

Validación del Proceso de Fabricación del Fitoterapéutico Caléndula Solución Oral en el
Laboratorio de Farmacología Vegetal LABFARVE

Stefany Andrea Aceros Roa

Trabajo de Grado para optar el título de Ingeniera Química
Modalidad de pasantía empresarial

Director

Gustavo Emilio Ramírez Caballero
Dr. en Ingeniería y Materiales de la Ciencia

Tutora

María Alejandra Villamizar Villamizar
Ingeniera Química

Universidad Industrial de Santander
Facultad de Ingenierías Fisicoquímicas
Escuela de Ingeniería Química

Bucaramanga

2025

Tabla de contenido

Introducción	8
1. Objetivos.....	10
1.1. General.....	10
1.2. Específicos	10
2. Marco Conceptual.....	10
3. Producto Caléndula Solución Oral	13
3.1. Proceso de fabricación	13
3.1.1. <i>Dispensación de materias primas</i>	14
3.1.2. <i>Preparación</i>	15
3.1.3. <i>Envasado y tapado de frascos</i>	16
3.1.4. <i>Codificado</i>	16
3.1.5. <i>Acondicionamiento</i>	16
4. Metodología.....	16
4.1. Preparación y planificación estratégica	17
4.1.1. <i>Fuentes de información</i>	17
4.1.2. <i>Diseño del plan de muestreo</i>	17
4.1.3. <i>Criterios de aceptación</i>	18
4.2. Monitoreo y compilación de datos.....	18
4.2.1. <i>Etapas del proceso</i>	19
4.2.2. <i>Análisis estadístico</i>	21
4.2.2.1. Media y desviación estándar	21
4.2.2.2. Cartas de control	22
4.2.2.3. Índices de capacidad del proceso	22
4.2.2.4. Valor estandarizado	23
4.3. Calificación de Desempeño de Equipos	24
4.3.1. <i>Criterios de aceptación</i>	24
4.3.2. <i>Diseño de la evaluación</i>	24
4.4. Documentación integrada	24
5. Resultados.....	25
5.1. Preparación y planificación estratégica	25
5.2. Monitoreo y compilación de datos.....	26

5.2.1.	<i>Lote 4115045</i>	28
5.2.2.	<i>Lote 4167055</i>	29
5.2.3.	<i>Lote 4180055</i>	30
5.3.	Calificación de desempeño de equipos	36
5.3.1.	<i>Dosificadora automática de cuatro boquillas</i>	37
5.3.2.	<i>Tapadora de tapa plástica</i>	39
5.3.3.	<i>Tapadora de gotas</i>	41
6.	Conclusiones.....	43
7.	Recomendaciones y Sugerencias.....	44
7.1.	Generales.....	44
7.2.	Específicas	44
7.2.1.	<i>Dosificadora automática de cuatro boquillas</i>	44
7.2.2.	<i>Tapadora de tapa plástica y de gotas</i>	45
	Referencias.....	46

Lista de tablas

Tabla 1 Plan de muestreo	18
Tabla 2 Especificaciones para el índice de capacidad del proceso	23
Tabla 3 Parámetros críticos de control	25
Tabla 4 Cronograma de fabricación de lotes comerciales.....	26
Tabla 5 Resultados fisicoquímicos del producto en proceso	27
Tabla 6 Tratamiento estadístico de la etapa de envasado.....	33
Tabla 7 Resultados de la prueba de hermeticidad	33
Tabla 8 Resultados de la inspección en la etapa de codificado.....	34
Tabla 9 Resultados de la inspección en la etapa de acondicionamiento	34
Tabla 10 Resultados fisicoquímicos del producto terminado	36
Tabla 11 Defectos de tapado para la tapadora de tapa plástica	40
Tabla 12 Defectos de tapado para la tapadora de gotas	41

Lista de figuras

Figura 1 Presentación para LABFARVE	13
Figura 2 Presentación para Escollanos S.A.S.	13
Figura 3 Diagrama de flujo para el fitoterapéutico Caléndula Solución Oral	14
Figura 4 Descripción de la metodología	17
Figura 5 Carta de control del lote 1 al inicio	28
Figura 6 Carta de control del lote 1 a la mitad.....	29
Figura 7 Carta de control del lote 1 al final	29
Figura 8 Carta de control del lote 2 al inicio	29
Figura 9 Carta de control del lote 2 a la mitad.....	30
Figura 10 Carta de control del lote 2 al final	30
Figura 11 Carta de control del lote 3 al inicio.....	30
Figura 12 Carta de control del lote 3 a la mitad.....	31
Figura 13 Carta de control del lote 3 al final	31
Figura 14 Rendimientos de las etapas de manufactura.....	35

Resumen

Título: Validación del Proceso de Fabricación del Fitoterapéutico Caléndula Solución Oral en el Laboratorio de Farmacología Vegetal LABFARVE. *

Autor: Stefany Andrea Aceros Roa **

Palabras Clave: Validación de procesos, calificación de desempeño, calidad, Buenas Prácticas de Manufactura, fitoterapéutico.

Descripción: La validación del proceso de fabricación del fitoterapéutico Caléndula Solución Oral x 360 mL y la calificación de desempeño de los equipos empleados en el envasado y tapado de soluciones orales en el laboratorio LABFARVE constituyen el eje central del presente trabajo. En la validación de procesos se llevó a cabo un plan estructurado que comprendió la planificación estratégica, el monitoreo de datos, la calificación de desempeño y la documentación. El análisis de los resultados permitió confirmar que las operaciones se realizan en condiciones controladas y reproducibles, en cumplimiento de los lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura.

Paralelamente, se llevó a cabo la calificación de desempeño de equipos con el fin de garantizar su confiabilidad en condiciones de operación máximas y mínimas. Se evaluaron tres equipos principales: una dosificadora de líquidos de cuatro boquillas, una tapadora de tapa plástica y una tapadora de gotas. Los equipos fueron evaluados con seis lotes, para los cuales los criterios de aceptación se establecieron en la ausencia de defectos críticos y en límites específicos para defectos mayores ($\leq 2,5\%$) y menores ($\leq 4\%$). Los resultados confirmaron el cumplimiento de los parámetros de desempeño, aportando evidencia documentada de que el proceso y los equipos se mantienen bajo un estado de control, lo que asegura la reproducibilidad, la consistencia y la confiabilidad en la producción de fitoterapéuticos.

*Trabajo de Grado

**Facultad de Ingenierías Físicoquímicas. Escuela de Ingeniería Química. Director: Gustavo Ramírez Caballero. Dr. en Ingeniería y Materiales de la Ciencia

Abstract

Title: Validation of the Manufacturing Process of the Phytotherapeutic Calendula Oral Solution in the Plant Pharmacology Laboratory LABFARVE. *

Author: Stefany Andrea Aceros Roa **

Key Words: Process validation, performance qualification, quality, Good Manufacturing Practices, phytotherapeutic.

Description: The validation of the manufacturing process for the phytotherapeutic product Calendula Oral Solution x 360 mL and the performance qualification of the equipment used in the packaging and capping of oral solutions at the LABFARVE laboratory are the focus of this study. A structured plan was carried out for process validation, which included strategic planning, data monitoring, performance qualification, and documentation. Analysis of the results confirmed that operations are carried out under controlled and reproducible conditions, in compliance with Good Manufacturing Practices guidelines.

At the same time, equipment performance was qualified to ensure its reliability under maximum and minimum operating conditions. Three main pieces of equipment were evaluated: a four-nozzle liquid dosing machine, a plastic capper, and a dropper capper. The equipment was evaluated with six batches, for which the acceptance criteria were established as the absence of critical defects and specific limits for major ($\leq 2.5\%$) and minor ($\leq 4\%$) defects. The results confirmed compliance with performance parameters, providing documented evidence that the process and equipment are maintained under control, ensuring reproducibility, consistency, and reliability in the production of phytotherapeutics.

*Degree Work

**Faculty of Physicochemical Engineering. School of Chemical Engineering. Director: Gustavo Ramírez Caballero. Ph.D. in Engineering and Materials Science

Introducción

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) constituyen un componente esencial del sistema de calidad farmacéutico, al proporcionar el marco normativo para la fabricación de medicamentos en condiciones controladas, repetibles y verificables, minimizando riesgos. En este contexto, la validación de procesos es una herramienta que confirma la capacidad del proceso para generar, de forma consistente, productos que cumplan con las especificaciones de calidad y seguridad.

El presente proyecto se desarrolló en la Fundación Laboratorio de Farmacología Vegetal – LABFARVE, empresa colombiana con más de cuatro décadas de trayectoria en la formulación, producción y comercialización de fitoterapéuticos. LABFARVE ha consolidado una infraestructura y un sistema de calidad basado en evidencia técnica orientado al cumplimiento de los requerimientos nacionales e internacionales en materia de buenas prácticas farmacéuticas.

Dentro de su portafolio de productos se destaca el fitoterapéutico Caléndula Solución Oral x 360 mL, elaborado a partir del extracto de *Calendula officinalis* L., una especie vegetal ampliamente reconocida por sus propiedades antiinflamatorias, cicatrizantes, antioxidantes y calmantes en el tratamiento de afecciones inflamatorias leves del tracto gastrointestinal y de las mucosas.

En el marco de su sistema de gestión de calidad, y ante el vencimiento de la validación previa del proceso de fabricación del fitoterapéutico Caléndula Solución Oral x 360 mL, así como la incorporación de una nueva dosificadora de líquidos de cuatro boquillas en la línea de producción, se determinó la necesidad de realizar una nueva validación, que permitiera confirmar la conformidad del sistema de producción frente a los requerimientos regulatorios vigentes.

No obstante, durante la ejecución del protocolo, la dosificadora presentó fallas técnicas que impidieron su implementación. Ante esta situación, se procedió a realizar un análisis técnico y estadístico del proceso, evaluando su trazabilidad, capacidad y eficiencia, dando respuesta a ¿Cuáles son los riesgos y desafíos técnicos asociados a la incorporación de un nuevo equipo en la fabricación del fitoterapéutico según los requisitos establecidos por las BPM?

1. Objetivos

1.1. General

Analizar y documentar la validación del proceso de fabricación del fitoterapéutico Caléndula Solución Oral en el Laboratorio de Farmacología Vegetal LABFARVE.

1.2. Específicos

- Establecer la base documental para la validación del proceso de fabricación del fitoterapéutico Caléndula Solución Oral x 360 mL, mediante la planificación de lotes comerciales, revisión de registros previos, desarrollo de protocolos y caracterización del proceso, con el fin de reconocer los parámetros críticos que puedan afectar la calidad del producto.
- Verificar la conformidad del proceso de fabricación del producto mediante el monitoreo de parámetros críticos, análisis estadísticos y de control de calidad en tres lotes comerciales, asegurando el cumplimiento de los criterios del protocolo de validación y documentando desviaciones y mejoras.
- Realizar la calificación de desempeño de tres equipos utilizados en el envasado de productos fitoterapéuticos de forma farmacéutica líquida para determinar la eficiencia, correcto desempeño e impacto en la calidad de los productos, por medio de pruebas documentales y datos tomados a lo largo de la manufactura.

2. Marco Conceptual

Las Buenas Prácticas de Manufactura, conocidas internacionalmente como *Good Manufacturing Practices* (GMP), constituyen un conjunto de lineamientos, normas y procedimientos que aseguran que los productos farmacéuticos sean fabricados de manera consistente, controlada y conforme a los estándares de calidad establecidos (Organización Mundial

de la Salud, 2020). Su objetivo principal es minimizar los riesgos inherentes a la producción que no pueden eliminarse únicamente con pruebas del producto final (ISPE, s.f.).

Las BPM fueron promovidas inicialmente por la OMS en 1968 (Organización Mundial de la Salud, 2020) y han sido adoptadas y adaptadas por numerosas agencias regulatorias a nivel mundial, incluyendo la FDA en Estados Unidos, la EMA en Europa y el INVIMA en Colombia, cubriendo aspectos críticos del proceso productivo como las materias primas, instalaciones, equipos, capacitación del personal, controles intermedios y finales, y documentación sistemática y trazable (U.S. Food And Drug Administration, 2025).

En Colombia, la Resolución 2674 de 2013 establece la implementación obligatoria de las BPM, definiendo requisitos sanitarios sobre infraestructura, personal, equipos, agua, residuos y control de plagas en establecimientos donde se fabriquen, procesen, envasen, almacenen o comercialicen alimentos y bebidas destinadas al consumo humano (Ministerio de Salud y Protección Social, 2013). Aunque está orientada al sector alimentario, sus lineamientos resultan aplicables a la fabricación de productos terapéuticos de administración oral.

Dentro del enfoque farmacéutico, el cumplimiento de las BPM adquiere especial importancia en la fabricación de fitoterapéuticos, debido a la variabilidad inherente de sus principios activos. Según el Decreto 1156 de 2018, esta variabilidad depende de factores como la especie vegetal utilizada, las condiciones de cultivo, cosecha, almacenamiento y procesamiento del material vegetal (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018).

Como parte del marco regulatorio colombiano, el Decreto 2266 de 2004, establece los requisitos para la producción de fitoterapéuticos, exigiendo a los fabricantes cumplir con las BPM, certificadas por el INVIMA, con una validez de hasta 5 años (Ministerio de Salud y Protección

Social, 2004), sin embargo, estos requisitos se fundamentan en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos naturales, contenidos en la Resolución 3131 de 1998 que define los lineamientos técnicos y administrativos necesarios para la autorización y funcionamiento de los laboratorios en el país (Ministerio de Salud y Protección Social, 1998).

En este contexto, la implementación de Buenas Prácticas de Manufactura no solo responde a una exigencia normativa, sino que constituye la base operativa sobre la cual se articula todo el sistema de aseguramiento de la calidad. Es allí donde adquiere especial relevancia la validación de procesos, entendida no como una etapa aislada, sino como una estrategia técnica integral y uno de los tantos requisitos que se solicitan en las distintas regulaciones y que permite verificar, mediante evidencia objetiva, que los procesos operan de forma controlada y reproducible bajo condiciones previamente establecidas, siendo demostrado a través de protocolos e informes y considerado como un elemento esencial auditable en una inspección sanitaria (Cámara de Comercio de Bogotá, Asociación Colombiana de la Industria Farmacéutica (ASCIF), Terra Farma S.A., 2021).

Sin embargo, en el marco de la validación de procesos, uno de los elementos clave para asegurar la confiabilidad de los resultados es la verificación rigurosa del funcionamiento de los equipos utilizados durante la fabricación. La calidad del producto final no depende únicamente del diseño del proceso, sino también de la capacidad de los equipos para operar de forma consistente bajo condiciones específicas. Por esta razón, la industria farmacéutica emplea la calificación de desempeño de equipos como herramienta para verificar, y documentar el cumplimiento de ciertos requisitos del usuario bajo condiciones reales y representativas de operación rutinaria (The FDA Group, 2024).

3. Producto Caléndula Solución Oral

Caléndula Solución Oral es un fitoterapéutico de uso tradicional elaborado a partir del extracto de *Calendula officinalis* L. Está indicado para administración oral y se emplea principalmente en el alivio de procesos inflamatorios leves a nivel interno (LABFARVE, s.f.). Su efecto terapéutico se asocia a la presencia de compuestos bioactivos como flavonoides, triterpenos, saponinas y carotenoides, responsables de sus actividades antiinflamatorias, antioxidantes, antimicrobianas y cicatrizantes (Efstratiou, y otros, 2012).

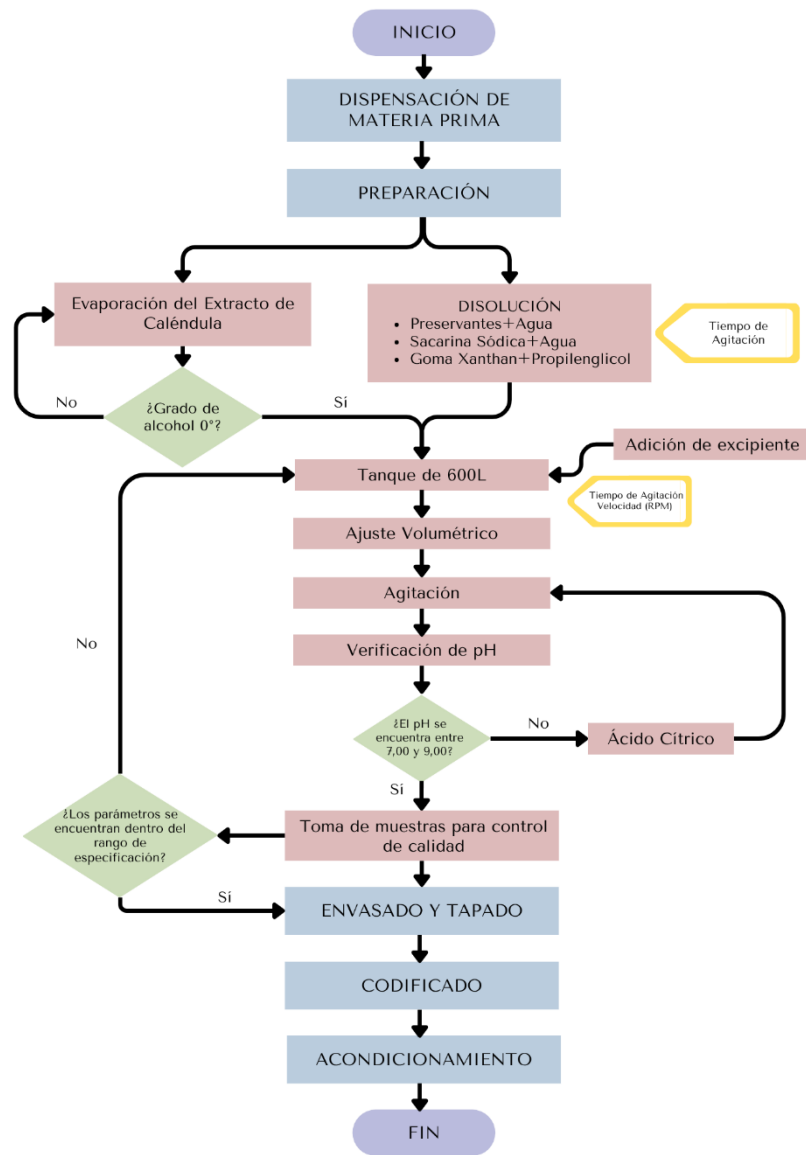
El producto cuenta con dos presentaciones comerciales: para LABFARVE, en frasco blanco antiácido con tapa rosca blanca y etiqueta de la línea corporativa codificada con número de lote y fecha de vencimiento, sin estuche; y para Escollanos S.A.S. (maquila), en frasco blanco antiácido con tapa rosca blanca, etiqueta personalizada según diseño del cliente, inserto con información del producto y estuche individual codificado con fecha de fabricación, número de lote y fecha de vencimiento.

Figura 1 Presentación para LABFARVE **Figura 2** Presentación para Escollanos S.A.S.



3.1. Proceso de fabricación

El proceso de fabricación del producto Caléndula Solución Oral se desarrolla a través de una secuencia estructurada, la cual se representa en la figura 3.

Figura 3*Diagrama de flujo para el fitoterapéutico Caléndula Solución Oral*

3.1.1. Dispensación de materias primas

Se realiza inicialmente el pesaje de todas las materias primas que se utilizan a lo largo del proceso según la orden de producción de cada batch record, la cual indica la cantidad y el lote de cada una. Estas deben haber sido previamente analizadas por el área de control de calidad para verificar el cumplimiento de las especificaciones preestablecidas.

3.1.2. Preparación

Esta etapa se desarrolla siguiendo una secuencia definida de operaciones que permiten incorporar de manera controlada todos los componentes del fitoterapéutico. Estas actividades se detallan en el documento 11506_REGISTRO DE FABRICACIÓN SOLUCIÓN ORAL DE CALÉNDULA X 1800 UNIDADES - FO-O12-O121-96 y se resumen a continuación:

- Evaporación del extracto de caléndula: Se busca eliminar el alcohol residual proveniente del proceso de extracción, permitiendo la concentración de los principios activos.
- Disolución de preservantes: Se realiza la disolución de metilparabeno y propilparabeno sódicos en agua purificada. Esta operación busca favorecer la solubilidad de los componentes y garantizar su estabilidad.
- Incorporación del extracto evaporado: Una vez completados los pasos anteriores se incorpora el extracto de caléndula evaporado a la mezcla que contiene los preservantes disueltos. Esta adición se realiza bajo agitación continua, con el fin de asegurar una distribución uniforme del principio activo en toda la solución.
- Disolución de sacarina sódica: La sacarina sódica, utilizada como edulcorante, se disuelve previamente en agua purificada en un recipiente auxiliar y luego es adicionada gradualmente al tanque, contribuyendo a mejorar el perfil organoléptico del producto final.
- Incorporación del estabilizante viscoso y excipientes: La goma xantana, utilizada como agente espesante y estabilizante, se mezcla previamente con propilenglicol en un recipiente aparte. Una vez se obtiene una mezcla homogénea, esta se adiciona lentamente al tanque bajo agitación constante para evitar la formación de grumos. Luego, se incorpora el saborizante artificial de melocotón, según la formulación establecida directamente al tanque de preparación.

- Ajuste volumétrico: Una vez incorporados todos los componentes, se adiciona agua purificada al tanque de preparación hasta alcanzar el volumen final establecido. La solución es agitada durante un periodo adicional para asegurar su integración completa.
- Ajuste de pH: En caso de que el valor esté por fuera de especificación este se ajusta con ácido cítrico, hasta alcanzar el rango de pH requerido.

3.1.3. Envasado y tapado de frascos

El producto se envasa en frascos utilizando un sistema semiautomático, en el cual el operario posiciona los recipientes y supervisa el funcionamiento de la máquina. Posteriormente, los frascos tapados se almacenan en canastillas para ser trasladados al área de acondicionamiento.

3.1.4. Codificado

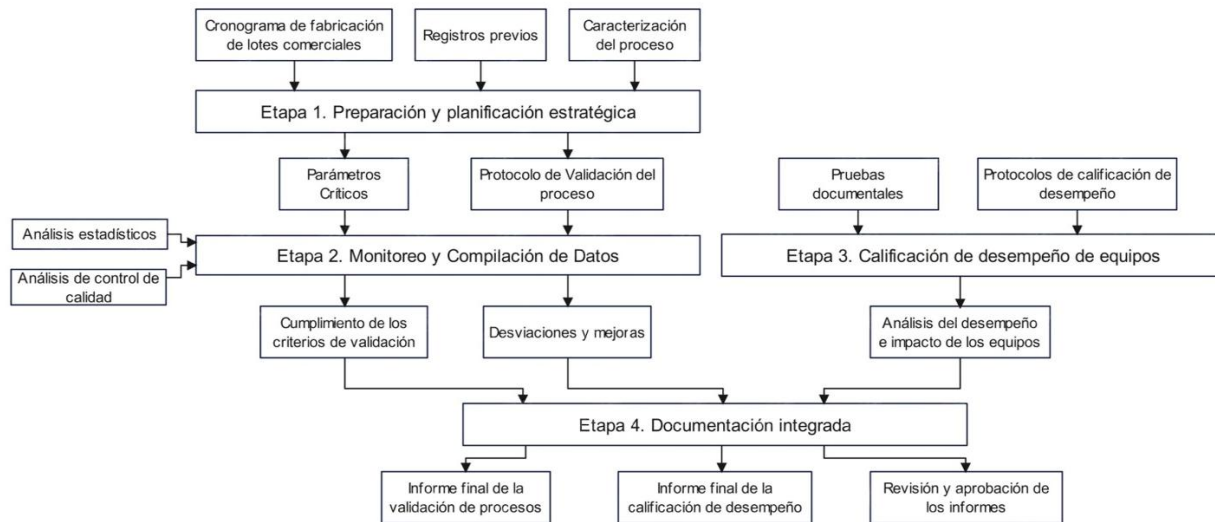
Las etiquetas y estuches se codifican con el número de lote, fecha de vencimiento y fecha de fabricación (según aplique).

3.1.5. Acondicionamiento

Esta etapa incluye el etiquetado de los frascos y el estuchado manual (cuando corresponda), seguido del almacenamiento del producto terminado para su distribución y comercialización.

4. Metodología

La validación del proceso de fabricación del fitoterapéutico Caléndula Solución Oral x 360 mL se desarrolló en la planta de fitoterapéuticos del laboratorio LABFARVE, con el propósito de verificar la consistencia y reproducibilidad del proceso tras la incorporación de una nueva dosificadora de líquidos de cuatro boquillas en la etapa de envasado. Para ello, se estructuró un plan metodológico dividido en cuatro etapas secuenciales plasmadas en la figura 4.

Figura 4*Descripción de la metodología*

4.1. Preparación y planificación estratégica

Durante esta etapa, se revisaron los registros de lotes anteriores, se analizó la caracterización del proceso previamente validado y se identificaron los parámetros críticos de control y atributos críticos de calidad asociados a cada una de las etapas del proceso.

4.1.1. Fuentes de información

Para el desarrollo del protocolo de validación se consultaron diversas fuentes documentales, entre ellas el Plan Maestro de Validaciones, Kawak y los batch record del producto. Asimismo, se revisaron informes de validación previos y calificaciones de equipos, que permitieron conocer el historial de funcionamiento, identificar fallas registradas y establecer los parámetros críticos para la nueva validación. Finalmente, se emplearon los manuales de operación y fichas técnicas como referencia para garantizar el uso adecuado de los equipos.

4.1.2. Diseño del plan de muestreo

El plan de muestreo se diseñó conforme a la norma MIL-STD-105E, bajo nivel de inspección II y nivel de severidad normal. La cantidad de unidades muestreadas en cada punto fue determinada según los criterios establecidos por la norma y el tamaño de lote.

Tabla 1

Plan de muestreo

TAMAÑO DE LOTE	TAMAÑO DE MUESTRA
281 – 500	50 unidades
501 – 1200	80 unidades
1201 – 3200	125 unidades
3201 – 10000	200 unidades

Nota. Adaptado de (UC3M, s.f.)

4.1.3. Criterios de aceptación

Los criterios de aceptación establecidos para cada etapa del proceso de fabricación del fitoterapéutico constituyeron una herramienta clave para asegurar el cumplimiento de los parámetros técnicos, evaluando de forma objetiva el desarrollo del proceso, identificar desviaciones y sustentar la trazabilidad de los lotes producidos bajo condiciones representativas.

Con base en esta información se elaboró, revisó y aprobó el protocolo para iniciar la validación.

4.2. Monitoreo y compilación de datos

En esta etapa, se fabricaron tres lotes consecutivos de Caléndula Solución Oral x 360 mL, cada uno con un tamaño de 1800 unidades, bajo condiciones representativas de producción. Antes de iniciar cualquier actividad, se verificó la limpieza y desinfección de áreas y equipos, el cumplimiento de las condiciones medioambientales establecidas y el uso correcto de los elementos de protección personal por parte de los operarios involucrados.

4.2.1. *Etapas del proceso*

- **Dispensación:** Se verifico por medio de basculas y balanzas calibradas el peso neto de cada una de las materias primas que iban a ser enviadas al área de preparación de líquidos.
- **Soplado:** Los envases fueron sometidos a un proceso de limpieza interna mediante aire comprimido clase ISO 8, con el fin de eliminar partículas visibles. Cada frasco soplado seleccionado fue trasladado al área de lavado llenado con agua purificada, agitado y vaciado en un vaso de precipitado (*beaker*) dispuesto sobre dos superficies contrastantes: un fondo blanco para la detección de partículas oscuras y un fondo negro para la identificación de partículas claras, considerando como criterio de aceptación la ausencia total de partículas visibles.
- **Fabricación:** Se llevó a cabo el muestreo del producto a granel en tres niveles del tanque (superior, medio e inferior), con el fin de verificar la homogeneidad y los parámetros fisicoquímicos del lote, tales como pH, densidad, propiedades organolépticas y cromatografía. Para ello, se utilizó una jeringa de muestreo previamente esterilizada, la cual fue introducida en el tanque para recolectar 50 mL de producto por cada nivel.
- **Envasado:** Se evaluó el volumen dosificado por envase como parámetro clave. Para ello, se registraron los valores de peso neto, calculados por la diferencia entre el peso bruto y la tara del envase. Posteriormente, se aplicó la densidad establecida por el área de Control de Calidad para determinar el promedio de volumen correspondiente. Con esta información, se realizó un análisis estadístico y se verifico el cumplimiento del intervalo permitido.
- **Tapado:** Se realizó la colocación y ajuste de la tapa plástica sobre el envase previamente dosificado, utilizando una tapadora de tapa plástica con calificación de desempeño en curso (ejecutada de forma paralela a la validación del proceso de fabricación).

Durante esta etapa se realizaron dos tipos de controles: inspección visual y pruebas de hermeticidad. En el primero, las unidades se revisaron para verificar aspectos como el estado de la banda de seguridad, el ajuste adecuado de la tapa, la ausencia de filtraciones y/o deformaciones del envase. Posteriormente, se realizaron pruebas de hermeticidad en un equipo de vacío, permitiendo identificar posibles fallas en el sistema de cierre no evidentes visualmente, facilitando la detección de filtraciones.

Con base en los resultados obtenidos, los defectos observados se clasificaron de acuerdo con su impacto sobre la calidad e integridad del producto. Los defectos críticos correspondieron a unidades filtradas, con banda de seguridad rota o con deformación en la tapa, ya que comprometen directamente la hermeticidad y la protección del contenido. Los defectos mayores, como tapas manchadas o torcidas, se asociaron a desviaciones que, si bien no afectan la integridad del producto, representan incumplimientos estéticos o funcionales que podrían afectar la percepción del consumidor. Por último, los defectos menores, entre ellos tapas rayadas o con suciedad removible, fueron considerados no significativos y atribuibles a variaciones propias del proceso.

- **Codificado:** Se empleó una codificadora de inyección de tinta marca Domino, utilizada para imprimir sobre las etiquetas y estuches el número de lote, la fecha de fabricación y de vencimiento correspondiente. Durante esta etapa se realizó una inspección visual para verificar la legibilidad, ubicación y exactitud de la impresión, así como el adecuado estado de las superficies impresas.

Los defectos detectados se clasificaron de acuerdo con su impacto en la trazabilidad y presentación del producto. Los defectos críticos incluyeron lote y/o fecha errónea, impresión no legible, al revés o incompleta, ya que afectan directamente la identificación

del producto y, por tanto, su liberación y comercialización. Los defectos mayores, como impresión torcida, etiqueta manchada o estuche en mal estado se asociaron a desviaciones estéticas o de alineación que no comprometen la información impresa, pero sí la apariencia final del producto.

- Acondicionamiento: Se aplicó un control visual según el plan de muestreo, verificando la correspondencia entre el lote y la etiqueta previamente codificada, la correcta aplicación de la etiqueta frontal y de instrucción, la integridad del estuche y el correcto embalaje del producto terminado.

Se consideraron defectos críticos aquellos que comprometen directamente la trazabilidad o la conformidad del fitoterapéutico, tales como producto o etiqueta equivocada, lote y/o fecha errónea, impresión no legible, etiqueta rasgada o producto sin etiqueta, los cuales afectan la identificación y pueden implicar un riesgo para el consumidor.

Por su parte, los defectos mayores correspondieron a envases con suciedad, etiquetas manchadas o mal pegadas, que, si bien no comprometen la seguridad del producto, afectan su presentación y pueden generar rechazo en inspecciones por parte del usuario final.

4.2.2. Análisis estadístico

4.2.2.1. Media y desviación estándar

Para el análisis de los datos recolectados durante la fabricación de los lotes, se utilizaron herramientas estadísticas que permitieron evaluar la consistencia y confiabilidad del proceso. Se calculó la media, con el objetivo de identificar el comportamiento de las posibles desviaciones respecto a las condiciones esperadas del proceso. Adicionalmente, se determinó la desviación estándar, cuantificando el grado de variabilidad de los datos respecto al valor promedio, facilitando así la detección de posibles desviaciones que puedan afectar la reproducibilidad del producto.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{N} \quad (\text{Ec.1})$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (\text{Ec.2})$$

4.2.2.2. Cartas de control

De acuerdo con (Toscana, Moretto, & Villarreal, 2009), estas permiten monitorear posibles variaciones en los parámetros del proceso y evaluar su comportamiento a lo largo del tiempo. Su eficacia radica en la capacidad para detectar de manera oportuna cualquier cambio significativo una vez ocurre, procurando una baja tasa de falsas alarmas y una frecuencia de muestreo adecuada.

Para ello, se graficaron los datos del proceso en función del tiempo, la media del proceso y el límite superior de control (LSC) e inferior (LIC), donde estos últimos no representan especificaciones del producto, sino umbrales estadísticos del comportamiento esperado del proceso.

$$LSC = \bar{x} + 3\sigma \quad (\text{Ec.3})$$

$$LIC = \bar{x} - 3\sigma \quad (\text{Ec.4})$$

4.2.2.3. Índices de capacidad del proceso

Para evaluar el rendimiento del proceso de envasado se utilizaron los índices Cp y Cpk. Estos indicadores permitieron cuantificar la relación entre la variabilidad del proceso y los límites de especificación, proporcionando información clave sobre su desempeño (Minitab, 2019).

El índice Cp evaluó la capacidad potencial del proceso, bajo el supuesto de que la media del proceso coincidía exactamente con el centro del intervalo de especificación (ecuación 5). Este

índice se calculó considerando la relación entre el rango de especificaciones (límite superior e inferior) y la variabilidad del proceso (desviación estándar).

$$Cp = \frac{LES - LEI}{6\sigma} \quad (\text{Ec.5})$$

Por otro lado, el índice Cpk (ecuación 6) midió la capacidad real del proceso, incorporando el sesgo de la media respecto a los límites de especificación. Es decir, además de considerar la dispersión, también evaluó si el proceso estaba centrado dentro del rango permitido.

$$Cpk = \min \left[\frac{LES - \bar{x}}{3\sigma}, \frac{\bar{x} - LEI}{3\sigma} \right] \quad (\text{Ec.6})$$

La interpretación de estos dos índices se presenta en la tabla 2, la cual clasifica los resultados de acuerdo con rangos establecidos de capacidad del proceso.

Tabla 2
Especificaciones para el índice de capacidad del proceso

VALOR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	% DENTRO DE ESPECIFICACIÓN
< 1	Alta probabilidad de producir unidades fuera de especificación.	El proceso no es capaz	< 99,73 %
1	No hay margen para variaciones adicionales.	El proceso es mínimamente capaz	≈ 99,73 %
> 1	La variabilidad está dentro del rango permitido.	El proceso es capaz	≥ 99,73 %
> 1,33	Indica un proceso robusto y bien controlado.	El proceso es altamente capaz	> 99,99 %

Nota. Adaptado de (Six Sigma US , 2024)

4.2.2.4. Valor estandarizado

Según la (Universidad Tecnológica Nacional, s.f.), el valor Z es una medida estadística que indica cuántas desviaciones estándar (σ) hay por encima o por debajo de la media del proceso (\bar{x}) y un valor X, en este caso el límite de especificación (LEI o LES). Así pues, las ecuaciones 7 y 8 se utilizaron para estimar la probabilidad de que una unidad estuviera fuera de especificación.

$$Z_{LES} = \frac{LES - \bar{x}}{\sigma} \quad (\text{Ec.7})$$

$$Z_{LEI} = \frac{\bar{x} - LEI}{\sigma} \quad (\text{Ec.8})$$

4.3. Calificación de Desempeño de Equipos

Como parte del estudio, se realizó la calificación de desempeño (PQ) de tres equipos involucrados en el proceso de manufactura de soluciones orales: una dosificadora de líquidos de cuatro boquillas, una tapadora de tapa plástica y una tapadora de gotas. Esta etapa se desarrolló conforme a los principios de las BPM, con el objetivo de verificar que el desempeño de cada equipo fuera consistente y adecuado para su uso previsto bajo condiciones de operación rutinarias.

4.3.1. Criterios de aceptación

Para la calificación de desempeño de los tres equipos, se definieron criterios de aceptación fundamentados en la clasificación de defectos según su impacto en la calidad del producto. Dichos parámetros se describen en detalle en cada uno de los protocolos elaborados.

4.3.2. Diseño de la evaluación

La calificación incluyó condiciones máximas y mínimas de operación, utilizando productos representativos de cada escenario, siguiendo el cronograma descrito en la tabla 4.

4.4. Documentación integrada

Finalizadas las etapas de ejecución experimental y análisis de datos, se procedió con la elaboración de los informes técnicos correspondientes a la validación de procesos y a la calificación de desempeño de los equipos involucrados. Esta documentación constituyó la evidencia escrita y estructurada que respalda los resultados obtenidos y permite la trazabilidad.

Los informes se desarrollaron siguiendo la estructura establecida por el sistema de calidad, asegurando la inclusión de todos los elementos requeridos: objetivo, metodología aplicada, resultados, análisis estadístico, manejo de desviaciones, conclusiones, recomendaciones y anexos.

Cada informe fue revisado y aprobado por los responsables descritos en cada uno de los protocolos, garantizando así la veracidad de la información y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Documentación (BPD).

Esta etapa fue clave para cerrar formalmente el estudio y generar la documentación necesaria para futuras revalidaciones, calificaciones de desempeño, inspecciones regulatorias o procesos de mejora tecnológica.

5. Resultados

5.1. Preparación y planificación estratégica

La revisión permitió confirmar que el proceso de fabricación de Caléndula Solución Oral x 360 mL cuenta con antecedentes favorables en cuanto al cumplimiento de especificaciones de producto terminado en cada etapa de manufactura. Asimismo, se identificaron los parámetros críticos de control y los atributos críticos de calidad que impactan cada fase del proceso, que sirvieron como referencia para establecer los criterios de aceptación para la validación.

Tabla 3

Parámetros críticos de control

ETAPA	PARÁMETROS CRÍTICOS DEL PROCESO	ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD
Dispensación	Exactitud del pesaje - Identificación de materia prima	Identidad y cantidad correcta de materias primas
Soplado	Calidad del aire	Fascos libres de partículas visibles
Preparación	Tiempo y Velocidad de agitación - pH	Homogeneidad - pH - Densidad - Aspecto
Envasado	Velocidad - Volumen	Volumen dentro de los límites
Tapado	Posición y alineación del envase	Cierre hermético - Ausencia de filtraciones
Codificado	Velocidad banda transportadora	Información legible y correcta
Acondicionamiento	Adhesión de etiquetas, integridad de empaque, conteo de unidades a embalar	Producto correctamente acondicionado

La recolección de unidades para cada muestreo se llevó a cabo en tres puntos representativos de cada una de las etapas de producción: inicio, mitad y final, con el propósito de evaluar la uniformidad del proceso. Sin embargo, se hizo una excepción con la etapa de preparación, donde las muestras se tomaron al final de la etapa.

Con base en esta información, se elaboró el PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESO CALÉNDULA SOLUCIÓN ORAL X 360 mL – 1800 U PV-O12-O121-15, en el que se establecieron los criterios de aceptación propuestos, el plan de muestreo y los análisis de control de calidad a realizar.

Para la validación concurrente del proceso y la calificación de desempeño de los equipos involucrados, se elaboró un cronograma de fabricación que permitió integrar ambas actividades bajo condiciones representativas de producción rutinaria.

Tabla 4
Cronograma de fabricación de lotes comerciales

PRODUCTO	MES			CONDICIONES		PROCESO	
	ABRIL	MAYO	JUNIO	MÁXIMAS	MÍNIMAS	VP	QP
Caléndula Solución Oral x 360 mL	X	XX		X		X	
Totumo Solución Oral x 240 mL		X			X		X
Sauco Flores Solución Oral x 240 mL		X			X		X
Romero Solución Oral x 240 mL			X		X		X
Valeriana Solución Oral x 60 mL	XXX			X			X
Valeriana Silvestre Solución Oral x 20 mL	X		XX		X		X

5.2. Monitoreo y compilación de datos

Durante esta fase se recopilaron y analizaron los datos obtenidos a partir de la fabricación de los tres lotes incluidos en la validación. En la etapa de preparación, el muestreo se efectuó únicamente al final del proceso, tomando muestras en tres niveles del tanque de 600 L (superior, medio e inferior), con el objetivo de verificar la homogeneidad del producto antes de su envasado.

Tabla 5
Resultados fisicoquímicos del producto en proceso

PARÁMETRO	LOTE 1: 4115045				LOTE 2: 4167055				LOTE 3: 4180055			
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3	CONCEPTO	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3	CONCEPTO	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3	CONCEPTO
Apariencia	Líquido	Líquido	Líquido	Cumple	Líquido	Líquido	Líquido	Cumple	Líquido	Líquido	Líquido	Cumple
	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo		Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo		Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	
	Semiviscoso	Semiviscoso	Semiviscoso		Semiviscoso	Semiviscoso	Semiviscoso		Semiviscoso	Semiviscoso	Semiviscoso	
Olor	Característico	Característico	Característico	Cumple	Característico	Característico	Característico	Cumple	Característico	Característico	Característico	Cumple
Color	Pardo	Pardo	Pardo	Cumple	Pardo	Pardo	Pardo	Cumple	Pardo	Pardo	Pardo	Cumple
Sabor	Dulce Sui	Dulce Sui	Dulce Sui	Cumple	Dulce Sui	Dulce Sui	Dulce Sui	Cumple	Dulce Sui	Dulce Sui	Dulce Sui	Cumple
	Generis	Generis	Generis		Generis	Generis	Generis		Generis	Generis	Generis	
pH	8,33	8,34	8,31	Cumple	8,54	8,55	8,54	Cumple	8,41	8,34	8,39	Cumple
Densidad (g/mL)	1,0081	0,9919	1,0053	Cumple	1,01075	1,001	1,0209	Cumple	1,01527	1,00583	1,01925	Cumple
Perfil cromatográfico	0,56	0,53	0,59	Cumple	0,58	0,49	0,58	Cumple	0,51	0,51	0,46	Cumple

Los análisis confirmaron la homogeneidad del producto, evidenciándose valores consistentes de pH, densidad y características organolépticas dentro de las especificaciones establecidas. Asimismo, el perfil cromatográfico de los lotes se mantuvo dentro de las especificaciones, validando la identidad y pureza del compuesto marcador. No se identificaron gradientes de concentración ni segregación de componentes, lo cual respalda la formulación controlada del granel y la fiabilidad del proceso de preparación en su conjunto.

Por otro lado, los resultados de la etapa de soplado fueron registrados en el formato CONTROL EN PROCESO DE SOPLADO DE ENVASES FO-O12-78, en donde se confirmó la ausencia total de partículas visibles como criterio de aceptación. Este hallazgo demuestra la consistencia de la etapa y su eficacia para eliminar los residuos. Por lo tanto, el proceso se considera apto para su uso.

En la etapa de envasado, se presentó una desviación importante, específicamente durante la calibración inicial del equipo utilizado para el proceso, la dosificadora automática de cuatro boquillas. Esta etapa previa tenía como objetivo calibrar los volúmenes de dosificado conforme a los valores hallados por medio de la densidad antes de iniciar formalmente el llenado del lote, para asegurar que los controles de peso cumplieran con los criterios de aceptación establecidos para la

validación. Sin embargo, durante la calibración no fue posible estabilizar los volúmenes dentro del rango objetivo, observándose variaciones significativas entre boquillas y ciclos. Como acción de contención, se suspendió el uso de la dosificadora y se reemplazó por otra previamente calificada, lo que permitió dar inicio al llenado de los envases sin afectar la integridad de la validación.

Los pesos fueron registrados en el formato CONTROL DE PESO EN PROCESO DE SOLUCIÓN ORAL X 360 ML FO-O12-O121-365 y representados en la cartas de control para cada punto de muestreo de cada lote en donde se evidencia que los límites representados en color naranja y verde corresponden a los de especificación, es decir, los valores establecidos por la normativa vigente y por el sistema de gestión de calidad del laboratorio. Por su parte, los límites de control en azul claro y morado reflejan los umbrales estadísticos del comportamiento esperado del proceso con respecto a la media (línea rosada), calculados considerando tres desviaciones estándar por encima y por debajo de esta. Finalmente, la línea azul oscuro representa el promedio de los pesos registrados para los controles del punto de muestreo correspondiente.

5.2.1. Lote 4115045

Figura 5

Carta de control del lote 1 al inicio

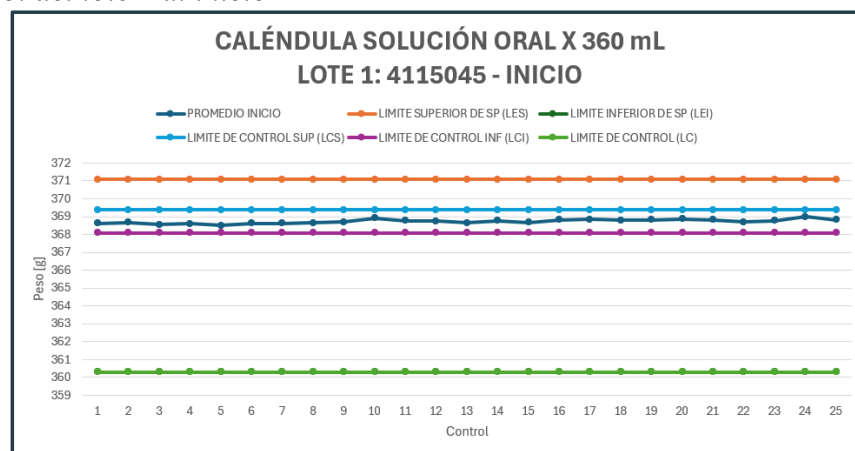


Figura 6
Carta de control del lote 1 a la mitad

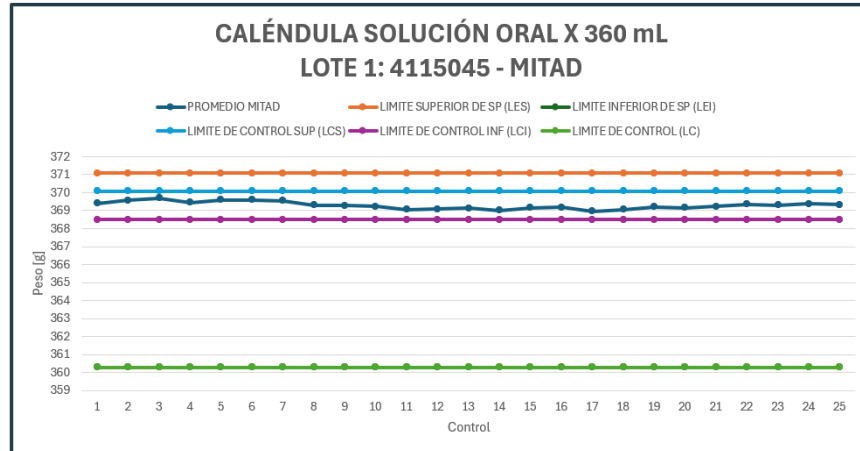
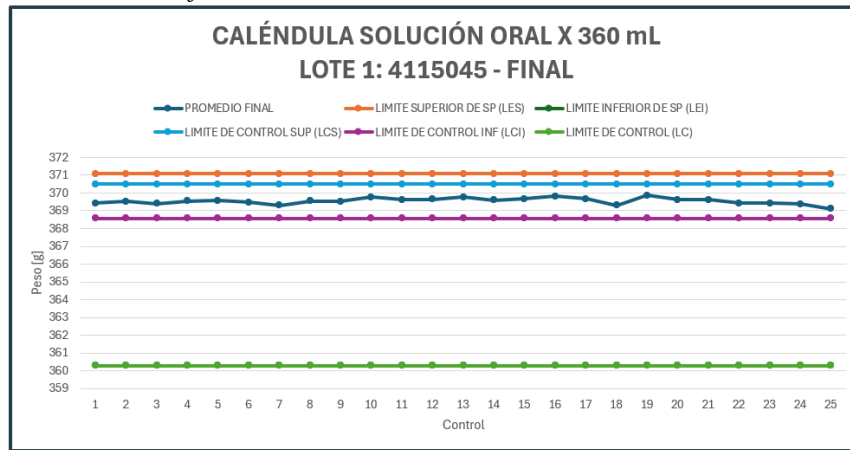


Figura 7
Carta de control del lote 1 al final



5.2.2. Lote 4167055

Figura 8
Carta de control del lote 2 al inicio

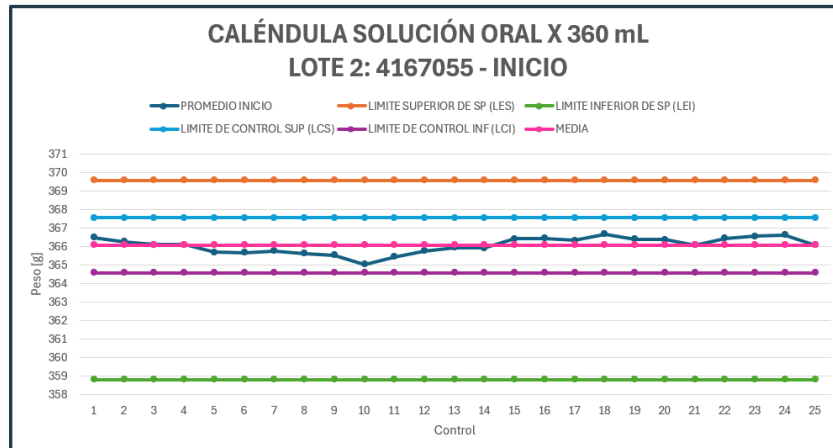


Figura 9
Carta de control del lote 2 a la mitad

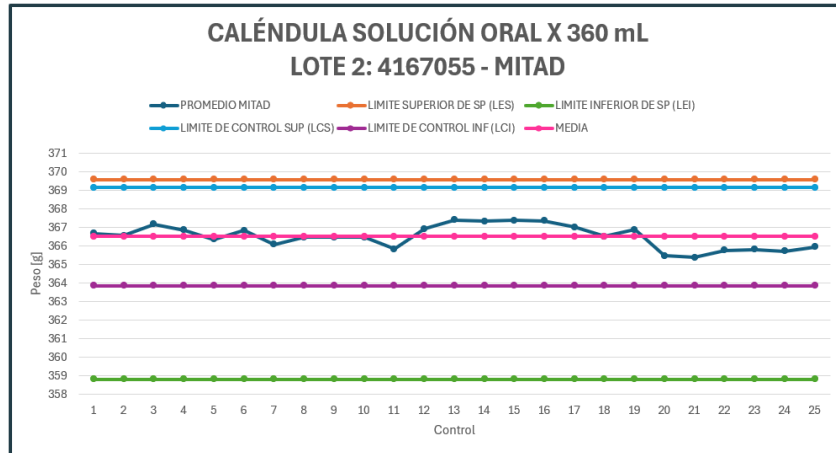
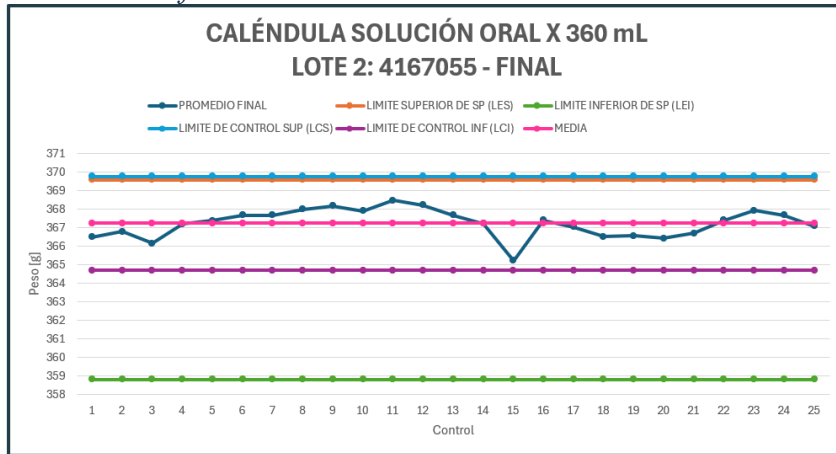


Figura 10
Carta de control del lote 2 al final



5.2.3. Lote 4180055

Figura 11
Carta de control del lote 3 al inicio

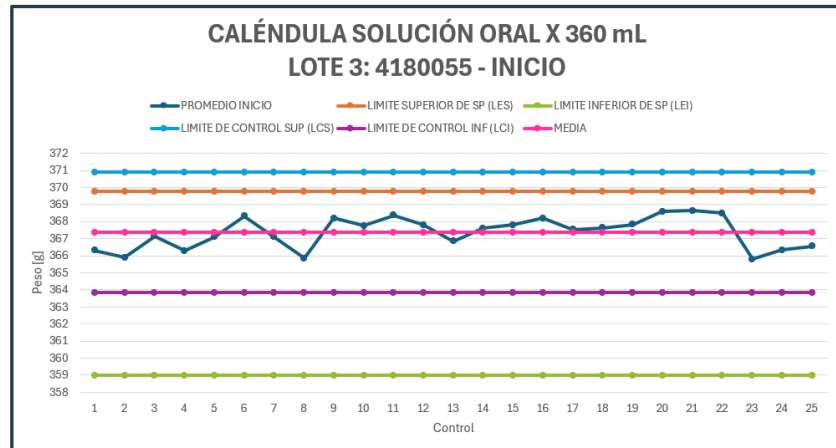
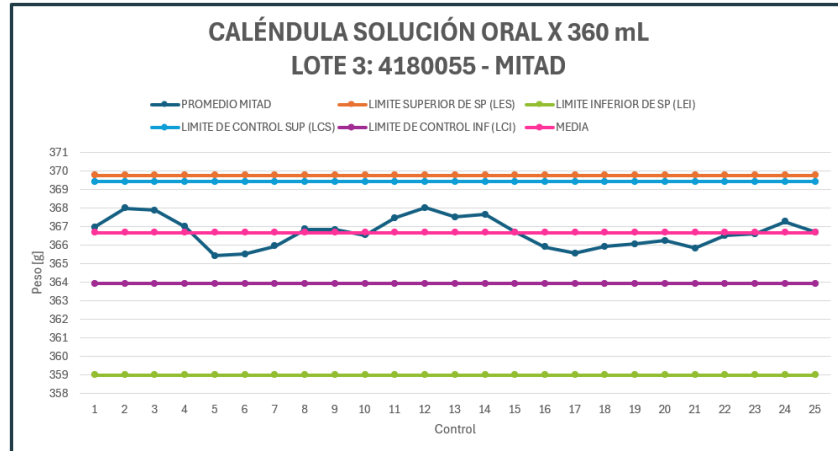
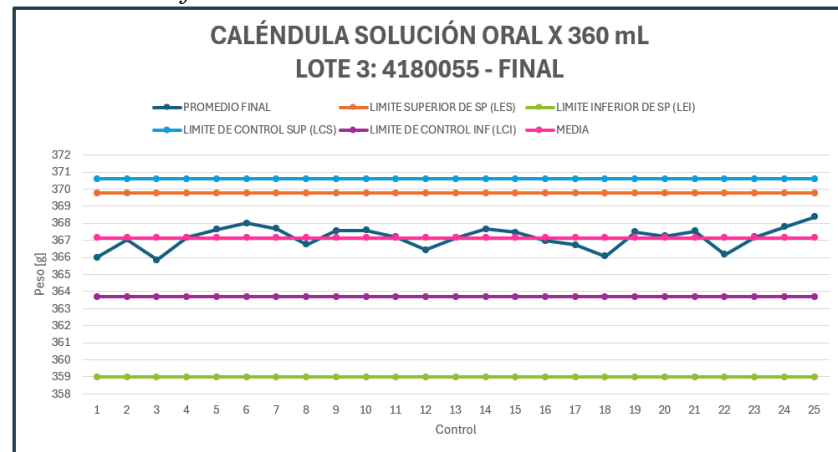


Figura 1*Carta de control del lote 3 a la mitad***Figura 2***Carta de control del lote 3 al final*

En los tres lotes evaluados, la media del peso dosificado se mantuvo estable a lo largo de los puntos de muestreo, sin variaciones significativas dentro de cada lote, demostrando que el proceso se encuentra bajo control estadístico. Las diferencias entre lotes se atribuyen a ajustes en la dosificadora y a la densidad específica del producto en cada caso.

En cuanto a la desviación estándar, se observa una tendencia general al incremento desde el inicio hasta el final de cada lote. La causa raíz más probable de este comportamiento está asociada a la fluctuación del sistema de dosificación, que presenta una variabilidad inherente en cada ciclo. En determinadas circunstancias, esta variabilidad se ve acentuada por la presencia de

burbujas en la línea de alimentación, lo que altera momentáneamente el volumen dispensado. En este sentido, el lote 4180055 presentó más fluctuaciones respecto a los otros lotes, lo que sugiere una mayor incidencia de burbujeo o entrada de aire en el sistema de alimentación desde el inicio de ese lote.

Por otro lado, el C_p refleja de manera directa este comportamiento: a mayor desviación estándar, menor es la capacidad potencial. Por eso, en todos los lotes se observa una disminución del C_p a medida que avanza la producción, aumentando la probabilidad de perder estabilidad a largo plazo y que se requieran ajustes más frecuentes. Sin embargo, el valor bajo del C_{pk} se debió a que el proceso fue evaluado entre los límites superior e inferior de especificación, mientras que en la práctica opera entre el valor óptimo y el máximo. Esta diferencia hace que el C_{pk} resulte artificialmente bajo, ya que la media se encuentra naturalmente desplazada hacia el límite superior dentro del rango operativo real.

Por ende, aunque se aprecie cierta variabilidad resulta significativo que los resultados de todos los lotes permanecen dentro de los límites de especificación. Esto demuestra que, pese a las fluctuaciones, el proceso conserva una capacidad sólida al cumplir con los requisitos establecidos, garantizando un desempeño consistente y confiable en términos de calidad.

Por otro lado, se evidenció que, en los tres lotes analizados, el valor Z se mantuvo en un rango aceptable, confirmando que la probabilidad de obtener resultados fuera de especificación es estadísticamente baja. Sin embargo, se observa que en el lote 4180055 el valor Z fue menor respecto a los otros dos, lo que es coherente con la mayor variabilidad registrada en este lote. Esto implica que, aunque todos los resultados se mantuvieron dentro de especificaciones, la distancia de seguridad frente a los límites disminuyó, reflejando una menor holgura operativa del proceso.

Tabla 6*Tratamiento estadístico de la etapa de envasado*

LOTE	MEDIA			DESVIACION ESTANDAR			CP			CPK			Z		
	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL
4115045	368,73	369,29	369,55	0,21	0,27	0,32	8,38	6,75	5,63	3,67	2,25	1,62	10,99	6,76	4,85
4167055	366,07	366,51	367,24	0,49	0,88	0,85	3,63	2,03	2,12	2,36	1,16	0,92	7,09	3,48	2,76
4180055	367,36	366,67	367,15	1,17	0,92	1,15	1,53	1,95	1,56	0,68	1,12	0,76	2,05	3,36	2,27

Durante la inspección de los tres lotes evaluados en la etapa de tapado, no se presentaron filtraciones ni rupturas de la banda de seguridad, lo que indica un adecuado sellado hermético y correcta manipulación de los envases durante el proceso. La ausencia de estos defectos evidencia que el equipo no compromete la integridad del producto ni representa riesgos.

Respecto a los defectos mayores, el hallazgo más frecuente fue la presencia de tapas torcidas, con un total de 15 unidades entre los tres lotes, sin embargo, a pesar de su aparición intermitente, la frecuencia se mantuvo por debajo del límite de aceptación establecido (2,5%) respecto al total de unidades muestreadas.

En relación con los defectos menores, la suciedad removible fue una constante en todos los lotes evaluados. Asimismo, se detectaron rayones en las tapas en dos de los tres lotes analizados.

Tabla 7*Resultados de la prueba de hermeticidad*

DEFECTOS	LOTE: 4115045			LOTE: 4167055			LOTE: 4180055		
	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL
Filtrada	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Banda Rota	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deformación Tapa	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tapa Torcida	1	3	0	2	1	3	3	0	2
Tapa Manchada	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tapa Rayada	3	1	0	0	0	0	3	0	1
Suciedad Removible	0	2	1	1	2	1	0	1	0
TOTAL		11			10			10	

Los resultados obtenidos en la etapa de codificado demuestran que el proceso es robusto y altamente efectivo. La presencia de defectos estéticos, como impresiones torcidas y etiquetas

manchadas, es mínima y esporádica. Estos hallazgos sugieren que las desviaciones no son un problema inherente del equipo, sino de la manipulación por parte de los operarios.

Tabla 8
Resultados de la inspección en la etapa de codificado

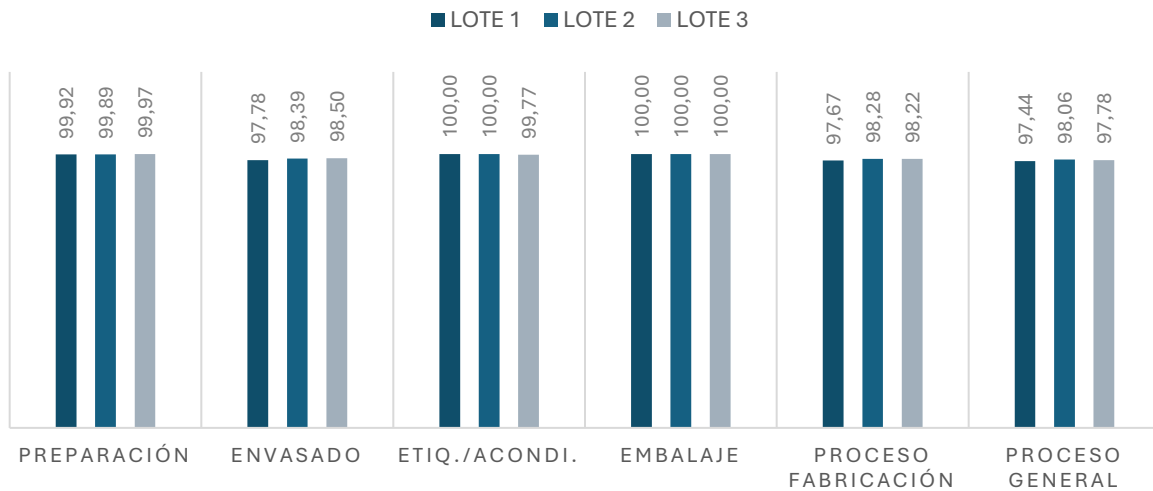
DEFECTOS	LOTE: 4115045			LOTE: 4167055			LOTE: 4180055		
	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL
Lote y/o Fecha Errónea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Impresión No Legible	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Impresión al revés	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Impresión Incompleta	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Impresión Torcida	1	0	1	2	3	0	1	2	0
Etiqueta Manchada	0	0	0	0	0	1	0	1	2
Estuche en Mal Estado	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0
TOTAL		2			6			6	

La etapa de etiquetado a pesar de su naturaleza manual es efectiva en la prevención de defectos críticos como etiquetas rasgadas, ausentes o erróneas. Sin embargo, los datos revelan una serie de defectos menores recurrentes como las etiquetas mal pegadas, las cuales se atribuyen a la variabilidad del proceso de aplicación manual. En cuanto a la presencia de envases con suciedad, este es un defecto que se origina en etapas previas como la de envasado, pero que la etapa de etiquetado no logra detectar ni corregir. Esto evidencia una oportunidad para fortalecer la supervisión por parte de los operarios en la recepción de los envases.

Tabla 9
Resultados de la inspección en la etapa de acondicionamiento

DEFECTOS	LOTE: 4115045			LOTE: 4167055			LOTE: 4180055		
	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL
Prod. o Etiq. Equivocada	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lote y/o Fecha Errónea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Impresión No Legible	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Etiqueta Rasgada	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Producto sin Etiqueta	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Envase con Suciedad	1	2	1	0	1	0	2	2	2
Etiquetas Manchadas	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Etiquetas Mal Pegadas	1	1	1	2	1	1	0	0	1
TOTAL		8			5			8	

Los datos de rendimiento obtenidos fueron plasmados en la figura 14. Los resultados confirman que el proceso es, en términos generales, conforme a los estándares de calidad definidos.

Figura 3*Rendimientos de las etapas de manufactura*

- Preparación: La pérdida en esta fase, es atribuida a mermas naturales del proceso, como residuos de producto que quedan en el tanque de preparación o de los utensilios utilizados.
- Envasado: Esta etapa presenta el mayor porcentaje de pérdida, oscilando entre el 1,50% y 2,22%. Esto podría explicarse por la variabilidad en los pesos que, aunque dentro de la especificación, influye en la cantidad total de unidades producidas y evita que se completen las 1800 unidades previstas. Adicionalmente, las pérdidas pueden ser resultado de derrames de producto durante la manipulación de los envases, lo que obliga a descartarlos.
- Etiquetado y Embalaje: El alto rendimiento en estas etapas se debe a que no se presentaron envases filtrados o dañados, por lo que no fue necesario descartar unidades en estas fases.

Por otro lado, la revisión de las condiciones ambientales en los lotes confirmó que todos los parámetros monitoreados se encontraron dentro de los límites especificados. La medición del diferencial de presión se realizó en las áreas de preparación y envasado, mientras que el control de temperatura y humedad en las de codificado y acondicionamiento. Esto debido a el producto es

una solución oral líquida, cuya estabilidad no se ve afectada por esos factores ambientales. Asimismo, la medición del diferencial de presión no se aplicó en codificado y acondicionamiento al no ser espacios completamente cerrados.

Tabla 10

Resultados fisicoquímicos del producto terminado

PARÁMETRO	LOTE 1: 4115045	LOTE 2: 4167055	LOTE 3: 4180055
Apariencia	Líquido Homogéneo Semiviscoso	Líquido Homogéneo Semiviscoso	Líquido Homogéneo Semiviscoso
Olor	Característico	Característico	Característico
Color	Pardo	Pardo	Pardo
Sabor	Dulce Sui Generis	Dulce Sui Generis	Dulce Sui Generis
pH	8,33	8,54	8,41
Densidad (g/mL)	1,0081	1,01075	1,01527
Perfil cromatográfico	0,56	0,58	0,51

La consistencia en los resultados de los parámetros fisicoquímicos como la apariencia, color, olor, sabor, pH y densidad en el producto terminado de los tres lotes es un reflejo de un proceso de producción confiable. Esto sugiere que las materias primas utilizadas son de calidad constante y que los procedimientos son estables, asegurando la integridad de los envases una vez tapados.

Asimismo, la seguridad microbiológica del producto se evidenció gracias a la ausencia de patógenos como *Salmonella spp* y los bajos recuentos de Aerobios Mesófilos, Coliformes y Hongos y Levaduras, demostrando la efectividad de las buenas prácticas de manufactura en toda la cadena. Estos resultados son una consecuencia directa de rigurosos programas de limpieza y desinfección en cada una de las áreas, y de un control de calidad efectivo de los insumos.

5.3. Calificación de desempeño de equipos

Es importante destacar que, mientras que para la validación de procesos se requieren tres lotes del producto con el fin de realizar los análisis correspondientes, en las calificaciones de desempeño es necesaria la evaluación de seis lotes: tres bajo condiciones máximas y tres bajo condiciones mínimas, con el propósito de abarcar el rango completo de operación del equipo y

garantizar su desempeño en los límites del proceso. Los lotes de Caléndula Solución Oral pudieron emplearse como condiciones máximas para la calificación de dos de los equipos evaluados.

5.3.1. Dosificadora automática de cuatro boquillas

Durante la evaluación funcional del equipo se llevaron a cabo tres pruebas fundamentales para verificar su operatividad bajo condiciones reales de producción.

En la prueba 1, el equipo demostró un comportamiento óptimo durante el proceso de encendido. La activación de la banda transportadora, las bombas peristálticas, la lectura del sensor y la funcionalidad del botón de emergencia se verificaron como correctas y operativas. No se registró ninguna anomalía ni incidencia.

En la prueba 2, la capacidad del equipo para operar de manera autónoma, precisa y segura bajo los estándares requeridos resultó limitada e inestable. Durante la ejecución de la prueba de dosificado, incluida en la calificación de desempeño del equipo, se evidenciaron múltiples irregularidades en la operación de la dosificadora de 4 boquillas. El propósito de esta prueba era verificar que el sistema fuera capaz de suministrar volúmenes consistentes y dentro de las especificaciones, tomando como referencia los valores programados en la interfaz del sistema de control, calculados a partir de la densidad reportada en el certificado de producto en proceso. No obstante, se observaron variaciones notables en el volumen dispensado tanto entre ciclos como entre boquillas, lo que comprometía la precisión requerida para esta etapa.

Las causas identificadas fueron diversas. En primer lugar, se observó que tras pausas operativas breves el equipo se desprogramaba de manera recurrente, lo que obligaba a reconfigurar los parámetros antes de reanudar el llenado. Esta condición provocaba resultados inconsistentes y aumentaba el riesgo de error debido a la dependencia de ajustes manuales.

En segundo lugar, se presentó un fallo puntual en una de las líneas de dosificación que provocó el sobrellenado de un frasco durante un ciclo. El sensor de control, cuya función es únicamente detectar la correcta posición de la hilera de envases para iniciar el llenado, operó sin inconvenientes, por lo que la activación se realizó de forma normal. Sin embargo, aunque las cuatro boquillas se accionaban de forma simultánea, cada una cuenta con su propia bomba peristáltica y línea independiente, lo que permitió que una de las bombas mantuviera el flujo durante fracciones de segundo después de recibir la orden de parada, probablemente por un retraso mecánico o hidráulico propio de su línea de dosificación. Este desfase mínimo fue suficiente para que el volumen final sobrepasara el valor objetivo únicamente en ese envase, sin afectar a las demás boquillas del ciclo.

Finalmente, se detectó presencia de aire en las líneas de impulsión, producto de un cebado incompleto, lo que afectaba la estabilidad del flujo y generaba diferencias de volumen entre boquillas. A ello se sumó la posibilidad de una desincronización entre el tiempo de operación de las bombas peristálticas y el volumen real dispensado, derivada de variaciones en la respuesta del sistema de control o de condiciones mecánicas específicas en las líneas.

Las consecuencias derivadas de estas condiciones incluyeron la pérdida de exactitud y repetibilidad en el dosificado, con el riesgo de obtener envases fuera de especificación. La desprogramación tras pausas cortas no solo ralentizaba la operación, sino que añadía un margen de error adicional por la dependencia de reconfiguraciones manuales. El sobrellenado puntual, aunque aislado, evidenció que un evento mecánico individual puede generar desviaciones críticas y comprometer la confiabilidad del equipo. La presencia de aire en las líneas y la posible desincronización mecánica aumentaban la variabilidad en el llenado, dificultando el cumplimiento de los criterios de calidad establecidos.

Debido a que la calificación de desempeño se desarrollaba de forma paralela a la validación del proceso de Caléndula Solución Oral x 360 mL, la persistencia de estas irregularidades suponía un riesgo inaceptable para la integridad de dicha validación. Por ello, se suspendió el uso de la dosificadora de 4 boquillas y los controles de peso se efectuaron con un equipo dosificador alternativo, previamente calificado y disponible en el área de envasado, garantizando la continuidad de la producción sin comprometer los requisitos regulatorios ni la validez de los resultados obtenidos.

Por último, en la prueba 3, el equipo presentó un desempeño adecuado durante el apagado. La detención de todos los elementos se verificó como efectiva, cesando por completo el proceso de dosificado. No se registraron actividades residuales ni fallos en la parada.

5.3.2. Tapadora de tapa plástica

Al igual que con el equipo anterior, se llevaron a cabo tres pruebas fundamentales para verificar su operatividad bajo condiciones rutinarias de producción.

En la prueba 1, correspondiente al encendido del equipo, la tapadora cumplió de forma consistente con los criterios de aceptación en los seis lotes evaluados, tanto para tapas de 38 mm como de 28 mm. En todos los casos, el equipo respondió de manera inmediata y precisa al comando de encendido, activando su sistema de forma fiable y sin presentar incidentes.

La prueba 2, orientada a evaluar la estabilidad durante la operación continua, permitió corroborar que el equipo cumplió de manera satisfactoria. No se registraron paradas inesperadas, fallas operativas ni apagados involuntarios durante el uso prolongado.

En la prueba 3, se verificó la respuesta del equipo al botón de apagado, el cual respondió de forma inmediata y segura al comando, tanto al finalizar el proceso como

en situaciones de emergencia. En todos los lotes, se logró la detención completa del equipo sin desviaciones.

Tabla 11

Defectos de tapado para la tapadora de tapa plástica

LOTE	FILTRACIÓN	BANDA DE SEGURIDAD ROTA	DEFORMACIÓN DE LA TAPA	ENVASE CON ABOLLADURA	TAPA TORCIDA	SUCIEDAD NO REMOVIBLE TAPA	SUCIEDAD NO REMOVIBLE ENVASE	SUCIEDAD REMOVIBLE	TAPA RAYADA	ENVASE RAYADO	TOTAL
4115045	0	0	0	0	4	0	0	3	4	0	11
4167055	0	0	0	0	6	0	0	4	0	0	10
4180055	0	0	0	0	5	0	0	1	4	0	10
4153055	0	0	0	0	7	1	0	2	0	0	10
4158055	0	0	0	0	5	2	0	2	0	0	9
4200065	0	0	0	0	1	1	0	2	1	0	5

Aunque no se aplicaron índices estadísticos como Cp o Cpk en este equipo, debido a que el desempeño se evaluó sin una variable cuantitativa continua, la tabla 11 plasma los resultados de la inspección de hermeticidad de cada lote evaluado, en donde no se presentaron filtraciones ni rupturas de la banda de seguridad, lo que indica un adecuado tapado, sellado hermético y una correcta manipulación de los envases. La ausencia de estos defectos evidencia que el equipo no compromete la integridad del producto.

Respecto a los defectos mayores, el hallazgo más frecuente fue la presencia de tapas torcidas, con un total de 28 unidades entre los seis lotes, sin embargo, a pesar de su aparición intermitente, la frecuencia se mantuvo por debajo del límite de aceptación establecido. En contraste, la presencia de manchas, tanto en la tapa como en el envase, fue mínima, evidenciándose en tres de los seis lotes, sin implicar afectación significativa sobre la calidad del producto.

Por su parte, los defectos menores como la suciedad removible fue una constante en todos los lotes evaluados. Se detectaron rayones en las tapas en cuatro de los seis lotes analizados. Sin embargo, ningún envase presentó rayaduras.

Los resultados de inspección visual fueron consignados en el CONTROL DE TAPADO EN PROCESO (FO-O12-195), mientras que los datos de hermeticidad en el protocolo de validación.

5.3.3. *Tapadora de gotas*

En la prueba 1, correspondiente al encendido del equipo, se observó un comportamiento totalmente conforme a los criterios establecidos: en los seis lotes evaluados, la tapadora respondió de forma inmediata y efectiva al botón de encendido, activando su sistema sin presentar fallas o irregularidades. Esta consistencia operacional evidenció la confiabilidad del arranque del equipo al inicio de cada ciclo de trabajo.

En la prueba 2, orientada a evaluar la estabilidad durante la operación continua, el equipo también cumplió de manera satisfactoria. No se registraron paradas inesperadas, fallas operativas ni apagados involuntarios en ninguno de los lotes

En la prueba 3, se verificó la respuesta del equipo al botón de apagado, tanto en condiciones normales como de emergencia. En todos los casos, el equipo se detuvo completamente de forma inmediata y segura, cesando todas sus funciones sin contratiempos.

Tabla 12
Defectos de tapado para la tapadora de gotas

LOTE	FILTRACIÓN	BANDA DE SEGURIDAD ROTA	DEFORMACIÓN DE LA TAPA	ENVASE CON ABOLLADURA	TAPA TORCIDA	SUCIEDAD NO REMOVIBLE TAPA	SUCIEDAD NO REMOVIBLE ENVASE	SUCIEDAD REMOVIBLE	TAPA RAYADA	ENVASE RAYADO	TOTAL
4123045	0	0	0	0	1	2	0	3	0	0	6
4118045	0	0	0	0	1	1	0	7	2	0	11
4119045	0	0	0	0	0	0	0	5	2	0	7
4108045	0	0	0	0	1	2	0	3	0	0	6
4188065	0	0	0	0	0	3	0	2	1	0	6
4189065	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	3

Por otro lado, los resultados la figura 12 reflejan un desempeño consistente del equipo frente a los criterios establecidos en el protocolo. En ninguno de los lotes evaluados se detectaron defectos críticos. La ausencia de estos defectos confirma la efectividad del sistema de tapado y su capacidad para cumplir con los estándares exigidos, evitando su descalificación.

En cuanto a los defectos mayores como tapas torcidas fueron mínimos, con solo 1 unidad afectada en tres de los seis lotes. De igual manera, la suciedad no removible en las tapas se presentó en niveles bajos, siendo el lote 4188065 el que registró el mayor número de unidades con defectos, sin afectar el cumplimiento de los estándares requeridos.

Respecto a los defectos menores, como tapa rayada, envase rayado y suciedad removible, también se mantuvieron dentro de los márgenes aceptables. El defecto menor más frecuente fue la suciedad removible, observada en todos los lotes, alcanzando un máximo de 7 unidades en el lote 4118045. Otros aspectos como la deformación de la tapa y el envase con abolladura no presentaron hallazgos en ningún lote, lo que refuerza la correcta configuración del equipo durante su operación.

6. Conclusiones

La validación del proceso de fabricación del fitoterapéutico Caléndula Solución Oral x 360 mL confirmó que las operaciones se ejecutan de forma controlada y consistente, en cumplimiento con los lineamientos de BPM, lo que asegura la calidad, seguridad y eficacia del producto. Las variables críticas se mantuvieron dentro de los límites establecidos, permitiendo considerar el proceso como VALIDADO para su manufactura continua bajo las condiciones actuales.

Respecto a la incorporación de la dosificadora automática de cuatro boquillas, esta representó un riesgo potencial a la uniformidad y confiabilidad del proceso, debido a la alta variabilidad en el volumen dosificado y a la pérdida de parámetros tras pausas operativas. Su exclusión evitó desviaciones críticas y permitió garantizar la continuidad del envasado.

Por otra parte, la tapadora de tapa plástica y la tapadora de gotas demostraron un desempeño satisfactorio, sin defectos críticos y con resultados consistentes en las pruebas de hermeticidad. No obstante, se reconocen riesgos inherentes a su uso rutinario, como desgaste mecánico que requiere mantenimiento preventivo, calibraciones periódicas y capacitación del personal para preservar su confiabilidad.

En conjunto, los resultados demuestran que, aunque la incorporación de nuevos equipos supone desafíos técnicos asociados a la variabilidad operativa, la infraestructura actual mantiene la capacidad y confiabilidad necesaria para la manufactura del producto. La gestión oportuna de los riesgos identificados y el enfoque de mejora continua constituyen la base para garantizar la solidez y robustez del proceso a largo plazo.

7. Recomendaciones y Sugerencias

7.1. Generales

- Mantener los parámetros de operación establecidos durante la validación, asegurando que las condiciones de proceso y secuencias operativas sean replicadas en cada lote fabricado.
- Mantener el estado calificado de los equipos y utensilios utilizados en el proceso, realizando calibraciones, mantenimientos y verificaciones según los programas establecidos.
- Garantizar la disponibilidad de equipos alternos calificados para contingencias en cualquiera de las etapas.
- Revalidar el proceso cuando se produzcan cambios significativos en equipos, materias primas, procedimientos o condiciones de operación que puedan impactar la calidad del producto.

7.2. Especificas

A partir de las fallas identificadas en los equipos, se sugieren las siguientes recomendaciones:

7.2.1. Dosificadora automática de cuatro boquillas

- Revisión y ajuste del sistema de control: Es fundamental realizar una revisión exhaustiva del sistema de control para corregir los problemas de desprogramación. Se debe asegurar que los parámetros de dosificación se mantengan estables, incluso después de pausas operativas.
- Mantenimiento y calibración de las bombas peristálticas: Se sugiere una revisión detallada de cada una de las cuatro bombas peristálticas y sus líneas de dosificación. El objetivo es corregir cualquier desfase mecánico, hidráulico o de sincronización que pueda estar causando la variabilidad en el volumen y el riesgo de sobrellenado.
- Procedimientos de purga y cebado: Es necesario establecer procedimientos para eliminar por completo la presencia de aire. Esto garantizará un flujo constante y preciso del producto.

- Pruebas de desempeño adicionales: Una vez realizadas las correcciones, se debe someter el equipo a nuevas pruebas de desempeño bajo condiciones de producción simuladas. Esto permitirá verificar que los ajustes han sido efectivos y que la dosificadora cumple con los criterios de precisión y estabilidad requeridos.

7.2.2. Tapadora de tapa plástica y de gotas

- Realizar sesiones prácticas de capacitación enfocadas en la correcta técnica de colocación de las tapas, estandarizando la postura y los movimientos del operario para evitar daños en el material.

Referencias

- Cámara de Comercio de Bogotá, Asociación Colombiana de la Industria Farmacéutica (ASCIF), Terra Farma S.A. (2021). *Guía: validación de procesos de manufactura – Iniciativa Cluster Farmacéutico de Bogotá – región*. Obtenido de <https://bibliotecadigital.ccb.org.co/items/583b3257-092e-4b7c-81a9-d0defab3fb88>
- Efstratiou, E., Hussain, A., Nigam, P., Moore, J., Ayub, M., & Rao, J. R. (Abril de 2012). *Science Direct*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2012.02.003>
- ISPE. (s.f.). *Good Manufacturing Practice (GMP) Resources*. Obtenido de <https://ispe.org/initiatives/regulatory-resources/gmp>
- LABFARVE. (s.f.). *Solución Oral de Calendula x 360 mL*. Obtenido de <https://www.labfarve.com.co/products/solucion-oral-de-calendula-x-360-ml?srsId=AfmBOoort5dcvqAzD3JukaDjqMnhXor4GaV7N4G3e3-QVjZnJfSPteV3>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (1998). *Resolución 3131 de 1998*. Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-3131-de-1998.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2004). *Decreto 2266 de 2004*. Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-2266-de-2004.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2013). *Resolución 2674 de 2013*. Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-2674-de-2013.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2018). *Decreto 1156 de 2018*. Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto-1156-de-2018.pdf>
- Minitab. (2019). *Estadísticos de la Capacidad del Proceso: Cp y Cpk*. Obtenido de <https://blog.minitab.com/es/estadisticos-de-la-capacidad-del-proceso-cp-y-cpk-trabajando-juntos>
- Organización Mundial de la Salud. (2020). *Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos*. Obtenido de [https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/gmp#:~:text=Good%20Manufacturing%20Practices%20\(GMP%2C%20also,required%20by%20the%20product%20specification](https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/gmp#:~:text=Good%20Manufacturing%20Practices%20(GMP%2C%20also,required%20by%20the%20product%20specification)

Six Sigma US . (2024). *Six Sigma Principles. Process Capability Index (Cpk) for Business Success*. Obtenido de <https://www.6sigma.us/process-improvement/process-capability-index-cpk/>

The FDA Group. (2024). *A Basic Guide to IQ, OQ, PQ in FDA-Regulated Industries*. Obtenido de <https://www.thefdagroup.com/blog/a-basic-guide-to-iq-oq-pq-in-fda-regulated-industries>

Toscana, L., Moretto, N., & Villarreal, F. (2009). *CARTAS DE CONTROL: SU EFECTIVIDAD PARA DETECTAR CAMBIOS MEDIANTE UN ENFOQUE POR CADENAS DE MARKOV ABSORBENTES*. Obtenido de https://www.matematica.uns.edu.ar/XCongresoMonteiro/Actas/Toscana_Moretto_Villarreal.pdf

U.S. Food And Drug Administration. (2025). *Facts About the Current Good Manufacturing Practice (CGMP)*. Obtenido de <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/facts-about-current-good-manufacturing-practice-cgmp>

UC3M. (s.f.). *Tablas Military Standard*. Obtenido de https://halweb.uc3m.es/esp/personal/personas/icasco/esp/mil_std.pdf

Universidad Tecnológica Nacional. (s.f.). *Estadística Descriptiva y Análisis de Datos*. Obtenido de <http://www1.frm.utn.edu.ar/estadistica/documentos/02NotaClase.pdf>