



Universidad Católica de Santa María

**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotecnológicas**

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Validación concurrente del proceso de fabricación de Subsalicilato de
Bismuto 87.33 mg/5 mL Suspensión Oral**

Tesis presentada por:

Salas Salazar, Carlos Cesar

ORCID: 0009-0001-7345-9184

Borda Llacho, Shanon Alexandra

ORCID:0009-0003-9291-4386

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor:

Mg. Torres Vela, Fernando Antero

ORCID:0000-0001-2924-5095

Arequipa – Perú

2026

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 11 de Mayo del 2026

Dictamen: 015765-C-EPFyB-2026

Visto el borrador del expediente 015765, presentado por:

2017700372 - BORDA LLACHO SHANON ALEXANDRA

2017249051 - SALAS SALAZAR CARLOS CESAR

Titulado:

**VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE SUBSALICILATO DE
BISMUTO 87.33 MG/5ML SUSPENSIÓN ORAL**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

**29440909 - MOLINA RODRIGUEZ FREDY NICOLAS
DICTAMINADOR**



**40617097 - NIETO MONTESINOS RITA MILAGROS
DICTAMINADOR**



**45767861 - CHOQUENAIRA QUISPE CELIA
DICTAMINADOR**



VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE SUBSALICILATO DE BISMUTO 87.33 MG/5ML SUSPENSIÓN ORAL

INFORME DE ORIGINALIDAD

14%

INDICE DE SIMILITUD

13%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Instituto Superior de Artes, Ciencias y Comunicación IACC	1 %
Trabajo del estudiante		
2	idoc.pub	1 %
Fuente de Internet		
3	Submitted to Universidad TecMilenio	1 %
Trabajo del estudiante		
4	hdl.handle.net	1 %
Fuente de Internet		
5	repositorio.unsch.edu.pe	1 %
Fuente de Internet		
6	www.coursehero.com	1 %
Fuente de Internet		
7	dspace.unitru.edu.pe	<1 %
Fuente de Internet		
8	repositorio.uancv.edu.pe	<1 %
Fuente de Internet		

Dedicatoria

Dedico esta tesis, en primer lugar, a Dios, por iluminar mi camino, darme fortaleza en los momentos difíciles y permitirme culminar una de las metas más importantes de mi vida profesional. A mis padres, Carlos y Maria, con todo mi amor, admiración y gratitud, porque gracias a su esfuerzo, sacrificio y apoyo incondicional he podido llegar hasta este momento tan importante de mi vida. Gracias por darme todo por mí, por impulsarme siempre a seguir adelante y enseñarme que con esfuerzo, perseverancia y humildad todo es posible. Este logro no es solamente mío, también les pertenece a ustedes, porque detrás de cada meta alcanzada están su amor, dedicación y sacrificio. Todo lo que soy hoy es gracias a ustedes y siempre estaré eternamente agradecido. A mi novia, Brenda, por ser una pieza fundamental en este camino y por convertirse en una de mis mayores motivaciones para seguir superándome. Gracias por confiar en mí incluso en los momentos más difíciles, por impulsarme a no rendirme y por recordarme constantemente la persona capaz que soy. Este logro no solo me pertenece a mí, porque también lleva una parte de ti, de tu apoyo, de tu motivación y de todo el amor con el que me acompañaste durante este camino. A toda mi familia y seres queridos, por sus palabras de aliento, confianza y cariño brindados a lo largo de esta etapa. Gracias por acompañarme en este camino y celebrar conmigo cada avance y cada logro obtenido. Finalmente, dedico este trabajo a todas las personas que, de una u otra manera, formaron parte de mi crecimiento personal y profesional, brindándome apoyo, motivación y enseñanzas a lo largo de este camino. Gracias por impulsarme siempre a seguir adelante, creer en mí y motivarme a nunca dejar de luchar por mis sueños y metas. Asimismo, dedico este logro a aquellas personas que hoy ya no se encuentran conmigo físicamente, pero que siempre vivirán en mi corazón y en mis recuerdos. Estoy seguro de que, desde donde estén, se sienten orgullosos de este paso importante en mi vida y de todo lo que he logrado gracias a sus enseñanzas, cariño y ejemplo.

Carlos

Este trabajo de tesis está dedicado, en primer lugar, a Dios, por darme fortaleza, sabiduría y amor para seguir adelante en cada etapa de este camino. A mis padres, familia y amigos, por su apoyo incondicional y por acompañarme durante este proceso. Especialmente, a mi abuelo, quien ha sido mi luz, guía e inspiración constante para superarme cada día y esforzarme por ser un reflejo de su grandeza. Y a Mati, Emi, Manzanito, Duque, Widi y Tobi, mis ángeles guardianes, quienes permanecen siempre en mi corazón y me brindan fuerza y compañía en cada paso de mi vida.

Shanon

Agradecimientos

Agradezco profundamente a Dios por bendecirme con salud, sabiduría y perseverancia para culminar satisfactoriamente esta investigación. A mis padres, Carlos y Maria, quiero expresarles mi más profundo agradecimiento por todo el amor, sacrificio y esfuerzo que realizaron para ayudarme a alcanzar este sueño. Cada uno de sus consejos, enseñanzas y palabras de aliento fueron fundamentales para no rendirme y continuar luchando por mis metas. A mi novia, Brenda, por acompañarme siempre y por convertirse en una fuente constante de motivación, apoyo y fortaleza. Gracias por tu apoyo incondicional, tu confianza y la motivación que me brindaste para nunca rendirme. A toda mi familia, gracias por sus consejos, palabras de aliento y confianza depositada en mí. Su apoyo fue fundamental para seguir adelante y culminar esta etapa con satisfacción. Asimismo, expreso mi más sincero agradecimiento a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica de Santa María, por haberme brindado los conocimientos, valores y formación profesional necesarios para desarrollarme como futuro Químico Farmacéutico.

Carlos

Agradezco profundamente a cada persona que formó parte de mi vida, porque en cada experiencia, consejo y enseñanza encontré las lecciones más valiosas y la motivación necesaria para crecer, aprender y superarme día a día. A mi asesor, por su orientación, paciencia y apoyo durante el desarrollo de esta tesis, así como impulsarnos a alcanzar cada uno de los objetivos planteados. A mi alma mater, cuna del saber y de formación profesional, por abrirme las puertas al conocimiento, permitirme crecer académica y personalmente, y brindarme las herramientas necesarias para hacer posible este logro. A mis padres, por su amor incondicional, esfuerzo y paciencia a lo largo de este camino, por sostenerme incluso en los momentos más difíciles y nunca dejar de creer en mí. A mis hermanos, por convertirse en mi motivación diaria y en una fuente constante de inspiración para seguir adelante y esforzarme siempre por ser mejor. Y, de manera muy especial, a mi abuelo, quien con su ejemplo y enseñanzas marcó mi vida para siempre. Gracias por enseñarme que quien quiere, puede; por demostrarme que rendirse nunca es una opción y que siempre se debe luchar por lo correcto. Este logro también te pertenece. Este trabajo es un abrazo hasta el cielo, abue

Shanon

RESUMEN

La validación concurrente constituye una herramienta fundamental para garantizar que un proceso de fabricación farmacéutica sea consistente, seguro y capaz de producir medicamentos de calidad. El presente estudio tuvo como objetivo realizar la validación concurrente del proceso de fabricación de Subsalicilato de Bismuto 87,33 mg/5 mL suspensión oral, mediante la evaluación de tres lotes consecutivos a escala industrial. Se analizaron parámetros críticos durante las etapas de producción, tales como pH, densidad, el contenido del principio activo y los ensayos microbiológicos, los cuales fueron comparados con las especificaciones establecidas en la farmacopea y en los lineamientos regulatorios vigentes. Los resultados evidenciaron que los lotes cumplieron satisfactoriamente con los criterios de aceptación, demostrando la reproducibilidad y robustez del proceso. La validación concurrente permitió documentar que los equipos, procedimientos y controles aplicados aseguran la calidad del producto final, garantizando su eficacia y seguridad para el paciente. En conclusión, el proceso de fabricación del subsalicilato de bismuto 87,33 mg/5 ml suspensión oral quedó validado, respaldando la liberación de los lotes producidos y asegurando la continuidad de la producción bajo condiciones controladas.

Palabras clave: Validación concurrente, subsalicilato de bismuto, suspensión oral

ABSTRACT

Concurrent validation is a fundamental tool for ensuring that a pharmaceutical manufacturing process is consistent, safe, and capable of producing quality medicines. The objective of this study was to conduct concurrent validation of the manufacturing process for Bismuth Subsalicylate 87.33 mg/5 mL oral suspension by evaluating three consecutive batches on an industrial scale. Critical parameters were analyzed during the production stages, such as pH, density, active ingredient content, and microbiological assays, which were compared with the specifications established in the pharmacopoeia and current regulatory guidelines. The results showed that the batches satisfactorily met the acceptance criteria, demonstrating the reproducibility and robustness of the process. Concurrent validation documented that the equipment, procedures, and controls ensure the quality of the final product, guaranteeing its efficacy and safety for the patient. In conclusion, the manufacturing process for bismuth subsalicylate 87.33 mg/5 ml oral suspension was validated, supporting the release of the batches produced and ensuring continued production under controlled conditions.

Key words: Concurrent validation, bismuth subsalicylate, oral suspension.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN1

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO7

1.1 ANTECEDENTES..... 8

1.2 MARCO TEÓRICO10

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS25

2.1 LUGAR EN DONDE SE DESARROLLARÁ LA INVESTIGACIÓN (ÁMBITO GEOGRÁFICO) 26

2.2 AMBIENTES POR UTILIZAR 26

2.3 MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS 26

2.4 MÉTODOS.....27

2.5 DISEÑO EXPERIMENTAL 35

2.6 FLUJOGRAMA DE ACTIVIDADES 37

CAPÍTULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN38

CONCLUSIONES..... 94

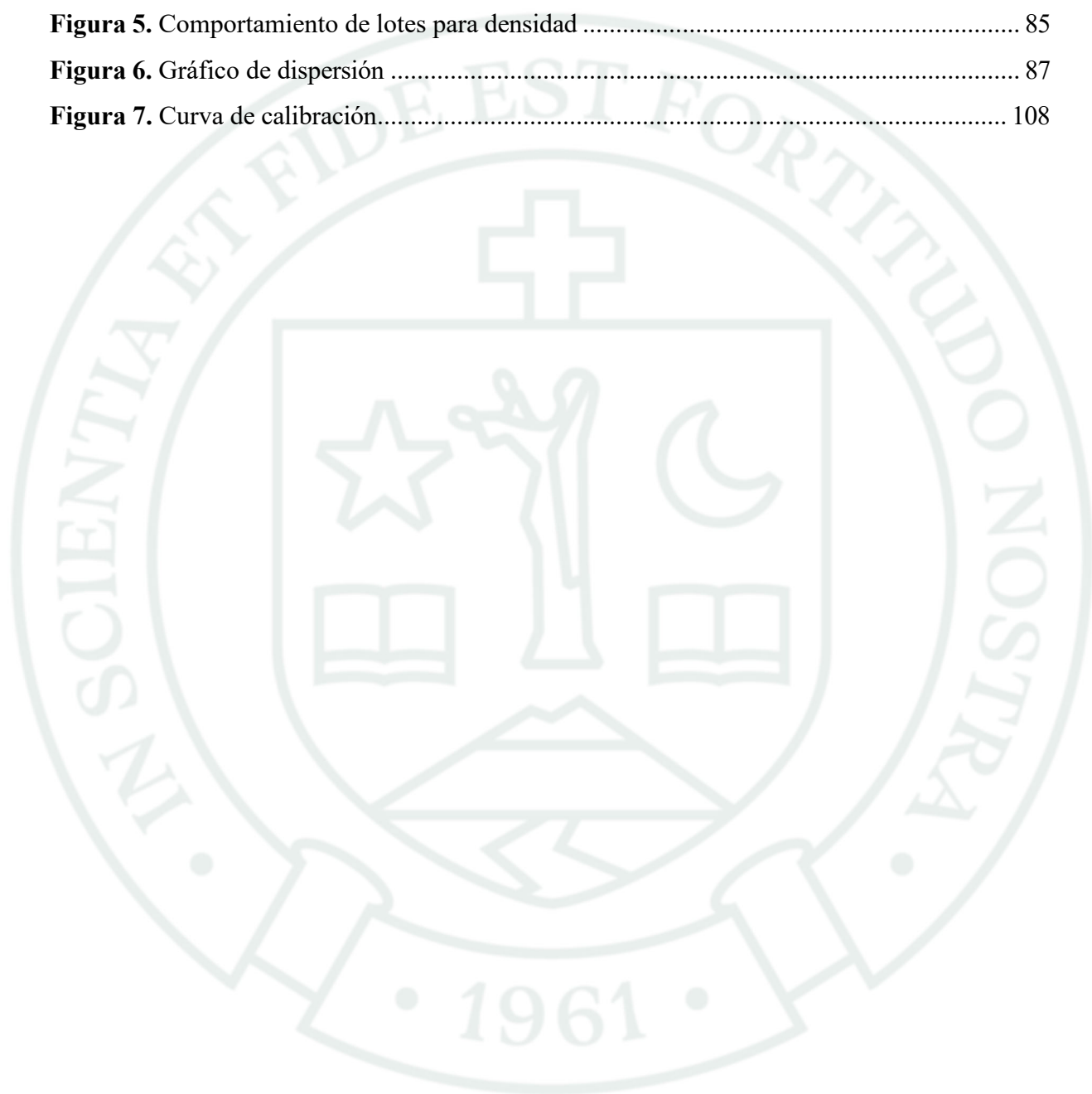
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA.....96

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Especificaciones para el BSS.....	16
Tabla 2. Análisis de riesgo.....	39
Tabla 3. Componentes de BSS	47
Tabla 4. Equipos de dispensación y producción.....	49
Tabla 5. Equipos e instrumentos de envasado y acondicionado	50
Tabla 6. Sistemas de apoyo crítico	51
Tabla 7. Calificación de salas	51
Tabla 8. Condiciones ambientales en cada etapa del proceso	52
Tabla 9. Etapas críticas del proceso de dispensación.....	53
Tabla 10. Etapas críticas del proceso de producción	54
Tabla 11. Etapas críticas del proceso de envasado	65
Tabla 12. Etapas críticas del proceso de envasado	67
Tabla 13. Especificaciones técnicas.....	69
Tabla 14. Muestreo del proceso de fabricación	70
Tabla 15. Muestreo del proceso de envasado	72
Tabla 16. Muestreo para la presentación de frasco por 150 mL, 240 mL y 340 mL.....	73
Tabla 17. Análisis estadístico para resultados de control de calidad.....	74
Tabla 18. Análisis estadístico para resultados de procesos y validaciones.....	74
Tabla 19. Evaluación según capacidad de proceso.....	75
Tabla 20. Promedio del análisis fisicoquímico de los 3 lotes analizados	80
Tabla 21. Promedio del contenido de BSS (%) según puntos de muestreo.....	80
Tabla 22. Promedio del pH según puntos de muestreo.....	80
Tabla 23. Promedio de la densidad según puntos de muestreo.....	81
Tabla 24. Estadística descriptiva del contenido de BSS.....	81
Tabla 25. Prueba de normalidad según Test de Ryan – Joiner del contenido de BSS.....	81
Tabla 26. Prueba Z de 1 muestra con un nivel de confianza del 95% del contenido de BSS ..	83
Tabla 27. Análisis de varianza del contenido de BSS	84
Tabla 28. Estadística descriptiva de la densidad.....	84
Tabla 29. Promedio del análisis microbiológico de los 3 lotes analizados.....	85
Tabla 30. Promedio del análisis de microorganismos específicos de los 3 lotes analizados ...	85
Tabla 31. Índices de capacidad del proceso (Cp) e Índice de rendimiento (Cpk)	86
Tabla 32. Datos de la curva de calibración	108

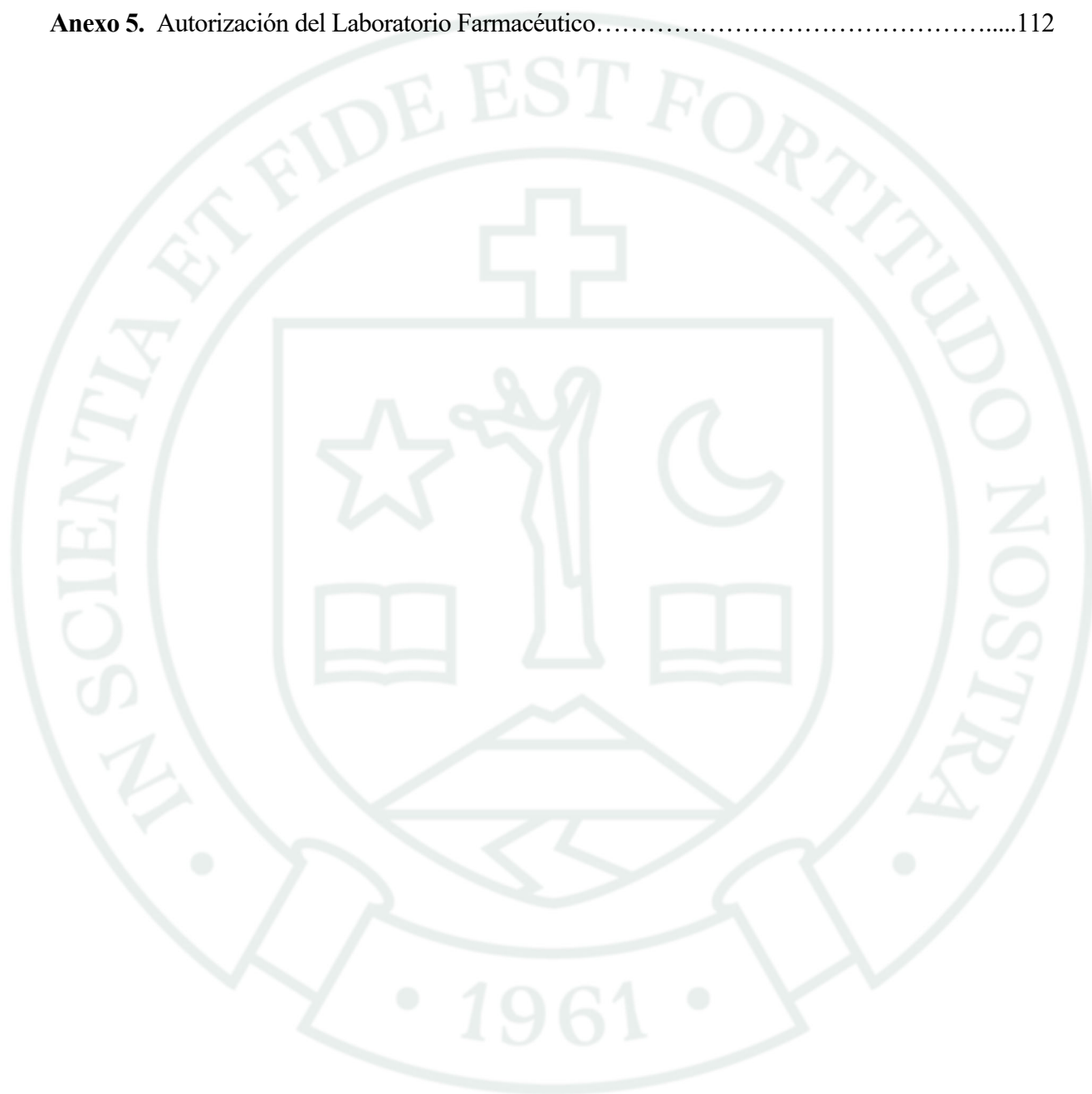
ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Puntos de muestreo Tanque de Fabricación de TQF-K	71
Figura 2. Prueba de normalidad para valoración de BSS	82
Figura 3. Comportamiento de lotes para valoración de BSS.....	83
Figura 4. Comportamiento de lotes para valoración de BSS.....	84
Figura 5. Comportamiento de lotes para densidad	85
Figura 6. Gráfico de dispersión	87
Figura 7. Curva de calibración.....	108



ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Etapa de proceso productivo de BSS.....	106
Anexo 2. Espectrofotometría de BSS.....	108
Anexo 3. Series de tiempo de la etapa de envasado	110
Anexo 4. Prueba de Tukey según evaluación BSS en etapa de envasado.....	111
Anexo 5. Autorización del Laboratorio Farmacéutico.....	112



INTRODUCCIÓN

El proceso de validación es una actividad sistemática, documentada y planificada que tiene como objetivo demostrar con evidencia objetiva que un proceso, sistema, método o procedimiento es capaz de producir consistentemente resultados que cumplan con las especificaciones y estándares de calidad previamente establecidos (1). Por ello, un proceso no validado puede conducir a variabilidad en la calidad del producto, comprometiendo la seguridad y eficacia terapéutica. En especial, las formas farmacéuticas líquidas en suspensión representan un desafío técnico ya que es esencial garantizar la homogeneidad del producto en cada dosis, dado que la tendencia a la sedimentación de los sólidos puede causar dosis no uniformes (2).

En ese sentido, el subsalicilato de bismuto (BSS) es un fármaco ampliamente utilizado como antidiarreico y antiácido, disponible por más de un siglo en formulaciones orales tales como el Pepto-Bismol (3). Es así como, la importancia terapéutica está demostrada en la prevención y tratamiento de la diarrea del viajero, reduciendo la necesidad de antibióticos(4). Asimismo, actúa como un agente astringente que reduce la secreción de fluidos en el tracto gastrointestinal; forma una capa protectora sobre la mucosa gástrica, lo que ayuda a prevenir el daño causado por los ácidos gástricos y otras sustancias irritantes; tiene un efecto antimicrobiano, inhibiendo el crecimiento de diversas bacterias patógenas en el tracto gastrointestinal tales como *Helicobacter pylori*, una de las principales causas de úlceras gástricas; inhibe la síntesis de prostaglandinas, mediadores de la inflamación, lo que contribuye a reducir la inflamación en la mucosa gástrica e intestinal; reduce la motilidad intestinal, entre otros (4).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Problemática de la investigación

El subsalicilato de bismuto es un compuesto ampliamente utilizado en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, especialmente en casos de dispepsia, gastritis, úlceras pépticas y en la erradicación del *Helicobacter pylori* como parte de la terapia cuádruple (5). Su eficacia terapéutica depende en gran medida de la consistencia en la calidad del principio activo y del producto terminado, lo que requiere una validación y revalidación rigurosa de su proceso de fabricación ya que es un requisito regulatorio crítico en la industria farmacéutica para asegurar que un proceso de fabricación produce consistentemente medicamentos de la calidad prevista (6). El cumplimiento estricto de los estándares de calidad en la producción de medicamentos es un aspecto crucial para garantizar la seguridad, eficacia y estabilidad de los productos farmacéuticos (7).

Asimismo, el subsalicilato de bismuto, cobra especial relevancia, dado que se trata de un principio activo sensible, que debe mantenerse en suspensión de forma homogénea y estable durante su vida útil debido a que cualquier variabilidad en la mezcla, tamaño de partícula o viscosidad puede afectar la redispersabilidad de la suspensión y, por ende, la dosis entregada. Este fármaco es utilizado comúnmente como antidiarreico, antiácido y protector gástrico, tanto en adultos como en niños, por lo que su acceso y eficacia son cruciales, especialmente en países en vías de desarrollo donde las enfermedades gastrointestinales siguen siendo una de las principales causas de consulta médica (4).

A nivel mundial, se estima que más del 50 % de la población está infectada por *H. pylori*, siendo esta bacteria una de las principales causas de enfermedades gástricas crónicas, cuya prevalencia en adultos de mediana edad es superior al 80 % en la mayoría de países en desarrollo, en comparación con el 20 a 50 % en los países desarrollados (8). En respuesta, el uso del salicilato de bismuto ha aumentado significativamente como parte de esquemas terapéuticos combinados (8). Sin embargo, agencias regulatorias como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han observado que varios fabricantes, presentan deficiencias en la validación recurrente de procesos, lo que puede comprometer la eficacia terapéutica y la seguridad del producto.

En Perú, la industria farmacéutica ha mostrado avances en la implementación de procesos de calidad, sin embargo, aún existen brechas en cuanto a la validación efectiva de procesos productivos, particularmente en empresas locales que elaboran productos líquidos orales. Estudios han demostrado que muchas de estas plantas presentan deficiencias en la estandarización de operaciones críticas como la mezcla, llenado y control de homogeneidad, lo cual puede comprometer la consistencia de los lotes producidos (9). Además, el incremento de fiscalizaciones por parte de la autoridad sanitaria ha puesto en evidencia la necesidad de mejorar los sistemas de aseguramiento de calidad y la documentación de los procesos.

A nivel local, en la ciudad de Arequipa, donde se ubican diversas plantas farmacéuticas, la empresa responsable de este producto enfrenta la necesidad de validar su proceso de fabricación de BSS suspensión oral, dado que se busca lanzar el producto al mercado en el menor tiempo posible para atender la demanda requerida, por lo que se propone realizar una validación concurrente, es decir, validar el proceso al mismo tiempo que se fabrican lotes destinados a la distribución comercial. No obstante, adoptar una validación concurrente conlleva responsabilidad adicional porque se deben implementar controles reforzados durante la fabricación y pruebas ampliadas a cada lote para garantizar su calidad antes de liberarlo al mercado (10). Esto podría verse afectado por la falta de personal capacitado, la limitada

inversión en tecnología analítica en línea y el desconocimiento de los beneficios técnicos y económicos de validar procesos en tiempo real, las cuales representan barreras importantes para asegurar la calidad del producto terminado. Esto puede traducirse en riesgos terapéuticos para la población que consume estos medicamentos, así como en pérdidas económicas para la industria por devoluciones, reprocesos o sanciones regulatorias (11).

Ante esta situación, se hace necesaria la realización de estudios de validación concurrente que permitan optimizar los parámetros críticos del proceso de fabricación del BSS suspensión oral 87,33 mg/5 mL, garantizando que cada lote producido cumpla con los requisitos de calidad desde su primera fabricación, contribuyendo así a una producción más eficiente, segura y alineada con los estándares internacionales.

Pregunta de investigación

¿Es posible realizar la validación concurrente del proceso de fabricación de Subsalicilato de Bismuto 87,33 mg/5 mL suspensión Oral?

JUSTIFICACIÓN

La justificación tecnológica radica en que la validación concurrente del proceso de fabricación representa una herramienta tecnológica avanzada para garantizar la calidad desde la primera producción de un medicamento. Aplicar este enfoque al BSS, un fármaco de uso común en el tratamiento de trastornos gastrointestinales permitirá establecer controles críticos en tiempo real y optimizar las condiciones de mezcla, homogeneidad y estabilidad de la suspensión oral. Esta mejora contribuye directamente al desarrollo tecnológico del sector farmacéutico nacional; además, responde al Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS9) (Industria, innovación e infraestructura), al promover una industrialización sostenible y modernización de procesos. En un contexto donde la competitividad global exige eficiencia y control riguroso, este estudio aporta conocimiento práctico que puede ser replicado en otros procesos farmacéuticos, fortaleciendo la base tecnológica de las industrias locales.

La justificación económica radica en que, la validación concurrente permite minimizar reprocesos, reducir desperdicios y evitar sanciones regulatorias por incumplimientos de calidad. Estos factores se traducen en una disminución significativa de costos de producción y distribución, favoreciendo la sostenibilidad financiera de los laboratorios nacionales. En el caso del BSS, la aplicación de este tipo de validación garantiza que cada lote cumpla con los parámetros establecidos desde el primer ciclo de producción, generando mayor confianza entre los distribuidores y usuarios, y fortaleciendo la competitividad en el mercado nacional e internacional. Este enfoque se alinea con el ODS 8 (Trabajo decente y crecimiento económico), al promover procesos eficientes que generan empleo calificado y productos de alto valor

agregado. Asimismo, contribuye a una economía más sostenible, al hacer un uso racional de los recursos e insumos farmacéuticos.

La justificación social se fundamenta en que se garantiza el acceso a productos seguros, eficaces y de calidad comprobada para la población. En regiones como Arequipa, donde las enfermedades gastrointestinales son comunes y los servicios de salud no siempre están disponibles de forma inmediata, contar con medicamentos confiables representa un aporte esencial a la salud pública. Además, este tipo de investigación fortalece la confianza del ciudadano en los productos fabricados localmente, y promueve una cultura de calidad en el consumo de medicamentos. Esto se vincula directamente con el ODS 3 (Salud y bienestar), al garantizar vidas saludables y promover el bienestar para todos. La validación de procesos no solo es un requisito técnico, sino un compromiso ético con la seguridad del paciente, especialmente en poblaciones vulnerables como niños, adultos mayores y personas con enfermedades crónicas. Asimismo, la validación concurrente se ha convertido en una estrategia necesaria para monitorear la producción en tiempo real y cumplir con los lineamientos exigidos por normativas como las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) promovidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y regulaciones de la FDA (12).

ALCANCE

El presente estudio tiene un alcance descriptivo, ya que se enfoca en observar, caracterizar y detallar el comportamiento de los parámetros críticos durante el proceso de fabricación del BSS 87,33 mg/5 mL suspensión oral, dentro del marco de una validación concurrente. Este tipo de alcance permite identificar y describir de manera precisa las condiciones bajo las cuales el producto cumple con los requisitos de calidad establecidos, sin modificar o manipular las variables del proceso (13).

OBJETIVOS

Objetivo general

- Realizar la validación concurrente del proceso de fabricación de Subsalicilato de Bismuto 87,33 mg/5 mL suspensión oral.

Objetivos específicos

- Identificar y documentar los atributos críticos de calidad del producto mediante una revisión del desarrollo farmacéutico y un análisis de riesgo (según Consejo Internacional para la Armonización (ICH) Q9).
- Diseñar un protocolo detallado de validación del proceso (VP) que describa el plan de ejecución concurrente, incluyendo el número de lotes a validar, el tamaño de lote representativo de la producción comercial, los procedimientos estandarizados de

fabricación (MBR), los criterios de aceptación específicos para cada prueba (en proceso y producto terminado) y las condiciones operativas.

- Evaluar los lotes de validación concurrente bajo condiciones de producción habituales, para obtener los Índices de capacidad del proceso (Cp) e Índice de rendimiento (Cpk).

HIPÓTESIS

En la industria farmacéutica, la validación de procesos es una herramienta clave para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, por ello, es posible la aplicación de la validación concurrente en el proceso de fabricación del Subsalicilato de Bismuto 87,33 mg/5 mL suspensión oral ya que garantiza el cumplimiento de los parámetros críticos de calidad del producto, la uniformidad, potencia, pureza, estabilidad del producto terminado, asegurando un proceso controlado, reproducible y conforme a los estándares de BPM.

Hipótesis Específicas:

- H1: La revisión del desarrollo farmacéutico y el análisis de riesgo según ICH Q9 sí permiten identificar y documentar adecuadamente los atributos críticos de calidad del producto.
- H2: Al menos tres lotes consecutivos fabricados bajo las mismas condiciones de proceso mostrarán resultados consistentes en parámetros críticos (p.ej. pH, densidad, contenido de principio activo, carga microbiana) y cumplirán todos los criterios de calidad establecidos. Se espera que la variabilidad interlote observada no sea estadísticamente significativa, soportando la premisa de un proceso robusto y reproducible.
- H3: Los datos recopilados de los lotes de validación concurrente demostrarán que el proceso opera con un nivel de capacidad adecuado (índices Cp/Cpk altos) respecto de las especificaciones críticas, y que cualquier variabilidad presente se mantiene dentro de los límites de control gracias a las medidas implementadas.

VARIABLES E INDICADORES

Tabla 1. Cuadro de variables

Variables	Variable	Indicadores	Unidades
Independientes	Validación Concurrente del Proceso de Fabricación	pH, identificación, densidad, valoración, recuento microbiano.	pH, g/mL, UFC/mL
Dependientes	Calidad del Subsalicilato de Bismuto	Índices de capacidad del proceso (Cp)	

Variables	Variable	Indicadores	Unidades
	87.33 mg/5 mL Suspensión Oral	Índice de rendimiento (Cpk)	

TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN

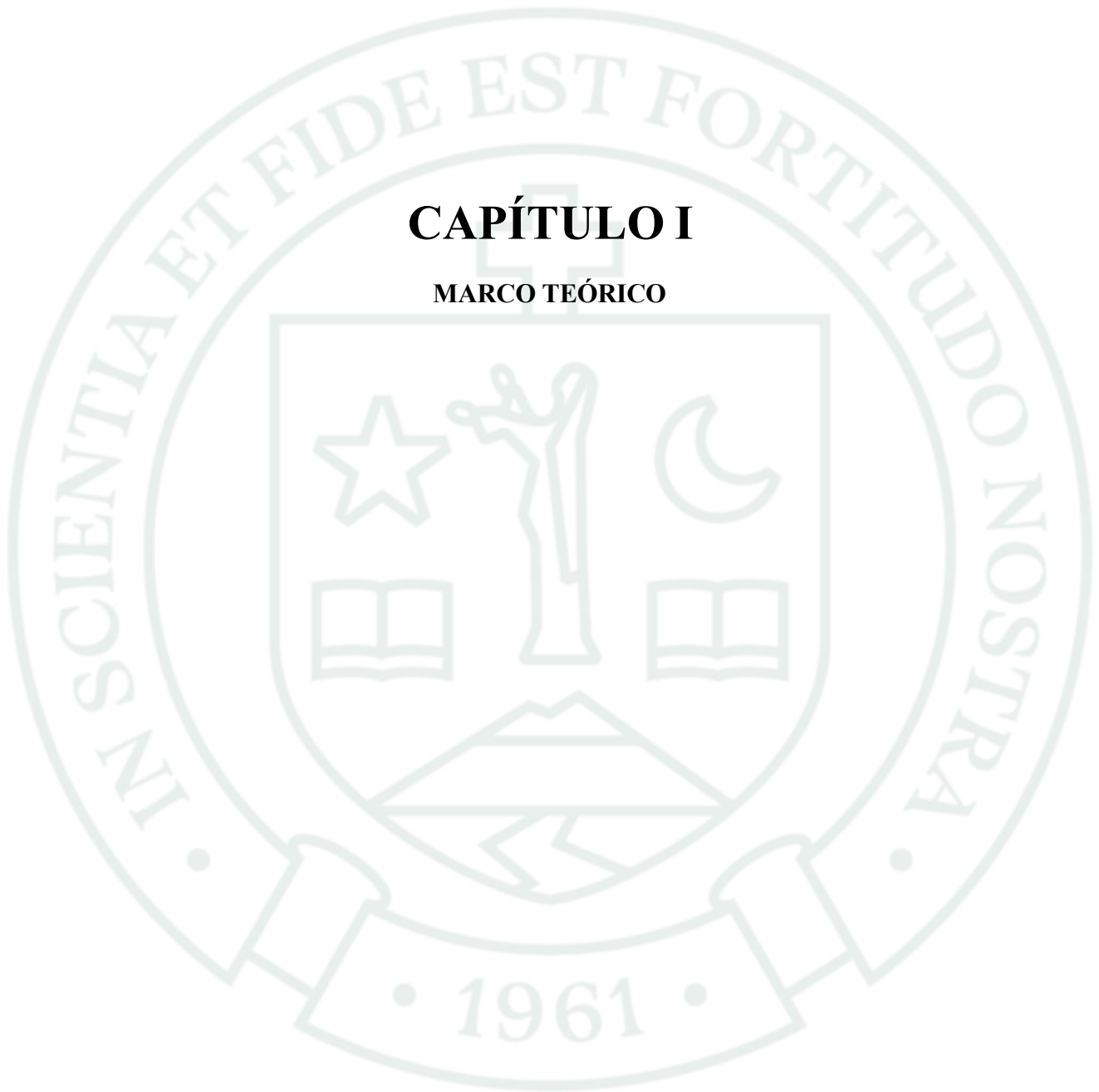
El tipo de investigación es básica fundamental o pura, debido a que es un tipo de estudio científico cuyo principal objetivo es ampliar el conocimiento teórico sobre un fenómeno, sin perseguir de forma inmediata una aplicación práctica específica. Se centra en entender principios, leyes y teorías que rigen el funcionamiento del mundo natural, social o tecnológico (14).

El nivel de investigación es descriptiva ya que su principal objetivo es detallar, observar, registrar y analizar de manera sistemática las características del proceso de fabricación del medicamento en estudio (Subsalicilato de Bismuto en suspensión oral), durante su validación concurrente (13).

Presenta un enfoque cuantitativo porque se basa en la recolección, análisis y procesamiento de datos numéricos y medibles, con el fin de determinar si el proceso de fabricación del medicamento cumple con parámetros preestablecidos de calidad y consistencia (15).

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO



1.1 Antecedentes

Diversos estudios han abordado la validación de procesos farmacéuticos, específicamente de formas líquidas y sólidas, como parte esencial para asegurar la calidad y consistencia de los productos. Un ejemplo destacado es la tesis de Lapa, titulada *“Validación concurrente del proceso de fabricación de Brimodin 100 mg/5 mL en jarabe. Lima-2015”*, publicada en 2017. En su investigación, Lapa realizó un minucioso análisis de tres lotes consecutivos de Brimodin 100 mg/5 mL en jarabe, evaluando parámetros como Cp, Cpk, cartas de control X-R y una serie de parámetros fisicoquímicos, tales como el aspecto, pH, gravedad específica, valoración, identificación de acetilcisteína, volumen vertido, uniformidad de contenido, y la capacidad del proceso. Los resultados mostraron que los lotes cumplían con los estándares establecidos, con valores de pH que variaron de 6,72 a 6,85 y una valoración que osciló entre 100,9 % y 103,2 %. La Cp, que indica la capacidad del proceso, fue altamente favorable; sin embargo, se observó una diferencia estadística significativa en la uniformidad de contenido de los tres lotes, lo que llevó a la recomendación de validar un cuarto lote para confirmar la consistencia del proceso (16).

Un estudio complementario realizado por Neri Salvatierra en 2013, titulado *“Elaboración de un protocolo analítico para la validación concurrente del proceso de fabricación y envasado de ibuprofeno 100 mg/5 mL suspensión oral”*, desarrolló un protocolo analítico detallado para la validación concurrente del proceso de fabricación de esta forma farmacéutica líquida. El protocolo propuesto no solo aborda los aspectos técnicos de la fabricación, sino que también incluye un análisis exhaustivo para asegurar que el proceso cumpla con los estándares de calidad requeridos; concluyendo, la importancia de este enfoque analítico para garantizar la confiabilidad del proceso de fabricación y envasado del ibuprofeno (17).

Por otro lado, el estudio de Isidro en 2006 sobre la *“Validación concurrente del proceso de fabricación de tabletas de glibenclamida 5 mg”* presentó una validación del proceso de fabricación de tabletas. A diferencia de los estudios previos, la investigación se centró en el análisis de tabletas sólidas, donde se verificó que las áreas, equipos y etapas del proceso estaban adecuadamente instalados y documentados. Sin embargo, los resultados mostraron que, aunque el proceso cumplió con las especificaciones, hubo diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$) entre los lotes al inicio, medio y final del proceso. Esto indicó que, aunque el proceso parecía cumplir con los estándares, no se podía asegurar que estuviera completamente bajo control estadístico, lo que resalta la importancia de aplicar herramientas estadísticas para evaluar con certeza el comportamiento real del proceso (18).

A nivel internacional, varios estudios han abordado la validación concurrente de procesos farmacéuticos, enfocándose en diferentes formas farmacéuticas y métodos de validación. Uno de estos estudios fue la tesis de Canales, titulada *“Validación concurrente de un proceso de fabricación y envasado primario de un hipoglicemiante oral en forma farmacéutica comprimido recubierto de liberación convencional”* publicada en 2013. En este trabajo, se modificó el "máster de fabricación y envasado primario" y se elaboró el protocolo correspondiente de acuerdo con el Plan Maestro de Validación (PMV) de Laboratorio Maver S.A. La validación se llevó a cabo en tres lotes sucesivos de comprimidos recubiertos de liberación convencional. Los resultados del análisis estadístico mostraron que todos los parámetros de proceso fueron controlados de acuerdo con los criterios de aceptación establecidos, lo que fue documentado en el informe de validación junto con los datos brutos obtenidos (19).

De manera similar, en 2015, Rojas publicó una tesis titulada *“Validación concurrente del proceso de fabricación del producto desloratadina comprimidos recubiertos 5mg”* en Chile, donde detalló la validación del proceso de fabricación de comprimidos recubiertos de desloratadina. En este estudio, se observó cada etapa del proceso y se tomaron muestras en momentos clave para asegurar la calidad del producto. A lo largo del estudio, se desarrollaron un protocolo y un informe de validación, los cuales registraron los resultados obtenidos en cada etapa de la fabricación de los lotes productivos, incluyendo un análisis estadístico detallado de los datos (20).

Otro enfoque importante en la validación de métodos farmacéuticos fue el trabajo de Shinde et al., publicado en 2017, titulado *“Evaluación del comportamiento electroanalítico y validación del método de subsalicilato de bismuto en formulaciones farmacéuticas mediante polarografía diferencial de pulsos”*. En este artículo, se detallaron los parámetros experimentales óptimos para la polarografía diferencial de pulsos (DPP) en la determinación de subsalicilato de bismuto (BSS) en formulaciones farmacéuticas. Los parámetros experimentales, como el rango de corriente, la velocidad de barrido y la amplitud de pulso, fueron ajustados para obtener los mejores resultados. El método mostró una excelente linealidad en el rango de concentración de 5-45 ppm ($R^2 = 0,9995$) y se demostró que era más sensible que el método espectroscópico UV/Vis, con recuperaciones promedio del 98,44 % al 99,63 % en las formulaciones farmacéuticas. Este estudio resalta la utilidad de la polarografía diferencial de pulsos como una herramienta válida y sensible para la determinación de compuestos farmacéuticos, comparada con métodos tradicionales (21).

En conjunto, estos estudios reflejan la diversidad de enfoques utilizados en la validación concurrente de procesos farmacéuticos, abarcando desde el control de calidad en la fabricación de comprimidos y jarabes hasta la validación de métodos analíticos avanzados. Todos coinciden en la importancia de aplicar técnicas rigurosas y protocolos bien definidos para asegurar la calidad y eficacia de los productos farmacéuticos.

1.2 Marco teórico

La industria farmacéutica se encuentra regulada por estrictos estándares internacionales que garantizan la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos. En este contexto, la validación de procesos juega un rol fundamental, ya que permite confirmar que cada etapa de la producción cumple consistentemente con los requisitos establecidos. La validación concurrente, en particular, es una estrategia empleada durante la fabricación rutinaria del producto, donde se recopilan y analizan datos en tiempo real para asegurar que el proceso genera un producto conforme desde el primer lote (22).

Validación de Procesos Farmacéuticos – Enfoque Basado en el Ciclo de Vida

La validación de procesos se define clásicamente como la obtención de evidencia documental de que un proceso es capaz de producir consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados (23). Históricamente, la validación se consideraba un evento único tras el desarrollo, a menudo concretado con la fabricación exitosa de tres lotes consecutivos (criterio de los tres lotes) sin fallos. Sin embargo, desde la primera década de los 2000, las agencias regulatorias han evolucionado hacia un enfoque de ciclo de vida y basado en ciencia y riesgo. La FDA, a través de su guía de 2011 formalizó la validación en tres etapas tales como etapa 1, diseño del proceso (desarrollo y escala piloto, identificación de Parámetros Críticos del Proceso (CPP) y establecimiento de rangos, incorpora principios de *Quality by Design*, ICH Q8); etapa 2, calificación del proceso (ejecución de Calificación del Desempeño del Proceso (PPQ) en planta, lo que tradicionalmente se conocía como validación de 3 lotes); y etapa 3, verificación continua del proceso (monitorización permanente durante la producción comercial) (24).

En Europa y otras regiones, guías como el anexo 15 de la Unión Europea (UE) en el año 2015 y documentos de la EMA en 2014-2016 adoptaron enfoques similares, permitiendo alternativas como la Verificación Continua del Proceso (CPV) desde el inicio en lugar de la validación tradicional, siempre que se cuente con un sólido sistema de calidad farmacéutica (ICH Q10) y amplio entendimiento del proceso. En ese sentido, el paradigma actual establece que la validación no es un acto estático, sino un proceso continuo a lo largo del ciclo de vida del producto, el cual inicia en el desarrollo (donde se construye el conocimiento), se confirma

en la transferencia a PPQ y se mantiene durante la fabricación rutinaria mediante vigilancia y mejora continua. Asimismo, la validación concurrente que se plantea corresponde a la Etapa 2 (PPQ) del ciclo de vida, pero sus fundamentos están anclados en lo logrado en Etapa 1 (conocimiento de formulación y proceso desarrollado) y su enfoque prepara el camino para Etapa 3 (plan de monitoreo posterior) (25).

Dentro de este contexto, conceptos de ICH Q8, Q9 y Q10 son fundamentales donde ICH Q8(R2) enfatiza el desarrollo farmacéutico usando *Quality by Design*, que busca definir un Perfil de Calidad Deseado (QTPP) del producto, identificar atributos de calidad críticos (ACC) y CPP mediante comprensión científica y aplicación de gestión de riesgos de calidad (ICH Q9) (26). Esto lleva a establecer un espacio de diseño (rangs multidimensionales dentro de los cuales modificar parámetros no afecta la calidad) y una estrategia de control robusta. Asimismo, ICH Q9, por su parte, provee las herramientas para gestionar riesgos: análisis sistemáticos como Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA), Estudio de peligros y operatividad (HAZOP), que permiten enfocar la validación en lo que importa (los puntos de riesgo alto). La versión Q9(R1) revisada en 2023 añade recomendaciones para reducir la subjetividad en estas evaluaciones de riesgo, promoviendo enfoques estandarizados (*rules-based*) en la toma de decisiones (27).

En relación con ICH Q10 establece el marco de un Sistema de Calidad Farmacéutico que abarca todo el ciclo de vida y exige que la validación de procesos sea mantenida mediante procedimientos de control de cambios, revisiones periódicas y mejora continua. En otras palabras, un proceso se considera en estado de control mientras cualquier cambio significativo se gestione adecuadamente (con revalidación si aplica) y se sigan recopilando datos de desempeño en busca de tendencias (28).

En la práctica, la noción de validación concurrente se deriva de la posibilidad de liberar lotes de PPQ para su uso comercial antes de completar la validación tradicional, debido a consideraciones especiales. Las guías reconocen esta práctica solo bajo circunstancias excepcionales, por ejemplo en productos destinados a necesidades médicas urgentes o poblaciones pequeñas, donde esperar a terminar la validación podría retrasar terapias importantes (29).

Validación concurrente

La validación concurrente se entiende como el establecimiento de evidencia documentada de que el proceso se encuentra bajo control durante su uso real, mediante el seguimiento intensivo de parámetros críticos de proceso y la evaluación exhaustiva de atributos críticos de calidad en cada lote fabricado. Su finalidad principal es demostrar, con datos obtenidos en condiciones rutinarias, que el diseño del proceso es robusto, reproducible y capaz

de producir lotes conformes, sin comprometer la seguridad del paciente ni la continuidad del suministro (30).

De acuerdo con la FDA en el año 2011, esta validación debe realizarse siempre que se haya establecido una comprensión científica del proceso, que los riesgos estén controlados, y que exista evidencia documental de que las etapas críticas están bajo control. Los datos recolectados durante esta validación se analizan estadísticamente para determinar la robustez del proceso, confirmando que las variaciones naturales no afectan la calidad del producto terminado (11).

La EMA la define como la ejecución del protocolo de validación al mismo tiempo que la comercialización de los lotes, requiriendo una fuerte justificación beneficio-riesgo para el paciente. También se acepta cuando hay disponibilidad limitada de materiales tales como principios activos del medicamento (APIs) muy costosas o escasas, u para lotes fabricados muy infrecuentemente. Además, enfatiza que debe estar documentada la decisión en el PMV y aprobada por la persona calificada, y que se apliquen controles adicionales a cada lote concurrente (31).

La FDA igualmente señala que la norma es completar la validación antes de distribución, pero contempla la validación concurrente en situaciones de *short supply*, escasez verdadera, donde es necesario abastecer el mercado inmediatamente, siempre que se implementen pruebas ampliadas a esos lotes y un análisis exhaustivo de los datos antes del uso del producto (32).

Por otro lado, en el *Compliance Policy Guide* 490.100 (33) se detalla que en casos de escasez, la validación concurrente es admisible si cada lote es evaluado con muestreo intensificado y todas las especificaciones se cumplen, y que igualmente se debe completar un informe final integrando múltiples lotes posteriormente. Por tanto, la validación concurrente no reduce requisitos, solo modifica el momento de liberar los lotes.

Elementos del diseño de una validación concurrente

El diseño de un estudio de validación concurrente se fundamenta en los principios de calidad por diseño (QbD) y gestión de riesgos de calidad. En primer lugar, se identifican los ACC del producto tales como contenido de principio activo, uniformidad de dosis, pH, viscosidad, perfil de disolución, carga microbiana, entre otros; y los CPP, como tiempos y velocidades de mezclado, temperaturas, presiones, tiempos de granulación o recubrimiento, entre otros. Sobre esta base se establece una estrategia de control que combina controles en proceso, límites de operación y especificaciones del producto terminado (34).

El protocolo de validación concurrente debe describir de forma detallada: el objetivo del estudio, el alcance (líneas de producción, presentaciones, rangos de tamaño de lote), la justificación para utilizar un enfoque concurrente, el número de lotes a evaluar, el plan de muestreo (puntos, cantidades y momentos de muestreo), los métodos analíticos validados que se emplearán y los criterios de aceptación para cada ACC y CPP. Asimismo, debe establecerse cómo se tratarán los desvíos y cuáles serán las acciones en caso de incumplir criterios (repetición de lotes, investigaciones, ajustes del proceso) (35).

Control de proceso

El control de proceso consiste en identificar y gestionar los parámetros que pueden influir de forma significativa en la calidad del producto final. En la fabricación de una suspensión oral de BSS, como en otras formas farmacéuticas líquidas, es fundamental definir ACC tales como contenido del principio activo, pH, viscosidad, densidad, y perfil microbiológico, así como CPP, tales como tiempos de mezcla, velocidades de agitación, temperatura y etapas de llenado. Estos parámetros se monitorean y controlan mediante técnicas estadísticas aplicadas a los datos de proceso para asegurar que el proceso permanezca dentro de rangos predefinidos durante la manufactura. La implementación de herramientas como índices Cp/Cpk y cartas de control estadístico permite evaluar la capacidad del proceso para producir resultados consistentes y conformes con las especificaciones. Estudios de validación en suspensiones y jarabes han aplicado este tipo de análisis para evaluar uniformidad de volumen y contenido, demostrando cómo el control estadístico apoya la decisión de validar o ajustar etapas del proceso.

Cp/Cpk

El Cp y el Cpk son índices estadísticos utilizados en el control de procesos industriales para medir la capacidad de un proceso en términos de su capacidad para producir productos dentro de las especificaciones definidas. Estos índices son fundamentales para evaluar si un proceso está bajo control y si tiene la capacidad para producir productos de calidad de manera consistente (36).

Cp (Índice de Capacidad del Proceso)

El Cp es un índice que mide la capacidad potencial de un proceso para producir productos dentro de los límites de especificación, sin tener en cuenta la posición del proceso respecto a la media (promedio) (36). Es un indicador que se calcula de la siguiente manera:

$$Cp = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

Donde:

- LSE es el límite superior de especificación.
- LIE es el límite inferior de especificación.
- σ es la desviación estándar del proceso.

El Cp evalúa la anchura de la distribución del proceso en relación con el rango permitido de especificación. Cuanto mayor sea el valor de Cp, más estrecha es la distribución del proceso en relación con los límites de especificación, lo que indica un proceso más capaz de producir productos dentro de las especificaciones (36).

Cuando el valor de Cp es igual a 1, significa que el proceso tiene un rango de capacidad justo para cumplir con las especificaciones establecidas. En este caso, la variabilidad del proceso ocupa todo el espacio disponible entre los límites superior e inferior de especificación. Esto indica que el proceso está ajustado al máximo en cuanto a su capacidad para producir productos conformes, pero cualquier aumento en la variabilidad o desajuste podría generar productos fuera de las especificaciones. Por otro lado, cuando el valor de Cp es mayor a 1, el proceso tiene suficiente capacidad para producir productos dentro de los límites de especificación, con una variabilidad reducida. Esto sugiere que el proceso es más robusto y tiene un margen adicional para tolerar variaciones, lo que contribuye a una mayor consistencia en la calidad del producto. Cuanto mayor sea el valor de Cp, mayor será la capacidad del proceso para generar productos dentro de los límites definidos de manera continua. Sin embargo, si el valor de Cp es menor a 1, el proceso no tiene suficiente capacidad para producir productos dentro de las especificaciones. Esto indica que la variabilidad del proceso es tan alta que existe un riesgo significativo de que los productos finales se encuentren fuera de los límites de especificación. Un valor bajo de Cp señala la necesidad de realizar ajustes en el proceso para reducir su variabilidad y mejorar su capacidad de cumplir con los requisitos de calidad establecidos (36).

Cpk (Índice de Capacidad del Proceso Ajustado)

El Cpk es una versión ajustada de Cp que considera no solo la capacidad del proceso, sino también su centrado respecto a los límites de especificación. A diferencia de Cp, Cpk tiene en cuenta la desviación entre la media del proceso y el centro de los límites de especificación (36).

El Cpk se calcula de la siguiente manera:

$$Cpk = \frac{LSE - \bar{X}}{3\sigma}, \frac{\bar{X} - LIE}{3\sigma}$$

Donde:

- **LSE** es el límite superior de especificación.
- **LIE** es el límite inferior de especificación.
- **X** es la media del proceso.
- **σ** es la desviación estándar del proceso.

Cuando el valor de Cpk es igual a 1, significa que el proceso está centrado en el límite de especificación. En este escenario, la variabilidad del proceso es tal que el 99,73 % de las unidades producidas se encuentran dentro de los límites de especificación. Este valor indica que, aunque el proceso esté centrado en el límite de especificación, aún existe una pequeña probabilidad de que algunos productos caigan fuera de los rangos definidos si hay variaciones imprevistas en el proceso. Cuando el valor de Cpk es mayor a 1, el proceso no solo está centrado dentro de los límites de especificación, sino que además tiene suficiente capacidad para producir productos dentro de estos límites de manera consistente. En este caso, existe una mayor probabilidad de que los productos estén dentro del rango de especificación, lo que refleja un proceso más robusto y controlado. Un valor de Cpk superior a 1 ofrece una mayor confianza en la calidad del proceso y en la consistencia de los productos fabricados. Por el contrario, si el valor de Cpk es menor a 1, esto indica que el proceso no está centrado dentro de los límites de especificación y presenta una variabilidad mayor de la deseada. Este desequilibrio aumenta la probabilidad de que los productos generados estén fuera de las especificaciones, lo que puede comprometer la calidad del producto final. En general, un Cpk bajo señala que es necesario realizar ajustes en el proceso para reducir su variabilidad y centrarlo adecuadamente dentro de los límites de especificación establecidos (36).

Relación entre Cp y Cpk

Cuando el valor de Cp es mayor que el valor de Cpk, esto indica que el proceso tiene suficiente capacidad en términos de variabilidad, pero no está bien centrado dentro de los límites de especificación. En este caso, el proceso puede generar productos fuera de los límites establecidos debido a su descentrado. Aunque la variabilidad del proceso sea adecuada, el hecho de que el proceso no esté alineado con los límites de especificación puede resultar en una mayor probabilidad de fallos en la calidad del producto final (36).

Si Cp es igual a Cpk, esto sugiere que el proceso está perfectamente centrado y la variabilidad es adecuada para cumplir con las especificaciones. Este escenario refleja un proceso que no solo es capaz de generar productos dentro de los límites, sino que también está bien alineado con los rangos establecidos. Por ello, un Cp igual a Cpk indica que el proceso

está optimizado, lo que permite una producción consistente y controlada, con una alta probabilidad de que todos los productos estén dentro de las especificaciones (36).

Por otro lado, cuando C_p es menor que C_{pk} , esto indica que el proceso no solo tiene una alta variabilidad, sino que además no está centrado. Este desequilibrio compromete la capacidad del proceso para cumplir con las especificaciones de manera consistente. En este caso, tanto la variabilidad como el descentrado afectan negativamente la calidad del producto, lo que sugiere la necesidad de ajustes significativos para mejorar tanto el centrado como la estabilidad del proceso (36).

En síntesis, C_p y C_{pk} son herramientas estadísticas esenciales en el control de procesos y la validación de procesos farmacéuticos, como en la fabricación de formulaciones líquidas como BSS 87,33 mg/5 mL suspensión oral. Estos índices permiten a los ingenieros y científicos de calidad evaluar y ajustar procesos para asegurar que se mantengan dentro de los límites de calidad especificados, garantizando productos finales seguros y efectivos (36).

Criterios de aceptación en la validación concurrente

Los criterios de aceptación constituyen el eje central de la validación concurrente, ya que determinan si un lote producido bajo el protocolo puede considerarse validado y liberarse al mercado. Las guías regulatorias plantean que estos criterios deben definirse antes de iniciar el estudio, basados en especificaciones de la farmacopea, datos de desarrollo, estudios de estabilidad y análisis de riesgo (34).

En términos generales, los criterios de aceptación incluyen: Cumplimiento de las especificaciones de producto terminado para todos los ACC (ensayo de principio activo, pH, densidad, microbiología, etc.), sin resultados fuera de especificación (OOS) ni tendencias fuera de límites de alerta. Asimismo, se exige el cumplimiento de los límites de operación y de los criterios de desempeño definidos para los CPP. Estos límites, establecidos durante el desarrollo y la calificación del proceso, permiten demostrar que la fabricación se desarrolla dentro de un espacio de diseño definido, controlado y científicamente justificado. Mantener los CPP dentro de sus rangos operacionales asegura que las variaciones del proceso no afecten negativamente la calidad del producto y que el sistema se encuentre en un estado de control sostenido (37).

Tabla 1. Especificaciones para el BSS

Ensayo	Especificación
Descripción ^{a, 1}	Suspensión ligeramente viscosa de color rosado, de sabor dulce agradable y olor característico.
Determinación de pH	3,0 – 5,5 a 25 °C

Ensayo	Especificación
Densidad	0,880 – 1,220 g/mL a 25 °C
Valoración	87,33 mg/5mL 78,60 mg/5mL – 96,06 mg/5 mL 90,0 % - 110,0 %
Examen microbiológico	
Pruebas de recuento microbiano:	
Recuento total de microorganismos aerobios	Máximo 10 ³ UFC/mL
Recuento total combinado de hongos Filamentosos y levaduras	Máximo 10 ² UFC /mL
Prueba de microorganismos específicos:	Ausencia en 1 mL
Detección de <i>E. coli</i>	

Nota: Referencia de la especificación: USP – NF 2023 **Referencia de la metodología del ensayo:** USP – NF 2023

Otro componente esencial es la evaluación de los índices de capacidad del proceso, particularmente Cp y Cpk, aplicados a los atributos cuantitativos relevantes como el contenido de principio activo, el peso de la unidad de dosis o el pH. En la práctica industrial, valores iguales o superiores a 1,33 se consideran aceptables, pues reflejan que la variación del proceso es lo suficientemente baja en relación con los límites de especificación. La literatura reciente en validación de procesos coincide en que estos índices constituyen una herramienta estadística indispensable para demostrar la reproducibilidad y la robustez del proceso durante la validación concurrente. Además, la consistencia entre lotes constituye un criterio determinante para aceptar la validación concurrente. Esta consistencia se evalúa mediante el análisis de la variabilidad intra- e interlote, observando que los resultados permanezcan estables sin patrones de tendencia que indiquen descontrol del proceso. Una variabilidad mínima y predecible refleja que el sistema opera de manera uniforme y robusta, lo cual es indispensable para asegurar que el proceso es capaz de producir productos de calidad constante en condiciones rutinarias de fabricación (37).

En la validación concurrente suele aplicarse un nivel de control más intenso que en la producción rutinaria: mayor número de puntos de muestreo, ensayos adicionales tales como perfil de disolución por múltiples puntos, estudios de homogeneidad de mezcla más amplios y, en ocasiones, inclusión de los lotes de validación en programas de estabilidad acelerada y a largo plazo (37).

Análisis de datos, verificación continua y gestión del riesgo

Los datos generados durante la validación concurrente deben analizarse utilizando herramientas estadísticas apropiadas, tales como gráficos de control, análisis de tendencia, estudios de capacidad del proceso e investigación de *outliers*, en concordancia con el enfoque de verificación continua del proceso (Fase 3). Esta evaluación permite confirmar que el proceso se mantiene en estado de control, identificar oportunidades de mejora y alimentar el sistema de gestión de cambios (38).

El uso de validación concurrente exige una evaluación de riesgo explícita: debe demostrarse que la liberación de los lotes validados concurrentemente no incrementa el riesgo para el paciente, y que existen mecanismos ágiles para detectar y gestionar cualquier desviación. Por ello, muchas guías recomiendan que la validación concurrente se limite a escenarios específicos (por ejemplo, productos huérfanos, medicamentos de uso poco frecuente o situaciones de urgencia sanitaria), y que los resultados se integren posteriormente en un programa de validación y revalidación periódica (37).

Documentación y trazabilidad

La validación concurrente debe estar respaldada por una documentación completa y trazable: protocolo aprobado antes del inicio, registros detallados de fabricación y de muestreo, certificados de análisis, informes de desviaciones, evaluaciones estadísticas e informe final de validación. Las guías de la OMS, ICH y organismos regionales enfatizan que el informe final debe discutir el cumplimiento de los criterios de aceptación, justificar cualquier desviación y concluir explícitamente sobre el estado de validación del proceso, recomendando, de ser necesario, acciones de mejora, revalidación o fortalecimiento de la verificación continua (39).

En síntesis, la validación concurrente, aplicada bajo un enfoque de ciclo de vida, criterios de aceptación bien definidos y una gestión de riesgos robusta, constituye una herramienta legítima para demostrar la reproducibilidad y robustez de un proceso de fabricación farmacéutico cuando las condiciones clínicas, regulatorias o logísticas no permiten una validación exclusivamente prospectiva, manteniendo siempre como eje central la seguridad del paciente y el cumplimiento estricto de las BPM.

Subsalicilato de Bismuto (BSS)

Es una sal insoluble formada por ácido salicílico y bismuto trivalente. Se clasifica dentro de los antidiarreicos y mucoprotectores gastrointestinales, y farmacológicamente se considera parte del grupo de los salicilatos con acción local gastrointestinal y mínima exposición sistémica al bismuto. Su formulación en suspensión oral permite una mejor absorción y tolerancia en pacientes pediátricos y adultos. Sin embargo, esta forma farmacéutica requiere un

control riguroso, ya que presenta características físicas y químicas sensibles, como la viscosidad, la homogeneidad y el pH, las cuales deben mantenerse estables durante todo el proceso de fabricación para garantizar su efectividad terapéutica (40).

En formulaciones comerciales típicas, cada 30 mL (2 cucharadas) contienen ~525 mg de BSS, lo que equivale a ~87,5 mg por 5 mL (una cucharadita). Para lograr una dispersión homogénea, las suspensiones incluyen excipientes como: agentes suspensantes (por ejemplo gomas como gellan, pectina o carboximetilcelulosa) para incrementar la viscosidad y frenar la sedimentación, tensoactivos o dispersantes para reducir la agregación de partículas, edulcorantes y saborizantes para mejorar la palatabilidad (el BSS por sí tiene sabor astringente metálico), y a veces colorantes (el rosado característico). Además, suelen contener conservantes antimicrobianos dado que es un producto acuoso susceptible al crecimiento microbiano (41).

Farmacocinética del BSS

Tras la administración oral, el subsalicilato de bismuto se hidroliza en el estómago. Luego, es absorbido casi por completo en el intestino delgado, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente entre 1 y 2 horas después de la dosis, con una relación casi lineal entre la dosis administrada y los niveles plasmáticos y urinarios de salicilato (42). El salicilato circula unido a proteínas plasmáticas y se metaboliza principalmente en hígado para luego eliminarse por vía renal, en parte como metabolitos conjugados y en parte como salicilato libre, con una semivida dependiente de la dosis (42).

En contraste, menos del 1 % del bismuto se absorbe a partir de las dosis orales habituales de BSS, lo que limita de forma importante la exposición sistémica a este metal pesado (43). El bismuto absorbido se une de forma extensa a proteínas plasmáticas (>90 %) y se distribuye a tejidos como hueso, riñón y cerebro, con semividas de eliminación prolongadas que pueden oscilar entre 5 y 72 días, eliminándose principalmente por vía renal y biliar (43).

Desde el punto de vista clínico, la baja biodisponibilidad sistémica de bismuto y la rápida eliminación del salicilato en regímenes de corta duración explican el buen perfil de seguridad del BSS en indicaciones agudas, siempre que se respeten las dosis recomendadas y se evite su uso crónico o a altas dosis en poblaciones vulnerables (43).

Farmacodinámica del BSS

El mecanismo de acción del BSS es complejo donde participan dos fracciones activas tras su hidrólisis gástrica, el bismuto y el salicilato. En el medio ácido del estómago, el BSS se descompone en sales de bismuto poco solubles (como el oxicloruro y el citrato de bismuto, que permanecen principalmente en la luz gastrointestinal, y en ácido salicílico, que se absorbe casi por completo en intestino delgado (43).

A nivel de mucosa digestiva, las sales de bismuto ejercen múltiples efectos locales ya que se unen a proteínas y glicoproteínas del exudado inflamatorio formando una capa protectora sobre la mucosa ulcerada, estimulan la secreción de moco y bicarbonato e incrementan la producción local de prostaglandinas, favoreciendo la integridad de la barrera epitelial. Además, el bismuto se une a toxinas bacterianas y a la superficie de diversos patógenos entéricos, lo que reduce su adherencia al epitelio y facilita su eliminación con las heces (43).

Además, BSS posee también un efecto antimicrobiano directo frente a bacterias como *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Clostridioides difficile*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. y frente a virus entéricos como *Norovirus*, mediante la inhibición del crecimiento bacteriano, la inactivación de toxinas y la interferencia en la motilidad bacteriana. En el contexto de *H. pylori*, las sales de bismuto bloquean la adhesión de la bacteria al epitelio gástrico y alteran la actividad de enzimas clave como ureasa, fosfolipasa y proteasas, potenciando el efecto de los antibióticos asociados en la terapia cuádruple (43).

Por su parte, el salicilato liberado contribuye a la acción antiinflamatoria mediante la inhibición de la ciclooxigenasa y la reducción de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, lo que disminuye la secreción intestinal de agua y electrolitos y atenúa la inflamación de la mucosa. Esta combinación de efectos explica su capacidad para reducir el volumen y la frecuencia de las deposiciones y para mejorar el dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales (43).

En síntesis, los efectos farmacodinámicos del BSS se manifiestan clínicamente como disminución de la diarrea, alivio de síntomas como náuseas y dispepsia, reducción de la inflamación mucosa y mejora de la integridad de la barrera gastrointestinal. Su acción múltiple explica su utilidad tanto en cuadros infecciosos agudos como en patologías crónicas de la mucosa gástrica (43).

La relación dosis–respuesta del BSS muestra un comportamiento principalmente dependiente de la acción local del bismuto y del efecto sistémico mínimo del salicilato, generando una curva de respuesta que aumenta proporcionalmente con la concentración hasta alcanzar un *plateau* característico de los fármacos con actividad local gastrointestinal. Estudios clínicos recientes indican que el incremento de la dosis de BSS se correlaciona con una mayor reducción en la frecuencia y el volumen de las deposiciones, así como con una disminución significativa de la secreción inducida por toxinas bacterianas, observándose un efecto máximo con dosis de 525–1050 mg administradas de forma repetida cada 30–60 minutos durante las primeras horas del cuadro diarreico agudo (44). Esta relación es más evidente en el tratamiento de la diarrea del viajero, donde la eficacia preventiva y terapéutica muestra una tendencia dosis-

dependiente, aunque limitada por la baja absorción sistémica del bismuto y la saturación de sus sitios de acción locales en la mucosa intestinal. En el contexto de *H. pylori*, la respuesta también es dosis-dependiente: concentraciones mayores de bismuto en la luz gástrica potencian la inhibición de ureasa y la disrupción de la membrana bacteriana, aumentando las tasas de erradicación cuando se emplean dosis de bismuto superiores a 420 mg/día como parte de la terapia cuádruple. No obstante, debido a la mínima absorción sistémica del metal, el riesgo de toxicidad no aumenta linealmente con la dosis dentro de los rangos terapéuticos convencionales, lo que confiere un margen terapéutico amplio y seguro siempre que el uso sea de corta duración (45).

Seguridad, reacciones adversas e interacciones

En general, el subsalicilato de bismuto presenta un perfil de seguridad favorable cuando se utiliza a corto plazo y en las dosis recomendadas. Los efectos adversos más frecuentes son benignos y reversibles, como náuseas, sabor metálico o amargo, estreñimiento leve y coloración oscura de heces y lengua, debida a la formación de sulfuro de bismuto (46).

No obstante, el uso prolongado, a dosis elevadas o en pacientes con deterioro de la función renal puede incrementar el riesgo de acumulación de bismuto y toxicidad neurológica (temblor, ataxia, cambios cognitivos), aunque estos casos son infrecuentes y generalmente asociados a exposiciones excesivas (43). Además, por la fracción salicilato comparte precauciones con otros salicilatos: riesgo de toxicidad salicílica en sobredosis, potencial de sangrado en pacientes con coagulopatías o en tratamiento con anticoagulantes, y contraindicación relativa en niños y adolescentes con infecciones virales debido al riesgo de Síndrome de Reye (43).

En cuanto a interacciones, las sales de bismuto pueden quelar y disminuir la absorción de determinados fármacos, como algunas tetraciclinas y fluoroquinolonas, por lo que se recomienda espaciar su administración (43). Por estas razones, el uso racional del BSS exige considerar la duración del tratamiento, la función renal, la exposición concomitante a salicilatos y la posible interacción con otros medicamentos, especialmente en pacientes polimedicados.

Evaluación de calidad de BSS

La calidad de una suspensión farmacéutica se evalúa por la estabilidad física, es decir, no formación de sedimento duro; facilidad de redispersar con agitación suave; tamaño de partícula estable en el tiempo; uniformidad de dosificación (cada dosis extraída contenga la misma cantidad de activo), estabilidad química (que el BSS no se degrade ni se forme salicilato libre excesivo, en presencia de ácido salicílico y bismuto pueden ocurrir complejos o hidrólisis a salicilato, por lo que controlar pH es vital), y estabilidad microbiológica (ausencia de

contaminación a lo largo de la vida útil). Asimismo, las farmacopeas requieren que las formas líquidas multidosis cumplan pruebas de uniformidad de unidades de dosificación igual que formas unitarias, lo que generalmente implica analizar el contenido de varias muestras tomadas del mismo frasco (uniformidad intrafrasco) o de distintos frascos (uniformidad lote). Un proceso de fabricación bien controlado debe asegurar que el API esté finamente dividido (para evitar sedimentación rápida y mejorar biodisponibilidad), y que permanezca suspendido durante el llenado para que todos los frascos tengan concentración equivalente (47).

Por otro lado, durante el desarrollo del producto, se realiza la optimización de cantidad de tensoactivo y la densidad de la fase líquida (agentes densificadores como sorbitol/glicerina) de modo que la tasa de sedimentación (ley de Stokes) sea lo más baja posible. Aun así, es normal que con el tiempo se deposite algo de sedimento, por lo que se indica “agítase antes de usarse”. La parte crítica radica en que el sedimento sea fácilmente redispersible y no forme torta. La VP debe mostrar que lote tras lote se logren las mismas propiedades reológicas que garantizan esa redispersión (48).

Los factores de proceso, como el orden de adición o el tiempo de hidratación de los polímeros, pueden afectar la viscosidad final. También el tamaño de partícula del BSS crudo es relevante debido a que el proveedor industrial suele entregarlo con un tamaño específico; un cambio de proveedor requiere revalidación. Un aspecto adicional es que el BSS puede tener polimorfismo o estructura variable; estudios recientes han investigado la estructura cristalina compleja de BSS, indicando que aunque lleva un siglo de uso, su carácter sólido es peculiar, asumiendo que el material usado entre lotes es el mismo y que los controles de materia prima asegurarán identidad y pureza del bismuto (48).

Normativas y Guías de Calidad Farmacéutica Aplicables

En el marco legal, además de ICH Q8, Q9, Q10 ya mencionadas, otras guías relevantes incluyen la ICH Q7 (BPM para APIs) en caso aplique a la sustancia bismuto, y la ICH Q12 (gestión de cambios post-registro, 2019) que complementa Q10 en Planes de Manejo de Cambios Posterior a la Aprobación (PACMP), lo cual podría usarse si se planea ajustar algo después de la validación concurrente, con acuerdos regulatorios previos (49).

La FDA y EMA han publicado documentos de preguntas y respuestas que clarifican criterios actuales tales como que no se exige un número fijo de lotes, pero sí una justificación sólida y sugiere que incluso con concurrente, y que al final se entregue la data completa post-aprobación. La EMA junto con FDA emitieron en 2023 preguntas y respuestas conjuntas para programas PRIME (*PR*iority *ME*dicines)/Breakthrough que indican que, si se usa concurrente, se debe proveer información de soporte (estudios de desarrollo, conocimientos previos, datos

de lotes piloto) que justifiquen que el proceso ya estaba suficientemente entendido. Asimismo, todos los métodos analíticos y equipos deben estar calificados antes de iniciar.

Por otro lado, la *Parenteral Drug Association* (PDA) ha publicado guías técnicas valiosas, donde en el reporte técnico N°. 60 (y su actualización TR 60-3 en 2022) (50) aborda la validación de procesos con enfoque de ciclo de vida, proporcionando ejemplos de criterios estadísticos y enfatizando aspectos como la validación de tiempos de espera en proceso. De ahí se rescata, que incluso factores como las pausas o almacenamiento intermedio de producto a granel deben validarse; en nuestro caso, si la suspensión se deja en tanque antes de envasar, PDA TR 60-3 indica que se debe demostrar que no ocurre degradación química ni proliferación microbiana durante ese lapso (51).

Otro aporte de PDA es en la aplicación de métricas de control moderno; se alienta el uso de tecnología analítica de procesos (PAT) y de herramientas digitales. Actualmente, con la visión de industria 4.0, se habla de validación 4.0 donde la recopilación continua de datos y el análisis mediante IA puede hacer la etapa 3 más efectiva. En la presente investigación mencionaremos que la CPV puede beneficiarse de dichas tecnologías para gestionar los big data de manufactura. Esto demuestra la alineación del plan con las tendencias futuras de asegurar calidad en tiempo real (52).

Control de Calidad y Especificaciones del Producto

El marco teórico incluye los estándares compendiales aplicables a suspensiones orales. La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y las farmacopeas europeas especifican pruebas de uniformidad, contenido de conservantes (deben estar entre 90-110 % del declarado), límites microbianos (categoría de no estéril oral), pH dentro de rango formulado (justificado por estabilidad – probablemente estudios de estrés de la formulación determinaron que pH muy bajo podría liberar salicílico y muy alto precipitar salicilato de bismuto insoluble). También se siguen guías ICH Q3B/Q3D en cuanto a impurezas, donde en BSS, las impurezas orgánicas no son el foco (es un compuesto inorgánico), pero podrían considerarse niveles de salicilato libre como impureza (limitados porque aportan sabor amargo y posible toxicidad). La ICH Q3D de elementos metálicos aplica para límites de impurezas de otros metales pesados, aunque BSS ya es un metal, se controla plomo, arsénicos residuales en materia prima (53).

Consideraciones Estadísticas en Validación de Procesos

Durante la recolección de datos de 3 lotes, tradicionalmente la evaluación era bastante cualitativa. El enfoque moderno recomienda utilizar métodos estadísticos para aumentar la confianza de que el proceso seguirá cumpliendo. Es decir, se recomienda establecer una confianza de al menos 90-95 %, donde un porcentaje muy alto (95 % o 99 %) de la futura

producción cumplirá especificaciones. También se sugiere calcular probabilidad de lotes fuera de especificación en base a la variabilidad observada; por ello, herramientas como *bootstrapping* o simulaciones de Monte Carlo pueden ser útiles si la distribución de datos no es normal. En el estudio, se planificará los análisis suponiendo datos aproximadamente normales (lo cual suele ser para contenido y pH; para conteos microbianos se usarán estadísticas no paramétricas dada su naturaleza) (54). No obstante, la Sociedad Americana para Pruebas y Materiales (ASTM) E2709 sugiere usar el concepto de intervalo de tolerancia 99%/95 % mencionado, si este intervalo cae dentro de los límites de control, se puede afirmar con 95% confianza que ≥ 99 % de unidades son conformes. Otra consideración es el tamaño muestral donde para mayor confianza se considera 20 unidades por lote en validación. Esto mejora la capacidad de detectar variabilidad. Al final, todo se resume en el informe donde se indica si “el proceso se considera validado porque con 95 % confianza al menos el 99 % de los frascos contendrán 95–105 % de la dosis nominal de BSS” (55).

En síntesis, el marco teórico abarca los principios de calidad por diseño, gestión de riesgos, cumplimiento regulatorio y conocimientos científicos sobre formulaciones líquidas, todos los cuales convergen en la elaboración de un plan de validación concurrente sólido para el BSS suspensión. Este conocimiento sustenta cada decisión metodológica tomada en la planificación del estudio y proporciona un contexto para interpretar los hallazgos en alineación con las expectativas de las autoridades sanitarias globales.



CAPITULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Lugar en donde se desarrollará la investigación (Ámbito geográfico)

La presente investigación se realizó en una empresa del rubro farmacéutico localizada en la ciudad de Arequipa.

2.2 Ambientes por utilizar

Se utilizó el laboratorio de calidad de una empresa del rubro farmacéutico localizada en la ciudad de Arequipa. Asimismo, se trabajó con el área de producción para realizar los muestreos de lotes.

2.3 Materiales, reactivos y equipos

Materiales

- Documentos normativos
- Medicamento BSS
- Fichas de registro
- Material de escritorio
- Placas estériles
- Material de vidrio
- Contador de colonias

Reactivos

- Agar soya tripticaseína (TSA)
- Agar dextrosa Sabouraud (SDA)
- Agar EMB (eosina azul de metileno)
- Ácido ascórbico
- Ácido nítrico
- Caldo Lactosa
- Caldo Soja Tripteína (TSB)
- Caldo MacConkey
- Cloruro de sodio
- Cloruro férrico
- Yoduro de potasio

Equipos

- Agitador
- Agitador eléctrico
- Balanza analítica
- Espectrofotómetro UV-Visible

- Incubadora
- Microscopio
- Picnómetro
- Potenciómetro con electrodo de vidrio
- Tanque de fabricación

2.4 Métodos

Análisis de Riesgos (Pre-validación)

Se aplicó la metodología de *Quality Risk Management* (QRM) conforme ICH Q9 donde se realizó un análisis FMEA del proceso de fabricación actual para identificar posibles fuentes de variabilidad en calidad. Asimismo, se evaluaron los factores como el orden de incorporación del principio activo, el tiempo de molienda/dispersión, la velocidad de homogeneización, la temperatura de preparación o incluso el material del recipiente pueden afectar atributos críticos (tamaño de partícula, dispersibilidad, dosis por cucharada, etc.). Se calificó el riesgo de cada parámetro en términos de severidad, ocurrencia y detectabilidad. Los parámetros de alto riesgo se definieron como CPP que requieren control estricto. Simultáneamente, se identificó la lista de ACC del producto mencionados líneas abajo.

Para cada ACC se establecieron criterios de aceptación claros con base en desarrollo formulativo. Esta etapa de análisis de riesgo dirigió el plan de validación, enfocando esfuerzos en las áreas más críticas. Por ejemplo, si el riesgo mayor identificado es “posible sedimentación durante el almacenamiento”, se enfatizó en medir la uniformidad de dosis en diferentes puntos del lote y en distintos tiempos. Todos estos elementos fueron plasmados en el protocolo de validación.

Para la etapa de producción se establecieron los siguientes criterios de aceptación: velocidad de agitación del tanque 20 rpm, presión de vapor 0 a 35 PSI, temperatura 85 a 90 °C; en el proceso de mezclado de materia prima se debe establecer una velocidad de agitación 95 rpm y de mixer 900 rpm; luego, para el BSS se tuvo en cuenta una micronización de partículas < 50 U.

Para la etapa de producción se establecieron los siguientes ACC: pH, identificación, valoración, densidad, y recuento microbiano; para el envasado se estableció hermeticidad y recuento microbiano.

Validación de procesos

Se manejó un plan de muestreo intensivo en cada lote PPQ, es así como se tomaron muestras en proceso, y producto terminado, las cuales se detallan a continuación.

Se tomó en cuenta las especificaciones según Norma USP-NF 2024 (56).

Se siguió un muestreo simple según Norma Técnica Peruana (NTP) NTP-ISO 2859-1, del tanque de fabricación se procedió a tomar 3 muestras de 15 mL para recuento microbiano; y 3 muestra de 150 mL para la descripción, valoración, densidad, pH. Las muestras deben ser de la parte superior, medio e inferior del tanque.

Para el envasado, se siguió un muestreo simple según NTP-ISO 2859-1, con nivel de inspección II y tipo de inspección normal. Se procedió a tomar 3 muestras de 15 mL para recuento microbiano inicio, medio y final. Para el control de pesos/volumen se tomaron 320 unidades, aspecto 320 unidades, para hermeticidad 60 unidades; y 3 muestra de 150 mL para la valoración, densidad, pH.

Para producto terminado se siguió un muestreo simple según NTP-ISO 2859-1. Para aspecto se tomaron 320 unidades, volumen de entrega 12 unidades, recuento microbiano 3 unidades; y 6 unidades para la valoración, densidad, pH, descripción, identificación.

Las especificaciones técnicas incluyeron pH el cual debe abordar un rango entre 3-5,5 a 25 °C; la densidad abarcó el rango entre 0,88 a 1,22 g/mL a 25 °C. La valoración estuvo en un 90 % a 110 % (78,6 mg/5mL- 96,06mg/5mL). El recuento microbiano incluyó recuento total de microorganismos aerobios (máximo 10^3 UFC/mL), recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (máximo 10^2 UFC/mL). También se realizó prueba de microorganismos específicos tales como detección de *E.coli* (ausencia en 1 mL).

Validación concurrente

Plan de Muestreo

- **Muestras en Proceso:**

- **Durante la mezcla:** Se tomaron alícuotas de suspensión del tanque principal una vez alcanzado el tiempo final de mezcla, de al menos tres ubicaciones tales como superficie, medio y fondo del tanque, para evaluar uniformidad de distribución de sólidos antes del llenado. Estas muestras se analizaron para % de sólido suspendido o concentración de BSS.
- **Durante el llenado en envases:** Se tomaron frascos en secuencia a lo largo del llenado, es decir, 5 frascos al inicio, 5 a la mitad y 5 al final del lote, para ensayar su potencia y uniformidad, esto permitió detectar si hay segregación o asentamiento durante el proceso de envasado.
- **Otros controles en proceso:** Se evaluaron pH de la suspensión medido al inicio y final de la fabricación; temperatura del producto si es relevante; peso promedio

de llenado verificado periódicamente para asegurar exactitud de volumen dispensado.

- **Muestras de Producto Terminado:**

De cada lote validado, se reservó un tamaño muestral significativo de unidades finales, aproximadamente de 20 a 30 frascos representativos por lote, recogidos al azar de todo el lote para análisis completos de control de calidad. Este tamaño obedece a consideraciones estadísticas y regulatorias según USP, el cual indica $n=10$ para uniformidad de dosis por contenido, pero para validación usualmente se amplía el n ; por ello, se tomará el plan de muestreo de la NTP-ISO 2859-1. Las pruebas que se realizaron a dichas muestras incluyeron: aspecto visual (color rosado uniforme, ausencia de grumos o separación de fases), concentración de BSS por espectrofotometría especificado en el punto de análisis de calidad, esperando $87,33 \pm 5 \%$ mg/5 mL, uniformidad de dosis según USP <905> para preparaciones multidosis donde se midieron 10 unidades individualmente, calculando el contenido de BSS en cada una; se espera cumplir criterio de contenido entre 90–110 % de la dosis en cada unidad, pH (rango entre 3 y 4), densidad o peso neto (verificar contenido neto de líquido en frasco), análisis microbiológico (recuento de aerobios mesófilos, hongos, y ausencia de patógenos como *E. coli*). Cada una de estas pruebas tiene criterios de aceptación definidos en el protocolo, basados en compendios oficiales o validación de métodos.

En síntesis, el cronograma de muestreo aseguró que las muestras se toman en condiciones lo más cercanas posible al tiempo real; por ello, las muestras durante proceso se analizaron inmediatamente o se estabilizaron adecuadamente. Además, todas las muestras de producto terminado se analizaron en duplicado para mayor confiabilidad. Los laboratorios de control de calidad involucrados estuvieron calificados debido a que trabajaron con analistas entrenados, instrumentos calibrados.

Instrumentos y Equipos

Se emplearon los equipos industriales de fabricación disponibles en la planta, los tuvieron sus calificaciones de instalación, operación y desempeño vigentes tales como mezclador homogeneizador de líquidos con rascadores, tanques de acero inoxidable con chaqueta si requiere calentamiento, equipo de molienda si se usa para reducir partícula de BSS, llenadora volumétrica de líquidos, entre otros. Durante la validación concurrente, se registraron los parámetros de dichos equipos tales como velocidad de agitación en rpm, amperaje del motor, temperatura del producto, entre otros, para evidenciar que operaron dentro de los rangos estandarizados.

Para el análisis de laboratorio, se utilizaron instrumentos calibrados tales como potenciómetro, picnómetro, espectrofotómetro UV-visible, microscopio o analizador de tamaño de partícula, balanza analítica, estufa incubadora para cultivos microbiológicos, entre otros. Asimismo, todos los métodos analíticos críticos como cuantificación de BSS estuvieron validados conforme ICH Q2 (linealidad, precisión, exactitud, especificidad, rango y robustez) antes de usarse en la validación de proceso (57). Después, se elaboraron Procedimientos Operativos Estándar (POEs) para cada medición, asegurando la consistencia de la toma de datos. Asimismo, se emplearon plantillas de registro y sistemas electrónicos como software estadístico Minitab o Excel con complementos validados, para el procesamiento de resultados.

Análisis de calidad

Se tomó en cuenta las especificaciones y referencia de ensayo según Norma USP-NF 2024.

- Análisis fisicoquímico

Para la identificación se realizó la reacción química de la prueba de bismuto donde a 5 mL se añadió 10 mL de ácido nítrico o clorhídrico donde se evidenció un precipitado blanco al diluirse en agua. Este precipitado se torna de color marrón en presencia de sulfuro de hidrógeno, el compuesto resultante se disuelve en una mezcla tibia de partes iguales de ácido nítrico y agua.

Para la prueba de salicilato, a 5 mL de la solución anterior después de la acidificación, se agregó 0,5 mL de cloruro férrico, y 0,1 mL de ácido acético 5 M, donde se generó una coloración violeta.

pH

Se midió el pH a través de un potenciómetro con electrodo de vidrio combinado de pH con polímero y con sensor de temperatura previamente calibrado en una solución buffer adecuada. Se sometió la punta del electrodo a 3 cm por debajo de la superficie de la muestra. Los valores de pH deben estar en un rango entre 3-5,5 a 25 °C, según USP 43-NF 38 <791>.

Densidad

El picnómetro desecado se procedió a tarar (P_1); luego, se llenó con la muestra problema y llevó a una temperatura de 25 °C (P_2). Seguidamente, se pesó en una balanza analítica calibrada (sensibilidad 0,1 mg). Al valor encontrado se restó el valor de la tara y el resultado debe ser dividido entre el volumen declarado del picnómetro.

$$Densidad \left(\frac{g}{mL} \right) = \frac{P_2 - P_1}{Volumen\ declarado\ (mL)}$$

La densidad debe abarcar el rango entre 0,88 a 1,22 g/mL a 25 °C, el cual se debe considerar el peso del picnómetro lleno en gramos (P₂), peso del picnómetro vacío en gramos (P₁), y volumen declarado del picnómetro.

Valoración-Cuantificación de BSS

Se preparó la solución madre del estándar con 50 mg de estándar de referencia de bismuto metálico, el cual se disolvió con 1,2 mL de ácido nítrico concentrado disuelto con ácido nítrico 0,01 N volumen. Luego, la solución estándar, consistió en transferir 1 mL de la solución madre del estándar a un matraz volumétrico ámbar de 50 mL, el cual se diluyó con ácido nítrico 1 N a volumen y mezclar (concentración final aproximada de 0,05 mg/mL de bismuto metálico).

Para la solución de la muestra, se utilizó 10 g de la suspensión oral (previamente agitada durante 7 min en su envase original) a un matraz de 200 mL, donde se agregó 100 mL de ácido nítrico 1 N, se mezcló bien sin agitar y se diluyó con ácido nítrico 1 N a volumen y mezclar; luego, se transfirió 10 mL de la mezcla a un matraz ámbar de 100 mL y se diluyó nuevamente con ácido nítrico 1 N a volumen. Después, se centrifugó aproximadamente 20 mL a 4500 rpm durante al menos 10 min.

Tanto la solución estándar, solución muestra y blanco ácido nítrico 1 N, se transfirió un volumen medido de la solución de muestra que contenga 0,9 mg de BSS (transferir 10 mL solución de muestra) y 10 mL de solución estándar en dos matraces de 50 mL. Luego, se agregó 10 mL de solución de ácido ascórbico al 10 % y 25 mL de yoduro de potasio al 20 % a cada matraz y se diluyó con volumen de agua. La medición se realizó a 463 nm utilizando un espectrofotómetro UV-VIS, con una celda de 1 cm.

La valoración debe estar entre un 90 % a 110 % (78,6 mg/5mL- 96,06mg/5mL), según Norma M9787 USP 43-NF 38.

$$Factor\ solución\ estándar\ (Fst) = \frac{WW_{st}}{20} * \frac{1}{50} * \frac{10}{50} * \frac{Pot_{st}}{100} * \frac{362,09}{208,98}$$

$$Factor\ solución\ muestra\ (Fmta) = \frac{200}{WW_{mta}} * \frac{100}{10} * \frac{50}{10} * d$$

$$mg\ de\ \frac{BSS}{5\ mL} = \frac{Abs_{mta}}{Abs_{st}} * Fst * Fmta * Ve$$

- Abs mta: Absorbancia de BSS, obtenido de la solución muestra
- Abs st: Absorbancia de BSS, obtenido de la solución estándar
- D: Densidad de la suspensión, expresado en g por mL

- Ve: Volumen en la que se expresa la concentración de producto

- **Análisis microbiológico**

Para el recuento total de microorganismos aerobios, conforme a la USP <61>. Se tomó 1 mL de muestra representativa, la cual se diluyó en una proporción 1:10 utilizando una solución diluyente estéril, como solución salina tamponada. Posteriormente, se prepararon diluciones seriadas. De cada dilución se transfirió 1 mL a placas Petri estériles, a las que se añadió entre 15 a 20 mL de agar soya tripticaseína fundido a 45 °C. Las placas se mezclaron suavemente para una distribución uniforme y se incubaron en estufa bacteriológica a una temperatura de 30 a 35 °C durante un período de 48 a 72 horas. Transcurrido este tiempo, se procedieron al conteo de colonias visibles en aquellas placas que contengan entre 30 a 300 unidades formadoras de colonias (UFC). El resultado final se expresó en UFC/g o UFC/mL, multiplicando el número de colonias por el factor de dilución correspondiente.

Con respecto al recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras, según USP <61> se tomó una muestra representativa, utilizando 1 mL del producto, que se diluyó en una proporción 1:10 con un diluyente estéril (como solución salina tamponada o agua peptonada). A partir de esta suspensión se realizaron diluciones seriadas para facilitar un conteo confiable de colonias. Para la siembra, se colocó 1 mL de cada dilución en placas de Petri estériles y se les añadió el medio SDA fundido y enfriado a 45 °C. Las placas se mezclaron cuidadosamente y se incubaron a una temperatura de 20 a 25 °C durante un período de 5 a 7 días, en condiciones aerobias. Finalizado el tiempo de incubación, se realizó el conteo de colonias de levaduras (colonias cremosas, lisas) y mohos (colonias filamentosas, algodonosas), considerando únicamente las placas que contengan entre 10 y 100 UFC. El resultado final se expresó en UFC/mL, tomando en cuenta el factor de dilución correspondiente.

También se realizó prueba de microorganismos específicos tales como detección de *E. coli*, establecida en la USP <62>. Su objetivo es confirmar la ausencia de esta bacteria indicadora de contaminación fecal, cuya presencia puede representar un riesgo grave para la salud pública. Esta prueba es especialmente importante en productos administrados por vía oral, en contacto con mucosas o de origen natural. El procedimiento inició con la preparación de un enriquecimiento previo, donde se tomaron 10 g o 10 mL del producto y se diluyó en 90 mL de caldo de enriquecimiento como caldo Lactosa o medio TSB, incubándose a 30–35 °C por 18 a 24 horas. A partir de este preenriquecimiento, se transfirieron 1 mL a tubos que contengan caldo MacConkey, incubándolos nuevamente a 42–44 °C por 24 a 48 horas. Un cambio de color del medio a rosado o rojizo, acompañado de turbidez, indicó un posible crecimiento de *E. coli*. Para confirmación, si ocurriese el caso se sembrará una alícuota en agar EMB o agar MacConkey, y

las colonias sospechosas (color metálico verdoso en EMB o rosado intenso en MacConkey) se aislarán para realizar pruebas bioquímicas confirmatorias, como la prueba de indol, movilidad y fermentación de lactosa.

Estrategia de Control y Desviaciones

Cada lote PPQ concurrente fue fabricado bajo estricta observación. Si durante la producción surge cualquier desviación fuera de los rangos establecidos tales como una variación en la velocidad de agitación por una falla mecánica, se debe actuar según BPM, es decir, contención, corrección si es posible, y documentación inmediata mediante un reporte de desviación (58). Es así como esas desviaciones deben ser evaluadas *a posteriori* en cuanto a impacto en la validación; desviaciones menores podrían no invalidar los resultados si se demuestra que no afectan la calidad (gestión de cambios), pero desviaciones mayores podrían implicar repetir el lote de validación (lote adicional). El protocolo pre-define algunos criterios de fallo que obligarían a no liberar un lote y/o no contarlos como válidos, es decir, si más de 1 unidad de 10 evaluadas falla uniformidad de dosis, o si cualquier resultado está “OOS”. En tal caso, se debe activar una investigación para determinar la causa raíz antes de continuar con otros lotes, garantizando que la integridad de la validación no se vea comprometida por ignorar problemas: más vale repetir con correcciones, que validar algo defectuoso.

Análisis estadístico

Al terminar la recolección de datos de los 3 (o n) lotes, se procedió al análisis integral donde se describieron estadísticamente las variables medidas tales como análisis de la media, desviación estándar, desviación estándar relativa (RSD) porcentual por lote y combinadas. Para cada atributo cuantitativo se construyó un intervalo de confianza (95 %) de la media de proceso y se verificó si estuvo centrada dentro del rango objetivo. En adición, se empleó una prueba de hipótesis para comparar la variabilidad intra-lote vs. inter-lote a través de un análisis de varianza (ANOVA) de una vía sobre los resultados de concentración de BSS provenientes de distintos frascos de los distintos lotes, con el factor “lote” para verificar si existe diferencia significativa. En ese sentido, se espera no rechazar H_0 ($p > 0,05$), apoyando la homogeneidad entre lotes.

Se determinaron los índices Cp y Cpk para atributos críticos continuos. Un Cpk significativamente > 1 (idealmente $> 1,33$) indicaría que el proceso tiene una variabilidad bastante menor que el ancho de especificación, brindando alto nivel de garantía de calidad. Adicionalmente, se calcularon intervalos de tolerancia estadística para ciertos atributos como la dosificación, determinar un intervalo bilateral que cubra al menos el 99 % de las unidades con 95 % de confianza; si dicho intervalo cae dentro de las especificaciones de contenido (90 – 110 %), se demuestra un nivel de control aceptable. En cuanto a pruebas cualitativas como

ausencia de patógenos, al ser criterios de aceptación absolutos (cumple/no cumple), se reportó simplemente el cumplimiento en todos los lotes. Además, se confeccionaron gráficos de control o tendencia cuando aplique como un gráfico de medias y rangos de concentración para evidenciar estabilidad del proceso a lo largo de los lotes y dentro de cada lote (59).

Capacidad de proceso (Cp):

Se evaluó la capacidad de proceso es haciendo uso de la relación de capacidad del proceso, la cual viene dado por la formula.

$$\frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

LSE: Límite superior de la especificación.

LIE: Límite inferior de la especificación.

σ : Desviación estándar.

Un valor $1,33 \leq cp$ presentó una evaluación satisfactoria; en un rango de $1 \leq cp < 1,33$ fue adecuado; y $cp < 1$ fue inadecuado.

Índice de rendimiento (Cpk):

Se evaluó la proximidad de la medida del proceso al límite superior de la especificación o al límite inferior, viene dado por la formula.

$$\frac{X - LIE}{3\sigma} \text{ o } \frac{LSE - X}{3\sigma}$$

LSE: Límite superior de la especificación.

LIE: Límite inferior de la especificación.

σ : Desviación estándar.

X: Promedio

Todos los análisis se realizaron siguiendo guías como la PDA o Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE) en uso de estadísticas para validación de procesos, con el apoyo de software SPSS o Minitab. Finalmente, se integraron los hallazgos en una conclusión, es decir, si todos los criterios del protocolo se cumplen (ningún lote falló en ninguna prueba crítica, variabilidad aceptable, sin tendencias negativas), se concluyó que el proceso es válido. De lo contrario, se propondría acciones como extender validación a lotes adicionales, ajustar parámetros y revalidar.

Aspectos éticos y de seguridad

Se siguieron los principios éticos de integridad de datos y transparencia siguiendo los lineamientos de la Universidad Católica de Santa María. En este estudio, no hay sujetos humanos involucrados directamente, por lo que no aplica un consentimiento informado o

comité de ética clínico. Sin embargo, la ética de la investigación industrial exige que no se falsifiquen resultados y que cualquier incidencia se comunique verazmente. Todos los integrantes del equipo firmaron declaraciones de veracidad de datos. Asimismo, se garantizó la trazabilidad de cada muestra, lote y análisis, cumpliendo con ALCOA+ (atributables, legibles, contemporáneos, originales, precisos, etc.) (60). En términos de seguridad ocupacional, el personal siguió normas de higiene industrial al manipular polvos de bismuto (uso de mascarillas o extractores locales para evitar inhalación de partículas) y en el manejo de equipos. El BSS es relativamente seguro de manejar (no es volátil ni altamente tóxico), pero el personal tuvo capacitación en procedimientos en caso de derrames o exposición accidental. Las pruebas de laboratorio se realizaron siguiendo las precauciones de seguridad como manejo de solventes, uso de guantes, entre otros. Asimismo, se hizo disposición adecuada de residuos (líquidos con BSS, placas de cultivo usadas), conforme a regulaciones ambientales.

En resumen, la metodología propuesta cubrió de forma integral el cumplimiento de Fase 2 de *Performance Qualification* del enfoque de ciclo de vida, generando suficiente evidencia documental para pasar a la Fase 3 denominada *Continued verification*, donde los datos se seguirán recopilando durante la producción rutinaria para confirmar que el proceso permanece consistentemente en control (29).

Al finalizar, se elaboró el Informe de Validación que contuvo el propósito, alcances, resumen del proceso, resultados detallados de cada lote y prueba, discusión (incluyendo desviaciones y investigaciones) y la conclusión sobre la validez del proceso. Este documento fue revisado y aprobado por las áreas responsables de la empresa farmacéutica que involucraron áreas de producción, aseguramiento de la calidad, y regulatoria.

2.5 Diseño experimental

Se llevó a cabo un estudio de validación concurrente de tipo descriptivo experimental, en un entorno de fabricación real en planta industrial bajo condiciones de BPM. El diseño siguió las etapas clásicas de un protocolo de validación de procesos: (1) preparación (revisión bibliográfica, análisis de riesgos y definición de criterios), (2) ejecución de lotes de PPQ en paralelo a la producción, y (3) análisis posterior de datos con emisión de informe. No se empleó grupo control ni enmascaramiento, ya que todos los lotes se someten al tratamiento (proceso estándar) y se comparan contra especificaciones predefinidas en lugar de contra otro proceso. Sin embargo, se incorporaron elementos de diseño estadístico en el plan de muestreo y tamaño de lote, para asegurar suficiente poder analítico en la verificación de resultados (tamaño muestral para pH, densidad, valoración del principio activo, acorde a USP <905>).

La validación abarcó tres lotes consecutivos de BSS suspensión 87,33 mg/5 mL de tamaño comercial, cada lote de 1000 L cada uno, equivalentes a ~200 000 frascos de 240 mL por lote, este número se fundamenta en prácticas de la industria y lineamientos (mínimo de tres lotes consecutivos).



2.6 Flujograma de actividades

Conclusión del estudio de validación





CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Primer objetivo

Identificar y documentar los atributos críticos de calidad del producto mediante una revisión del desarrollo farmacéutico y un análisis de riesgo (según ICH Q9).

Tabla 2. Análisis de riesgo

ETAPAS DE PROCESO O SISTEMA	FALLAS POTENCIALES					ESTADO ACTUAL			ACTIVIDADES DE MITIGACIÓN				REDUCCIÓN DEL RIESGO						
	Modo potencia l de falla ¿Qué podría salir mal? (Riesgo)	Efecto(s) potencial(es) de la falla (Impacto)	Severidad (S)	Causa(s) potencial(es) de la falla	Ocurrencia (O)	Control(es) existente(s)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia	Acción(es) a tomar (CAPA)/Justif icación de no acción (Medidas de control)	Responsables	Fecha compromiso	Código de acción (CAPA)	Resultad os de la acción(es) implantad a(s)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia
PRODUCCIÓN: Dispensación de Excipientes y principio Activo	Proceso expuest o a la luz	Atributos críticos de calidad fuera de especifica ción por posible degradaci ón de la materia prima	4	Sala sin luces inactínicas	1	Se cuenta con la calificació n de la sala vigente. Se cuenta con el despeje de dispensaci ón	1	4	N S	Se cuenta con controles de la actividad realizada.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Peso erróneo de excipien tes	Alteración de las especifica ciones del producto (Valoració n, pH, densidad)	4	El operario se encontrab a distraído	3	El supervisor se encarga de verificar el peso de los insumos conforme a la orden de dispensaci ón.	1	12	N S	Se cuenta con controles según la actividad realizada	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ETAPAS DE PROCESO O SISTEMA	FALLAS POTENCIALES					ESTADO ACTUAL				ACTIVIDADES DE MITIGACIÓN				REDUCCIÓN DEL RIESGO					
	Modo potencia l de falla ¿Qué podría salir mal? (Riesgo)	Efecto(s) potencial(es) de la falla (Impacto)	Severidad (S)	Causa(s) potencial(es) de la falla	Ocurrencia (O)	Control(es) existente(s)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia	Acción(es) a tomar (CAPA)/Justif icación de no acción (Medidas de control)	Responsables	Fecha compromiso	Código de acción (CAPA)	Resultado s de la acción(es) implantad a(s)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia
PRODUCCIÓN: Preparación de la suspensión	Dispersi ón incompl eta del principi o activo	Producto rechazado, por incumpli miento de especifica ciones establecid as	4	Parámetro s poco claros o no definidos	3	Guía de fabricació n actualizad a. Superviso r verifica la acción realizada.	1	12	N S	Se cuenta con controles según la actividad realizada	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Disoluci ón incompl eta de conserv antes	Producto propenso a contaminarse	3	Equipos defectuos os, incumpli miento de parámetro s.	2	Programa de mantenimi ento vigente, equipos calificado s. Superviso r encargado de revisar cuidadosa mente etapas críticas del proceso.	1	6	N S	Se cuenta con controles según la actividad realizada	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Homoge nización incompl eta de excipien tes	Producto observado , no cumple con especifica ciones	3	Equipos averiados, instrument os no calibrados , Operarios distraídos,	2	Programas de mantenimi ento, calibració n de instrument os y	1	6	N S	Se cuenta con controles según la actividad realizada	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ETAPAS DE PROCESO O SISTEMA	FALLAS POTENCIALES					ESTADO ACTUAL				ACTIVIDADES DE MITIGACIÓN				REDUCCIÓN DEL RIESGO					
	Modo potencia l de falla ¿Qué podría salir mal? (Riesgo)	Efecto(s) potencial(es) de la falla (Impacto)	Severidad (S)	Causa(s) potencial(es) de la falla	Ocurrencia (O)	Control(es) existente(s)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia	Acción(es) a tomar (CAPA)/Justif icación de no acción (Medidas de control)	Responsables	Fecha compromiso	Código de acción (CAPA)	Resultad o s de la acción(es) implantad a(s)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia
		establecid as		incumpli miento de parámetro s .		calificació n de equipos vigente. Personal calificado para fabricació n de productos farmacéuti cos.													
PRODUCCIÓN N: Enrase	Tamaño de lote no conforme	Valoració n fuera de especifica ción Producto rechazado	4	Equipos averiados, instrument os no calibrados , Operarios distraídos, incumpli miento de parámetro s .	3	Programas de mantenimi ento, calibració n de instrument os y calificació n de equipos vigente. Personal calificado para fabricació n de productos farmacéuti cos.	1	12	N S	Se cuenta con controles según la actividad realizada	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ETAPAS DE PROCESO O SISTEMA	FALLAS POTENCIALES					ESTADO ACTUAL				ACTIVIDADES DE MITIGACIÓN				REDUCCIÓN DEL RIESGO					
	Modo potencia l de falla ¿Qué podría salir mal? (Riesgo)	Efecto(s) potencial(es) de la falla (Impacto)	Severidad (S)	Causa(s) potencial(es) de la falla	Ocurrencia (O)	Control(es) existente(s)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia	Acción(es) a tomar (CAPA)/Justif icación de no acción (Medidas de control)	Responsables	Fecha compromiso	Código de acción (CAPA)	Resultad o s de la acción(es) implantad a(s)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia
PRODUCCIÓN: Filtrado de la suspensión	Malla de acero inoxidable dañada, producto con partículas en suspensión	Producto observado	3	El operario no sabe cómo usar los filtros. No existe verificación del material del filtro antes y después de su uso	2	La guía de fabricación cuenta con indicaciones claras para la etapa de trasvase, haciendo énfasis en el uso y verificación de los mismos. El personal supervisor , verifica el aspecto durante el trasvase	1	6	N S	Se cuenta con controles según la actividad realizada	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ENVASADO: Llenado de frascos	Volumen fuera de especificación	Producto observado	3	Incumplimiento de controles en proceso realizados	2	Existe el POE de control de pesos y volúmenes con una frecuencia de 45 min durante el llenado garantizando el	1	6	N S	Se cuenta con controles según la actividad realizada	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ETAPAS DE PROCESO O SISTEMA	FALLAS POTENCIALES					ESTADO ACTUAL				ACTIVIDADES DE MITIGACIÓN				REDUCCIÓN DEL RIESGO					
	Modo potencia l de falla ¿Qué podría salir mal? (Riesgo)	Efecto(s) potencial(es) de la falla (Impacto)	Severidad (S)	Causa(s) potencial(es) de la falla	Ocurrencia (O)	Control(es) existente(s)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia	Acción(es) a tomar (CAPA)/Justif icación de no acción (Medidas de control)	Responsables	Fecha compromiso	Código de acción (CAPA)	Resultado s de la acción(es) implantad a(s)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia
						cumplimie nto del volumen dentro de especifica ción													
				Parámetros poco claros o no definidos	2	Protocolo de envasado detallado. Instructiv o de uso y manejo del equipo dosificado r	1	6	N S	Se cuenta con controles según la actividad realizada	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ENVASADO: Enroscado	Presenci a de fuga en la suspensi ón en el frasco	Presentaci ón no conforme, pérdida de producto.	3	No se realizaron los controles de proceso durante la etapa de envasado	2	Se cuenta con el POE, de controles en proceso, los cuales realizan pruebas de hermeticid ad cada 1 hora durante la etapa de envasado	1	6	N S	Se cuenta con controles según la actividad realizada	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ACONDICIO NADO	Falta de algún compon	Producto no conforme	3	Operarios distraídos. No se	2	Se cuenta con procedimi	1	6	N S	Se cuenta con controles según la	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ETAPAS DE PROCESO O SISTEMA	FALLAS POTENCIALES					ESTADO ACTUAL				ACTIVIDADES DE MITIGACIÓN				REDUCCIÓN DEL RIESGO					
	Modo potencia l de falla ¿Qué podría salir mal? (Riesgo)	Efecto(s) potencial(es) de la falla (Impacto)	Severidad (S)	Causa(s) potencial(es) de la falla	Ocurrencia (O)	Control(es) existente(s)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia	Acción(es) a tomar (CAPA)/Justif icación de no acción (Medidas de control)	Responsables	Fecha compromiso	Código de acción (CAPA)	Resultados de la acción(es) implantada(s)	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)	Valor de IPR	Significancia
	ente señalado en el registro de acondicionado	para su liberación		realizan controles en proceso adecuados .		entos de control en proceso para la verificación de los componentes del acondicionado. Se realiza la verificación in situ.				actividad realizada									

Nota: NS: Riesgo no significativo

La Tabla 1 corresponde a un FMEA, utilizado para identificar, evaluar y mitigar posibles fallas en el proceso de fabricación de un producto, con un enfoque particular en la producción farmacéutica o de laboratorio. Se detallan diversas etapas del proceso de producción, tales como la dispensación de principio activo y excipientes, preparación de la suspensión, envasado, entre otros. En cada una de estas etapas, se analizan los posibles modos de falla, que son aquellos eventos que podrían comprometer la calidad del producto o la seguridad del proceso.

Cada riesgo identificado se evalúa mediante tres parámetros clave: severidad (S), ocurrencia (O) y detección (D), que permiten determinar la prioridad de riesgo (IPR). La severidad mide el impacto potencial de la falla si ocurriese, la ocurrencia estima la probabilidad de que la falla suceda, y la detección evalúa la capacidad del sistema para identificar la falla antes de que se convierta en un problema crítico. A partir de estos tres parámetros, se calcula el Índice de Prioridad de Riesgo (IPR), lo cual ayuda a priorizar las fallas que requieren atención inmediata.

Además, la Tabla 1 incluye una sección de acciones correctivas y preventivas (CAPA), que describe las medidas específicas a tomar para reducir el riesgo asociado con cada falla potencial. Estas acciones pueden incluir la recalibración de sensores, la verificación de los equipos por parte de supervisores o el entrenamiento del personal para garantizar que el proceso se realice correctamente. En algunos casos, si no es posible tomar medidas correctivas inmediatas, se justifica la no acción y se explican los controles existentes para mitigar el riesgo.

Se resalta la importancia de tener un sistema robusto de control de calidad en cada etapa del proceso, lo que permite prevenir defectos en el producto final. Las acciones correctivas son fundamentales para reducir el riesgo de fallas graves, como la alteración de las especificaciones del producto o la pérdida del lote. La metodología FMEA permite asegurar que las operaciones se realicen dentro de los parámetros de calidad y seguridad establecidos, minimizando los errores y mejorando la eficiencia del proceso de producción.

Segundo objetivo

Diseñar un protocolo detallado de validación del proceso (VP) que describa el plan de ejecución concurrente, incluyendo el número de lotes a validar, el tamaño de lote representativo de la producción comercial, los procedimientos estandarizados de fabricación (MBR), los criterios de aceptación específicos para cada prueba (en proceso y producto terminado) y las condiciones operativas.

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE SUBSALICILATO DE BISMUTO 87,33 mg/5 mL

A. OBJETIVO

Definir los criterios y condiciones para asegurar que el proceso de manufactura en todas sus etapas, del producto BSS 87,33 mg/5 mL Suspensión Oral será realizado de acuerdo con su correspondiente procedimiento de fabricación, y así poder ser capaz de cumplir de forma consistente y repetitiva las especificaciones calidad establecida.

B. ALCANCE

- El proceso de manufactura se desarrolla en la planta de líquidos no estériles.
- La validación del proceso de manufactura del producto BSS 87,33 mg/5 mL Suspensión Oral se desarrolla bajo un tipo de validación concurrente.

Aplica a los primeros lotes consecutivos que sean programados:

- Lote 1: (tamaño de lote 3 600 L / 24 000 und x 150 mL; 15 000 und x 240 mL; 10 588 und x 340 mL)
- Lote 2: (tamaño de lote 3 600 L / 24 000 und x 150 mL; 15 000 und x 240 mL; 10 588 und x 340 mL)
- Lote 3: (tamaño de lote 3 600 L / 24 000 und x 150 mL; 15 000 und x 240 mL; 10 588 und x 340 mL)

Este Protocolo de validación incluye las siguientes etapas:

- Validación de procesos de dispensado de BSS 87,33 mg / 5 mL Suspensión Oral.
- Validación de procesos de producción de BSS 87,33 mg / 5 mL Suspensión Oral.
- Validación de procesos de envasado (Envase primario) del producto BSS 87,33 mg / 5 mL Suspensión Oral.
- Validación de procesos de acondicionado (Envase secundario) del producto BSS 87,33 mg / 5 mL Suspensión Oral.

Este protocolo es válido para todos los productos que tengan en su composición como principio activo BSS, fabricado bajo la misma fórmula cuali-cuantitativa y procedimiento.

C. RESPONSABLES

- Jefe de Validaciones y Asistente de Validaciones: Encargado de la elaboración del Protocolo de Validación, desarrollo y evaluación de los parámetros establecidos.
- Jefe de Mantenimiento: Encargado de la verificación de operación y mantenimiento de los equipos.
- Jefe de Producción: Responsable de revisar el presente protocolo.
- Jefe de Control de Calidad: Responsable de revisar el presente protocolo y realizar el tratamiento fisicoquímico y microbiológico de las muestras de Validaciones.
- Jefe de Aseguramiento de la Calidad: Responsable de revisar el presente protocolo.
- Dirección Técnica: Responsable de aprobar el presente protocolo.

D. IMPACTO DEL PROCESO

El análisis de riesgos se realiza según la “Evaluación de Riesgos de calidad”.

E. DESARROLLO DEL PROCESO

E.1 Descripción

Se procede tal cual se indica en el Protocolo de Validación para la VP de Fabricación del producto BSS 87,33 mg/5 mL Suspensión Oral, cumpliendo con pre-requisitos detallados.

E.2 Formulación del producto por lote

Se identifica todos los componentes que van implicados en la fabricación del producto.

Tabla 3. Componentes de BSS

Descripción	Función
Subsalicilato de Bismuto	Antiácido
Excipientes	
Silicato de aluminio y magnesio tipo IC	Agente de suspensión
Propilenglicol	Disolvente
Esencia de menta	Saborizante
Goma de Xantana	Agente de suspensión
Propilparabeno	Conservador
Sacarina sódica dihidratada	Edulcorante
Acido benzoico	Conservador
Salicilato de sodio	Relajante
Acido salicílico	Agente acidificante

Descripción	Función
Simeticona emulsión	Antiespumante
Colorante CI.45430	Colorante
Glicerol	Disolvente
Agua purificada c.s.p.	Diluyente

E.3 Técnica analítica del producto

Código de la técnica	Fecha de aprobación
M402361.02	2022-11-23

E.4 Localización de las áreas y equipos para la validación

El proceso de fabricación del producto BSS 87,33 mg/5 mL Suspensión Oral, se desarrolla en la planta de líquidos no estériles, según las siguientes distribuciones de áreas.

E.5 Documentación de los equipos y servicios

E.5.1 Equipos e instrumentos

Se mencionan todos los equipos e instrumentos posibles que se puede utilizar durante el desarrollo de la validación de proceso, para las cuatro etapas Dispensación, Producción, Envasado, Acondicionado; en el reporte de validaciones de procesos, se identifica y verifica el tren de equipos por donde se fabricó el producto.

Tabla 4. Equipos de dispensación y producción

Nombre del Equipo / Instrumento		Marca o Fabricante / Modelo	Cualificación
DISPENSACIÓN	Balanza	OHAUS / T3IP	Conforme
	Balanza	OHAUS / T71P	Conforme
	Balanza	OHAUS / SPJ402	Conforme
	Balanza	OHAUS / R31P30	Conforme
FABRICACIÓN	Tanque de fabricación	N.I. / N.I.	Conforme
	Agitador Eléctrico	SELCH INDUSTRIAL / M.A.C.	Conforme
	Ultraturrax	IKA-T50	Conforme
FABRICACIÓN	Molino coloidal	JM-80	Conforme
	Molino coloidal	JM-80	Conforme
CONTROL EN PROCESO	Bomba de vacío	Millipore / WP6222050	Conforme
	Vacuómetro	USG	Conforme
	Balanza	OHAUS / TRAVELER TA501	Conforme
	Balanza	OHAUS / NV622ZH	Conforme
INSTRUMENTOS VALIDACIONES	Cronómetro	TRACEABLE/5022	Conforme

Nota: PCE= Protocolo de calificación, RCE= Reporte de calificación de diseño, instalación, operación, N.A.= No Aplica, N.I.= No Indica, RDEP= Calificación de diseño, RCI = Calificación de Instalación, RCO = Calificación de Operación, RCD = Calificación de Desempeño, ACO=Acondicionado, RIEP=Reporte de Instalación del equipo de producción, ROEP =Reporte de Operación del equipo de producción, RPEP =Reporte de Desempeño del

equipo de producción, IFEP= Informe de Verificación, INF= Informe de Verificación, IFEC= Informe de verificación, MEC= Mantenimiento de estado calificado.

A continuación, se señalan todos los equipos e instrumentos posibles que se puede utilizar durante el desarrollo de la validación de proceso, para las etapas de Envasado, Acondicionado.; se identifica y verifica el tren de equipos por donde se realiza el proceso del producto a validar.

Tabla 5. Equipos e instrumentos de envasado y acondicionado

Nombre del Equipo / Instrumento		Marca o Fabricante / modelo	Código del instrumento Calibrado	Cualificación
ENVASADO	Dosificadora de líquidos	Pharmalink Venture	N.A.	Conforme
	Dosificadora de líquidos	Pharmalink Venture	N.A.	Conforme
ACONDICIONADO	Etiquetadora	Pharmalink Venture	N.A.	Conforme
	Etiquetadora	Pharmalink Venture	N.A.	Conforme
	Maquina codificadora	Domino	N.A.	Conforme
	Maquina codificadora	Linx	N.A.	Conforme
	Maquina codificadora	Domino	N.A.	Conforme

Nota: N.A.= No Aplica, N.I.= No Indica, RCI = Calificación de Instalación, RCO = Calificación de Operación, RCD = Calificación de Desempeño, RIEP=Reporte de Instalación del equipo de producción, ROEP =Reporte de Operación del equipo de producción, RPEP = Reporte de Desempeño del equipo de producción, IFEP=Informe de Verificación, INF= Informe de Verificación.

E.5.2 Servicios

Consiste en verificar la vigencia de la validación o calificación de los sistemas de apoyo crítico (agua purificada y calificación de salas) que intervienen en el proceso de manufactura y elaborar una tabla con sus principales características:

Tabla 6. Sistemas de apoyo crítico

Nombre	Código del sistema	Puntos de uso (toma de agua purificada)	Periodo de vigencia de la calificación
Sistema de tratamiento de agua purificada	N.A.	PM 10 PM 13 PM 14	1 año (*)

Notas: (*) Concluida la calificación se realiza la verificación anualmente; N.A.: No aplica

E.6Precauciones

Tabla 7. Calificación de salas

Dispensación	Dispensación Líquidos no estériles	IFAC-24-061 (Grupo 1)	1 año (*)
Producción	Producción Líquidos no estériles		
Envasado	Envasados		
Acondicionado	Acondicionados		

Nota: (*) Concluida la calificación se realiza la verificación anualmente.

Durante el desarrollo de la validación de procesos se verifica que el personal presente todos los implementos de seguridad necesarios para la elaboración del producto y se recopila la información en los formatos correspondientes a cada etapa. Se debe cumplir con las BPM vigentes a través de todas las fases de los procesos de validación.

Los controles en proceso para variables continuas, de manera preferencial, deben ser recolectados y evaluados estadísticamente a través de la elaboración de Gráficos de Control y la evaluación del Cp.

E.7Condiciones ambientales

Se verifica las condiciones ambientales durante los procesos de manufactura con la ayuda de un termohigrómetro, para realizar la verificación de la temperatura en °C, la humedad relativa en % y los diferenciales de presión para las etapas de: Dispensación, producción, envasado y acondicionado.

Tabla 8. Condiciones ambientales en cada etapa del proceso

Etapas	Sala	Humedad relativa	Temperatura	Presión diferencial	Protección a la luz
Dispensación	Dispensación Líquidos no estériles	No mayor 65 %	No mayor a 30 °C	No menor de 0,02 pulg. de agua	SI
Producción	Producción Líquidos no estériles	No mayor 65 %	No mayor a 30 °C	No menor de 0,02 pulg. De agua	SI
Envasado	Envasado	No mayor 65 %	No mayor a 30 °C	No menor de 0,02 pulg. de agua	Si
Acondicionado	Acondicionados	No mayor 65 %	No mayor a 30 °C	No menor de 0,06 pulg. de agua	-

E.8 Diagrama de proceso de fabricación

Se desarrolla el conjunto de actividades que abarca la fabricación de las áreas de Dispensado, Acondicionado y Envasado y diagrama de Flujo para el área de Producción. En el diagrama de flujo se identifica los parámetros críticos de cada etapa (Tiempo, Velocidad, Temperatura, etc)(Anexo 1).

E.9 Etapas críticas del proceso

Las etapas críticas del proceso son: dispensación, producción, envasado y acondicionado, es por ello por lo que se identifica los ACC, CPP y los protocolos de calificación (PCE), los cuales se evaluaron estadísticamente. Adicionalmente se clasifica actividades durante el desarrollo del proceso, que serán identificados como verificación.

Tabla 9. Etapas críticas del proceso de dispensación

Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
Verificación de la claridad de línea en la Sala de Dispensación	Sala limpia, ordenada e identificada.	V	De acuerdo con lo indicado en el procedimiento de dispensación de materia prima.	Examen Microbiológico
	Verificación de las condiciones ambientales de la sala. • Temperatura: Menor a 30 °C • Humedad: Menor a 65 % • Presiones diferenciales: No menor de 0,02 pulg. de agua. • Se requiere el uso de luces inactínicas	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación	
	Equipos limpios, desinfectados e identificados.	V	De acuerdo con lo indicado en el procedimiento de dispensación de materia prima.	
	Sala libre de materiales ajenos al producto y lote a procesar	V	De acuerdo con lo indicado en el procedimiento de dispensación de materia prima.	
Identificación y verificación del peso de materias primas.	Materias primas y pesos conforme a lo indicado en la orden de fabricación.	V	De acuerdo con lo indicado en el procedimiento de dispensación de materia prima.	Valoración Disolución
Verificación del ajuste de potencia	Se realiza un ajuste de potencia según la orden de dispensación,	V	De acuerdo con lo indicado en el procedimiento de dispensación de materia prima.	
Verificación y calibración de balanza.	Calibración vigente y verificación conforme.	V	De acuerdo con lo indicado en el procedimiento de dispensación de materia prima.	

Nota: CL: Clasificación; V: verificación

Tabla 10. Etapas críticas del proceso de producción

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
-	Verificación de la claridad de línea en la Sala de fabricación	Sala limpia, ordenada e identificada, libre de materiales ajenos al producto y lote a procesar.	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación	-
		Verificación de las condiciones ambientales de la sala. • Temperatura: Menor a 30 °C • Humedad: Menor a 65 % • Presiones diferenciales: No menor de 0,02 pulg. de agua. • Se requiere el uso de luces inactivas	V		-
		Equipos limpios, desinfectados e identificados.	V		-
-	Identificación y verificación del peso de materias primas.	Materias primas y pesos conforme a lo indicado en la guía de fabricación.	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación	-
1	Tarar la balanza a cero, además verificar que la transmisión de presión diferencial este en cero Subir al tanque - Litros de agua purificada	Verificar que la presión diferencial se encuentre en cero.	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Descripción
		Volumen Agua purificada	V		
		Código del tanque: TQF-K	V		

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
	Encender el vapor del Tanque TQF-K según instructivo y también encender el agitador a 20 rpm	Velocidad de agitación: 20 rpm	CPP		
	Trabajar con una presión de ingreso de vapor de 0-35 PSI	Presión de vapor: 0 – 35 PSI	CPP		
	Calentar el agua de 85 – 90 °C	Temperatura del agua: 85 °C – 90 °C	PCE		
1	Registrar el peso y tarar a cero	Registrar el peso indicado por el TQF-K	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Descripción pH
	En un tanque de acero inoxidable de 50 L agregar:	Capacidad del tanque de acero: 50 L	V		
	- Propilenglicol	Kg de Propilenglicol	V		
	- Acido Benzoico	Kg de Ácido Benzoico	V		
	Agitar de 1 – 3 con ayuda de un agitador de acero inoxidable *	Tiempo de agitación manual: 1 – 3 min*	CPP		
	Agregar: Ácido Salicílico	Kg de Ácido salicílico	V		
	Agitar de 1 – 3 con ayuda de un agitador de acero inoxidable. **	Tiempo de agitación manual: 1 – 3 min**	CPP		
	Agregar: - Agua purificada	L de Agua purificada	V		

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
1	Agitar de 1 – 3 con ayuda de un agitador de acero inoxidable. ***	Tiempo de agitación manual: 1 – 3 min***	CPP		
	Agregar al Tanque Reactor TQF-K, agitar con agitador a 55 rpm. Encender el Mixer y agitar por 10 minutos a 900 rpm Registrar el peso y tarar.	Código del tanque: TQF-K	V		
		Velocidad de agitación: 55 rpm	PCE		
		Velocidad de la agitación MIXER: 900 rpm	PCE		
		Tiempo de agitación: 10 min	PCE		
		Registrar el peso indicado por el TQF-K	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Descripción
	Apagar el agitador y agregar de poco en poco al Tanque Reactor TQF-K: - Veegum hv granules Encender el Mixer a 1000 rpm por 15 minutos y luego aumentar la velocidad del agitador a 85 rpm, del tanque y agitar hasta total homogenización de 30-35 minutos	Kg de Veegum hv granules	V		
		Velocidad de Mixer: 1000 rpm	CPP		
		Tiempo de agitación Mixer: 15 minutos	CPP		
		Velocidad de agitador: 85 rpm	CPP		
		Tiempo de agitación: 30 – 35 min	CPP		
		Registrar el peso indicado por el TQF-K	V		

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
1	Registrar el peso y tarar.				
	En un tanque de acero inoxidable de 50 L agregar:	Capacidad del tanque de acero inoxidable: 50 L	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Descripción
	- Propilenglicol	Kg de propilenglicol	V		
	Sobre esto agregar:	Kg de goma xantana	V		
	- Goma Xantana				
	Con agitador manual de acero inoxidable, remover hasta obtener una mezcla homogénea por un tiempo de 10 – 15 minutos	Tiempo de agitación manual: 10 – 15 min	CPP		
	Agregar al tanque reactor TQF-K	Verificar incorporación: Conforme	V		
	Encender el Mixer a 900 rpm y el agitador a 95 rpm, del tanque principal y agitar hasta total homogenización de 10-12 minutos	Velocidad de Mixer: 900 rpm	CPP		
		Velocidad de agitación: 95 rpm	CPP		
	Registrar el peso y tarar	Tiempo de agitación: 10 – 12 min	CPP	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Descripción
	Encender chiller y agitar la mezcla con	Registrar el peso indicado por el TQF-K	V		
		Verificar encendido de Chiller: Conforme	V		

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
	el agitador a 50 rpm*, hasta llegar a una temperatura entre 55-60 °C	Velocidad de agitación: 50 rpm*	CPP		
		Temperatura de enfriamiento: 55 – 60 °C	CPP		
	Agregar: - Agua purificada Registrar el peso y tarar: Encender el Mixer a 1000 rpm por 15 minutos y luego apagar. Encender el agitador a 85 rpm**, del tanque y agitar hasta que alcance una temperatura de 30-35 °C Se apaga el Chiller Reservar	1 300 L de Agua purificada	V		
		Registrar el peso indicado por el TQF-K	V		
		Velocidad de Mixer: 1000 rpm	CPP		
		Tiempo de agitación del Mixer: 15 min	CPP		
		Velocidad de agitación: 85 rpm **	CPP		
		Temperatura de enfriamiento: 30 – 35 °C	CPP		
2	En paralelo al paso 1 se inicia con el paso 2 En un tanque de acero inoxidable de 350 L TQF, agregar: - Glicerina USP	Código del tanque de acero inoxidable de 350 L	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Valoración Descripción Densidad
		Kg de Glicerina USP	V		
2	Instalar y encender el agitador eléctrico	Cód. del agitador eléctrico: AGT-030	V		Valoración

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
	AGT-030 a 60 Hz+/- 5 Hz) * Sobre el tanque de 350 L, agregar: - Subsalicilato de bismuto microniz part < 50 U Agitar el activo de 10 – 15 minutos. *	Velocidad de agitación: 60 Hz +/- 5*	PCE	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Descripción Densidad
		Kg de Subsalicilato de Bismuto microniz part < 50 U (cantidad teórica)	V		
		Tiempo de agitación: 10 – 15 min*	PCE		
	Agregar: - Simeticona 30% Agitar con agitador eléctrico AGT-030 a 60 Hz+/- 5 Hz**, de 5-8 minutos**	Kg de Simeticona 30 %	V		
		Velocidad de agitación: 60 Hz +/- 5**	PCE		
		Tiempo de agitación: 5 – 8 min* *	PCE		
	Instalar el MOC y pasar en recirculación el contenido hacia un tanque de 350 L para obtener una mezcla	Código del molino: MOC	V		
		Código del tanque: TQF-K	V		
		Registrar el peso indicado por el TQF-K	V		

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
	sin grumos ni partículas groseras. De ser necesario pasar dos veces por el molino. Adicionar esta mezcla al Tanque Reactor TQF-K (Paso 1) con ayuda de la BOM Registrar el peso y tarar	Verificación de incorporación: Conforme	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Valoración Descripción Densidad
	Encender el Mixer a 950 rpm por 10 minutos y luego apagar. Reducir la velocidad del mezclador a 40 rpm, y agitar hasta finalización del proceso	Velocidad de Mixer: 950 rpm	CPP		
		Tiempo de agitación de Mixer: 10 min	CPP		
		Velocidad del mezclador: 40 rpm	CPP		
3	En un tanque de acero inoxidable de 50 L agregar:	Capacidad del tanque de acero inoxidable: 50 L	V		
	- Esencia E000564ES	Kg de Esencia E000564ES	V		
	Agregar: - Propilparabeno	Kg de Propilparabeno	V		

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
	Agitar con espátula de acero inoxidable de 2 – 5 minutos	Tiempo de agitación manual: 2 – 5 min	CPP		
	Adicionar - Propilenglicol Instalar y encender el UTR-002 a 6000 RPM, agitar de 3 – 6 minutos*	Kg de Propilenglicol	V		
		Cód. ultraturrax: UTR-002	V		
		Velocidad de agitación: 6000 rpm*	CPP		
		Tiempo de agitación: 3 – 6 min	CPP		
		Verificar incorporación: Conforme	V		
	Adicionar esta mezcla al Tanque reactor TQF-K, el agitador colocar a una velocidad de 70 rpm**	Velocidad de mezclador: 70 rpm**	CPP	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Valoración Descripción Densidad
	Registrar peso y tarar	Registrar el peso indicado por el TQF-K	V		
4	En un tanque de acero inoxidable de 350 L, agregar: - Agua purificada	L de Agua purificada	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Valoración Descripción Densidad
	Sobre esto agregar:	Kg de Sacarina Sódica	V		

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
	- Sacarina sódica Agitar hasta disolución con agitador manual de acero inoxidable de 1 – 3 min*	Tiempo de agitación manual: 1 – 3 min*	CPP		pH
	Agregar: - Salicilato de Sodio Mezcla hasta total disolución de 1 – 3 min** Agregar esta mezcla al Tanque Reactor TQF-K, con ayuda de BOM Registrar peso y tarar a cero	Kg de Salicilato de Sodio	V		
		Tiempo de agitación manual: 1 – 3 min**	CPP		
		Verificar incorporación: Conforme	V		
		Código de la electro bomba: BOM	V		
		Registrar el peso indicado por el TQF-K	V		
5	En un tanque de acero inoxidable de 50 L agregar: - Agua purificada	Capacidad del Tanque: 50L	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Descripción
		L de Agua Purificada	V		
	Sobre esto agregar: - Colorante Rosado	Kg de Colorante Rosado	V		
5	Agitar hasta disolución de 3-5 minutos con ayuda de una espátula de	Tiempo de agitación: 3 – 5 minutos	CPP	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Descripción
		Verificar incorporación: Conforme	V		

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
	acero inoxidable, sin presencia de puntos de colorante. Agregar al Tanque Reactor TQF-K Registrar el peso y tarar	Registrar el peso indicado por el TQF-K	V		
6	Para realizar el enrase se suma todos los pesos antes registrados y por medio de la densidad promedio del producto se halla el volumen.	Densidad promedio:	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Descripción Identificación
		Verificación de la suma de pesos por cada paso registrado.	V		
7	Enraizar con: - Agua purificada Encender el MIXER y agitar por 10 minutos* a 950 rpm*. Apagar el Mixer. Agitar por 20 minutos** con el mezclador a 70 rpm** Finalizar el proceso	L de Agua Purificada	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	Valoración Determinación de pH Densidad Recuento microbiano
		Velocidad de agitación MIXER: 950 rpm*	PCE		
		Tiempo de agitación MIXER: 10 min*	PCE		
		Velocidad de agitación: 70 rpm**	PCE		
		Tiempo de agitación.: 20 min**	PCE		
Filtro	Con la malla de acero inoxidable #	Malla de acero inoxidable #20	V		

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
	20, filtrar la suspensión a tanques de acero inoxidable TQF con ayuda de la TQF-K-BOM	Cód. de la bomba: TQF-K-BOM	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	
		Código del tanque de acero inoxidable	V		
		Manga integra antes y después de su uso	V		
Rendimiento	Se realiza el balance de la solución al finalizar la etapa de producción, para calcular el rendimiento final.	+/- 3% volumen teórico	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Reporte de validación de procesos	-

Nota: CL= Clasificación; V: verificación

Tabla 11. Etapas críticas del proceso de envasado

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado/ Métodos de control	ACC
-	Verificación de la claridad de línea en la sala de envasado	Sala limpia, ordenada e identificada libre de materiales ajenos al producto y lote a procesar	V	"Reporte de Validación de Procesos de fabricación"	-
		Verificación de las condiciones ambientales de la sala: • Temperatura: Menor a 30 °C • Humedad: Menor a 65 % • Presiones diferenciales: No menor de 0,02 pulg. de agua. • Se requiere el uso de luces inactínicas	V		
		Equipos limpios, desinfectados e identificados.	V		
1	Se recepciona el material de envase que es enviado desde almacén	Frascos PEAD blanco, frascos PET cristal, con tapa pilfer blanca con o sin logo x 150 mL, 240 mL ó 340 mL	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación – protocolo de envase	-
2	Realizar el montaje de la dosificadora de líquidos de acuerdo al volumen de presentación.	Código de dosificadoras de líquidos	V	Instructivo de armado de dosificadoras	Hermeticidad

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado/ Métodos de control	ACC
3	Iniciar con el proceso de dosificado y enroscado teniendo en cuenta los parámetros de las dosificadoras según corresponda teniendo en cuenta los parámetros de trabajo. Se procede a realizar el control de pesos / volumen.	Velocidad de dosificado Velocidad de faja Conveyor Speed Presión de aire comprimido Velocidad de entoscadora Velocidad entrada de tapa	PCE	De acuerdo a lo indicado en guía de envasado / Verificar la hermeticidad en el formato "HERMETICIDAD" / Verificar el aspecto. “Control de envase” / Realizar el control de pesos / volumen “Control de Peso y/o Volumen”	Hermeticidad Volumen de entrega Recuento Microbiano
Determinar el rendimiento	Se realiza el balance de materia al finalizar la etapa de envasado, para calcular el rendimiento final.	-Rendimiento: +/- 10 %	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación “Reporte de Validacion de procesos de Fabricación”	-

Nota: CL: Clasificación; V: verificación

Tabla 12. Etapas críticas del proceso de envasado

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
-	Verificación de la claridad de línea en la Sala de Acondicionado	Sala limpia, ordenada e identificada.	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / protocolo de envase	-
		Equipos limpios, desinfectados e identificados.	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / protocolo de envase	-
		Sala libre de materiales ajenos al producto y lote a procesar	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / protocolo de envase	-
1	Las etiquetas y/o cajas son llevadas al área de lotizado junto con el protocolo de empaque donde se corrobora los datos del proceso; llenar el formato “control de lotizado” ▪ N° de lote ▪ Fecha de vencimiento Aspecto del material de empaque	Según boleta de lotizado	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Se verifica el proceso de lotizado de las cajas en “verificación de lotizado”	-
	La etiquetadora se encarga de lotizar/ colocar las etiquetas y las codificadoras se encarga de lotizar las cajas.	Parámetros descritos en la guía de fabricación / protocolo de envase	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Se verifica el proceso de lotizado de las cajas en el “verificación de lotizado”	Aspecto de los fracos (*)
	Proceder a agrupar los frascos en sus cajas según la presentación de la Orden de Acondicionado.	Según la orden de acondicionado	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación	Aspecto de las cajas (*)

Paso	Descripción	Criterio de aceptación	CL	Procedimiento relacionado / Métodos de control	ACC
	Proceder a colocar los insertos según la orden de acondicionado y cerrar la caja.		V	Se verifica el aspecto del empaque secundario “Control de empaque”	
Determinar el rendimiento	Se realiza el balance de materia al finalizar la etapa de acondicionado, para calcular el rendimiento final.	-Rendimiento: +/- 10 %	V	De acuerdo a lo indicado en guía de fabricación / Recopilar los datos en el “Reporte de Validación de procesos de Fabricación”	-

Nota: CL= Clasificación; V: *verificación* (*): Se verifica el aspecto de las cajas / frascos, según sea el avance de la etapa de acondicionado.

Tabla 13. Especificaciones técnicas

Ensayo	Especificación
Descripción ^{a, 1}	Suspensión ligeramente viscosa de color rosado, de sabor dulce agradable y olor característico.
Volumen de entrega	240 mL El volumen promedio de líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menos de 100 % y el volumen de ningún envase es menos de 95 % del volumen declarado en el etiquetado
Identificación A. Bismuto Reacción química B. Salicilato Reacción química	A. Cuando se disuelven en un ligero exceso de ácido nítrico o ácido clorhídrico las sales de bismuto producen un precipitado blanco al diluirse con agua. Este precipitado se torna de color marrón en presencia de sulfuro de hidrogeno y el compuesto resultante se disuelve en ácido nítrico y agua. B. Prueba A: Después de acidificar con ácido nítrico, en soluciones moderadamente concentradas de salicilatos, el cloruro férrico SR produce un color violeta
Determinación de pH	3,0 – 5,5 a 25 °C
Densidad	0,880 – 1,220 g/mL a 25 °C
Valoración	87,33 mg/5mL 78,60 mg/5mL – 96,06 mg/5 mL 90,0 % - 110,0 %
Examen microbiológico Pruebas de recuento microbiano: Recuento total de microorganismos aerobios Recuento total combinado de hongos Filamentosos y levaduras Prueba de microorganismos específicos: Detección de <i>E. coli</i>	Máximo 10 ³ UFC/mL Máximo 10 ² UFC /mL Ausencia en 1 mL

Nota: Referencia de la especificación: USP – NF 2023 ^a: Propia **Referencia de la metodología del ensayo:** USP – NF 2023 ¹: Propia

F. PLAN DE MUESTREO DEL SUBSALICILATO DE BISMUTO 87,33 mg / 5 mL SUSPENSIÓN ORAL

Las muestras para los controles en proceso son recolectadas por el personal de validaciones y en coordinación con producción para luego ser analizadas de acuerdo con los procedimientos e instructivos aplicables correspondientes. Los muestreos son identificados con el superíndice a (a).

Las muestras para la determinación del número total de microorganismo presentes en la prueba de recuento microbiano e identificación de patógenos son muestreadas por personal de validaciones y analizado por personal de Control Microbiológico de acuerdo con lo señalado en el registro POE. Los muestreos son identificados con el superíndice b (b).

Las muestras para los ensayos fisicoquímicos correspondientes a cada etapa son muestreadas por personal de validaciones y enviados al área de control de calidad para su respectivo análisis de acuerdo con la técnica analítica verificada o validada. Los muestreos son identificados con el superíndice c (c).

Las muestras tomadas deben ser correctamente rotuladas con la etiqueta ETQ “Identificación de muestra”

F.1 Verificación para la materia prima (dispensación)

La materia prima que se utiliza para la fabricación debe ser revisada para corroborar que tenga el número de análisis respectivo y proveedor; por lo cual están aptos para su utilización, deber ser registrado en el reporte de validación.

Se corrobora el pesaje de cada materia prima y el ajuste de potencia para el principio activo, si es que tuviese.

F.2 Proceso de fabricación

Terminado la agitación final en el tanque de fabricación (Cód.: TQF-K) se procede a tomar las siguientes cantidades para los análisis correspondientes de la Tabla 13.

Tabla 14. Muestreo del proceso de fabricación

Pruebas / Análisis	Frecuencia	Tamaño de la Muestra	Nº de Muestras	Total de muestra
Recuento Microbiano / Identificación de microorganismos específicos ^b	Superior, Medio e Inferior	15 mL	03	45 mL
Descripción ^c	Superior, Medio e Inferior	150 mL	03	450 mL
Valoración del IFA ^c				

Pruebas / Análisis	Frecuencia	Tamaño de la Muestra	Nº de Muestras	Total de muestra
Densidad ^c				
Determinación de pH ^c				

Nota: Los puntos de muestreo se indican en la Figura 1, estas serán tomadas después de recircular conforme se descarga el producto mezclado.

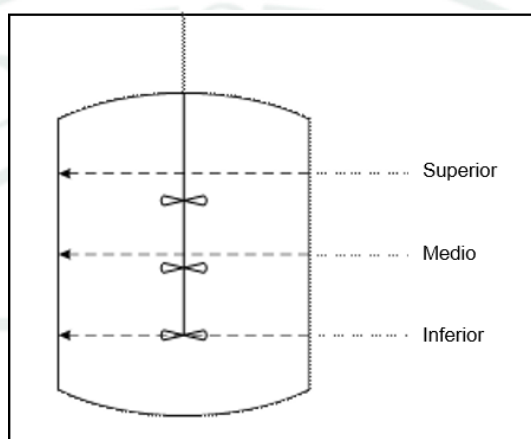


Figura 1. Puntos de muestreo Tanque de Fabricación de TQF-K

F.3 Ensayos para el envasado

El área de validaciones verifica los parámetros al INICIO, MEDIO y FINAL del proceso de envasado y verifica el aspecto y hermeticidad al 100 %. En el caso que se tenga diferentes presentaciones para un solo lote se toma el tamaño de lote para cada presentación y se realiza de acuerdo con la NTP-ISO 2859-1, para así determinar el número de muestras para cada presentación. solo aplica para el aspecto y hermeticidad

Referente al tamaño de muestra se trabaja según la NTP-ISO 2859-1, siendo un muestreo simple, con nivel de inspección general II y tipo de inspección normal, para los tres lotes consecutivos, donde se especifica el tamaño de muestras a tomar.

Las muestras tomadas deben ser correctamente rotuladas con la etiqueta “Identificación de muestra”

Desarrollo

Para demostrar la homogeneidad durante el proceso de envasado se toman muestras representativas según el avance, tomándose 3 muestras según el número de tanques de acero inoxidable (barricas) descargadas, considerándose el INICIO, MEDIO Y FINAL.

Tabla 15. Muestreo del proceso de envasado

Pruebas / Análisis	Frecuencia	Tamaño de la Muestra	Nº de Muestras	Total de muestra
Recuento Microbiano / Identificación de microorganismos específicos ^b	Inicio, Medio y Final	15 mL	03	45 mL
Control de pesos/volumen ^a	Por número de boquillas / 10 ubicaciones durante el proceso	32 unid	10	320 unid
Aspecto ^a	10 ubicaciones durante el proceso.	32 unid	10	320 unid
Hermeticidad ^a	10 ubicaciones durante el proceso (Porcentaje de avance) 5 ubicaciones durante el proceso (Porcentaje de avance) 3 ubicaciones durante el proceso (Porcentaje de avance)	06 unid	10 ubicaciones 5 ubicaciones 3 ubicaciones	60 Unid. o 30 Unid. o 18 (Depende de la cantidad de horas)
Descripción ^c	Inicio, Medio y Final	150 mL	03	450 mL
Valoración ^c				
pH ^c				
Densidad ^c				

Nota: Concluida la etapa de fabricación, se realiza la descarga en tanques de acero inoxidable (barricas) según la disponibilidad. El muestreo se realiza antes de iniciar el proceso de envasado, después del tiempo de agitación indicado en el protocolo de envase por cada barrica.

Verificación del aspecto

Se debe realizar la verificación del aspecto, según formato “Control de envasado” y será adjuntado en el reporte de validaciones. El plan de muestreo para la prueba de “aspecto” se realiza de acuerdo con la NTP-ISO 2859-1, siendo un muestreo simple, con nivel de inspección general II y tipo de inspección normal.

Torque

Se debe verificar el torque durante el proceso de envasado según el porcentaje de avance (Inicio, 25 %, 50 %, 75 %, final) tomándose 10 frascos por cada punto. Para la medición del torque se utiliza el TOR-1 ver la ficha técnica del manejo del torquímetro digital.

El control del torque se evidencia en el formato de “ENVASADO-TORQUE”.

F.4 Ensayos para producto terminado

Los ensayos deben tomarse según el tipo de planta, la presentación del producto y según el plan de muestreo que corresponda. El área de validaciones verifica el proceso de acondicionado verifica el aspecto y lotizado al 100 %.

En el caso que se tenga diferentes presentaciones para un solo lote se toma el tamaño de lote para cada presentación y se realiza de acuerdo con la NTP-ISO 2859-1, para así determinar el número de muestras para cada presentación, solo aplica para el aspecto y lotizado

Referente al tamaño de muestra se trabaja según la NTP-ISO 2859-1, siendo un muestreo simple, con nivel de inspección general II y tipo de inspección normal, para los tres lotes consecutivos, donde se especifica el tamaño de muestras a tomar.

Tabla 16. Muestreo para la presentación de frasco por 150 mL, 240 mL y 340 mL

Pruebas / Análisis	Frecuencia	Tamaño de la Muestra	Total de Muestras
Aspecto ^a	10 ubicaciones durante el proceso.	32 unid	320 unid
Recuento Microbiano / Identificación de microorganismos específicos ^b	Inicio, medio y final del proceso (*)	01 unid	03 unid
Volumen de entrega ^c	Inicio, medio y final del proceso (*)	04 unid	12 Unid
Identificación ^c	Inicio, medio y final del proceso (*)	02 Unid	06 Unid
pH ^c			
Densidad ^c			
Descripción ^c			
Valoración ^c			

Nota: (*) Las muestras tomadas conforman un BULK que es enviado para los análisis necesarios

Verificación del aspecto

Se verifica el aspecto de las cajas según los criterios indicados en el FOR/VAL-018 LP “Control de empaque” y es adjuntado en el reporte de validaciones. El plan de muestreo para la prueba de inspección visual (aspecto) se realiza de acuerdo a la NTP-ISO 2859-1, siendo un muestreo simple con nivel de inspección general II, tipo de inspección normal.

Verificación del lotizado

La toma de muestras se realiza según la presentación y se considera el tamaño a muestrear según la NTP-ISO 2859-1, siendo un muestreo simple con nivel de inspección general II, tipo de inspección normal.

Para la verificación del lotizado se realiza según el formato “Verificación de Lotizado”.

Los reportes emitidos por control de calidad se deben adjuntar.

Los resultados emitidos por control de calidad deben ser tratados estadísticamente y este documento debe ser adjuntado.

F.5 Evaluación estadística de resultados

Se debe realizar el tratamiento estadístico ANOVA y otras pruebas según correspondan, a todas las etapas que correspondan, los cuales, se comparan con los criterios de aceptación correspondientes a cada parámetro.

Tabla 17. Análisis estadístico para resultados de control de calidad

Prueba	Análisis estadístico	Producción	Envasado
Valoración	Estadística descriptiva	X	X
	Intervalos de confianza	X	X
pH	Estadística descriptiva	X	X
	Intervalos de confianza	X	X
Densidad	Estadística descriptiva	X	X
	Intervalos de confianza	X	X

Tabla 18. Análisis estadístico para resultados de procesos y validaciones

Análisis Físicoquímico	Análisis estadístico	Envasado
Pesos / volumen	Análisis descriptivo	X
	Intervalos de confianza	X
	Gráfico de control para pesos	X
	Análisis de Capacidad	X

Capacidad de proceso

Es una técnica estadística que analiza la variabilidad del proceso en relación con las especificaciones del producto, de esta forma se puede saber si el proceso puede o no cumplir las especificaciones.

Evaluación del proceso usando Cp:

$$Cp = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

Tabla 19. Evaluación según capacidad de proceso

Cp	Evaluación	Pronóstico
$1,33 \leq Cp$	Satisfactorio	La capacidad del proceso satisface las especificaciones
$1 \leq Cp < 1,33$	Adecuado	La capacidad del proceso no satisface completamente el proceso, debe continuar el control del proceso.
$Cp < 1,00$	Inadecuado	La capacidad de proceso es inadecuada y se debe realizar mejoras.

Nota: el software utilizado para la ejecución de estadísticas básicas es el MINITAB

Cuando el Cp es mayor o igual a 1,33, el proceso se clasifica como satisfactorio. En este escenario, la variabilidad del proceso es significativamente menor que el rango de especificación, lo que indica que el proceso tiene la capacidad suficiente para cumplir consistentemente con los requisitos establecidos. Desde el punto de vista del riesgo, esta condición se asocia con un riesgo bajo, ya que la probabilidad de obtener resultados fuera de especificación es mínima y el proceso puede operar de manera confiable bajo condiciones normales.

En el rango de $1 \leq Cp < 1,33$, la capacidad del proceso se considera adecuada, pero no completamente robusta. Esto implica que, si bien el proceso generalmente cumple con las especificaciones, la variabilidad es relativamente cercana a los límites permisibles. En términos de análisis de riesgo, esta situación se asocia con un riesgo moderado, ya que existe una mayor probabilidad de desviaciones ante variaciones inherentes al proceso. Por ello, se recomienda continuar con el monitoreo y control estadístico del proceso para prevenir posibles incumplimientos.

Por otro lado, cuando el Cp es menor a 1,00, el proceso se clasifica como inadecuado, ya que su variabilidad excede el rango de especificación. En este caso, el riesgo es alto, debido a la elevada probabilidad de generar productos fuera de especificación. Esta condición requiere la implementación inmediata de acciones correctivas, tales como la optimización de parámetros

de proceso, reducción de la variabilidad y fortalecimiento de los controles, con el objetivo de mejorar la capacidad del proceso y asegurar el cumplimiento de las especificaciones establecidas.

DESARROLLO DEL REPORTE DE VALIDACIONES

1. Información general

Nombre del producto	Subsalicilato de bismuto 87,33 mg / 5 mL Suspensión oral
Código de PI:	-----
Principio(s) activo(s):	Subsalicilato de bismuto
Tamaño de lote:	3 600 L / 24 000 und x 150 mL; 15 000 und x 240 mL; 10 588 und x 340 mL

1.1 Cuadro de unidades a obtener por lote evaluado

En este ítem se identifica y verifica los lotes a validar, dentro de ello el peso, la forma de presentación, las unidades de frascos, tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas y sobres.

2. Equipos e instrumentos utilizados durante la fabricación

Se colocan los equipos e instrumentos que se utilizaron durante la validación de procesos en las etapas de dispensación, producción, envasado y acondicionado.

2.1 Equipos e instrumentos de control de calidad

Se identifican los equipos e instrumentos utilizados para la evaluación de los datos emitidos por el área de control de calidad.

3. Etapa de dispensación

3.1 Limpieza del área de equipos y utensilios

Se realiza la verificación del área y los utensilios que se usará durante esta etapa.

3.2 Personal que interviene en la dispensación

Antes de iniciar con el proceso de dispensación se verifica los uniformes y Equipo de Protección Personal de Seguridad (EPPS) que son registrados en el formato de despeje de línea correspondiente. Este documento es adjuntado como anexo del reporte de validaciones.

3.3 Cantidades pesadas (lote 1, lote2, lote3)

En el reporte de validaciones de este ítem se verifican los códigos de la materia prima y las cantidades que se utiliza en la etapa de producción, se verifica el cálculo del ajuste del (los) principios(s) activo (s).

3.4 Numero de análisis de materias prima

En el reporte de validaciones de este ítem se realiza la extracción del número de análisis y el proveedor de cada excipiente por lote.

4. Etapa de producción

4.1 Limpieza del área y utensilios

Se realiza la verificación del área y los utensilios que se usan durante esta etapa.

4.2 Personal que interviene en el desarrollo de producción

Antes de iniciar con el proceso de producción se verifica los uniformes y EPPS que son registrados en el formato de despeje de línea correspondiente. Este documento es adjuntado como anexo del reporte de validaciones.

4.3 Muestreo del producto en proceso

El muestreo lo realiza el personal de validaciones o el personal de control inspectivo, donde identifica en la solicitud de muestreo, las pruebas que tiene que realizar control de calidad. En el reporte se debe evidenciar la fecha, hora de muestreo y la persona que realizó la toma de muestra.

5. Etapa de envasado

5.1 Limpieza del área y utensilios

Se realiza la verificación del área y los utensilios que se usará durante esta etapa.

5.2 Personal que interviene en el envasado

Antes de iniciar con el proceso de envasado se verifica los uniformes y EPPS que den ser registrados en el formato de despeje de línea correspondiente. Este documento debe ser adjuntado como anexo del reporte de validaciones.

5.3 Cantidad del material de envase

En el reporte de validaciones, se pone la cantidad de material de empaque recibido por parte de almacén.

5.4 Parámetros y/o atributos de operación

En el reporte de validaciones se identifica los parámetros evaluados en el equipo de dosificación durante todo el proceso de envasado.

6. Etapa de acondicionado

6.1 Limpieza del área y utensilios

Se realiza la verificación del área y los utensilios que se usará durante esta etapa.

6.2 Personal que interviene en el acondicionado

Antes de iniciar con el proceso de acondicionado se verifica los uniformes y EPPS que deben ser registrados en el formato de despeje de línea correspondiente. Este documento debe ser adjuntado como anexo del Reporte de Validaciones.

6.3 Cantidad del material de empaque

En el reporte de validaciones, se pone la cantidad de material de empaque recibido por parte de almacén.

6.4 Número de análisis de los envases y empaques

En el reporte de validaciones de este ítem se debe realizar la extracción del número de análisis y el fabricante de cada material de envase y empaque por lote.

6.5 Parámetros y atributos de operación

En el reporte de validaciones se identifica los parámetros evaluados en el equipo de etiquetado o codificado durante todo el proceso de acondicionado.

7. Resultados del producto en proceso

7.1 Resultados fisicoquímicos

No aplica este ítem. Debido que el proceso es de forma inmediata.

8. Resultados del producto terminado

8.1 Resultados fisicoquímicos

Se debe adjuntar En anexos la hoja de cálculo y tratamiento estadístico, del reporte de validaciones se adjunta el Tratamiento Estadístico realizado para cada etapa según las pruebas solicitadas y analizadas por el área de control de calidad. Las pruebas que no requieran el tratamiento estadístico, será adjuntado en este ítem una tabla comparativa de los resultados obtenidos.

8.2 Carga microbiana

Se extrae los resultados obtenidos mediante una tabla comparativa, de los tres lotes.

9. Resultados vs. criterios de aceptación

Se debe evaluar los atributos de calidad del producto en proceso y terminado.

10. Informe técnico y conclusiones

Los resultados obtenidos del Producto en Proceso, Producto Terminado se adjuntan en el Informe Técnico.

11. Dictamen

Dictamen de validación

El Comité de Validación tras las evaluaciones detalladas del presente Protocolo y Reporte de Validación; así como el conjunto de datos, observaciones y documentación presentado en esta Validación para el producto SUBSALICILATO DE BISMUTO 87,33 mg / 5 mL Suspensión Oral informa que los procesos de dispensación, producción, envasado y acondicionado se encuentran **APTOS** para su utilización.

Por lo que concluye que el Proceso de Fabricación de Manufactura queda **VALIDADO** en las condiciones establecidas para asegurar la Reproducibilidad entre lotes.

Comité de Validación:

Área	Firma	Fecha
Jefe de Validaciones		
Jefe de Mantenimiento		
Jefe de Producción		
Jefe de Control de Calidad		
Jefe de Aseguramiento de la Calidad		
Director Técnico		

ANÁLISIS DE LOTES

a) Análisis fisicoquímico

Tabla 20. Promedio del análisis fisicoquímico de los 3 lotes analizados

	Media	Error estándar
Descripción	Suspensión ligeramente viscosa de color rosado, sabor dulce agradable y olor característico	
pH	4,37	0,0047
Densidad (g/mL)	1,0409	0,00107

En la Tabla 20, se evidencia que los valores de pH y densidad, de los tres lotes analizados están dentro de los rangos establecidos por la Norma USP-NF 2024.

Tabla 21. Promedio del contenido de BSS (%) según puntos de muestreo

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
Superior	102,1	99,7	98,7
Medio	98,1	98,5	98,4
Inferior	98,3	99,6	98,3

En la Tabla 21, el promedio de los lotes según los puntos de muestreo está dentro de las especificaciones según los rangos tales como 78,30 – 96,06) mg/5mL y 90,0 % – 110,0 % según Norma USP-NF 2024.

Tabla 22. Promedio del pH según puntos de muestreo

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
Superior	4,4	4,4	4,4
Medio	4,4	4,4	4,4
Inferior	4,4	4,4	4,4

En la Tabla 22, el promedio de los lotes según los puntos de muestreo está dentro de las especificaciones según los rangos tales como 3,0 a 5,5 a 25 °C según Norma USP 43-NF 38 <791>. Asimismo, los datos obtenidos son repetitivos aproximándose todos a 4,4, por lo que no se pueden tratar estadísticamente.

Tabla 23. Promedio de la densidad según puntos de muestreo

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
Superior	1,040	1,043	1,042
Medio	1,040	1,043	1,038
Inferior	1,040	1,042	1,038

En la Tabla 23, el promedio de los lotes según los puntos de muestreo está dentro de las especificaciones según los rangos tales como 0,880 – 1,220 g/mL a 25°C.

- **Valoración de BSS en etapa de producción**

El resumen estadístico de los contenidos muestra un valor mínimo 98,10 % y un valor máximo de 102,10 % de contenido de BSS con respecto a los tres lotes evaluados.

Tabla 24. Estadística descriptiva del contenido de BSS

Variable	N	Promedio	StDev	CoefVar	Mínimo	Q1	Media	Q3	Máximo
Lote 1	3	99,50	2,25	2,27	98,10	98,10	98,30	102,10	102,10
Lote 2	3	99,26	0,666	0,67	98,500	98,50	99,600	99,700	99,700
Lote 3	3	98,46	0,208	0,21	98,300	98,30	98,400	98,700	98,700
Interlote	9	99,078	1,270	1,28	98,100	98,30	98,500	99,650	102,100

Tabla 25. Prueba de normalidad según Test de Ryan – Joiner del contenido de BSS

Lote	IFA	P valor	Estado
Lote 1	BSS	>0,100	NORMAL
Lote 2		>0,100	NORMAL
Lote 3		>0,100	NORMAL

En la Tabla 25, la prueba de normalidad indica que se acepta la hipótesis H0, es decir los datos siguen una distribución normal.

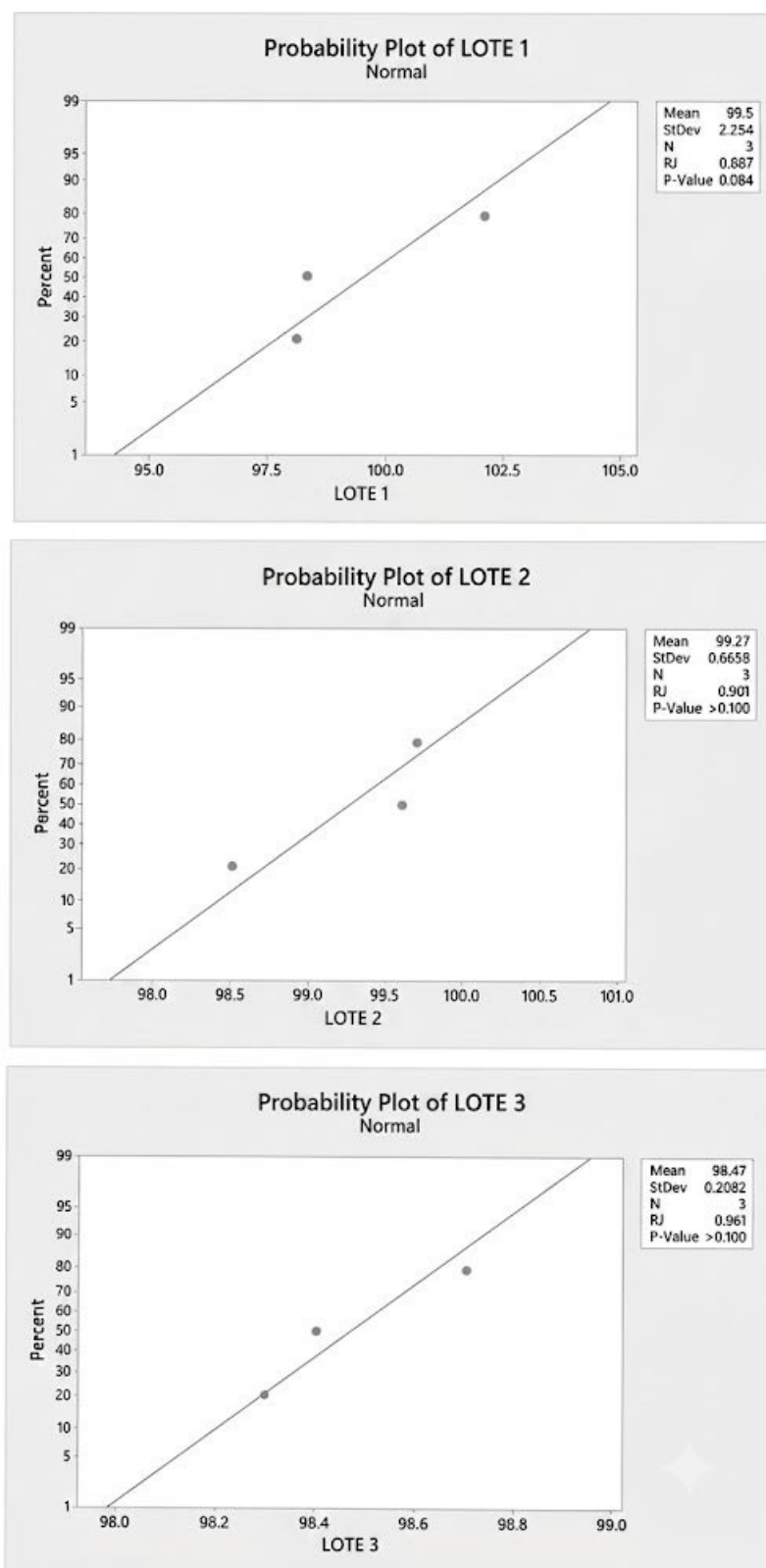


Figura 2. Prueba de normalidad para valoración de BSS

Prueba Z

Tabla 26. Prueba Z de 1 muestra con un nivel de confianza del 95% del contenido de BSS

Variable	N	Promedio	StDev	Error Estándar	95% CI
Lote 1	3	99,50	2,25	1,30	(96,95; 102,05)
Lote 2	3	99,26	0,666	0,381	(98,520; 100,014)
Lote 3	3	98,46	0,208	0,121	(98,229; 98,704)
Interlote	9	99,078	1,270	0,423	(98,248; 99,907)

Los resultados indican que, con una seguridad del 95 %, los valores de la media de la valoración incluyen el BSS, por lo que podemos suponer que la media poblacional para LOTE 1, LOTE 2 y LOTE 3 estará entre los rangos de 96,95 % - 102,05 %, 98,520 % - 100,014 % y 98,229 % - 98,704 %, en ese orden. Estos intervalos se relacionan con los tres puntos de control que se examinan en cada lote. En relación con el INTERLOTE, el promedio de la población estará entre los rangos de 98,248 % - 99,907 %, que corresponden a los nueve puntos de control analizados.

Serie de tiempos

Se realizó la siguiente gráfica de serie de tiempos para visualizar el comportamiento de los valores de contenido de cada lote.

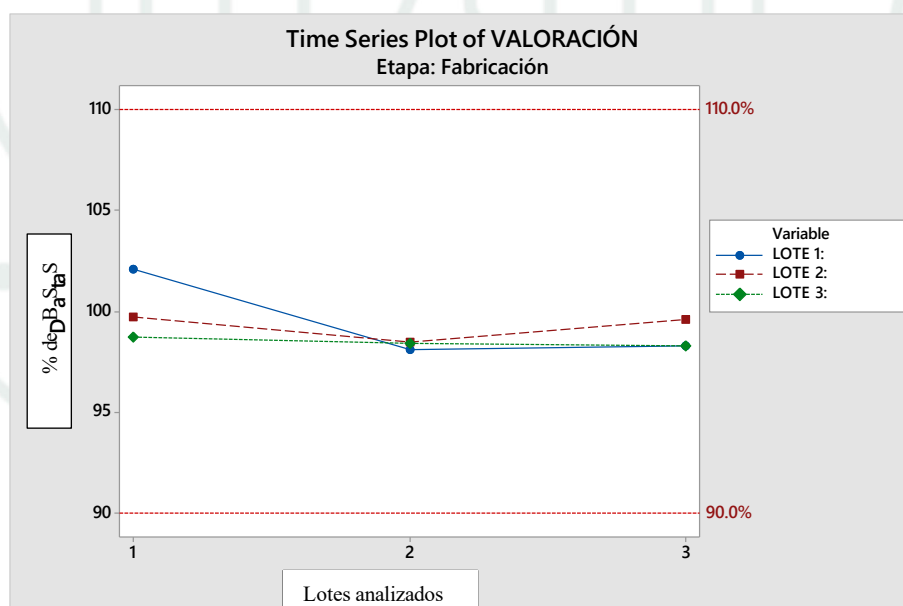


Figura 3. Comportamiento de lotes para valoración de BSS

La Figura 3 indica que los valores individuales de contenido se hallan dentro de los límites especificados y son muy similares entre sí en los lotes analizados.

ANOVA

Tabla 27. Análisis de varianza del contenido de BSS

Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados ajustada	Ajuste de cuadrados medios	F-valor	p-valor
Lote	2	1,762	0,8811	0,47	0,644
Error	6	11,133	1,8556		
Total	8	12,896			

En la Tabla 27, el p valor obtenido es 0,644, superior al nivel de significancia, aceptamos la hipótesis nula, es decir todas las medias son iguales.

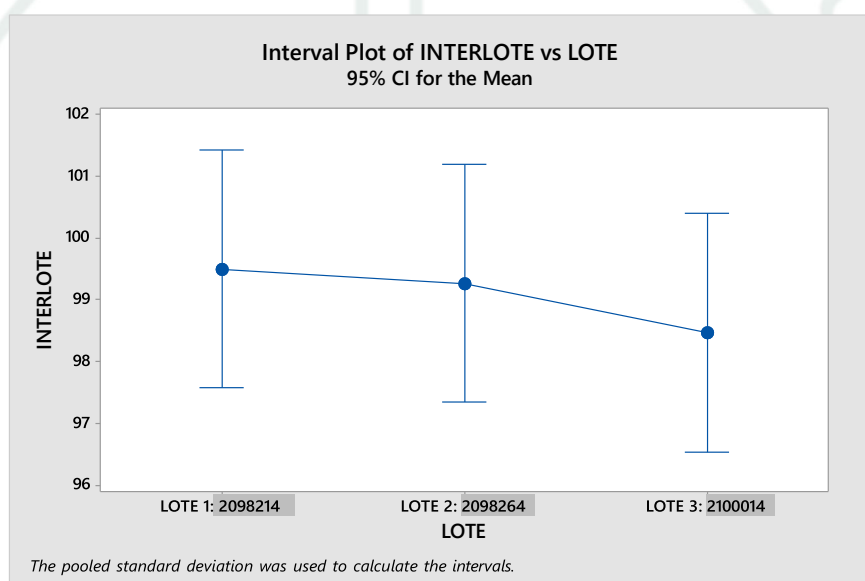


Figura 4. Comportamiento de lotes para valoración de BSS

- **Densidad en la etapa de producción**

Tabla 28. Estadística descriptiva de la densidad

Variable	N	Promedio	StDev	CoefVar	Mínimo	Q1	Media	Q3	Máximo
Lote 1	3	1,0400	0,00	0,00	1,0400	1,0400	1,0400	1,0400	1,0400
Lote 2	3	1,0427	0,0005	0,06	1,0420	1,0420	1,0430	1,0430	1,0430
Lote 3	3	1,0393	0,00231	0,22	1,0380	1,0380	1,0380	1,0420	1,0420
Interlote	9	1,0407	0,00194	0,19	1,0380	1,0390	1,0400	1,0425	1,0430

En la Tabla 28, el resumen estadístico de los contenidos muestra un valor mínimo 1,038 g/mL y un valor máximo de 1,043 g/mL de densidad con respecto a los tres lotes evaluados.

Serie de tiempos

Se realizó la siguiente gráfica de serie de tiempos para visualizar el comportamiento de los valores de contenido de cada lote según densidad.

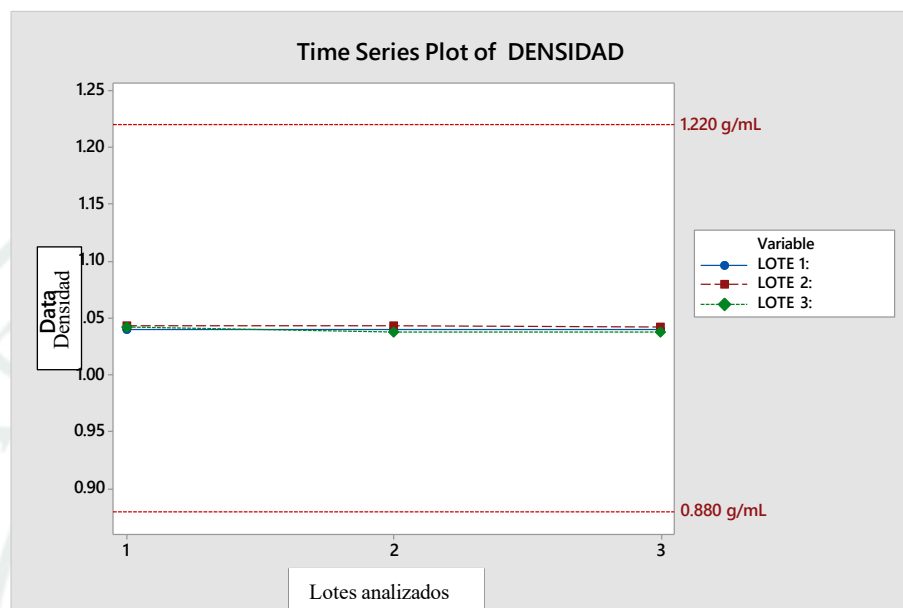


Figura 5. Comportamiento de lotes para densidad

La Figura 5 indica que los valores individuales de densidad se hallan dentro de los límites especificados y son muy similares entre sí en los lotes analizados.

b) Análisis microbiológico

Tabla 29. Promedio del análisis microbiológico de los 3 lotes analizados

	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Recuento total de microorganismos aerobios (UFC/mL)	< 10	< 10	< 10
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (UFC/mL)	< 10	< 10	< 10

Tabla 30. Promedio del análisis de microorganismos específicos de los 3 lotes analizados

	Promedio
Detección de <i>E. coli</i>	Ausencia en 1 mL

En las Tablas 29 y 30 se evidencia que los valores cuantificados del análisis microbiológico de los 3 lotes analizados están dentro de los rangos establecidos por la Norma USP.

Tercer objetivo

Evaluar los lotes de validación concurrente bajo condiciones de producción habituales, para obtener los Índices de capacidad del proceso (Cp) e Índice de rendimiento (Cpk).

Tabla 31. Índices de capacidad del proceso (Cp) e Índice de rendimiento (Cpk).

Característica	LIE	LSE	Media	σ	Cp	Cpk
Valoración (%)	90,0	110,0	99,08	1,31	2,54	2,31

Nota: LSL = Límite Inferior de Especificación; USL = Límite Superior de Especificación

$$Cp = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

$$Cp = \frac{110 - 90}{6*(1,31)}$$

$$Cp = \frac{20}{7,86}$$

$$Cp = 2,54$$

$$Cpk = \frac{LSE - X}{3\sigma}; \frac{X - LIE}{3\sigma}$$

$$cpk = \frac{110 - 99,08}{3*1,31} = 2,78; \frac{99,08 - 90}{3*1,31} = 2,31$$

En la Tabla 31 se muestra que el proceso global de valoración presenta alta capacidad, con un Cp mayor a 1,33, lo que indica una variabilidad muy reducida frente al rango de especificación. El valor de Cpk = 2,31 confirma además que el proceso está adecuadamente centrado, sin tendencia significativa hacia ninguno de los límites de especificación. Estos resultados evidencian un proceso robusto, estable y confiable, con una probabilidad extremadamente baja de generar resultados fuera de especificación.

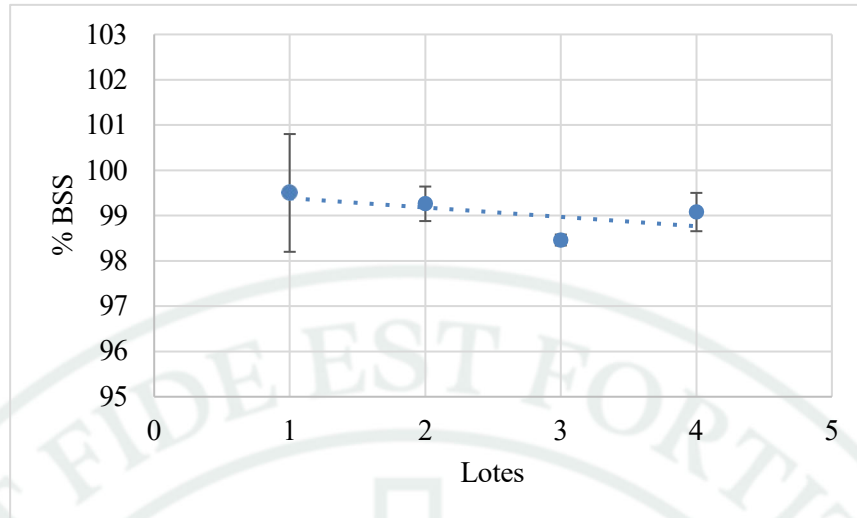


Figura 6. Gráfico de dispersión

DISCUSIÓN

Los resultados de la validación concurrente de tres lotes consecutivos evidenciaron un cumplimiento sostenido de los atributos críticos del producto, pH, densidad, contenido de principio activo y control microbiológico, en concordancia con el PPQ. Esto confirma que el proceso comercial produce de manera consistente un producto conforme cuando opera bajo los CPP definidos durante el diseño (Etapa 1) y la calificación (Etapa 2) (16). Este comportamiento se alinea con la literatura clásica de validación farmacéutica, la cual señala que cumplir con las especificaciones no garantiza, por sí solo, que el proceso esté bajo control estadístico, dado que la variabilidad inherente a insumos y condiciones operativas puede influir en su estabilidad (16).

El primer objetivo del estudio fue verificar la estabilidad del proceso y su capacidad para mantenerse dentro de límites críticos; por ello, se utilizó el FMEA, la cual es una técnica ampliamente utilizada en la gestión de calidad y la mejora continua de procesos, especialmente en sectores donde la precisión y la fiabilidad son cruciales, como la industria farmacéutica y la manufactura de productos de alta complejidad. En ese sentido, permitió identificar y mitigar posibles fallas en las etapas del proceso, evaluando su impacto, probabilidad de ocurrencia y capacidad de detección, lo cual permitió priorizar los riesgos y aplicar medidas correctivas adecuadas. Por ello, este análisis busca identificar los riesgos asociados a cada fase del proceso y establecer un sistema de control robusto para garantizar la calidad del producto (61).

Las causas identificadas en el FMEA, como operarios distraídos, la falta de calibración de instrumentos o la ausencia de controles adecuados en el proceso, están alineadas con hallazgos de investigaciones previas sobre el impacto de los errores humanos y los fallos en el

control de procesos dentro de la industria farmacéutica. Según un estudio de Vassos et al., (62) en el 2024 los errores operativos y la falta de mantenimiento preventivo en equipos de medición fueron responsables de una parte significativa de las fallas en la fabricación de medicamentos, con un impacto directo en la variabilidad del producto y su rechazo en controles de calidad. Este hallazgo coincide con lo expuesto en la Tabla 1, donde las fallas en el equipo además de calibración de instrumentos y el descontrol en la operación humana figuran como causas principales de alteraciones en los atributos críticos del producto, como el pH y la densidad. En este punto, el análisis del pH mostró que desviaciones menores pueden comprometer la estabilidad del principio activo o reducir la eficacia del conservante.

Estudios de validación concurrente en formulaciones líquidas han reportado que la variabilidad térmica tiene un impacto significativo en la calidad final del lote (20). Investigaciones recientes en suspensiones orales (20) también confirman que fluctuaciones térmicas menores pueden modificar la estructura reológica del sistema, afectando su estabilidad física y la reproducibilidad del contenido dosificado. La consistencia de estos hallazgos respalda la necesidad de considerar la temperatura como un atributo crítico de proceso, no como una simple condición operativa, justificando prácticas como el monitoreo continuo y la calibración de sensores (19).

El cumplimiento de los rangos de densidad refuerza la robustez del diseño de formulación, así como del control de mezclado y de los tiempos de hidratación de los espesantes (21). Dado que el BSS es una sal insoluble cuya estabilidad depende de mantener una fase dispersa uniforme y condiciones de pH controladas, los resultados obtenidos validan la idoneidad del diseño del proceso, incluyendo el orden de adición, nivel de cizalla y tiempos de dispersión. Aunque la dinámica en suspensiones orales es distinta, la interacción entre densidad, viscosidad y sedimentación mantiene la mezcla como un factor crítico de control.

En cuanto a la severidad de las fallas y su probabilidad de ocurrencia, se refleja un enfoque de análisis cuantitativo con escalas de calificación que permiten determinar el IPR, lo que es esencial para priorizar la implementación de acciones correctivas. Sin embargo, aunque el análisis del riesgo es exhaustivo, se podría argumentar que el sistema de calificación no siempre considera de manera adecuada la complejidad de las interacciones entre las diferentes etapas del proceso. Investigaciones recientes en el área, como las de El-Awady et al., (63) en el 2023, han argumentado que la simple asignación de valores numéricos a la severidad y la ocurrencia puede no ser suficiente para capturar todas las dimensiones dinámicas de los riesgos en procesos industriales complejos, especialmente cuando se trata de procesos de fabricación farmacéutica. Los factores ambientales, la interacción entre equipos y la variabilidad inherente

de las materias primas también juegan un papel importante en la gestión del riesgo, pero no siempre se reflejan en el modelo de evaluación (64). Específicamente, en el caso de la dispensación de principio activo y excipientes, se menciona que un operario distraído puede provocar el peso erróneo de la materia prima, lo que altera las especificaciones del producto. Por ello, es necesario integrar otras variables, como el entorno de trabajo (iluminación adecuada y nivel de capacitación del operario), para una evaluación más holística del riesgo (65).

Asimismo, el riesgo microbiológico subraya la importancia de los controles ambientales y de sanitización. Estudios recientes en formulaciones líquidas sensibles a la contaminación han mostrado que la presencia temprana de microorganismos puede comprometer la estabilidad del sistema conservante y el desempeño del lote (19). A diferencia de productos sólidos, donde la baja actividad acuosa minimiza estos riesgos, en una suspensión oral este factor adquiere mayor relevancia, justificando medidas como challenge tests, recuentos periódicos y verificación de la eficacia del sistema conservante (19).

Comparativamente, las validaciones concurrentes de tabletas recubiertas de amoxicilina y glibenclamida muestran patrones similares en cuanto a consistencia de lotes y necesidad de calificación adecuada de equipos, pero difieren en los riesgos predominantes. Mientras que en formas sólidas sobresalen riesgos relacionados con compresión o friabilidad, en suspensiones orales los riesgos más críticos corresponden a atributos fisicoquímicos como pH, viscosidad, homogeneidad y carga microbiana. Este contraste confirma que cada forma farmacéutica posee un perfil de criticidad propio, en concordancia con la gestión del riesgo establecida por ICH Q9 (17).

En cuanto al segundo objetivo de diseñar un protocolo detallado de validación del proceso (VP) es fundamental para garantizar que los productos farmacéuticos cumplan con los estándares de calidad y seguridad exigidos por las autoridades sanitarias. En este contexto, diseñar un protocolo detallado de validación es esencial para documentar el proceso, asegurando que se sigan los procedimientos estandarizados de fabricación y que los lotes de producción sean representativos de la producción comercial. Además, deben definirse los criterios de aceptación específicos para las pruebas en proceso y producto terminado, lo cual resulta en una verificación exhaustiva de que todas las etapas de fabricación se ajusten a los límites de especificación establecidos.

Comparando los resultados obtenidos con estudios previos, se observa que las estrategias de validación concurrente han sido implementadas con éxito en diversos contextos tales como el estudio de Pazhayattil & Sharma, Arunagiri et al., sobre los errores operativos y la falta de mantenimiento de equipos muestra que estos factores contribuyen a la variabilidad

del producto, lo que refuerza la importancia de la capacitación constante del personal y el mantenimiento de equipos para asegurar que los lotes producidos bajo el protocolo de validación sean consistentes. Este estudio coincide con la metodología FMEA aplicada en tu protocolo, que también evalúa riesgos en cada etapa del proceso y propone acciones correctivas para mitigar las fallas detectadas (66,67).

Se demuestra que el estudio refuerza la necesidad de un enfoque robusto y bien documentado en el diseño experimental. La utilización de metodologías como el análisis de riesgos y los controles estadísticos, junto con los criterios de aceptación definidos previamente, asegura que cada lote producido cumpla con los requisitos establecidos sin comprometer la calidad. Además, la implementación de sistemas de monitoreo continuo y de verificación de la calidad durante la producción contribuye a mantener la trazabilidad del proceso y asegura que los lotes de validación concurrente no presenten desviaciones significativas que puedan afectar su liberación al mercado (68).

Uno de los aspectos metodológicamente más relevantes fue la decisión de ejecutar la validación concurrente sobre tres lotes consecutivos de producción comercial, lo cual responde al criterio tradicionalmente aceptado en la industria farmacéutica para demostrar repetibilidad inicial del proceso bajo condiciones reales de manufactura. En el protocolo se estableció que cada lote tendría un tamaño representativo de 3600 L, distribuido en presentaciones comerciales de 150 mL, 240 mL y 340 mL, equivalentes aproximadamente a 24 000 unidades de 150 mL, 15000 unidades de 240 mL y 10588 unidades de 340 mL por lote. Esta decisión es pertinente porque no se validó un lote piloto o reducido, sino un volumen alineado con la escala comercial, lo que fortalece la validez externa del protocolo y permite afirmar que los resultados obtenidos reflejan el comportamiento real del proceso productivo (69).

El plan de muestreo diseñado evidencia un enfoque intensivo y estratificado, adecuado para una validación concurrente, ya que no se limita al análisis del producto terminado, sino que incorpora controles durante la fabricación, el envasado y la liberación final. En la etapa de fabricación, por cada lote se contempló la toma de muestras en tres puntos críticos del tanque: parte superior, media e inferior. Para el recuento microbiológico se consideraron tres muestras de 15 mL, con un total de 45 mL por lote; mientras que para los ensayos fisicoquímicos de descripción, valoración del principio activo, densidad y pH se consideraron tres muestras de 150 mL, con un total de 450 mL por lote. En consecuencia, para los tres lotes validados, la etapa de fabricación implicaría nueve muestras microbiológicas, equivalentes a 135 mL, y nueve muestras fisicoquímicas, equivalentes a 1350 mL. Este diseño resulta técnicamente apropiado

porque permite evaluar la homogeneidad vertical de la suspensión, aspecto crítico en formulaciones líquidas con principio activo insoluble como el subsalicilato de bismuto (70).

Durante la etapa de envasado, el protocolo también planteó un muestreo distribuido en inicio, medio y final del proceso, lo cual permite detectar posibles variaciones asociadas al tiempo de llenado, sedimentación del producto en tanque, fluctuaciones de dosificado o cambios en el desempeño de la línea. Por cada lote se consideraron tres muestras de 15 mL para recuento microbiológico, tres muestras de 150 mL para valoración, densidad y pH, además de 320 unidades para control de peso o volumen, 320 unidades para evaluación de aspecto y 60 unidades para hermeticidad. Por tanto, para los tres lotes, el protocolo implicaría nueve muestras microbiológicas de envasado, nueve muestras fisicoquímicas, 960 unidades evaluadas para peso o volumen, 960 unidades para aspecto y 180 unidades para hermeticidad. Este nivel de muestreo coincide con el enfoque de control reforzado exigible en una validación concurrente, debido a que los lotes se fabrican bajo condiciones comerciales y, por ello, requieren evidencia más robusta antes de sustentar su conformidad (71).

En el producto terminado, el protocolo estableció controles adicionales orientados a confirmar que la calidad obtenida durante el proceso se mantiene en la unidad final liberable. Por cada lote se consideraron 320 unidades para aspecto, 12 unidades para volumen de entrega, tres unidades para recuento microbiológico y seis unidades para los ensayos de valoración, densidad, pH, descripción e identificación. En términos acumulados, para los tres lotes se analizarían 960 unidades para aspecto, 36 unidades para volumen de entrega, nueve unidades para microbiología y 18 unidades para ensayos fisicoquímicos finales. Esta estructura de muestreo es coherente con la naturaleza del producto, ya que el riesgo principal en una suspensión oral no estéril no se limita al contenido del principio activo, sino que también involucra la uniformidad de dosis, la estabilidad física, la ausencia de contaminación microbiológica y la reproducibilidad del llenado (72).

Con relación al tercer objetivo, el análisis de capacidad mediante Cp y Cpk permitió evaluar la robustez del proceso, la valoración del API mostró $C_p = 2,54$ y $C_{pk} = 2,31$, este comportamiento es característico de procesos altamente estandarizados y coincide con validaciones recientes de suspensiones orales donde $C_p > 5$ se considera un indicador de excelente control. Estudios en sistemas con bismuto han reportado resultados similares debido a la acción de sistemas buffer que confieren estabilidad química (16). En suspensiones pediátricas, variaciones leves en el orden de adición pueden generar diferencias de hasta 3 % en la valoración final (16), lo cual es coherente con los resultados observados.

Por otro lado, los registros y fichas técnicas de DIGEMID confirman la presentación de 87,5 mg/5 mL para suspensión oral y sus usos aprobados, los cuales deben estar alineados según especificaciones de calidad como límites de pH y uniformidad, conservantes, entre otros; con dichos estándares se consolida la pertinencia del estudio y su aplicabilidad regulatoria en Perú (21).

Respecto a la implicancia teórica, los resultados obtenidos se ajustan al modelo clásico de capacidad del proceso, donde valores superiores a 1,33 indican capacidad aceptable y valores superiores a 1,67 sugieren robustez. El hecho de que C_{pk} sea ligeramente inferior a C_p indica un proceso razonablemente centrado, aunque con un leve sesgo atribuible a fenómenos propios de la reología de suspensiones (16). Asimismo, el análisis FMEA respalda la teoría del control de calidad en procesos industriales, específicamente en la manufactura farmacéutica, al identificar las fallas potenciales antes de que afecten el producto final. No obstante, debe ser complementado con modelos más complejos que tengan en cuenta los factores dinámicos y la interrelación entre las diferentes etapas del proceso, tal como lo sugieren estudios recientes sobre la dinámica de procesos en industrias complejas. A pesar de su utilidad, el FMEA debe ser considerado como una herramienta dentro de un conjunto más amplio de métodos de gestión de riesgos.

En la práctica, los hallazgos obtenidos en el análisis FMEA afectan directamente para la implementación de medidas de control de calidad. Las acciones correctivas sugeridas como la calibración de sensores, la capacitación del personal y la verificación periódica de los equipos, son esenciales para mitigar los riesgos identificados y mejorar la fiabilidad del proceso. Sin embargo, en un contexto más amplio, es necesario que las acciones correctivas no solo se enfoquen en corregir fallas individuales, sino en mejorar el sistema global de control de calidad a través de la integración de herramientas adicionales, como el análisis de causa raíz o la gestión de la calidad total. Según Vassos et al., (62) la implementación de un enfoque más integral y multidisciplinario para la mejora continua en la industria farmacéutica puede ofrecer un mayor control sobre las variaciones del proceso y reducir significativamente las probabilidades de fallas a largo plazo. Por otro lado, los altos valores de C_p y C_{pk} confirman que los controles existentes son adecuados y no requieren ajustes mayores. Sin embargo, se sugiere siempre tener la necesidad de fortalecer la estandarización del mezclado, la secuencia de adición y el control de parámetros dinámicos de agitación.

Metodológicamente, el uso del FMEA se basa en una evaluación cualitativa combinada con un análisis cuantitativo a través del IPR, lo cual es una práctica estándar. Sin embargo, este enfoque presenta dependencia de los datos previos y la experiencia del equipo encargado de la

evaluación, los cuales sugieren que los errores de juicio en la asignación de calificaciones pueden conducir a una subestimación de ciertos riesgos, lo cual podría explicar por qué, en algunos casos, la prioridad de acción no siempre corresponde con la gravedad real del riesgo (73). En otro sentido, la integración del análisis Cp/Cpk dentro de la validación concurrente demuestra ser una herramienta poderosa para justificar decisiones regulatorias y garantizar la reproducibilidad del proceso bajo condiciones reales de manufactura.

Entre las limitaciones del estudio, se reconoce que la validación concurrente depende de la variabilidad presente en los lotes reales producidos durante el periodo evaluado, por lo que los resultados reflejan únicamente el comportamiento del proceso bajo esas condiciones específicas. Asimismo, radica en que no se evaluó el impacto del almacenamiento a largo plazo sobre parámetros como pH, densidad y estabilidad microbiológica, los cuales pueden experimentar cambios durante la vida útil del producto. Finalmente, la variabilidad potencial asociada a excipientes provenientes de distintos proveedores y a fluctuaciones ambientales no extremas no fue explorada en profundidad, lo que podría influir en el comportamiento del proceso bajo escenarios operativos diferentes a los evaluados.

CONCLUSIONES

1. Con respecto al objetivo general, la validación concurrente del proceso de fabricación del Subsalicilato de Bismuto 87,33 mg/5 mL suspensión oral demostró que los procedimientos de dispensación, producción, envasado y acondicionado son reproducibles, se encuentran bajo control y cumplen consistentemente con los criterios de calidad establecidos en la USP, confirmando la robustez y adecuación del proceso productivo.
2. El análisis FMEA realizado sobre las diferentes etapas del proceso de producción farmacéutica muestra una evaluación detallada de los riesgos asociados a cada fase, desde la dispensación de la materia prima hasta el acondicionado del producto. La identificación de posibles fallas, como pesos erróneos, homogeneizaciones incompletas, alteraciones en las especificaciones del producto y falta de mantenimiento preventivo como calibración de instrumentos, proporciona una visión clara de los puntos críticos que requieren intervención para mitigar los riesgos. Asimismo, la caracterización adecuada de los atributos como pH, densidad, valoración del principio activo, y carga microbiana, permitió establecer controles de proceso robustos, minimizando la variabilidad y garantizando la calidad del producto final.
3. El protocolo aplicado a tres lotes consecutivos permitió verificar que todas las etapas críticas, dispensación, producción, envasado y acondicionado, cumplieron con las especificaciones operativas y ambientales. Los resultados fisicoquímicos y microbiológicos del producto terminado confirmaron la conformidad con los estándares USP (pH entre 4,37, densidad promedio 1,0409 g/mL, ausencia de microorganismos patógenos y recuentos microbiológicos <10 UFC/mL). Asimismo, la reproducibilidad entre lotes evidenció un proceso estable, con condiciones de fabricación adecuadamente controladas.
4. La valoración del principio activo presentó $C_p = 2,54$ y $C_{pk} = 2,31$, valores superiores al umbral de 1,33 requerido para catalogar un proceso como “capaz”. Esto confirma que el contenido del API, se mantiene dentro de límites seguros y controlados, con centrado adecuado del proceso.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda fortalecer el programa de verificación continua del proceso, incorporando revisiones periódicas de desempeño y controles en proceso para asegurar que la reproducibilidad observada durante la validación concurrente se mantenga en la producción rutinaria bajo condiciones reales de manufactura.
2. Se recomienda implementar un plan de mitigación específico para los atributos críticos de calidad, especialmente pH, densidad, mediante calibración frecuente de equipos, estandarización estricta del orden de adición y monitoreo de temperatura, asegurando que estos parámetros permanezcan dentro de los límites establecidos.
3. Se recomienda mantener y reforzar las BPM en las etapas de dispensación, mezclado, envasado y acondicionado, incorporando capacitaciones periódicas al personal y auditorías internas orientadas a asegurar que las condiciones operativas permanezcan alineadas con los criterios establecidos en el protocolo de validación.
4. Se recomienda realizar evaluaciones regulares de capacidad del proceso (C_p/C_{pk}) para los atributos críticos de calidad, priorizando el ensayo del principio activo debido a su menor holgura frente a la variabilidad; además, considerar ajustes finos al proceso de mezclado y dispersión para aumentar aún más el centrado y reducir la sensibilidad del sistema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaloner-Larsson G, Anderson R. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 1998. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/64975/WHO_VSQ_97.02_spa.pdf?sequence=2
2. Jain S, Winka Jayaprakash J, Pazhania Pillai R, Sankarachari Krishnan NJ. Lifecycle Approach to Process Validation and Its Implementation in Pharmaceutical Industry. International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance. 2024;15(3). doi:10.25258/ijpqa.15.3.113
3. Vademecum. Bismuto subsalicilato [Internet]. 2020 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-bismuto+subsalicilato-a07bb+m1-es>
4. Budisak P, Patel P, Abbas M. Bismuth Subsalicylate. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560697/> PubMed PMID: 32809532.
5. Graham DY, Lee SY. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly. Gastroenterol Clin North Am. septiembre de 2015;44(3):537-63. doi:10.1016/j.gtc.2015.05.003 PubMed PMID: 26314667; PubMed Central PMCID: PMC4555994.
6. Margetts AJ, Lundsberg-Nielsen L. Historia y futuro de la validación | Ingeniería farmacéutica [Internet]. 2025 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/march-april-2021/history-future-validation>
7. European Medicines Agency (EMA). Toolbox guidance on scientific elements and regulatory tools to support quality data packages for PRIME and certain marketing authorisation applications targeting an unmet medical need [Internet]. 2008 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/toolbox-guidance-scientific-elements-and-regulatory-tools-support-quality-data-packages-prime-and-certain-marketing-authorisation-applications-targeting-unmet-medical-need-scientific-guideline>
8. Hinostroza Morales D, Díaz Ferrer J. Adición de subsalicilato de Bismuto a la terapia triple erradicadora de la infección por *Helicobacter pylori*: efectividad y efectos adversos. Revista de Gastroenterología del Perú [Internet]. octubre de 2014 [citado 3 de julio de 2025];34(4):315-20. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1022-51292014000400005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. DIGEMID. Norma Técnica de Salud que regula los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas. NTS N° 182 MINSA-DIGEMID-2022 [Internet]. Disponible

en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2857764/NTS%20N%C2%BA%20182-MINSA/DIGEMID-2022.pdf>

10. Food and Drug Administration, European Medicines Agency (EMA). EMA–FDA joint Q&As on Quality and GMP aspects of PRIME/Breakthrough therapy applications [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/174736/download>
11. ECA Academy. ¿Cuál es la postura de la FDA sobre la validación concurrente? [Internet]. [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/what-is-the-fdas-position-on-concurrent-validation>
12. Food and Drug Administration. Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practice Regulations | Production and Process Controls. Food and Drug Administration [Internet]. 8 de septiembre de 2024 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/questions-and-answers-current-good-manufacturing-practice-regulations-production-and-process>
13. Ramos Galarza CA. Los alcances de una investigación. CienciAmérica: Revista de divulgación científica de la Universidad Tecnológica Indoamérica [Internet]. 2020 [citado 29 de mayo de 2025];9(3):1-6. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7746475>
14. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. “What does basic research mean?” [Internet]. 2023 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/grants-contracts/basic-research-definition>
15. What Is Quantitative Research? An Overview and Guidelines - Weng Marc Lim, 2024 [Internet]. [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/14413582241264622>
16. Lapa Huaman E. Validacion concurrente del proceso de fabricacion de Brimodin 100 mg/5mL en jarabe. Lima-2015 [Pregrado] [Internet]. [Ayacucho]: Universidad San Luis de San Cristobal Huamanga; 2017. Disponible en: <https://repositorio.unsch.edu.pe/server/api/core/bitstreams/e5190f9d-905b-477b-bc90-615188da4b43/content>
17. Neri Salvatierra A. Elaboración de un protocolo analítico para la validación concurrente del proceso de fabricación y envasado de ibuprofeno 100 mg/5 mL suspensión oral [Pregrado] [Internet]. [Trujillo]: Universidad Nacional de Trujillo; 2013. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/server/api/core/bitstreams/fe8e1133-ed3c-4b9d-832e-68cd3a764c0e/content>

18. Isidro D. Validación concurrente del proceso de fabricación de las tabletas de glibenclamida 5 mg. [Pregrado] [Internet]. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2006. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/item/87450592-0e1a-4d17-b989-ddd7e099f27b>
19. Canales Ortiz RN. Validación concurrente de un proceso de fabricación y envasado primario de un hipoglicemiante oral en forma farmacéutica comprimido recubierto de liberación convencional [Internet]. 2013 [citado 3 de julio de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/201666>
20. Rojas Gómez C. Validación concurrente del proceso de fabricación del producto desloratadina comprimidos recubiertos 5mg [Pregrado] [Internet]. [Santiago de Chile]: Universidad Austral de Chile; 2015 [citado 28 de junio de 2025]. Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2015/fcr741v/doc/fcr741v.pdf>
21. Shinde NS, Mahajan HA, Kashid LM, Mokashi S. Assessment of Electro-analytical Behaviour and Method Validation of Bismuth Subsalicylate in Pharmaceutical Formulation by Differential Pulse Polarography. Journal of Chemistry and Chemical Sciences [Internet]. 2017 [citado 3 de julio de 2025];7(10). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/323987531_Assessment_of_Electro-analytical_Behaviour_and_Method_Validation_of_Bismuth_Subsalicylate_in_Pharmaceutical_Formulation_by_Differential_Pulse_Polarography
22. U.S. Validation Services. U.S. Validation Services [Internet]. [citado 29 de mayo de 2025]. Prospective, Concurrent, Retrospective Validation Approaches. Disponible en: https://usvalidation.com/kb/validation_sequential.aspx
23. Michaeli DT, Michaeli T, Albers S, Boch T, Michaeli JC. Special FDA designations for drug development: orphan, fast track, accelerated approval, priority review, and breakthrough therapy. Eur J Health Econ. 2024;25(6):979-97. doi:10.1007/s10198-023-01639-x PubMed PMID: 37962724; PubMed Central PMCID: PMC11283430.
24. Premier Consulting. Concurrent Validation For Breakthrough And Orphan Drugs: Meeting The Needs For Accelerated Manufacturing [Internet]. 20 de noviembre de 2024 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://premierconsulting.com/resources/blog/concurrent-validation-for-breakthrough-and-orphan-drugs-meeting-the-needs-for-accelerated-manufacturing/>
25. Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica. Verificación continua del proceso en las etapas 1 a 3 [Internet]. 2025 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en:

<https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/july-august-2020/continued-process-verification-stages-1-3>

26. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). ICH Q9 Gestión de riesgos de calidad - Directriz científica [Internet]. 2006 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management-scientific-guideline>
27. Food and Drug Administration. Q9(R1) Quality Risk Management [Internet]. FDA; 2023 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q9r1-quality-risk-management>
28. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Sistema de calidad farmacéutica ICH Q10 - Directriz científica [Internet]. [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system-scientific-guideline>
29. Pazhayattil A, Alsmeyer D, Chen S, Hye M, Ingram M, Sanghvi P. Stage 2 Process Performance Qualification (PPQ): a Scientific Approach to Determine the Number of PPQ Batches. AAPS PharmSciTech. 1 de agosto de 2016;17(4):829-33. doi:10.1208/s12249-015-0409-7
30. Bhaishaikh IM. Process validation: an essential process in pharmaceutical industry. WJPPS. 1 de agosto de 2017;217-34. doi:10.20959/wjpps20178-9617
31. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Validación de procesos para productos terminados: información y datos que deben proporcionarse en las solicitudes regulatorias - Guía científica [Internet]. 2014 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions-scientific-guideline>
32. Research C for DE and. How to Report a Shortage or Supply Issue. FDA [Internet]. 13 de marzo de 2025 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/how-report-shortage-or-supply-issue>
33. Affairs O of R. CPG Sec. 490.100 Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval [Internet]. FDA; 2018 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cpg-sec-490100-process-validation-requirements-drug-products-and-active-pharmaceutical-ingredients>
34. Organización Mundial de la Salud. TRS 1019 - Annex 3: Good manufacturing practices: guidelines on validation [Internet]. 2019 [citado 22 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/trs1019-annex3>

35. ASEAN. Asean guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration. 2019.
36. Six Sigma. Six Sigma Principles. Process Capability Index (Cpk) for Business Success. SixSigma.us [Internet]. 21 de marzo de 2024 [citado 8 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.6sigma.us/process-improvement/process-capability-index-cpk/>
37. PharmaState Academy. Validación concurrente [Internet]. 2019 [citado 22 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://pharmastate.academy/concurrent-validation/>
38. Pawar KN, Kadam SP, Vivek kumar KR. A Comprehensive Review on Process Validation. International Journal of Pharmaceutical Research and Applications. 12 de agosto de 2025;10(1):1083-98. doi:10.35629/4494-100110831098
39. European Medicines Agency. ICH Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients - Scientific guideline [Internet]. 2000 [citado 22 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q7-good-manufacturing-practice-active-pharmaceutical-ingredients-scientific-guideline>
40. Svensson Grape E, Rooth V, Nero M, Willhammar T, Inge AK. Structure of the active pharmaceutical ingredient bismuth subsalicylate. Nat Commun. 13 de abril de 2022;13(1):1984. doi:10.1038/s41467-022-29566-0 PubMed PMID: 35418171; PubMed Central PMCID: PMC9008038.
41. Brum JM, Gibb RD, Ramsey DL, Balan G, Yacyshyn BR. Systematic Review and Meta-Analyses Assessment of the Clinical Efficacy of Bismuth Subsalicylate for Prevention and Treatment of Infectious Diarrhea. Dig Dis Sci. julio de 2021;66(7):2323-35. doi:10.1007/s10620-020-06509-7 PubMed PMID: 32772204; PubMed Central PMCID: PMC8236042.
42. DrugBank. Bismuth subsalicylate [Internet]. 2020 [citado 22 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01294>
43. Budisak P, Patel P, Abbas M. Subsalicilato de bismuto. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560697/>
44. Bowen A, Agboatwalla M, Pitz A, Salahuddin S, Brum J, Plikaytis B. Effect of Bismuth Subsalicylate vs Placebo on Use of Antibiotics Among Adult Outpatients With Diarrhea in Pakistan: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 16 de agosto de 2019;2(8):e199441. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.9441

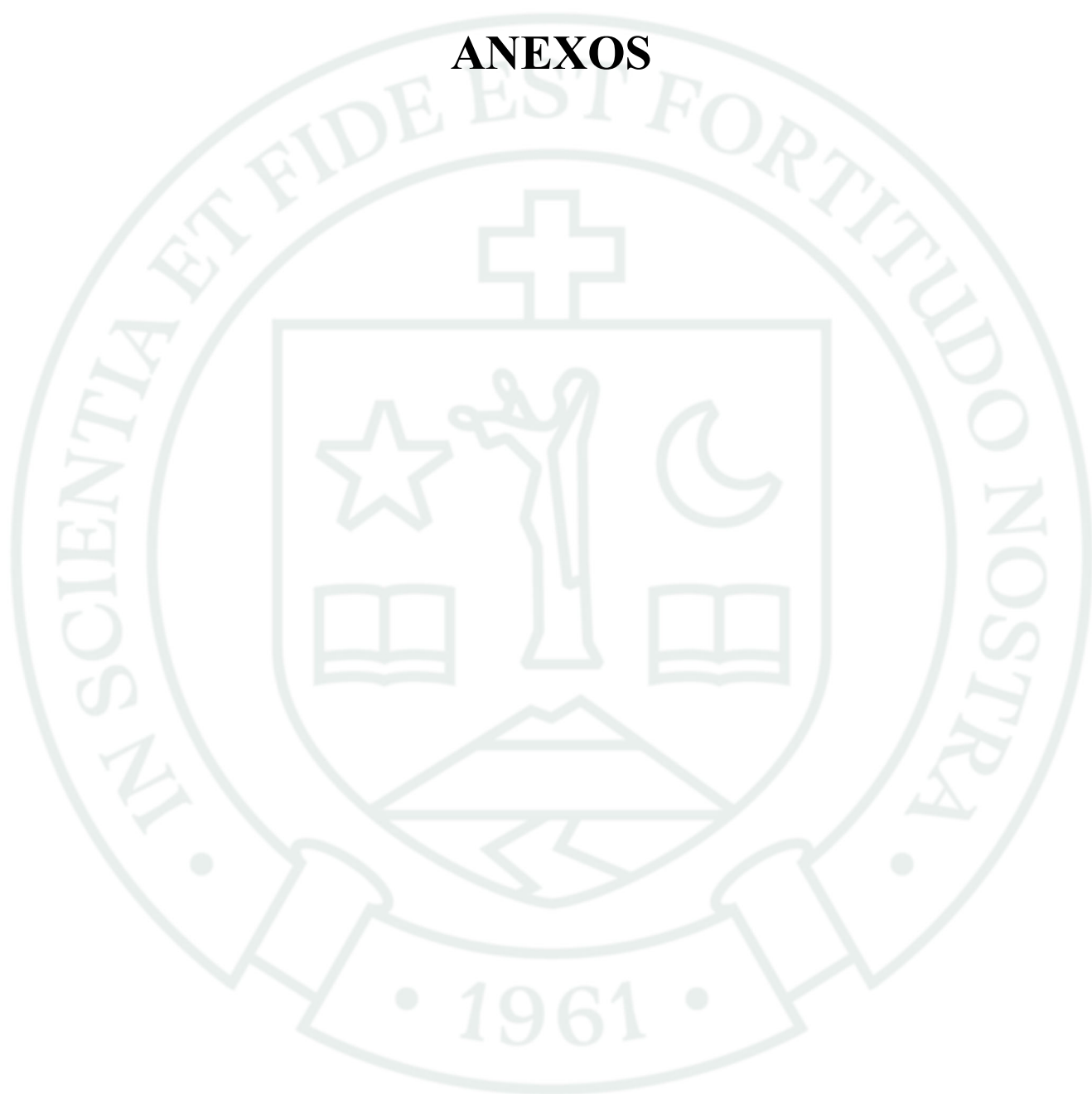
45. Alkim H, Koksall AR, Boga S, Sen I, Alkim C. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017;24(6):e751-7. doi:10.1097/MJT.0000000000000389 PubMed PMID: 26808355.
46. Shaw DH. Drugs Acting on the Gastrointestinal Tract. En: *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* [Internet]. 7.^a ed. Mosby; 2017 [citado 22 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/monograph/abs/pii/B978032339307200028> X doi:10.1016/B978-0-323-39307-2.00028-X
47. Budisak P, Patel P, Abbas M. Bismuth Subsalicylate. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560697/> PubMed PMID: 32809532.
48. Jîtcă CM, Jîtcă G, Ősz BE, Pușcaș A, Imre S. Stability of Oral Liquid Dosage Forms in Pediatric Cardiology: A Prerequisite for Patient's Safety-A Narrative Review. *Pharmaceutics*. 21 de abril de 2023;15(4):1306. doi:10.3390/pharmaceutics15041306 PubMed PMID: 37111791; PubMed Central PMCID: PMC10142604.
49. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). ICH Q12 Consideraciones técnicas y regulatorias para la gestión del ciclo de vida de los productos farmacéuticos - Guía científica [Internet]. [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management-scientific-guideline>
50. PDA. PDA Technical Report No. 60-3 (TR 60-3) Process Validation: A Lifecycle Approach, Annex 2: Biopharmaceutical Drug Substances Manufacturing (single user digital version) [Internet]. [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.pda.org/bookstore/product-detail/6044-tr-60-3-process-validation-annex-2>
51. PDA. Process Hold Times: What is it and Why is it Important? [Internet]. [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.pda.org/pda-letter-portal/home/full-article/process-hold-times-what-is-it-and-why-is-it-important>
52. Default [Internet]. 2020 [citado 29 de mayo de 2025]. Continued Process Verification: Reacting to Data Signals. Disponible en: <https://www.pda.org/pda-letter-portal/home/full-article/continued-process-verification-reacting-to-data-signals>
53. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Impurezas elementales ICH Q3D - Guía científica [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3d-elemental-impurities-scientific-guideline>

54. Ogata K. On the Application of Bootstrapping and Monte Carlo Simulations to Clinical Studies: Psychometric Intelligence Research and Juvenile Delinquency. Psychology [Internet]. 2021 [citado 29 de mayo de 2025];12(8). Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=111050>
55. ASTM. E2709 Standard Practice for Demonstrating Capability to Comply with an Acceptance Procedure [Internet]. 2023 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://store.astm.org/e2709-19r23.html>
56. USP. Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Microorganismos Específicos [Internet]. 2024 [citado 22 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.usp.org/frequently-asked-questions/preguntas-frecuentes-examen-microbiol%C3%B3gico-de-productos-no-est%C3%A9riles-pruebas-de-microorganismos-espec%C3%ADficos>
57. European Medicines Agency (EMA). ICH Q2(R2) Validation of analytical procedures - Scientific guideline [Internet]. 2023 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures-scientific-guideline>
58. Ríos Tapia MS, Badilla Morales C. Validación de procesos [Internet]. Instituto de Salud Publica. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Validaci%C3%B3n%20de%20procesos%20productivos%20%28MSR%20y%20CBM%29.pdf>
59. Editor MB. Estadísticos de la Capacidad del Proceso: Cp y Cpk, Trabajando Juntos [Internet]. [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://blog.minitab.com/es/estadisticos-de-la-capacidad-del-proceso-cp-y-cpk-trabajando-juntos>
60. Loughlin A. What is ALCOA+ and Why Is It Important to Validation and Data Integrity. SL Controls [Internet]. 8 de septiembre de 2022 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://slcontrols.com/what-is-alcoa-and-why-is-it-important-to-validation-and-data-integrity/>
61. Anjalee JAL, Rutter V, Samaranayake NR. Application of failure mode and effects analysis (FMEA) to improve medication safety in the dispensing process – a study at a teaching hospital, Sri Lanka. BMC Public Health. 20 de julio de 2021;21:1430. doi:10.1186/s12889-021-11369-5 PubMed PMID: 34284737; PubMed Central PMCID: PMC8293514.

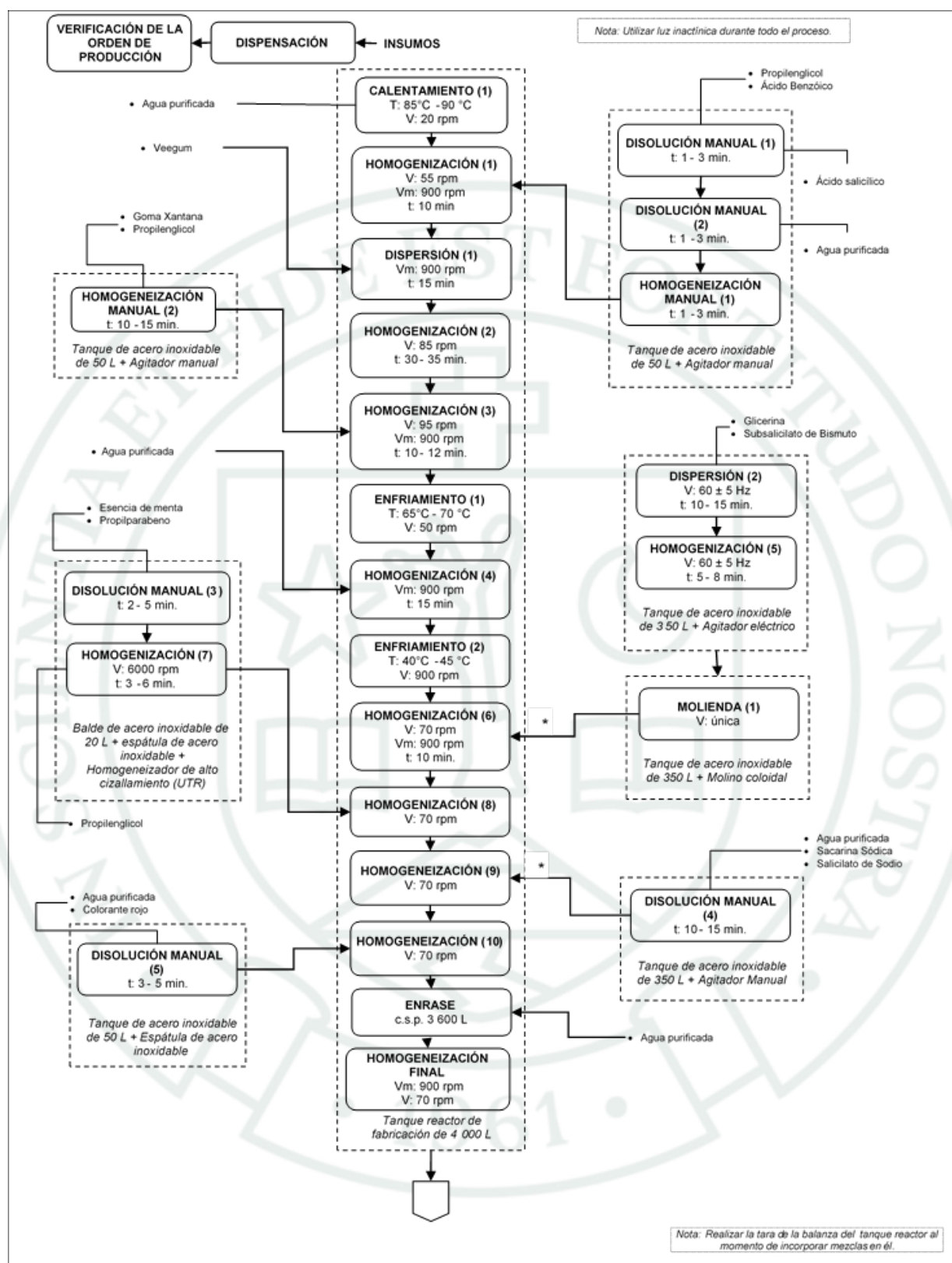
62. Vassos V, Voltezou A, Stavropoulos A, Stavropoulou E, Stefanis C, Tsigalou C, et al. The Role of Total Quality Management in the Pharmaceutical, Food, and Nutritional Supplement Sectors. *Foods*. 20 de agosto de 2024;13(16):2606. doi:10.3390/foods13162606 PubMed PMID: 39200533; PubMed Central PMCID: PMC11354125.
63. El-Awady SMM. Overview of Failure Mode and Effects Analysis (FMEA): A Patient Safety Tool. *Glob J Qual Saf Healthc*. 23 de febrero de 2023;6(1):24-6. doi:10.36401/JQSH-23-X2 PubMed PMID: 37260856; PubMed Central PMCID: PMC10229026.
64. Rubini R, Cassandro R, Caggiano M, Semeraro C, Li ZS, Dassisti M. The Human Factor and the Resilience of Manufacturing Processes: A Case Study of Pharmaceutical Process Toward Industry 5.0. En: Borgianni Y, Matt DT, Molinaro M, Orzes G, editores. *Towards a Smart, Resilient and Sustainable Industry*. Cham: Springer Nature Switzerland; 2023. p. 96-107. doi:10.1007/978-3-031-38274-1_9
65. Sansone G, Anselmi M, Simeone A, Priarone PC, Settineri L. Impact of operator health and safety on manufacturing process risk management. *Procedia CIRP*. 1 de enero de 2024;17th CIRP Conference on Intelligent Computation in Manufacturing Engineering (CIRP ICME '23)126:915-20. doi:10.1016/j.procir.2024.08.350
66. Arunagiri T, Kannaiah KP, Vasanthan M, Arunagiri T, Kannaiah KP, Vasanthan M. Enhancing Pharmaceutical Product Quality With a Comprehensive Corrective and Preventive Actions (CAPA) Framework: From Reactive to Proactive. *Cureus*. 19 de septiembre de 2024;16. doi:10.7759/cureus.69762
67. Enhancing Pharmaceutical Product Quality With a Comprehensive Corrective and Preventive Actions (CAPA) Framework: From Reactive to Proactive | Cureus [Internet]. [citado 6 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/296050-enhancing-pharmaceutical-product-quality-with-a-comprehensive-corrective-and-preventive-actions-cap-a-framework-from-reactive-to-proactive#!/>
68. Jain S, Sankarachari Krishnan NJ, Winka Jayaprakash J, Pazhania Pillai R. Lifecycle Approach to Process Validation and Its Implementation in Pharmaceutical Industry. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*. 2024;15(3):1845-56. doi:10.25258/ijpqa.15.3.113
69. International Society for Pharmaceutical Engineering. Good Practice Guide: Process Validation [Internet]. 2019 [citado 6 de mayo de 2026]. Disponible en: https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-process-validation?utm_source=

70. Rajora A, Nagpal K. Suspensions: Theory, Formulation Considerations, Flocculated and Deflocculated Suspensions, and Evaluation of Suspension Stability. En: Jain K, Yadav AK, editores. *Advances in Pharmaceutical Product Development* [Internet]. Singapore: Springer Nature; 2025 [citado 6 de mayo de 2026]. p. 199-218. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-97-9230-6_8 doi:10.1007/978-981-97-9230-6_8
71. Administration (TGA) TG. Performing process validation for listed and complementary medicines | Therapeutic Goods Administration (TGA) [text] [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA); 2024 [citado 6 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/resources/guidance/performing-process-validation-listed-and-complementary-medicines>
72. Khan SA, Baseer A, Khan S, Hussain M. Oral Suspensions. En: Khan SA, editor. *Essentials of Industrial Pharmacy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [citado 6 de mayo de 2026]. p. 81-93. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-84977-1_7 doi:10.1007/978-3-030-84977-1_7
73. Zhang L, He X, Wang Y, Huang L, Du X, Liu M. Using failure mode and effects analysis for risk management of anesthetic and class I psychotropic drugs in inpatient pharmacy: a pilot study. *Sci Rep.* 13 de agosto de 2025;15(1):29613. doi:10.1038/s41598-025-13377-6

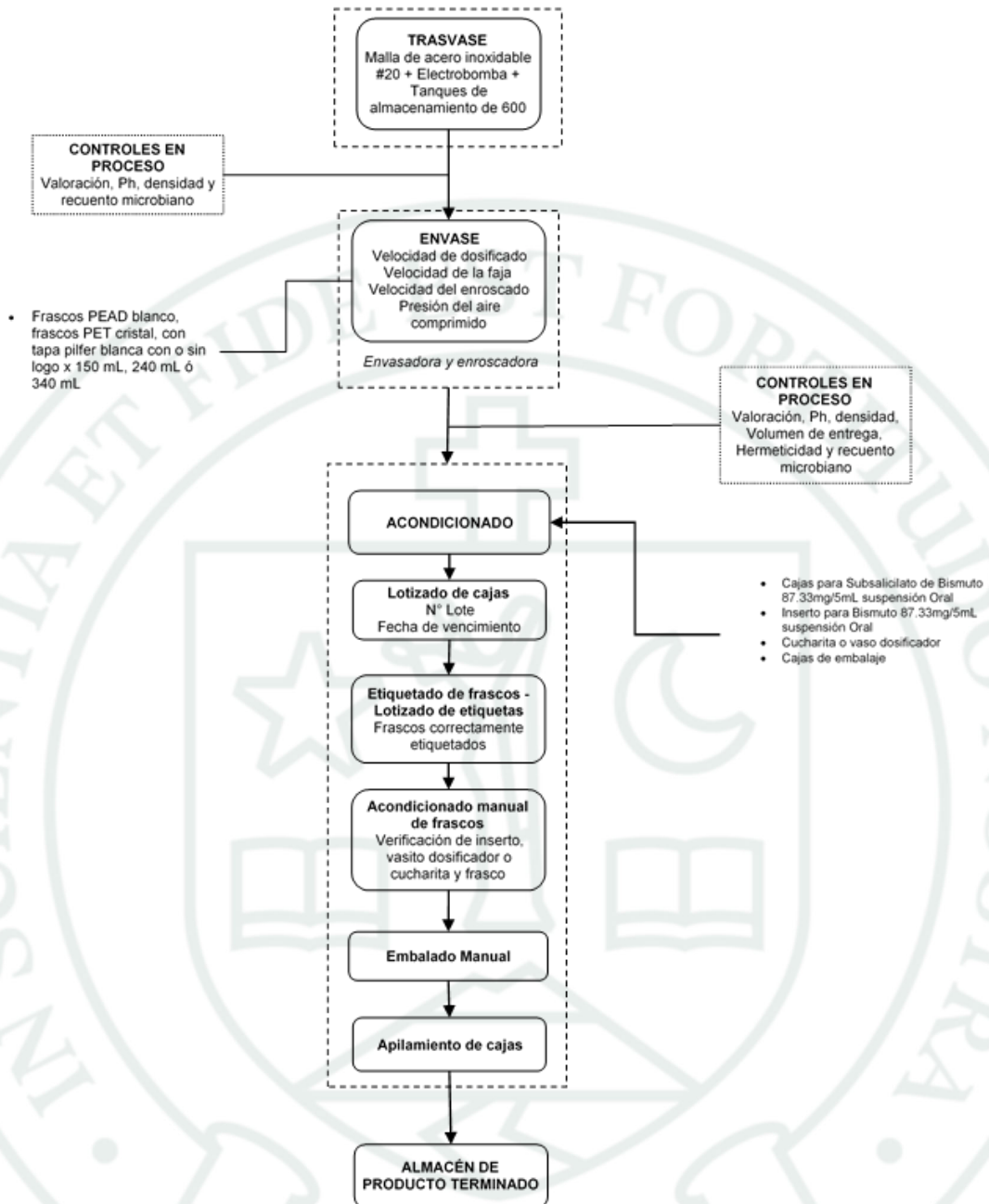
ANEXOS



Anexo 1. Etapa de proceso productivo de BSS



Nota: Utilizar luz inactiva durante todo el proceso.



Anexo 2. Espectrofotometría de BSS

Se evaluó la linealidad del método analítico para la cuantificación de subsalicilato de bismuto en suspensión oral 87,33 mg/5 mL, en cumplimiento de los lineamientos de USP–NF 2024 e ICH Q2(R2).

Se construyó una curva de calibración utilizando soluciones estándar de **Subsalicilato de Bismuto**, en el rango de 80 % a 120 % de la concentración nominal, conforme a lo establecido en la United States Pharmacopeia–NF 2024.

Se prepararon cinco niveles de concentración, cada uno analizado por triplicado. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 32. Datos de la curva de calibración

Nivel (%)	Conc. (µg/mL)	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Promedio	%RSD
80	80	0,402	0,411	0,406	0,406	1,11
90	90	0,450	0,459	0,454	0,454	0,99
100	100	0,511	0,505	0,508	0,508	0,59
110	110	0,552	0,558	0,549	0,553	0,82
120	120	0,601	0,614	0,609	0,608	1,08

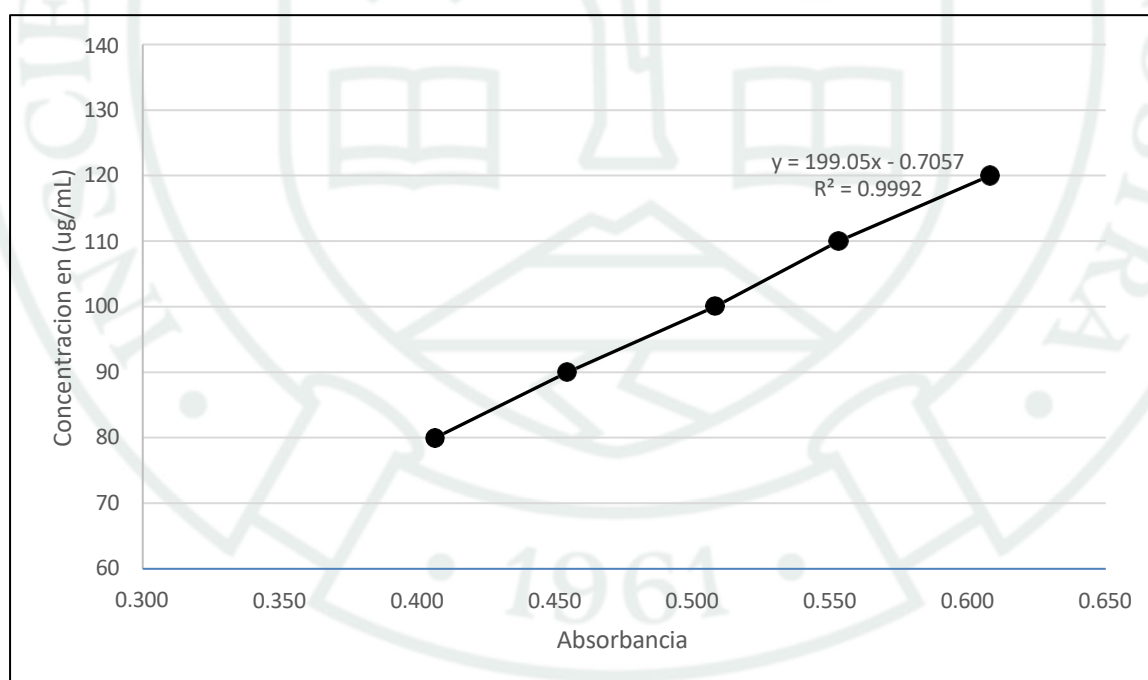


Figura 7. Curva de calibración

Interpretación

La curva de calibración del subsalicilato de bismuto, expresada en términos de absorbancia frente a concentración en el rango de 80 a 120 µg/mL, mostró una relación lineal directa entre ambas variables.

La ecuación de regresión obtenida fue: $y = 199,05x - 0,7057$, con un coeficiente de determinación $R^2 = 0,9992$, lo que evidencia un alto grado de correlación lineal entre la respuesta instrumental y la concentración del analito.

Este valor de R^2 cumple con los criterios aceptados para métodos analíticos cuantitativos, los cuales establecen que el coeficiente de determinación debe ser cercano a 1 para demostrar linealidad del método analítico (1,2).

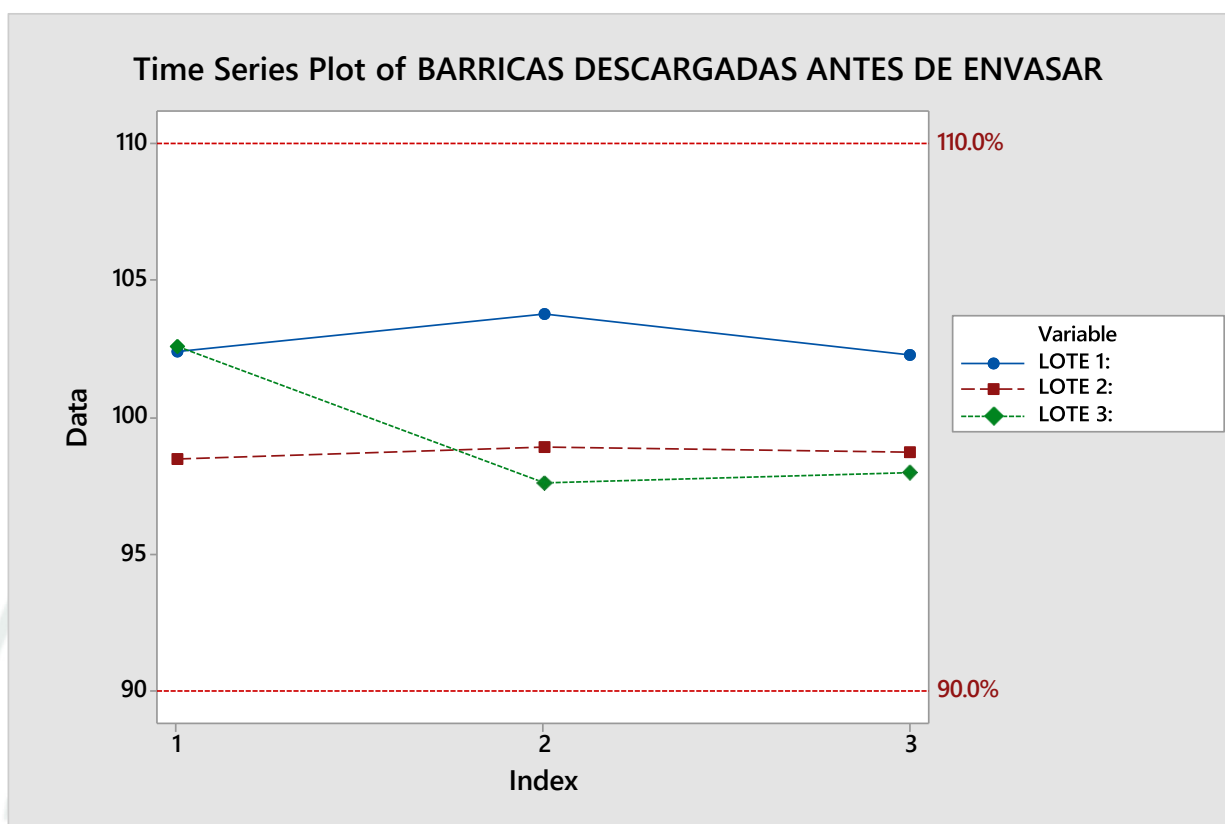
La pendiente de la recta (199,05) indica una adecuada sensibilidad del método, evidenciando que pequeñas variaciones en la concentración producen cambios proporcionales en la respuesta instrumental (1).

El intercepto (-0,7057), cercano a cero, sugiere la ausencia de errores sistemáticos significativos en la medición (2).

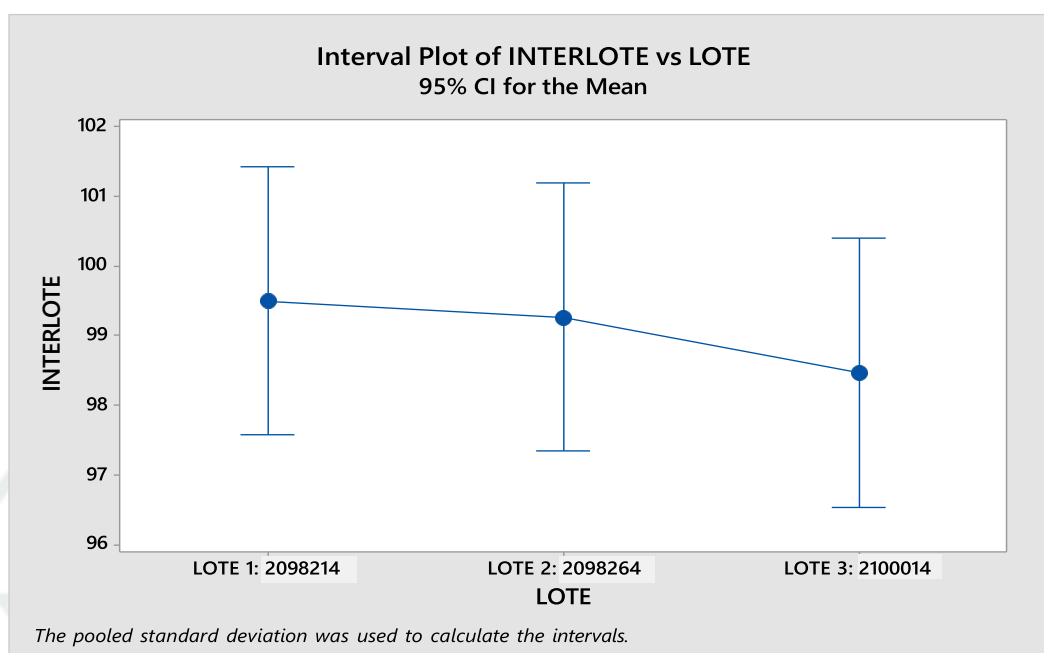
Asimismo, los valores de precisión expresados como % RSD (0,59 % – 1,11 %) fueron inferiores al 2 % en todos los niveles evaluados, cumpliendo con los criterios de aceptación para métodos analíticos, lo que demuestra una adecuada repetibilidad del sistema (1,3).

En conjunto, estos resultados confirman que el método es lineal, preciso y apto para la cuantificación del subsalicilato de bismuto en suspensión oral dentro del rango de concentración estudiado.

Anexo 3. Series de tiempo de la etapa de envasado



Anexo 4. Prueba de Tukey según evaluación BSS en etapa de envasado



“Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana”

CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TESIS

Quien suscribe:

Moises Jhon Ticona Zela

Jefe de Producción Planta 2 (Líquidos no estériles, Semisólidos Farmacéuticos y Cosméticos)
Laboratorios Portugal

Por medio de la presente, dejo constancia de que **AUTORIZO** a los bachilleres **Salas Salazar, Carlos Cesar** y **Borda Llacho, Shanon Alexandra**, egresados de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, a realizar su trabajo de tesis titulado:

“Validación concurrente del proceso de fabricación de Subsalicilato de Bismuto 87.33 mg/5 ml, suspensión oral”.

La ejecución del presente trabajo de investigación tendrá como finalidad evaluar, documentar y validar el proceso de fabricación del producto mencionado, asegurando el cumplimiento de los estándares de calidad, seguridad y reproducibilidad establecidos por la normativa vigente.

Asimismo, se deja constancia de que los **resultados obtenidos serán utilizados única y exclusivamente para la obtención del título profesional de Químico Farmacéutico**, manteniendo en todo momento su **carácter confidencial**. Dicha información no será divulgada ni utilizada para fines distintos a los académicos, comprometiéndose los tesisistas a manejarla con absoluta reserva y responsabilidad.

La realización de la tesis no interferirá con las actividades rutinarias del área de Producción de Líquidos y se llevará a cabo bajo la supervisión y lineamientos del personal responsable designado, respetando las normas internas de la empresa.

Se expide la presente autorización para los fines académicos que los interesados estimen convenientes.

Atentamente,



Moises Jhon Ticona Zela
JEFE DE PRODUCCION
C.Q.F.P. N° 13985

Moises Jhon Ticona Zela

Jefe de Producción Líquidos No estériles, Semisólidos Farmacéuticos y cosméticos Laboratorios
Portugal