

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE SALUD



ESCUELA DE FARMACIA

TÍTULO DEL PROYECTO:

“Evaluación del proceso de fabricación de comprimidos de Sulindaco 200 mg mediante validación concurrente en una planta farmacéutica durante el periodo enero-junio 2026.”

Nombre del estudiante:

Alexander Jesús Lobo Herrera

Tutor profesional:

Miriam Gutiérrez Valero

Año 2026

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

I. Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, con su apoyo, orientación y conocimientos, hicieron posible el desarrollo y culminación de este proyecto de internado.

En primer lugar, agradezco profundamente a mi tutora académica, Miriam Gutiérrez, por su acompañamiento constante, dedicación y valiosa orientación a lo largo de este proceso. Sus observaciones, recomendaciones y apoyo fueron fundamentales para fortalecer la calidad técnica y académica de este trabajo.

Extiendo un especial agradecimiento a Edher Trejo, encargado del área de Gestión de Calidad, por la confianza brindada y por abrir las puertas de la organización para el desarrollo de este proyecto. Su guía y disposición para compartir su experiencia profesional fueron de gran valor para comprender la importancia del aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica.

Agradezco de manera especial a Rebeca Meléndez y Silvia Oviedo, del Departamento de Validaciones, por su apoyo continuo, paciencia y disposición para compartir sus conocimientos técnicos. Su acompañamiento durante las diferentes etapas de la validación de procesos fue esencial para mi formación profesional y para la correcta ejecución de este proyecto.

Mi reconocimiento y agradecimiento a Mario Guadamuz, encargado del Departamento de Aseguramiento de la Calidad, por sus aportes y colaboración durante el desarrollo del trabajo, así como por transmitir la importancia de mantener una cultura de calidad y mejora continua dentro de la organización.

Deseo expresar un agradecimiento muy especial a Valeria Roldán y Stephannie Chacón, por su amistad, apoyo y compañía a lo largo de esta etapa. Su disposición para escuchar, su preocupación constante por mi bienestar y la forma en que contribuyeron a que cada día de este proceso fuera más especial que el anterior hicieron que esta experiencia fuera mucho más enriquecedora y significativa.

Finalmente, agradezco a todas las personas y departamentos que, de una u otra manera, participaron y colaboraron en la ejecución de este proyecto. A todos ustedes, mi

más profundo agradecimiento por haber contribuido no solo al desarrollo de este trabajo, sino también a mi crecimiento académico y profesional.

II. Dedicatoria

Dedico este trabajo, en primer lugar, a mis padres Maximo Lobo y María de los Ángeles Herrera, quienes han sido el pilar fundamental de mi vida y el mayor ejemplo de esfuerzo, dedicación y perseverancia. Gracias por su amor incondicional, por cada sacrificio realizado y por creer en mí incluso en los momentos más difíciles. Todo lo que he alcanzado hasta hoy ha sido posible gracias a los valores que me han inculcado y al apoyo constante que me han brindado para perseguir mis sueños.

A mis hermanos Helberth Lobo y Adriana Lobo, por la confianza que siempre han depositado en mí y por el apoyo que me han brindado a lo largo de este camino. Su respaldo y su forma de impulsarme a mantenerme firme en mis objetivos han sido fundamentales para no perder el horizonte y seguir adelante con determinación en cada reto que se ha presentado.

También deseo dedicar unas palabras especiales a Esteban Venegas, por estar siempre pendiente de mí y por brindarme su apoyo de manera constante a lo largo de este proceso. Su interés genuino, su confianza y el hecho de saber que siempre podía contar con él representaron un apoyo importante para afrontar cada desafío y mantenerme enfocado en alcanzar esta meta.

Finalmente, dedico este logro a todas aquellas personas que, de una u otra manera, creyeron en mí, me brindaron su apoyo y confiaron en mis capacidades, incluso en aquellos momentos en los que yo mismo dudaba de ellas. Su confianza, sus palabras y su presencia fueron una fuente de fortaleza para seguir adelante y recordar que si alguien cree en mí como yo no voy a creer en mí mismo, los sueños se alcanzan con esfuerzo, perseverancia y el respaldo de quienes caminan a nuestro lado.

IV. Tabla de contenido

Tabla de contenido

I. Agradecimientos.....	2
II. Dedicatoria.....	4
IV. Tabla de contenido	5
V. Lista de Tablas.....	10
VI. Índice de Figuras	12
VI. Lista de abreviaturas.....	14
 CAPITULO I – INTRODUCCIÓN.....	 15
 Introducción.....	 16
 1.2 Justificación	 18
 1.3 Objetivos.....	 19
1.3.1 Objetivo General.....	19
1.3.2 Objetivos Específicos	19
 CAPÍTULO II – MARCO REFERENCIAL	 21
 2.1 Industria farmacéutica y calidad.....	 22
2.1.1 La industria farmacéutica:	22
2.1.2 Sistema de Gestión de Calidad (SGC).....	22
2.1.3 Mejora continua	22
2.1.4 Quality by Design (QbD)	23
2.2 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).....	23
 2.3 Validación de procesos	 24
2.3.1 Validación	25
2.3.2 Tipos de Validación.....	25
2.3.2.1 Validación prospectiva.....	25

2.3.2.2 Validación concurrente	25
2.3.2.3 Validación retrospectiva.....	26
2.3.3 Conceptos clave de la validación.....	26
2.3.3.1 Evidencia documentada	26
2.3.3.2 Reproducibilidad	26
2.3.3.3 Control del proceso.....	27
2.3.4 Enfoque moderno de la validación de procesos	27
2.3.4.1 Diseño del proceso.....	27
2.3.4.2 Validación del proceso	27
2.3.4.3 Verificación continua del proceso.....	28
2.4 CPP y ACC	28
2.4.1 Parámetros Críticos de Proceso (PCP)	28
2.4.2 Atributos Críticos de Control.....	28
2.5 Fabricación de comprimidos farmacéuticos	29
2.5.1 Granulación húmeda.....	29
2.5.2 Secado.....	30
2.5.3 Mezcla final	30
2.5.4 Compresión.....	30
2.5.5 Blisteadado	30
2.5.6 Acondicionamiento final.....	31
2.6 Control de calidad de comprimidos.....	31
2.6.1 Ensayos físicos	31
2.6.1.1 Apariencia.....	31
2.6.1.2 Peso (uniformidad de masa)	31
2.6.1.3 Diámetro y Grosor	32
2.6.1.4 Dureza.....	32
2.6.1.5 Friabilidad.....	32
2.6.2 Ensayos de desempeño	32

2.6.2.1 Desintegración	32
2.6.2.2 Disolución.....	32
2.6.3 Ensayos químicos	33
2.6.3.1 Identificación	33
2.6.3.2 Uniformidad de unidades de dosificación.	33
2.6.3.2 Sustancias relacionadas	33
2.6.4 Otros ensayos.....	33
2.6.4.1 Uniformidad de la mezcla.....	33
2.6.4.2 Sellado (prueba de hermeticidad).....	34
2.6.4.3 Contenido de humedad	34
2.6.4.4 Granulometría.....	34
 CAPITULO III – MARCO METODOLOGICO.....	 35
 3. Marco metodológico.....	 36
 3.1 Especificaciones operacionales de las actividades y tareas a realizar	 36
3.1.2 Revisión documental y análisis del proceso	36
3.1.3 Identificación de parámetros críticos y atributos de calidad	36
3.1.4 Elaboración del protocolo de validación concurrente	37
3.1.5 Ejecución de la validación concurrente	37
3.1.6. Procedimientos de muestreo y análisis.....	37
3.1.7 Registro y gestión de datos	44
3.1.8 Análisis e interpretación de resultados	44
 3.2 Métodos y técnicas a utilizar	 45
3.2.1 Según el propósito	45
3.2.2 Según el método de investigación	46
3.2.3 Según las técnicas de investigación.....	46
3.2.4 Según el lugar de la investigación	46
3.2.5 Según el tipo de estudio.....	47
3.2.6 Según el diseño de investigación.....	47

3.3. Determinación de los plazos o calendario de actividades (cronograma).....	47
3.4 Determinación de los recursos necesarios.	47
3.5. Estructura organizativa de las partes involucradas en el proyecto	49
3.6 Factores externos condicionantes o prerequisites para el logro de los efectos e impacto del proyecto	49
4.1 Logros del proyecto	52
4.1.1 Identificar y documentar los PCP y ACC en las etapas de granulación húmeda, compresión y blistado del Sulindaco 200 mg, conforme a los instructivos de manufactura vigentes.....	52
4.1.2 Elaborar el protocolo de validación concurrente para tres lotes consecutivos de Sulindaco 200 mg, estableciendo criterios de aceptación y plan de muestreo conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura.....	54
4.1.3 Analizar los datos de tres lotes consecutivos mediante herramientas estadísticas, incluyendo Cp y Cpk, y la evaluación de parámetros y atributos críticos, para determinar la estabilidad y cumplimiento del proceso.	61
4.1.3.1 Resultados de las pruebas de distribución granulométrica y porcentaje de humedad.....	62
4.1.3.2. Resultados de las pruebas de diámetro de las tabletas comprimidas.	63
4.1.3.3. Resultados de las pruebas del peso de las tabletas comprimidas.	66
4.1.3.4. Resultados de las pruebas de dureza de las tabletas comprimidas. ...	68
4.1.3.5. Resultados de las pruebas de grosor de las tabletas comprimidas.....	71
4.1.3.6. Resultados de la prueba de friabilidad lotes G006012, G006013 Y G006014	73
4.1.3.7 Prueba de desintegración resultados de los lotes G006012/ G006013 / G006014	74
4.1.3.8 Resultados de la prueba de sellado	75
4.1.3.9 Pruebas de impurezas orgánicas de los lotes G006012/ G006013 / G006014	76

4.1.3.10 Prueba de valoración de los lotes G006012/ G006013 / G006014...	79
4.1.3.11 prueba de apariencia de las tabletas de los lotes G006012 /G006013 / G006014	81
4.1.3.12 prueba de uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de los lotes G006012 / G006013 / G006014.....	82
4.1.3.13 prueba de disolución de las tabletas de los lotes G006012 / G006013 / G006014	83
4.2 RECOMENDACIONES	87
CAPÍTULO V - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
CAPÍTULO VI – ANEXOS	95

V. Lista de Tablas

TABLA 1. Pruebas y procedimientos de muestreo	38
TABLA 2. Variables del proceso de fabricación de comprimidos de sulindaco 200 mg	53
TABLA 3. Equipos implementados en el proceso de producción.....	57
Tabla 4. Resultados de prueba de friabilidad	73
Tabla 5 . Resultados obtenidos en las pruebas de desintegración	74
Tabla 6. Pruebas de sellado.....	75
Tabla 7. Resultados de pruebas de impurezas orgánicas para lote G006012.....	76
Tabla 8. Resultados de pruebas de impurezas orgánicas para lote G006013.....	77
Tabla 9. Resultados de pruebas de impurezas orgánicas para lote G006014.....	78
Tabla 10 . Resultados de la prueba de valoración para lote G006012	79
Tabla 11 . Resultados de la prueba de valoración para lote G006013	79
Tabla 12 . Resultados de la prueba de valoración para lote G006014	80
Tabla 13. Resultados de la Prueba de Apariencia.....	81
Tabla 14 . Resultados de la prueba de uniformidad de unidades de dosificación para el lote G006012	82

Tabla 15. Resultados de la prueba de uniformidad de unidades de dosificación para el lote G006013	82
Tabla 16 . Resultados de la prueba de uniformidad de unidades de dosificación para el lote G006014	83
Tabla 17 . Resultados de la prueba de disolución para lote G006012	84
Tabla 18. Resultados de la prueba de disolución para lote G006013	84
Tabla 19. Resultados de la prueba de disolución para lote G006014	84
Tabla 20. Resumen de resultados de las pruebas	86
Tabla 21. Cronograma semanal de actividades realizadas y por realizar en el internado de enero a junio del 2026.....	96
Tabla 22. Bitácora semanal de actividades realizadas durante el internado en laboratorio	98

VI. Índice de Figuras

Figura 1: Puntos de muestreo para la prueba uniformidad de la mezcla.	44
Figura 2. Estructura organizativa de las partes involucradas en el proyecto.....	49
Figura 3. Pagina 1 del protocolo de validación	55
Figura 4. Página 3 del Protocolo de validación	56
Figura 5. Esquema de etapas 1 y 2 del proceso de producción.....	59
Figura 6. Esquema de etapas, etapa 3 del proceso de producción	60
Figura 7. Distribución granulométrica y contenido de humedad del granulado para los lotes G006012, G006013 y G006014	62
Figura 8. Indice de capacidad del proceso de Diametro Lote G006012.....	63
Figura 9. Indice de capacidad del proceso de Diametro Lote G006013.....	64
Figura 10. Indice de capacidad del proceso de Diametro Lote G006014.....	64
Figura 11. Indice de capacidad del proceso de peso lote G006012	66
Figura 12. Indice de capacidad del proceso de Peso Lote G006013	66
Figura 13. Indice de capacidad del proceso de Peso Lote G006014	67
Figura 14. Indice de capacidad del proceso de Dureza Lote G006012.....	68
Figura 15. Indice de capacidad del proceso de Dureza Lote G006013.....	69

Figura 16. Índice de capacidad del proceso de Dureza Lote G006014.....	69
Figura 17. Índice de capacidad del proceso de Grosor Lote G006012.....	71
Figura 18. Índice de capacidad del proceso de Grosor Lote G006013.....	71
Figura 19. Índice de capacidad del proceso de Grosor Lote G006014.....	72

VI. Lista de abreviaturas

Abreviaturas

ACC: Atributos Críticos de Calidad

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

BPM: Buenas prácticas de manufactura.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

PCP: Parámetros Críticos de Proceso

QbD: Quality by Design

SGC: Sistemas de Gestión de Calidad

CAPITULO I – INTRODUCCIÓN

Introducción

La industria farmacéutica tiene como función principal la investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de productos destinados al diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades, desempeñando un papel fundamental en la protección y mejora de la salud de los futuros consumidores. Debido al impacto generado en la vida de los pacientes, es de suma importancia garantizar que cada producto farmacéutico cumpla con estándares rigurosos de calidad, seguridad y eficacia a lo largo de todo su ciclo de vida.¹

En este contexto, los Sistemas de Gestión de Calidad (SGC) farmacéuticos representan un pilar vital dentro de la organización interna de los laboratorios encargados de la manufactura de fármacos. Estos sistemas han evolucionado de manera significativa hasta alcanzar la actualidad en el panorama farmacéutico, mediante la incorporación de tecnologías novedosas, una gestión enfocada en posibles riesgos y estrategias dirigidas a la mejora constante. Su ejecución permite asegurar la consistencia entre lotes, el cumplimiento normativo y la protección del paciente, especialmente en un entorno caracterizado por la globalización de los mercados y el avance hacia la medicina personalizada.²

Los comprimidos en la actualidad son la forma farmacéutica sólida de mayor demanda en el mercado de medicamentos, debido a que se facilita una dosificación exacta del principio activo, facilitan el enmascaramiento de características organolépticas poco agradables, poseen facilidad de administración y ofrecen una alta estabilidad mecánica, química y microbiológica. Asimismo, su proceso de fabricación se asocia con menores costos de desarrollo y una mayor capacidad de producción a escala industrial. Para asegurar la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado, es indispensable poseer un conocimiento integral de la producción industrial de comprimidos farmacéuticos, identificando los puntos críticos relacionados con la formulación y el proceso de manufactura que puedan impactar los Atributos Críticos de Calidad (ACC), debido a que estos establecen los límites del espacio de diseño y condicionan el cumplimiento de las especificaciones establecidas.³

Se entiende por validación de procesos en la industria farmacéutica a la evidencia documentada de que un proceso o sistema es compatible y susceptible, por lo tanto, de replicar resultados consistentes y así asegurar la calidad del fármaco. Asimismo, implica la recopilación y análisis sistemático de datos que demuestren, con base científica bajo

condiciones previamente establecidas, que el proceso opera dentro de parámetros controlados y reproducibles. La validación permite identificar y controlar variables críticas que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, garantizando que cada lote producido cumpla con las especificaciones establecidas y con los lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). De esta manera, se consolida como una herramienta fundamental del aseguramiento de la calidad, orientada a minimizar riesgos y a mantener la confiabilidad del sistema productivo.⁴

En relación con lo anterior, estudios recientes para la validación de procesos en formas farmacéuticas sólidas comprimidas han demostrado que, por medio de la evaluación de tres lotes consecutivos, en conjunto con el análisis de los Parámetros Críticos de Proceso (PCP) y los ACC, permitiendo confirmar que el proceso se encuentra dentro de límites previamente definidos, confirmando su robustez y reproducibilidad. También se determina que la validación es un requisito indispensable bajo las BPM, demostrando que el proceso se encuentra bajo control y es capaz de producir consistentemente comprimidos farmacéuticos que cumplen con especificaciones previamente estipuladas.⁶ En este contexto, la validación concurrente del proceso de manufactura de comprimidos de Sulindaco 200 mg se plantea como una estrategia para evidenciar, mediante análisis estadístico, la capacidad y fiabilidad del sistema productivo durante el proceso de producción.⁴

En el contexto de la planta de producción farmacéutica donde se desarrolla el presente proyecto, recientemente se ha adquirido un nuevo equipo de granulación húmeda como parte de la optimización del proceso productivo. No obstante, la implementación de este nuevo equipo despierta la necesidad de demostrar que el proceso de manufactura asociado es capaz de operar bajo condiciones controladas y reproducibles, manteniendo la calidad del producto terminado.

La falta de evidencia documentada mediante validación concurrente del proceso representa un riesgo potencial en términos de variabilidad del producto, desviaciones en los parámetros críticos de proceso e incumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas.

En este sentido, surge la necesidad de evaluar y validar el proceso de fabricación de comprimidos de Sulindaco 200 mg, mediante el análisis de parámetros críticos y atributos de

calidad, con el fin de asegurar la robustez del proceso productivo tras la implementación del nuevo equipo.

1.2 Justificación

La relevancia del proyecto se enfoca en la validación concurrente del proceso de manufactura de comprimidos de Sulindaco 200 mg, el mismo se centra en las etapas de granulación húmeda, compresión y blisteado. La validación de procesos no solo constituye un requisito técnico dentro de la industria farmacéutica, sino que representa un elemento esencial del sistema de aseguramiento de la calidad y una necesidad técnica regulatoria en el entorno de producción. En este contexto, el estudio busca establecer controles sistemáticos sobre los PCP y los ACC, mediante la confección de un protocolo de validación y el análisis estadístico de los datos obtenidos durante la manufactura, esto para demostrar el cumplimiento con estándares de calidad y robustez del sistema de manufactura.

Desde un punto de vista regulatorio, la validación de tipo concurrente responde al cumplimiento de las BPM, estas para su cumplimiento exigen evidencia documentada que justifica que los procesos operan bajo condiciones controladas durante el proceso de producción comercial. La ejecución de este estudio permitirá fortalecer el sistema de gestión de calidad, reducir la variabilidad del proceso y minimizar riesgos asociados a desviaciones productivas, reprocesos o rechazos de lotes.

El proyecto se desarrolla en el contexto de una planta de producción farmacéutica, en la cual el proceso de validación de manufactura del Sulindaco 200 mg representa una herramienta indispensable para asegurar la consistencia y la robustez de los procesos de manufactura implementados.

Asimismo, una óptima validación del proceso de elaboración influye directamente en la seguridad y efectividad de la forma farmacéutica. El Sulindaco 200 mg es un Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) utilizado para aliviar síntomas inflamatorios y dolorosos, por lo cual es indispensable garantizar la uniformidad de dosis, un adecuado perfil de disolución y el cumplimiento de los parámetros establecidos de calidad es esencial para

asegurar su efecto terapéutico y mitigar los síntomas negativos que afectan la salud del paciente.

El proyecto es con la finalidad de demostrar, por medio de la evidencia documentada y análisis técnicos, enfatiza que el proceso de manufactura del producto es suficientemente eficiente para producir comprimidos que cumplen consistentemente con los estándares establecidos. Entre los resultados fijadas para el proyecto se encuentran la preparación del protocolo de validación, el seguimiento del proceso de manufactura, el análisis de resultados de los lotes evaluados.

Por último, los resultados esperados del proyecto contemplan tanto a la organización de el proceso de producción, al reforzar su sistema de aseguramiento de la calidad y optimizar el control de procesos en producción. Desde un punto de vista académico, el proyecto ofrece un significativo al constituirse como un estudio aplicado de validación concurrente en formas farmacéuticas sólidas a escala industrial, permitiendo integrar conocimientos de tecnología farmacéutica, aseguramiento de la calidad y estadística aplicada.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Evaluar la robustez y capacidad del proceso de fabricación de comprimidos de Sulindaco 200 mg mediante validación concurrente, a partir del análisis estadístico de parámetros críticos de proceso (PCP) y atributos críticos de calidad (ACC).

1.3.2 Objetivos Específicos

1.3.2.1 Identificar y documentar los PCP y ACC en las etapas de granulación húmeda, compresión y blistado del Sulindaco 200 mg, conforme a los instructivos de manufactura vigentes.

1.3.2.2 Elaborar el protocolo de validación concurrente para tres lotes consecutivos de Sulindaco 200 mg, estableciendo criterios de aceptación y plan de muestreo conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura.

1.3.2.3 Analizar los datos de tres lotes consecutivos mediante herramientas estadísticas, incluyendo Cp y Cpk, y la evaluación de parámetros y atributos críticos, para determinar la estabilidad y cumplimiento del proceso.

CAPÍTULO II – MARCO REFERENCIAL

2.1 Industria farmacéutica y calidad

2.1.1 La industria farmacéutica:

Es de vital importancia para la salud a nivel global, debido a que fomenta la investigación, desarrollo y producción de medicamentos, tanto para la prevención como para el tratamiento de enfermedades. Su relevancia se basa en el desarrollo científico de vanguardia y su capacidad de reacción oportuna ante crisis sanitarias, contribuyendo con aspectos como el aumento de la esperanza de vida y la mejora de la calidad de vida.⁷

2.1.2 Sistema de Gestión de Calidad (SGC)

El SGC desempeña un papel fundamental dentro de la industria de manufactura farmacéutica, mediante este sistema se garantiza que los fármacos producidos sean de manera consistente, asegurando el cumplimiento de estándares de calidad, seguridad y eficacia requeridos. El sistema integra un conjunto de políticas, procesos y procedimientos orientados al control de las operaciones productivas, permitiendo la trazabilidad, la reducción de las variables y el cumplimiento de las normativas regulatorias.²

De igual manera, el SGC se basa en enfoques sistemáticos que incluyen la gestión de riesgos y el control de cambios, permitiendo mantener la calidad del producto a lo largo su ciclo de vida.²

2.1.3 Mejora continua

La mejora continua constituye un principio vital dentro de los SGC de la industria farmacéutica, con el fin de la optimización constante de los procesos productivos. Este enfoque involucra la evaluación periódica del desempeño mediante el análisis de datos, el reconocimiento de desviaciones y la implementación de acciones correctivas y preventivas.⁸

Mediante la mejora continua, las plantas de producción farmacéutica pueden reforzar la eficiencia operativa, disminuir la variabilidad del proceso y optimizar la capacidad del sistema productivo asegurando las especificaciones de calidad de manera sostenida. De tal

forma que se promueve una cultura organizacional con un enfoque en la calidad de los productos, la innovación y la seguridad del paciente.⁹

2.1.4 Quality by Design (QbD)

El enfoque de Quality by Design (QbD) se considera como una estrategia sistemática, basada en la ciencia para el desarrollo y la manufactura de formas farmacéuticas, con el fin de garantizar la calidad del producto desde las etapas iniciales del diseño. Este enfoque se fundamenta en la comprensión detallada del producto y de las partes del proceso, permitiendo identificar los ACC y establecer estrategias de control que aseguren su cumplimiento de manera consistente.^{8,9}

Del mismo, el QbD fomenta la transición tecnológica desde modelos tradicionales fundamentados en el método de prueba y error, en dirección a un enfoque estructurado que integra el conocimiento científico, control del proceso y cumplimiento regulatorio, de esta manera se puede mejorar la eficiencia, reducir gastos y garantizar productos seguros y eficaces.⁹

El enfoque de Quality by Design (QbD) permite identificar de manera sistemática los atributos críticos de calidad (ACC) y los parámetros críticos de proceso (PCP) que impactan el desempeño del producto. En el contexto del presente proyecto, este enfoque resulta fundamental para la evaluación del proceso de fabricación de comprimidos de Sulindaco 200 mg, ya que facilita la identificación de variables críticas en etapas como la granulación húmeda y la compresión, permitiendo establecer estrategias de control durante la validación concurrente.

2.2 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

Las BPM, se definen como un conjunto de regulaciones establecidas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), enfocadas a asegurar que las formas farmacéuticas sean producidas bajo condiciones controladas con el fin de asegurar su calidad, seguridad y eficacia. Estas normas facilitan sistemas que permiten el diseño, monitoreo y control adecuado, tanto de los procesos de manufactura como de las

instalaciones, asegurando que los productos farmacéuticos cumplan con atributos como identidad, pureza, potencia y calidad.¹⁰

El principal objetivo de las BPM es anticipar riesgos relacionados a la producción farmacéutica, tales como contaminación cruzada, mezclas incorrectas, errores en el proceso o desviaciones en la calidad del producto final. Para lo cual, se establecen controles de manera rigurosa, entre los que se pueden incluir se encuentran el uso de materias primas adecuadas, procedimientos operativos definidos, personal capacitado y sistemas de control de calidad robustos. De esta manera se busca asegurar que cada lote producido sea consistente y cumpla con las especificaciones establecidas.^{10,11}

Las BPM son indispensables debido a que la estabilidad de un fármaco no puede garantizarse únicamente mediante pruebas realizadas al producto terminado, estas pruebas deben ser realizada en cada etapa crítica del proceso de fabricación. Esto implica que las condiciones de operación, los equipos, el personal y los procedimientos deben mantenerse bajo control constante, permitiendo obtener procesos reproducibles y confiables.^{10,11}

Asimismo, las BPM se encuentran intrínsecamente relacionadas con la validación de procesos, ambas buscan evidenciar que los procesos de manufactura operan de la forma prevista bajo condiciones controladas. La validación permite evidenciar que los procedimientos establecidos cumplen con los requisitos de calidad definidos dentro del marco de las BPM, demostrando así la robustez del sistema productivo.^{10,11}

El cumplimiento de las BPM se impone como un requisito regulatorio de carácter obligatorio para la industria de manufactura farmacéutica, regulado por entidades como la FDA mediante inspecciones y evaluaciones periódicas. El incumplimiento de estas regulaciones puede traducirse en distintos tipos de sanciones, retiro de productos del mercado o suspensión de operaciones, lo que resalta de vital importancia en el aseguramiento de la calidad y en la protección de la salud pública.¹¹

2.3 Validación de procesos

2.3.1 Validación

La validación de los procesos de producción farmacéuticos se define como el desarrollo de evidencia documentada, la misma brinda un elevado grado de aseguramiento, permitiendo demostrar que un proceso específico es capaz de producir de manera consistente un producto cumpliendo con las especificaciones previamente establecidas, según la FDA. Este concepto incorpora la identificación, análisis y control de la variabilidad, a través del uso de herramientas analíticas y controles del proceso, para garantizar la calidad, seguridad y eficiencia del producto en su ciclo de vida.¹²

2.3.2 Tipos de Validación

2.3.2.1 Validación prospectiva

La validación prospectiva se define como aquella que se emplea previo a la comercialización del producto, por medio de la implementación de estudios previamente planificados y el uso de protocolos ya establecidos, demostrando que el proceso de manufactura es apto para producir consistentemente un fármaco que cumple con las especificaciones de calidad. Este tipo de validación se sustenta en la producción de evidencia documentada por medio del constante monitoreo de las operaciones críticas y la evaluación del proceso de manufactura en condiciones controladas.¹³

2.3.2.2 Validación concurrente

La validación concurrente es la implementada en el proyecto, la cual se lleva a cabo en paralelo a la producción rutinaria del producto destinado a la comercialización, combinando el proceso de fabricación con el constante monitoreo en proceso y la evaluación continua de los distintos parámetros críticos. Su objetivo es proporcionar evidencia documentada, demostrando que el proceso utilizado se mantiene bajo control mientras se produce la forma farmacéutica, asegurando el cumplimiento de las especificaciones requeridas de calidad.¹⁴

En este estudio, la validación concurrente se aplica durante la producción de tres lotes consecutivos de Sulindaco 200 mg, con el fin de evaluar en tiempo real el comportamiento de

los parámetros críticos y confirmar la reproducibilidad del proceso tras la implementación de un nuevo equipo de granulación húmeda.

2.3.2.3 Validación retrospectiva

La validación retrospectiva es aquella basada en el análisis de datos históricos de producción, control y calidad, con el propósito de demostrar que un proceso previamente establecido se mantuvo operado de manera consistente bajo control. Este enfoque utiliza registros de lotes previos, verificando que el proceso cumple con los requisitos establecidos, siendo aplicable principalmente a procesos lo suficientemente robustos y bien establecidos.¹⁴

2.3.3 Conceptos clave de la validación

2.3.3.1 Evidencia documentada

La evidencia documentada hace referencia a la recopilación y registro sistemático de datos, permitiendo demostrar mediante un elevado grado de aseguramiento, que un proceso de manufactura cumple con los atributos de calidad establecidos por las entidades regulatorias. Este concepto demanda que todas las actividades realizadas, resultados obtenidos y decisiones tomadas, se encuentren debidamente documentadas, de esta manera se respalda científicamente el desempeño del proceso y la correcta toma de decisiones a lo largo de su ciclo de vida.¹⁵

2.3.3.2 Reproducibilidad

La reproducibilidad es definida como la capacidad de un proceso o método de manufactura para generar resultados estables al ser empleado repetidamente bajo las mismas condiciones operativas. Este concepto es esencial en la validación, ya que la variabilidad en los procesos debe ser controlada, de este modo se puede asegurar que los resultados sean confiables y comparables entre las distintas mediciones, los lotes muestreados o condiciones analíticas del proceso.¹²

2.3.3.3 Control del proceso

Es la secuencia de actividades destinadas a monitorear y mantener los parámetros críticos dentro de límites ya establecidos, con el fin de asegurar que el proceso opere de manera controlada. Según la FDA, este control engloba tanto la identificación de variables críticas en el proceso de producción y la aplicación de estrategias de seguimiento, como el muestreo, las pruebas realizadas y el análisis de datos recabados, permitiendo manejar la variabilidad del proceso y garantizar que produzca de manera consistente productos que cumplan con sus especificaciones.⁸

2.3.4 Enfoque moderno de la validación de procesos

En la actualidad, la validación de procesos en la industria farmacéutica ha evolucionado desde un enfoque tradicional basado en estudios puntuales hacia un modelo integral fundamentado en el ciclo de vida del proceso. Este enfoque establece que la validación debe considerarse como una actividad continua que abarca desde el diseño inicial del proceso hasta su monitoreo durante la producción comercial, permitiendo asegurar de manera sostenida la calidad del producto.^{11,16}

2.3.4.1 Diseño del proceso

La etapa de diseño del proceso consiste en el desarrollo de una comprensión científica del producto y del proceso de manufactura. En esta fase se identifican los ACC y los PCP que pueden impactar directamente la calidad del producto final.¹¹

Asimismo, esta etapa se fundamenta en estudios de desarrollo farmacéutico y en enfoques sistemáticos como Quality by Design (QbD), los cuales permiten establecer un espacio de diseño y definir estrategias de control orientadas a garantizar la calidad desde las etapas iniciales del proceso.¹⁶

2.3.4.2 Validación del proceso

La calificación del proceso tiene como objetivo demostrar que el proceso de manufactura es capaz de operar de manera reproducible bajo condiciones previamente

establecidas. En esta etapa se ejecutan estudios de validación, tales como la validación prospectiva o concurrente, con el fin de generar evidencia documentada que respalde la capacidad del proceso para producir de manera consistente productos que cumplan con las especificaciones de calidad.^{11,16}

Esta fase representa un componente crítico dentro del ciclo de vida, ya que permite confirmar, mediante la recopilación y análisis de datos, que el proceso se encuentra bajo control.^{11,16}

2.3.4.3 Verificación continua del proceso

La verificación continua del proceso corresponde al monitoreo sistemático del desempeño del proceso durante la producción rutinaria. Esta etapa implica la recopilación continua de datos, el análisis de tendencias y la evaluación del comportamiento del proceso a lo largo del tiempo.¹⁶

Su propósito es asegurar que el proceso se mantiene en estado de control, permitiendo la detección oportuna de desviaciones y la implementación de acciones correctivas cuando sea necesario. De esta manera, se garantiza la consistencia del producto y se promueve la mejora continua dentro del sistema de gestión de calidad.¹¹

2.4 CPP y ACC

2.4.1 Parámetros Críticos de Proceso (PCP)

Los PCP son definidos como las posibles variables operativas del proceso de fabricación que deben ser debidamente identificadas, evaluadas y controladas dentro de rangos previamente establecidos, esto debido al significativo impacto que se podría causar sobre el desempeño del proceso de manufactura y los atributos de calidad del producto terminado. Su determinación se basa en el conocimiento del proceso y en herramientas de análisis de riesgo, permitiendo asegurar que el sistema productivo opere bajo condiciones controladas, reproducibles y capaces de garantizar la calidad del producto final.¹⁷

2.4.2 Atributos Críticos de Control

Los ACC definen son aquellas propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del producto, tras implementar un proceso de evaluación científica, basándose principalmente en posibles riesgos, los cuales se priorizan por su efecto directo en la seguridad, eficacia y calidad del fármaco en producción. La correcta identificación desempeña un elemento primordial dentro del enfoque de Quality by Design, permitiendo establecer estrategias de control asegurando la consistencia del producto durante su manufactura.^{18,19}

2.5 Fabricación de comprimidos farmacéuticos

La manufactura de comprimidos farmacéuticos representa un proceso complejo que requiere una serie de distintas etapas unitarias, con enfoque de transformar materias primas en formas farmacéuticas sólidas con características definidas. Entre las etapas se encuentran la granulación húmeda, el secado, la mezcla final, la compresión y el acondicionamiento, las mismas deben encontrarse bajo un control adecuado para asegurar la uniformidad, estabilidad y eficacia del producto comprimido.²⁰

2.5.1 Granulación húmeda

Es una de las etapas decisivas en la fabricación de comprimidos, esta consiste en la aglomeración de partículas finas "principio activo y los excipientes" por medio de la adición de un agente aglutinante líquido, el objetivo es formar gránulos de mayor tamaño y facilitar la manejabilidad. Por medio de este proceso se permite mejorar propiedades fundamentales como la fluidez, la compresibilidad y la uniformidad de la mezcla, facilitando las siguientes etapas del proceso de manufactura.²¹

La granulación contribuye a reducir la separación de los excipientes y a asegurar una distribución homogénea del principio activo, es indispensable para garantizar la uniformidad de contenido en el producto final²¹.

2.5.2 Secado

El secado es la etapa posterior a la granulación húmeda, esta tiene como objetivo principal el eliminar el solvente empleado en la formación de los gránulos. Este proceso es indispensable para asegurar la estabilidad tanto física como química del producto, evitando problemas derivados de la humedad residual, como el deterioro del principio activo o alteración de las propiedades de los comprimidos. El control adecuado de la temperatura y el tiempo empleado es vital para mantener la calidad de los gránulos y evitar defectos en las siguientes etapas del proceso.²¹

2.5.3 Mezcla final

Tiene como finalidad la incorporación y homogenización de los distintos excipientes y el principio activo presentes en la formulación, con el propósito de obtener una distribución equitativa de todos los componentes. Esta etapa es fundamental a la hora de asegurar la uniformidad de contenido de los comprimidos, la misma representa un atributo crítico directamente relacionado a la calidad del producto. Una mezcla inadecuada puede generar variabilidad en la dosificación, afectando directamente la eficacia y seguridad del medicamento.^{20}}

2.5.4 Compresión

La compresión es la etapa del proceso donde los gránulos presentes en la mezcla de polvos son compactados debido a la aplicación de presión por medio de equipos especializados. Esta etapa influye en características del producto final, tales como la dureza, la friabilidad, la porosidad y el tiempo de desintegración. El control de los parámetros de compresión, como la fuerza aplicada, la velocidad de la máquina y el peso del comprimido, resultan indispensables para asegurar la consistencia del proceso y la calidad del producto final²².

2.5.5 Blisteado

El blisteado corresponde la etapa en la cual los comprimidos son envasados en cavidades individuales formadas generalmente a partir de materiales como PVC o aluminio o

una combinación de ambas, ofreciendo protección ante factores relacionados a el medio ambiente como la humedad, la luz y el oxígeno. Este proceso facilita mantener la estabilidad del producto durante su periodo de almacenamiento y distribución, garantizando que conserve sus propiedades fisicoquímicas y terapéuticas a lo largo de su vida útil²³.

2.5.6 Acondicionamiento final

Este consiste en el proceso de ubicación de los blísteres dentro de su empaque secundario, el mismo debería de incluir cajas de cartón, prospectos e información de rotulado. Esta etapa tiene como objetivo proteger el producto durante su transporte y almacenamiento del producto, facilitando de este modo la correcta identificación, trazabilidad y uso seguro del medicamento. Un correcto control de esta fase es indispensable para asegurar el cumplimiento de los requisitos regulatorios, consiguiendo preservar las propiedades fisicoquímicas y terapéuticas del producto durante su ciclo de vida¹⁶.

2.6 Control de calidad de comprimidos

Para el control de calidad de comprimidos se realizan una serie de ensayos físicos, químicos y de desempeño, con el objetivo de asegurar el cumplimiento con las especificaciones establecidas en términos de identidad, pureza, potencia y uniformidad, del producto terminado. Por medio de los ensayos se puede evaluar la consistencia del proceso de manufactura y asegurar la calidad, seguridad y eficacia del fármaco²⁴.

2.6.1 Ensayos físicos

2.6.1.1 Apariencia

La prueba de apariencia es una evaluación visual de los comprimidos, considerando aspectos como color, forma, textura y presencia de defectos. Este ensayo permite identificar variaciones visibles asociadas al proceso de manufactura²⁵.

2.6.1.2 Peso (uniformidad de masa)

Esta prueba determina la variación de los pesos entre comprimidos individuales de un mismo lote, con el fin de asegurar que los pesos individuales se mantengan dentro de los márgenes permitidos²⁴.

2.6.1.3 Diámetro y Grosor

Ambos corresponden a parámetros dimensionales que permiten evaluar la uniformidad física de los comprimidos, los mismos pueden resultar afectados por las condiciones del proceso de compresión²⁶.

2.6.1.4 Dureza

La dureza se define como la resistencia que presenta el comprimido ante fuerzas externas. Este parámetro influye directamente en la friabilidad, desintegración y disolución del medicamento, por lo mismo es considerado como uno de los parámetros críticos^{24,26}.

2.6.1.5 Friabilidad

Evalúa el grado de resistencia de los comprimidos al desgaste por fricción durante su manipulación y transporte. Se contempla como el porcentaje de pérdida de masa, este es un indicador de la integridad física del producto^{26,27}.

2.6.2 Ensayos de desempeño

2.6.2.1 Desintegración

La prueba de desintegración cuantifica el tiempo que requiere el comprimido para lograr una fragmentación en partículas de menor tamaño, empleando condiciones debidamente controladas, siendo un paso fundamental y previo a la liberación del principio activo^{24,28}.

2.6.2.2 Disolución

La disolución es un proceso que permite evaluar la velocidad y el grado en que el principio activo es liberado desde el comprimido hacia un medio líquido. Este ensayo es de vital importancia, es de ayuda para predecir la biodisponibilidad y eficacia del medicamento^{26,29}.

2.6.3 Ensayos químicos

2.6.3.1 Identificación

La prueba de identificación facilita mediante la implementación de equipo y métodos analíticos, se confirma la presencia del principio activo en el comprimido, asegurando la autenticidad del producto²⁶.

2.6.3.2 Uniformidad de unidades de dosificación.

Esta prueba demuestra que la cantidad de principio activo en cada comprimido de forma individual se encuentre dentro de los rangos establecidos, garantizando la consistencia de la dosis administrada ²⁴.

2.6.3.2 Sustancias relacionadas

El ensayo facilita la identificación y cuantificación de impurezas, incluyendo productos de degradación y compuestos derivados del proceso. Este análisis es fundamental para demostrar la presencia de la contaminación cruzada, demostrando la pureza y estabilidad del medicamento, niveles elevados de estas sustancias pueden afectar su seguridad y calidad del fármaco, evitando la liberación de producto a el mercado²⁶.

2.6.4 Otros ensayos

2.6.4.1 Uniformidad de la mezcla

Esta evalúa que la distribución del principio activo presente en la mezcla, previo a la etapa de compresión se realice de manera adecuada, Es vital para asegurar la uniformidad de contenido en los comprimidos finales²⁵.

2.6.4.2 Sellado (prueba de hermeticidad)

También conocida como la prueba de hermeticidad, la cual tiene como objetivo evaluar el sellado de el empaque primario, en este caso el blíster, cerciorándose de que no se presenten fugas que permitan el ingreso de aire, humedad o algún otro contaminante. Garantizando el resguardo del producto ante factores ambientales o externos, ayudando a mantener su estabilidad durante el almacenamiento y distribución³⁰.

2.6.4.3 Contenido de humedad

Hace referencia a la cantidad de agua existente en la mezcla final anterior a la compresión o en el producto intermedio, debido a que puede influir en la compresibilidad, fluidez y estabilidad del material, se le considera un parámetro crítico, el cual requiere un nivel elevado de vigilancia. Rangos inapropiados del porcentaje de humedad pueden dar origen a problemas como inconsistencias en los pesos, defectos en la etapa de compresión o también dar paso a la degradación del principio activo, mantener bajo control este parámetro critico se considera fundamental durante el proceso de fabricación²⁶.

2.6.4.4 Granulometría

Se le conoce a la granulometría como la distribución del tamaño de partícula presentes en la mezcla final posterior a la etapa de granulación húmeda. El tamaño de las partículas repercute directamente en propiedades como la fluidez, la mezcla, la compresión y la uniformidad de contenido. Una distribución de tamaño inadecuado de partículas puede provocar problemas de segregación y variabilidad en la calidad del producto final, por lo que su constante evaluación representa un aspecto primordial para el control del proceso³¹.

CAPITULO III – MARCO METODOLOGICO

3. Marco metodológico

3.1 Especificaciones operacionales de las actividades y tareas a realizar

El proyecto se realizó de la mano del departamento de aseguramiento de la calidad y el área de producción de sólidos. La investigación se basa en validación concurrente del proceso de fabricación de comprimidos de Sulindaco 200 mg. Para llevar a cabo el proyecto se plantean en una serie de actividades, las cuales son organizadas de manera secuencial, orientadas a cumplir con los objetivos planteados

3.1.2 Revisión documental y análisis del proceso

Se realizó una revisión profunda y exhaustiva de la distinta documentación relacionada al proceso de manufactura de Sulindaco 200mg incluyendo; instructivos operativos, especificaciones de producto y registros históricos de lotes previamente aprobados. Esta actividad facilita la comprensión de la secuencia de producción e identificar los puntos críticos que puedan impactar la calidad del producto.

3.1.3 Identificación de parámetros críticos y atributos de calidad

A través de la información recopilada, se llevó a cabo la debida identificación y documentación de los PCP y los ACC directamente relacionados a las etapas de pre-mezclado, granulación húmeda, mezclado, compresión y blisteado. Esta identificación se realizará con base en criterios técnicos, análisis de riesgo y lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura.

Considerando condiciones de operación, equipos implementados y los controles en proceso establecidos. Por medio de análisis de la información, se logra determinar los PCP como el tiempo de mezclado, tiempo de secado, nivel de humedad de la mezcla, tamaño de las partículas de la mezcla final, condiciones ambientales y parámetros de compresión.

También se logra la identificación de los ACC, los cuales representan aquellas características propias del producto que demuestren el cumplimiento con las especificaciones establecidas, entre ellas: humedad, granulometría, uniformidad de la mezcla, apariencia, peso,

dureza, diámetro, friabilidad, desintegración y disolución, así como los ensayos fisicoquímicos realizados en control de calidad.

Para estructurar metodológicamente las variables presentes en el estudio, se presenta la operacionalización de los parámetros críticos de proceso (PCP) y los atributos críticos de calidad (ACC), estableciendo su relación con los criterios de aceptación, métodos de evaluación y propósito dentro del proceso de validación.

3.1.4 Elaboración del protocolo de validación concurrente

Se diseñó el protocolo de validación concurrente para el proceso de producción de comprimidos de Sulindaco 200mg, donde se indican los lineamientos implementados en el estudio, incluyendo el alcance, criterios de aceptación, equipos, maquinaria, responsabilidades, plan de muestreo, variables a monitorear y metodología de análisis de datos. Este protocolo será utilizado como base para la ejecución del proceso de validación.

3.1.5 Ejecución de la validación concurrente

La validación se lleva a cabo mediante la supervisión del proceso de fabricación de tres lotes consecutivos de comprimidos de Sulindaco 200 mg, bajo condiciones normales de producción. En esta fase se efectúa el monitoreo continuo de los parámetros críticos del proceso, de igual forma se da la recolección sistemática de datos en las diferentes etapas de del proceso de manufactura.

3.1.6. Procedimientos de muestreo y análisis

Los procedimientos de muestreos utilizados y los análisis pertinentes a los mismos se presentan en la siguiente tabla, la cual se va a dividir con respecto a cada etapa del proceso.

TABLA 1. Pruebas y procedimientos de muestreo

Etapa del proceso	Prueba	Muestras para validación del proceso
Pre-Mezcla	Uniformidad de la Mezcla	Para monitoreo del proceso: - Finalizado el tiempo de mezclado se tomarán 9 muestras de aproximadamente 10g, Cada muestra se realizará por triplicado y en distintos puntos de muestreo - Se realizará el ensayo de uniformidad de mezcla, utilizando una lanza extractora de muestreo, en la Figura1, posterior a esta tabla se describe los diferentes puntos de muestreo. Ver anexo 1: Imagen del mezclador con los puntos de muestreo Criterio de aceptación: 90% a 110% Responsable: Interno/ Inspector de aseguramiento de calidad en turno / Encargada del área de Validaciones de la empresa.
Granulación húmeda	Sustancias relacionadas	Para monitoreo del proceso: Con las mismas muestras obtenidas en la prueba de uniformidad de la mezcla entregadas a control de calidad se realiza las pruebas Fisicoquímicas Criterio de aceptación: En el cromatograma obtenido con la sln (1) el área de cualquier pico correspondiente al bloqueador ácido es menor que el área del pico en el cromatograma obtenido con la sln (2) (0,5%). El área de cualquier pico correspondiente o a la amina terciaria o al bis-éter es menor que la mitad del área del pico en el cromatograma obtenido con la sln (2) 0,25%. Responsable de recolección de muestra: Interno/ Inspector de aseguramiento de calidad en turno / Encargada del área de Validaciones de la empresa.

Etapa del proceso	Prueba	Muestras para validación del proceso
		Encargado de pruebas: Control de Calidad
	Humedad	Para monitoreo del proceso: Finalizado el tiempo de mezclado se tomará tres muestras de aproximadamente 5g, y se medirá el atributo en la Balanza Humedad Electrónica Clase I, ajustando la temperatura a 110 grados Celsius, al ser automática la balanza no hay que ajustar tiempos. Criterio de aceptación: 2.5 a 3.5 en % de humedad Responsable: Interno/ Inspector de aseguramiento de calidad en turno / Encargada del área de Validaciones de la empresa.
	Granulometría	Para monitoreo del proceso: - Finalizado el tiempo de mezclado se tomará tres muestras de aproximadamente 3g, de cada lote sometido a la validación. - Se realiza la prueba de granulometría, para averiguar el tamaño de los gránulos empleando los Tamices de Granulometría . Criterio de aceptación: Malla 20: 0 – 5 % Malla 40: 5 – 20 % Malla 60: 25 – 40 % Malla 100: 20 – 35 % Malla 200: 5 – 15 % Malla ≤ 200: ≤ 10 % Responsable: Interno/ Inspector de aseguramiento de calidad en turno / Encargada del área de Validaciones de la empresa.

Etapas del proceso	Prueba	Muestras para validación del proceso
Mezclado	Valoración	Para monitoreo del proceso: Se emplea el mezclador octagonal de 400 L durante 15 minutos alcanzando una mezcla uniforme de el principio activo y los excipientes.
Compresión	Apariencia	Para monitoreo del proceso: 1. Cantidad de muestras: 10 tabletas por tolva, por triplicado, en el inicio, medio y final de cada lote que se está validando durante la operación de tableteo. 2. Se realizará el ensayo de apariencia. Criterio de aceptación: Tabletas circulares, de color amarillo, sin manchas u afectaciones visibles. Responsable: Interno/ Inspector de aseguramiento de calidad en turno / Encargada del área de Validaciones de la empresa.
	Dureza	Para monitoreo del proceso: 1. Cantidad de muestras: 10 tabletas por tolva, por triplicado, en el inicio, medio y final de cada lote que se está validando durante la operación de tableteo. Se realizará el ensayo de dureza empleando el Durómetro ERWEKA , el cual también va a brindarnos los datos de Peso, Grosor y Diámetro, además de la Dureza Criterio de aceptación: 8 a 12 kp (Durómetro automático) Responsable: Interno/ Inspector de aseguramiento de calidad en turno / Encargada del área de Validaciones de la empresa.
	Peso	Para monitoreo del proceso: 10 tabletas por tolva, por triplicado, en el inicio, medio y final de cada lote que se está validando durante la operación de

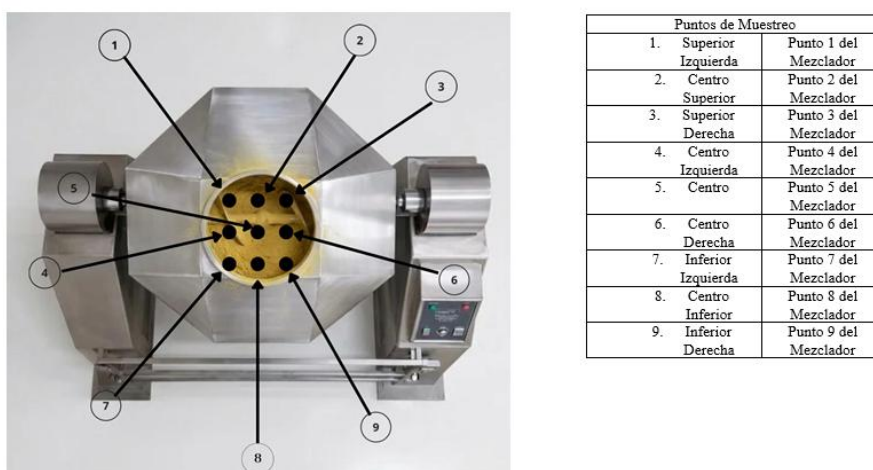
Etapa del proceso	Prueba	Muestras para validación del proceso
		tableteo. Se utilizará la balanza analítica Sartorius, automáticamente esta registra los resultados junto con los del Durómetro ERWEKA Criterio de aceptación: Mínimo: 376 mg Promedio: 396 mg Máximo: 416 mg Responsable: Interno/ Inspector de aseguramiento de calidad en turno / Encargada del área de Validaciones de la empresa.
	Diámetro	Para monitoreo del proceso: 1. Cantidad de muestras: 10 tabletas por tolva, por triplicado, en el inicio, medio y final de cada lote que se está validando durante la operación de tableteo. Se realizará el ensayo de Diámetro empleando el Durómetro ERWEKA, el cual también va a brindarnos los datos de Peso, Grosor y Dureza, Criterio de aceptación: 9,5 mm $\pm$ 0,5 mm. Responsable: Interno/ Inspector de aseguramiento de calidad en turno / Encargada del área de Validaciones de la empresa.
	Friabilidad	Para monitoreo del proceso: 1. Para tabletas menores a 650 mg; tomar 6,5 g de tabletas. 2. Se requiere hacer las muestras por triplicado de el en el inicio, medio y final de cada lote que se está validando durante la operación de tableteo. Donde se empleara el Friabilizador.

Etapa del proceso	Prueba	Muestras para validación del proceso
		Criterio de aceptación: No mayor al 1,0%. Responsable: Interno/ Inspector de aseguramiento de calidad en turno / Encargada del área de Validaciones de la empresa
	Grosor	Para monitoreo del proceso: Responsable: Validación 1. Cantidad de muestras: 10 tabletas por tolva, por triplicado, en el inicio, medio y final de cada lote que se está validando durante la operación de tableteo. Se realizará el ensayo de Grosor empleando el Durómetro ERWEKA, el cual también va a brindarnos los datos de Peso, Diámetro y Dureza, Criterio de aceptación: Informativo Responsable: Interno/ Inspector de aseguramiento de calidad en turno / Encargada del área de Validaciones de la empresa
	Desintegración	Para monitoreo del proceso: 1. Tomar 6 tabletas en el inicio, medio y final de la operación de tableteo, esto se realiza por triplicado en cada uno de los lotes empleados para la Validación. Para realizar la prueba se empleará el Desintegrador el cual es automático y no requiere de una configuración específica Responsable: Validación Criterio de aceptación: Alcanzar la desintegración de los 6 comprimidos en no más de 15 minutos (H₂O a 37°C).
	Disolución	Para monitoreo del proceso: Responsable: Control de Calidad

Etapas del proceso	Prueba	Muestras para validación del proceso												
		1. Se recolectan un total de 24 tabletas en el inicio medio y final de cada uno de los lotes sometidos a la validación, además estos muestreos se aplican por triplicado en cada etapa de cada lote, para la realización de la prueba se emplea el disolutor de control de calidad. Criterio de aceptación: <table border="1" data-bbox="678 678 1353 1137"> <thead> <tr> <th>Nivel</th><th>Nº muestras</th><th>Criterio de Aceptación</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S1</td><td>6</td><td>Cada tableta es no menor a 85%.</td></tr> <tr> <td>S2</td><td>6</td><td>El promedio de las 12 tabletas (S1+S2) es igual o mayor que 80% y ninguna tableta es menor a 65%.</td></tr> <tr> <td>S3</td><td>6</td><td>El promedio de las 24 tabletas (S1+S2+S3) es igual o mayor que 80%, no más de 2 tabletas son menores 65% y ninguna tableta es menor que 55%.</td></tr> </tbody> </table>	Nivel	Nº muestras	Criterio de Aceptación	S1	6	Cada tableta es no menor a 85%.	S2	6	El promedio de las 12 tabletas (S1+S2) es igual o mayor que 80% y ninguna tableta es menor a 65%.	S3	6	El promedio de las 24 tabletas (S1+S2+S3) es igual o mayor que 80%, no más de 2 tabletas son menores 65% y ninguna tableta es menor que 55%.
Nivel	Nº muestras	Criterio de Aceptación												
S1	6	Cada tableta es no menor a 85%.												
S2	6	El promedio de las 12 tabletas (S1+S2) es igual o mayor que 80% y ninguna tableta es menor a 65%.												
S3	6	El promedio de las 24 tabletas (S1+S2+S3) es igual o mayor que 80%, no más de 2 tabletas son menores 65% y ninguna tableta es menor que 55%.												
Blisteo	Filtración	Para monitoreo del proceso: 1. Tomar 10 blister al inicio y posteriormente se continua con 2 blisters cada 20 minutos durante la operación de blisteo. Para la prueba se emplea la Bomba de vacío, Equipo de Hermeticidad. Responsable: Validación. Criterio de aceptación: Equipo de Hermeticidad: No debe existir filtración.												

Fuente : Elaboración propia,2026

Figura 1: Puntos de muestreo para la prueba uniformidad de la mezcla.



Fuente: elaboración propia, 2026

3.1.7 Registro y gestión de datos

Los datos obtenidos durante la ejecución serán registrados en formatos previamente establecidos, garantizando su trazabilidad, integridad y confiabilidad. Esta información será organizada para facilitar su posterior análisis.

3.1.8 Análisis e interpretación de resultados

Los datos obtenidos durante la ejecución de la validación concurrente serán analizados mediante herramientas estadísticas utilizando el software Minitab, con el objetivo de evaluar la estabilidad, variabilidad y capacidad del proceso de fabricación de comprimidos de Sulindaco 200 mg.

En primer lugar, se realizará un análisis descriptivo de los datos, incluyendo medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar), con el fin de obtener una visión general del comportamiento de los parámetros críticos de proceso (PCP) y los atributos críticos de calidad (ACC) evaluados en los tres lotes consecutivos.

Posteriormente, se aplicará análisis de control estadístico de procesos mediante la construcción de gráficos de control tipo $\bar{X}$ (media) y R (rango), los cuales permitirán monitorear la variabilidad intra-lote e inter-lote, así como identificar posibles tendencias, desviaciones o comportamientos fuera de control durante la producción. La interpretación de

estos gráficos permitirá determinar si el proceso se mantiene bajo condiciones estables y reproducibles a lo largo del tiempo.

Adicionalmente, se realizará un análisis de capacidad de proceso mediante el cálculo de los índices Cp y Cpk, con el propósito de evaluar la capacidad del proceso para cumplir con los límites de especificación establecidos para cada atributo crítico de calidad. Se considerará que el proceso presenta un desempeño adecuado cuando los valores de Cp y Cpk sean iguales o superiores a 1.33, indicando que la variabilidad del proceso se encuentra dentro de los límites aceptables y que el proceso es capaz de producir de manera consistente productos conformes.

En aquellos casos donde se identifiquen valores fuera de especificación o señales de inestabilidad en los gráficos de control, se procederá a la evaluación de posibles causas asignables, considerando factores relacionados con el equipo, materia prima, condiciones operativas o intervención del personal. Esta información será utilizada para la toma de decisiones dentro del sistema de aseguramiento de la calidad, incluyendo la implementación de acciones correctivas y preventivas (CAPA), según corresponda.

Finalmente, los resultados obtenidos serán interpretados de manera integral, relacionando el comportamiento estadístico del proceso con el cumplimiento de los criterios de aceptación establecidos, con el fin de emitir una conclusión técnica sobre la robustez, estabilidad y reproducibilidad del proceso de manufactura validado.

3.2 Métodos y técnicas a utilizar

3.2.1 Según el propósito

Según lo mencionado en el libro *Metodología de la investigación en ciencias de la salud* de la Universidad del Tolima, la investigación es considerada como un proceso sistemático con la finalidad de generar conocimiento y brindar solución a problemáticas reales en contextos específicos³².

El presente proyecto responde a una necesidad generada en el entorno industrial farmacéutico, el problema se presenta por la adquisición de un nuevo equipo de granulación

húmeda, debido a lo anterior se requiere demostrar que el proceso de manufactura de comprimidos de Sulindaco 200 mg se encuentra bajo control y es reproducible a pesar de las nuevas condiciones de operación que implica el nuevo equipo. La investigación cuenta con un enfoque aplicado, ya que busca aportar soluciones concretas en un contexto industrial.

3.2.2 Según el método de investigación

Según el enfoque sugerido en la literatura de ciencias de la salud, el método científico proviene de un proceso sistemático y lógico que posibilita la obtención de conocimiento a partir del seguimiento realizado de los lotes en producción, el análisis de las muestras tomadas y la interpretación de datos³².

Para el proyecto se empleó un método inductivo, debido a que en este se parte de la revisión de los documentos históricos de lotes anteriores para identificar los puntos críticos además del análisis de datos obtenidos durante la manufactura de los tres lotes consecutivos y de esta manera poder establecer conclusiones sobre el comportamiento del proceso de manufactura. Este tipo enfoque facilita evaluar la robustez del proceso y cumplimiento con las especificaciones de calidad establecidas.

3.2.3 Según las técnicas de investigación

Este estudio implementa técnicas de investigación como la revisión documental, el acompañamiento directo en planta hacia los lotes en el proceso de validación y el muestreo en proceso. Estas técnicas empleadas brindan información confiable sobre las condiciones en la que el proceso opera, los parámetros críticos del proceso y los atributos de calidad del producto, facilitando una evaluación integral del sistema de manufactura.

3.2.4 Según el lugar de la investigación

La investigación en el área de ciencias de la salud puede realizarse en entornos reales donde ocurren los fenómenos de estudio, lo que permite la obtención de información directa y contextualizada. En el caso de este estudio se lleva a cabo en una planta de producción farmacéutica, bajo condiciones controladas propias de la industria, permitiendo clasificarlo como una investigación aplicada en campo dentro de un entorno industrial regulado.

3.2.5 Según el tipo de estudio

De acuerdo con la metodología en ciencias de la salud, el estudio se clasifica como descriptivo–analítico, ya que tiene como enfoque describir las distintas etapas del proceso de manufactura y evaluar su comportamiento a través de los datos recabados durante la validación. Con este enfoque se permite evaluar que tan confiable es el proceso y su cumplimiento con las especificaciones de calidad establecidas.

3.2.6 Según el diseño de investigación

El estudio corresponde no corresponde a un diseño experimental, principalmente porque las variables del proceso no son manipuladas, más bien son observadas en las condiciones normales de operación. También, presenta un carácter longitudinal, al analizar datos de tres lotes consecutivos, permitiendo evaluar la reproducibilidad del proceso a través del tiempo.

3.3. Determinación de los plazos o calendario de actividades (cronograma).

Para el desarrollo del proyecto, se plantearon diversas actividades a lo largo del internado, con el fin de completar el proceso de validación de forma ordenada y eficiente. El mismo se llevó a cabo en el periodo de enero a junio de 2026, en el cual se desarrollaron diversas actividades, Como se demuestra el cronograma se encuentra incluido en el *Anexo 1*.

3.4 Determinación de los recursos necesarios.

Para la ejecución de la validación del proceso de manufactura de comprimidos de Sulindaco 200 mg, fueron necesario diversos tipos de recursos, entre ellos recursos humanos, materiales, documentales, estos recursos permitieron el correcto desarrollo de las actividades planteadas.

En lo que respecta a los recursos humanos, se contó con la colaboración del estudiante investigador, encargado de la recopilación y análisis de la información, así como del seguimiento del proceso de validación. Asimismo, se contó con el apoyo del personal del área

de aseguramiento de calidad, producción, operarios encargados de producción de sólidos (en las áreas de dispensado, granulación húmeda, compresión y blisteo), el personal de control de calidad, encargados de la ejecución de las pruebas físicoquímica y también se cuenta con la supervisión de la tutora, quien brindó orientación durante el desarrollo del proyecto.

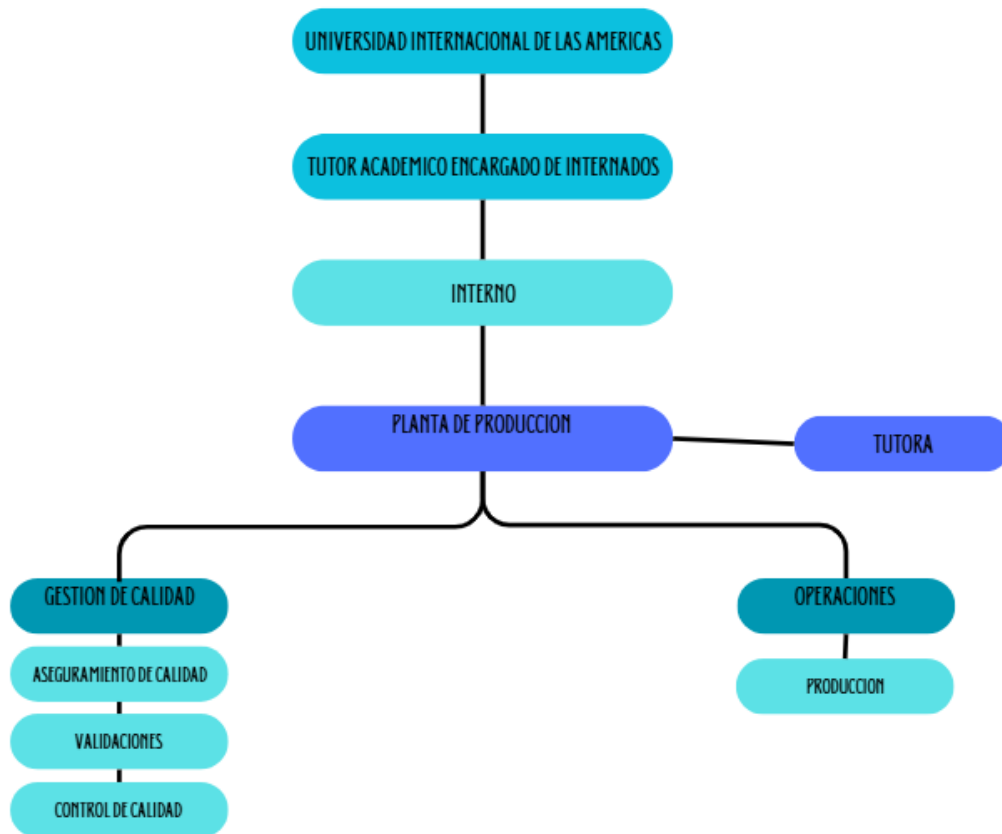
En cuanto a los recursos materiales, se emplearon materias primas, materiales de empaque y utensilios necesarios para la fabricación y evaluación del producto, además se utilizaron los equipos y máquinas involucrados en el proceso de manufactura. Como se presenta en la Tabla 3 en la sección de logros y recomendaciones, se detalla la lista de instrumentos y equipos utilizados.

En relación con los recursos documentales, se cuenta con protocolos de validación, órdenes de producción, registros históricos de lotes previos, especificaciones de producto y normativas vigentes de Buenas Prácticas de Manufactura, los cuales sirvieron como base para la ejecución del estudio y el análisis de los resultados.

Finalmente, se consideraron los recursos tecnológicos, tales como computadora con acceso a internet, programas como Word, Excel y Minitab para procesamiento y análisis de los datos, para garantizar la integridad, trazabilidad y adecuada interpretación de la información generada durante la validación del proceso. Además de herramientas digitales como Canva, facilitando el desarrollo de imágenes.

3.5. Estructura organizativa de las partes involucradas en el proyecto

Figura 2. Estructura organizativa de las partes involucradas en el proyecto.



Fuente: elaboración propia, 2026

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

Para el adecuado desarrollo del presente proyecto de validación, es necesario considerar una serie de factores externos y prerequisites que garantizan la confiabilidad de los resultados y el cumplimiento de los objetivos planteados.

En primer lugar, todos los equipos y maquinaria involucrados en el proceso de manufactura deben encontrarse debidamente calificados y con su estado de calibración vigente, asegurando que operen dentro de los parámetros establecidos y no generen

variabilidad en el proceso. Asimismo, las áreas de producción deben contar con su respectiva calificación, garantizando que cumplen con las condiciones requeridas para la fabricación de productos farmacéuticos.

De igual manera, el personal involucrado en las diferentes etapas del proceso debe contar con la capacitación correspondiente según el área en la que se desempeñe, incluyendo conocimientos en Buenas Prácticas de Manufactura, operación de equipos y ejecución de los procedimientos establecidos, lo cual es fundamental para asegurar la correcta ejecución de las actividades.

Otro aspecto relevante es el control de las condiciones ambientales de las áreas de producción durante el proceso, estas deben mantenerse dentro de los rangos establecidos, temperatura entre 18 y 25 °C, humedad relativa entre 30 y 65 % y presión de 10 Pascal, para evitar alteraciones en la calidad del producto y garantizar el control del proceso.

Se requiere la disponibilidad de las materias primas y los materiales de empaque deben de cumplir con las especificaciones de calidad, al igual que la correcta implementación de los procedimientos operativos, además de registros documentales, que permitan asegurar la trazabilidad de la información.

El cumplimiento de las BPM y las normativas vigentes representan un factor indispensable para el desarrollo del proyecto, debido a que garantiza que todas las actividades se realicen bajo condiciones controladas, facilitando la obtención de resultados confiables y al aseguramiento de la calidad del producto final.

CAPÍTULO IV - LOGROS Y RECOMENDACIONES

4.1 Logros del proyecto

En este apartado se tiene como propósito exponer de manera detallada los logros obtenidos durante el desarrollo del proyecto, los cuales se fundamentan en el cumplimiento de los objetivos específicos planteados en la investigación. Dichos logros se concretan con la aplicación de la estrategia metodológica orientada a la validación concurrente del proceso de fabricación de comprimidos de Sulindaco 200 mg.

En esta sección se presentan y analizan los resultados obtenidos a lo largo del desarrollo del proyecto, organizados de manera estructurada en función de cada uno de los objetivos específicos, con el fin de evidenciar el grado de cumplimiento alcanzado. Asimismo, se incluyen cuadros y figuras que permiten ilustrar de forma clara el comportamiento del proceso y los resultados obtenidos durante la validación.

Finalmente, se incorporan recomendaciones consideradas relevantes a partir de la experiencia adquirida durante la ejecución del proyecto, las cuales están orientadas al fortalecimiento del proceso productivo, el aseguramiento de la calidad y la mejora continua dentro de la organización.

4.1.1 Identificar y documentar los PCP y ACC en las etapas de granulación húmeda, compresión y blisteado del Sulindaco 200 mg, conforme a los instructivos de manufactura vigentes.

La identificación y documentación de los PCP y ACC se logró mediante la revisión profunda de la documentación técnica del proceso de manufactura de comprimidos de Sulindaco 200 mg, así como la revisión de la documentación de lotes previos, además de análisis de las condiciones operativas durante todas sus etapas. Este proceso se realizó priorizando el cumplimiento de las BPM y criterios de análisis de riesgo, facilitando evaluar la influencia de cada variable en la calidad del producto final.

A partir de las revisiones documentarias y el análisis de condiciones operarias, se identificaron como parámetros críticos el tiempo de mezclado, contenido de humedad, tamaño de partícula, condiciones del proceso y parámetros de compresión, mientras que los atributos críticos de calidad incluyeron aspectos como la uniformidad de la mezcla, peso, dureza,

friabilidad, desintegración y disolución del comprimido, estos se encuentran directamente relacionados a la calidad de los comprimidos de Sulindaco 200 mg. La *Tabla 2* resume estos PCP y ACC, sirviendo como base para la definición de los puntos de control durante la validación concurrente.

La información recabada se organizó de manera sistemática, permitiendo establecer criterios de control, métodos de evaluación y rangos de aceptación para cada variable, lo que facilitó su monitoreo durante la ejecución de la validación concurrente.

TABLA 2. Variables del proceso de fabricación de comprimidos de sulindaco 200 mg

Etapas del proceso	Parámetro Crítico de Proceso (PCP)	Atributo Crítico de Calidad (ACC)	Criterio de aceptación	Método de evaluación	Propósito
Pre-mezcla	Tiempo de mezclado / homogeneización	Uniformidad de la mezcla	90% – 110%	Muestreo en 9 puntos + análisis de contenido	Garantizar distribución homogénea del principio activo
Granulación húmeda	Contenido de humedad	Humedad residual del granulado	2.5% – 3.5%	Balanza de humedad	Asegurar estabilidad y compresibilidad
Granulación húmeda	Tamaño de partícula	Granulometría	Según distribución por tamices (malla 20–200)	Tamizado	Garantizar fluidez y uniformidad
Granulación húmeda	Condiciones del proceso	Sustancias relacionadas	≤ 0.5% (impureza principal)	Análisis cromatográfico	Controlar impurezas y estabilidad química
Mezcla final	Tiempo de mezclado	Uniformidad de contenido	Cumplimiento de especificaciones	Muestreo y análisis	Asegurar homogeneidad final
Compresión	Fuerza de compresión	Dureza	8 – 12 kp	Durómetro	Garantizar resistencia mecánica
Compresión	Peso del comprimido	Uniformidad de masa	376 – 416 mg	Balanza analítica	Asegurar dosis correcta
Compresión	Parámetros de compresión	Diámetro / grosor	9.5 mm ± 0.5 mm	Durómetro	Control dimensional del comprimido
Compresión	Condiciones de compresión	Friabilidad	≤ 1.0%	Friabilizador	Evaluar resistencia al desgaste
Compresión	Condiciones del proceso	Desintegración	≤ 15 minutos	Desintegrador	Asegurar liberación del fármaco
Compresión	Parámetros de formulación	Disolución	Según criterios S1, S2, S3	Disolutor	Evaluar desempeño del medicamento
Blisteado	Condiciones de sellado	Hermeticidad	Sin filtraciones	Prueba de vacío	Garantizar estabilidad del producto

Fuente: elaboración propia, 2026

Este logro constituyó una base fundamental para el desarrollo del proyecto, ya que permitió asegurar el control del proceso, reducir la variabilidad y garantizar el cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto final, sirviendo además como base para la definición de los puntos de control durante la validación concurrente y facilitando la toma de decisiones en un entorno productivo real.

4.1.2 Elaborar el protocolo de validación concurrente para tres lotes consecutivos de Sulindaco 200 mg, estableciendo criterios de aceptación y plan de muestreo conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura.

Se logró el desarrollo del protocolo de validación concurrente para el proceso de fabricación de comprimidos de Sulindaco 200 mg, por medio de la estructuración de un documento técnico que incluyó la definición del alcance, prerequisites de validación, plan de muestreo, criterios de aceptación, variables a monitorear y responsabilidades del personal involucrado en cada etapa del proceso.

A continuación, se presenta la primera página del protocolo de validación del proceso de fabricación de comprimidos de Sulindaco 200 mg. En esta sección se muestra la información general del documento, incluyendo la identificación del producto, principio activo, forma farmacéutica, código del producto, tamaño de lote y los lotes considerados en el estudio de validación. También se incluye el apartado de firmas del personal involucrado y el contenido estructurado del documento, lo que permite evidenciar la organización y control del protocolo dentro del sistema de gestión de calidad. Por último, se aprecia una tabla de contenido con los principales puntos del protocolo.

Figura 3. Página 1 del protocolo de validación

	Gerencia de Gestión de Calidad	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESO DE SULINDACO 200mg TABLETAS	Sistema de Gestión de Calidad	
	Departamento de Validación		Versión 01	Código: 140060002
			Fecha de emisión	Fecha de actualización
			04/03/2026	Nuevo
				Sustituye a
				NA

NOMBRE DEL PRODUCTO	Sulindaco 200 mg
PRINCIPIO ACTIVO Y ETIQUETADO	Sulindaco 200 mg / Tabletas
FORMA FARMACEUTICA	Tabletas
CÓDIGO DEL PRODUCTO	140060002
TAMANO DEL LOTE	158,400 kg = 400 000 Tabletas 40000 X Blister 10
Lotes	G006012 G006013 G006014

FIRMAS

	Nombre:	Cargo:	Firma:	Fecha:
Elaborado por:	Alexander Lobo	Interno		
Revisado por:	Rebeca Meléndez	Jefe de Validaciones		
Revisado por:	Thalía Miranda	Jefe de Producción		
Revisado por:	Teresa Molina	Jefe de Control de Calidad		
Revisado por:	Miriam Gutiérrez	Gerente de Operaciones		
Aprobado por:	Edher Trejo	Gerente de Gestión de Calidad		

CONTENIDO

1. OBJETIVO	3
2. ALCANCE	3
3. JUSTIFICACIÓN.....	3
4. RESPONSABILIDADES	3
5. DEFINICIONES Y ABREVIATURAS.....	
6. PROCEDIMIENTO	5
7. DESVIACIONES.....	13
8. BIBLIOGRAFÍA Y DOCUMENTOS DE REFERENCIA	13
9. ANEXOS.....	14

Fuente: elaboración propia, 2026

La siguiente imagen corresponde al objetivo, alcance y responsabilidades de las distintas partes involucradas, estos son definidos dentro del protocolo de validación del proceso de producción de comprimidos de Sulindaco 200 mg. Se presenta la justificación del estudio, el cual se orienta en demostrar el control y la reproducibilidad del proceso, así mismo el cumplimiento de las BPM. Asimismo, se establece el alcance del protocolo en relación con las etapas del proceso de producción, Por último, se delimitan las responsabilidades del personal presente en la ejecución, supervisión y aprobación de las actividades por realizar para la validación.

Figura 4. Página 3 del Protocolo de validación

1. OBJETIVO 1.1. Comprobar y documentar que el proceso de fabricación de Sulindaco 200mg tabletas, se mantiene controlado y se obtiene un producto que cumple de manera consistente y reproducible con las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos, según lo estipulado en la orden de producción y en cumplimiento con las Buenas Prácticas de Manufactura. 2. ALCANCE 2.1. Este protocolo aplica para el proceso de manufactura de tabletas de Sulindaco 200mg tabletas en sus etapas de producción: Dispensado, Mezcla, Granulación, Compresión, Tableteo y Empaque. El producto es fabricado en las instalaciones de la planta farmacéutica de Chemo Centroamericana S.A., con un tamaño de lote de 158,400 Kg, equivalente a 400,000 unidades de tabletas y 40,000 blíster x 10 tabletas. 3. JUSTIFICACIÓN 3.1. La implementación de un procedimiento para validar los procesos de manufactura de Chemo Centroamericana S.A. es esencial para demostrar que los productos elaborados cumplen con las especificaciones y estándares de calidad requeridos por las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes. 4. RESPONSABILIDADES 4.1. Interno: Redactar y ejecutar las pruebas del protocolo e informe propuestos. <u>Asegurar</u> que los instrumentos de los equipos empleados se encuentren dentro de la vigencia de calibración y etiquetados correctamente. 4.2. Jefe de Validaciones: Revisar las pruebas del protocolo e informe propuestos. Coordinar los tiempos y disponibilidades de las áreas evaluadas para disponer de los espacios requeridos. 4.3. Jefe de Producción: Disponer de las áreas y tiempos de producción con validación, con el fin de realizar las pruebas en las áreas en las condiciones que se necesiten, además de colaborar con el suministro de información relacionada al proceso productivo. 4.4. Jefe de Control de Calidad: Colaborar con la coordinación de los análisis fisicoquímicos de las muestras enviadas y realizar el reporte de los análisis con sus conclusiones. <u>Darle</u> seguimiento a las estabildades de los lotes de validación de procesos 4.5. Gerente de Operaciones: Revisar el protocolo e informe y generar las recomendaciones respectivas. 4.6. Gerencia de Gestión de la Calidad: Revisión y aprobación del protocolo e informe de validación de procesos generado.	
--	--

Fuente: elaboración propia, 2026

Como parte de los prerrequisitos en la siguiente tabla se presentan los equipos e instrumentos implementados en las distintas etapas del proceso de producción, incluyendo su identificación, estado de calificación y condición de calibración, lo cual permite evidenciar el control metrológico y la aptitud operativa de los mismos para su uso en el proceso.

TABLA 3. Equipos implementados en el proceso de producción

Área	Etapas del proceso	Instrumento/Equipo	Código	Vigente	No Vigente	Próxima Calificación/Calibración
Dispensado #2 (D-3)	Dispensado	Balanza		X		
Dispensado #2 (D-3)	Dispensado	Balanza		X		
Granulación húmeda (S-3)	Pre-Mezcla	Balanza		X		
Granulación húmeda (S-3)	Mezcla y Granulación Húmeda	Granulador húmedo 200 L		X		
Granulación húmeda (S-3)	Mezcla y Granulación Húmeda	Lecho Fluido		X		
Granulación húmeda (S-3)	Mezcla y Granulación Húmeda	Molino de calibrador de conos		X		
Granulación húmeda (S-3)	Mezcla y Granulación Húmeda	Mezclador octagonal 400 #2		X		
Granulación húmeda (S-3)	Mezcla y Granulación Húmeda	Tamices de Granulometría			X	
Control de Procesos (S-4)	Mezcla y Granulación Húmeda	Balanza Humedad Electrónica Clase I		X		
Control de Procesos (S-4)	Mezcla y Granulación Húmeda	Balanza Analítica		X		
Tableteado #2 (S-8)	Compresión	Tabletera #2 Shanghai Zp-1100		X		
Tableteado #2 (S-8)	Compresión	Detector de Metales		X		
Control de Procesos (S-4)	Compresión	Durómetro ERWEKA		X		
Control de Procesos (S-4)	Compresión	Balanza Sartorius		X		
Control de Procesos (S-4)	Compresión	Desintegrador		X		
Control de Procesos (S-4)	Compresión	Digital Friability		X		
Blisteadado #2 (S-13)	Blisteo	Blistera #2		X		
Pasillo Sólidos (P-1)	Blisteo	Bomba de vacío. Equipo de Hermeticidad.			X	
Control de Calidad	Control de Calidad	Balanza Electrónica Clase I Balanza Electrónica		X		

Área	Etapas del proceso	Instrumento/Equipo	Código	Vigente	No Vigente	Próxima Calificación/Calibración
		Clase II (Granataria) Balanza Humedad Electrónica Clase II Balanza semimicro #1 Balanza Analítica Balanza Semimicro #2				
Control de Calidad	Control de Calidad	Disolutor Hanson		X		
Control de Calidad	Control de Calidad	Disolutor Vankel		X		
Control de Calidad	Control de Calidad	HPLC Agilent 1260-1000 UV HPLC Agilent 1220 DUV HPLC Agilent 1220 DA HPLC Agilent 1260 DA-IR HPLC Agilent 1260 DA		X		
Pruebas verificadas por:						
Observaciones:						

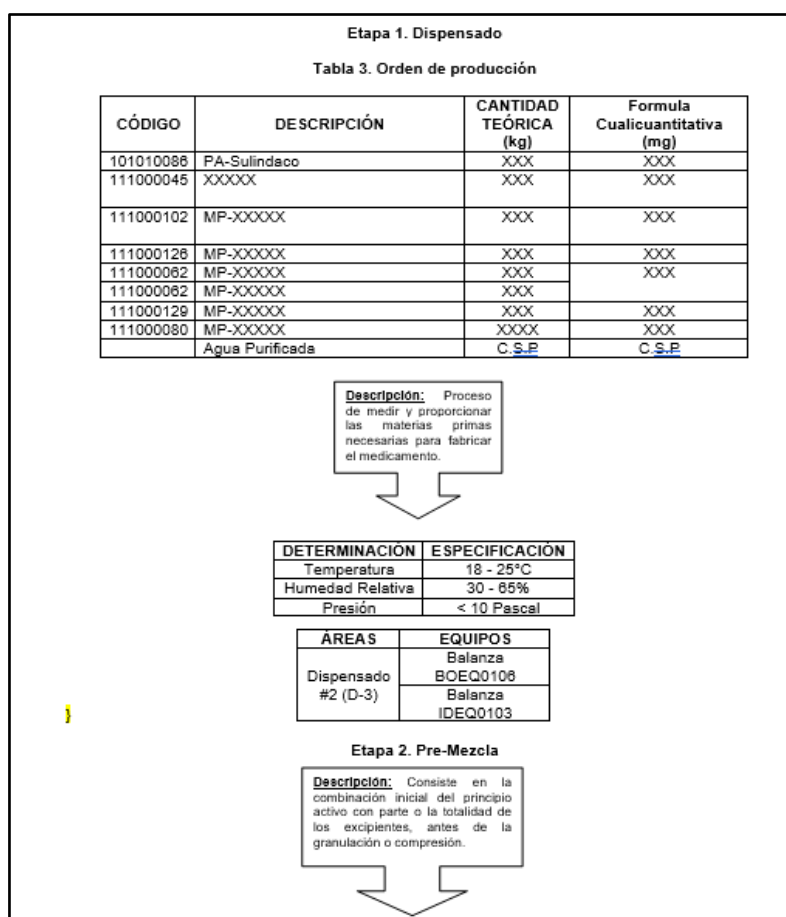
Fuente: elaboración propia, 2026

El desarrollo del protocolo se fundamentó en la revisión de la documentación técnica del proceso, los instructivos de manufactura vigentes y los lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura, así como en normativas regulatorias aplicables a la validación de procesos

farmacéuticos. Asimismo, se establecieron controles específicos para cada etapa del proceso, incluyendo dispensado, premezcla, granulación húmeda, mezclado, compresión y blisteado, definiendo pruebas, cantidades de muestra, puntos de muestreo, frecuencias de monitoreo y criterios de aceptación.

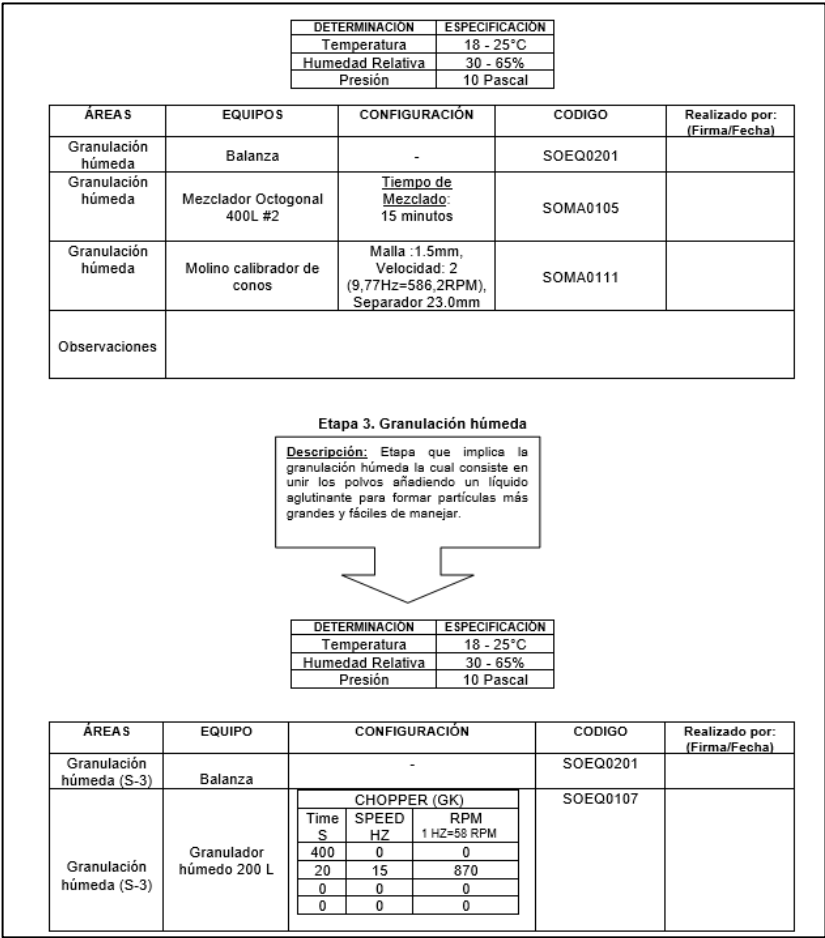
A continuación, se presenta el esquema detallado de las etapas del proceso de fabricación consideradas en el protocolo de validación de comprimidos de Sulindaco 200 mg, en el cual se integran las operaciones unitarias, condiciones de proceso, equipos utilizados y parámetros operativos asociados a cada etapa. Este esquema incluye la descripción de actividades como dispensado, premezcla, granulación húmeda, Mezcla, Compresión y Blisteo así como las especificaciones ambientales requeridas para su correcta ejecución.

Figura 5. Esquema de etapas 1 y 2 del proceso de producción.



Fuente: Elaboración propia, 2026

Figura 6. Esquema de etapas, etapa 3 del proceso de producción



Fuente: Elaboración propia, 2026

Una representación gráfica facilita la visualización de una manera estructurada para los controles establecidos en cada etapa del proceso, facilitando la identificación de los factores que pueden influir en la calidad del producto final. De esta manera se puede evidenciar la estandarización del proceso y el cumplimiento con los lineamientos de BPM.

Es indispensable destacar que, debido a la extensión del esquema, el detalle completo de todas las etapas se presenta en el *Anexo 4*, donde se incluyen los esquemas correspondientes a cada operación unitaria.

En particular, se diseñó un plan de muestreo detallado que contempló la toma de muestras en diferentes puntos del proceso, como la evaluación de uniformidad de mezcla, el porcentaje de humedad de la mezcla, así como controles en compresión para atributos como

peso, dureza, apariencia, diámetro, friabilidad desintegración. También las pruebas de sellado en la etapa de blisteo, además de las pruebas de control de calidad para la liberación del producto. Esto permitió garantizar una evaluación representativa del comportamiento del proceso durante su ejecución.

El protocolo permitió estandarizar la ejecución de la validación concurrente, asegurando la trazabilidad, consistencia y confiabilidad de los datos obtenidos, además de establecer una base sólida para el monitoreo de los parámetros críticos de proceso (PCP) y los atributos críticos de calidad (ACC).

Este logro constituyó una herramienta fundamental para la ejecución controlada del estudio, ya que permitió guiar el monitoreo del proceso bajo condiciones reales de operación, sirviendo como base para la toma de decisiones durante la validación concurrente y contribuyendo a demostrar la robustez, reproducibilidad y cumplimiento regulatorio del proceso en un entorno productivo real.

4.1.3 Analizar los datos de tres lotes consecutivos mediante herramientas estadísticas, incluyendo Cp y Cpk, y la evaluación de parámetros y atributos críticos, para determinar la estabilidad y cumplimiento del proceso.

Se logró analizar los datos obtenidos durante la validación concurrente de tres lotes consecutivos de comprimidos de Sulindaco 200 mg mediante la aplicación de herramientas estadísticas, incluyendo el cálculo de los índices de capacidad del proceso (Cp y Cpk), así como la evaluación de los PCP y los ACC, con el propósito de determinar la estabilidad y el cumplimiento del proceso de manufactura.

El análisis contempló la evaluación integral de las diferentes etapas del proceso productivo, iniciando con la caracterización del granulado, donde se analizaron variables como humedad, granulometría. Los resultados obtenidos evidenciaron que dichos parámetros se mantuvieron dentro de los rangos establecidos, lo cual resulta fundamental para garantizar condiciones adecuadas de flujo y compresibilidad del material, influyendo directamente en la calidad del producto final.

4.1.3.1 Resultados de las pruebas de distribución granulométrica y porcentaje de humedad.

Figura 7. Distribución granulométrica y contenido de humedad del granulado para los lotes G006012, G006013 y G006014

Lote G006012										
% Humedad	muestra	Peso inicio	mall 20	mall 40	mall 60	mall 100	mall 200	<200	peso final	%
3,46	1	3,060	0,133	0,510	0,940	0,868	0,346	0,225	3,022	
%			4,401	16,876	31,105	28,723	11,449	7,4454		100
3,47	2	3,061	0,117	0,515	0,985	0,835	0,342	0,2440	3,038	
%			3,851	16,952	32,423	27,485	11,257	8,032		100
3,34	3	3,033	0,14	0,571	0,911	0,765	0,348	0,270	3,005	
%			4,659	19,002	30,316	25,458	11,581	8,985		100
Lote G006013										
% Humedad	muestra	Peso inicio	mall 20	mall 40	mall 60	mall 100	mall 200	<200	peso final	%
3,48	1	3,082	0,131	0,506	1,003	0,741	0,439	0,241	3,061	
%			4,280	16,531	32,767	24,208	14,342	7,8732		100
3,42	2	3,034	0,122	0,492	1,066	0,548	0,385	0,3920	3,005	
%			4,060	16,373	35,474	18,236	12,812	13,045		100
3,30	3	3,054	0,142	0,523	1,047	0,626	0,373	0,315	3,026	
%			4,693	17,284	34,600	20,687	12,327	10,410		100
Lote G006014										
% Humedad	muestra	Peso inicio	mall 20	mall 40	mall 60	mall 100	mall 200	<200	peso final	%
3,44	1	3,051	0,106	0,541	0,906	0,842	0,385	0,246	3,026	
%			3,503	17,878	29,941	27,826	12,723	8,1295		100
3,45	2	3,039	0,083	0,490	0,678	0,791	0,35	0,6240	3,016	
%			2,752	16,247	22,480	26,227	11,605	20,690		100
3,41	3	3,042	0,14	0,594	0,598	0,733	0,454	0,502	3,021	
%			4,634	19,662	19,795	24,263	15,028	16,617		100

Fuente: Elaboración propia, 2026

La caracterización del granulado es un paso fundamental para la validación de un producto comprimido, debido a que de esta propiedad depende la fluidez del polvo en la tabletera, además influye en el nivel de dureza final del producto. Los resultados obtenidos reflejan un control preciso sobre la etapa de secado y molienda.

El control de Humedad de acuerdo con las especificaciones del proceso, se estableció un rango de 3.0% a 3.5%. Por medio de los resultados registrados se determina que el granulado se mantiene dentro de los márgenes, es imprescindible para prevenir problemas de "sticking" adherencia a los punzones si la humedad fuera alta o "capping" la laminación del comprimido si el granulado presentara un pobre porcentaje de humedad. El nivel óptimo de humedad presente en la mezcla garantiza la cohesión necesaria durante la compresión.

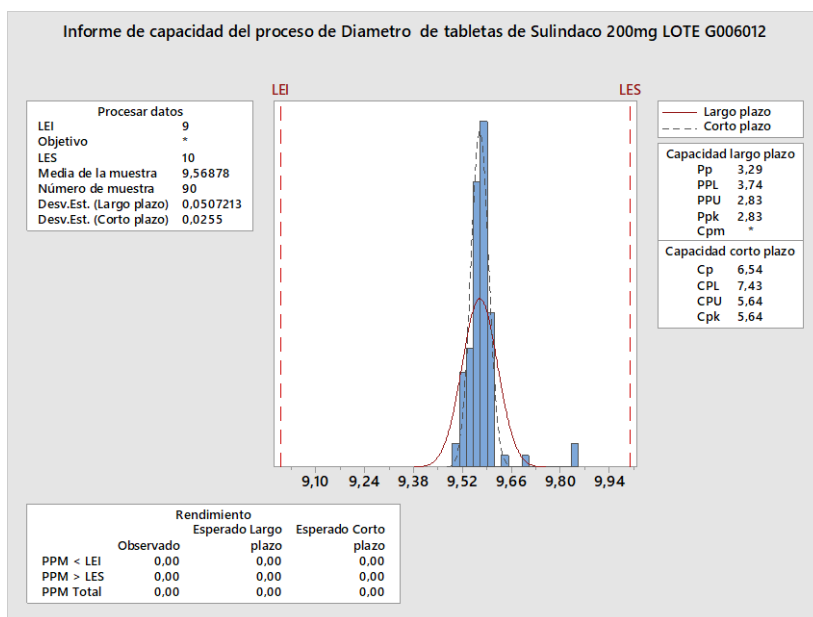
Los rangos de distribución por mallas (Malla 20: 0 – 5 % / Malla 40: 5 – 20 % / Malla 60: 25 – 40 %, Malla 100: 20 – 35 % / Malla 200: 5 – 15 % / Malla ≤ 200 : ≤ 10 %) son de

vital importancia para asegurar la uniformidad del llenado de las matrices. La distribución obtenida a través de los tamices con las distintas mallas demuestra una consistencia adecuada en cuanto al tamaño de partícula. Un perfil granulométrico estable como el reportado asegura la ausencia de segregaciones de polvo fino, lo que se traduce directamente en la estabilidad del peso y la uniformidad de contenido observada en las etapas posteriores de tableteo.

A continuación, se presentan los resultados correspondientes a la etapa de compresión, donde se evalúa la capacidad del proceso a través de los índices Cp y Cpk, considerando los atributos críticos de calidad como peso, dureza y diámetro, con el fin de determinar la consistencia y control del proceso.

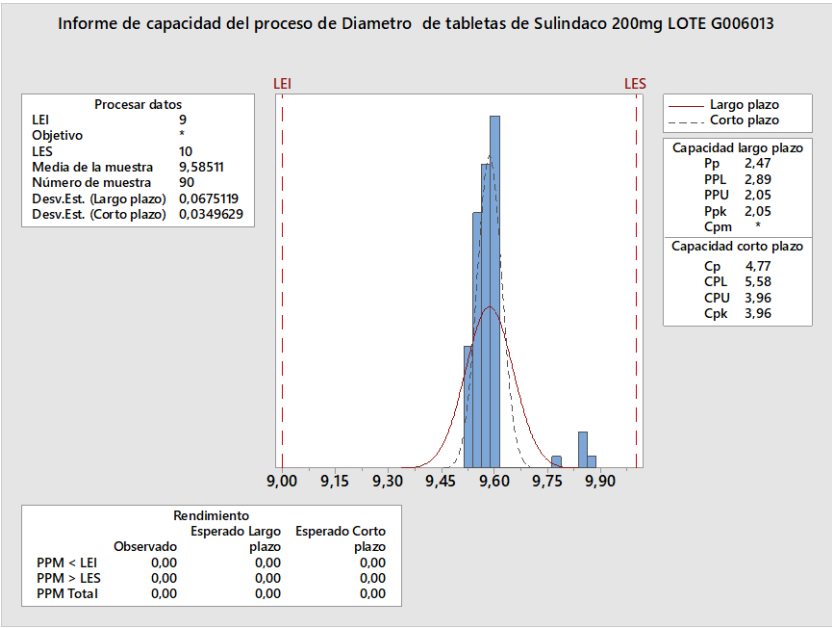
4.1.3.2. Resultados de las pruebas de diámetro de las tabletas comprimidas

Figura 8. Índice de capacidad del proceso de Diametro Lote G006012



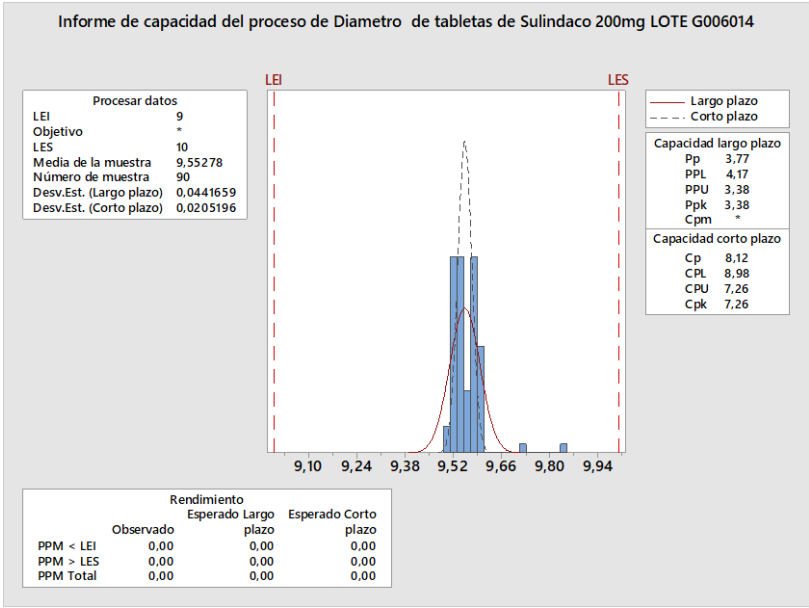
Fuente: Elaboración propia, 2026

Figura 9. Índice de capacidad del proceso de Diametro Lote G006013



Fuente: Elaboración propia, 2026

Figura 10. Índice de capacidad del proceso de Diametro Lote G006014



Fuente: Elaboración propia, 2026

Se ejecutó el análisis de capacidad del proceso para el atributo de diámetro de los lotes evaluados en el programa Minitab, utilizando límites de especificación de 9 como límite inferior (LEI) y 10 como límite superior (LES).

En la gráfica de control se observa que los valores del diámetro se mantienen sumamente estables y con una dispersión mínima a lo largo del proceso, presentando tendencias concentradas alrededor de medias muestrales de 9,56 para el lote G006012, 9,58 para el lote G006013 y 9,55 para el lote G006014. La totalidad de los puntos permanecen estrictamente dentro de los límites de control establecidos, lo que indica que el proceso operó bajo un riguroso control estadístico.

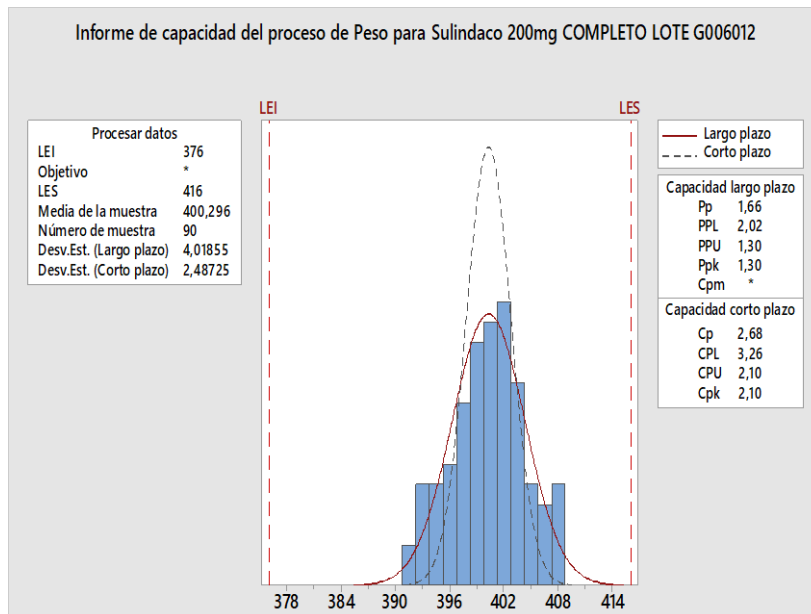
En la gráfica de rangos móviles se evidencia una variabilidad excepcionalmente baja entre observaciones consecutivas, lo cual demuestra una excelente uniformidad en las dimensiones obtenidas. El comportamiento del proceso es altamente consistente, manteniéndose muy por debajo de los límites de control, lo que refleja la precisión del herramental y la estabilidad en las matrices de la tableteadora.

El histograma de capacidad muestra una distribución de los datos sumamente estrecha y concentrada con respecto al ancho de las especificaciones, logrando que el comportamiento de la campana se encierre con márgenes de seguridad extraordinarios dentro de los límites de tolerancia. Asimismo, mediante la gráfica de probabilidad normal se observa que las mediciones se ajustan de manera lineal a la distribución normal, respaldando el control dimensional del producto.

Con respecto a los índices de capacidad, evaluados bajo los rangos de validación para productos farmacéuticos, los valores de Cp y Cpk obtenidos son notablemente elevados y denotan un proceso de clase mundial (Six Sigma). El índice Cp se situó de forma óptima en 6,54 para el lote G006012, 4,77 para el lote G006013 y 8,12 para el lote G006014. Por su parte, los valores de Cpk demostraron un centrado robusto, registrando 5,64, 3,96 y 7,26 respectivamente. Estos resultados concluyen de manera contundente que el proceso posee una capacidad excedente y una reproducibilidad absoluta para el atributo de diámetro.

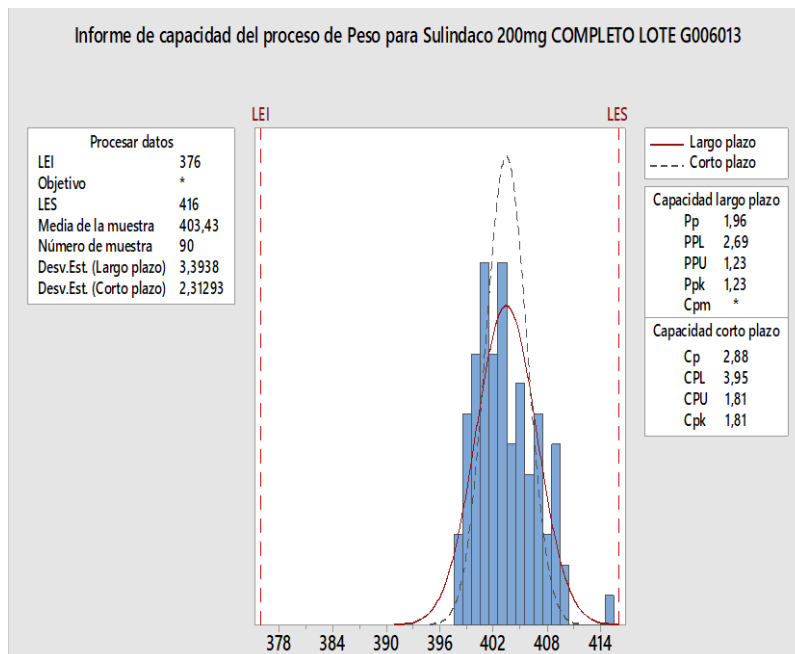
4.1.3.3. Resultados de las pruebas del peso de las tabletas comprimidas.

Figura 11. Índice de capacidad del proceso de peso lote G006012



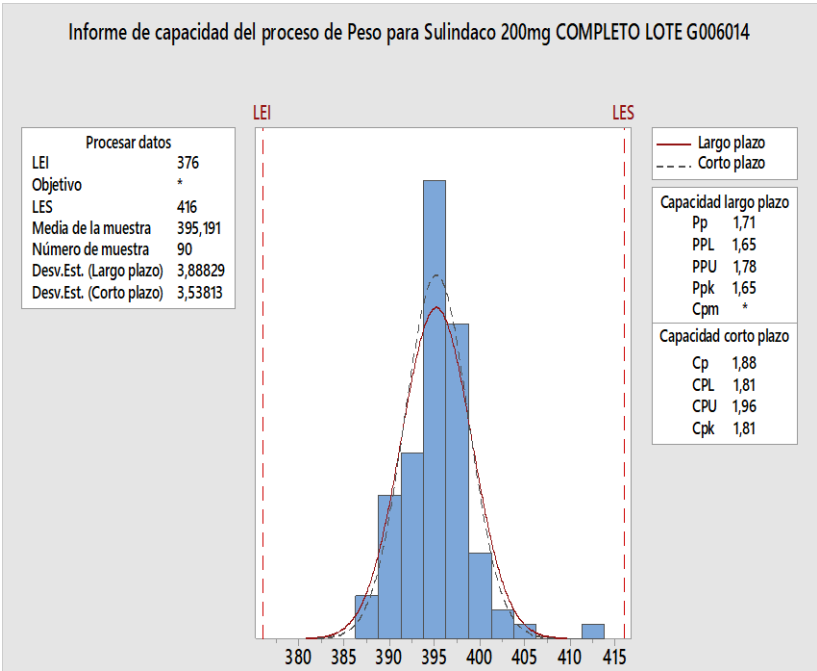
Fuente: Elaboración propia, 2026

Figura 12. Índice de capacidad del proceso de Peso Lote G006013



Fuente: Elaboración propia, 2026

Figura 13. Índice de capacidad del proceso de Peso Lote G006014



Fuente: Elaboración propia, 2026

Se realizó el análisis de capacidad del proceso para el atributo de peso de los lotes G006012 / G006013 / G006014 en el programa Minitab, utilizando límites de especificación de 376 mg como LEI y 416 mg como límite superior LES.

En las gráficas de control se observa que los valores del peso presentan un comportamiento generalmente estable durante el proceso de fabricación, manteniéndose alrededor de una media aproximada de 400,26 mg en el lote G006012, 403,43 mg en el lote G006013 y 395,19 mg en el lote G006014. Aunque se identifican algunas variaciones puntuales y ciertos valores con mayor dispersión, todas las mediciones permanecen dentro de los límites de control establecidos, lo que indica que el proceso se mantuvo bajo control estadístico durante la evaluación de cada lote.

La gráfica de las muestras que la mayor parte de los resultados se concentra aproximadamente entre 392 mg y 413 mg, manteniéndose ampliamente dentro de las especificaciones establecidas. No se presentan valores fuera de especificación, lo que demuestra que el proceso cumple adecuadamente con los criterios de aceptación definidos para el atributo de peso.

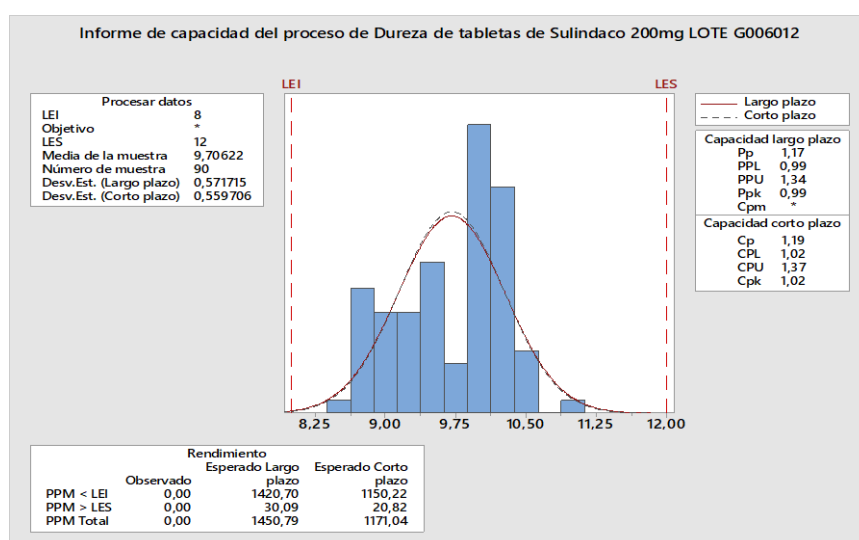
Se evidencia una distribución relativamente concentrada alrededor de la media del proceso, observándose un adecuado margen respecto a los límites de especificación. Sin embargo, el valor obtenido en la prueba evidencia que la desviación de la normalidad no parece afectar de manera importante el desempeño general del proceso, ya que los datos permanecen dentro de especificación y con baja dispersión.

Con respecto a los índices de capacidad, los valores de C_p y C_{pk} son superiores a 1,33, lo que demuestra que el proceso posee una excelente capacidad para mantenerse dentro de los límites establecidos tanto a corto como a largo plazo. Asimismo, el análisis de estos índices refleja que el proceso se encuentra controlado respecto al rango de especificación, destacando que para el lote G006012 se obtiene un C_{pk} de 2,10, mientras que para los lotes G006013 y G006014 el C_{pk} es de 1,81, mostrando en estos últimos una tendencia más marcada hacia el límite superior de especificación.

En términos generales, el análisis evidencia que el proceso de compresión para el atributo de peso de los lotes evaluados presenta un comportamiento altamente estable y con capacidad suficiente para cumplir consistentemente con las especificaciones establecidas para el producto.

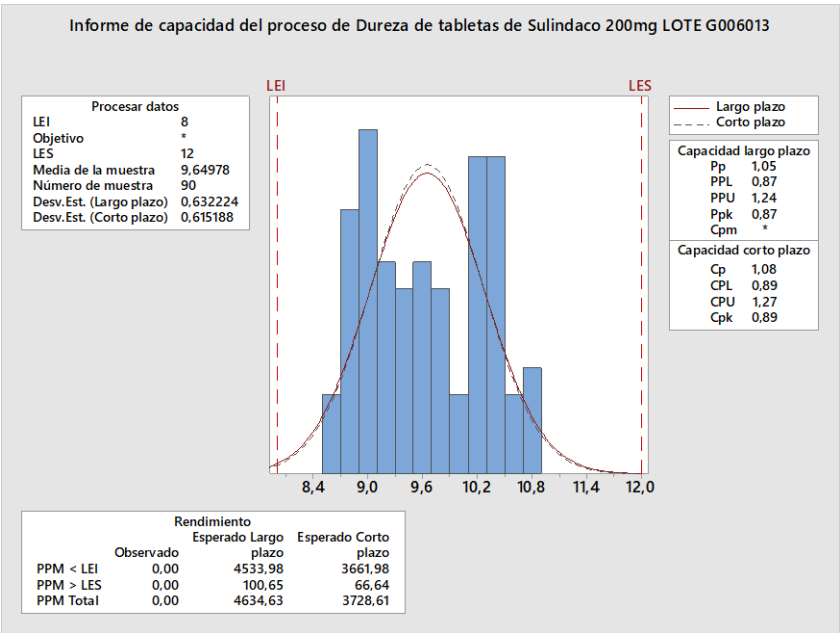
4.1.3.4. Resultados de las pruebas de dureza de las tabletas comprimidas.

Figura 14. Índice de capacidad del proceso de Dureza Lote G006012



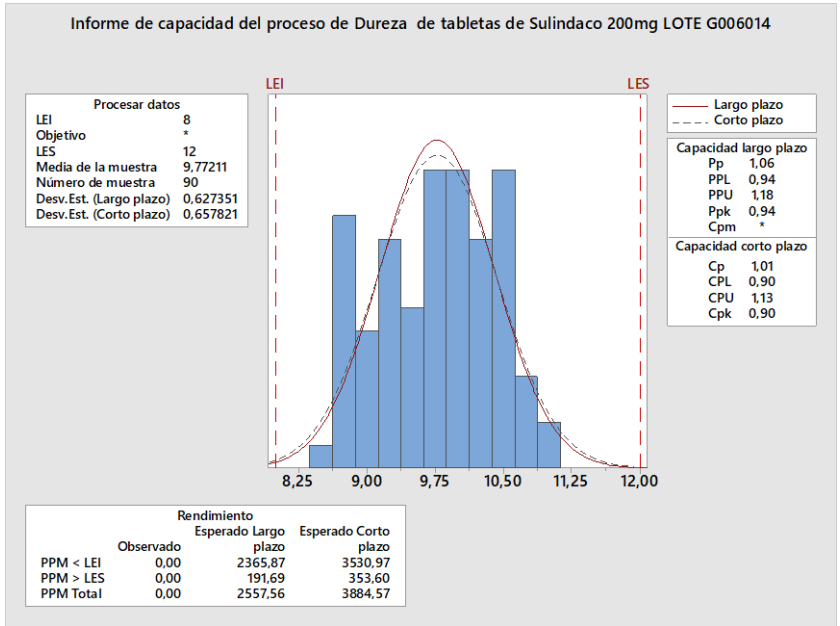
Fuente: Elaboración propia, 2026

Figura 15. Índice de capacidad del proceso de Dureza Lote G006013



Fuente: Elaboración propia, 2026

Figura 16. Índice de capacidad del proceso de Dureza Lote G006014



Fuente: Elaboración propia, 2026

Se realizó el análisis de capacidad del proceso para el atributo de dureza de los lotes evaluados en el programa Minitab, utilizando límites de especificación de 8 como límite inferior (LEI) y 12 como límite superior (LES).

En la gráfica de control se observa que los valores de la dureza se mantienen estables en el tiempo, presentando medias muestrales que oscilan entre 9,65 y 9,77. Aunque se presentan variaciones normales entre las observaciones de los diferentes lotes, la totalidad de los puntos permanecen estrictamente dentro de los límites de control establecidos, lo que indica que el proceso se mantuvo bajo control estadístico durante la fabricación de los lotes G006012, G006013 y G006014.

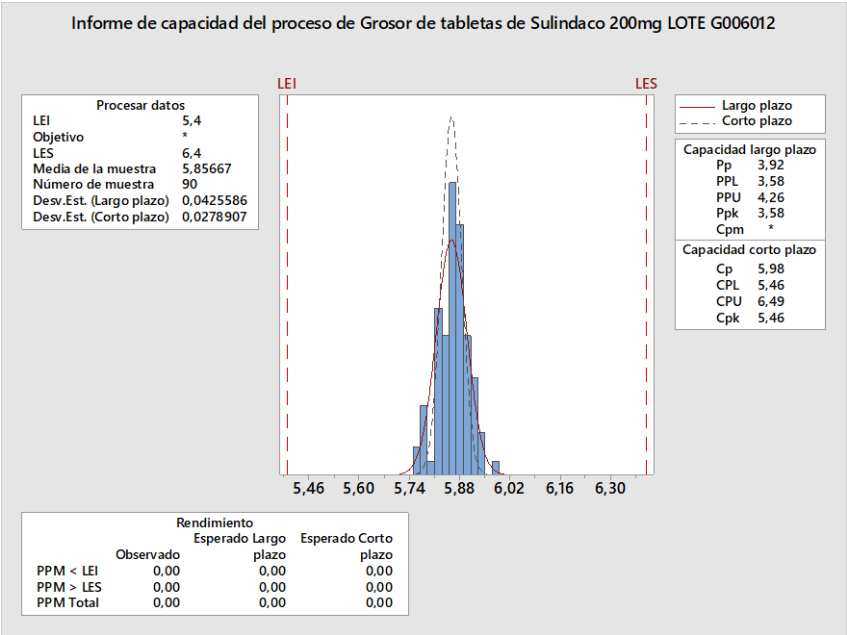
En la gráfica de rangos móviles se evidencia una variabilidad controlada entre observaciones consecutivas, lo cual demuestra una adecuada uniformidad en la dureza obtenida. El comportamiento del proceso se estabiliza dentro de las líneas de control, reflejando un nivel de dispersión constante en la fuerza de compactación aplicada durante el lote.

El histograma de capacidad muestra una distribución de los datos concentrada alrededor del valor central del proceso, pero con una dispersión que abarca una parte considerable del intervalo de tolerancia. Asimismo, mediante la gráfica de probabilidad normal se observa un adecuado ajuste de los datos a la distribución normal, respaldado por un comportamiento simétrico que confirma la consistencia física de la mezcla.

Con respecto a los índices de capacidad, evaluados bajo los criterios de validación de productos farmacéuticos, los valores de C_p se sitúan en un nivel límite o marginal, registrando 1,19 para el lote G006012, 1,08 para el lote G006013 y 1,01 para el lote G006014. Por su parte, los valores de C_{pk} se posicionan por debajo del umbral óptimo de 1,33, resultando en 1,02, 0,89 y 0,90 respectivamente. Estos resultados indican que, aunque el proceso es controlado y cumple de forma estricta en la práctica actual, posee una capacidad limitada ante variaciones futuras, requiriendo un monitoreo continuo para asegurar el centrado del proceso a largo plazo.

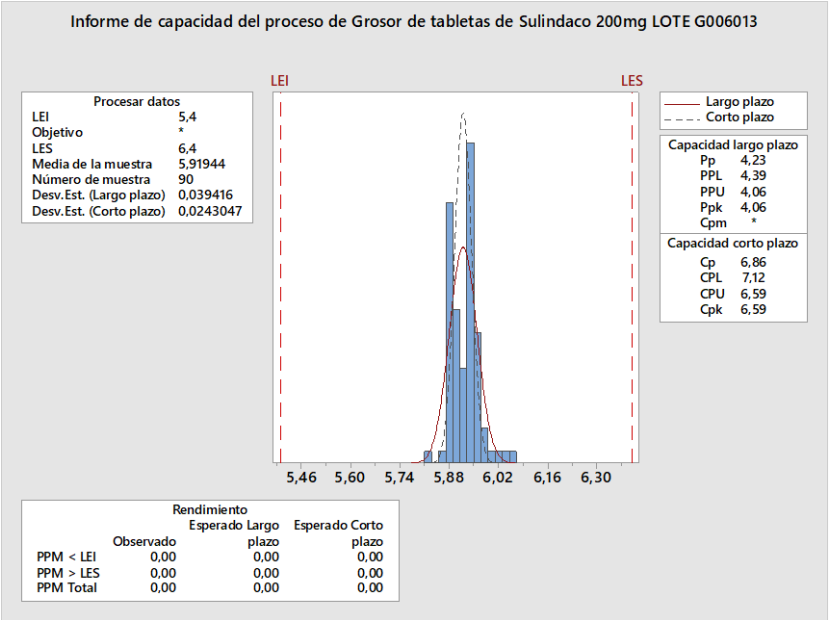
4.1.3.5. Resultados de las pruebas de grosor de las tabletas comprimidas

Figura 17. Índice de capacidad del proceso de Grosor Lote G006012



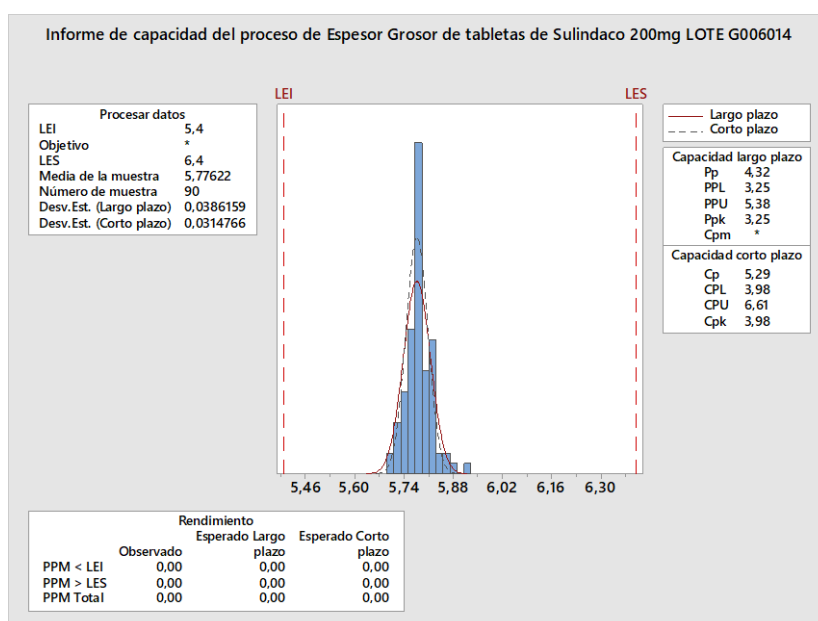
Fuente: Elaboración propia, 2026

Figura 18. Índice de capacidad del proceso de Grosor Lote G006013



Fuente: Elaboración propia, 2026

Figura 19. Índice de capacidad del proceso de Grosor Lote G006014



Fuente: Elaboración propia, 2026

Se realizó el análisis de capacidad del proceso para el atributo de grosor de los lotes evaluados en el programa Minitab, utilizando límites de especificación de 5,4 como límite inferior (LEI) y 6,4 como límite superior (LES).

En la gráfica de control se observa que los valores del grosor se mantienen bastante estables a lo largo del proceso, presentando una tendencia concentrada alrededor de una media cercana al valor nominal. Aunque se presentan variaciones normales entre las observaciones de los diferentes lotes, la totalidad de los puntos permanecen estrictamente dentro de los límites de control establecidos, lo que indica que el proceso se mantuvo bajo un firme control estadístico durante la fabricación de los lotes G006012, G006013 y G006014.

En la gráfica de rangos móviles se evidencia una variabilidad controlada entre observaciones consecutivas, lo cual demuestra una adecuada uniformidad en el grosor obtenido. El comportamiento actual del proceso se estabiliza por completo, manteniéndose de forma consistente dentro de los límites de control, lo que refleja un flujo constante y homogéneo del granulado durante la compresión.

El histograma de capacidad muestra una distribución de los datos concentrada eficientemente alrededor del valor central del proceso, logrando que el comportamiento de la

campana se encierre por completo dentro de los límites de tolerancia. Asimismo, mediante la gráfica de probabilidad normal se observa un adecuado ajuste de los datos a la distribución normal, respaldado por un comportamiento simétrico que confirma la consistencia dimensional de las tabletas.

Con respecto a los índices de capacidad, aplicados bajo los rangos normales para la validación de productos farmacéuticos, los valores de Cp y Cpk obtenidos son sobresalientes, situándose el Cp en un rango óptimo entre 5,29 y 6,86, y el Cpk oscilando de forma robusta entre 3,98 y 6,58 según el lote evaluado. Específicamente, el lote G006012 presenta un Cp de 5,98 y Cpk de 5,46; el lote G006013 alcanza un Cp de 6,86 y Cpk de 6,58; mientras que el lote G006014 registra un Cp de 5,29 y Cpk de 3,98. Estos resultados indican que el proceso posee una capacidad excepcional para mantenerse holgadamente dentro de los límites de especificación establecidos tanto a corto como a largo plazo, evidenciando un desempeño altamente estable, seguro y reproducible para el producto.

4.1.3.6. Resultados de la prueba de friabilidad lotes G006012, G006013 Y G006014

Tabla 4. Resultados de prueba de friabilidad

Friabilidad lote G006012				
		Peso inicial	Peso final	%
Inicio	(1/3)	6,785	6,782	0,044
	(2/3)	6,785	6,782	0,044
	(3/3)	6,764	6,764	0,000
Medio	(1/3)	6,788	6,787	0,015
	(2/3)	6,830	6,827	0,044
	(3/3)	6,811	6,809	0,029
Final	(1/3)	6,882	6,876	0,087
	(2/3)	6,836	6,831	0,073
	(3/3)	6,868	6,865	0,044
Friabilidad lote G006013				
		Peso inicial	Peso final	%
Inicio	(1/3)	6,816	6,816	0,000
	(2/3)	6,804	6,804	0,000
	(3/3)	6,833	6,831	0,029
Medio	(1/3)	6,512	6,511	0,015
	(2/3)	6,894	6,892	0,029
	(3/3)	6,892	6,890	0,029

Final	(1/3)	6,825	6,820	0,073
	(2/3)	6,828	6,822	0,088
	(3/3)	6,831	6,824	0,102
Friabilidad lote G006014				
		Peso inicial	Peso final	%
Inicio	(1/3)	6,715	6,714	0,015
	(2/3)	6,723	6,709	0,208
	(3/3)	6,681	6,674	0,105
Medio	(1/3)	6,712	6,708	0,060
	(2/3)	6,694	6,689	0,075
	(3/3)	6,722	6,721	0,015
Final	(1/3)	6,736	6,730	0,089
	(2/3)	6,73	6,726	0,059
	(3/3)	6,707	6,707	0,000

Fuente: Elaboración propia, 2026

Al evaluar los resultados de friabilidad en los tres lotes, se observa que todos los valores cumplen con el criterio de aceptación de menor al 1.0%. La estabilidad de estos datos a través de los lotes G006012, G006013 y G006014 confirma que la cohesión del granulado y la configuración de la tabletera Shanghai ZP-1100 son las adecuadas. Esto asegura que, independientemente del lote de producción, las tabletas mantendrán su integridad durante el transporte y el envasado en blíster.

4.1.3.7 Prueba de desintegración resultados de los lotes G006012/ G006013 / G006014

Tabla 5 . Resultados obtenidos en las pruebas de desintegración

Desintegración G006012			Desintegración G006013			Desintegración G006014	
Inicio	06:39		Inicio	09:10		Inicio	08:10
	06:40			09:40			08:03
	07:29			09:32			08:18
Medio	06:41		Medio	09:05		Medio	08:25
	06:15			07:41			07:41
	07:08			07:58			07:31
Final	08:06		Final	07:48		Final	07:57
	08:17			07:45			07:35
	08:16			07:25			07:30

Fuente: Elaboración propia, 2026

Se evaluó la prueba de desintegración en tres etapas del proceso de fabricación (inicio, medio y final) para los lotes G006012, G006013 y G006014. Los tiempos obtenidos oscilaron aproximadamente entre 6:15 min y 9:40 min, manteniéndose considerablemente por debajo del límite especificado de 15 minutos.

4.1.3.8 Resultados de la prueba de sellado

Tabla 6. Pruebas de sellado

Atributos Blisteo G006012		Atributos Blisteo G006013		Atributos Blisteo G006014	
Sellado	Cumple	Sellado	Cumple	Sellado	Cumple
Formado	Cumple	Formado	Cumple	Formado	Cumple
Majado	Cumple	Majado	Cumple	Majado	Cumple
Quemado	Cumple	Quemado	Cumple	Quemado	Cumple
Rayado	Cumple	Rayado	Cumple	Rayado	Cumple
Legibilidad	Cumple	Legibilidad	Cumple	Legibilidad	Cumple
Final	Cumple	Final	Cumple	Final	Cumple
Lote y expira	Cumple	Lote y expira	Cumple	Lote y expira	Cumple

Fuente: Elaboración propia, 2026

La etapa de blisteado es fundamental para garantizar la estabilidad del Sulindaco 200 mg a lo largo de su vida útil, ya que el empaque primario actúa como la barrera principal contra factores ambientales como la humedad y la luz. Durante la validación de los tres lotes de estudio, se realizó un monitoreo intensivo cada 20 minutos, evaluando la integridad física y la calidad del sellado de los blísteres de Aluminio/PVC.

4.1.3.9 Pruebas de impurezas orgánicas de los lotes G006012/ G006013 / G006014

Tabla 7. Resultados de pruebas de impurezas orgánicas para lote G006012

IMPUREZAS ORGANICAS						LOTE	
G006012							
MUESTRA	IMPUREZA	TIEMPO RELATIVO	TIEMPO RETENCIÓN	ÁREA	NMT %	RESULTADO	INTERPRETACIÓN DE RESULTADO
1	Sulindaco	1,00	13,15	—	—		
	Compuesto Relacionado A	1,26	13,80	—	—	0,00	Conforme
	Compuesto Relacionado B	1,36	14,50	2887483	0,5	0,16	Conforme
	Compuesto Relacionado C	1,70	17,26	4098708	0,5	0,20	Conforme
	Impureza Desconocida	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,36	Conforme
2	Compuesto Relacionado B	1,36	14,50	3101118	0,5	0,17	Conforme
	Compuesto Relacionado C	1,70	17,26	4329232	0,5	0,21	Conforme
	Impureza Desconocida	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,38	Conforme
3	Compuesto Relacionado B	1,36	14,50	3065915	0,5	0,17	Conforme
	Compuesto Relacionado C	1,70	17,26	4320508	0,5	0,21	Conforme
	Impureza Desconocida	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,38	Conforme
4	Compuesto Relacionado B	1,36	14,50	3196782	0,5	0,17	Conforme
	Compuesto Relacionado C	1,70	17,26	4539937	0,5	0,22	Conforme
	Impureza Desconocida	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,40	Conforme
DISPOSICION: APROBADO							

Fuente: Elaboración propia, 2026

Tabla 8. Resultados de pruebas de impurezas orgánicas para lote G006013

IMPUREZAS ORGANICAS							LOTE
G006013							
MUESTRA	IMPUREZ A	TIEMPO RELATIVO	TIEMPO RETENCIÓN	ÁREA	NMT %	RESULTA DO	INTERPR ETACIÓN DE RESULTA DO
1	Sulindaco	1,00	13,15	—	—		
	Compuest o Relaciona do A	1,26	13,80	—	—	0,00	No detectable
	Compuest o Relaciona do B	1,36	14,50	300968 2	0,5	0,16	Conforme
	Compuest o Relaciona do C	1,70	17,26	430050 8	0,5	0,21	Conforme
	Impureza Desconoci da	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,37	Conforme
2	Compuest o Relaciona do B	1,36	14,50	298039 7	0,5	0,16	Conforme
	Compuest o Relaciona do C	1,70	17,26	460379 0	0,5	0,22	Conforme
	Impureza Desconoci da	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,39	Conforme
3	Compuest o Relaciona do B	1,36	14,50	297646 0	0,5	0,16	Conforme
	Compuest o Relaciona do C	1,70	17,26	438043 8	0,5	0,21	Conforme
	Impureza Desconoci da	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,38	Conforme
4	Compuest o Relaciona do B	1,36	14,50	295122 0	0,5	0,16	Conforme
	Compuest o Relaciona do C	1,70	17,26	424761 8	0,5	0,21	Conforme
	Impureza Desconocid a	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,37	Conforme
DISPOSICION: APROBADO							

Fuente: Elaboración propia, 2026

Tabla 9. Resultados de pruebas de impurezas orgánicas para lote G006014

IMPUREZAS ORGANICAS G006014							LOTE
MUESTRA	IMPUREZA	TIEMPO RELATIVO	TIEMPO RETENCIÓN	ÁREA	NMT %	RESULTADO	INTERPRETACIÓN DE RESULTADO
1	Sulindaco	1,00	13,15	—	—		
	Compuesto Relacionado A	1,26	13,80	—	—	0,00	No detectable
	Compuesto Relacionado B	1,36	14,50	965774	0,5	0,05	Conforme
	Compuesto Relacionado C	1,70	17,26	2137641	0,5	0,09	Conforme
	Impureza Desconocida	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,15	Conforme
2	Compuesto Relacionado B	1,36	14,50	990767	0,5	0,05	Conforme
	Compuesto Relacionado C	1,70	17,26	2195983	0,5	0,10	Conforme
	Impureza Desconocida	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,15	Conforme
3	Compuesto Relacionado B	1,36	14,50	0	0,5	0,00	Conforme
	Compuesto Relacionado C	1,70	17,26	2060158	0,5	0,09	Conforme
	Impureza Desconocida	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,09	Conforme
4	Compuesto Relacionado B	1,36	14,50	920394	0,5	0,05	Conforme
	Compuesto Relacionado C	1,70	17,26	2726360	0,5	0,12	Conforme
	Impureza Desconocida	—	—	—	0,1	0,00	No detectable
	Impurezas Totales	—	—	—	3,0	0,17	Conforme
DISPOSICION: APROBADO							

Fuente: Elaboración propia, 2026

Como parte fundamental de la evaluación de la pureza y seguridad del comprimido de Sulindaco **200 mg**, se realizó el análisis de impurezas orgánicas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), evaluando la presencia de productos de degradación y compuestos relacionados (A, B y C). Esta prueba es crítica para garantizar que el proceso de manufactura no induce la formación de sustancias no deseadas que puedan comprometer la eficacia del fármaco o la seguridad del paciente.

4.1.3.10 Prueba de valoración de los lotes G006012/ G006013 / G006014

Tabla 10 . Resultados de la prueba de valoración para lote G006012

Valoración				LOTE G006012
Muestras	Peso muestra (g)	Medición	mg/tableta	%
1	0,1260	400732569	200,06	100,0
2	0,1208	403225004	206,91	103,5
3	0,1235	390996070	203,65	101,8
4	0,1219	401702688	198,85	99,4
5	0,1248	411071861	205,45	102,7
6	0,1202	390486347	202,63	101,3
7	0,1206	390315316	201,87	100,9
8	0,1241	417796465	209,99	105,0
9	0,1201	365424786	189,78	94,9
10	0,1246	409634361	205,06	102,5
11	0,1234	395724911	200,02	100,0
12	0,1221	390733470	199,60	99,8
13	0,1238	389617670	196,30	98,1
14	0,1220	396015472	202,46	101,2
15	0,1200	387764800	201,55	100,8
16	0,1211	385849891	198,73	99,4
17	0,1217	388159407	198,94	99,5
18	0,1243	405816334	203,64	101,8
Promedio		201,42	100,7	
D. Estándar		4,4	2,2	
DSR		2,2	2,2	

Fuente: Elaboración propia, 2026

Tabla 11 . Resultados de la prueba de valoración para lote G006013

Valoración				LOTE G006013
Muestras	Peso muestra (g)	Medición	mg/tableta	%
1	0,1232	417852953	195,36	97,7

2	0,1215	432080144	204,83	102,4
3	0,1222	399755671	188,42	94,2
4	0,1209	415849946	198,12	99,1
5	0,1203	419590845	200,90	100,4
6	0,1260	445411368	203,61	101,8
7	0,1202	405124797	194,13	97,1
8	0,1203	424039324	203,03	101,5
9	0,1244	439672200	203,57	101,8
10	0,1204	421562634	201,67	100,8
11	0,1209	412992997	196,76	98,4
12	0,1200	422628072	202,86	101,4
13	0,1234	430291289	200,85	100,4
14	0,1204	417370615	199,67	99,8
15	0,1218	424769593	200,87	100,4
16	0,1217	407464366	192,85	96,4
17	0,1221	409026372	192,95	96,5
18	0,1227	420260031	197,28	98,6
Promedio			198,76	99,4
D. Estándar			4,6	2,3
DSR			2,3	2,3

Fuente: Elaboración propia, 2026

Tabla 12 . Resultados de la prueba de valoración para lote G006014

Valoración				LOTE G006014
Muestras	Peso muestra (g)	Medición	mg/tableta	%
1	0,1225	428748795	197,12	98,6
2	0,1221	429643922	198,17	99,1
3	0,1214	429380579	199,19	99,6
4	0,1205	433148284	202,44	101,2
5	0,1230	422699168	193,54	96,8
6	0,1213	419267124	194,66	97,3
7	0,1211	431029380	200,46	100,2
8	0,1205	429083776	200,54	100,3
9	0,1239	420678021	191,22	95,6
10	0,1230	439032769	201,02	100,5
11	0,1212	430529958	200,06	100,0
12	0,1208	437045379	203,76	101,9
13	0,1220	425779836	196,55	98,3
14	0,1217	442311945	204,69	102,3
15	0,1206	433756270	202,56	101,3
16	0,1209	431580279	201,04	100,5

17	0,1213	423031760	196,41	98,2
18	0,1207	418628442	195,33	97,7
Promedio		198,82	99,4	
D. Estándar		3,7	1,8	
DSR		1,9	1,9	

Fuente: Elaboración propia, 2026

La determinación de la valoración del principio activo durante la etapa de compresión es fundamental para asegurar que el proceso de tableteado mantiene la integridad y uniformidad de la dosis desde el inicio hasta el final de la operación. Para los Lotes G006012, G006013 y G006014, se evaluaron 18 muestras representativas distribuidas a lo largo de toda la corrida (inicio, medio y final), bajo un criterio de aceptación del 90.0% al 110.0% de la potencia rotulada (200 mg).

El promedio de valoración obtenido fue de 99.4% en dos casos y de 100.7% en el otro, lo cual demuestra una proximidad excepcional al valor teórico de 200 mg. Todos los resultados individuales se mantuvieron dentro del rango, cumpliendo con el criterio de aceptación reglamentario.

4.1.3.11 prueba de apariencia de las tabletas de los lotes G006012 /G006013 / G006014

Tabla 13. Resultados de la Prueba de Apariencia

Determinación	Especificaciones	Resultado
Apariencia LOTE G006012	Tableta circular, de color amarillo, de apariencia homogénea	Conforme
Apariencia LOTE G006013	Tableta circular, de color amarillo, de apariencia homogénea	Conforme
Apariencia LOTE G006014	Tableta circular, de color amarillo, de apariencia homogénea	Conforme

Fuente: Elaboración propia, 2026

La aprobación del ensayo de apariencia para el lote de Sulindaco 200 mg es fundamental para garantizar la identidad del producto y la ausencia de procesos de degradación física o química. La uniformidad visual observada confirma que los parámetros de compresión y la calidad de los punzones son adecuados, asegurando que el paciente reciba una unidad de dosificación íntegra y confiable.

4.1.3.12 prueba de uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de los lotes G006012 / G006013 / G006014

Tabla 14 . Resultados de la prueba de uniformidad de unidades de dosificación para el lote G006012

VARIACION DE PESO			LOTE G006012
INICIO (1-3), MEDIO (4-6), FINAL (7-10)			
Muestra	Peso muestra (g)	mg/tableta	%
1	0,4072	203,46	101,7
2	0,4067	203,21	101,6
3	0,4028	201,27	100,6
4	0,4051	202,41	101,2
5	0,3983	199,02	99,5
6	0,4030	201,37	100,7
7	0,3949	197,32	98,7
8	0,4053	202,51	101,3
9	0,4054	202,56	101,3
10	0,4023	201,02	100,5
Promedio		201,42	101
D. Estándar		1,93	1,0
Constante de Aceptabilidad			2,40
AV			2,3

Fuente: Elaboración propia, 2026

Tabla 15. Resultados de la prueba de uniformidad de unidades de dosificación para el lote G006013

VARIACION DE PESO			LOTE G006013
INICIO (1-3), MEDIO(4-6), FINAL(7-10)			
Muestra	Muestra	Muestra	%
1	0,4073	200,92	100,5
2	0,3956	195,15	97,6
3	0,4021	198,36	99,2
4	0,3984	196,53	98,3
5	0,3996	197,13	98,6
6	0,4057	200,13	100,1
7	0,4056	200,09	100,0

8	0,4082	201,37	100,7
9	0,4019	198,26	99,1
10	0,4048	199,69	99,8
Promedio		198,76	99
D. Estándar		2,03	1,0
Constante de Aceptabilidad			2,40
AV			2,4

Fuente: Elaboración propia, 2026

Tabla 16 . Resultados de la prueba de uniformidad de unidades de dosificación para el lote G006014

VARIACION DE PESO INICIO (1-3), MEDIO (4-6), FINAL 7-10)			LOTE G006014
Muestra	Peso muestra (g)	mg/tableta	%
1	0,3942	199,25	99,6
2	0,3956	199,96	100,0
3	0,3950	199,66	99,8
4	0,3949	199,60	99,8
5	0,3961	200,21	100,1
6	0,3867	195,46	97,7
7	0,3935	198,90	99,4
8	0,3935	198,90	99,4
9	0,3883	196,27	98,1
10	0,3957	200,01	100,0
Promedio		198,82	99
D. Estándar		1,63	0,8
Constante de Aceptabilidad			2,40
AV			2,0

Fuente: Elaboración propia, 2026

La uniformidad de las unidades de dosificación es un requisito crítico de la Farmacopea para asegurar que cada tableta fabricada contenga la dosis exacta de Sulindaco 200 mg. Para esta validación, se evaluó el Valor de Aceptación (AV) en tres lotes industriales, utilizando el método de variación de peso con un criterio de aceptación estricto de $AV \leq 15.0$ (Nivel L1). Todos los valores se encuentran muy por debajo del límite máximo permitido de 15.0, lo que demuestra que la variabilidad de peso entre las unidades es mínima y que la probabilidad de encontrar una tableta fuera de los límites de dosis es virtualmente nula.

4.1.3.13 prueba de disolución de las tabletas de los lotes G006012 / G006013 / G006014

Tabla 17 . Resultados de la prueba de disolución para lote G006012

Disolución				
INICIO (1-2), MEDIO (3-4), FINAL (5-6)			Lote G006012	
Muestra	Peso muestra (g)	Abs/Area	mg/tableta	%
1	0,4111	0,7963	196,42	98
2	0,4102	0,7946	196,01	98
3	0,4001	0,7707	190,11	96
4	0,4094	0,7646	188,61	94
5	0,3986	0,7934	195,71	98
6	0,4023	0,7379	182,02	91
Promedio			191,48	96
Máximo			196,42	98
Mínimo			182,02	91

Fuente: Elaboración propia, 2026

Tabla 18. Resultados de la prueba de disolución para lote G006013

Disolución				
INICIO (1-2), MEDIO (3-4), FINAL (5-6)			Lote G006013	
Muestra	Peso muestra (g)	Abs/Area	mg/tableta	%
1	0,4063	0,7314	180,42	90
2	0,3930	0,7372	181,85	91
3	0,3971	0,7514	185,35	93
4	0,3996	0,7320	180,56	90
5	0,4015	0,7572	186,78	93
6	0,4032	0,7299	180,05	90
Promedio			182,50	91
Máximo			188,78	93
Mínimo			180,05	90

Fuente: Elaboración propia, 2026

Tabla 19. Resultados de la prueba de disolución para lote G006014

Disolución				Lote G006014
INICIO (1-2), MEDIO (3-4), FINAL (5-6)				
Muestra	Peso muestra (g)	Abs/Area	mg/tableta	%
1	0,3952	0,7707	190,11	95
2	0,3979	0,7494	184,86	92
3	0,3985	0,7347	181,23	91
4	0,3953	0,7462	184,07	92
5	0,3942	0,7422	183,08	92
6	0,3940	0,7452	183,82	92
Promedio			184,53	92
Máximo			190,11	95
Mínimo			181,23	91

Fuente: Elaboración propia, 2026

Los datos analíticos de disolución para los lotes G006012, G006013 y G006014 confirman que el proceso de manufactura de Sulindaco 200 mg garantiza la liberación adecuada del fármaco. El cumplimiento riguroso de la etapa S1 en los tres lotes, con valores individuales superiores al 85%, es evidencia de una gran porosidad y desintegración del comprimido, así como de un control preciso en las etapas de granulación y compresión.

Los resultados obtenidos para los Lotes G006012, G006013 y G006014 demuestran un control excepcional sobre el perfil de pureza del producto. Dado que todos los resultados analíticos se encuentran dentro de las especificaciones y los niveles de impurezas son mínimos, se dictamina el perfil de impurezas orgánicas para los lotes como CONFORME, procediendo con la disposición oficial de APROBADO.

Tabla 20. Resumen de resultados de las pruebas

RESUMEN DE RESULTADOS				
Criterios de aceptación: Se utilizan los criterios indicados en la TABLA 2.				
Pruebas	Cumple (C) / No cumple (NC)			Observaciones
	G006012	G006013	G006014	
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA Y PORCENTAJE DE HUMEDAD	C	C	C	N/A
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DIÁMETRO	C	C	C	N/A
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DEL PESO	C	C	C	N/A
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DEL PESO	C	C	C	N/A
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE GROSOR	C	C	C	N/A
RESULTADOS DE LA PRUEBA DE FRIABILIDAD	C	C	C	N/A
PRUEBA DE DESINTEGRACION	C	C	C	N/A
PRUEBA DE SELLADO	C	C	C	N/A
PUREBAS DE IMPUREZAS ORGÁNICAS	C	C	C	N/A
PRUEBA DE VALORACIÓN	C	C	C	N/A
PRUEBA DE APARIENCIA	C	C	C	N/A
PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	C	C	C	N/A
PRUEBA DE DISOLUCIÓN	C	C	C	N/A
Conforme	Si X No ☐	Si X No ☐	Si X No ☐	

Fuente: Elaboración propia, 2026

Cumplimiento del Protocolo y BPM: Se elaboró y ejecutó de manera exitosa el protocolo de validación concurrente para tres lotes comerciales consecutivos del producto Sulindaco 200 mg (lotes G006012, G006013 y G006014). La recopilación sistemática de datos demostró que el proceso productivo se alinea de manera estricta con las especificaciones técnicas estipuladas y las directrices vigentes de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Estabilidad dimensional del Proceso (Grosor y Diámetro): El análisis estadístico mediante la plataforma Minitab confirmó un control excepcional en el perfil dimensional de

las tabletas. Para el grosor (límites 5,4 - 6,4 mm) y el diámetro (límites 9,0 - 10,0 mm), los índices de capacidad potencial y real resultaron significativamente superiores al umbral crítico industrial de 1,33, alcanzando valores de *Six Sigma* (clase mundial). Esto certifica que el nuevo equipo de granulación húmeda y la tableteadora proveen un flujo homogéneo y constante de granulado, garantizando la uniformidad dimensional y un nivel teórico de defectos de 0,00 PPM.

Control y Capacidad Límite de la Fuerza de Compactación (Dureza): Las pruebas de dureza (especificación de 8 a 12 kp) evidenciaron que el proceso se encuentra bajo control estadístico, con la totalidad de los puntos confinados dentro de las líneas de control. No obstante, los índices calculados revelaron una capacidad marginal (C_p entre 1,01 y 1,19; C_{pk} entre 0,89 y 1,02), aunque los lotes actuales cumplen con la especificación física y no registraron rechazos reales, el atributo posee una ventana operativa estrecha ante futuras variaciones del sistema, existiendo una probabilidad estadística de generar fracciones defectuosas a largo plazo si el proceso se descentra de la media nominal (9,65 - 9,77 kp).

A partir de la consistencia lote a lote demostrada estadísticamente en las fases de granulación húmeda, compresión y blisteado, se concluye que el proceso de fabricación es robusto, seguro y reproducible. Por lo tanto, el proceso de manufactura de Sulindaco 200 mg queda formalmente validado bajo las condiciones operacionales evaluadas.

4.2 RECOMENDACIONES

Optimización y Centrado de la Etapa de Compresión (Dureza): Se recomienda realizar un ajuste técnico a las variables operacionales de la tableteadora (específicamente regular la fuerza de precompresión y compresión principal) con el fin de desplazar el valor medio de la dureza hacia el centro exacto de la especificación (10,0 kp) y estrechar la campana de Gauss. Esto aumentará significativamente el índice C_{pk} , robusteciendo la tolerancia del proceso frente a la variabilidad intrínseca del granulado

Establecimiento de un Monitoreo Continuo del Proceso (MCP): Tras la validación concurrente, es aconsejable implementar la estrategia de verificación continua del proceso en la rutina de manufactura comercial. Se sugiere utilizar gráficos de control I-MR en tiempo real para la dureza, lo que permitirá a los operarios detectar tendencias atípicas o

desvíos marginales de forma temprana antes de que el producto se aproxime críticamente a los límites de especificación (8 o 12 kp).

Caracterización Reológica del Granulado del Nuevo Equipo: Debido a que la variabilidad de la dureza puede estar directamente relacionada con la densidad aparente, porosidad y distribución del tamaño de partícula del granulado, se recomienda estandarizar y documentar de manera rigurosa los tiempos de mezclado, adición de aglutinante y secado en el nuevo equipo de granulación húmeda. Esto garantizará que las propiedades mecánicas del material transferido a las matrices de compresión sean idénticas entre campañas.

Protocolo de Mantenimiento Preventivo del Herramental: Dado que los atributos de diámetro y grosor mostraron capacidades de proceso sobresalientes, se recomienda implementar un plan formal de inspección y calibración periódica de los punzones y matrices de la tableteadora para prevenir el desgaste prematuro de las piezas, asegurando que la excelente estabilidad geométrica alcanzada se mantenga a lo largo del ciclo de vida del producto.

CAPÍTULO V - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OBS Business School. Impacto social y económico de la industria farmacéutica [Internet]. Barcelona: OBS Business School; 2020. Disponible en: https://marketing.onlinebschool.es/Prensa/Informes/Informe_OBS_Impacto%20social%20y%20economico%20de%20la%20industria%20farmaceutica.pdf.
2. Bhikadiya D, Bhikadiya K. Pharmaceutical Quality Management Systems: A Comprehensive Review. Afr J Biomed Res. 2024 Dec;Vol 27(5S):644–653. Disponible en: <https://www.africanjournalofbiomedicalresearch.com/index.php/AJBR/article/view/6519/5230>
3. Archila A. Evaluación del uso de Amaranto (*Amaranthus cruentus* L.) como desintegrante en la formulación de comprimidos farmacéuticos orales de desintegración normal. Ciudad de Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2022 . Disponible en : <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/QF1564.pdf>
4. Ambit Iberia. Validación de procesos en la industria farmacéutica [Internet]. Barcelona: Ambit Iberia. Disponible en : <https://www.ambit-iberia.com/blog/validación-de-procesos-en-la-industria-farmacéutica>
5. Cámara de Comercio de Bogotá – Cluster Farmacéutico; Asociación Colombiana de la Industria Farmacéutica (ASCIF); Terra Farma S.A. de C.V.. Guía: validación de procesos de manufactura [Internet]. Bogotá (CO): Cámara de Comercio de Bogotá; 2020. Disponible en: <https://bibliotecadigital.ccb.org.co/server/api/core/bitstreams/40eb99a2-cc67-4567-9a90-06c5534f9033/content>
6. Vaibhav V, Singh O, Patil S. Process Validation of Ursodeoxycholic Acid Tablet IP 300 mg. J Chem Health Risks. 2025;15(3):1963-1970 .Disponible en:: https://jchr.org/index.php/JCHR/article/download/8608/4907/16382?utm_source=.com
7. De la Torre B, Albericio F. The Pharmaceutical Industry in 2023: An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. Molecules. 2024 ;29(3): 585.DOI: [10.3390/molecules29030585](https://doi.org/10.3390/molecules29030585)
8. Nunavath R, Singh M, Jain A, Chakma M, Arivuselvam R, Azeeze M. Quality by Design in Pharmaceuticals: A Review of its Impact on Regulatory Compliance and Product Quality. Drug Res (Stuttg). 2024 ;74(1):18-23. DOI: [10.1055/a-2185-4916](https://doi.org/10.1055/a-2185-4916)
9. Simões A, Veiga F, Vitorino C. Question-based review for pharmaceutical development: An enhanced quality approach. Eur J Pharm Biopharm. 2024; 195:114174. DOI: [10.1016/j.ejpb.2023.114174](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.114174)

10. U.S. Food and Drug Administration. *Facts about current good manufacturing practice (cGMP)* [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2025. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/facts-about-current-good-manufacturing-practice-cgmp>
11. U.S. Food and Drug Administration. *Process Validation: General Principles and Practices* [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2011. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71021/download>
12. Karthick C, Kathiresan K, Pharmaceutical Process Validation: A Review, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2022; 12(1-s):164-170. DOI: <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v12i1-s.5316>
13. Shukla R, Manocha N, Chhabra GS. Theoretical approaches to process validation in pharmaceutical manufacturing process. *Int J Sci Res Sci Technol*. 2024;11(2):573–585. DOI: [10.32628/IJSRST52411229](https://doi.org/10.32628/IJSRST52411229)
14. Kumar V, Kumar A. A review on the preparation and validation of stability chambers and water systems in accordance with Indian Pharmacopoeia (IP) 2022. *Int J Pharm Sci*. 2025;3(7):2598-2612. DOI:10.5281/zenodo.16094773
15. Bode M, Jawarkar S, Jadhav M, Doifode D. A review on pharmaceutical process validation [Internet]. *Int J Adv Res Eng Sci Manag*; 2021. Disponible en: https://www.ijaresm.com/uploaded_files/document_file/Manali_M.Bode_FazS.pdf
16. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH Q10: Pharmaceutical Quality System* [Internet]. Geneva: ICH; 2008. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q10_Guideline.pdf
17. Medina A, Nogueira D, Sánchez A. *La gestión del conocimiento y los indicadores integrales para la gestión y mejora de procesos* [Internet] Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2020; (1) 150–164. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/346095744_Procedimiento_para_la_determinacion_de_Puntos_Criticos_de_Control
18. 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*. 2025;17(5):623. Doi: 10.3390/pharmaceutics17050623.
19. Wang B, Sun X, Xiang J, Guo X, Cheng Z, Liu W, Tan S. A critical review on granulation of pharmaceuticals and excipients: Principle, analysis and typical applications. *Powder Technol*. 2022;401:117329. Doi:10.1016/j.powtec.2022.117329

20. Naguboyina T, Lakkala P, Munnangi R, Vemula K, Repka M. Evaluation of Process Parameters for Continuous Manufacturing of Quetiapine Fumarate Immediate Release Tablets Using Twin Screw Wet Granulation. *Pharm Res.* 2025 ;42(4):685-696. Doi: 10.1007/s11095-025-03859-7.
21. Dahlgren G, Tajarobi P, Simone E, Ricart B, Melnick J, Puri V, Stanton C, Bajwa G. Continuous Twin Screw Wet Granulation and Drying-Control Strategy for Drug Product Manufacturing. *J Pharm Sci.* 2019 Nov;108(11):3502-3514. Doi: [10.1016/j.xphs.2019.06.023](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.06.023)
22. Tryhubchak OV, Groshovj TA, Yuryeva OO. The use of compaction in the manufacture of tablets. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice* [Internet]. 2016 ;(2):118 127.DOI:[10.14739/2409-2932.2016.2.71120](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.71120)
23. Rajput H, Shehbaz M. Formulation of the tablets. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences* [Internet]. 2024;19(6):62–70. Doi: [10.9790/3008-1906026270](https://doi.org/10.9790/3008-1906026270)
24. Lledó M. *Control de calidad de comprimidos genéricos. Sant Joan d'Alacant: Universidad Miguel Hernández de Elche; 2019 . Disponible en: <https://dspace.umh.es/bitstream/11000/7987/1/TFG%20Maria%20Lled%C3%B3pez.pdf>*
25. Fonseca J, Garzón P. Efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemida. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas.* 2017;46(2):235-255. **Doi:** <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v46n2.67958>
26. Nikam N, Shinde R, Redasani K. In process and quality control tests for tablets: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications* 2025;10(1):1113-1120. Disponible: https://ijprajournal.com/issue_dcp/In%20Process%20and%20Quality%20Control%20Tests%20for%20Tablets%20%20A%20Review.pdf
27. United States Pharmacopeia. <1216> In: USP–NF. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2020. Disponible en: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/excipients/m99935.pdf>
28. United States Pharmacopeia. <701> Disintegration. In: USP–NF. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2020. Disponible en: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-chapter/2020-01-31-gc-701-disintegration-harm-esp.pdf>

29. Food and Drug Administration (FDA). *Dissolution testing and acceptance criteria for immediate-release solid oral dosage form drug products containing high solubility drug substances: guidance for industry*. Silver Spring (MD): FDA; 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Dissolution-Testing-and-Acceptance-Criteria-for-Immediate-Release-Solid-Oral-Dosage-Form-Drug-Products-Containing-High-Solubility-Drug-Substances-Guidance-for-Industry.pdf>
30. United States Pharmacopeia. <1207> Package integrity evaluation—sterile products. In: USP–NF. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017. Doi: https://doi.org/10.31003/USPNF_M99926_01_01
31. Wang B, Sun X, Xiang J, Guo X, Cheng Z, Liu W, Tang S. A critical review on granulation of pharmaceuticals and excipients: principle, analysis and typical applications. *Powder Technol.* 2022;401:117329. doi:10.1016/j.powtec.2022.117329.
32. Rodríguez D, Castiblanco M, Pulido X. *Metodología de la investigación en ciencias de la salud*. (1ª. Ed.). [Internet]. Ibagué-Tolima, Colombia: Sello Editorial Universidad del Tolima; 2024 [citado: 2026, abril] 158 p. ISBN: 978-628-7670-66-2

CAPÍTULO VI – ANEXOS

Anexo 1.

Tabla 21. Cronograma semanal de actividades realizadas y por realizar en el internado de enero a junio del 2026.

[illegible]

[illegible]

	y las condiciones del proceso productivo. Finalmente, se evidenció el inicio del proceso de granulación correspondiente a la elaboración de formas farmacéuticas sólidas de clorfeniramina maleato a una concentración de 4 mg.	control de procesos y del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Asimismo, la visualización del inicio del proceso de granulación de clorfeniramina 4 mg contribuyó a integrar la teoría con la práctica industrial, fortaleciendo una visión técnica y crítica orientada a la calidad del producto farmacéutico.	
3	Se concluyó la observación del proceso de granulación correspondiente a la elaboración de clorfeniramina 4 mg. Asimismo, participó activamente en el proceso de compresión de dicha forma farmacéutica sólida, adquiriendo conocimiento práctico sobre los parámetros operativos involucrados. Adicionalmente, se participó en el proceso de blisteado de los productos farmacéuticos Silimar y Sulindaco, lo que permitió comprender las etapas finales de acondicionamiento primario y su relevancia para la protección, estabilidad y correcta presentación del medicamento.	La finalización de la observación del proceso de granulación y la participación en la compresión de clorfeniramina 4 mg facilitaron la comprensión de la influencia de los parámetros operativos en la calidad, uniformidad y desempeño del producto terminado. Asimismo, la participación en el proceso de blisteado de Silimar y Sulindaco permitió reconocer la importancia del acondicionamiento primario como una etapa crítica para garantizar la estabilidad, protección e integridad del medicamento. En conjunto, estas experiencias fortalecieron la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura y el criterio técnico necesario para el desempeño profesional en la industria farmacéutica.	
4	Se estuvo presente en el blisteo tanto de clorfeniramina 4mg como en el de sulindaco 200 mg. Se estuvo presente en el dispensado y granulación del comprimido de clonazepam 2mg. Se realizó una reunión con la tutora donde brindó ayuda para la selección del título y objetivo para la investigación.	La participación en las distintas actividades permitió fortalecer la comprensión práctica de los procesos farmacéuticos, evidenciando la importancia del control de cada etapa, desde el dispensado y la granulación hasta el blisteo, como factores clave para garantizar la calidad del producto final. Asimismo, la orientación recibida en la reunión con la tutora contribuyó a estructurar de manera adecuada el enfoque de la investigación, destacando la relevancia de definir claramente el título y los objetivos como base del trabajo.	
5	Se recibe capacitación sobre los pasos para llevar a cabo una Validación de procesos.	La capacitación recibida permitió comprender de manera más clara la importancia de la validación de	

	Se recibe una capacitación sobre el uso de los programas digitales internos para la producción de la planta. Se procede a reconocer toda la maquinaria empleada para la manufactura de Sulindaco 200mg.	procesos como herramienta fundamental para asegurar la calidad y reproducibilidad en la manufactura farmacéutica. Asimismo, el aprendizaje en el uso de los programas digitales internos facilitó la comprensión de la gestión y control de la producción en planta. Finalmente, el reconocimiento de la maquinaria empleada en la fabricación de Sulindaco 200 mg contribuyó a integrar estos conocimientos teóricos con su aplicación práctica, fortaleciendo la visión global del proceso productivo	
6	Se realiza una investigación orientada a identificar los aspectos fundamentales para la validación de procesos de manufactura de productos farmacéuticos. Se llevó a cabo una reunión con la tutora para presentarle el primer avance del trabajo escrito, con el fin de realizar las correcciones pertinentes antes de la entrega oficial.	La investigación realizada permitió fortalecer la comprensión de los aspectos clave involucrados en la validación de procesos de manufactura farmacéutica, destacando su importancia para garantizar la calidad y consistencia de los productos. Asimismo, la reunión con la tutora contribuyó a mejorar el enfoque y la estructura del trabajo escrito mediante la retroalimentación recibida, facilitando la realización de ajustes antes de la entrega oficial.	
7	Se lleva a cabo una reunión con la encargada del área de Validaciones de la empresa, con el objetivo de definir un plan de trabajo para abordar la validación del proceso de manufactura de Sulindaco 200 mg. Se da inicio con el desarrollo del protocolo de validación correspondiente al proceso de fabricación de tabletas de Sulindaco 200 mg.	La reunión con la encargada del área de Validaciones permitió comprender la importancia de una adecuada planificación para abordar la validación de procesos de manufactura, destacando la necesidad de definir estrategias claras y estructuradas. Asimismo, el inicio en el desarrollo del protocolo de validación contribuyó a aplicar estos conocimientos en un contexto práctico, fortaleciendo la comprensión de los elementos técnicos y documentales necesarios para garantizar la calidad del proceso de fabricación.	
8	Se realiza una investigación interna sobre los equipos involucrados en el proceso y el personal operativo, verificando que el personal cuente con la	La investigación interna permitió reforzar la comprensión sobre la importancia de asegurar que tanto el personal como los equipos cumplan con los requisitos establecidos,	

	capacitación requerida para las labores que desempeña, que los equipos se encuentren debidamente calificados y que los instrumentos de medición estén calibrados conforme a los requisitos establecidos. Se concluye la elaboración del protocolo de validación para Sulindaco 200 mg. Se llevó a cabo una reunión con la Tutora, la encargada de Validaciones y el gerente de Gestión de Calidad, con el objetivo de presentar el nuevo protocolo de validación.	destacando el papel de la capacitación, la calificación y la calibración en el aseguramiento de la calidad. Asimismo, la finalización del protocolo de validación y su presentación ante el equipo correspondiente evidenció la integración de los conocimientos adquiridos, así como la relevancia del trabajo colaborativo y la adecuada documentación dentro de la industria farmacéutica.	
9	Se realiza la recolección de muestras correspondientes a los lotes sometidos al proceso de validación en las etapas de granulación húmeda, compresión y blisteado. Las muestras son tomadas por triplicado en cada una de las etapas, con el fin de garantizar la representatividad de los datos obtenidos. Posteriormente, se procede a la ejecución de los análisis y ensayos correspondientes sobre las muestras recolectadas, de acuerdo con los métodos establecidos, con el objetivo de evaluar el cumplimiento de los parámetros de calidad definidos.	Se reforzó la relevancia de una adecuada recolección y análisis de muestras en distintas etapas del proceso, ya que esto garantiza resultados representativos y confiables. El desarrollo del análisis estadístico aplicado a la validación permitió comprender la importancia de basar las decisiones en datos objetivos y no únicamente en observaciones cualitativas. A través del estudio de conceptos como la variabilidad, la desviación estándar y la capacidad del proceso, se evidenció cómo estas herramientas permiten evaluar de manera precisa la consistencia y el control de un proceso farmacéutico. En conjunto, este aprendizaje resalta que la validación no solo es un requisito regulatorio, sino un enfoque científico que asegura la calidad, seguridad y eficacia de los productos elaborados.	
10	Se realiza el análisis de la documentación histórica correspondiente a lotes previos, con el propósito de identificar tendencias, resultados obtenidos y rangos operativos óptimos. Este análisis permite establecer un marco de referencia para interpretar los datos generados	La evaluación integral del proceso permitió entender cómo cada etapa influye en la calidad del producto final. Se observó que el control adecuado de los parámetros críticos es esencial para garantizar la consistencia del proceso. Este análisis refuerza la importancia de un enfoque sistemático que permita identificar oportunidades de mejora y	

	durante los muestreos realizados, así como prever el comportamiento esperado del proceso bajo condiciones similares.	asegurar el cumplimiento de las especificaciones.	
11	Se llevó a cabo una breve capacitación en conjunto con la encargada del área de validaciones de la empresa, con el objetivo de fortalecer los conocimientos necesarios para la aplicación de análisis estadísticos a los resultados obtenidos durante el proceso. Esta capacitación permitió comprender el uso adecuado de las herramientas estadísticas, así como su correcta interpretación, facilitando el análisis de los datos generados y contribuyendo a una evaluación más objetiva y fundamentada del proceso de validación.	La capacitación recibida permitió fortalecer los conocimientos en el análisis estadístico aplicado a la validación, evidenciando la importancia de interpretar correctamente los datos para sustentar decisiones técnicas. A partir de esta experiencia, se comprendió que el uso adecuado de herramientas estadísticas no solo facilita el análisis de resultados, sino que también contribuye a una evaluación más objetiva y confiable del proceso. Asimismo, se destacó el valor del aprendizaje guiado y la transferencia de conocimiento dentro del entorno profesional.	
12	Se realizó el análisis e interpretación de los resultados obtenidos a partir de los ensayos efectuados, utilizando herramientas estadísticas para evaluar la variabilidad y consistencia del proceso. Los datos fueron comparados con los límites de especificación establecidos, lo que permitió determinar el cumplimiento de los criterios de aceptación y verificar el estado de control del proceso.	El análisis e interpretación de los resultados me permitió comprender la importancia de evaluar los datos de manera objetiva para determinar el comportamiento real del proceso. A partir de esta actividad, entendí cómo el uso de herramientas estadísticas facilita la identificación de variabilidad y el cumplimiento de especificaciones, contribuyendo a una toma de decisiones más fundamentada. Asimismo, reforcé la relevancia de interpretar correctamente la información para asegurar la calidad y el control del proceso.	
13	Se realizó la consulta y revisión de normativas y guías aplicables al proceso de validación, con el fin de asegurar que las actividades desarrolladas se encontraran alineadas con los requisitos regulatorios vigentes. Esta actividad incluyó el análisis de lineamientos relacionados con	La consulta de normativas me permitió comprender la importancia de basar las actividades de validación en lineamientos regulatorios establecidos, asegurando así la calidad y confiabilidad del proceso. A partir de esta revisión, entendí cómo las normativas orientan la correcta ejecución de las actividades y la	

	buenas prácticas de manufactura y validación de procesos, lo que permitió establecer criterios adecuados para la evaluación de los resultados y el cumplimiento de los estándares de calidad.	interpretación de los resultados. Asimismo, reforcé la relevancia del cumplimiento regulatorio como parte fundamental en el aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica.	
14	Se inició la elaboración del informe de validación de procesos correspondiente al producto Sulindaco 200 mg, integrando los resultados obtenidos durante las etapas de muestreo y análisis. Se organizaron los datos recolectados y se estructuraron las secciones principales del informe técnico.	Esta actividad permitió comprender la importancia de la correcta documentación de los resultados obtenidos durante la validación, evidenciando que la organización y claridad en la presentación de la información son fundamentales para su interpretación. Asimismo, se reforzó la necesidad de mantener la trazabilidad de los datos como parte del aseguramiento de la calidad.	
15	Se continuó con el desarrollo del informe de validación, incorporando el análisis estadístico de los datos mediante el uso de herramientas como Cp y Cpk, con el fin de evaluar la capacidad y estabilidad del proceso.	El análisis estadístico permitió fortalecer la comprensión sobre la importancia de evaluar la variabilidad del proceso de manera cuantitativa. Se evidenció que indicadores como Cp y Cpk son fundamentales para determinar si un proceso es capaz de cumplir consistentemente con las especificaciones establecidas.	
16	Se realizó la interpretación de los resultados obtenidos en el análisis estadístico, identificando tendencias, posibles variaciones y el comportamiento general del proceso de manufactura.	Esta actividad permitió desarrollar un criterio técnico más sólido para interpretar datos, comprendiendo que no basta con obtener resultados, sino que es necesario analizarlos de manera crítica para tomar decisiones fundamentadas sobre el estado del proceso.	
17	Se elaboró la sección de desviaciones, observaciones e incidencias del proceso de validación, documentando los eventos detectados durante la ejecución de los lotes.	Se comprendió la importancia de documentar adecuadamente cualquier desviación, ya que esto permite identificar oportunidades de mejora y asegurar la transparencia del proceso. Asimismo, se reforzó el enfoque preventivo en el control de calidad.	
18	Se desarrollaron las conclusiones del informe de validación, basadas en los resultados obtenidos y su cumplimiento con	La elaboración de conclusiones permitió integrar todos los conocimientos adquiridos durante el proceso, evidenciando la importancia	

	los criterios de aceptación establecidos.	de sustentar técnicamente cada afirmación con datos objetivos y verificables.	
19	Se formularon recomendaciones para la mejora del proceso de manufactura y para futuras validaciones, considerando los hallazgos obtenidos durante el estudio.	Esta actividad permitió comprender el valor de la mejora continua dentro de la industria farmacéutica, destacando que la validación no solo busca cumplir requisitos, sino optimizar procesos y prevenir fallas.	
20	Se realizó una revisión integral del informe final de validación del proceso de manufactura de Sulindaco 200 mg, verificando la consistencia de la información presentada, la correcta identificación de tablas y figuras, la correspondencia entre las citas bibliográficas y las referencias en formato Vancouver, así como la integración de las observaciones y correcciones emitidas por la tutora académica y el equipo de validaciones de la empresa. Adicionalmente, se efectuó una revisión crítica de los análisis estadísticos y de la interpretación de los índices Cp y Cpk para fortalecer la argumentación técnica del documento.	La revisión integral del informe permitió comprender que la calidad de un proyecto no depende únicamente de la obtención de resultados, sino también de la capacidad de presentarlos de manera clara, coherente y técnicamente fundamentada. Esta actividad reforzó la importancia de la trazabilidad documental y de la revisión crítica de la información, evidenciando que pequeños detalles de forma y redacción contribuyen significativamente a la solidez y profesionalismo de un trabajo técnico en la industria farmacéutica.	
21	Se consolidó la versión final del informe de validación y se preparó el material de apoyo para la presentación y defensa del proyecto de internado. Para ello, se seleccionaron los resultados más relevantes, se estructuró una síntesis de los objetivos, metodología, resultados y conclusiones, y se revisó la relación entre los hallazgos obtenidos y los principios de validación de procesos y aseguramiento de la calidad farmacéutica.	La preparación de la presentación final permitió integrar de manera global todos los conocimientos y experiencias adquiridas durante el internado. Este proceso favoreció una comprensión más profunda de la validación de procesos como una herramienta estratégica para garantizar la calidad de los medicamentos y fortalecer la toma de decisiones basada en evidencia. Asimismo, evidenció el crecimiento profesional alcanzado, al desarrollar la capacidad de comunicar resultados técnicos de forma clara, estructurada y sustentada en fundamentos científicos y regulatorios.	

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 3. Diagrama de etapas de producción

Etapa 1. Dispensado

Tabla 3. Orden de producción

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD TEÓRICA (kg)	Formula Cualicuantitativa (mg)
101010086	PA-Sulindaco	XXX	XXX
111000045	XXXXX	XXX	XXX
111000102	MP-XXXXX	XXX	XXX
111000126	MP-XXXXX	XXX	XXX
111000062	MP-XXXXX	XXX	XXX
111000062	MP-XXXXX	XXX	XXX
111000129	MP-XXXXX	XXX	XXX
111000080	MP-XXXXX	XXXX	XXX
	Agua Purificada	C.S.P	C.S.P

Descripción: Proceso de medir y proporcionar las materias primas necesarias para fabricar el medicamento.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
Temperatura	18 - 25°C
Humedad Relativa	30 - 65%
Presión	< 10 Pascal

ÁREAS	EQUIPOS
Dispensado #2 (D-3)	Balanza BOEQ0106
	Balanza IDEQ0103

Etapa 2. Pre-Mezcla

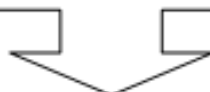
Descripción: Consiste en la combinación inicial del principio activo con parte o la totalidad de los excipientes, antes de la granulación o compresión.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
Temperatura	18 - 25°C
Humedad Relativa	30 - 65%
Presión	10 Pascal

AREAS	EQUIPOS	CONFIGURACIÓN	CODIGO	Realizado por: (Firma/Fecha)
Granulación húmeda	Balanza	-	SOEQ0201	
Granulación húmeda	Mezclador Octogonal 400L #2	Tiempo de Mezclado: 15 minutos	SOMA0105	
Granulación húmeda	Molino calibrador de conos	Malla :1.5mm, Velocidad: 2 (9,77Hz=586,2RPM), Separador 23.0mm	SOMA0111	
Observaciones				

Etapa 3. Granulación húmeda

Descripción: Etapa que implica la granulación húmeda la cual consiste en unir los polvos añadiendo un líquido aglutinante para formar partículas más grandes y fáciles de manejar.



DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
Temperatura	18 - 25°C
Humedad Relativa	30 - 65%
Presión	10 Pascal

AREAS	EQUIPO	CONFIGURACIÓN	CODIGO	Realizado por: (Firma/Fecha)	
Granulación húmeda (S-3)	Balanza	-	SOEQ0201		
Granulación húmeda (S-3)	Granulador húmedo 200 L	CHOPPER (GK)		SOEQ0107	
		Time S	SPEED HZ		RPM 1 HZ=58 RPM
		400	0		0
		20	15		870
		0	0		0
		0	0		0

		<table><tr><th colspan="3">Aspa central (MP)</th></tr><tr><th>TIME</th><th>SPEED</th><th>RPM</th></tr><tr><th>S</th><th>HZ</th><th>1 HZ=5 RPM</th></tr><tr><td>420</td><td>20</td><td>100</td></tr><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>	Aspa central (MP)			TIME	SPEED	RPM	S	HZ	1 HZ=5 RPM	420	20	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Aspa central (MP)																									
TIME	SPEED	RPM																							
S	HZ	1 HZ=5 RPM																							
420	20	100																							
0	0	0																							
0	0	0																							
0	0	0																							
Granulación húmeda (S-3)	Lecho Fluido	Temperatura 60 C Tiempo: Al menos 30min	SOMA0109																						
Granulación húmeda (S-3)	Molino calibrador de conos	, Malla: 1.5mm, Velocidad: 3 (16.80Hz=1008RPM), Separador: 23.5mm	SOMA0111																						
Observaciones																									

Controles en Proceso Etapa 3. Granulación húmeda

AREAS	EQUIPOS	CONFIGURACIÓN	CODIGO	Realizado por: (Firma/Fecha)
Controles de Proceso (S-4)	Balanza Humedad Electrónica Clase I	-	SOEQ0801	
Observaciones				
CONFORME		NO CONFORME		

Etapa 4. Mezclado

Descripción: Se combinan los componentes hasta lograr una distribución uniforme del principio activo, asegurando que el producto quede homogéneo antes de pasar a la compresión.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
Temperatura	18 - 25°C
Humedad Relativa	30 - 65%
Presión	10 Pascal

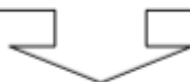
ÁREAS	EQUIPO	CONFIGURACIÓN	CODIGO	Realizado por: (Firma/Fecha)
Granulación	<u>Mezclador octagonal</u> 400 #2	<u>Tiempo de mezclado:</u> Primero 10 min Luego 5 min	SOMA0105	
Observaciones				

Controles en Proceso Etapa 4. Mezclado

ÁREAS	EQUIPOS	CONFIGURACIÓN	CODIGO	Realizado por: (Firma/Fecha)
Controles de Proceso (S-4)	Tamices de Granulometría	<u>Mallas:</u> Malla 60 / Malla 100 / Malla 200 / <Malla 200.	SOEQ0806-02	
Controles de Proceso (S-4)	Balanza Analítica	-	SOEQ0807	
Observaciones				
CONFORME		NO CONFORME		

Etapa 5. Compresión

Descripción: Etapa que implica la utilización de presión mediante una prensa de tabletas a una mezcla de polvos o granulados, generando dosis sólidas y uniformes para la administración vía oral.



DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
Temperatura	18 - 25°C
Humedad Relativa	30 - 65%
Presión	10 Pascal

AREAS	EQUIPOS	CONFIGURACIÓN	CÓDIGO	Realizado por: (Firma/Fecha)
Tableteado #2 (S-8)	Tabletera	<u>Punzones:</u> circulares, cóncavos, de 9,5 mm de diámetro. <u>Pesos:</u> Mínimo: 376 mg, Promedio: 396 mg, Máximo: 416 mg.		
Tableteado #2 (S-8)	Detector de Metales	-	SOEQ0312	

Controles en Proceso Etapa 5. Compresión



AREAS	EQUIPOS	CONFIGURACIÓN	CÓDIGO	Realizado por: (Firma/Fecha)
Controles de Procesos (S-4)	Durómetro ERWEKA	<u>Apariencia:</u> Tabletas circulares, de 9,5 mm diámetro <u>Dureza:</u> Mínimo: 8 kp, Promedio: 10 kp, Máximo: 12 kp <u>Peso:</u> Mínimo: 376 mg, Promedio: 396 mg, Máximo: 416 mg <u>Espesor:</u> Informativo <u>Diámetro:</u> 9,5 mm $\pm$ 0,5 mm	SOEQ0808	
Controles de Procesos (S-4)	Desintegrador	(37 a 42) °C; (0 a 15) min	SOEQ0803	
Controles de Procesos (S-4)	Digital Friability	25 RPM; 4 min (No mayor a 1,0%)	SOEQ0805	
Controles de Procesos (S-4)	Balanza Sartorius	-	SOEQ0809	
Controles de Procesos (S-4)	Balanza Humedad Electrónica Clase I	<u>Tiempo:</u> 3 – 5 minutos <u>Temperatura:</u> 110 °C (Humedad del granulo: Informativo)	SOEQ0801	
Observaciones				
CONFORME		NO CONFORME		

Etapa 6. Blisteo

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN
121000064	AL-Aluminio Sulindaco 200 mg MP, CCSS (165mm) B1G3
121010002	PL-PVC 165mm Naranja - Ámbar