificación del entorno y de los equipos utilizados⁴.

Esta definición diferencia la inspección en proceso de las pruebas realizadas al producto terminado, ya que la sitúa dentro del flujo productivo como una actividad preventiva y correctiva en tiempo real. Las regulaciones exigen que el inspector de proceso examine los materiales intermedios para verificar su conformidad con estándares predefinidos, lo cual puede realizarse mediante muestreo y ensayos de parámetros como esterilidad, potencia o control de contaminación; asimismo, se verifica que las etapas críticas del proceso se ejecuten por la persona responsable y queden debidamente registradas¹³.

2.5.2 Objetivos de la inspección

La inspección en proceso tiene una serie de objetivos que van más allá de la simple verificación de parámetros técnicos. El objetivo fundamental de inspeccionar instalaciones de manufactura farmacéutica es hacer cumplir la conformidad con las BPM o proveer autorización para fabricar productos farmacéuticos específicos; adicionalmente, comprende el monitoreo de la calidad de los productos en los canales de distribución desde la manufactura hasta la entrega¹⁴.

Los objetivos se enfocan en la detección temprana de desviaciones, la verificación de la documentación en tiempo real y la confirmación de que las condiciones del proceso se mantienen dentro de los límites establecidos para cada lote. La gestión adecuada de una inspección de BPM involucra: preparación para la inspección, ejecución durante la misma y seguimiento posterior; durante la ejecución, los inspectores evalúan el cumplimiento de los procedimientos operativos estándar y la integridad de los datos¹³.

2.5.3 Responsabilidades del inspector

El inspector de aseguramiento de la calidad en la manufactura farmacéutica tiene un conjunto claro de responsabilidades durante la inspección en proceso. Entre las responsabilidades conjuntas de los jefes de producción y de la unidad de calidad se encuentran: la vigilancia y el control del entorno de manufactura; la ejecución y evaluación de los controles en proceso; y la inspección, investigación y toma de muestras para vigilar los factores que puedan afectar la calidad del producto⁴.

En la práctica del laboratorio farmacéutico, el inspector se encarga de verificar que el área esté despejada y en condiciones adecuadas antes de iniciar el proceso, que los equipos se encuentren calibrados, que los materiales correspondan a lo indicado en la orden de producción, que el personal utilice correctamente el uniforme y registre la documentación en tiempo real, y que los resultados de las pruebas fisicoquímicas estén dentro de especificación. En el caso del POE de inspección de líquidos de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense, estas responsabilidades están claramente asignadas al inspector de QA, quien ejecuta el checklist de verificación en cada etapa del proceso dejando registro con su firma y fecha de los resultados obtenidos.

2.5.4 Inspección como herramienta preventiva

La inspección en proceso adquiere su valor como herramienta preventiva cuando se realiza de manera sistemática y anticipada, evitando que errores o desviaciones avancen a etapas irreversibles del proceso. La implementación de una estrategia de gestión de riesgos de calidad conduce a menos incumplimientos de BPM; dicha gestión involucra un enfoque proactivo y retrospectivo para evaluar, controlar y revisar los riesgos sobre la calidad del producto, basado en conocimiento científico y experiencia del proceso; las empresas deben realizar una evaluación de riesgos de calidad para apoyar las investigaciones de desviaciones y la implementación de acciones correctivas y preventivas antes de la inspección¹³.

En la manufactura de líquidos, la inspección preventiva permite identificar en tiempo real situaciones como el uso de materias primas no autorizadas, cambios en las características organolépticas del granel durante el mezclado o valores de pH, densidad o viscosidad fuera de especificación. Al detectar estos eventos en el momento en que ocurren, el inspector puede detener el proceso, analizar la causa y aplicar acciones correctivas antes de que el problema impacte todo el lote, evitando así reprocesos o el rechazo del lote.

2.5.5 Registros de inspección

La trazabilidad de los resultados de la inspección en proceso depende directamente de la calidad y del registro oportuno de la información generada durante su ejecución.

Durante el proceso, la siguiente información debe ser registrada en el momento en que cada acción se toma, y al completarse el registro debe ser fechado y firmado por la persona responsable de las operaciones de producción: el nombre del producto; el número del lote; las fechas y horas de inicio, de las etapas intermedias significativas y de la finalización de la producción; los controles en procesos realizados y los resultados obtenidos⁴.

El checklist de inspección de manufactura de líquidos desarrollado en este trabajo permite llevar estos requisitos a la práctica mediante un formato estructurado que documenta, para cada etapa, los atributos evaluados, los criterios de aceptación, los niveles AQL para defectos críticos, mayores y menores, y la decisión final del proceso (aceptado o rechazado). De esta forma, el instrumento actúa como soporte documental que vincula la inspección en proceso con el sistema de calidad y asegura la trazabilidad del lote ante cualquier desviación posterior.

2.5.6 Participación del inspector en etapas tempranas del proceso

La intervención del inspector de aseguramiento de la calidad desde las etapas iniciales de la manufactura es clave para que la inspección en proceso sea realmente efectiva como herramienta de control. Antes de que cualquier operación de proceso se inicie, deben tomarse medidas para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales, productos, residuos, etiquetas o documentos no necesarios para la operación actual; además, todo control en proceso o ambiental necesario debe llevarse a cabo y registrarse⁴.

La participación temprana del inspector en la etapa de dispensado permite detectar errores desde el origen antes de que ingresen al proceso de mezclado. Esta intervención anticipada sustenta la estructura del checklist desarrollado, el cual incluye verificaciones al inicio de cada etapa y controles durante el proceso, configurando una inspección por fases que acompaña el lote desde el dispensado hasta la obtención del granel final.

2.5.7 Importancia de la supervisión directa en manufactura

La supervisión directa y presencial del proceso de manufactura por parte del inspector de aseguramiento de la calidad es una garantía de cumplimiento que no puede sustituirse únicamente con pruebas al producto terminado ni con registros retrospectivos. El proceso de inspección involucra una revisión de las instalaciones, los procedimientos, los procesos, el personal y los productos de la empresa; el personal es el componente central de esos cuatro elementos, ya que impulsa la ejecución, el cumplimiento, la supervisión y la mejora continua de las prácticas de BPM¹³.

En la manufactura de productos líquidos, la presencia directa del inspector durante el mezclado y el muestreo asegura que la muestra sea representativa, que los parámetros fisicoquímicos se evalúen en el momento adecuado y que las decisiones de aceptación o rechazo se basen en evidencia generada durante la producción. Este es el fundamento operativo del POE diseñado; integrar al inspector de QA como un actor activo dentro del proceso, con funciones definidas, herramientas estandarizadas y criterios claros de decisión en cada etapa del lote.

Los conceptos desarrollados en esta sección tienen una relación directa con el hallazgo diagnóstico que dio origen al proyecto. La definición de inspección en proceso como una actividad preventiva y correctiva en tiempo real, y no como una verificación posterior al lote, evidenció con precisión la brecha existente en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense, donde el inspector intervenía únicamente al finalizar la manufactura para otorgar el visto bueno.

Los objetivos de la inspección, las responsabilidades del inspector y la importancia de su participación en etapas tempranas del proceso fundamentaron la estructura del POE, que integra al inspector como actor activo desde el dispensado. Los lineamientos sobre registros de inspección sustentaron el diseño del checklist, que documenta en tiempo real los resultados de cada verificación. De esta forma, cada concepto de esta sección se tradujo en una decisión concreta de diseño dentro del procedimiento elaborado.

2.6 Muestreo en la Industria Farmacéutica

2.6.1 Definición de muestreo

El muestreo farmacéutico es el proceso mediante el cual se selecciona una porción representativa de un lote para evaluar su calidad, identidad y cumplimiento de especificaciones, sin necesidad de analizar todo el material. Esta actividad aplica a materias primas, productos en proceso y productos terminados, y debe realizarse siempre bajo procedimientos escritos y aprobados. Según la normativa vigente de BPM de la Unión Europea y la FDA, el plan de muestreo utilizado debe estar apropiadamente justificado y basado en un enfoque de gestión de riesgo; las muestras representativas deben tomarse y registrarse de acuerdo con procedimientos escritos aprobados, y se exige expresamente que el muestreo se realice conforme a criterios estadísticos¹⁴.

La correcta ejecución del muestreo es fundamental para la validez analítica, ya que un resultado de laboratorio solo es confiable si la muestra representa de forma adecuada al lote completo. El muestreo sistemático probabilístico constituye una herramienta de monitoreo de la calidad en procesos de manufactura con líneas de producción continuas y unidades de muestreo ordenadas de manera secuencial; permite determinar el tamaño de muestra mínimo necesario a partir del muestreo aleatorio simple, considerando la variabilidad del proceso y un error máximo admisible de acuerdo con las tolerancias de las características de calidad del producto¹⁵.

2.6.2 Objetivos del muestreo en manufactura

El muestreo en la manufactura farmacéutica tiene tres objetivos principales: confirmar la identidad y conformidad del material con las especificaciones aprobadas, identificar posibles no conformidades antes de que afecten todo el lote y aportar evidencia técnica para decidir la aceptación o rechazo del proceso en cada etapa. En el caso de productos líquidos, el muestreo también permite detectar desviaciones que podrían no evidenciarse en el producto terminado.

En términos normativos, el muestreo en proceso forma parte del sistema de control en la calidad y debe ejecutarse y documentarse con el mismo nivel de rigor que cualquier otra operación de manufactura. La inspección o muestreo por atributos clasifica cada unidad muestreada como conforme o no conforme, y se indexa mediante el nivel de calidad aceptable (AQL), definido como el porcentaje máximo de no conformidades por cada cien unidades que puede considerarse satisfactorio como promedio del proceso; el tamaño de muestra se selecciona en función del tamaño de la población¹⁴.

Los métodos de muestreo son técnicas estadísticas que permiten seleccionar una muestra representativa de una población para inferir sus características, aceptando un nivel de error que puede medirse y mantenerse dentro de límites definidos. Los métodos estadísticos, en particular el muestreo, desempeñan un papel importante para controlar la calidad en procesos industriales, ya que permite detectar desviaciones de los estándares de calidad establecidos¹⁵.

2.6.3 Tipos de muestreo

En la industria farmacéutica se emplean distintos métodos de muestreo según el objetivo, el tipo de material y la etapa del proceso. Entre los más utilizados se encuentran el muestreo aleatorio simple, el muestreo estratificado y el muestreo sistemático. El muestreo aleatorio simple selecciona unidades al azar sin considerar el momento del proceso; el muestreo estratificado divide el lote en segmentos y toma muestras de cada uno; mientras que el muestreo sistemático consiste en extraer unidades a intervalos regulares durante la producción. Se ha determinado la factibilidad del uso del muestreo sistemático para muestrear unidades en la línea de producción con el fin de aplicar herramientas de control estadístico; este enfoque mejora la precisión respecto al muestreo aleatorio simple en procesos continuos¹⁵.

La Tabla II presenta una comparación entre los tres métodos de muestreo más utilizados en la manufactura farmacéutica, detallando sus características, ventajas e inconvenientes, con el fin de fundamentar la selección del muestreo estratificado como la estrategia más adecuada para la línea de líquidos de un Laboratorio Farmacéutico.

Tabla II. Características comparativas de los métodos de muestreo aplicados en manufactura farmacéutica.

Tipo	Característica	Ventajas	Inconvenientes
Aleatorio simple	Todos los elementos del lote tienen igual probabilidad de selección; la extracción es completamente aleatoria.	Sencillo de aplicar; bases estadísticas sólidas; garantiza ausencia de sesgo en la selección.	Requiere listado completo del lote; poco eficiente con muestras pequeñas.
Estratificado	El lote se divide en extractos homogéneos y se extrae muestra aleatoria de cada uno.	Garantiza representación de todas las etapas o zonas del lote; mayor precisión estadística.	Requiere conocimiento previo de la distribución de la variable en cada estrato.
Sistemático	Se selecciona un punto de inicio al azar y luego cada k-ésimo elemento ($k=N/n$) a intervalos regulares.	Fácil de aplicar en líneas de producción continua; no requiere listado previo completo; asegura cobertura uniforme temporal.	Susceptible a sesgo si existe periodicidad en el proceso que coincida con el intervalo k.

Fuente: Elaboración propia, 2026, basada en Otzen T, Manterola C, 2017²⁵.

En el contexto de la manufactura de líquidos farmacéuticos el muestreo estratificado en el inicio, medio y final del proceso se considera la estrategia más adecuada, ya que permite evidenciar posibles variaciones que pueden presentarse a lo largo de la producción. Entre estas se incluyen fluctuaciones de temperatura que inciden en la viscosidad, así como diferencias entre el material previo y posterior al aforo. A diferencia de un muestreo puntual, este enfoque ofrece una visión más representativa y dinámica del proceso. Por esta razón, dicho esquema constituye la base para la estructuración del checklist establecido en el POE de inspección.

2.6.4 Representatividad de la muestra y factores que la afectan

La representatividad constituye una propiedad fundamental en toda muestra farmacéutica, ya que implica que sus características deben reflejar de manera fiel las del lote de origen. Cuando esta condición no se cumple, la validez de los resultados obtenidos se ve

comprometida, independientemente del nivel de precisión o exactitud del método analítico empleado. Los métodos de muestreo son el conjunto de técnicas estadísticas que estudian la forma de seleccionar una muestra representativa de una población, que permita inferir sobre sus características, en la que se comete un error medible y acotable¹⁵.

Múltiples factores pueden comprometer la representatividad en la manufactura de líquidos: el punto de extracción dentro del tanque, el momento del proceso, la limpieza de la herramienta y la viscosidad. La estratificación ocurre cuando los componentes del líquido se separan por diferencias de densidad, temperatura o tiempo de reposo, generando zonas de concentración distinta dentro del mismo tanque; si el muestreo se realiza únicamente en la superficie, los resultados no reflejarán la composición real del granel.

2.6.5 Técnica de muestreo en productos líquidos

El muestreo de productos líquidos farmacéuticos exige la aplicación de técnicas ajustadas a variables críticas como la viscosidad del producto, el volumen del tanque y las condiciones propias del área de manufactura. En el caso de graneles con viscosidad baja a media, el uso de un muestreador de vacío con bomba de aspiración resulta especialmente adecuado. Este dispositivo permite la extracción de muestras desde profundidades previamente definidas sin necesidad de exponer completamente el sistema, lo que contribuye a minimizar el riesgo de contaminación y a preservar la integridad del proceso. Entre los errores más frecuentes en el muestreo de líquidos se encuentran: tomar muestras únicamente de la superficie sin verificar estratificación; devolver la muestra al contenedor original; utilizar herramientas contaminadas o húmedas; y demorar excesivamente el análisis fisicoquímico tras la toma¹⁶.

2.6.6 Muestreo y toma de decisiones técnicas

El muestreo no constituye un fin en sí mismo, sino que representa el punto de partida para la toma de decisiones técnicas fundamentales sobre la calidad del lote en proceso. En este sentido, la aceptación o el rechazo de un lote debe basarse en criterios estadísticos previamente establecidos, los cuales definen con claridad los límites de aceptación para cada

tipo de defecto, asegurando así decisiones objetivas, consistentes y sustentadas en evidencia. Para cualquier plan de muestreo por atributos puede construirse una curva operativa característica que indica la probabilidad de aceptar un lote con un determinado porcentaje de defectos en la población; dicha curva está determinada por el tamaño de muestra y el número de defectos permitidos en la muestra¹⁴.

La integración del muestreo con los criterios de decisión implica que los parámetros de aceptación deben estar claramente definidos antes del inicio de la inspección. En el checklist del POE, el nivel de calidad aceptable (AQL) se establece de forma diferenciada según el tipo de defecto y la etapa del proceso, junto con sus respectivos números de aceptación y rechazo. Este enfoque permite que el inspector de QA emita una decisión técnicamente fundamentada al concluir cada etapa, garantizando además una adecuada trazabilidad documental.

El marco conceptual sobre muestreo desarrollado en esta sección fue la base técnica que guió cada decisión del plan de muestreo incluido en el POE. La definición de muestreo y sus objetivos establecieron que el procedimiento debía garantizar formalmente la representatividad de las muestras, algo que no existía en la línea de líquidos del Laboratorio. El análisis de los tipos de muestreo justifica la selección del muestreo estratificado como la estrategia más adecuada para la manufactura de líquidos, dado que permite detectar variaciones entre el inicio, el punto medio y el final del proceso que un muestreo puntual no evidenciaría. Finalmente, la vinculación entre muestreo y toma de decisiones técnicas sustentó el diseño del checklist, donde los resultados de cada muestra se comparan con criterios estadísticos predefinidos para emitir una resolución objetiva de aceptación o rechazo.

2.7 Tablas ANSI/ISO 2859-1 en la Inspección Farmacéutica en Proceso

2.7.1 Origen y naturaleza del estándar ANSI/ISO 2859-1

Las tablas de muestreo por atributos utilizados actualmente en la industria farmacéutica tienen su origen en estándares militares desarrollados durante la segunda guerra

mundial, cuyo objetivo era asegurar la calidad del material bélico sin recurrir a la inspección de la totalidad de las unidades. Con el tiempo, este enfoque fue evolucionando y formalizando hasta dar lugar a normas internacionales como la ISO 2859-1 y su equivalente ANSI/ASQ Z1.4.

El estándar ISO 2859-1 especifica planes y procedimientos de muestreo para la inspección por atributos de artículos discretos; está indexado en términos del nivel de calidad aceptable (AQL) y su propósito es inducir al proveedor, mediante la presión económica y psicológica del rechazo del lote, a mantener un promedio de proceso al menos tan bueno como el AQL especificado, al mismo tiempo que provee un límite superior para el riesgo del consumidor de aceptar un lote defectuoso¹⁷.

El estándar ANSI/ASQC Z1.4 constituye el equivalente estadounidense, ya que adopta los mismos principios y tablas de muestreo dentro del marco normativo de Estados Unidos. En conjunto con la norma internacional correspondiente, ambos estándares son ampliamente utilizados en la industria farmacéutica latinoamericana, donde sirven como referencia para la implementación de planes de muestreo por atributos y la toma de decisiones basada en criterios estadísticos estandarizados. Los planes de muestreo son aplicables a: producto terminado; materias primas y materiales de empaque; operaciones y procesos; materiales y/o producto en proceso; entre otros; y tienen como intención principal que se usen para una serie continua de lotes¹⁸.

2.7.2 Niveles de inspección y determinación del tamaño de muestra

El primer paso en la aplicación de las tablas de muestreo es definir el nivel de inspección, ya que este determina la relación entre el tamaño del lote y el tamaño de la muestra. La norma ANSI/ASQC Z1.4 contempla tres tipos de inspección: normal, reducida y estricta. La inspección normal se usará al inicio de la inspección a menos que se den instrucciones contrarias por parte de la autoridad de calidad responsable; cuando la inspección normal está en vigor, la inspección controlada se instituirá cuando de 2 a 5 lotes consecutivos no han sido aceptados en la inspección original¹⁸.

Con el nivel de inspección definido, se consulta la Tabla I cruzando el rango de tamaño del lote con el nivel elegido para obtener la letra código (A, B, C, hasta R). Esa letra se lleva a la Tabla II-A (inspección normal), donde se identifican el tamaño exacto de muestra (n) y los números de aceptación (Ac) y rechazo (Re) para el valor de AQL aplicable. Los planes de muestreo están dispuestos de tal manera que la probabilidad de aceptación en el valor designado AQL depende del tamaño de la muestra, siendo generalmente más alta para muestras más grandes que pequeñas para un AQL dado²⁵.

Figura 1. Tabla I - Letras código de tamaño de muestra según tamaño de lote y nivel de inspección.

Lot size	Special inspection levels				General inspection levels		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 to 8	A	A	A	A	A	A	B
9 to 15	A	A	A	A	A	B	C
16 to 25	A	A	B	B	B	C	D
26 to 50	A	B	B	C	C	D	E
51 to 90	B	B	C	C	C	E	F
91 to 150	B	B	C	D	D	F	G
151 to 280	B	C	D	E	E	G	H
281 to 500	B	C	D	E	F	H	J
501 to 1 200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 to 3 200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 to 10 000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 to 35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 to 150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001 to 500 000	D	E	G	J	M	P	Q
500 001 and over	D	E	H	K	N	Q	R

Fuente: ISO 2859-1:1989, Tabla I¹⁷.

Figura 2. Tabla II-A - Planes de muestreo simple para inspección normal.

[illegible]

Fuente: ISO 2859-1:1989, Tabla II-A¹⁷.

2.7.3 Concepto de AQL y clasificación de defectos

El Nivel de Calidad Aceptable (AQL) constituye el parámetro central del sistema de muestreo por atributos. Es importante destacar que no representa el porcentaje máximo de defectos permitidos en un lote individual, sino el peor nivel promedio de calidad que se considera aceptable en el proceso a lo largo de una serie continua de lote. El AQL es el porcentaje máximo de inconformidad que, para propósitos de inspección de la muestra, pueden ser considerados satisfactorios como un promedio de proceso; el AQL es un parámetro del esquema de muestreo y no debe confundirse con el proceso promedio que describe el nivel de operación del proceso de fabricación; se espera que el proceso promedio será menor o igual al AQL para evitar los rechazos conforme a este sistema¹⁸.

En la aplicación farmacéutica, los defectos se clasifican en categorías con AQL diferenciados según su impacto sobre la seguridad del paciente. Es deseable clasificar los tipos de inconformidad conforme a grupos acordados; diferente AQL puede designar los grupos de inconformidades considerados en forma colectiva o por inconformidades individuales; por ejemplo, el grupo A puede incluir inconformidades de un tipo que tiene la

preocupación más alta para el producto y por lo tanto se asigna un valor AQL más pequeño; el grupo B puede incluir inconformidades del siguiente grado de preocupación asignándole un valor AQL mayor¹⁸.

2.7.4 Aplicación de las tablas ANSI/ISO 2859-1 en el POE de inspección de líquidos

La aplicación práctica de las tablas en el POE de inspección de líquidos sigue la metodología estándar en dos pasos: primero se determina la letra código consultando la Tabla I con el tamaño del lote y el nivel de inspección normal; luego se consulta la Tabla II-A con esa letra para identificar el tamaño de muestra (n) y los criterios de aceptación y rechazo por categoría de defecto. Los lotes que no son aceptados pueden clasificarse con o sin unidades de inconformidad que van a reemplazar, volver a trabajar, reevaluar contra criterios más específicos, o mantenerse para información adicional; se recomienda usar el término “no aceptado” en lugar de “rechazado”, ya que el primero se entiende mejor en el uso de esta norma.

En este trabajo la metodología se operacionaliza mediante la asignación de AQL diferenciados según el tipo de defecto aplicados en las etapas de dispensado y mezclado. Al finalizar cada etapa, el inspector de Aseguramiento de la Calidad cuantifica los incidentes por categoría y los compara con los valores de aceptación y rechazo previamente definidos, lo que permite emitir una decisión objetiva con trazabilidad documental completa. De esta manera, la inspección en proceso se consolida como una actividad técnica sustentada en evidencia estadística reconocida internacionalmente, evitando juicios subjetivos y garantizando un proceso auditable y regulatoriamente defendible.

A modo de ejemplo ilustrativo, si un lote de manufactura de líquidos tuviera un volumen de 500 unidades inspeccionables, se consultaría la Tabla I con el nivel de inspección normal II, obteniendo la letra código H. Al llevar esta letra a la Tabla II-A con un AQL de 1,5% para defectos menores, se obtiene un tamaño de muestra de 50 unidades, con un número de aceptación de 2 y rechazo de 3. Esto significa que, si se detectan 2 o menos defectos menores en las 50 unidades inspeccionadas, el lote se acepta; si se detectan 3 o más, no se acepta. Este mismo procedimiento se aplica de forma diferenciada para los defectos mayores

y críticos, con sus respectivos valores de AQL, obteniendo así un plan de muestreo completo, objetivo y estadísticamente sustentado para cada etapa del checklist.

El estándar ANSI/ISO 2859-1 desarrollado en esta sección es la herramienta estadística que se aplicó directamente en el diseño del plan de muestreo del POE. La comprensión del origen y naturaleza del estándar permite justificar su uso en el contexto farmacéutico centroamericano, donde su aplicación está alineada con el RTCA vigente.

La metodología de niveles de inspección y determinación del tamaño de muestra sustentó la selección del nivel de inspección normal II como criterio estándar para la línea de líquidos, y el procedimiento de consulta de las tablas I y II-A se operacionalizó en el POE para que el inspector pueda determinar el tamaño de muestra a partir del volumen del lote. El concepto de AQL y la clasificación de defectos fue el fundamento teórico para asignar valores diferenciados, convirtiendo la inspección en una actividad con respaldo estadístico reconocido internacionalmente y criterios de decisión objetivos y trazables en cada lote.

2.8 Control en Proceso

2.8.1 Definición de control en proceso

El control en proceso comprende el conjunto de verificaciones, mediciones y acciones de ajuste que se realizan durante la manufactura farmacéutica, con el fin de asegurar que cada etapa del proceso se mantenga dentro de los límites de calidad establecidos. A diferencia del análisis del producto terminado, el control en proceso actúa en tiempo real sobre el material intermedio, permitiendo detectar y corregir desviaciones antes de que comprometan la totalidad del lote.

El control en proceso se define como el monitoreo y la evaluación de los atributos de calidad de los materiales en proceso, junto con los parámetros del proceso, con el objetivo de asegurar que el proceso produce el producto de la calidad deseada; un parámetro de proceso es crítico cuando su variabilidad tiene impacto sobre un atributo crítico de calidad y, por lo tanto, debe ser monitoreado y controlado durante la manufactura¹⁹.

El control en proceso constituye un elemento esencial del sistema de calidad farmacéutica bajo el enfoque de calidad por diseño, el cual implica un cambio de paradigma desde la verificación reactiva del producto terminado hacia una gestión proactiva y preventiva de la calidad a lo largo de la fabricación. La transición desde el enfoque de calidad por prueba hacia el QbD implica el abandono de un sistema donde la calidad del producto final se garantiza únicamente a través de un proceso de manufactura fijo y pruebas exhaustivas de producto terminado; en el sistema QbT, si los materiales no cumplen las especificaciones regulatorias, deben descartarse; la falta de comprensión del proceso lleva a que las fuentes de variabilidad no sean correctamente identificadas, generando inconsistencia en la calidad del producto, rechazos de lotes, baja aceptación por parte del paciente y costos adicionales²⁰.

El control en procesos de líquidos farmacéuticos se operacionaliza mediante el POE de inspección, el cual establece verificaciones específicas en cada etapa. Estas incluyen la inspección visual del aspecto, la medición de parámetros como pH, densidad y viscosidad, así como la verificación de atributos materiales. De este modo, cada etapa del proceso se convierte en un punto de control con criterios de aceptación previamente definidos, asegurando que únicamente el material que cumple con las especificaciones continúe hacia la siguiente fase de manufactura.

2.8.2 Control en proceso en productos líquidos

Los productos farmacéuticos líquidos presentan características fisicoquímicas particulares que hacen del control en proceso una herramienta especialmente crítica frente a otras formas farmacéuticas. Los líquidos pueden experimentar cambios en sus atributos durante el mezclado. Estas variaciones no siempre son evidentes a nivel visual, pero pueden impactar directamente en la seguridad y eficacia del producto. La estrategia de control incluye especificaciones para el principio activo, excipientes y producto farmacéutico, así como controles para cada etapa del proceso de manufactura; los atributos de calidad críticos de los intermedios pueden convertirse en atributos de material críticos para esa misma materia intermedia en una etapa de manufactura posterior¹⁹.

Los principales parámetros fisicoquímicos sometidos a control en proceso incluyen el pH, viscosidad, la densidad, las características organolépticas y la uniformidad de contenido. El pH resulta especialmente crítico, ya que influye en la estabilidad química del principio activo, su solubilidad y, en muchos casos, su biodisponibilidad; desviaciones fuera del rango especificado pueden evidenciar errores de dosificación, incompatibilidades entre componentes o contaminación. Por su parte, la viscosidad define las características de flujo y el comportamiento durante el llenado, mientras que la densidad actúa como un indicador de la correcta incorporación de solventes y activos. Estos parámetros se verifican en el checklist en los puntos de inicio, medio y final del proceso de mezclado.

2.8.3 Impacto del muestreo en el control en proceso

El muestreo constituye la interfaz operativa entre el control en proceso y los resultados analíticos, ya que su calidad condiciona directamente la validez de las decisiones técnicas derivadas del control. Un plan de muestreo inadecuado puede generar datos que no reflejan el estado real del lote, con consecuencias comparables a la ausencia de muestreo. La combinación apropiada de controles de proceso y atributos de material predefinidos con atributos de calidad intermedios durante el procesamiento puede proveer mayor garantía de la calidad del producto que las pruebas del producto terminado; el método de análisis eficiente para monitorear la relación entre proceso y calidad debe ser utilizado¹⁹.

La trazabilidad documental del muestreo es el mecanismo que permite vincular los resultados del control en proceso con el lote completo, facilitando su seguimiento en auditorías, investigaciones de desviaciones o revisiones posteriores. El proceso de manufactura generalmente consiste en una combinación de una serie de operaciones unitarias, cuyos parámetros de proceso críticos que amenazan la calidad del producto final deben ser identificados; un CPP es un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene impacto sobre un atributo crítico de calidad y, por lo tanto, debe ser monitoreado para garantizar que el proceso produce un producto de la calidad deseada²⁰.

2.8.4 Consecuencias de un muestreo no representativo

El muestreo no representativo en el control en proceso farmacéutico es una fuente de error que invalida silenciosamente los resultados sin generar señales de alerta evidentes. A diferencia de un error de laboratorio que produce un resultado fuera de especificación detectable, el muestreo no representativo produce resultados aparentemente aceptables que, sin embargo, no corresponden al estado real del lote.

Este tipo de error es especialmente peligroso porque puede dar lugar a la liberación de un lote que en realidad no cumple con las especificaciones de calidad. La variabilidad de los parámetros de proceso críticos puede resultar en inconsistencia del producto, variaciones de calidad, incumplimientos regulatorios, rechazos de lotes y pérdidas financieras; cuando las fuentes de variabilidad no son correctamente identificadas y comprendidas, se genera inconsistencia en la calidad del producto²⁰.

El diseño del POE responde directamente a esta problemática. Al establecer un procedimiento estándar con puntos de muestreo definidos, herramientas validadas, criterios de aceptación previamente establecidos y trazabilidad documental en cada etapa, se reducen las principales causas de un muestreo no representativo. Asimismo, la presencia del inspector de QA durante el proceso asegura que la muestra obtenida refleje el estado real del granel en el momento de la verificación, consolidando al control en proceso como una herramienta efectiva para la protección de la calidad del lote.

Es importante tener claro que el muestreo de aceptación tiene una limitación inherente: no mejora la calidad del proceso ni del lote inspeccionado, únicamente permite determinar si se acepta o rechaza según los criterios predefinidos. En este sentido, el estándar ISO 2859-1 establece que sus planes no están diseñados para estimar la calidad del lote ni para segregar lotes, sino para inducir al proveedor mantener un promedio de proceso al menos tan bueno como el AQL especificado¹⁷. Por ello, el muestreo en proceso es una herramienta de detección y toma de decisiones, pero la mejora real de la calidad depende de que el sistema de gestión actúe sobre los resultados mediante la investigación de desviaciones y la implementación de acciones correctivas.

Los conceptos de control en proceso desarrollados en esta sección fundamentan técnicamente por qué el POE actúa durante la manufactura y no únicamente al finalizar el lote. La definición de control en proceso y su diferencia respecto al análisis del producto terminado establece el paradigma bajo el cual se diseñó el procedimiento, orientado a detectar y corregir desvíos en tiempo real antes de que comprometan el lote completo. Las ventajas del control en proceso justifican el valor operativo del POE más allá del cumplimiento normativo, ya que su implementación reduce reprocesos, fortalece la conformidad regulatoria y genera información técnica que sustenta la mejora continua.

El análisis de los parámetros fisicoquímicos críticos en productos líquidos definió qué variables deben monitorearse en cada punto de muestreo del checklist. El impacto del muestreo en el control en proceso reforzó la necesidad de estandarizar la toma de muestras para que los resultados sean válidos como base de decisión, y las consecuencias de un muestreo no representativo evidenciaron el riesgo concreto que el POE busca eliminar al establecer puntos de muestreo definidos, herramientas estandarizadas y criterios de aceptación previamente establecidos.

2.9 Procedimientos Operativo Estándar POE

2.9.1 Definición de POE

Un Procedimiento Operativo Estándar (POE) es un documento controlado que describe, de manera detallada y secuencial, cómo debe ejecutarse una tarea específica dentro de una organización, con el fin de asegurar que se realice de forma consistente, reproducible y en cumplimiento con las normativas aplicables. En la industria farmacéutica, los POE representan el nivel operativo del sistema documental de BPM, y su adecuada elaboración, aprobación, distribución y cumplimiento son verificados de manera sistemática durante las inspecciones regulatorias.

La documentación es la clave para el cumplimiento de las BPM y garantiza la trazabilidad de todas las actividades de desarrollo, manufactura y prueba; los inspectores regulatorios durante sus inspecciones de sitios de manufactura dedican un tiempo

considerable a examinar los documentos y registros de la empresa; la documentación efectiva mejora la visibilidad del sistema de aseguramiento de la calidad²¹.

La regulación farmacéutica internacional, incluida la BPM de Estados Unidos, las Directivas Europeas y las guías de la OMS, exige que los fabricantes mantengan un POE escrito y actualizado para cada operación crítica del proceso productivo. El principio que subyace a esta exigencia es que ninguna operación, por más rutinaria que parezca, debe quedar a la interpretación individual del operario. Todos los asociados tienen la responsabilidad de garantizar que todas las actividades de BPM se realicen de acuerdo con los POE oficiales; cualquier desviación en el procedimiento debe reportarse al supervisor y documentarse adecuadamente; los POE deben ser específicos por departamentos o función y describir instrucciones paso a paso para ejecutar las tareas o actividades operacionales en cuestión²¹.

El POE de inspección y muestreo de líquidos se ajusta plenamente a esta definición, ya que constituye un documento controlado y aprobado por el área de aseguramiento de la calidad. En él se describe de forma precisa qué debe inspeccionarse en cada etapa de la manufactura de líquidos, quién es responsable de ejecutarlo, en qué momento, con qué herramientas y bajo qué criterios de aceptación. De este modo, el POE se convierte en la evidencia documental de que el proceso se mantuvo bajo control durante la fabricación de cada lote.

2.9.2 POE dentro del sistema de calidad

El POE no se concibe como un documento aislado, sino como parte integral del Sistema de Calidad Farmacéutica, el cual constituye el marco organizativo donde se planifican, ejecutan, documentan y mejoran todas las actividades de manufactura, control y aseguramiento de la calidad. La guía ICH Q10 establece que este sistema debe abarcar todo el ciclo de vida del producto y promueve la aplicación de enfoques basados en la ciencia y en la gestión de riesgos en cada etapa, impulsando la mejora continua.

En este contexto, los POE funcionan como herramientas operativas que traducen los principios del sistema de calidad en acciones concretas dentro del entorno productivo. La guía ICH Q10 fue introducida para abordar la brecha creciente entre las BPM actuales y los sistemas de calidad de manufactura farmacéutica; los resultados del estudio indican que la publicación de la guía tuvo un impacto positivo en los sistemas de calidad de los fabricantes²².

Dentro de la jerarquía documental del sistema de calidad, los POE se ubican en un tercer nivel, después de las políticas generales y los manuales de calidad. Son, además, los documentos de uso más frecuente por parte de operarios, inspectores de QA y auditores, por lo que su cumplimiento refleja de forma directa el funcionamiento real del sistema de calidad en la operación diaria. La implementación del enfoque propuesto en ICH Q10 ha demostrado mejoras significativas en los indicadores del sistema, particularmente en aquellos relacionados con la estandarización de procesos a través de los POE²².

Figura 3. Jerarquía documental del sistema de calidad farmacéutica.



Fuente: Elaboración propia, 2026, basada en Patel KT, Chotai NP, 2011²¹.

El POE de inspección y muestreo está diseñado para integrarse con los demás elementos del Sistema de Calidad. Los criterios de aceptación del checklist se fundamentan en análisis de riesgo conforme a los principios de ICH Q9, la trazabilidad documental responde a los lineamientos de ICH Q10, y los valores de AQL se alinean con el RTCA 11.03.42:07 vigente en el contexto centroamericano. Esta integración sistémica es lo que convierte al POE en una herramienta de calidad efectiva, más allá de un simple requisito documental.

2.9.3 POE como herramienta de mitigación de riesgos

El análisis de riesgos farmacéuticos, según la guía ICH Q9, identifica los errores humanos en la ejecución de procesos como una de las principales fuentes de desviaciones de calidad. En este contexto, el POE se convierte en una herramienta clave para mitigar este riesgo, ya que transforma una operación sujeta a la interpretación individual en una secuencia de pasos definidos, verificables y trazables.

En la manufactura de líquidos farmacéuticos, donde factores como la contaminación cruzada, los errores de dosificación o las desviaciones fisicoquímicas pueden afectar directamente la seguridad del paciente, contar con un POE robusto no solo es una exigencia regulatoria, sino también un compromiso ético. En la industria farmacéutica altamente regulada, los riesgos significativos para los productos y procesos deben ser formalmente identificados, reducidos y controlados para minimizar los posibles impactos negativos sobre los pacientes²³.

La relación entre el POE y la gestión de riesgos es bidireccional. Por un lado, el análisis de riesgo previo define el contenido del POE, de modo que las etapas más críticas incorporan instrucciones más detalladas, controles adicionales y verificaciones independientes. Por otro lado, el incumplimiento del POE durante la manufactura se considera un evento de riesgo que activa los procesos de desviación, investigación y acciones correctivas dentro del sistema de calidad. Esta doble relación posiciona al POE como un punto central entre la planificación del riesgo y su gestión en la operación diaria²³.

2.9.4 Implementación y capacitación

Contar con un POE aprobado y disponible no garantiza su cumplimiento. Para que sea efectivo, es indispensable que el personal reciba capacitación formal, documentada y verificada antes de asumir su ejecución. Esta formación debe ir más allá de la lectura del documento, asegurando la comprensión de los fundamentos técnicos, la identificación de situaciones que requieren escalamiento y la demostración práctica de competencia.

La ausencia de este proceso es una causa frecuente de desviaciones recurrentes y observaciones regulatorias. La necesidad de una capacitación integral del personal que cubra todos los aspectos de los procedimientos de producción, incluyendo los nuevos POE, el conocimiento preparatorio de Buenas Prácticas de Documentación antes de las consultas de los inspectores, y la capacitación es esencial para la preparación ante inspecciones; el personal debe estar educado en las expectativas regulatorias sobre aseguramiento de la calidad y los conceptos de cumplimiento BPM¹³.

La capacitación sobre POE en el entorno farmacéutico debe diseñarse considerando el nivel educativo y la experiencia del personal, el idioma, los métodos de enseñanza y los mecanismos de evaluación. Una formación efectiva no solo permite que el operario describa los pasos del procedimiento, sino que comprenda por qué cada uno es crítico y las consecuencias de su incumplimiento.

Esta comprensión es la que diferencia el cumplimiento real del cumplimiento aparente. Los inspectores regulatorios verifican que los pasos críticos de manufactura sean realizados por una persona responsable, y utilizan un enfoque basado en riesgo para evaluar la implementación de las guías ICH, determinando el riesgo de contaminación cruzada; la adherencia a un sistema de gestión de calidad sólido es un factor clave de cumplimiento; las empresas demuestren cumplimiento con los POE, registros de gestión de desviaciones y documentación de soporte¹³.

Este principio fundamenta el álbum de incidentes diseñado como instrumento complementario al POE, garantizando que el personal de inspección de un Laboratorio

Farmacéutico Costarricense no solo conozca el procedimiento, sino que comprenda por qué cada paso es crítico para la calidad del producto.

2.9.5 Importancia del POE en inspección y muestreo

La importancia del POE en los procesos de inspección y muestreo farmacéutico es especialmente crítica, ya que estas actividades constituyen la interfaz entre el proceso productivo y las decisiones de calidad sobre la aceptación o rechazo de un lote. Sin un POE que estandarice estas tareas, los resultados dependen de la experiencia e interpretación del inspector y de las condiciones del momento, generando variabilidad entre turnos, personas y lotes.

Esta falta de consistencia limita la comparabilidad de los resultados y reduce la confiabilidad del proceso de inspección como herramienta de aseguramiento de la calidad. A lo largo del desarrollo de las BPM, el control de calidad es un enfoque reactivo y el aseguramiento de la calidad es un enfoque proactivo; la implementación del ICH Q9 es un enfoque prospectivo; el ciclo de manufactura de un producto comienza con la adquisición y la cadena de suministro y progresa hasta el almacenamiento y control de materias primas, producción, llenado, inspección, etiquetado, empaque y distribución²⁴.

El POE realizado en este trabajo materializa los principios teóricos desarrollados en este marco referencial: el muestreo basado en tablas ANSI/ISO 2859-1, el control en proceso enfocado en la detección temprana de desviaciones, la clasificación de defectos según su impacto en la seguridad del paciente y la trazabilidad documental como base de la conformidad regulatoria. Al integrar estos elementos en un procedimiento estandarizado, verificable y transferible, el POE convierte el conocimiento técnico en una herramienta práctica que fortalece el sistema de manufactura y contribuye a la protección de los pacientes.

Los conceptos desarrollados en esta sección justifican por qué el POE fue la solución correcta para la brecha identificada en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense y orientaron cada decisión de su diseño. La definición del POE y su función dentro del sistema de calidad establecieron que el procedimiento debía ser un documento controlado, aprobado

y alineado con los elementos del sistema ICH Q10, criterios que guiaron su estructura y contenido. El principio de estandarización y reducción de variabilidad fundamentó la necesidad de que el checklist opere de forma idéntica independientemente del inspector, el turno o el tipo de producto líquido.

El POE como herramienta de mitigación de riesgos sustentó la clasificación de defectos por categoría de impacto y la definición de protocolos de escalamiento ante resultados no conformes. Los lineamientos sobre implementación y capacitación motivaron el desarrollo del álbum de incidentes como instrumento complementario que asegura que el personal no solo conozca el procedimiento, sino que comprenda por qué cada paso es crítico. De esta manera, cada concepto de esta sección se convirtió en un criterio de diseño concreto que da forma al POE, al checklist y al álbum de incidentes como sistema integral de inspección en proceso.

CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO

Este capítulo presenta la estrategia metodológica desarrollada durante el proyecto de internado titulado Fortalecimiento del control en proceso mediante el diseño de un procedimiento operativo estándar para la inspección y muestreo en la manufactura de líquidos en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense. A lo largo del apartado se detallan las actividades realizadas, los métodos y técnicas utilizados, el cronograma de ejecución, los recursos requeridos, la estructura organizativa y los factores externos condicionantes.

3.1 Especificación operacional de las actividades y tareas realizadas

El proceso se basó en tres fases de trabajo, cada una con actividades específicas orientadas al cumplimiento de los objetivos propuestos.

3.1.1 Fase I: Diagnóstico del proceso actual

La primera fase se centró en recopilar información sobre el estado actual del proceso de inspección y muestreo en la manufactura de líquidos en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense y se llevó a cabo entre enero y marzo del 2026, de forma paralela a las rotaciones por las distintas áreas de producción. Durante este período, la actividad principal consistió en realizar recorridos supervisados por las líneas de dispensado, manufactura y subdivisión de líquidos, utilizando la observación directa de las prácticas operativas del personal. A partir de esta revisión, se identificó que el operario era el encargado de realizar la toma de muestras al finalizar el lote, mientras que los inspectores intervenían posteriormente para otorgar el visto bueno, lo que puso en evidencia una brecha en el control preventivo del proceso.

De acuerdo con Hernández Sampieri et al. (2014)²⁶, la observación como método de recolección de datos consiste en el registro sistemático, válido y confiable de comportamientos y situaciones observables a través de un conjunto de categorías, siendo especialmente útil para analizar la adaptación de operarios a procesos y la dinámica de trabajo en entornos industriales. El enfoque cualitativo, señalan los autores, recurre a la observación no estructurada, la revisión de documentos y las entrevistas como sus principales técnicas de recopilación de información.

De manera complementaria, se llevó a cabo una revisión documental de los procedimientos operativos estándar vigentes en el área de líquidos, lo que permitió confirmar la ausencia de un POE específico para la inspección y el muestreo durante la manufactura. Asimismo, se realizaron entrevistas informales al personal del área incluyendo inspectores de QA, operarios de manufactura y operarios de dispensado con el objetivo de obtener información directa sobre las principales dificultades en la ejecución de las actividades de inspección, así como las necesidades percibidas en cuanto a la estandarización del proceso.

Hernández Sampieri et al. (2014)²⁶ definen la entrevista en el enfoque cualitativo como una reunión para conversar e intercambiar información entre el entrevistador y el entrevistado, a través de preguntas y respuestas que permiten construir conjuntamente significados respecto a un tema. En proyectos de naturaleza aplicada, las entrevistas informales o semi estructuradas son herramientas válidas para el diagnóstico de procesos organizacionales.

Con la información recopilada, se elaboró un diagnóstico que sirvió como base para el diseño del POE, permitiendo identificar los puntos críticos de control, las etapas con mayor riesgo de desviación o incidentes y las principales oportunidades de mejora dentro del proceso.

La información recopilada mediante las tres técnicas fue sistematizada a través de un análisis comparativo entre la práctica observada y los requisitos establecidos en la normativa vigente, particularmente el RTCA 11.03.42:07, las guías ICH Q9 y Q10 y la norma ISO 2859-1. Este análisis permitió identificar las brechas concretas entre lo que se hacía en la planta y lo que debía hacerse conforme a los estándares aplicables, y tradujo cada brecha en un criterio técnico específico que debía abordarse en el diseño del POE. Por ejemplo, la ausencia de puntos de muestreo definidos se tradujo en la incorporación de un esquema estratificado de inicio, medio y final calculado a partir del volumen total del lote y la intervención tardía del inspector motivó la incorporación de verificaciones al inicio de cada etapa dentro del checklist.

Los hallazgos del diagnóstico permitieron identificar cuatro brechas principales dentro del proceso de inspección y muestreo en la manufactura de líquidos. En primer lugar, se confirmó la ausencia de un POE específico para estas actividades, lo que implicaba que no existían lineamientos formalmente definidos para su ejecución. En segundo lugar, se identificó que la toma de muestras era realizada por el operario al finalizar el lote, sin la supervisión directa del inspector de aseguramiento de la calidad desde las etapas iniciales del proceso, comprometiendo la representatividad del muestreo y la validez técnica de las decisiones derivadas.

En tercer lugar, se constató que no existían puntos de muestreo definidos ni criterios estadísticos formales para determinar el tamaño de muestra, lo que generaba variabilidad en la ejecución entre lotes y turnos. Finalmente, se identificó que los registros asociados a la inspección no contaban con un formato estandarizado que documentara de manera estructurada los atributos evaluados, los criterios de aceptación y la decisión final del inspector. Estos cuatro hallazgos constituyeron la base del diagnóstico y definieron directamente el contenido y la estructura del POE diseñado.

3.1.2 Fase II: Revisión normativa y bibliográfica

La segunda fase se enfocó en la revisión sistemática de la normativa vigente aplicable al control en proceso y al muestreo en la industria farmacéutica, así como de la literatura científica relevante. Esta etapa se desarrolló de manera transversal a lo largo de todo el proyecto, con mayor intensidad entre febrero y abril del 2026. Entre las fuentes normativas consultadas se incluyeron documentos pertenecientes a un Laboratorio Farmacéutico Costarricense, el RTCA 11.03.42:07, las guías ICH Q9 y Q10, la norma ISO 2859-1 y su equivalente ANSI/ASQC Z1.4, además de las guías de la OMS y la FDA sobre BPM. Por su parte, la revisión bibliográfica se sustentó en artículos científicos subidos en bases de datos como PubMed, ScienceDirect y Scielo, lo que permitió contar con un respaldo técnico y actualizado para el desarrollo del proyecto.

Hernández Sampieri et al. (2014)²⁶ señalan que la revisión de la literatura en el proceso de investigación cumple funciones fundamentales: previene errores cometidos en estudios previos, orienta sobre cómo ha sido abordado el problema, amplía el horizonte del estudio, documenta la necesidad de realizarlo y provee un marco de referencia para interpretar los resultados. Indican además que el desarrollo de la perspectiva teórica es un proceso de inmersión en el conocimiento existente y disponible vinculado al planteamiento del problema.

3.1.3 Fase III: Diseño e integración del POE

La tercera fase constituyó la etapa central del proyecto y se basó en el diseño, elaboración y estructuración del Procedimiento Operativo Estándar, desarrollándose principalmente en marzo del 2026. En esta etapa se definió la estructura del POE de acuerdo a los lineamientos documentales del sistema de calidad del laboratorio, incorporando apartados como objetivo, alcance, definiciones, responsabilidades, materiales, descripción del procedimiento por etapas, criterios de aceptación y rechazo, manejo de desviaciones y registros asociados.

Para el diseño del plan de muestreo se aplicó la metodología de las tablas ANSI/ISO 2859-1, clasificando los incidentes en críticos, mayores y menores, y asignando valores de AQL diferenciados según el nivel de riesgo para la seguridad del paciente. De forma paralela, se elaboró un álbum de incidentes con casos representativos que sirven como apoyo en la capacitación del personal.

La Tabla III sistematiza las decisiones técnicas que estructuraron el diseño del POE, detallando para cada una el criterio aplicado y la referencia normativa que lo respalda, con el fin de demostrar que cada elemento del procedimiento responde a un fundamento técnico y regulatorio específico.

Tabla III. Criterios técnicos que fundamentan el diseño del POE.

Decisión de diseño	Criterio aplicado	Referencia normativa
Tres puntos de muestreo estratificado	Volumen total del lote dividido en tres fracciones iguales para garantizar representatividad en inicio, medio y final	ISO 2859-1 RTCA 11.03.42:07
Clasificación de defectos por categoría	Diferenciación según impacto sobre la seguridad del paciente conforme a los principios de gestión de riesgos	ICH Q9 ISO 2859-1
Asignación de valores AQL diferenciados	Cada categoría de defecto recibe un valor AQL proporcional a su severidad clínica	ICH Q9 ISO 2859-1
Verificación de pH en proceso	Parámetro crítico de estabilidad fisicoquímica y tolerabilidad biológica del principio activo	USP <791>
Verificación de densidad en proceso	Indicador de la correcta incorporación de materiales durante el mezclado	USP <841>
Verificación de viscosidad en proceso	Parámetro sensible a variaciones de temperatura y homogeneización durante la manufactura	USP <911>
MiniSampler como herramienta de muestreo	Permite extracción a profundidades definidas eliminando estratificación y contaminación cruzada	RTCA 11.03.42:07
Participación del inspector desde el dispensado	El diagnóstico identificó intervención tardía como brecha crítica del proceso actual	ICH Q10 RTCA 11.03.42:07

Fuente: Elaboración propia, 2026.

3.1.4 Comparativa del proceso actual y del proceso propuesto

Con el fin de presentar evidencia técnica del aporte generado durante el internado, se presenta a continuación un análisis comparativo entre el proceso de inspección y muestreo identificado durante el diagnóstico y el proceso propuesto mediante el POE diseñado, así como un análisis de los riesgos identificados y las medidas de mitigación incorporadas en el procedimiento. La Tabla IV muestra en detalle las diferencias entre ambos procesos en cada componente evaluado.

Tabla IV. Análisis comparativo entre el proceso de inspección y muestreo actual y el propuesto mediante el POE.

Componente	Proceso actual	Proceso propuesto (POE)
Momento de la inspección	Únicamente al finalizar el lote, una vez concluido todo el proceso de manufactura.	En etapas definidas: dispensado, mezclado antes y después del aforo, e inspección del producto posterior a la filtración.
Responsable del muestreo	El operario de manufactura realiza la toma de muestras de forma autónoma.	El inspector de QA ejecuta directamente el muestreo en cada punto del proceso.
Puntos de muestreo	Sin puntos definidos; se toma una muestra única al finalizar el proceso.	Tres puntos estratificados por etapa: inicio, medio y final.
Criterios de aceptación	Sin criterios estadísticos formales definidos previo a la inspección.	Criterios AQL diferenciados por categoría de defecto: críticos, mayores y menores.
Pruebas fisicoquímicas	El operario ejecuta las pruebas de pH, viscosidad y densidad al finalizar el lote.	El inspector de QA verifica los parámetros en cada punto de muestreo durante el proceso, con instrumentos calibrados.
Rol del inspector de QA	Observa las pruebas realizadas por el operario y registra los resultados en su documentación.	Participa activamente desde el inicio del dispensado, con responsabilidades definidas en cada etapa y registros propios en el RC.

Documentación	Registro basado en los resultados obtenidos por el operario al finalizar el proceso.	Registro estructurado en tiempo real por etapa, con firma, fecha y hora del inspector de QA en cada punto de control.
Detección de desvíos	Solo es posible al finalizar el lote, cuando el proceso ya no puede corregirse.	En tiempo real durante el proceso, con protocolo de escalamiento inmediato ante resultados no conformes.
Herramientas de muestreo	Sin herramienta estandarizada definida.	Muestreador que permite extraer muestras a profundidades definidas dentro del tanque, minimizando el riesgo de contaminación.

Fuente: Elaboración propia, 2026, basada en el diagnóstico del proceso actual y el POE diseñado.

Complementando el análisis comparativo anterior, la Tabla V presenta los riesgos identificados durante el diagnóstico, su nivel de criticidad antes de la intervención y las medidas de mitigación incorporadas en el POE, permitiendo dimensionar objetivamente la reducción del riesgo operativo lograda mediante el sistema diseñado.

Tabla V. Análisis de riesgo del proceso de inspección y muestreo en la manufactura de líquidos antes y después de la intervención

Riesgo identificado	Probabilidad antes del POE	Nivel de riesgo antes	Medida de mitigación incorporada en el POE	Nivel de riesgo después
Muestreo no representativo del lote por toma única al finalizar el proceso.	Alta	Crítico	Muestreo estratificado en tres puntos por etapa.	Bajo
Desvíos en parámetros físico químicos detectadas fuera de tiempo.	Alta	Crítico	Verificación de pH, viscosidad y densidad en inicio, medio y final durante el proceso.	Bajo
Variabilidad en la	Alta	Alto	POE con instrucciones	Bajo

ejecución del muestreo entre operarios e inspectores.			estandarizadas y checklist con criterios de aceptación predefinidos.	
Decisiones técnicas basadas en criterios subjetivos del inspector.	Alta	Alto	Criterios AQL diferenciados por categoría de defecto con números de aceptación y rechazo predefinidos.	Bajo
Participación tardía del inspector de QA sin posibilidad de intervención correctiva.	Alta	Crítico	Inspector de QA integrado desde el inicio del dispensado con responsabilidades definidas en cada etapa.	Bajo

Fuente: Elaboración propia, 2026, basada en el diagnóstico del proceso actual, los principios de gestión de riesgos de la guía ICH Q9 y el POE diseñado.

3.2 Métodos y técnicas utilizados

El proyecto se desarrolló bajo un enfoque metodológico de tipo descriptivo y aplicado, orientado al análisis de una situación concreta dentro del entorno laboral y, a partir de ello, proponer y desarrollar una solución técnica funcional. Las variables que guiaron el proceso de diagnóstico fueron los puntos de muestreo existentes dentro del proceso productivo, la frecuencia con que se realizaba la inspección, las responsabilidades asignadas al personal involucrado, las condiciones de manipulación de las muestras durante su obtención y los registros asociados a cada actividad de inspección. La evaluación de estas variables permitió identificar con precisión las brechas entre la práctica observada y los requisitos normativos aplicables, y sirvió como base para definir los criterios técnicos que estructuran el POE diseñado.

Hernández Sampieri et al. (2014)²⁶ describen los estudios descriptivos como aquellos que buscan especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis, siendo su objetivo medir o recoger información de manera independiente sobre los conceptos o variables a los que se refieren. Por su parte, Parreño Urquiza (2016)²⁷ señala que la investigación aplicada se orienta a resolver problemas concretos de la realidad utilizando el

conocimiento científico disponible, lo que corresponde exactamente al propósito de este proyecto.

Se combinaron tres técnicas principales:

3.2.1 Observación directa del proceso

A través de las rotaciones en las áreas de dispensado, manufactura y subdivisión, se llevó a cabo una observación sistemática de las prácticas operativas del personal, así como de las condiciones del área, los equipos utilizados y los puntos de toma de muestras. Esta técnica permitió reconocer las etapas críticas del proceso y evidenciar inconsistencias en la forma en que se realizaba la inspección.

Hernández Sampieri et al. (2014)²⁶ describen la observación como el método más utilizado en investigaciones orientadas conductualmente, y señala que resulta especialmente útil para analizar la adaptación de operarios a nueva maquinaria y los comportamientos en contextos industriales.

3.2.2 Revisión documental

Se revisaron tanto los documentos internos del laboratorio como fuentes externas de carácter normativo y bibliográfico. Esta revisión permitió comprender el marco documental existente y aportar un sustento técnico sólido para el diseño del POE.

Hernández Sampieri et al. (2014)²⁶ definen la revisión documental como una fuente muy valiosa de datos cualitativos que ayuda a entender el fenómeno central de estudio y le dan profundidad a los datos recolectados, siendo útil para corroborar y fundamentar lo que fue observado en campo.

3.2.3 Entrevistas informales al personal

Se llevaron a cabo conversaciones informales con inspectores de aseguramiento de la calidad, operarios y la supervisora de inspección del área de QA, con el fin de recopilar información sobre las prácticas habituales y las principales dificultades que enfrentan en la

ejecución de sus actividades. Las conversaciones se orientaron mediante temas predefinidos que incluyeron los puntos de muestreo actuales, la frecuencia de inspección, las responsabilidades del personal involucrado, las condiciones de manipulación de las muestras y los registros asociados al proceso, lo que permitió obtener información directa y estructurada sobre las brechas operativas existentes.

Según Hernández Sampieri et al. (2014)²⁶, las entrevistas cualitativas son más íntimas, flexibles y abiertas y se definen como una reunión para conversar e intercambiar información entre el entrevistador y el entrevistado, siendo las semiestructuradas las que ofrecen mayor flexibilidad para adaptarse al entrevistado mientras se mantienen los objetivos del estudio.

3.3 Calendario de actividades

La Tabla VI presenta el cronograma de actividades desarrolladas durante el período de internado, organizado por semanas y meses, permitiendo visualizar la secuencia y distribución temporal de cada fase del proyecto.

Tabla VI. Cronograma de actividades por desarrollar durante el período de internado en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.

		Meses del bloque I - Internado 2026																						
Nº	Actividades por realizar	Enero			Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio			
	Semanas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1	Bitácora de actividades.																							
2	Conocer los diferentes procesos de aseguramiento de la calidad.																							
3	Identificación de																							

3.4 Determinación de los recursos necesarios

Para la ejecución del proyecto se requirieron recursos de distinta naturaleza.

En cuanto a los recursos humanos, se contó con la participación del personal de manufactura y dispensado de líquidos y personal de aseguramiento de calidad, cuya colaboración resultó fundamental tanto para la observación directa del proceso como para la recopilación de información mediante entrevistas, siendo además este mismo personal el principal beneficiario del POE desarrollado.

En cuanto a los recursos tecnológicos e informáticos, se utilizó una computadora portátil, acceso a internet para la consulta de bases de datos científicas y documentos normativos en línea. Por su parte, los recursos bibliográficos incluyeron libros especializados en farmacia industrial y estadística aplicada, artículos científicos indexados en bases de datos de acceso libre o institucional, y documentos normativos oficiales disponibles en los sitios web de organismos internacionales.

Dentro del laboratorio, los recursos físicos utilizados para la observación del proceso incluyeron los equipos de medición presentes en el área de manufactura de líquidos, tales como el pHmetro, picnómetro y el viscosímetro. A partir del análisis técnico realizado durante la elaboración del POE, se identificó además la necesidad de incorporar un equipo especializado para la toma de muestras que no se encontraba disponible en el laboratorio: el MiniSampler PTFE, un muestreador de vacío fabricado de PTFE y PFA que opera mediante bomba manual, el cual permite succionar el líquido desde profundidades previamente definidas dentro del tanque y depositarlo directamente en el recipiente de muestra, minimizando el riesgo de contaminación cruzada.

3.5 Cálculo de los costos generales y presupuesto

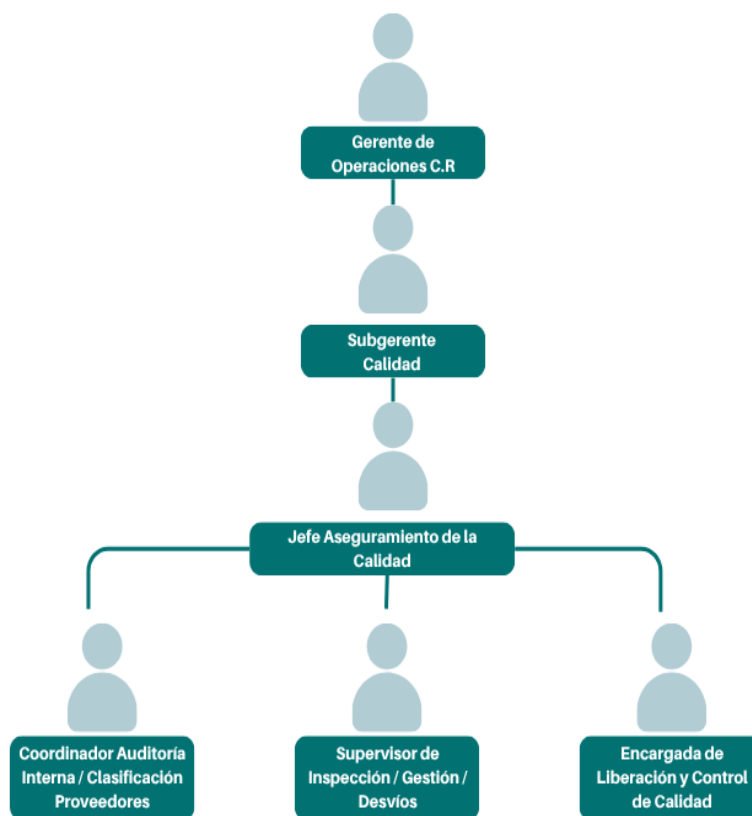
Dado que el proyecto se centró en el diseño de un POE, los costos asociados a su desarrollo fueron mínimos, ya que la mayoría de los recursos utilizados estaban disponibles en el laboratorio o provenían de fuentes de acceso libre. En cuanto a la implementación del POE, el único recurso que implica una inversión económica es el MiniSampler PTFE, cuya

necesidad fue identificada a partir del análisis técnico realizado durante la elaboración del procedimiento. Por esta razón, se gestionó la cotización del equipo con la persona encargada del laboratorio, quedando pendiente la confirmación del costo final para su adquisición e incorporación al proceso de manufactura de líquidos.

3.6 Estructura organizativa y de gestión del proyecto

3.6.1 Estructura organizativa

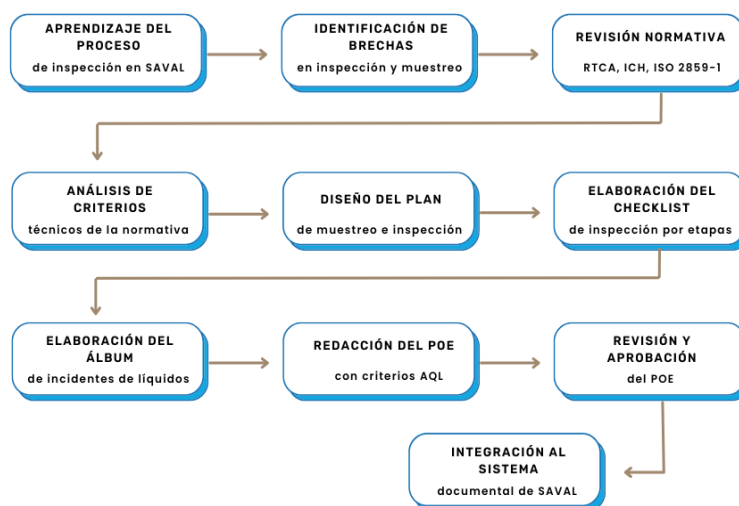
Figura 4. Organigrama del departamento de Aseguramiento de la Calidad de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.



Fuente: Elaboración propia, 2026.

3.6.2 Gestión del proyecto

Figura 5. Visualización esquemática sobre la gestión del proyecto a desarrollar en el laboratorio.



Fuente: Elaboración propia, 2026.

3.7 Factores externos condicionantes

Para que el POE diseñado trascienda el ámbito académico y logre un impacto real dentro del sistema de calidad de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense, su efectividad depende de varios factores externos que, aunque están fuera el control directo del proyecto, influye de manera decisiva en sus resultados.

En primer lugar, es fundamental la decisión institucional de adoptar e implementar el procedimiento dentro del sistema documental del laboratorio; si bien el documento fue elaborado conforme a estándares técnicos y regulatorios vigentes, su aplicación requiere completar los procesos internos de revisión, aprobación formal y distribución controlada según los lineamientos de gestión documental, de lo contrario su alcance se limita al diseño.

En segundo lugar, la adquisición del MiniSampler PTFE, identificado como necesario a partir del análisis técnico, constituye otro factor determinante para la implementación completa de procedimiento de muestreo, cuya incorporación depende de la aprobación presupuestaria por parte de la empresa, ya gestionada mediante la correspondiente cotización.

CAPÍTULO IV – LOGROS Y RECOMENDACIONES

El presente capítulo describe los logros obtenidos durante el período de internado en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense en el área de Aseguramiento de la Calidad, específicamente en la línea de manufactura de líquidos farmacéuticos, naturales y suplementos alimenticios. El alcance del trabajo abarcó las etapas de dispensado, mezclado antes y después del aforo e inspección del granel posterior a la filtración, quedando fuera del alcance las etapas de subdivisión, empaque y las demás líneas productivas del laboratorio.

Como resultado de la intervención, se desarrollaron tres productos técnicos complementarios entre sí: el POE, que estandariza las actividades de inspección y muestreo con responsabilidades, puntos de control y criterios de aceptación definidos; el checklist de inspección en proceso, que traduce esos criterios en un registro estructurado de uso directo por el inspector de QA; y el álbum de incidentes, que facilita la identificación y clasificación concreta de situaciones no conformes durante la manufactura. Cada uno de estos instrumentos, así como su aporte al sistema de calidad institucional, se describe detalladamente en este capítulo.

4.1 Logros del proceso

Desde el primer acercamiento al proceso productivo se identificó la necesidad específica, lo que definió el enfoque del trabajo. Cada producto nació de una necesidad concreta identificada en el laboratorio, lo que le da al trabajo un valor que trasciende lo académico y se coloca directamente en la operación diaria de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.

Durante el período de internado en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense, se desarrollaron productos técnicos que conforman un sistema integral de inspección y muestreo para la manufactura de líquidos. La Tabla VII resume dichos productos, su descripción y el aporte concreto que cada uno realiza al sistema de calidad institucional.

Tabla VII. Productos técnicos desarrollados durante el internado en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.

Producto	Descripción	Aporte al sistema de calidad
Procedimiento Operativo Estándar para la inspección y muestreo en la manufactura de líquidos	Define responsabilidades, puntos de control, método de muestreo y protocolo de gestión de desvíos para la línea de líquidos.	Estandariza el control en proceso, elimina la variabilidad entre inspectores y fortalece la trazabilidad documental del lote.
Checklist de inspección de manufactura líquidos	Instrumento de registro estructurado por etapa con criterios de aceptación y rechazo predefinidos.	Convierte la inspección en una actividad objetiva con respaldo estadístico, eliminando decisiones basadas en criterio individual.
Álbum de incidentes de la manufactura de líquidos	Material visual de capacitación con incidentes representativos clasificados por severidad con protocolo de actuación.	Garantiza que el personal identifique, clasifique y gestione correctamente los incidentes, fortaleciendo la cultura de calidad.

Fuente: Elaboración propia, 2026.

4.1.1 Diseño del Procedimiento Operativo Estándar para la inspección y muestreo en la manufactura de líquidos

El logro central del proyecto fue la elaboración de un POE que estandariza las actividades de inspección y muestreo durante la manufactura de líquidos farmacéuticos, productos naturales y suplementos alimenticios en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense. Este documento surge como una respuesta directa a la brecha identificada al inicio del internado, cuando se evidenció que estas actividades se realizaban de forma habitual, pero sin lineamientos formalmente definidos.

El POE cubre las etapas de dispensado y manufactura, definiendo de forma clara lo que debe de realizarse en cada etapa. Para ello, establece las responsabilidades del personal involucrado, los puntos de control en proceso y el método de muestreo estratificado en tres puntos representativos del granel (inicio, punto medio y final). Asimismo, detalla las pruebas

fisicoquímicas a evaluar junto con los criterios de aceptación y rechazo, los cuales se fundamentan en las tablas ANSI y en los valores de AQL diferenciados según la categoría del incidente (crítico, mayor y menor).

En la finalización del internado, el POE se encontraba en proceso de revisión formal para su posterior aprobación e implementación dentro del sistema documental del laboratorio, lo que confirma la adecuada calidad técnica del documento y su alineación con los estándares de calidad de la institución. Este avance resulta especialmente relevante ya que no siempre se logra iniciar durante el período del internado. De manera paralela, se gestionó la cotización del MiniSampler PTFE, equipo identificado como necesario para la correcta ejecución del muestreo descrito en el procedimiento, cuyo proceso de adquisición se encuentra en curso, evidenciando que el impacto del proyecto no se limita al plano documental, sino que también tiene implicaciones operativas concretas para el laboratorio.

La implementación del POE es factible dentro del contexto actual de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense, dado que los recursos humanos, los equipos de medición y los formularios asociados ya se encuentran disponibles en el área de manufactura de líquidos. El único recurso pendiente de adquisición es el muestreador, cuya cotización fue gestionada durante el internado.

El procedimiento fue sometido a revisión técnica por la jefatura de aseguramiento de la calidad y la supervisora de inspección, quienes evaluaron la pertinencia de los criterios de muestreo, los valores AQL y el protocolo de gestión de desvíos.

Con el propósito de que el procedimiento operativo estándar pueda ser evaluado objetivamente una vez implementado, se proponen los indicadores operativos presentados en la Tabla VIII. Dado que los documentos elaborados se encuentran pendientes de implementación formal al momento de la entrega del presente trabajo, estos indicadores constituyen una propuesta técnica para seguimiento futuro.

Tabla VIII. Indicadores operativos propuestos para la evaluación futura de la efectividad del POE una vez implementado.

Indicador	Descripción	Meta Propuesta	Frecuencia sugerida
Cobertura de inspección conforme al POE	Proporción de lotes de manufactura de líquidos inspeccionados siguiendo el procedimiento estandarizado.	100%	Mensual
Tasa de detección temprana de desvíos	Proporción de no conformidades identificadas durante el proceso respecto al total de desvíos registrados por lote.	$\geq 80\%$	Por lote
Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Documentación	Proporción de checklist completados con firma, fecha y hora en cada punto de control.	100%	Mensual
Conformidad de parámetros físicoquímicos en proceso	Proporción de muestras con resultados conformes durante el proceso.	$\geq 95\%$	Por lote

Fuente: Elaboración propia, 2026, basada en los criterios técnicos del POE diseñado y los principios de mejora continua establecidos en ICH Q10.

4.1.2 Diseño y aprobación de la herramienta de inspección en proceso (RC)

Como complemento al POE, se elaboró un checklist de inspección en proceso, identificado con su código RC dentro del sistema documental del laboratorio. Este instrumento traduce los criterios establecidos en el POE a un formato estructurado y de uso directo para el inspector de aseguramiento de la calidad durante la ejecución del proceso productivo. En él se registran, para cada etapa evaluada, los atributos inspeccionados, los criterios de aceptación, los niveles de AQL definidos según la categoría del incidente, su aceptación o rechazo, así como la decisión final del inspector, garantizando la trazabilidad documental del proceso de manufactura.

Lo que le da valor a este instrumento en la práctica es que permite resolver tres aspectos claves de forma simultánea. En primer lugar, proporciona al inspector una base objetiva para la toma de decisiones en tiempo real, sin depender exclusivamente de su experiencia o de interpretaciones subjetivas, ya que los criterios están previamente definidos

y el formato guía paso a paso su aplicación. En segundo lugar, reduce la variabilidad entre personas o turnos que ejecutan la misma tarea, al estandarizar la forma de trabajo y asegurar que todos operen bajo los mismos parámetros, haciendo los resultados comparables. Finalmente, cada checklist completado se convierte en un registro del estado del proceso para un lote específico lo que facilita el análisis de tendencias, respalda decisiones ante auditorías y permite gestionar desviaciones con evidencia documentada.

El instrumento fue revisado y aprobado tanto por la jefatura de QA como por la supervisora de inspección del área, quien validó su aplicabilidad operativa en el proceso real de manufactura de líquidos.

4.1.3 Elaboración del álbum de incidentes

Se desarrolló un álbum compuesto por 12 incidentes representativos, identificados a partir del análisis del proceso de manufactura de líquidos y de la experiencia adquirida durante las rotaciones en planta. Cada incidente fue documentado con una imagen ilustrativa de la situación o incidente, una descripción técnica clara, su clasificación de severidad (crítico, mayor o menor) según los criterios del muestreo por atributos, el valor de AQL correspondiente y un protocolo de actuación definido según el momento de detección, ya sea durante la etapa de manufactura o en la fase de subdivisión y empaque.

Este instrumento funciona como una herramienta de capacitación práctica, ya que traduce los criterios del POE en situaciones reales, facilitando que el personal identifique incidentes, los clasifique correctamente y actúe de forma adecuada en cada etapa del proceso. La diferenciación del protocolo según el momento de detección es clave, porque no implica las mismas decisiones encontrar una no conformidad durante la manufactura que en etapas posteriores. Aunque no estaba contemplado inicialmente, el álbum surgió como respuesta a la necesidad de contar con un apoyo visual para la formación del personal, evidenciando una visión práctica del entorno y una actitud proactiva ante oportunidades de mejora.

El álbum fue revisado por la supervisora de inspección del área de aseguramiento de la calidad, quien validó la representatividad de los incidentes incluidos y su utilidad como herramienta de capacitación del personal.

4.1.4 Superación de los objetivos planteados inicialmente

El proyecto cumplió de manera exitosa con todos los objetivos planteados al inicio del internado. El primer objetivo, que buscaba evaluar el proceso actual de inspección y muestreo mediante análisis documental, observación directa y entrevistas al personal, se cumplió a través de las rotaciones en las áreas de dispensado, manufactura y subdivisión, lo que permitió construir un diagnóstico claro de la situación y determinar con precisión los puntos críticos que debían abordarse.

El segundo objetivo, orientado al análisis de los requisitos técnicos y regulatorios aplicables, se llevó a cabo mediante una revisión exhaustiva de la normativa vigente, incluyendo el RTCA 11.03.42:07, las guías ICH Q9 y Q10 y la norma ISO 2859-1, lo que proporcionó el sustento técnico necesario para fundamentar cada criterio del procedimiento.

El tercer objetivo, que corresponde a la elaboración del POE integrando el diagnóstico del proceso y la normativa revisada, se materializó en un documento que establece responsabilidades, puntos de control, método de muestreo estratificado, criterios de aceptación y rechazo basados en tablas ANSI/ISO 2859-1 y lineamientos para la gestión de desviaciones, cubriendo las etapas de dispensado y manufactura de líquidos.

Sin embargo, el alcance del proyecto no quedó ahí. Durante su ejecución, el análisis profundo del proceso y el contacto directo con la realidad operativa del laboratorio llevaron a identificar necesidades concretas que motivaron el desarrollo de herramientas funcionales adicionales: el checklist de inspección y el álbum de incidentes. Cada una de estas herramientas nació de una razón técnica específica y se diseñó para funcionar de manera complementaria con el POE, no como elementos aislados sino como partes de un mismo sistema.

El resultado final es un sistema integral de inspección que abarca dimensiones normativas, operativas, formativas y documental, todas coherentes entre sí y relacionadas en la dinámica real del laboratorio, lo que convierte este internado en una contribución concreta y duradera al fortalecimiento del aseguramiento de la calidad en la manufactura de líquidos de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.

La Tabla IX presenta la interpretación crítica de cada hallazgo del diagnóstico, detallando su implicación técnica dentro del proceso y la decisión de diseño concreta que motivó dentro del POE, evidenciando la trazabilidad entre el diagnóstico y la solución propuesta.

Tabla IX. Interpretación crítica de los hallazgos del diagnóstico y su traducción en decisiones técnicas del POE.

Hallazgo del diagnóstico	Implicación técnica	Decisión de diseño en POE
El operario realizaba el muestreo al finalizar el lote sin supervisión del inspector de QA	Una muestra tomada al finalizar el proceso no permite detectar variaciones ocurridas durante el mezclado o el aforo. Los resultados obtenidos no representan el estado real del granel durante su elaboración, comprometiendo la validez de las decisiones de aceptación.	Integración del inspector de QA desde el inicio del dispensado con responsabilidades definidas en cada etapa, eliminando la dependencia del criterio del operario.
No existían puntos de muestreo definidos ni criterios estadísticos formales	Sin puntos de muestreo predefinidos, la representatividad del muestreo dependía del criterio individual de quien tomaba la muestra, generando variabilidad entre lotes y turnos que hacía los resultados no comparables.	Muestreo estratificado en tres puntos por etapa calculados a partir del volumen total del lote, con criterios AQL diferenciados por categoría de defecto.
Los registros no contaban con un formato estandarizado	Sin un registro estructurado, no existía evidencia documental del proceso durante la manufactura. Cualquier desvío posterior al lote no podía rastrearse hasta su etapa	Checklist con registro por etapa, firma, fecha y hora del inspector de QA en cada punto de control, garantizando trazabilidad

	de origen.	completa del lote.
La intervención tardía del inspector impedía la detección oportuna de desvíos	Cuando el inspector intervenía únicamente al finalizar el lote, los desvíos generados durante el mezclado o el aforo ya no podían corregirse, obligando al rechazo del lote completo o a reprocesos costosos.	Protocolo de escalamiento inmediato ante resultados no conformes durante el proceso, permitiendo decisiones técnicas en tiempo real antes de que el desvío comprometa el lote completo.

Fuente: Elaboración propia, 2026.

Desde una perspectiva técnica crítica, el aporte diferencial de este proyecto no radica únicamente en la elaboración de documentos, sino en la transformación del enfoque de control durante la manufactura de líquidos. Antes de la intervención, el proceso operaba bajo un esquema reactivo donde la calidad se verificaba únicamente al finalizar el lote, cuando las posibilidades de corrección eran mínimas. El sistema diseñado desplaza este enfoque hacia un control activo en tres etapas del proceso, con criterios estadísticos predefinidos y responsabilidades claramente asignadas.

Esta transición implica que las decisiones técnicas sobre los lotes dejan de depender del criterio individual del operario o inspector para basarse en evidencia generada en tiempo real durante la manufactura, lo que fortalece objetivamente la confiabilidad del sistema de calidad institucional.

4.2 Recomendaciones

Las siguientes recomendaciones se basan en la experiencia adquirida durante el internado, el análisis del proceso de inspección y muestreo, y las oportunidades de mejora identificadas en la práctica. Incluyen tanto acciones de continuidad orientadas a completar lo que quedó pendiente al cierre del internado, como propuestas de fortalecimiento que ampliarían el impacto del sistema diseñado. Están dirigidas a un Laboratorio Farmacéutico Costarricense con el fin de dar continuidad al trabajo realizado y potenciar sus resultados.

4.2.1 Concluir el proceso de aprobación e implementación del POE

Se recomienda dar continuidad y prioridad al proceso de revisión del POE iniciado durante el internado, con el objetivo de lograr su rápida aprobación e incorporación al sistema documental del laboratorio. Este proceso incluye su distribución controlada a los usuarios involucrados y la actualización del listado maestro de documentos del sistema de calidad. Concluir este paso es clave para que el sistema de inspección diseñado entre en vigencia de forma completa y el laboratorio pueda empezar a beneficiarse de la estandarización del proceso en su operación diaria.

4.2.2 Ejecutar la capacitación con base en los tres instrumentos elaborados

Se recomienda ejecutar el proceso de capacitación de forma estructurada, utilizando el POE, el checklist y el álbum de incidentes como herramientas complementarias. La formación debe ir más allá de la lectura del procedimiento, asegurando que el personal comprenda los fundamentos técnicos. Además, se sugiere evaluar y documentar la competencia del personal al finalizar la capacitación, conforme a la BPM, y guardar estos registros como evidencia dentro del sistema de calidad.

4.2.3 Gestionar la adquisición del MiniSampler PTFE

Se recomienda concretar la adquisición del MiniSampler PTFE, cuya cotización se inició durante el internado, para asegurar su disponibilidad al momento de implementar el POE. Este equipo es clave para garantizar que el muestreo estratificado se realice de forma representativa, minimizando el riesgo de contaminación cruzada y permitiendo tomar muestras a distintas profundidades del tanque. Implementar el POE sin este instrumento implicaría utilizar herramientas no estandarizadas, lo que podría afectar la representatividad de las muestras y la validez de las decisiones derivadas del control en proceso. Además, se recomienda que, una vez adquirido, el equipo sea incorporado al inventario del área junto con su procedimiento de limpieza y mantenimiento.

4.2.4 Extender la metodología a la manufactura de semisólidos

La experiencia y la metodología desarrolladas durante este internado pueden servir como base para estandarizar otras áreas del laboratorio con necesidades similares. Un caso claro es la manufactura de semisólidos, donde actualmente no se cuenta con un POE para la inspección y el muestreo en proceso. Replicar el enfoque aplicado en este proyecto permitirá fortalecer el control en esa línea de producción de forma similar a lo logrado en líquidos.

4.2.5 Establecer una revisión periódica del POE y del checklist

Se recomienda programar revisiones periódicas de los documentos elaborados, con una frecuencia no mayor a dos años o cuando haya cambios relevantes, como modificaciones en el proceso productivo, incorporación de nuevos equipos, actualizaciones normativas o resultados de auditorías. Esta práctica permite mantener los documentos vigentes y alineados con la evolución del sistema de calidad.

4.2.6 Incorporar el álbum de incidentes como material permanente de inducción y capacitación

Se recomienda incorporar el álbum de incidentes de forma permanente en la inducción del personal nuevo del área de manufactura de líquidos, así como en las capacitaciones periódicas del personal existente, aprovechando su forma visual y práctica. Su utilidad no se limita a la implementación del POE, ya que puede convertirse en una herramienta dinámica de aprendizaje.

4.2.7 Ejecutar el POE en un lote real de manufactura como primera implementación supervisada

Durante el período del internado no fue posible ejecutar el POE en un lote real de manufactura de líquidos, ya que el documento se encontraba en proceso de revisión formal al cierre del internado. Se recomienda que, una vez obtenida la aprobación formal del POE dentro del sistema documental del laboratorio, se realice su primera ejecución en un lote de manufactura bajo la supervisión directa de la supervisora de inspección.

Esta primera implementación permitirá verificar en condiciones reales que los puntos de control, los tiempos de inspección y los criterios de aceptación son aplicables al proceso productivo tal como se ejecuta en planta. Los hallazgos identificados durante esta implementación deberán documentarse y evaluarse como insumo para una posible revisión del procedimiento antes de su distribución controlada al resto del personal, garantizando que el sistema entre en vigencia en su versión más sólida y ajustada a la realidad operativa del laboratorio.

4.2.8 Incorporar el POE al proceso de validación de procedimientos cuando el laboratorio lo implemente

Actualmente el laboratorio se encuentra en proceso de validación de protocolos de equipos, lo que refleja un avance importante hacia la consolidación de un sistema de calidad más robusto. Sin embargo, la validación de procedimientos operativos estándar aún no se realiza como práctica institucional establecida. Se recomienda que, cuando el laboratorio extienda su alcance de validación hacia los procedimientos, el POE de inspección y muestreo en la manufactura de líquidos sea considerado entre los primeros documentos en someterse a este proceso, dado que regula actividades directamente vinculadas con el control en proceso y la toma de decisiones técnicas sobre los lotes.

La validación formal del procedimiento permitirá demostrar documentalmente que su ejecución produce resultados consistentes y reproducibles bajo las condiciones reales de manufactura, fortaleciendo aún más la solidez técnica del sistema de inspección diseñado y su alineación con los estándares regulatorios internacionales aplicables.

CAPÍTULO V – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias bibliográficas

1. Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica [Internet]. San José: COLFAR; [s.f.] [consultado el 15 de febrero de 2026]. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos Para Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica; p.5. Disponible en: <https://www.colfar.com/LyRPDF/1.%20Reglamento%20de%20Buenas%20Practicas%20de%20Manufactura.pdf>
2. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: OPS; 2011 [consultado el 15 de febrero de 2026]. Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos; p.8. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Espanol-control-calidad-laboratorios-farmaceuticos.pdf>
3. ScienceDirect Topics [Internet]. Amsterdam: Elsevier; [s.f.] [consultado el 15 de febrero de 2026]. Process control. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/process-control>
4. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2014 [consultado el 24 de febrero de 2026]. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. Disponible en: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections/trs986annex2.pdf>
5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [Internet]. Ginebra: ICH; 2008 [consultado el 24 de febrero del 2026]. Pharmaceutical Quality System Q10. Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>
6. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: FDA; 2011 [consultado el 24 de febrero de 2026]. Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71021/download>
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [Internet]. Ginebra: ICH; 2005 [consultado el 30 de marzo de 2026]. Quality Risk Management Q9. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf
8. Leandro Alpízar HA. Implementación de un sistema de evaluación de riesgo en una

industria farmacéutica aplicando la herramienta FMEA [Tesis de Maestría Profesional en Química Industrial]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2021. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/c61aa44b-93cb-479d-a9de-84c55e487744/content>

9. 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 [consultado el 1 de abril de 2026]; 13(6):919. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060919.
10. Gouveia BG, Rijo P, Gonçalo TS, Reis CP. Good manufacturing practices for medicinal products for human use. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet]. 2015 [consultado el 31 de marzo de 2026]; 7(2):87-96. DOI: 10.4103/0975-7406.154424.
11. Sardella M, Belcher G, Lungu C, Ignoni T, Camisa M, Stenver DI, et al. Monitoring the manufacturing and quality of medicines: a fundamental task of pharmacovigilance. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2021 [consultado el 1 de abril de 2026]; 12:20420986211038436. DOI: 10.1177/20420986211038436.
12. Abraham S, Rydholm E, Wagner P. Practical considerations for demonstrating drug substance uniformity. *BioPharm Int* [Internet]. 2011 [consultado el 1 de abril de 2026]; 24(4). Disponible en: <https://www.biopharminternational.com/view/practical-considerations-demonstrating-drug-substance-uniformity>
13. Al Azawei A, Loughrey K, Surim K, Connolly ME, Naughton BD. The management of good manufacturing practice (GMP) inspections: a scoping review of the evidence. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2025 [consultado el 1 de abril de 2026]; 12:1687864. DOI: 10.3389/fmed.2025.1687864.
14. Jones IA, Bird A, Lochrie N. Recommendations of scientifically sound and appropriate sampling plans for parenteral drug products. *Eur J Parenter Pharm Sci* [Internet]. 2021 [consultado el 1 de abril de 2026]; 26(3). DOI: 10.37521/ejpps.26303.
15. Rodríguez-Balza MY, Machado-Torrealba WS, Villamarín-Oliveros AJ. Muestreo para el control de calidad en el proceso de elaboración de envases metálicos para alimentos. *Ing Investig Tecnol* [Internet]. 2019 [consultado el 1 de abril de 2026]; 20(2):e017. DOI: 10.22201/fi.25940732e.2019.20n2.017.
16. Comisión Europea [Internet]. Bruselas: Dirección General de Fiscalidad y Unión

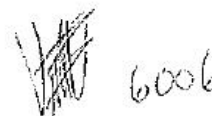
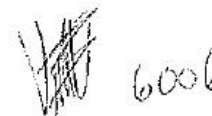
Aduanera; [s.f.] [consultado el 1 de abril de 2026]. SAMANCTA — Métodos de muestreo para los distintos tipos de muestras. Disponible en: https://ec.europa.eu/taxation_customs/dds2/SAMANCTA/ES/GeneralProcedures/SamplingMethods_ES.htm

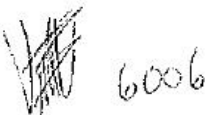
17. International Organization for Standardization [Internet]. Ginebra: ISO; 1989 [consultado el 1 de abril de 2026]. ISO 2859-1:1989. Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1. Disponible en: <https://sites.chemistry.unt.edu/~tgolden/courses/iso2859-1.pdf>
18. enFarma [Internet]. enFarma; 2022 [consultado el 1 de abril de 2026]. Norma ANSI/ASQC Z1.4-1993. Procedimiento de muestreo para la inspección por atributos. Disponible en: <https://enfarma.lat/index.php/articulos/6378-norma-ansi-asqc-z1-4-1993>
19. Yang S, Hu X, Zhu J, Zheng B, Bi W, Wang X, Wu J, Mi Z, Wu Y. Aspects and implementation of pharmaceutical quality by design from conceptual frameworks to industrial applications. *Pharmaceutics* [Internet]. 2025 [consultado el 1 de abril de 2026]; 17(5):623. DOI: 10.3390/pharmaceutics17050623.
20. Simões A, Veiga F, Vitorino C. Question-based review for pharmaceutical development: an enhanced quality approach. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2024 [consultado el 1 de abril de 2026]; 195:114174. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.114174.
21. Patel KT, Chotai NP. Documentation and records: harmonized GMP requirements. *J Young Pharm* [Internet]. 2011 [consultado el 1 de abril de 2026]; 3(2):138-150. DOI: 10.4103/0975-1483.80303.
22. VanDuyse SA, Fulford MJ, Bartlett MG. ICH Q10 pharmaceutical quality system guidance: understanding its impact on pharmaceutical quality. *AAPS J* [Internet]. 2021 [consultado el 1 de abril de 2026]; 23(6):117. DOI: 10.1208/s12248-021-00657-y.
23. Alsaidalani R, Elmadhoun B. Quality risk management in pharmaceutical manufacturing operations: case study for sterile product filling and final product handling stage. *Sustainability* [Internet]. 2022 [consultado el 1 de abril de 2026]; 14(15):9618. DOI: 10.3390/su14159618.
24. Alsaidalani R, Elmadhoun B. Quality risk management in the final operational stage of sterile pharmaceutical manufacturing. *Sustainability* [Internet]. 2025 [consultado el 1 de abril de 2026]; 17(4):1670. DOI: 10.3390/su17041670.

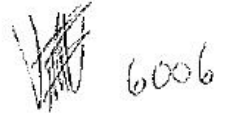
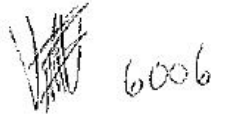
25. Otzen T, Manterola C. Técnicas de muestreo sobre una población a estudio. *Int J Morphol* [Internet]. 2017 [consultado el 2 de abril de 2026];35(1):227-232. DOI: 10.4067/S0717-95022017000100037.
26. Hernández Sampieri R., Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. 6.^a ed. México: McGraw-Hill Education; 2014.
27. Parreño Urquiza Á. Metodología de investigación en salud. Ecuador: ESPOCH; 2016.

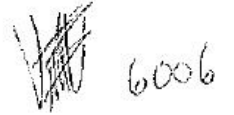
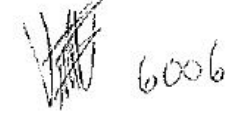
CAPÍTULO VI – ANEXOS

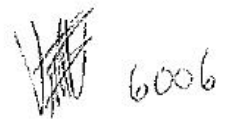
Tabla X. Crónica semanal de actividades realizadas durante el internado en un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.

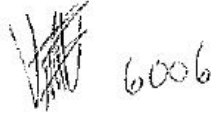
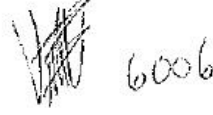
Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
1	Inducción a la empresa. Lectura y firma del acuerdo de confidencialidad. Presentación con el personal laboral y recorrido por las instalaciones de la empresa. Revisión y actualización del listado maestro de documentación. Registro de desviaciones de auditoría en el sistema SE Suite. Capacitación en los diferentes procesos de aseguramiento de la calidad. Elaboración de un instructivo para el registro de desviaciones en el sistema SE Suite. Acompañamiento en la realización de inspecciones en las diferentes áreas de la planta.	Durante la primera semana me integré a la empresa mediante la inducción, firma de confidencialidad y recorrido por las instalaciones. Aprendí la importancia de la documentación en calidad, participé en la revisión del listado maestro y en el registro de desviaciones en SE Suite. La capacitación inicial y el acompañamiento en inspecciones me permitieron comprender el rol del aseguramiento de la calidad en la planta.	
2	Capacitación en el proceso de liberación de un producto terminado. Capacitación en el proceso de auditorías internas y externas. Continuación de la elaboración del instructivo para el registro de desviaciones en el sistema SE Suite. Registro de desviaciones de auditorías internas en el sistema SE Suite.	En la segunda semana profundicé en procesos clave como la liberación de producto terminado y auditorías. Continué con la elaboración del instructivo para el registro de desviaciones, lo que me permitió aplicar lo aprendido y aportar a la estandarización. El registro de desviaciones reforzó la necesidad de precisión y trazabilidad en los sistemas de calidad.	

Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
3	Revisión documental para la liberación de productos terminados. Capacitación en el uso del sistema SAP. Colaboración en la elaboración de informes de auditorías externas. Apoyo en la indexación de documentos de fabricantes. Clasificación y almacenaje de bitácoras en la bodega de documentación.	La tercera semana estuvo enfocada en la revisión documental para la liberación de productos terminados y en la capacitación en el sistema SAP. Colaborar en informes de auditoría y en la indexación de documentos me ayudó a comprender la organización de la evidencia documental y su relevancia para la trazabilidad. También participé en la clasificación y almacenaje de bitácoras, fortaleciendo mi conocimiento en gestión documental.	
4	Actualización del Procedimiento Estándar de Operación Auditorías Internas. Acompañamiento en la realización de inspecciones en las diferentes áreas de la planta. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Colaboración en la elaboración de informes de auditorías externas. Registro de desviaciones de auditoría internas en el sistema SE Suite. Realización del recorrido por el área de producción de líquidos.	En la cuarta semana participé en la actualización del procedimiento de auditorías internas y acompañé a la realización de inspecciones en planta. Reforcé la revisión documental para la liberación de productos y la colaboración en informes de auditoría. El registro de desviaciones en SE Suite consolidó mi práctica en sistemas de calidad. Finalmente, el recorrido por el área de producción de líquidos fue clave para relacionar teoría y práctica, identificando puntos críticos de inspección y muestreo.	

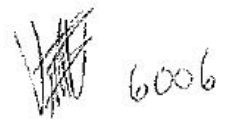
Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
5	Revisión documental para la liberación de productos terminados. Actualización de la matriz de Excel con los datos relevantes correspondientes a cada proveedor. Apoyo en la coordinación de auditorías presenciales de proveedores. Actualización de la información referente a los procedimientos de recepción y entrega de bitácoras en las diversas áreas.	Durante esta semana reforcé la revisión documental para la liberación de productos terminados y actualicé la matriz de Excel con información clave de los proveedores. También brindé apoyo en la coordinación de auditorías de proveedores, lo que fortaleció mi comprensión de los procesos de evaluación. Además, participé en la actualización de los procedimientos de recepción y entrega de bitácoras, consolidando mi familiaridad con el manejo y flujo de documentación en las diferentes áreas.	
6	Revisión documental para la liberación de productos terminados. Colaboración en la revisión de artes. Apoyo en la realización y coordinación del programa de auditoría a proveedores. Colaboración en la indexación de documentos de fabricantes. Apoyo en la coordinación de auditorías presenciales de proveedores. Elaboración de material de apoyo con diversos procedimientos del sistema SE Suite, con el fin de facilitar procesos de capacitación del SGC. Rotación y capacitación en el área de dispensado de líquidos.	En esta semana participé en la revisión documental para la liberación de productos terminados y colaboré en la revisión de artes, fortaleciendo mi atención al detalle y el cumplimiento normativo. Apoyé en la coordinación del programa y de auditorías presenciales a proveedores, así como en la indexación de documentos de fabricantes, reforzando la organización y trazabilidad documental. También elaboré material de apoyo sobre procedimientos en SE Suite para facilitar capacitaciones internas. Finalmente, la rotación en el área de dispensado de líquidos me permitió comprender mejor el proceso operativo y relacionar la teoría con la práctica.	

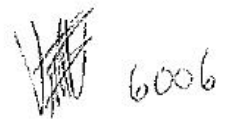
Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
7	Revisión documental para la liberación de productos terminados. Actualización del Procedimiento Estándar de Operación de Auditorías de Calidad a Proveedores y Distribuidores. Recorrido por el área de sistemas críticos. Registro y organización de muestras de retención. Acompañamiento como oyente en una auditoría interna. Rotación y capacitación en el área de manufactura de líquidos.	Esta semana fortalecí mi criterio en calidad mediante la revisión documental y la actualización del procedimiento de auditorías, comprendiendo mejor la importancia de mantener procesos claros y actualizados. El recorrido por sistemas críticos y mi participación como oyente en una auditoría interna ampliaron mi visión sobre cómo se aplican los controles en la práctica. Además, el registro de muestras de retención y la rotación en manufactura de líquidos me ayudaron a relacionar la teoría con la operación real, reforzando mi entendimiento del sistema de calidad de forma integral.	
8	Elaboración de un instructivo para el registro de propuestas y controles de cambio. Rotación y capacitación en el área de subdivisión de líquidos. Revisión de desvíos para cierre conforme a los criterios establecidos. Actualización de las técnicas de subdivisión y empaque. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Colaboración en la revisión de artes. Realización de destrucción de registros.	Esta semana amplíé mi comprensión del sistema de calidad mediante la elaboración de un instructivo para el registro de propuestas y controles de cambio. La rotación en el área de subdivisión de líquidos y la actualización de las técnicas de subdivisión y empaque me permitieron relacionar los procedimientos con la práctica. Además, la revisión de desvíos, la liberación documental de productos terminados y la revisión de artes me ayudaron a comprender mejor la importancia del control y la trazabilidad de la documentación.	

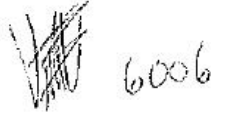
Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
9	Revisión documental para la liberación de productos terminados. Colaboración en la elaboración de informes de auditorías externas. Digitalización de registros documentales mediante escaneo para gestión electrónica. Actualización de matriz en Excel con el control de documentos escaneados y almacenados en SharePoint. Acompañamiento como oyente en auditorías internas. Apoyo en la indexación de documentos de fabricantes. Registro de desviaciones de auditoría internas en el sistema SE Suite. Actualización de las técnicas de subdivisión y empaque.	Esta semana fortalecí mi comprensión del sistema de gestión de calidad mediante la revisión documental para la liberación de productos terminados y la colaboración en la elaboración de informes de auditorías externas. Asimismo, la digitalización e indexación de registros, junto con la actualización de matrices en Excel y su almacenamiento en SharePoint, me permitió comprender mejor la importancia de la organización y trazabilidad documental. Además, el acompañamiento en auditorías internas, el registro de desviaciones en SE Suite y la actualización de técnicas de subdivisión y empaque me ayudaron a relacionar los procesos documentales con las actividades operativas.	

Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
10	Apoyo en el mapeo de Datalogger en la cámara de estabilidad. Digitalización de protocolos de validación mediante escaneo para gestión electrónica. Apoyo en la indexación de protocolos. Acompañamiento como oyente en auditoría externa remota. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Registro y organización de muestras de retención. Elaboración de material de apoyo con diversos procedimientos del sistema SE Suite, con el fin de facilitar procesos de capacitación del SGC. Realización de organigramas organizativos en SE Suite. Actualización de las técnicas de subdivisión y empaque.	Esta semana reforcé mi comprensión del sistema de gestión de calidad mediante el apoyo en el mapeo de dataloggers en la cámara de estabilidad y la digitalización e indexación de protocolos de validación, fortaleciendo la trazabilidad documental. Asimismo, el acompañamiento en una auditoría externa remota y la revisión para la liberación de productos terminados ampliaron mi visión sobre el control de calidad. Además, el registro de muestras de retención y la elaboración de material de apoyo, organigramas y actualización de técnicas de subdivisión y empaque me permitieron integrar aspectos documentales y operativos.	
11	Revisión y actualización del listado maestro de documentación. Digitalización de registros documentales mediante escaneo para gestión electrónica. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Actualización de la información referente a los procedimientos de recepción y entrega de bitácoras en las diversas áreas. Realización de material de apoyo para capacitación del SGC. Acompañamiento como oyente en auditoría interna.	Esta semana reforcé mi comprensión del sistema de gestión de calidad mediante la actualización del listado maestro de documentos y la digitalización de registros, fortaleciendo la trazabilidad documental. Asimismo, la revisión para la liberación de productos terminados y la actualización de procedimientos de manejo de bitácoras ampliaron mi entendimiento del control documental. Además, la elaboración de material de apoyo y el acompañamiento en una auditoría interna me permitieron integrar aspectos teóricos y prácticos del SGC.	

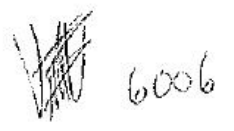
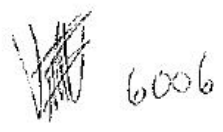
Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
12	Semana Santa		 6006
13	Digitalización de registros documentales mediante escaneo para gestión electrónica. Revisión y actualización del listado de proveedores de materia prima y empaque. Realización de material de apoyo para capacitación del SGC. Acompañamiento como oyente en auditoría externa remota. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Indexación de registros de empaque. Revisión y acomodo de las bitácoras según su versión y área. Clasificación y almacenaje de bitácoras en la bodega de documentación.	Esta semana reforcé mi comprensión del SGC mediante la digitalización e indexación de registros y la actualización del listado de proveedores, fortaleciendo la trazabilidad documental. Asimismo, la revisión para liberación de productos terminados y el acomodo de bitácoras ampliaron mi entendimiento del control documental. Además, la elaboración de material de capacitación y mi participación como oyente en una auditoría externa me permitieron integrar aspectos teóricos y prácticos del sistema de calidad.	 6006

Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
14	Revisión documental para la liberación de productos terminados. Digitalización de registros documentales mediante escaneo para gestión electrónica. Apoyo y participación en capacitación de Análisis Causa Raíz. Indexación de registros de empaque. Participación en la reunión de cierre de una auditoría interna. Actualización de matriz en Excel con el control de documentos escaneados y almacenados en SharePoint. Apoyo en la indexación de documentos de fabricantes. Colaboración en la revisión de artes. Revisión de desvíos de auditoría para cierre conforme a los criterios establecidos. Seguimiento de los planes de acción relacionados a auditoría.	Esta semana la digitalización, indexación de registros y actualización de la matriz en SharePoint me permitieron comprender la importancia de la trazabilidad documental. Además, la participación en la capacitación de Análisis Causa Raíz, la revisión de desvíos y el cierre de la auditoría interna me ayudaron a relacionar la teoría de mejora continua con la práctica del aseguramiento de la calidad.	

Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
15	Actualización del Excel con el control de registros y muestras de retención enviados a bodega. Seguimiento al personal sobre los desvíos y planes de acción pendientes de realizar. Digitalización de registros documentales mediante escaneo para gestión electrónica. Actualización de matriz en Excel con el control de documentos escaneados y almacenados en SharePoint. Realización de check list para auditorías internas en diversas áreas. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Acompañamiento como oyente en auditoría externa remota. Registro de desviaciones de auditorías internas en el sistema SE Suite.	Esta semana la actualización de registros de retención, digitalización de documentos y liberación de productos terminados reforzaron mi comprensión de la trazabilidad y el control documental. Por otro lado, la elaboración de checklists para auditorías, el registro de desviaciones en SE Suite, el seguimiento de planes de acción y el acompañamiento como oyente en una auditoría externa me permitieron relacionar los procesos de auditoría con la gestión real del sistema de calidad.	

Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
16	Digitalización de registros documentales mediante escaneo para gestión electrónica. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Actualización de matriz en Excel con el control de documentos escaneados y almacenados en SharePoint. Seguimiento al personal sobre los desvíos que están pendientes de realizar. Acompañamiento como oyente en auditoría interna. Apoyo y participación en capacitación de documentación.	Esta semana reforcé mi comprensión del control documental mediante la digitalización de registros y la actualización de la matriz de seguimiento en Excel vinculada a SharePoint, fortaleciendo la trazabilidad y gestión electrónica de documentos. Asimismo, la revisión para liberación de productos terminados amplió mi entendimiento de los criterios de disposición de lotes. Además, el seguimiento al personal sobre desvíos pendientes, la participación como oyente en una auditoría interna y el apoyo en una capacitación de documentación me permitieron integrar aspectos operativos y normativos del SGC.	
17	Digitalización de registros documentales mediante escaneo para gestión electrónica. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Actualización de la información referente a los procedimientos de recepción y entrega de bitácoras en las diversas áreas. Actualización de matriz de entrega de copias controladas. Actualización de matriz de muestras de retención y registros enviados a bodega.	Esta semana las actividades giraron en torno al control y actualización documental, mediante la digitalización de registros, la revisión para liberación de productos terminados y la actualización de diversas matrices de seguimiento, lo que fortaleció mi comprensión de la trazabilidad documental. Asimismo, la actualización de los procedimientos de recepción y entrega de bitácoras en las distintas áreas amplió mi entendimiento de los flujos operativos del SGC.	

Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
18	Apoyo en la indexación de documentos de fabricantes. Clasificación y almacenaje de bitácoras en la bodega de documentación. Digitalización de registros documentales mediante escaneo para gestión electrónica. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Acompañamiento como oyente en auditoría interna. Apoyo y participación en capacitación de documentación. Acompañamiento en un proceso de transferencia de lotes piloto.	Esta semana reforcé mi comprensión del SGC mediante la digitalización de registros, la indexación de documentos de fabricantes y la clasificación y almacenaje de bitácoras, fortaleciendo la trazabilidad y organización documental. Asimismo, la revisión para liberación de productos terminados amplió mi entendimiento de los criterios de disposición de lotes. Además, el acompañamiento en una auditoría interna, la participación en una capacitación de documentación y el acompañamiento en un proceso de transferencia de lotes piloto me permitieron integrar aspectos operativos, normativos y técnicos del sistema de calidad.	
19	Digitalización de registros documentales mediante escaneo para gestión electrónica. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Actualización de matriz en Excel con el control de documentos escaneados y almacenados en SharePoint. Acompañamiento en la realización de lotes placebo. Acompañamiento como oyente en auditoría externa remota. Realización de una técnica de manufactura para transferencia.	Esta semana reforcé mi comprensión del control documental mediante la digitalización de registros y la actualización de la matriz de seguimiento, fortaleciendo la gestión electrónica de documentos. Asimismo, la revisión para liberación de productos terminados consolidó mi entendimiento de los criterios de disposición de lotes. Además, el acompañamiento en la realización de lotes placebo, la elaboración de una técnica de manufactura para transferencia y la participación como oyente en una auditoría externa remota me permitieron integrar aspectos productivos, técnicos y normativos del SGC.	

Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
20	Digitalización de registros documentales mediante escaneo para gestión electrónica. Actualización de matriz en Excel con el control de documentos escaneados y almacenados en SharePoint. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Actualización de la información referente a los procedimientos de recepción y entrega de bitácoras en las diversas áreas. Registro de desviaciones de auditorías internas en el sistema SE Suite.	Esta semana las actividades se centraron en el control documental, mediante la digitalización de registros y la actualización de la matriz de seguimiento en SharePoint, fortaleciendo la trazabilidad electrónica de documentos. Asimismo, la revisión para liberación de productos terminados y la actualización de los procedimientos de recepción y entrega de bitácoras ampliaron mi comprensión de los flujos operativos del SGC. Además, el registro de desviaciones de auditorías internas en SE Suite reforzó mi manejo de las herramientas del sistema para la gestión de no conformidades.	
21	Colaboración en la elaboración de informes de auditorías externas. Apoyo en la indexación de documentos de fabricantes. Acompañamiento como oyente en auditoría externa remota. Registro y organización de muestras de retención. Revisión documental para la liberación de productos terminados.	Esta semana reforcé mi comprensión del SGC mediante el apoyo en la indexación de documentos de fabricantes y la revisión para liberación de productos terminados, fortaleciendo el control documental. Asimismo, la colaboración en la elaboración de informes de auditorías externas y el acompañamiento como oyente en una auditoría externa remota ampliaron mi entendimiento de los procesos de evaluación y cumplimiento normativo. Además, el registro y organización de muestras de retención consolidó mi manejo de los controles de conservación de evidencia dentro del sistema de calidad.	

Semana	Descripción breve de las actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del tutor
22	Digitalización de registros documentales mediante escaneo para gestión electrónica. Actualización de matriz en Excel con el control de documentos escaneados y almacenados en SharePoint. Revisión documental para la liberación de productos terminados. Apoyo en la indexación de documentos de fabricantes. Revisión de desvíos para cierre conforme a los criterios establecidos.	Esta semana las actividades giraron en torno al control documental, mediante la digitalización de registros, la actualización de la matriz de seguimiento en SharePoint y el apoyo en la indexación de documentos de fabricantes, fortaleciendo la trazabilidad y gestión electrónica de documentos. Asimismo, la revisión para liberación de productos terminados consolidó mi comprensión de los criterios de disposición de lotes. Además, la revisión de desvíos para cierre conforme a los criterios establecidos amplió mi entendimiento de la gestión de no conformidades dentro del SGC.	

Fuente: Elaboración propia, 2026.

Anexo A. Carta de verificación técnica emitida por la Jefatura de Aseguramiento de la Calidad de un Laboratorio Farmacéutico Costarricense.

Cartago, Costa Rica, 28 de mayo de 2026



Señores

Universidad Internacional de las Américas

Facultad de Salud – Escuela de Farmacia

Presente

Asunto: Carta de verificación técnica y confirmación de restricción de confidencialidad institucional – TFG de la estudiante María Fernanda Umaña Calderón

Estimados señores:

Por medio de la presente, yo, Dra. Verónica Martínez Barboza, en mi condición de Jefa de Aseguramiento de la Calidad y Validaciones [REDACTED], y tutora profesional de la pasante María Fernanda Umaña Calderón durante el período de internado correspondiente al primer semestre del año 2026, me permito emitir la siguiente verificación técnica en relación con el Trabajo Final de Graduación titulado:

"Fortalecimiento del control en proceso mediante el diseño de un procedimiento operativo estándar para la Inspección y muestreo en la manufactura de líquidos en [REDACTED]"

El proyecto fue desarrollado en respuesta a una brecha real identificada dentro del sistema de aseguramiento de la calidad: la ausencia de un procedimiento operativo estándar formal que regulara las actividades de inspección y muestreo durante la manufactura de formas farmacéuticas líquidas. Dicha brecha fue detectada mediante observación directa del proceso productivo, revisión documental de los procedimientos existentes y entrevistas al personal involucrado en las etapas de dispensado, manufactura y subdivisión.

I. SOBRE LOS PRODUCTOS TÉCNICOS DESARROLLADOS Y SU PROCESO DE REVISIÓN

Durante el período de internado, la estudiante desarrolló un conjunto integrado de herramientas técnicas, todas derivadas del diagnóstico del proceso y fundamentadas en normativa vigente (RTCA 11.03.42:07, ICH Q9, ICH Q10 e ISO 2859-1 / ANSI Z1.4). Cada uno de estos productos fue sometido a revisión técnica formal por parte de esta dependencia, según se detalla a continuación:



Producto técnico	Descripción del aporte técnico	Estado / Resultado de la revisión
Procedimiento Operativo Estándar para la Inspección y Muestreo en la Manufactura de Líquidos (POE)	Define responsabilidades del inspector de QA, muestreo estratificado en tres puntos (inicio, punto medio, final), criterios de aceptación y rechazo por categoría de incidente (AQL diferenciado: crítico, mayor, menor) basados en tablas ANSI/ISO 2859-1, puntos de control en proceso por etapa, y protocolo de gestión de desviaciones. Cubre las etapas de dispensado y manufactura de líquidos.	Revisado técnicamente por el Departamento de Aseguramiento de la Calidad. Las observaciones emitidas fueron incorporadas en la versión final. El documento se encuentra actualmente en proceso de aprobación formal para su incorporación al sistema documental del laboratorio.
Checklist de Inspección en Proceso (Registro Controlado – RC)	Instrumento estructurado que traduce los criterios del POE a un formato de uso directo para el inspector. Registra atributos evaluados por etapa, criterios de aceptación, niveles de AQL, aceptación/rechazo y decisión final del inspector, garantizando trazabilidad documental de cada lote.	Revisado, aprobado e incorporado al sistema documental del laboratorio con su código de registro controlado (RC). Sus criterios de aceptación y estructura fueron verificados como aplicables al proceso real.
Álbum de Incidentes de la Manufactura de Líquidos	Compuesto por 12 incidentes representativos identificados durante rotaciones en planta. Cada incidente incluye imagen ilustrativa, descripción técnica, clasificación por severidad, valor de AQL correspondiente y protocolo de actuación diferenciado según el momento de detección (manufactura vs. subdivisión y empaque). Surgió como iniciativa propia ante la necesidad de apoyo visual para capacitación.	Revisado por la Supervisora de Inspección del Departamento de Aseguramiento de la Calidad. Se confirmó la representatividad de los incidentes incluidos y la pertinencia de su clasificación por severidad.

Manual de Uso del MiniSampler PTFE	Instructivo complementario al POE para el equipo de muestreo estratificado. Adicionalmente, la estudiante gestionó la cotización formal del equipo, cuyo proceso de adquisición se encuentra en curso, evidenciando impacto operativo concreto más allá del plano documental.	Revisado por la Supervisora de Inspección del Departamento de Aseguramiento de la Calidad, confirmando pertinencia técnica y claridad procedimental.
---	---	--

II. SOBRE EL APOORTE TÉCNICO REAL Y EL VALOR DIFERENCIAL DEL TRABAJO

Esta dependencia desea hacer constar que el diagnóstico realizado por la estudiante identificó una deficiencia técnica concreta y de impacto operativo real: el proceso de muestreo era ejecutado por el operario al finalizar el lote de manufactura, sin supervisión del inspector de QA, quien intervenía únicamente en una etapa posterior para otorgar el visto bueno. Esta dinámica comprometía directamente la representatividad del muestreo y, con ello, la validez técnica de las decisiones de aceptación o rechazo del lote.

El sistema integral diseñado por la estudiante PEO, checklist de inspección y álbum de incidentes, opera de forma complementaria y articulada para atender esta brecha desde tres dimensiones:

- 1. Normativa:** El PEO establece con precisión la participación obligatoria y oportuna del inspector de QA desde las etapas iniciales del proceso, los criterios técnicos de muestreo y los lineamientos para la gestión de desviaciones.
- 2. Operativa:** El checklist estandariza la toma de decisiones en tiempo real y asegura la trazabilidad documental de cada lote evaluado.
- 3. Formativa:** El álbum de incidentes facilita la comprensión práctica de los criterios de clasificación y actuación ante no conformidades, constituyendo una herramienta permanente de capacitación.

Este Departamento ratifica que el trabajo realizado representa una contribución técnica concreta, pertinente y aplicable al proceso productivo real [REDACTED], alineada con los requerimientos del RTCA 11.03.42:07, ICH Q10 e ISO 2859-1.

III. SOBRE LA RESTRICCIÓN DE CONFIDENCIALIDAD INSTITUCIONAL

[REDACTED], como empresa dedicada a la manufactura de productos farmacéuticos, naturales y suplementos alimenticios sujeta a normativa sanitaria, mantiene políticas estrictas de confidencialidad sobre su documentación técnica interna. En concordancia con dichas políticas y con el acuerdo de confidencialidad firmado por la estudiante al inicio de su período de internado, los documentos técnicos elaborados durante el proyecto no pueden ser adjuntados ni circulados fuera del entorno institucional.

Esta restricción no obedece a una limitación del trabajo realizado sino a los controles documentales propios de la industria farmacéutica, que protegen información de proceso, criterios de calidad, especificaciones técnicas y datos productivos de carácter estratégico. La existencia, contenido, proceso de revisión y estado actual de los documentos quedan acreditados mediante la presente carta.

Esta práctica es habitual en el sector farmacéutico a nivel regional e internacional, y forma parte inherente de las condiciones bajo las cuales se desarrollan los internados en empresas del sector regulado.

IV. CONSIDERACIONES FINALES

Con base en la supervisión directa ejercida durante todo el período de internado, esta Jefatura puede afirmar que la estudiante María Fernanda Umaña Calderón demostró rigor técnico, criterio analítico y una comprensión sólida del entorno regulatorio farmacéutico. Su trabajo respondió a una necesidad institucional real, fue ejecutado con metodología apropiada y derivó en productos técnicos de impacto concreto para el sistema de calidad [REDACTED]. Se adjuntan imágenes con evidencia de los documentos generados.

Se extiende la presente carta a solicitud de la parte interesada, para los fines académicos que correspondan.

Atentamente,

VERONICA
MARIA
MARTINEZ
BARBOZA
(FIRMA)

Firmado
digitalmente por
VERONICA MARIA
MARTINEZ
BARBOZA (FIRMA)
Fecha: 2026.05.28
14:40:52 -06'00'

Dra. Verónica Martínez Barboza

Jefa de Aseguramiento de la Calidad y Validaciones

[REDACTED]
Tutora Profesional – Internado Farmacia Industrial 2026

Anexo I. Evidencia de creación de procedimiento operativo estándar

	Procedimiento Estándar de Operación Inspección y Muestreo en la Manufactura de Líquidos	Código: [REDACTED]	Versión: 00
Área:	Aseguramiento de Calidad	Página: 1 de 13	

1. Objetivo:

[REDACTED]

2. Alcance:

[REDACTED]

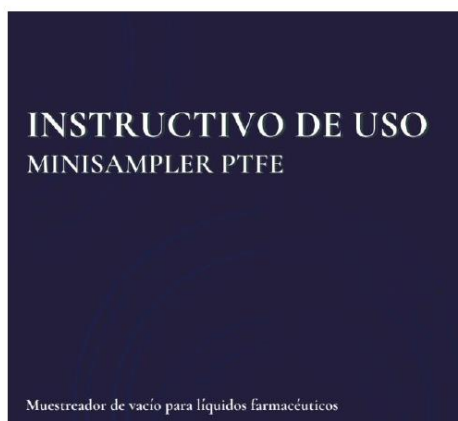
Anexo II. Evidencia de creación de registro de inspección

Inspección de Manufactura Líquidos			
Vigente a partir de [REDACTED]		[REDACTED]	
Versión RC		00	
Sustituye a		NA	
Nombre del Producto		Código Granel	
Lote		Número de Orden	
DISPENSADO			
Inspección al inicio del lote			
Resultado: Conforme (C) / No conforme (NC) / No aplica (N/A)			
Atributo	Descripción	Resultado	Observaciones
condiciones del área	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
Equipos de dispensado	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
Materiales y envases	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
Personal	[REDACTED]		
	[REDACTED]		

Anexo III. Evidencia de creación de Álbum de Incidentes



Anexo IV. Evidencia de Instructivo de uso Minisampler PTFE



Anexo B. Álbum de incidentes de la manufactura de líquidos

Nota: Algunos datos específicos del presente documento han sido omitidos por política de confidencialidad del laboratorio. La información restringida corresponde a valores internos del sistema de calidad de la organización.

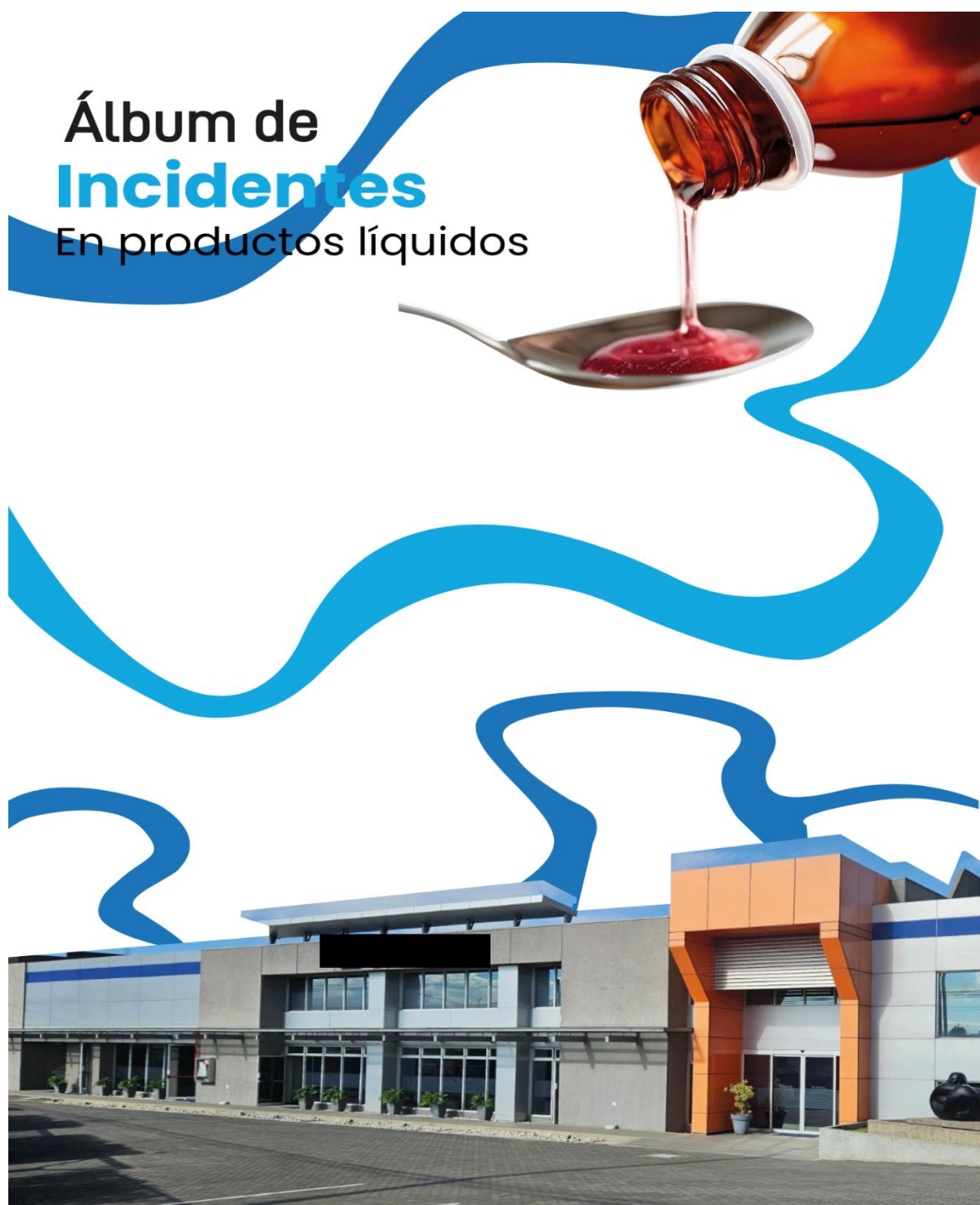


TABLA DE CONTENIDO

Categoría de incidentes.....	3
Turbidez.....	4
Solubilización incompleta.....	5
Sedimentación.....	6
Cristalización.....	7
Separación de fases.....	8
Presencia de partículas extrañas.....	9
Espuma excesiva.....	10
Grumos.....	11
Entortamiento.....	12
pH.....	13
Viscosidad.....	14
Densidad.....	15

Categoría de Incidentes

Supercrítico

Un incidente supercrítico es una no conformidad de una unidad (1) del producto, el cual da como resultado que se rechace el producto porque es peligroso o inseguro para el paciente. Se acepta CERO DEFECTO.

Crítico

Un incidente crítico, es un incidente que afecta la seguridad del producto o hace que se dificulte la funcionalidad por la que fue destinado.

Mayor

Un incidente mayor, es aquel que, sin ser crítico, tiene la posibilidad de ocasionar una falla o de reducir la funcionalidad del producto para el fin al cual se destina.

Menor

Un defecto menor, es aquel en que es probable que no reduzca la funcionalidad del producto, o que produce una desviación de los requisitos establecidos con pequeño efecto reductor sobre el funcionamiento.

Turbidez

Descripción:

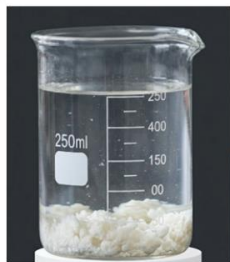
Se presenta turbidez en el medicamento líquido, evidenciada por pérdida de claridad y partículas visibles. Este incidente suele deberse a precipitación, contaminación o inadecuado almacenamiento, y puede afectar la estabilidad, seguridad y eficacia del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1.Detección del incidente: ◦ Al identificar una consistencia turbia en la mezcla, se debe detener el proceso y evaluar de inmediato el lote afectado. 2.Inspección del lote en proceso: ◦ Se debe realizar revisión del 100% del lote o fracción impactada. Posteriormente, se inspeccionará nuevamente para tomar decisión de aprobación o rechazo con base en un nuevo muestreo. 3.Aislamiento y recuperación: ◦ El volumen no conforme debe segregarse y colocarse en cuarentena, asegurando su trazabilidad. 4.Registro y trazabilidad: ◦ Documentar el hallazgo en los formatos correspondientes (hojas de inspección, boletas de cuarentena), incluyendo lote, turno, cantidad, hora y máquina. 5.Investigación de causa raíz: ◦ Se debe analizar la causa del incidente considerando: posibles incompatibilidades de la formulación, contaminación microbiana o fisicoquímica, variaciones en la temperatura, exposición a la luz y fallas en el proceso de filtración o envasado. 6.Acción correctiva: ◦ Implementar ajustes en el proceso y establecer controles adicionales, como mejora en filtración, revisión de condiciones ambientales y verificación de parámetros de formulación con el fin de prevenir recurrencias.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Si el incidente se detecta en subdivisión o empaque, se debe notificar al líder de producción y al inspector/líder de calidad. Se verificará si el incidente fue identificado previamente en granel. Si se evidencia una mayor incidencia que la registrada inicialmente, se aplicará un nuevo muestreo estadístico. En caso de incumplimiento del AQL, la fracción afectada debe ser rechazada y devuelta a manufactura para análisis y disposición.	

Solubilización Incompleta

Descripción:

Se observa presencia de material sólido no disuelto. El incidente puede originarse por agitación insuficiente, temperatura inadecuada, orden incorrecto de adición de materias primas o limitaciones en la solubilidad del principio activo. Puede comprometer la uniformidad de dosis, estabilidad y eficacia del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1. Detección del incidente: ◦ Al identificarse presencia de material no disuelto en la mezcla durante la preparación del lote, se debe detener temporalmente el proceso y verificar las condiciones de agitación, temperatura y orden de incorporación de los componentes. 2. Inspección del lote en proceso: ◦ Se debe realizar revisión visual del tanque de mezcla y tomar muestras representativas del lote para evaluar la presencia de sólidos no disueltos y determinar si el lote puede recuperarse mediante ajuste del proceso. 3. Aislamiento y recuperación: ◦ El lote afectado debe mantenerse retenido mientras se evalúa la posibilidad de aplicar agitación adicional, aumento controlado de temperatura o re-dispersión del material. 4. Registro y trazabilidad: ◦ Documentar el incidente en los registros de producción y control en proceso, incluyendo lote, etapa del proceso y volumen afectado. 5. Investigación de causa raíz: ◦ Analizar posibles causas como agitación insuficiente, orden incorrecto de adición de materias primas, tamaño de partícula del ingrediente activo o temperatura inadecuada durante la preparación. 6. Acción correctiva: ◦ Ajustar parámetros de proceso, reforzar controles de mezcla y verificar nuevamente la completa solubilización antes de continuar.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Si el incidente se detecta en subdivisión o empaque, se debe notificar de inmediato al líder de producción y al inspector/líder de calidad. Se verificará si el incidente fue identificado previamente en el granel. En caso de observar material no disuelto en los envases, se detendrá la línea, se aislará la fracción afectada y se realizará un nuevo muestreo estadístico. Si el resultado excede el límite de aceptación (AQL), la fracción deberá ser rechazada y devuelta a manufactura para análisis.	

Sedimentación

Descripción:

Se observa acumulación de partículas en el fondo del envase. Este incidente puede deberse a inestabilidad física de la suspensión, tamaño de partícula inadecuado o deficiencia en agentes suspensores, pudiendo afectar la uniformidad de contenido y la eficacia del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1. Detección del incidente: ◦ Durante el control visual del proceso se puede observar acumulación de sedimento en el fondo del tanque o en muestras del lote. 2. Inspección del lote en proceso: ◦ Tomar muestras representativas en diferentes puntos del tanque para evaluar la distribución del sedimento y determinar si la mezcla puede re-homogeneizarse. 3. Aislamiento y recuperación: ◦ Mantener el lote retenido mientras se evalúa la posibilidad de recuperar la homogeneidad mediante agitación controlada. 4. Registro y trazabilidad: ◦ Documentar el hallazgo en los formatos correspondientes (hojas de inspección, boletas de cuarentena), incluyendo lote, turno, cantidad, hora y equipo. 5. Investigación de causa raíz: ◦ Evaluar factores como tamaño de partícula del principio activo, viscosidad del vehículo, concentración de agentes suspensores o condiciones de agitación. 6. Acción correctiva: ◦ Ajustar parámetros de mezcla o formulación para asegurar la adecuada estabilidad física de la suspensión.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Si se detecta sedimentación visible en los envases durante el llenado o empaque, se debe detener la línea y notificar al área de calidad. Se aislará la fracción producida desde el último control conforme y se realizará un muestreo estadístico para determinar su aceptación o rechazo.	

Cristalización

Descripción:

Se presenta formación visible de cristales en una solución previamente homogénea. Este incidente suele deberse a sobresaturación del principio activo, cambios de temperatura, inestabilidad fisicoquímica o almacenamiento inadecuado, pudiendo afectar la uniformidad de dosis, biodisponibilidad y estabilidad del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1. Detección del incidente: - Identificación de cristales durante la inspección visual del tanque o en muestras tomadas durante el control en proceso. 2. Inspección del lote en proceso: - Tomar muestras representativas para confirmar la presencia y distribución de cristales en el lote. 3. Aislamiento y recuperación: - Mantener el lote retenido mientras se evalúa la posibilidad de re-disolver los cristales mediante ajuste controlado de temperatura o agitación. 4. Registro y trazabilidad: - Documentar el incidente en los registros de fabricación indicando condiciones del proceso y volumen afectado. 5. Investigación de causa raíz: - Evaluar factores como sobresaturación de la solución, cambios de temperatura, evaporación del solvente o incompatibilidad entre componentes. 6. Acción correctiva: - Implementar ajustes en el proceso y establecer controles adicionales, como verificación de condiciones térmicas y revisión de concentración de la formulación, con el fin de prevenir recurrencias.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Si se detecta cristalización en envases durante la etapa de empaque, se debe detener la línea y notificar al área de calidad. Se aislará la fracción afectada y se realizará muestreo estadístico para evaluar su cumplimiento con el AQL establecido. En caso de incumplimiento, el material será devuelto a manufactura para análisis.	

Separación de fases

Descripción:

Se presenta formación de dos o más capas diferenciadas. Este incidente suele deberse a inestabilidad física, falla del agente emulsificante o almacenamiento inadecuado, pudiendo afectar la uniformidad, estabilidad y eficacia del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1. Detección del incidente: - Durante la inspección del tanque de mezcla o de muestras del lote se observa la formación de capas separadas en el producto. 2. Inspección del lote en proceso: - Tomar muestras representativas para evaluar el grado de separación y determinar si el sistema puede re-homogeneizarse mediante agitación. 3. Aislamiento y recuperación: - El lote afectado se mantiene retenido mientras se evalúa la posibilidad de recuperar la mezcla mediante agitación controlada o ajuste del proceso. 4. Registro y trazabilidad: - Registrar el incidente en los documentos de producción indicando lote, etapa del proceso y volumen afectado. 5. Investigación de causa raíz: - Evaluar posibles incompatibilidades entre excipientes, concentración insuficiente de agentes emulsificantes o parámetros inadecuados de mezcla. 6. Acción correctiva: - Ajustar la formulación o condiciones de agitación para garantizar la estabilidad física del sistema.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Al observar separación de fases en los envases durante el llenado, se debe detener temporalmente la línea y verificar la homogeneidad del tanque de granel. Se evaluará si la separación es reversible mediante agitación o si corresponde a una inestabilidad del sistema.	

Presencia de partículas extrañas

Descripción:

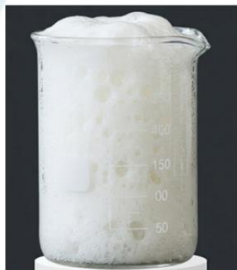
Se presenta presencia de partículas extrañas en el medicamento líquido, evidenciada por material no propio de la formulación (fibras, fragmentos, partículas metálicas o plásticas). Este defecto suele deberse a contaminación durante el proceso, fallas en filtración o desprendimiento de componentes del equipo, y puede afectar la seguridad y calidad del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1. Detección del defecto: ◦ Durante el control visual del proceso se identifican partículas extrañas en el tanque de mezcla o en muestras del lote. 2. Inspección del lote en proceso: ◦ Realizar inspección visual y muestreo representativo para evaluar la magnitud de la contaminación. 3. Aislamiento y recuperación: ◦ El lote debe segregarse y mantenerse en cuarentena mientras se determina la posibilidad de filtración o descarte. 4. Registro y trazabilidad: ◦ Documentar el incidente en los registros de producción indicando lote, etapa del proceso y cantidad afectada. 5. Investigación de causa raíz: ◦ Analizar posibles fuentes de contaminación como materias primas, equipos, ambiente de producción o manipulación inadecuada. 6. Acción correctiva: ◦ Implementar controles adicionales de limpieza, filtración y verificación de materias primas.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Si durante la inspección visual se detectan partículas extrañas en los envases, se debe detener inmediatamente la línea de empaque y aislar toda la fracción producida desde la última inspección conforme. Se realizará investigación para identificar la posible fuente de contaminación.	

Espuma excesiva

Descripción:

Se presenta formación abundante y persistente de burbujas durante la mezcla o envasado. Este incidente suele deberse a agitación excesiva, presencia de tensioactivos o inadecuado control del proceso, y puede afectar el volumen de llenado, la apariencia y la uniformidad del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1. Detección del incidente: - Se observa acumulación excesiva de espuma durante la agitación del producto en el tanque de mezcla. 2. Inspección del lote en proceso: - Evaluar la estabilidad de la espuma y su impacto en el volumen efectivo del producto. 3. Aislamiento y recuperación: - Suspender temporalmente la agitación y permitir la disipación de la espuma antes de continuar el proceso. 4. Registro y trazabilidad: - Registrar el incidente indicando condiciones de mezcla y etapa del proceso. 5. Investigación de causa raíz: - Evaluar factores como velocidad de agitación elevada, incorporación de aire o presencia de tensioactivos en la formulación. 6. Acción correctiva: - Ajustar parámetros de mezcla o considerar el uso de agentes antiespumantes si la formulación lo permite.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Si durante el llenado se observa formación excesiva de espuma en los envases, se debe disminuir temporalmente la velocidad de llenado y permitir la estabilización del producto. Se verificará que el volumen final cumpla con las especificaciones antes de continuar la producción.	

Grumos

Descripción:

Se presenta formación de aglomerados sólidos en la mezcla. Este incidente suele deberse a dispersión inadecuada de excipientes, hidratación incorrecta o mezcla insuficiente, pudiendo afectar la homogeneidad, estabilidad y calidad del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1. Detección del incidente: ◦ Durante la preparación del lote se identifican grumos en la mezcla. 2. Inspección del lote en proceso: ◦ Tomar muestras representativas para evaluar la cantidad y tamaño de los grumos. 3. Aislamiento y recuperación: ◦ Mantener el lote retenido mientras se evalúa la posibilidad de dispersar los grumos mediante agitación o filtración. 4. Registro y trazabilidad: ◦ Documentar el incidente en los registros de producción y control en proceso. 5. Investigación de causa raíz: ◦ Analizar factores como hidratación inadecuada de excipientes, incorporación incorrecta de polvos o agitación insuficiente. 6. Acción correctiva: ◦ Ajustar el orden de adición de ingredientes y mejorar las condiciones de mezcla.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Si se identifican grumos en los envases durante el llenado o inspección visual, se debe detener la línea y verificar el estado del producto en el tanque de granel. La fracción afectada debe segregarse mientras se evalúa si el defecto proviene de una dispersión inadecuada en la etapa de fabricación.	

Entortamiento

Descripción:

Se presenta aumento anormal de la viscosidad o consistencia del producto. Este incidente suele deberse a variaciones en la concentración de agentes espesantes, evaporación de solvente o degradación del sistema, pudiendo afectar la dosificación, estabilidad y calidad del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1. Detección del incidente: - Durante la preparación del lote se observa acumulación de material adherido en las paredes del tanque. 2. Inspección del lote en proceso: - Evaluar si el material adherido afecta la homogeneidad de la mezcla. 3. Aislamiento y recuperación: - Realizar agitación controlada para reincorporar el material al sistema si es posible. 4. Registro y trazabilidad: - Registrar el incidente en los documentos de producción indicando etapa del proceso y volumen afectado. 5. Investigación de causa raíz: - Evaluar factores como viscosidad elevada, velocidad de agitación inadecuada o diseño del equipo de mezcla. 6. Acción correctiva: - Implementar ajustes en la formulación o proceso y establecer controles adicionales de viscosidad, con el fin de prevenir recurrencias.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Si se detecta acumulación o adherencia de material en los envases o en el sistema de llenado, se debe detener la línea para limpiar el equipo y verificar la uniformidad del producto antes de reiniciar el proceso.	

pH

Descripción:

Se presenta pH valores que no cumplen con el rango establecido en la especificación técnica. Este incidente puede deberse a error en la dosificación de reguladores de pH, variación en la calidad del agua o degradación del sistema, pudiendo afectar la estabilidad, eficacia y seguridad del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1. Detección del incidente: ◦ El control en proceso identifica un valor de pH fuera del rango especificado para el producto. 2. Inspección del lote en proceso: ◦ Realizar mediciones adicionales en diferentes muestras del lote para confirmar el resultado. 3. Aislamiento y recuperación: ◦ Retener el lote mientras se evalúa la posibilidad de ajustar el pH mediante la adición controlada de agentes reguladores. 4. Registro y trazabilidad: ◦ Registrar el incidente en los registros de control de calidad y producción. 5. Investigación de causa raíz: ◦ Evaluar posibles errores en dosificación de componentes, calidad del agua utilizada o desviaciones en la formulación. 6. Acción correctiva: ◦ Ajustar el pH conforme al procedimiento establecido y reforzar los controles de medición.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Si durante los controles de calidad realizados a muestras del producto envasado se obtiene un valor de pH fuera del rango especificado, se debe colocar el lote en estado de retención y notificar al área. Se procederá a confirmar el resultado mediante un nuevo análisis y revisar los registros de fabricación y control en proceso para identificar posibles desviaciones. Con base en los resultados de la investigación, se determinará la disposición final del lote.	

Viscosidad

Descripción:

Se presenta valores que no cumplen con el rango establecido. Este incidente puede afectar la estabilidad física, la dosificación y la calidad del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1. Detección del incidente: - Durante el control en proceso se identifica una viscosidad mayor o menor a la especificada. 2. Inspección del lote en proceso: - Realizar mediciones adicionales para confirmar la desviación. 3. Aislamiento y recuperación: - Retener el lote mientras se evalúa la posibilidad de ajustar la viscosidad mediante corrección de la formulación. 4. Registro y trazabilidad: - Registrar el incidente en los documentos de control del proceso. 5. Investigación de causa raíz: - Analizar factores como concentración de excipientes viscosizantes, temperatura o condiciones de mezcla. 6. Acción correctiva: - Implementar ajustes en la formulación o proceso y establecer controles adicionales en la medición de viscosidad, con el fin de prevenir recurrencias.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Si durante el llenado se detecta comportamiento anormal en la fluidez del producto, se debe suspender temporalmente la operación y realizar verificación de viscosidad en el granel para confirmar el cumplimiento de las especificaciones.	

Densidad

Descripción:

Se presenta valores que no cumplen con el rango establecido en la especificación técnica. Este incidente puede indicar variaciones en la concentración de la formulación o evaporación de solvente, afectando la calidad del producto.

Clasificación:	Confidencial	
AQL:	Confidencial	
Acción en Manufactura:	1. Detección del incidente: ◦ El control en proceso identifica un valor de densidad fuera del rango especificado. 2. Inspección del lote en proceso: ◦ Tomar muestras adicionales del lote para confirmar el resultado. 3. Aislamiento y recuperación: ◦ Retener el lote mientras se evalúa la causa de la desviación. 4. Registro y trazabilidad: ◦ Documentar el hallazgo en los formatos correspondientes, incluyendo lote, turno, resultados analíticos y equipo utilizado. 5. Investigación de causa raíz: ◦ Analizar posibles variaciones en la concentración de componentes, mediciones incorrectas o desviaciones en la formulación. 6. Acción correctiva: ◦ Implementar ajustes en el proceso o formulación para restablecer los parámetros del producto.	
Acción en detección en Subdivisión / Empaque:	Si durante controles de calidad se detecta densidad fuera de especificación en muestras del producto envasado, se debe colocar el lote en retención hasta completar la investigación correspondiente.	

INSTRUCTIVO DE USO MINISAMPLER PTFE

Muestreador de vacío para líquidos farmacéuticos

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS



Material
PTFE / PFA



Capacidad del frasco
180 mL



Altura máxima de succión
5 metros



Longitud de manguera
5 metros



Diámetro de manguera
6 x 8 mm



Operación
Manual

COMPONENTES DEL EQUIPO



Bomba de vacío manual

Genera la succión mediante movimiento de émbolo



Frasco de muestra PFA 180 mL

Recipiente de recolección de muestra de uso directo



Manguera de succión PTFE 5m

Tubo flexible de 6 x 8 mm de diámetro



Peso de acero inoxidable

Lastrador que guía la manguera hasta la profundidad deseada

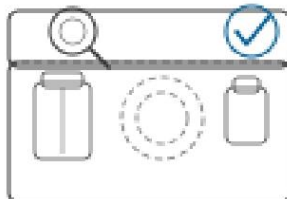


Cortador de manguera

Para cortes limpios y planos de la manguera PTFE

PROCEDIMIENTO DE USO

1



Verificación previa del equipo

Antes de iniciar, confirme que todos los componentes estén presentes en el estuche de transporte y en condiciones adecuadas. Verifique que la manguera no presente pliegues, fisuras ni residuos de usos anteriores.

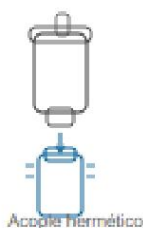
2



Inserción de la manguera en la bomba

Conecte un extremo de la manguera PTFE a la entrada de la bomba de vacío manual. Asegúrese de que la conexión esté firme para garantizar la correcta succión.

3

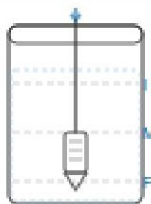


Colocación del frasco de muestra

Inserte el frasco en la base de la bomba. El frasco debe quedar correctamente acoplado de modo que el líquido fluya directamente al interior del recipiente sin exposición al ambiente.

PROCEDIMIENTO DE USO

4



Inserción de la manguera en el tanque

Introduzca el extremo libre de la manguera en el tanque de manufactura hasta la profundidad de muestreo previamente definida según el punto de muestreo que corresponda: inicio, punto medio o final del granel. El peso de acero inoxidable facilita que la manguera descienda a las zonas más profundas del tanque.

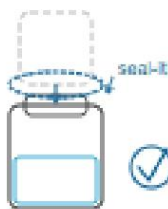
5



Operación de la bomba y recolección

Mueva el émbolo de la bomba hacia adelante y hacia atrás de forma continua. El líquido asciende por la manguera y fluye directamente al frasco de muestra. Continúe hasta obtener la cantidad requerida para el análisis fisicoquímico.

6



Retiro del frasco y sellado inmediato

Una vez obtenida la muestra, retire el frasco de la bomba. Séllelo de inmediato para preservar la integridad de la muestra y evitar contaminación posterior.

PROCEDIMIENTO DE USO

7



Identificación del frasco

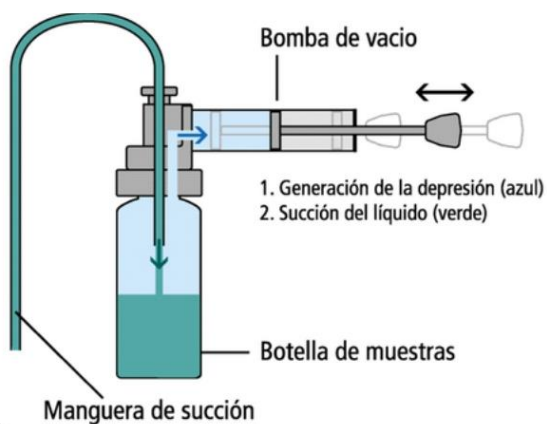
Etiquete el frasco con la siguiente información: nombre del producto, número de lote, punto de muestreo (inicio, medio o final), fecha, hora y firma del inspector de QA que realizó la toma.

8



Registro en el checklist de inspección

Documente la toma de muestra en el checklist correspondiente a la etapa del proceso. Registre el punto de muestreo, la profundidad, la hora y cualquier observación relevante del aspecto del líquido al momento de la toma.



ERRORES FRECUENTES QUE DEBEN EVITARSE



- Tomar muestra únicamente desde la superficie sin introducir la manguera a la profundidad definida.
- Devolver el líquido sobrante al tanque de manufactura
- Utilizar la misma manguera entre lotes diferentes sin verificar su limpieza y estado.
- Demorar el análisis fisicoquímico más de lo indicado tras la toma de muestra.
- No sellar el frasco inmediatamente después de retirar la muestra.
- Omitir el etiquetado o el registro en el checklist antes de proceder al siguiente punto de muestreo.