



Universidad María Auxiliadora

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DEL VINAGRE
BULLY SOLUCIÓN EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO

AUTORES

RIVERA ABEL, ERIKA JULISSA

<https://orcid.org/0009-0003-0013-2185>

OJEDA QUISPE, SHEYLA CONSUELO

<https://orcid.org/0009-0004-2056-5874>

ASESOR

Dr. SAMANIEGO JOAQUIN, JHONNEL WILLIAM

<https://orcid.org/0000-0002-0033-7119>

Lima – Perú

2023

DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

Yo, Rivera Abel, Erika Julissa con DNI 48000394 en mi condición de autor(a) de la tesis presentada para optar el TITULO PROFESIONAL de QUIMICO FARMACEUTICO de título “**VALIDACION DE PROCESOS DE MANUFACTURA DEL VINAGRE BULLY SOUCIÓN EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO**”, **AUTORIZO** a la Universidad María Auxiliadora (UMA) para publicar de manera indefinida en el repositorio institucional, el archivo digital que estoy entregando, en cumplimiento a la Ley N°30035 que regula el Repositorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de acceso abierto y su respectivo Reglamento.

Indicar que dicho documento es **ORIGINAL** con un porcentaje de **8%** de similitud y, que se han respetado los derechos de autor en la elaboración del mismo. Además, recalcar que se está entregado la versión final del documento sustentado y aprobado por el jurado evaluador.

Conforme a lo indicado firmo el presente documento dando conformidad a lo expuesto.

Lima, 10, de abril 2024.

Erika Julissa Rivera Abel
DNI: 48000394

Dr. Jhonnell William Samaniego Joaquin
DNI: DNI: 40498127

1. Apellidos y Nombres
2. DNI
3. Grado o título profesional
4. Título del trabajo de Investigación
5. Porcentaje de similitud

DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

Yo, Ojeda Quispe, Sheyla Consuelo, con DNI 478860814 en mi condición de autor(a) de la tesis/ trabajo de investigación/ trabajo académico) presentada para optar el presentada para optar el TITULO PROFESIONAL de QUIMICO FARMACEUTICO, de título "**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DEL VINAGRE BULLY SOLUCIÓN EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO**", **AUTORIZO** a la Universidad María Auxiliadora (UMA) para publicar de manera indefinida en el repositorio institucional, el archivo digital que estoy entregando, en cumplimiento a la Ley N°30035 que regula el Repositorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de acceso abierto y su respectivo Reglamento.

Indicar que dicho documento es **ORIGINAL** con un porcentaje de similitud (**8 %**) y, que se han respetado los derechos de autor en la elaboración del mismo. Además, recalcar que se está entregado la versión final del documento sustentado y aprobado por el jurado evaluador.

Conforme a lo indicado firmo el presente documento dando conformidad a lo expuesto.

Lima, 16 de abril 2024.



Sheyla Consuelo Ojeda Quispe
DNI:47860814



Dr. Jhonnell William Samaniego Joaquin
DNI: DNI: 40498127

6. Apellidos y Nombres
7. DNI
8. Grado o título profesional
9. Título del trabajo de Investigación
10. Porcentaje de similitud

Informe final

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

8%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

idoc.pub

Fuente de Internet

2%

2

1library.co

Fuente de Internet

1%

3

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1%

4

dspace.unitru.edu.pe

Fuente de Internet

1%

5

renati.sunedu.gob.pe

Fuente de Internet

1%

6

patents.google.com

Fuente de Internet

1%

7

repositorio.uma.edu.pe

Fuente de Internet

1%

8

repository.uamerica.edu.co

Fuente de Internet

1%

DEDICATORIA

La presente tesis está dedicada a Dios por permitirme alcanzar este logro y por bendecirme con buena salud para alcanzar mis objetivos, así como por su gran bondad. Le dedico especialmente a mi madre, (Yolanda), mi mayor motivación y responsable de formar la persona que soy, transmitiéndome; valores, principios y perseverancia. También le dedico a mi tío (Javier), mi tía (Cristina) y hermanos, quienes han sido mi apoyo fundamental e incondicional en el cumplimiento de una de mis metas.

Rivera Abel, Erika Julissa

Quiero dedicar mi tesis a Dios Todopoderoso, quien me ha otorgado la sabiduría y fortaleza necesarias para alcanzar las metas que me he propuesto en la vida. También quiero expresar mi agradecimiento a mis padres por su apoyo incondicional, a mi hijo que es mi motor y mi pareja por la paciencia y comprensión, para así cumplir mis objetivos como profesional.

Ojeda Quispe, Sheyla Consuelo

AGRADECIMIENTO

A Dios por guiarnos y protegernos a lo largo de nuestra vida. Además, deseamos agradecer a la Universidad María Auxiliadora por brindarnos la oportunidad de culminar nuestra última etapa como futuras profesionales. A nuestro asesor, el Dr. Jhonnell William Samaniego Joaquin por compartir sus conocimientos y hacer posible la realización de este trabajo de investigación.

Además, queremos agradecer al laboratorio farmacéutico donde nos dieron las facilidades para poder realizar nuestro trabajo. Gracias a la ayuda de nuestros familiares nos apoyaron y dieron ánimos a seguir esforzándonos para lograr recorrer satisfactoriamente este camino que culmina con la obtención del título profesional de Químico Farmacéutico.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	5
AGRADECIMIENTO	6
ÍNDICE GENERAL	7
INDICE DE TABLAS	8
INDICE DE FIGURAS	9
INDICE DE ANEXOS	10
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
I. INTRODUCCIÓN	13
II. MATERIALES Y MÉTODOS	19
2.1 Enfoque y diseño de la investigación.....	19
2.2 Población, muestra y muestreo	19
2.3 Variable de estudio	20
2.4 Técnicas e instrumentos para la recolección de datos.....	20
2.5 Plan metodológico para la recolección de datos	20
2.6 Procesamiento del análisis fisicoquímico y estadístico por etapas.....	24
2.7 Aspecto Ético.....	28
III. RESULTADOS	29
IV. DISCUSIÓN	57
4.1. Discusión:.....	57
4.2. Conclusiones.....	61
4.3 Recomendaciones	62
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXOS	68

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Materia prima para producción del Vinagre bully	20
Tabla 2. Reactivos para análisis	21
Tabla 3. Especificaciones Vinagre Bully (Granel)	26
Tabla 4. Especificaciones Vinagre Bully (Producto Terminado).....	27
Tabla 5. Resultados promedio de la valoración del ácido acético granel en 5 minutos en los 3 lotes.....	29
Tabla 6. Resultados promedio de la valoración del ácido acético granel en 10 minutos de los 3 lotes.....	33
Tabla 7. Resultados de promedio de granel de valoración del ácido acético los 3 lotes a los 15 minutos.....	37
Tabla 8. Resultados de Grado alcohólico a granel de Lotes A, B y C (GL).....	41
Tabla 9. Resultados de promedio de la valoración del ácido acético de los 3 lotes producto terminado	42
Tabla 10. Resultados de Grado alcohólico del producto terminado de los Lotes A, B y C.	46
Tabla 11. Resultados de pH de producto terminado de Lotes A, B y C	47
Tabla 12. Resultados del volumen de los lotes A, B y C.....	51
Tabla 13. Prueba organoléptica del Vinagre Bully producto terminado	55
Tabla 14. Ensayo de la densidad del producto terminado de los 3 lotes.....	56

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración de ácido acético del Granel (5 min)-Lote A.....	30
Figura 2. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración del ácido acético de Granel (5 min)-Lote B.....	31
Figura 3. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración de Granel (5 min)-Lote C	32
Figura 4. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración de ácido acético de Granel (10 min)-Lote A.....	34
Figura 5. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración de ácido acético de Granel (10 min)-Lote B.....	35
Figura 6. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración ácido acético de Granel (10 min)-Lote C.....	36
Figura 7. Informe de la Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración del ácido acético de Granel Lote A (15min).....	38
Figura 8. Informe de la Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración de Granel Lote B (15min)	39
Figura 9. Informe de la Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración del ácido acético de Granel Lote C (15min).....	40
Figura 10. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-Valoración de ácido acético-Lote A producto terminado.	43
Figura 11. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-Valoración del ácido acético-Lote B producto terminado.	44
Figura 12. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-Valoración de ácido acético del-Lote C producto terminado.....	45
Figura 13. Informe de Capacidad del proceso de Envasado- Análisis de acides pH-Lote A producto terminado	48
Figura 14. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-pH Lote B producto terminado... ..	49
Figura 15. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-pH Lote C.....	50
Figura 16. Informe de capacidad del proceso Envasado-Control de volumen Lote A producto terminado	52
Figura 17. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-control de Volumen Lote B producto terminado	53
Figura 18. Informe de Capacidad del proceso de Envasado control-Volumen Lote C producto terminado	54

INDICE DE ANEXOS

ANEXO A: Cuadros de registro de la recolección de datos de control de volumen y control de proceso.....	68
ANEXO B: Ficha de recolección de datos de ensayos de validación y técnica analítica	69
ANEXO C: Tabla de grado aparente señalado por el alcoholímetro	72
ANEXO D: Matriz de consistencia.....	73
ANEXO E: Operacionalización de las variables.....	74
ANEXO F: Evidencias fotográficas del trabajo de campo	75
ANEXO G: Carta de autorización de la institución	76
ANEXO H: Certificado de análisis de ácido acético glacial.....	77
ANEXO I: Certificado de análisis de Hidrógenoftalato de potasio	78
ANEXO J: Certificado de análisis de hidróxido de sodio	79
ANEXO K: Certificado de calibración de material volumétrico.....	80
ANEXO L: Informe de validación de técnica analítica	81
ANEXO M: Diagrama de flujo de proceso de fabricación – Vinagre Bully Solución.....	82
ANEXO N: Tabla MIL-STD-105.....	84
ANEXO Ñ: Tanque de acero inoxidable de 550L.....	85
ANEXO O: Máquina envasadora	86

RESUMEN

El objetivo es validar el proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio de productos galénicos.

El enfoque del trabajo es cuantitativo, no experimental y transversal. Se trabajó con tres lotes A, B y C del Vinagre Bully solución en tanques de 550 L cada uno. La validación fue en 4 etapas (dispensación, fabricación, envasado y acondicionado). Se extrajo muestras del tanque (Inicio, Medio y Final) considerando las especificaciones establecidas por el laboratorio; análisis fisicoquímico y aplicando estadística con el programa Minitab.

Los resultados de la valoración del ácido acético y los diferentes ensayos según la técnica analítica establecida por el laboratorio para los tres lotes A, B y C estaban dentro del criterio de aceptación. Los valores estadísticos fueron mayores de 1,33 para índice de capacidad de proceso y capacidad de proceso, cumpliendo así los parámetros de referencia para granel y producto terminado.

Se concluye que el proceso se validó correctamente sin inconvenientes y los resultados del índice de capacidad de proceso y Capacidad de proceso indican que el proceso es capaz.

Palabras claves: Validación, Vinagre Bully, capacidad de proceso, índice de capacidad de proceso (DeCS).

ABSTRACT

The objective is to validate the manufacturing process of Bully Vinegar solution in a galenic products laboratory.

The approach of the work is quantitative, non-experimental and transversal. We worked with three lots A, B and C of the Bully Vinegar solution in tanks of 550 L each. The validation was in 4 stages (dispensing, manufacturing, packaging and conditioning). Samples were extracted from the tank (Start, Middle and End) considering the specifications established by the laboratory; physicochemical analysis and applying statistics with the Minitab program.

The results of the assessment of acetic acid and the different tests according to the analytical technique established by the laboratory for the three batches A, B and C were within the acceptance criteria. The statistical values were greater than 1.33 for process capacity index and process capacity, thus meeting the reference parameters for bulk and finished product.

It is concluded that the process was correctly validated without problems and the results of the process capability index and Process Capability indicate that the process is capable.

Keywords: Validation, Bully Vinegar, process capability, process capability index (DeCS)

I. INTRODUCCIÓN

A comienzos del siglo XX, las regulaciones para la fabricación y comercialización de productos farmacéuticos no eran controladas, por lo cual, hubo variedad de sucesos con respecto a la salud de los pacientes, debido a que las condiciones de fabricación no eran las idóneas. Por este motivo se formaron organizaciones como la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA), Organización Mundial de la Salud (OMS), entre otros, para implementar nuevas regulaciones que establezcan los lineamientos para minimizar los riesgos de la salud ⁽¹⁾.

La FDA implementó las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) indicado para todos los países. Las Buenas Prácticas de Manufactura son normas que regulan los procesos de fabricación de la industria farmacéutica. Así también Organización Panamericana de Salud (OPS) califica un representante regulador, con el objetivo de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los productos que se distribuyen en cada país de Latinoamérica ⁽²⁾.

Actualmente en el Perú la OPS considera a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) como la autoridad reguladora para que las empresas farmacéuticas cumplan con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) ⁽³⁾. Es imprescindible la autorización de fabricación otorgada por DIGEMID. Ello permite la seguridad del producto para todo laboratorio que fabrique productos farmacéuticos. Con la autorización el laboratorio tiene la obligación de cumplir con la guía de las BPM ya que estos productos son de consumo y/o uso humano ⁽⁴⁾. Por tal motivo se exige que de forma paulatina los procesos de manufactura de los diferentes productos farmacéuticos cuenten con un proceso validado y que las empresas tengan un Plan Maestro de validación tanto para los procesos de manufactura y limpieza que usualmente son mostrados durante las diversas auditorías realizadas por el ente regulador ⁽⁵⁾.

La validación de procesos es establecer evidencia documentada de un proceso específico para un producto que cumple especificaciones y características de calidad predeterminados. La OMS define como validación del proceso, a la obtención de evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad que se están cumpliendo cada uno de los parámetros críticos del proceso y los

atributos críticos de calidad con las que se diseñó el producto terminado durante la fase de desarrollo farmacéutico ⁽⁶⁾.

En el ámbito latinoamericano la Organización Panamericana de la salud (OPS), define la validación del proceso como la evaluación de datos, que inicia en la etapa de desarrollo del proceso durante el desarrollo farmacéutico y continúa en la etapa de producción, para que de esa manera corroborar que los procesos de fabricación siempre generen productos que cumplen las especificaciones de calidad en su diseño ⁽⁷⁾.

Sin embargo, para poder realizar la validación de procesos debemos cumplir unos requisitos establecidos en el Decreto Supremo N° 021-2018 (Manual de Buenas Prácticas de Manufactura) ya que si no cumplimos no estamos garantizando que el proceso de validación se considere correcto, entre los requisitos se debe tener:

- Plan maestro de Validación
- Equipos de manufactura calificados
- Áreas calificadas
- Instrumentos calibrados
- Técnicas analíticas validadas
- Personal capacitado en cada una de las etapas ⁽⁸⁾.

Una vez que se tengan los requisitos se inicia con la validación de proceso. Lo que se evalúa es la capacidad del proceso de la manufactura se realiza el cálculo de índice capacidad de proceso (Cpk) y de capacidad de proceso (Cp) son índices de capacidad que permiten establecer límites de especificación realistas utilizados en la industria para evaluar la habilidad o si el proceso es capaz ⁽⁹⁾.

Enfocándonos un poco más en lo que es el producto para validar. El Vinagre Bully es un producto galénico bajo la forma de solución tópica, su principal uso es como antipirético ya que se usa en pacientes principalmente pediátricos que presentan cuadros febriles, siendo el principio activo el ácido acético el cual le da el efecto antipirético fundamental del producto ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, su uso debe ser muy

cauteloso ya que es un producto que se vende sin receta médica y podría causar otro tipo de complicación a la salud ⁽¹¹⁾.

Para obtener el ácido acético depende en gran medida de catalizadores homogéneos, es decir un compuesto cristalino del grupo de los ácidos carboxilos. Es un ácido carboxílico que se utiliza para elaboración del vinagre, siendo el principal responsable de olor característicos; de acuerdo con la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), se denomina sistemáticamente ácido etanóico. El ácido acético se origina por la descomposición y/o degradación de otros compuestos orgánicos como por ejemplo las uvas entre otras materias orgánicas. En el grupo de los ácidos es considerado como un ácido débil: CH_3COOH ⁽¹²⁾. Este insumo es dañino si no se utiliza con las medidas adecuadas según el proceso de la manufactura ⁽¹³⁾.

Considerando las definiciones sobre la validación de procesos del Vinagre Bully y su principio activo las cuales involucran el análisis de datos y su posterior tratamiento estadístico el cual nos podrá decir si un proceso es capaz o no luego del análisis de las muestras tomadas en cada una de las operaciones unitarias (fabricación y envasado). Es importante realizar la validación de proceso al producto mencionado para que el laboratorio tenga la certeza que su producto cumple especificaciones de calidad, seguridad y eficacia ⁽¹⁴⁾.

Problema General

- ¿Cómo se valida el proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico?

Problemas específicos

- ¿Cuáles son los puntos críticos en la validación del proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico?
- ¿Cuáles son los parámetros críticos de proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico?

La validación de tipo concurrente es la que se utilizó para el desarrollo del presente trabajo de investigación, esta validación se realizó durante el proceso rutinario de manufactura y utilizó tres lotes consecutivos ^(15,16).

El producto que será parte de la validación es el Vinagre Bully solución, declarado por DIGEMID como producto galénico en la Resolución Directoral N° 051-2016 (Listado de Producto Galénico) ⁽¹⁷⁾.

Muñoz B. (2020), realizaron la Validación concurrente del Sulfametoxazol 800 mg/Trimetoprima 160 mg. Utilizaron tres lotes los cuales cumplieron con los controles y ensayos realizados concluyendo que el proceso es capaz ⁽¹⁸⁾.

Bazan S. (2022), realizaron la validación concurrente de Vinagre Bully de un laboratorio farmacéutico nacional. Se usaron tres lotes que cumplieron con las características organolépticas y el análisis de Cp y Cpk, según la especificación dando como conclusión que el proceso si es validado. ⁽¹⁹⁾

Campo D, et al (2020), realizaron la Validación del Proceso de fabricación para Desloratadina 0,05% solución oral en Laboratorios Coaspharma S.A.S, según el resultado, se halló que el proceso cumple los factores de capacidad y desempeño del proceso ⁽²⁰⁾.

Cruzado J, et al (2018), realizaron la Validación del proceso de manufactura de diclofenaco 0,1% solución oftálmica estéril de un laboratorio farmacéutico nacional, según el resultado, se halló conforme los parámetros de control y los atributos de calidad ⁽²¹⁾.

Pavon H, (2021), realizó la Validación concurrente del proceso de manufactura del Alcohol gel 70° en Laboratorio Nacional, según el resultado, se halló que los lotes evaluados son conformes en cuanto a la capacidad del proceso, siendo su $C_p > 1,33$ ⁽²²⁾.

Gonzales E, (2019), realizó la Validación concurrente del proceso de manufactura del producto Alcohol 70° gel fabricado en un laboratorio Farmacéutico, Lima 2018, según el resultado, se halló que la capacidad del

proceso, CpK se encuentra en el rango entre 1,33 y 2 considerándose un proceso bueno ⁽²³⁾.

La justificación teórica del presente estudio es evidenciar que la validación del proceso de manufactura del vinagre Bully Solución, contribuye en obtener un producto que siempre cumpla las especificaciones establecidas. Esto se traduce en un mayor nivel de confianza en el producto por parte de los pacientes y en una menor probabilidad de riesgos para la salud. Además, la validación del proceso es una herramienta obligatoria para la mejora continua del proceso, lo que puede conducir a una mayor eficiencia y rentabilidad de la producción.

La validación del proceso permite identificar y corregir problemas potenciales en el proceso de producción antes de que afecten la calidad del producto final, lo que reduce los costos de reprocesamiento y residuos.

De manera práctica se pretendió validar el proceso de manufactura del Vinagre Bully solución para incentivar a las autoridades nacionales que velan por la calidad de los productos farmacéuticos a que sigan monitoreando este aspecto de lo contrario si el Vinagre Bully solución es un producto con problemas sanitarios no podría ser distribuido al mercado ya que no cumpliría con la normativa según las buenas prácticas de manufactura ⁽²⁴⁾.

Objetivo General

- Validar el proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico

Objetivos específicos serán:

- Determinar los puntos críticos del proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico.
- Determinar los parámetros críticos del proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico.

La hipótesis general del estudio se describe como:

- Se puede validar el proceso de manufactura del Vinagre de Bully solución en un laboratorio farmacéutico.

Hipótesis específicas serán:

- Se pueden determinar los puntos críticos del proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico.
- Se pueden determinar los parámetros críticos del proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Enfoque y diseño de la investigación

El enfoque de este estudio se enmarca en una metodología de investigación cuantitativa, en la cual se recopilaron datos y se realizó el análisis de los lotes de muestra para evaluar las hipótesis planteadas. Los resultados obtenidos proporcionan evidencia estadística sólida que respalda o refute las hipótesis formuladas inicialmente.

Es no experimental debido a que no se manipula ninguna variable.

Es transversal porque se procedió a recolectar datos de tres lotes sucesivos en un momento específico de la investigación, lo cual nos brindó la oportunidad de evaluar la capacidad del proceso de fabricación.

2.2 Población, muestra y muestreo

2.2.1 Población

La población de interés consistió en tres lotes de 550 L del producto de Vinagre Bully solución de una presentación de frasco por 120 mL.

2.2.2 Muestra

Se seleccionaron muestras de 250 mL de producto de cada etapa (Inicio, Medio y Final) de los tres lotes.

Durante la etapa de fabricación: Se muestreo 3 veces en un Bulk lo siguiente:

Durante la etapa de envasado: Se tomó 9 frascos por cada tiempo del proceso que abarca el Inicio, Medio y Final, de cada uno de los tres lotes.

2.2.3 Muestreo

El muestreo fue realizado por el personal encargado de Control de Procesos y las muestras fueron enviadas al Área de Control de Calidad para su correspondiente análisis.

2.3 Variable de estudio

Variable 1: Validación del proceso de Manufactura del Vinagre Bully.

Definición conceptual: Es el proceso de confirmar la integridad y la calidad del producto a través de pruebas y verificaciones durante su fabricación.

Definición operacional: La validación se lleva a cabo mediante el uso de pruebas y análisis estadísticos específicos que permiten evaluar la consistencia, confiabilidad y cumplimiento de los estándares de calidad establecidos en el proceso de manufactura del Vinagre Bully solución.

2.4 Técnicas e instrumentos para la recolección de datos

Debido a la naturaleza de la investigación, se llevó a cabo la recolección de datos en formatos, técnica analítica y tablas de Excel. En la parte estadística se utilizó el Minitab que es un software estadístico diseñado específicamente para realizar análisis estadísticos tanto básicos como avanzados.

2.5 Plan metodológico para la recolección de datos

Con el protocolo como guía seguimos toda la línea de producción. Se recolectaron los datos luego del análisis que realizó control de calidad al granel y al producto terminado de cada fabricación. Durante el envasado se realizó el control de volumen y hermeticidad en el cual se recolectó los datos en el registro de toma de muestra y controles en proceso. (ANEXO A).

2.5.1. Materia prima de producción:

Tabla 1. Materia prima para producción del Vinagre bully

MATERIA PRIMA	LOTE	PROVEEDOR
Ácido acético	LIC090621	MARVA SAC
Esencia de limón	22032500103	EFYSISA
Esencia de canela	2209230010	EFYSISA
Esencia de lavanda	2209231010	EFYSISA
Esencia de bergamota	2209232010	EFYSISA
Colorante rojo FDC N° 40	S0780222	MARVA SAC
Colorante amarillo FDC N° 6	SC220221	MARVA SAC
Alcohol etílico 96°	ALK13.05.22	ALKHOLER EIRL

2.5.2. Reactivos químicos

Tabla 2. Reactivos para análisis

REACTIVO	LOTE	PROVEEDOR
Hidróxido de Sodio	B1737398	MERCK
Fenolftaleína	174014	SPECTRUM
Biftalato de Potasio	202400E	MERCK

2.5.3. Equipos y material de laboratorio

- Tanque de acero inoxidable
- Balde de acero inoxidable
- Recipiente de acero inoxidable
- Bomba de trasvase
- Manguera sanitaria
- Filtro tipo cartucho - 2.5"x 10"10 MIC NOMI HIDRONIX
- Maquina llenadora
- Ajustadora de tapones
- Tapadora automática
- Potenciómetro calibrado
- Conductivímetro calibrado
- Balanza Analítica calibrada.
- Alcoholímetro calibrado
- Agitador magnético
- Estufa calibrada
- Tubos de ensayos
- Bureta calibrada 25 mL calibrada
- Matraces 250 mL
- Picnómetro calibrado 50 mL calibrado

- Vaso precipitado de 100 mL
- Fiola calibrada 1000 mL calibrada
- Probeta de 250 mL calibrada

2.5.4. Método

La metodología empleada para la validación del proceso de fabricación del producto Vinagre Bully solución consistió en 4 etapas operativas (dispensación, fabricación, envasado y acondicionado) que se aplicaron a tres lotes específicos. Estos lotes fueron identificados internamente por el laboratorio como parte integral del proceso de validación los cuales serán mencionados como lote A, B y C. A continuación, las etapas de proceso y análisis se describirán en los siguientes apartados:

2.5.5. Proceso de fabricación

La etapa o proceso de fabricación del Vinagre Bully solución sigue una secuencia de pasos definidos, llevándose a cabo de manera continua en línea, desde la dispensación de la materia prima hasta su acondicionamiento. Cada lote del producto tiene una capacidad de 550 litros con un envasado alrededor de 4590 frascos por lote.

Dispensación:

En la sala de dispensación, las materias primas se pesaron de acuerdo con las cantidades exactas indicadas en la orden de producción. Posteriormente, se trasladaron desde el área de dispensación hasta el área de fabricación, pasó por una esclusa de entrada de materiales. En esta etapa se verificó la identidad de cada materia prima y se confirmó la precisión de las cantidades pesadas según lo estipulado en la orden de producción. Cabe recalcar que cada materia prima tenía etiquetas de identificación verificados por el jefe de producción y el jefe de almacén.

Fabricación:

Una vez que se completó la verificación de toda la materia prima, se procedió a la fabricación en un tanque (ANEXO Ñ) con capacidad de 550 litros. Se agregaron los insumos especificadas en el Diagrama. (ANEXO M).

2.5.6. Proceso de envasado y Acondicionado

Envasado

El proceso se inició con el transporte del material de empaque, el cual fue verificado de acuerdo con la orden de producción para el envasado.

El producto fue recolectado en el tanque de almacenamiento de la envasadora con el objetivo de lograr una distribución uniforme de la dosis.

La máquina envasadora de 8 pistones (ANEXO O) fue ajustada al volumen deseado. Para el control de volumen se muestrearon frascos llenos por cada pistón para verificar el volumen de envasado con una probeta de 250 mL

Los frascos llenos pasaron por la máquina taponadora y se sometieron al proceso de tapado en el riel correspondiente. El punto crítico para considerar en esta etapa fue el volumen dosificado de los envases. Durante esta etapa se tomaron muestras (frascos) para su posterior análisis como producto terminado.

El personal de control de calidad y producción tuvo la responsabilidad de verificar el correcto llenado de los frascos (volumen) utilizando una probeta de 250mL cada treinta minutos hasta completar el proceso de envasado.

Acondicionado

Finalmente, en la etapa del acondicionado se realizó el armado de bandas termoencogibles, donde los productos se empaquetaron en pack por 12 unidades x 120 mL de Vinagre Bully Solución. Se embolsaron los packs (paquete) y se trasladaron al Almacén de productos terminados. Posteriormente se colocaron en parihuelas. En esta etapa se aplicaron las tablas de muestreo por atributos de las MIL-STD-105 (ANEXO N), considerando una cantidad aproximada de 382 packs

de 12 unidades por lote, utilizando un nivel de inspección general de II y un tipo de inspección normal. En consecuencia, la cantidad inspeccionar fue de 50 packs.

2.6 Procesamiento del análisis fisicoquímico y estadístico por etapas

Se determinó la capacidad de proceso, índice de capacidad de proceso y desviación estándar para los parámetros de contenido de ácido acético y grado alcohólico en el proceso de fabricación (granel), mientras que para el proceso de envasado (producto terminado) se determinó el índice de capacidad de proceso, la capacidad de proceso para los parámetros de control de volumen, contenido de ácido acético, pH, grado alcohólico y densidad. Considerando los puntos inicio, medio y final de cada lote. Todos los resultados se plasmaron en tablas Excel, se realizaron en el programa MINITAB.

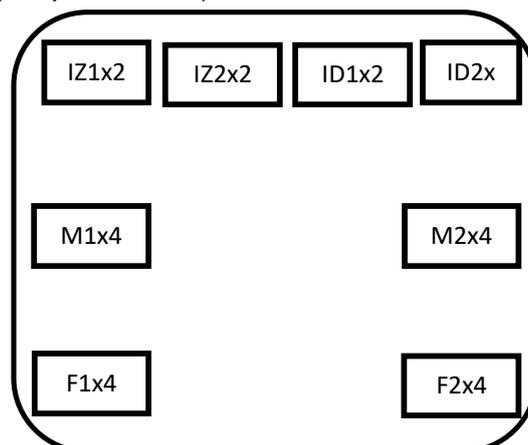
Cuando y donde debe ser tomada las muestras:

2.6.1 Muestreo de Granel - Fabricación:

La toma de muestra de granel se realizó durante la fabricación del producto. Se fabricó el Vinagre Bully solución en un tanque de 550L de donde se hizo el muestreo. Se necesitó 3 puntos del tanque (inicio, medio y final); la superficie del tanque (inicio), en la parte del medio del tanque y en la base (final) el cual el punto del medio y final tiene un caño para el muestreo.

Se tomó 24 muestras por cada tiempo de agitación (5, 10 y 15 minutos), haciendo un total de 72 muestras por lote y 216 muestras para los tres lotes. Los tres puntos para analizar nos dan un muestreo estadísticamente representativo del lote entero.

Cada muestra contenía aproximadamente 250 mL de granel. Se observa en el siguiente esquema. (Esquema N°1).



Esquema N°1 Distribución del muestreo en el tanque

2.6.2 Análisis fisicoquímico del granel:

El encargado del muestreo (granel) trasladó el bulk al área de control de calidad donde se procedió a realizar los respectivos análisis para posteriormente aprobar el producto en proceso y se continúe con la siguiente etapa. Los ensayos para el granel fueron los siguientes de acuerdo con las especificaciones que indica la Tabla 3

GRADO ALCOHÓLICO: En una probeta capacidad de 250 mL adecuada colocar la muestra y medir su grado alcohólico con un alcoholímetro para destilado. Si la muestra está a una temperatura diferente de 20 °C, se determinó el grado alcohólico a 20 °C en la tabla alcoholimetría del Anexo C, a partir del grado aparente (GA) y la temperatura aparente (TA). Se expresa como:

Grado alcohólico a 20 °C (% Alc. Vol.) = Valor obtenido en tabla

VALORACIÓN DE ÁCIDO ACÉTICO: Colocar 25 mL de muestra en un matraz agregar 15 mL de agua purificada y añadir 2 gotas de fenolftaleína SR y titular con NaOH 1N SV. Tener en cuenta que 1mL de NaOH 1 N equivale a 60,05 mg de ácido acético (C₂H₄O₂). Luego se utilizó la siguiente formula:

$$\frac{G \text{ (mL)} \times Fc \times Eq\text{-}g \times 100}{V\text{(mL)} \times 100 \text{ mL}} = g\%$$

CH₃COOH (ácido acético) + NaOH (hidróxido de sodio) → CH₃COONa (acetato de sodio) + H₂O (agua)

La ecuación muestra que se necesita una molécula de hidróxido de sodio para neutralizar una molécula de ácido acético, es decir, la relación de equivalencia es 1:1.

La fenolftaleína es un indicador de pH que cambia de incoloro a rosado en un rango de pH de aproximadamente 8,2 a 10,0. En una valoración ácido-base de ácido acético, cuando se añade hidróxido de sodio a la solución de ácido acético, el pH

aumenta y se vuelve cada vez más básico. En el momento en que el pH alcanza el punto básico la fenolftaleína cambia de incoloro a rosado. Este punto se conoce como el punto final de la valoración y se produce cuando se ha agregado suficiente hidróxido de sodio para neutralizar todo el ácido acético presente en la solución. El cambio de incoloro a rosado de la fenolftaleína indica que se ha alcanzado el punto final de la valoración y se ha completado la neutralización del ácido acético con hidróxido de sodio ⁽²⁵⁾.

2.6.3 Muestreado de producto terminado Envasado

Seguido de la aprobación del granel por control de calidad se procedió a continuar con el envasado. Las muestras se extrajeron durante la etapa mencionada de envasado para su análisis correspondiente siguiendo los análisis que indica la especificación que se puede ver en la tabla 4. Esta etapa durará aproximadamente 2.5 horas en el cual control de calidad y producción verificaron el volumen de los frascos cada 30 min.

La cantidad de muestra a tomar serán 45 unidades por lote, divididos en tiempos (Tiempo 1 al Tiempo 5). Cada tiempo será de aproximadamente 30 minutos, con la finalidad de obtener 9 frascos por cada tiempo.

2.6.4 Inspección producto terminado - Acondicionado

Se realizó la Inspección visual de 3 packs x 12 frascos cada 10 minutos y 3 paquetes durante la fase de acondicionado del Vinagre Bully. Siendo un total de 50 packs y 3 paquetes. La identificación de las parihuelas se inspeccionó visualmente. Presencia de frascos en el pack, impresión de datos correctamente, presencia de packs en el paquete e identificación de la parihuela.

Tabla 3. Especificaciones Vinagre Bully (Granel)

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES
ASPECTO	Solución homogénea sin partículas extrañas
GRADO ALCOHOLICO	45°GL - 55° GL
VALORACION DE ACIDO ACETICO	2,5 – 3,5 g%

Tabla 4. Especificaciones Vinagre Bully (Producto Terminado)

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES
ASPECTO	Solución homogénea sin partículas extrañas
COLOR	Anaranjado rojizo
OLOR	Característico
pH	2,5 – 5,5
GRADO ALCOHOLICO	45°GL - 55° GL
DENSIDAD	0,9000-0,9450 g/mL
VALORACION DE ACIDO ACETICO	2,5 – 3,5 g%
VOLUMEN PROMEDIO	Mínimo 120 mL
HERMETICIDAD	CONFORME

Especificaciones del Cpk (Índice de capacidad de proceso):

- El $C_p > 2$: Tiene la calidad seis sigma
- El $C_{pk} \geq 1,33$: El proceso es capaz.
- El $1 < C_{pk} < 1$: El proceso no es adecuado, se recomienda cambios para alcanzar la calidad.

2.7 Aspecto Ético

El desarrollo de la investigación se llevó a cabo siguiendo las normativas laborales establecidas por el laboratorio, así como las directrices delineadas en el manual de buenas prácticas de manufactura. Además, se garantizó el respeto hacia la identidad y la dignidad de los operarios y analistas que forman parte de las áreas de producción y control de calidad.

III. RESULTADOS

En el presente apartado se muestra los resultados de los análisis según la especificación aspecto, color, olor, valoración del ácido acético, grado alcohólico, pH, volumen, densidad y el promedio del ácido acético de los 3 lotes a granel para la valoración y producto terminado.

El producto terminado tiene un aspecto de Solución homogénea sin partículas extrañas, color anaranjado rojizo obtenido por la mezcla de los colorantes y las materias primas mencionadas en la lista de materiales.

Tabla 5. Resultados promedio de la valoración del ácido acético granel en 5 minutos en los 3 lotes

VALIDACION DE ACIDO ACETICO GRANEL (5minutos)			
	Lote A	Lote B	Lote C
Inicio	2,9853 g%	2,9598 g%	2,9899 g%
Medio	2,9658 g%	2,9823 g%	2,9733 g%
Final	2,9899 g%	2,9598 g%	3,0079 g%
Promedio	2,9843 g%	2,9673 g%	2,9904 g%
RSD%	0,3	0,44	0,58

La tabla 5 muestra los resultados promedio de la valoración del ácido acético de Granel de los Lotes (A) 2,9843g%; (B) 2,9673g% y (C) 2,9904g% a los 5 minutos de agitación de la mezcla de las materias primas.

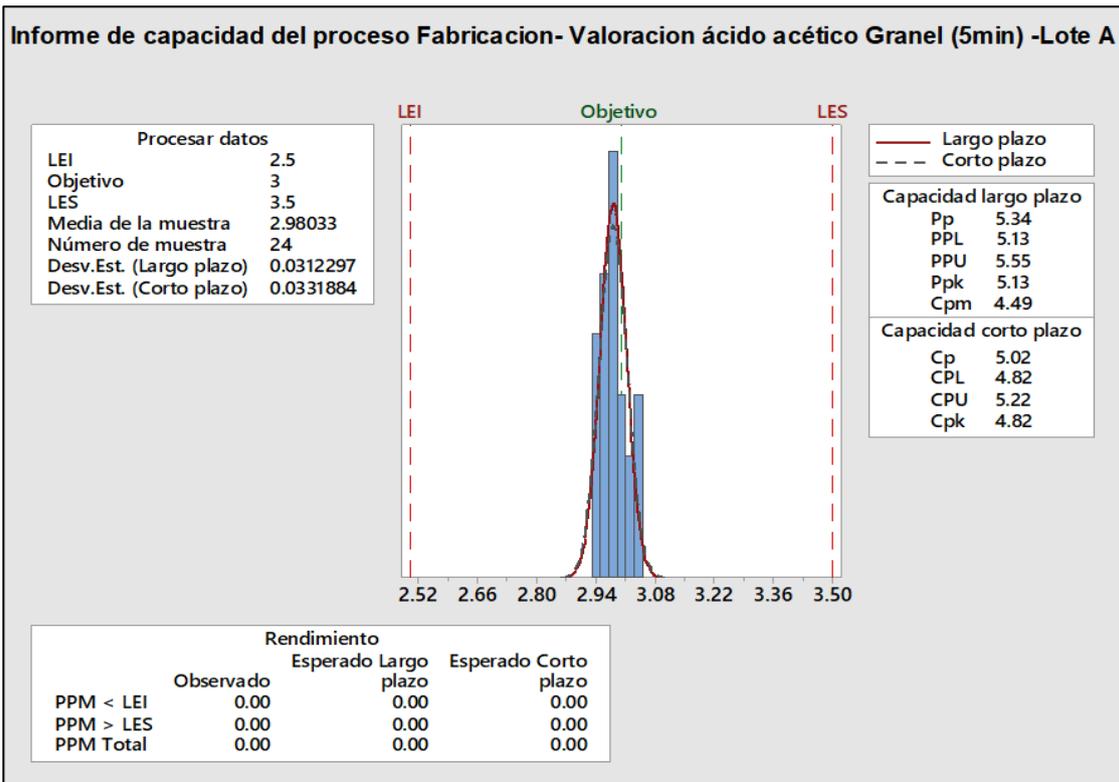


Figura 1. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración de ácido acético del Granel (5 min)-Lote A

La Figura 1 muestra los resultados de la capacidad del proceso en función del tiempo de agitación para el lote A, durante 5 minutos de agitación, con un resultado de Cp de 5,02 y un Cpk de 4,82.

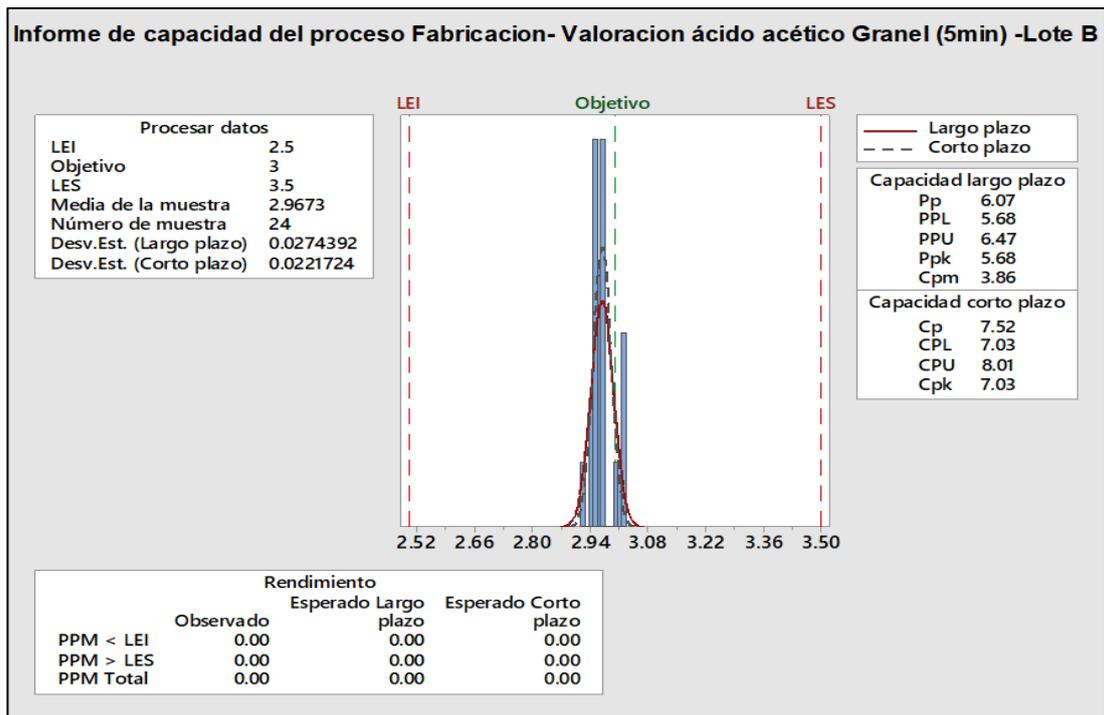


Figura 2. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración del ácido acético de Granel (5 min)-Lote B

En la Figura 2 muestra los resultados de la capacidad del proceso en función del tiempo de agitación para el lote B, durante la fabricación 5 minutos dándonos un Cp de 7,52 y un Cpk de 7,03.

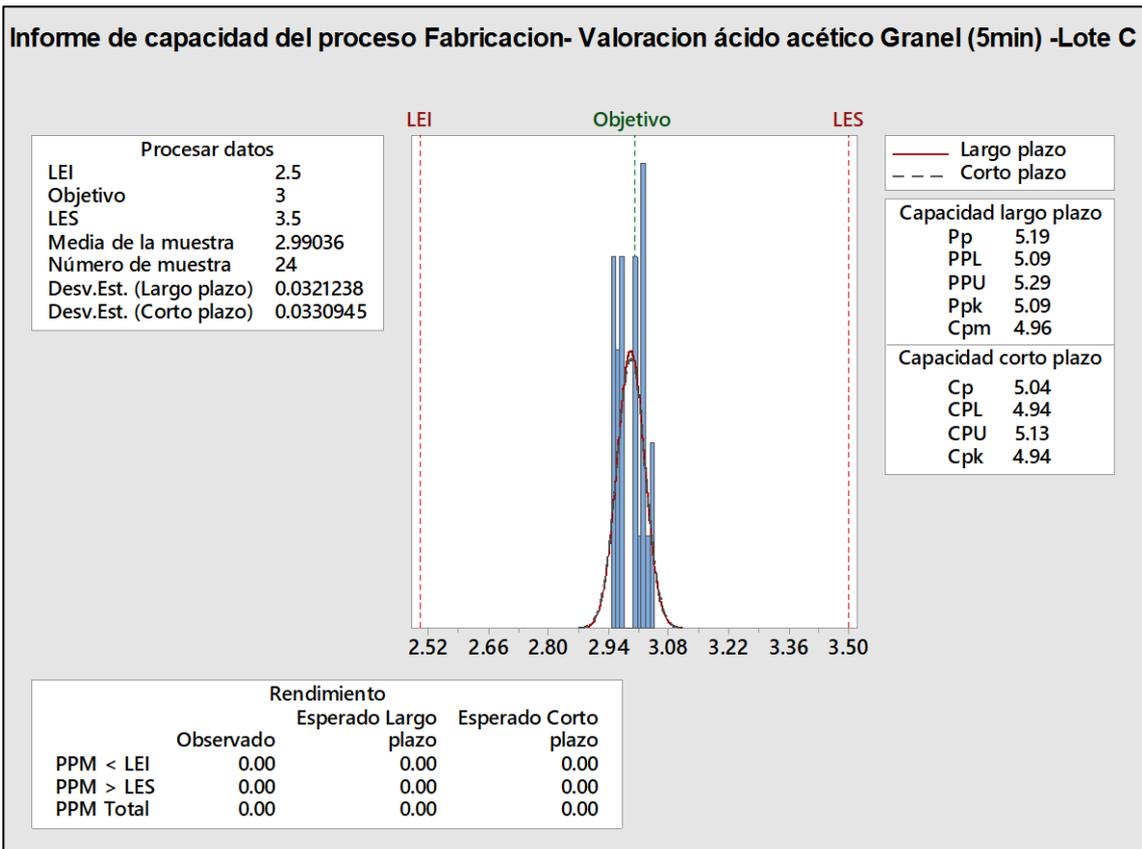


Figura 3. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración de Granel (5 min)-Lote C

La Figura 3 muestra los resultados de la capacidad del proceso en función del tiempo de agitación para el lote C, durante 5 minutos dándonos un Cp de 5,04 y un Cpk de 4,94.

Tabla 6. Resultados promedio de la valoración del ácido acético granel en 10 minutos de los 3 lotes.

VALIDACION DE ACIDO ACETICO GRANEL (10min)			
	Lote A	Lote B	Lote C
Inicio	2,9884g%	2,9868g%	3,0019g%
Medio	3,0079g%	2,9793g%	3,0199g%
Final	2,9882g%	2,9733g%	2,9989g%
Promedio	2,9924g%	2,9798g%	3,0069g%
RSD%	0,47	0,23	0,38

La tabla 6 muestra los resultados promedio de la valoración del ácido acético de Granel de los Lotes (A) 2,9924g%, (B) 2,9798g% y (C) 3,0069g% a los 10 minutos de agitación de la mezcla de todas las materias primas.

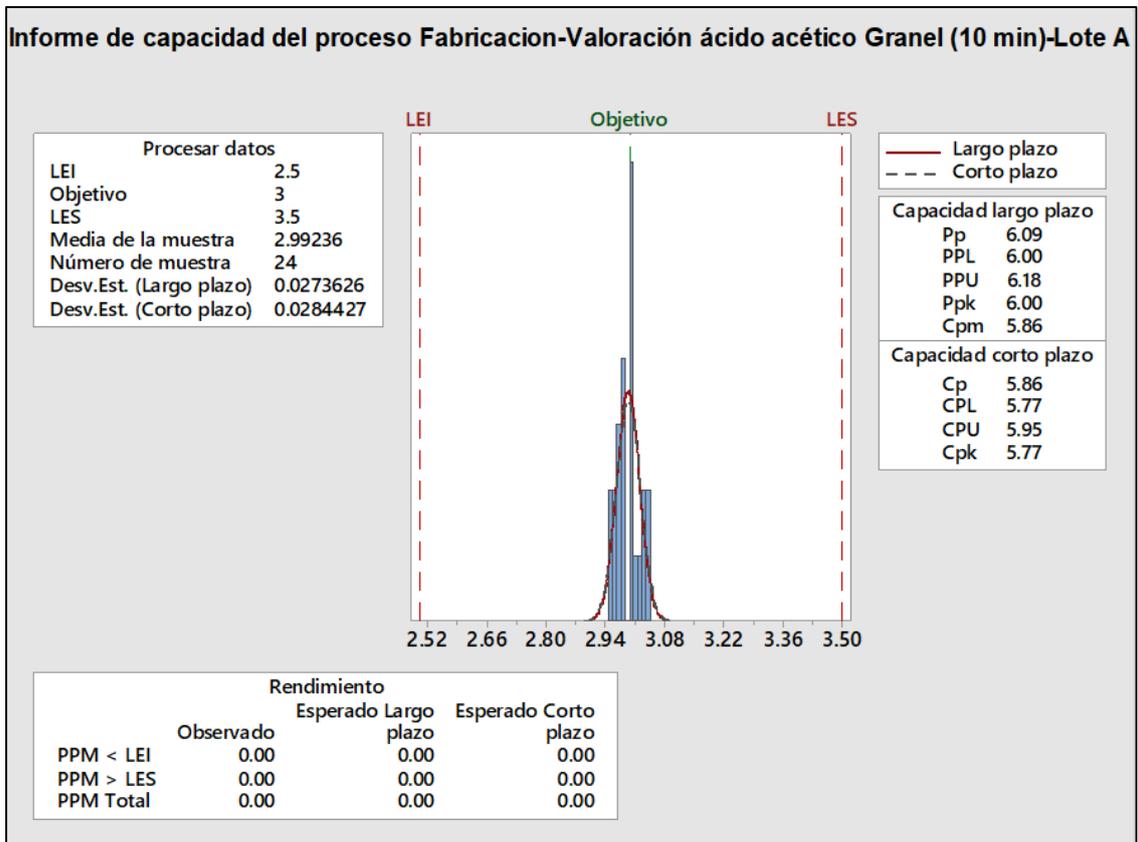


Figura 4. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración de ácido acético de Granel (10 min)-Lote A

La Figura 4 muestra los resultados de la capacidad del proceso en función del tiempo de agitación para el lote A, durante 10 minutos de agitación obteniendo un Cp de 5,86 y un Cpk de 5,77.

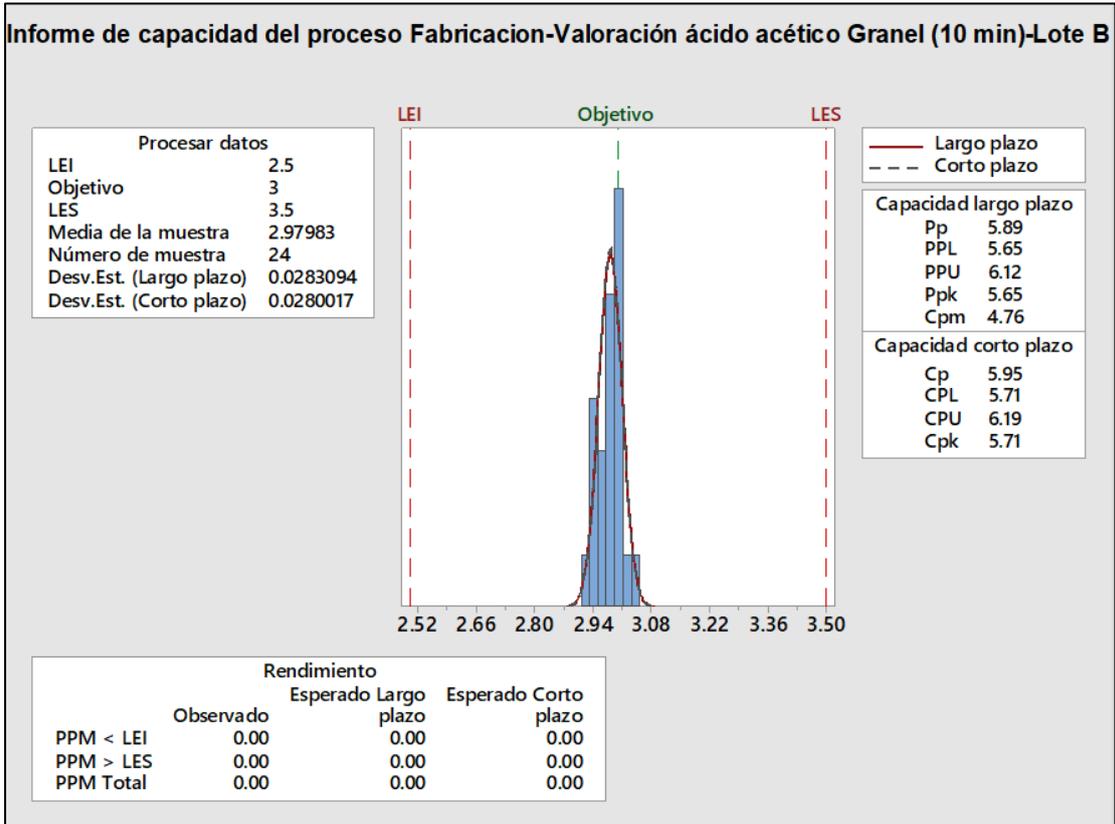


Figura 5. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración de ácido acético de Granel (10 min)-Lote B.

La Figura 5 muestra los resultados de la capacidad del proceso en función del tiempo de agitación para el lote B, durante 10 minutos de agitación obteniendo un Cp de 5,95 y un Cpk de 5,71.

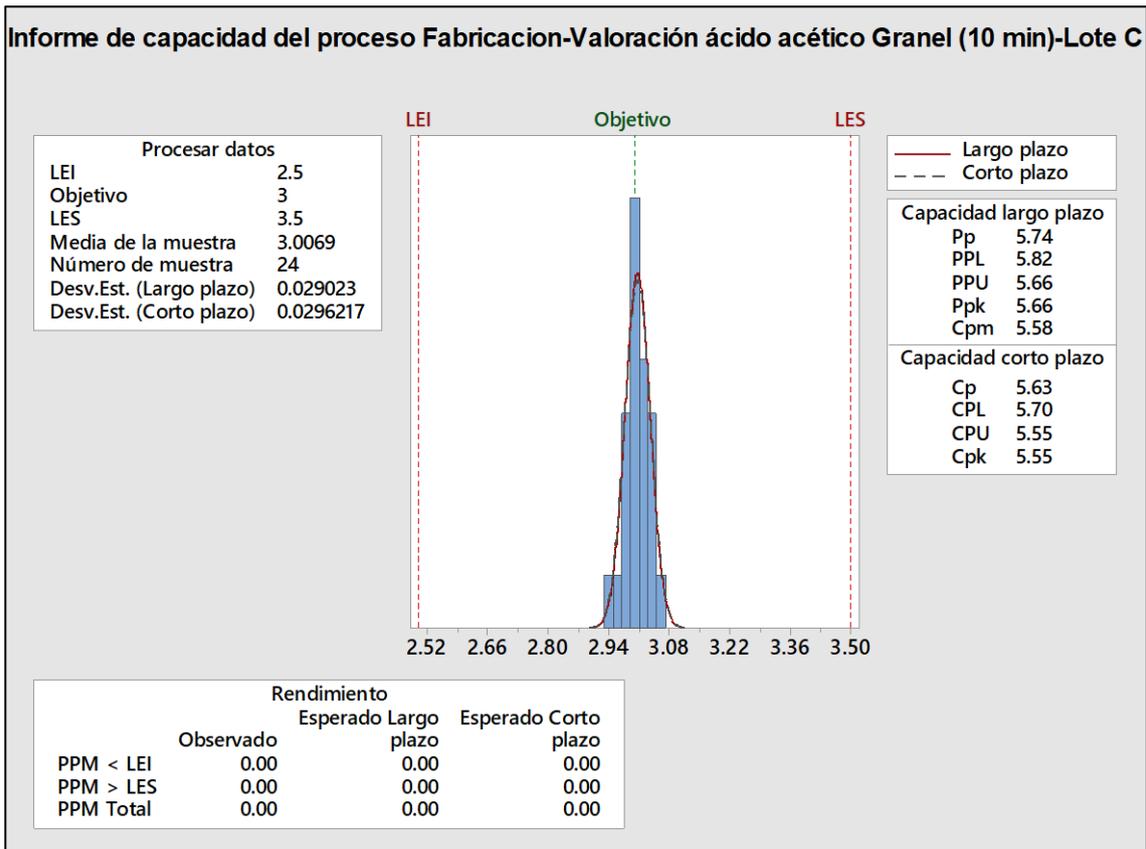


Figura 6. Informe de Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración ácido acético de Granel (10 min)-Lote C

La Figura 6 muestra los resultados de la capacidad del proceso en función del tiempo de agitación para el lote C, durante 10 minutos de agitación obteniendo un Cp de 5,63 y un Cpk de 5,55.

Tabla 7. Resultados de promedio de granel de valoración del ácido acético los 3 lotes a los 15 minutos.

VALORACION DE ACIDO ACETICO GRANEL (15 minutos)			
	Lote A	Lote B	Lote C
Inicio	2,9929g%	2,9763g%	3,0124g%
Medio	3,0124g%	2,9808g%	3,0169g%
Final	3,0169g%	2,9658g%	3,0244g%
Promedio	3,0074g%	2,9743g%	3,0209g%
RSD%	0,74	0,23	0,13

La tabla 7 muestra los resultados de la valoración del ácido acético de Granel de los Lotes A, B y C. Se realizaron mediciones en tres momentos diferentes: inicio, medio y final al término de la fabricación. Los valores obtenidos fueron lote (A) 3,0074g%; lote (B) 2,9743g% y lote (C) 3,0209g%. Todos los valores obtenidos se encuentran dentro de las especificaciones establecidas por el laboratorio

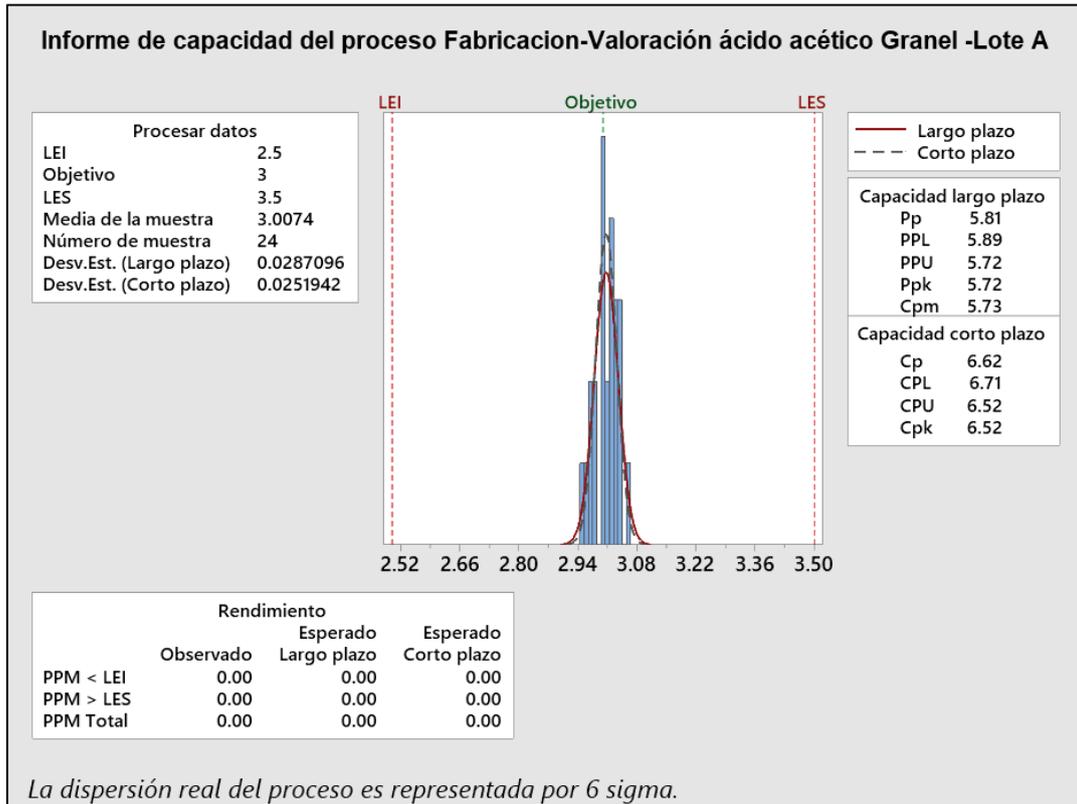


Figura 7. Informe de la Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración del ácido acético de Granel Lote A (15min)

La Figura 7 muestra los resultados de la capacidad de proceso del granel a los 15min de agitación del lote A durante la evaluación de las especificaciones del proceso de fabricación donde se midió la variabilidad del proceso en comparación con las especificaciones de calidad establecidas Cp 6,62 y Cpk 6,52.

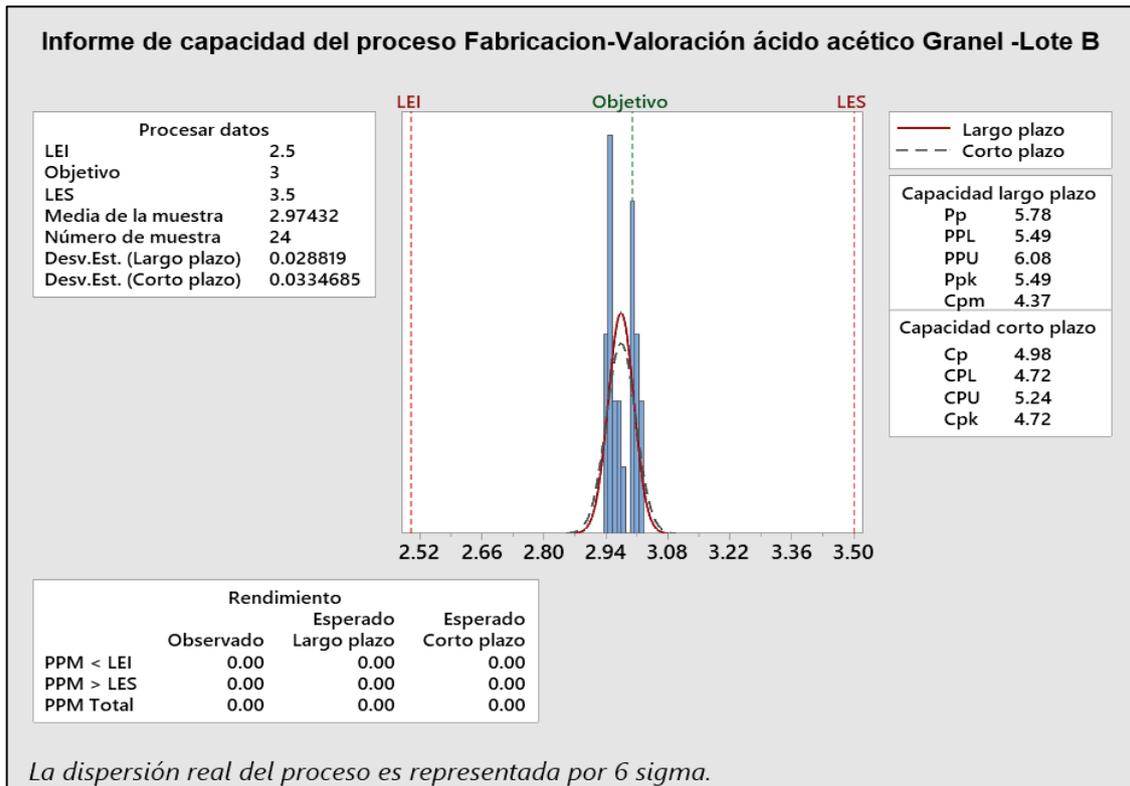


Figura 8. Informe de la Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración de Granel Lote B (15min)

La Figura 8 muestra resultados de la capacidad de proceso del granel a los 15min de agitación del lote B durante la evaluación de las especificaciones del proceso de fabricación donde se midió la variabilidad del proceso en comparación con las especificaciones de calidad establecidas Cp 4,98 y Cpk 4,72.

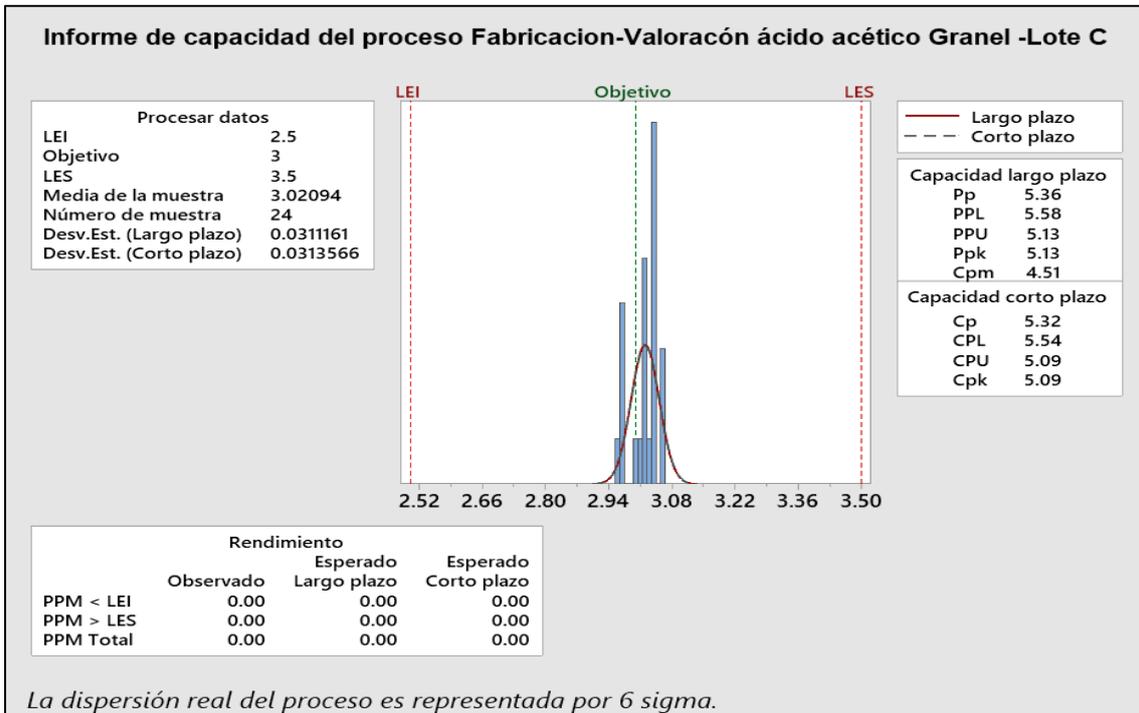


Figura 9. Informe de la Capacidad del proceso de Fabricación-Valoración del ácido acético de Granel Lote C (15min)

La Figura 9 muestra los resultados de la capacidad de proceso del granel a los 15min de agitación del lote C durante la evaluación de las especificaciones del proceso de fabricación donde se midió la variabilidad del proceso en comparación con las especificaciones de calidad establecidas Cp 5,32 y Cpk 5,09.

Tabla 8. Resultados de Grado alcohólico a granel de Lotes A, B y C (GL)

GRADO ALCOHOLICO (GL) GRANEL					
Muestra	Lote A	Lote B	Lote C	Especificación técnica	Punto
ID1	53,00	50,00	52,00		INICIO
ID1	53,00	50,00	52,00		
ID2	53,00	50,00	52,00		
ID2	53,00	50,00	52,00		
Ilz1	53,00	50,00	52,00		
Ilz1	53,00	50,00	52,00		MEDIO
Ilz2	53,00	50,00	52,00		
Ilz2	53,00	50,00	52,00		
M1	53,00	50,00	52,00		
M1	53,00	50,00	52,00		
M1	53,00	50,00	52,00		
M1	53,00	50,00	52,00	45 GL- 55 GL	
M2	53,00	50,00	52,00		
M2	53,00	50,00	52,00		
M2	53,00	50,00	52,00		
M2	53,00	50,00	52,00		
F1	53,00	50,00	52,00		
F1	53,00	50,00	52,00		
F1	53,00	50,00	52,00		
F1	53,00	50,00	52,00		FINAL
F2	53,00	50,00	52,00		
F2	53,00	50,00	52,00		
F2	53,00	50,00	52,00		
F2	53,00	50,00	52,00		
PROMEDIO	53,00	50,00	52,00		
RSD%	0,000	0,000	0,00		

La Tabla 8 muestra los resultados del Grado Alcohólico (GL) a Granel de los Lotes A, B y C. Se realizaron mediciones en tres momentos diferentes: inicio, medio y final. Los valores obtenidos fueron de 53.00 para el Lote A, 50.00 para el Lote B y 52.00 para el Lote C

Tabla 9. Resultados de promedio de la valoración del ácido acético de los 3 lotes producto terminado

VALORACION DE ACIDO ACETICO GRANEL			
	Lote A	Lote B	Lote C
Inicio	2,9959g%	2,9814g%	3,0191g%
Medio	2,9814g%	2,9662g%	3,0223g%
Final	3,0087g%	2,9750g%	3,00223g%
Promedio	2,9953g%	2,9742g%	3,0213g%
RSD%	0,46	0,26	0,16

La Tabla 9 muestra los resultados de la valoración de ácido acético del producto terminado de los lotes A, B y C del Vinagre Bully. Los valores obtenidos fueron de 2,9953 g%, 2,9742 g% y 3,0213 g% para los lotes A, B y C, respectivamente, en los tiempos de inicio, medio y final.

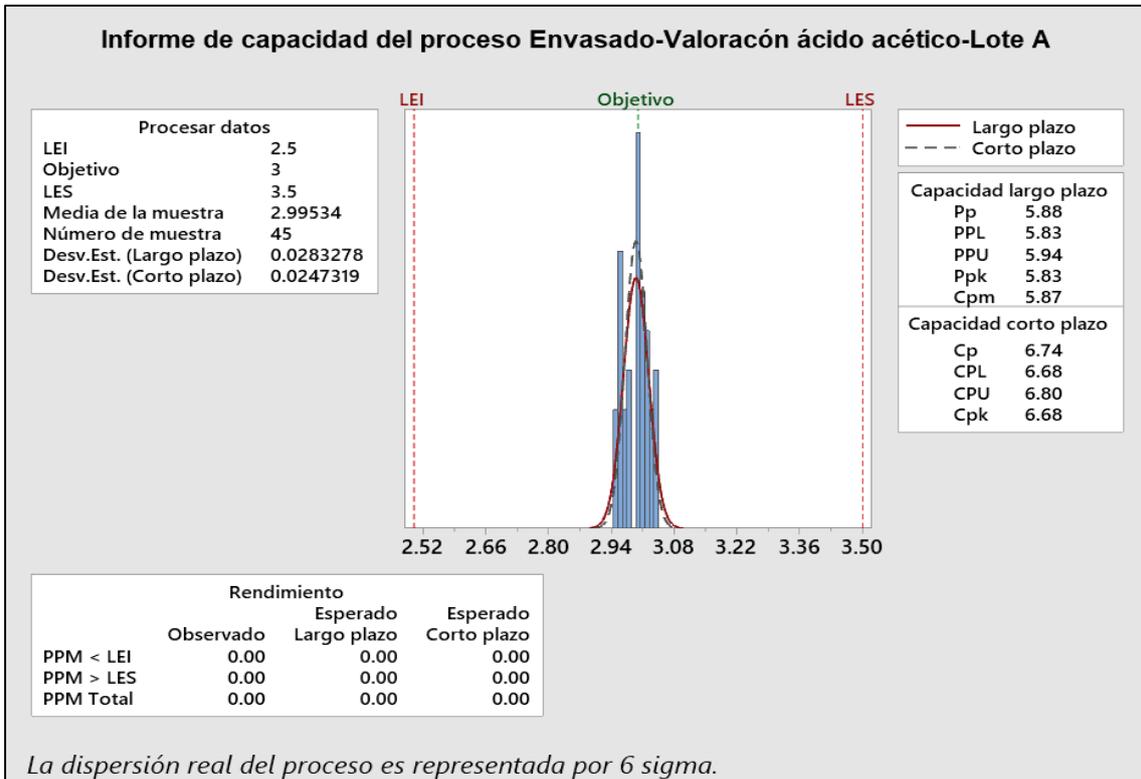


Figura 10. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-Valoración de ácido acético-Lote A producto terminado.

La Figura 10 muestra resultados de la capacidad de proceso del granel como producto terminado del lote A durante la evaluación de las especificaciones del proceso de envasado donde se midió la variabilidad del proceso en comparación con las especificaciones de calidad establecidas Cp 6,74 y Cpk 6,68.

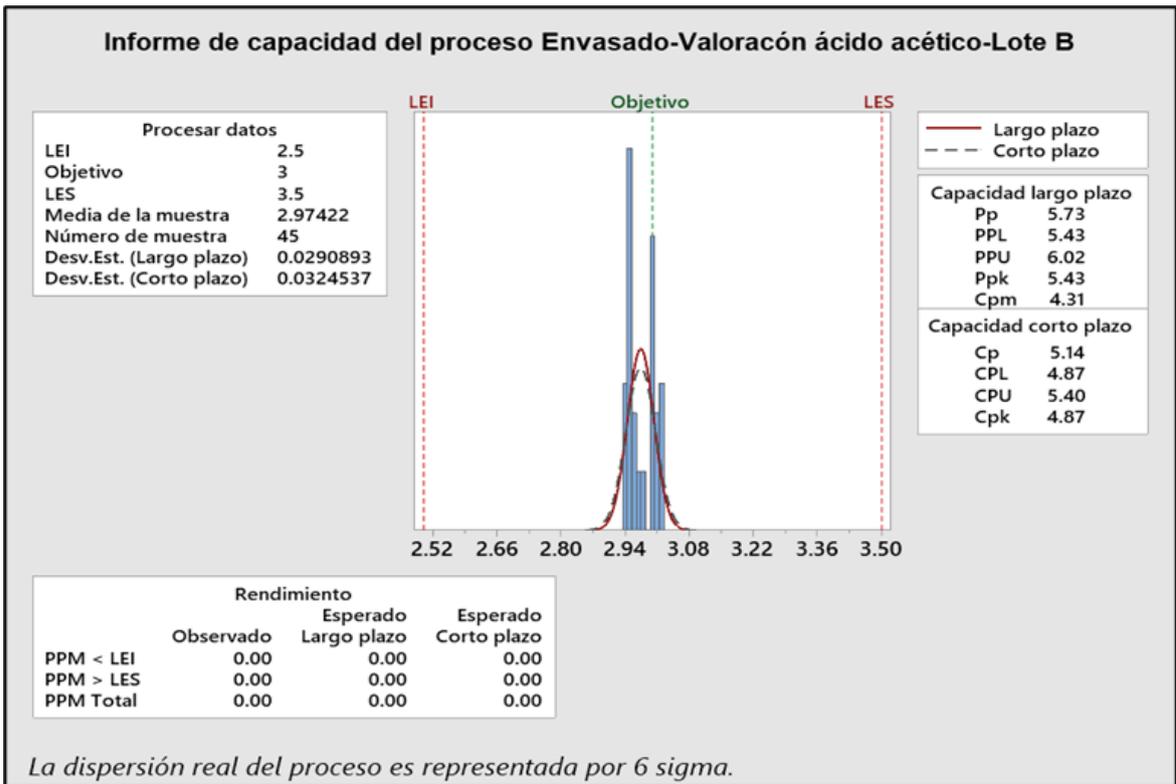


Figura 11. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-Valoración del ácido acético-Lote B producto terminado.

La Figura 11 muestra los resultados de la capacidad de proceso del granel lote B durante la evaluación de las especificaciones del proceso de envasado como producto terminado donde se midió la variabilidad del proceso en comparación con las especificaciones de calidad establecidas Cp 5,14 y Cpk 4,87.

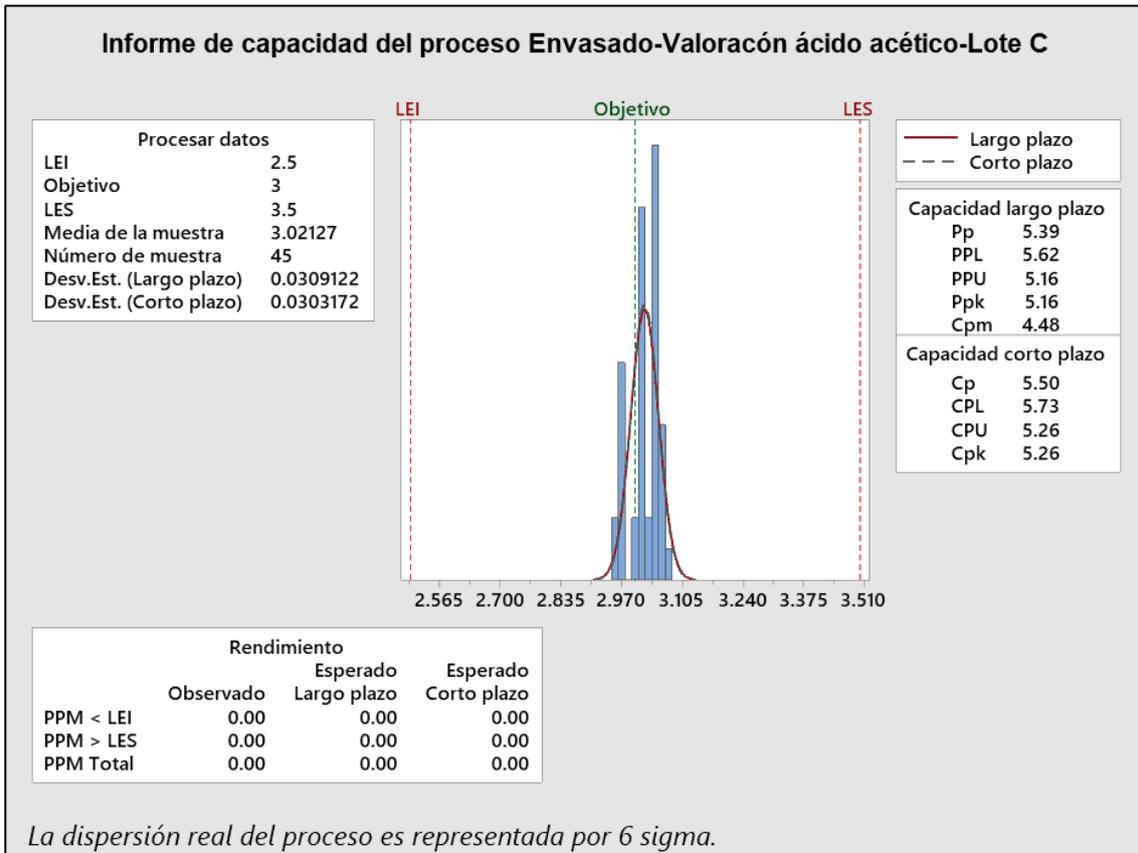


Figura 12. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-Valoración de ácido acético del-Lote C producto terminado.

La Figura 12 muestra los resultados de la capacidad de proceso del granel lote B durante la evaluación de las especificaciones del proceso de envasado como producto terminado donde se midió la variabilidad del proceso en comparación con las especificaciones de calidad establecidas Cp 5,50 y Cpk 5,26.

Tabla 10. Resultados de Grado alcohólico del producto terminado de los Lotes A, B y C.

GRADO ALCOHOLICO (GL)-PRODUCTO TERMINADO					
Muestra	Lote A	Lote B	Lote C	Especificación técnica	Punto
I1	53,00	50,00	52,00		INICIO
I2	53,00	50,00	52,00		
I3	53,00	50,00	52,00		
I4	53,00	50,00	52,00		
I5	53,00	50,00	52,00		MEDIO
M1	53,00	50,00	52,00		
M2	53,00	50,00	52,00		
M3	53,00	50,00	52,00		
M4	53,00	50,00	52,00	45 °GL- 55 °GL	
M5	53,00	50,00	52,00		
F1	53,00	50,00	52,00		
F2	53,00	50,00	52,00		
F3	53,00	50,00	52,00		
F4	53,00	50,00	52,00		
F5	53,00	50,00	52,00		
PROMEDIO	53,00	50,00	52,00		
RSD%	0,000	0,000	0,00		

La Tabla 10 muestra los resultados del grado alcohólico del producto terminado de los lotes A, B y C del Vinagre Bully. Los valores obtenidos fueron de 53,00, 50,00 y 52,00 para los lotes A, B y C, respectivamente, en los tiempos de inicio, medio y final.

Tabla 11. Resultados de pH de producto terminado de Lotes A, B y C

pH – PRODUCTO TERMINADO			
	LOTE A	LOTE B	LOTE C
Inicio	3,08	2,94	2,98
Medio	3,08	2,96	3,00
Final	3,11	2,95	2,99
Promedio	3,09	2,95	2,98
RSD%	0,58	0,24	0,27

La tabla 11 muestra los resultados promedio del pH del producto terminado del Vinagre Bully de los Lotes A, B y C; 3,09, 2,95 y 2,98 respectivamente.

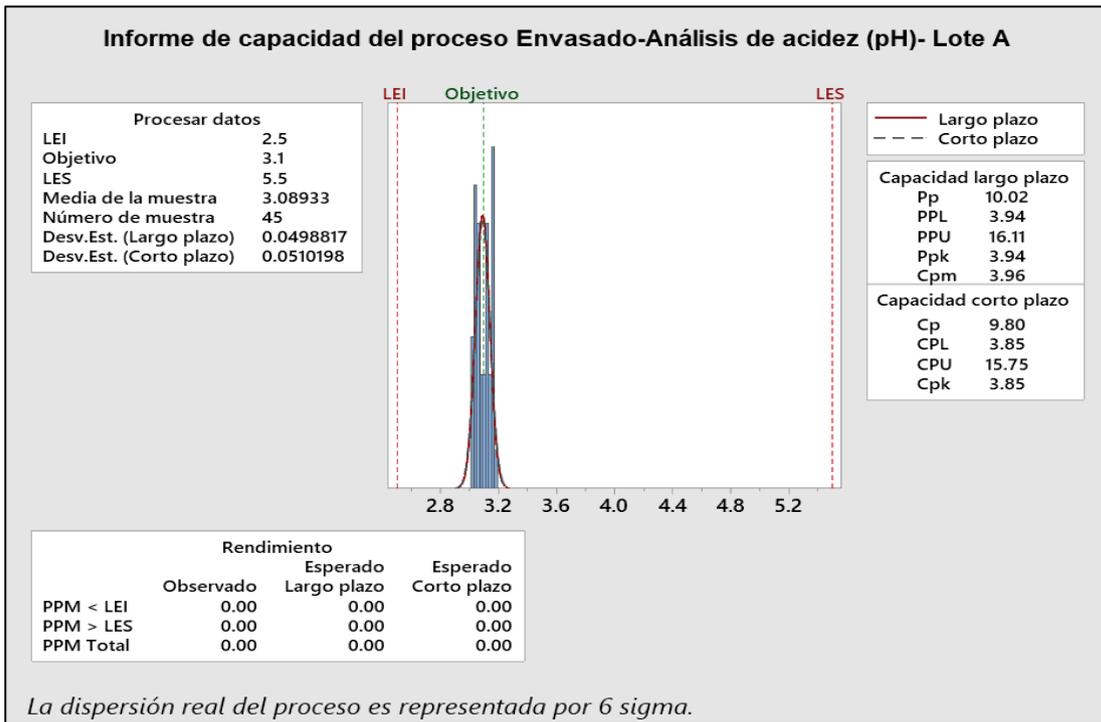


Figura 13. Informe de Capacidad del proceso de Envasado- Análisis de acides pH-Lote A producto terminado

La Figura 13 muestra los resultados del análisis de acidez (pH) durante la etapa de envasado como producto terminado del Lote A del Vinagre Bully. Se obtuvieron los siguientes valores Cp 9,80 y Cpk 3,85.

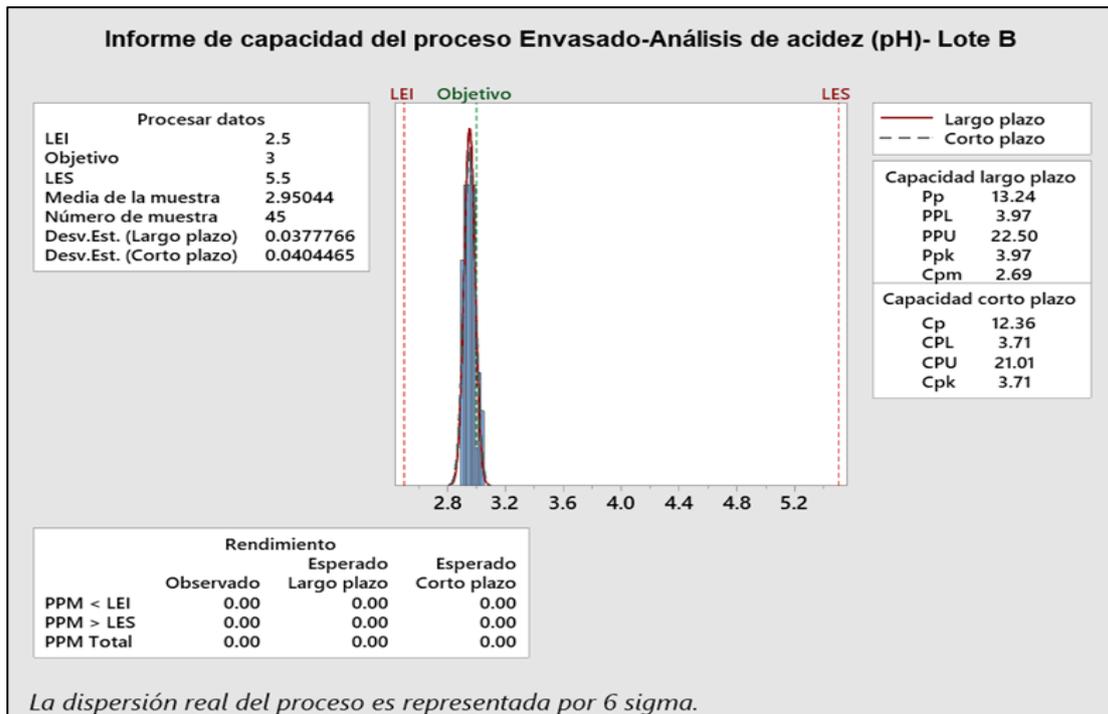


Figura 14. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-pH Lote B producto terminado.

La Figura 14 muestra los resultados del análisis de acidez del lote B durante la etapa de envasado como producto terminado del Lote B del Vinagre Bully. Se obtuvieron valores en la Cp 12,36 y Cpk 3,71

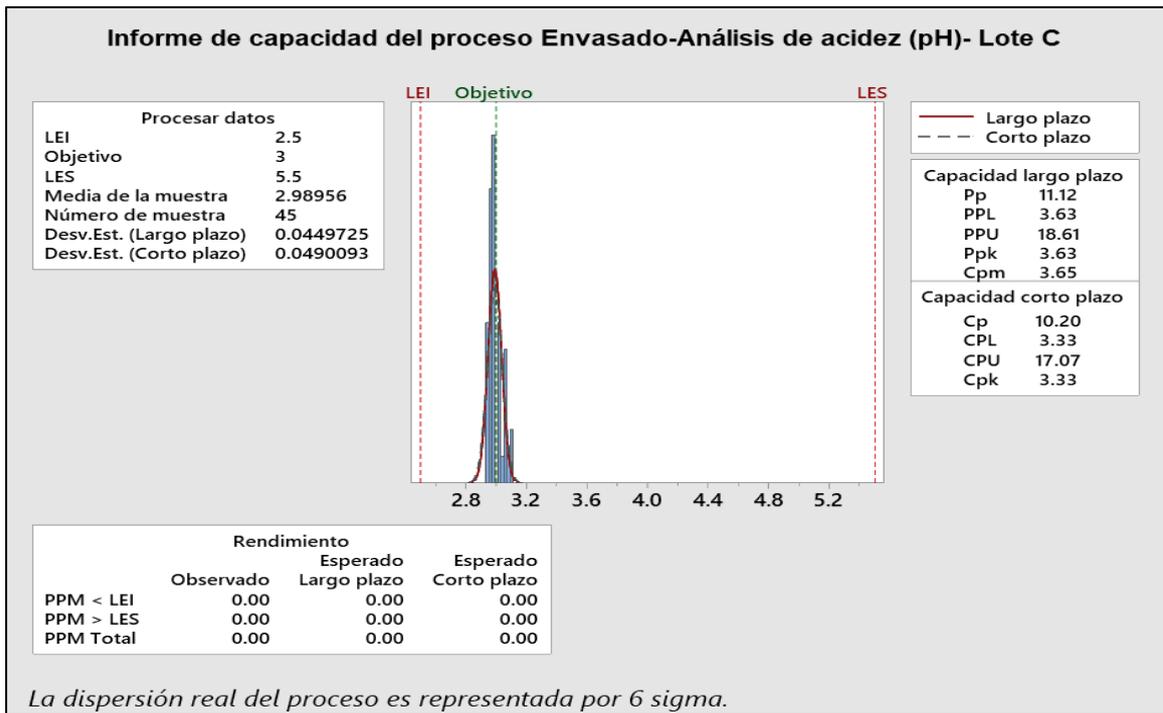


Figura 15. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-pH Lote C

La Figura 15 muestra los resultados del análisis de acidez durante el envasado como producto terminado del pH para el Lote C del Vinagre Bully. Se obtuvieron valores en la Cp 10.20 y Cpk 3.33.

Tabla 12. Resultados del volumen de los lotes A, B y C.

CONTROL DE VOLUMEN PRODUCTO TERMINADO			
	Lote A	Lote B	Lote C
Inicio	120,87 ml	121 ml	121 ml
Medio	120,80 ml	121,07	121,07 ml
Final	121,07 ml	121 ml	120,80 ml
Promedio	120,91 ml	121,02 ml	120,96 ml
RSD	0,14	0,03	0,11

La tabla 12 muestra los resultados promedio en cuanto al volumen del producto de Vinagre Bully por lote en los puntos inicio, medio y final. Los resultados son 120,91 mL del lote A; 121,02 mL del lote B y 120,96 mL en el lote C, lo que demuestra que se cumplen los criterios establecidos.

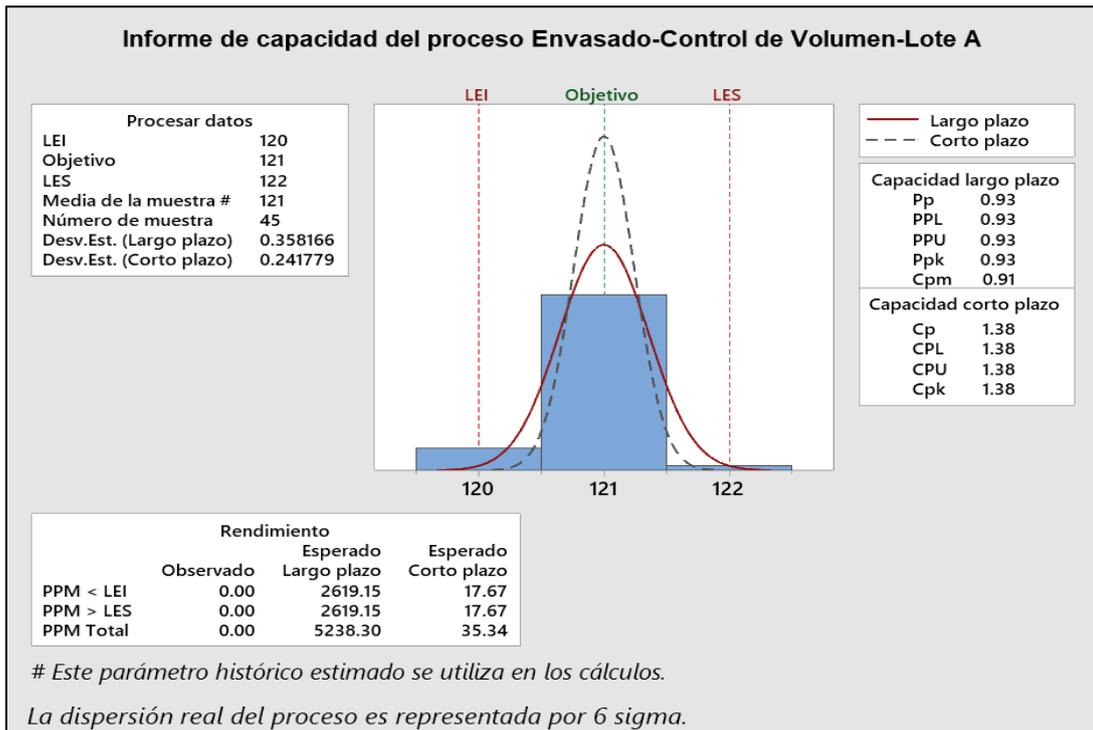


Figura 16. Informe de capacidad del proceso Envasado-Control de volumen Lote A producto terminado

La Figura 16 muestra los resultados de la capacidad de proceso del volumen durante la etapa de envasado como producto terminado del Lote A del Vinagre Bully. Se obtuvieron los siguientes valores Cp 1,38 y Cpk 1,38

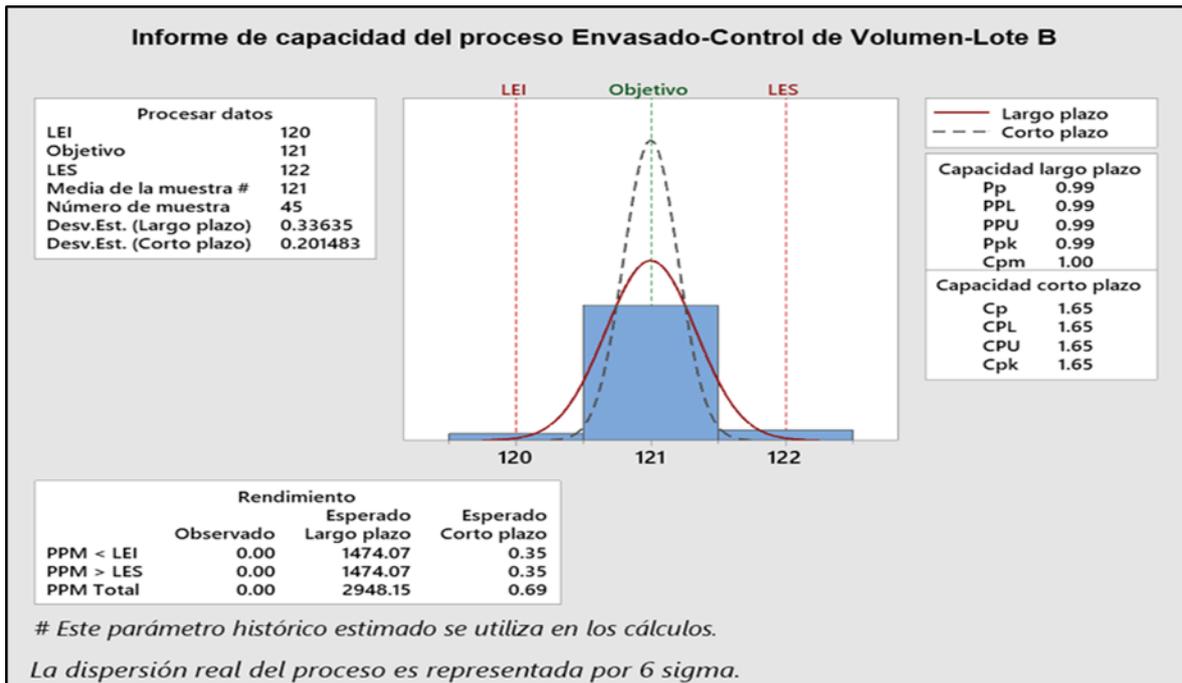


Figura 17. Informe de Capacidad del proceso de Envasado-control de Volumen Lote B producto terminado

La figura 17 se muestra la capacidad de proceso del control - volumen durante el proceso de envasado producto terminado del lote B del Vinagre Bully. Se obtuvieron los siguientes valores Cp 1,65 y Cpk 1,65.

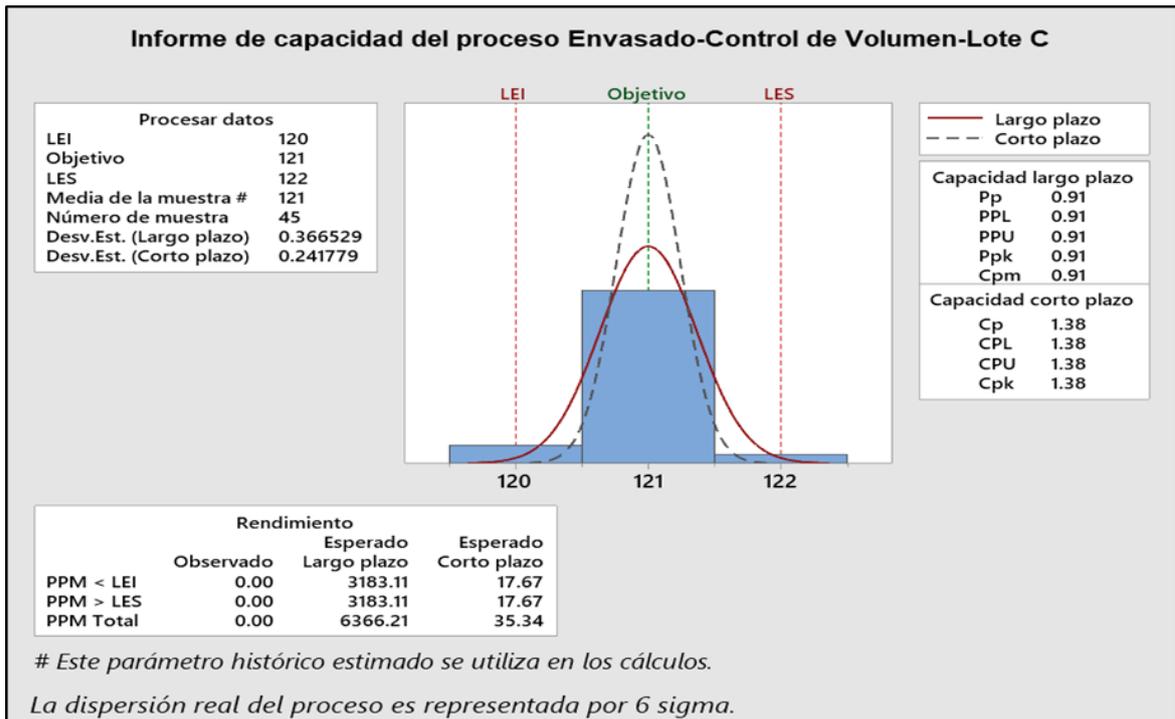


Figura 18. Informe de Capacidad del proceso de Envasado control-Volumen Lote C producto terminado

En la figura 18 se muestra la capacidad de proceso del control-volumen del lote C durante el proceso de envasado producto terminado. Se obtuvieron los siguientes valores Cp 1.38 y Cpk 1.38.

Tabla 13. Prueba organoléptica del Vinagre Bully producto terminado

ETAPA	PRUEBA	ESPECIFICACION	LOTEA	LOTE B	LOTEC	RESULTADO
Inicio/Me dio/ Final	Aspecto	Solución Homogénea Sin Partículas Extrañas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Color	Anaranjado Rojizo	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Olor	Característico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

La Tabla 13 presenta los resultados de las pruebas organolépticas de identificación realizadas durante la etapa de envasado del Vinagre Bully en tres lotes (A, B y C). En dicha tabla se observan los resultados de las pruebas de identificación del aspecto, color y olor del producto envasado, siendo estos valores comparados con las especificaciones establecidas por la empresa.

Tabla 14. Ensayo de la densidad del producto terminado de los 3 lotes

DENSIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO						
Muestra	Lote A	Lote B	Lote C	Especificación Técnica	Punto	
I1	0,9235	0,9274	0,9225	0,9000-0,9450g/mL	INICIO	
I2	0,9294	0,9183	0,9205			
I3	0,9172	0,9273	0,9258			
I4	0,9212	0,9269	0,9317			
I5	0,9267	0,9202	0,9276			
M1	0,9288	0,9202	0,9229		MEDIO	
M2	0,9285	0,9194	0,9247			
M3	0,9234	0,9242	0,9269			
M4	0,9251	0,9214	0,9203			
M5	0,9262	0,9189	0,9219			
F1	0,9372	0,9248	0,9230		FINAL	
F2	0,9251	0,9256	0,9295			
F3	0,9207	0,9265	0,9251			
F4	0,9282	0,9297	0,9213			
F5	0,9248	0,9238	0,9232			
PROMEDIO	0,9260	0,9236	0,9244			

La tabla 14 muestra los resultados promedio de la densidad de los lotes de Vinagre Bully, producto terminado. Los resultados son 0,9260 para lote A, 0,9236 para el lote B y 0,9244 para el lote C en los 3 tiempos de evaluación del producto.

IV. DISCUSIÓN

4.1. Discusión:

El proceso se validó siguiendo las lineaciones de producción por el cual se obtuvo un resultado positivo ya que es un proceso capaz. La validación de proceso de manufactura es una herramienta crítica en la industria farmacéutica para garantizarla calidad y la seguridad de los productos. En el caso específico del Vinagre Bully solución, la validación del proceso es esencial para asegurar la uniformidad y evidenciar que el producto es capaz con el ensayo de capacidad de proceso, el índice de capacidad de proceso y la desviación estándar.

Estos resultados indican que el proceso cumple los criterios establecidos en términos de capacidad. El valor de C_p sugiere que el proceso tiene una alta capacidad para producir resultados dentro de los límites deseados, lo que se refleja consistencia y la uniformidad en la producción. Asimismo, el valor de C_{pk} es un indicador adicional de la capacidad del proceso en términos de centrado y ajuste a las especificaciones. Los ensayos estadísticos permiten que el proceso pueda ser seguros para el uso humano.

Durante el proceso de fabricación se realizó la toma de muestras del granel, de diferentes tiempos; 5 minutos, 10 minutos y 15 minutos y realizaron los análisis estadísticos respectivos para granel, además de la Capacidad de Proceso (C_p); el índice de capacidad de proceso y la desviación estándar.

En los 5min de tiempo de agitación para los lotes A, B y C los resultados del índice de capacidad de proceso de la Figura 1, 2 y 3, se determina que es capaz ya que cumple la especificación.

En las figuras 4, 5 y 6 se obtuvieron resultados de la capacidad de proceso en los 10 min de agitación en los lotes A, B y C. Los valores están dentro de la especificación. En la tabla 6 se va observar los resultados de la valoración a los 10min de tiempo de agitación los Lotes A, B y C.

En las figuras 7, 8 y 9 los valores de capacidad de proceso (C_p) obtenidos en los 15min para los lotes A, B y C, lo que indica que el proceso durante la fabricación es capaz de producir productos de alta calidad y cumple con las especificaciones

establecidas siendo el valor de referencia de 1,33. La tabla 7 demuestra que los resultados de la valoración están dentro de especificación los 3 lotes A, B y C.

Por lo tanto, se determinó que el Índice de Capacidad del Proceso (Cpk), la capacidad del proceso (Cp) y la desviación estándar del granel a los 5 minutos, 10 minutos y 15 minutos de tiempo de agitación indica que están dentro de las especificaciones. Estos resultados son similares de acuerdo a cada tiempo de agitación. Ello indica que el análisis ha sido realizado correctamente ya que tiene un alto grado de exactitud y precisión.

Estos valores se encuentran en conformidad con las especificaciones establecidas de agitación de la fabricación, lo que demuestra que la valoración del Vinagre Bully solución durante la etapa de fabricación es homogéneo y cumple con las especificaciones exigidos por la industria farmacéutica.

En la Tabla 8 se presentan los resultados del Grado Alcohólico de granel de los lotes A, B y C del proceso de manufactura del Vinagre Bully solución. Los valores obtenidos para cada lote, tanto en el inicio, medio y final, fueron 53,00; 50,00 y 52,00 respectivamente. Estos resultados se encuentran dentro de los límites establecidos por el laboratorio, lo cual indica que el proceso de fabricación del Vinagre Bully solución cumple con los estándares de calidad establecidos. En comparación de los 3 tiempos de agitación del granel durante la fabricación se puede observar que los resultados están dentro de especificación.

Con respecto a las muestras retiradas del producto terminado se muestrearon durante el envasado de inicio medio y final son los ensayos que se elaboró al producto terminado según la técnica analítica del producto terminado. En la tabla 9 presentan los resultados del análisis de la valoración del ácido acético en la etapa de envasado como producto terminado de los lotes A, B y C dando valores promedio de 2,9953 g%; 2,9742 g% y 3,0213 g%, con estos datos demostramos que la concentración de ácido acético en esta etapa como producto terminado es conforme con las especificaciones.

Los resultados obtenidos en el ensayo de la Capacidad de proceso (Cp) de las figuras 10, 11 y 12 de los lotes A (6,74), B (5,14) y C (5,50) fueron significativamente mayores que el dato referencia de 1,33; lo que indica que el proceso de fabricación

es capaz de producir productos dentro de los límites aceptables de calidad. Con relación al Cpk de los lotes A (6,74), B (4,87) y C (5,26) siendo estos resultados adecuados según su especificación del producto terminado.

Los resultados obtenidos en la tabla 10 muestran que el promedio de Grado alcohólico para los lotes A, B y C fue de 53,00; 50,00 y 52,00; respectivamente, a nivel de inicio, medio y final del proceso. Es importante destacar que estos valores se encuentran dentro de las especificaciones establecidas por el laboratorio.

En la tabla 11 los valores promedio del pH como producto terminado de los lotes A, B y C fueron de 3,09; 2,95 y 2,98, siendo una solución ácida. Según el análisis estadístico en las figuras 13, 14 y 15, la Capacidad de proceso (Cp) que se realizó a los tiempos ya detallados (Inicio, medio y final) se obtuvo: 9,80; 12,36 y 10,20; para los lotes A, B y C, donde también, el Índice de Capacidad del Proceso (Cpk) fue de 3,85; 3,71 y 3,33.

En la Tabla 12 y las Figuras 16, 17 y 18 se muestran los resultados del análisis del proceso de envasado del volumen de los 3 lotes (A, B y C) el cual arrojó valores promedio de 120,91 mL del lote A, 121,02 mL del lote B y 120,96 mL en el lote C, esto es consistente con los criterios establecidos el laboratorio los tres lotes de producto terminado cumplen satisfactoriamente y están controlados.

Los resultados obtenidos en la prueba de Capacidad de proceso (Cp) del producto terminado se analizaron las muestras (Inicio, medio y final) dando los resultados de 1,38; 1,65 y 1,38; para los lotes A, B y C respectivamente, indican que el proceso de manufactura del vinagre Bully en solución es consistente y homogéneo, con una baja variabilidad en relación con las especificaciones de calidad establecidas. Al mejorar la calidad del producto y reducir la variabilidad del proceso, se puede reducir la cantidad de productos defectuosos y desperdicios que se generan. El Índice de Capacidad del Proceso (Cpk) fue de 1,38; 1,65 y 1,38; en los respectivos lotes A, B y C, cabe resaltar que la evaluación de la Capacidad del Proceso y el Índice de Capacidad del Proceso (Cp y Cpk) son fundamentales para garantizar la calidad del proceso de manufactura del Vinagre Bully en solución en un laboratorio de producto galénico.

En la tabla 13 se presentan los resultados de las pruebas organolépticas de los 3 lotes (A, B y C) y se puede observar que el ensayo sensitivo para el aspecto, color y olor del producto terminado están dentro de los límites aceptables establecidos por el laboratorio.

Por último, en la tabla 14 se observan los resultados de la densidad del producto terminado Vinagre Bully solución, los resultados están dentro de la especificación de la técnica analítica del producto terminado. Por lo tanto, eso quiere decir que la producción es homogénea según el muestreo durante el control de proceso (inicio, medio y final).

Con respecto al antecedente de Bazan S. quienes realizaron la validación concurrente de Vinagre Bully de un laboratorio farmacéutico nacional tiene mucha similitud con este proyecto ya que su método es similar y usaron análisis estadístico (minitab). Cuyos resultados de Cp y Cpk cumplían su especificación por lo tanto su proceso fue validado y capaz.

Estos resultados son un indicador que la línea de proceso dispensación, fabricación, envasado y acondicionado del vinagre Bully se ha realizado de manera correcta y el producto final es de alta calidad. Es importante destacar que las pruebas organolépticas son una herramienta clave en la evaluación de la calidad de los productos farmacéuticos, ya que permiten detectar cualquier posible problema en la apariencia, color o aroma del producto, lo que a su vez puede indicar la presencia de impurezas o contaminantes en el mismo. En este sentido, estas pruebas son esenciales para garantizar la seguridad y eficacia del producto final y cumplir con los estándares regulatorios establecidos por la autoridad.

El análisis de los lotes fabricados, el análisis fisicoquímico y el posterior análisis estadístico de los lotes indicaron que el proceso de manufactura es un proceso capaz por lo que el producto Vinagre de Bully se considera un proceso ya validado.

4.2. Conclusiones

- Se validó el proceso de manufactura del Vinagre Bully en solución. La solución cumplió con los estándares aceptables en relación con el Cp y Cpk el cual es una medida de la variabilidad del proceso en comparación con las especificaciones de calidad, los 3 lotes presentaron valores mayores de 1,33 para Cp, cumpliendo con la categoría de 6 sigma.
- Se determinó que en el proceso de manufactura del Vinagre Bully, el tiempo de agitación y el volumen fueron los puntos críticos que cumplieron con los estándares establecidos por el laboratorio. El tiempo de agitación adecuado garantizó una mezcla uniforme y la disolución completa de los ingredientes, mientras que el control del volumen aseguró una producción adecuada y una capacidad de respuesta a la demanda del mercado. Cumplir con estos estándares fue fundamental para garantizar la calidad, homogeneidad y estabilidad del vinagre Bully, cumpliendo así con los requisitos de calidad y seguridad establecidos en la industria farmacéutica y cumpliendo con los estándares permitidos y aceptables según lo establecido por el laboratorio.
- De acuerdo, con los parámetros críticos del proceso de manufactura durante el proceso de los productos que usen la misma línea de manufactura del vinagre Bully, se determinó que se cumplieron estrictos lineamientos relacionados con la capacidad de proceso, el volumen, el pH y el grado alcohólico, indicando que el proceso es capaz, siguiendo un proceso lineal y no hay alguna adversidad que interfiera. Por lo tanto, estos controles y parámetros aseguran la producción de un producto farmacéutico de alta calidad, seguro y efectivo para su comercialización.

4.3 Recomendaciones

- Es importante llevar a cabo una revisión periódica de los parámetros del proceso de manufactura del Vinagre Bully para asegurar que se mantengan dentro de los estándares aceptables y se cumpla con las especificaciones de calidad establecidas.
- Es recomendable establecer un programa de capacitación y entrenamiento para el personal involucrado en la producción del Vinagre Bully y de otros productos que utilicen la misma línea de manufactura, para garantizar que se cumplan los estándares de calidad establecidos y se mantengan los parámetros críticos del proceso dentro de los límites aceptables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meadows M. Promoting safe and effective drugs for 100 years. FDA Consum [Internet]. 2006 Jan-Feb; 40(1):14-20. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/History/ProductRegulation/UCM593520.pdf>
2. Chaloner-Larsson, Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación. [Internet] Ottawa; agosto – 1998. Disponible en: WHO_VSQ_97.02_spa.pdf.
3. Organización Panamericana de Salud. Sistema de evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos. [Internet] 2018. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
4. Organización Mundial de la salud. INFORME 32 OMS. Ginebra, 2019, pág.: 32. Disponible en: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/phocadownload/informe%2032%20de%20la%20OMS%20completo.pdf>
5. León E. Validación de Proceso en la industria farmacéutica, [Internet] Lima Perú 2017 [25 Noviembre] disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Establecimientos/Reuniones/Reunion_Tecnica/IV_Validaci%C3%B3n_de_Procesos.pdf
6. Chaloner-Larsson, Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación. [Internet] Ottawa; agosto – 1998, [11 noviembre] Disponible en: WHO_VSQ_97.02_spa.pdf.

7. Organización Panamericana de la Salud. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. directrices sobre la validación de los procesos de fabricación. Anexo 6 del informe 34. [Internet]. 2008. Disponible en:
https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/7_Anexo_6_del_informe_34.pdf
8. Decreto Supremo N°021-218-SA, , de 22 de agosto sobre_Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. El peruano, número 21.
9. OTINIANO, Y. et al. Validación de proceso de manufactura de violeta de genciana 1% de laboratorio farmacéutico nacional [Internet].Trujillo. 2019. Universidad de Nacional de Trujillo. Disponible en:
<http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/15437/Otiniano%20Cerna%20Yeyson%20Brando%20Victor.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 10.ALKOFARMA. Información detallada: Productos [Internet]. 2022 [revisado diciembre 2023]. Disponible en: <https://alkofarma.com/informacion-detallada-de-productos/>
- 11.Miguel M. Conocimientos, Actitudes y preferencias de los padres en el tratamiento de fiebre de los niños atendidos en el hospital Policía. Revista Peruana de Pediatría [Internet]. 2011 [Consultado 22 dic.-23]. Pág. 7. Disponible en: <https://pediatria.pe/index.php/pedperu/article/view/481/473>
- 12.Gonzales M. Beneficios del Ácido Acético. [Internet] Revista Todo ellas. [internet]. 2019. [Consultado 22 dic.-23] Disponible en: <https://www.todoellas.com/hogar/acido-acetico/beneficios-aplicaciones/>

13. Caycedo L. Efecto Bactericida del ácido acético presente en el vinagre, una alternativa a desinfectantes sintéticos o químicos [Internet] Revista Boletín Redipe. Enero 2022. Revisión sistemática. Disponible en: <https://revista.redipe.org/index.php/1/article/view/1653/1563>.
14. Rodríguez, B. La validación en la Industria. 1ra Edición. Lulú. 2009. Pág. 6.
15. Directiva 2009/94/CE, de 1 de octubre sobre Guía de Normas de Correcta fabricación de Medicamentos de uso humano y veterinario. Agencia Española de medicamento y productos sanitarios, Anexo 15.
16. Jorge Enrique, validación del proceso de acondicionamiento y empaque de tabletas de carbonato de calcio en diferentes presentaciones comerciales [Internet]. Univ. Guayaquil. 2018. [consultados 22 dic.-23]. Pág. 35. Disponible en: <https://repositorio.ug.edu.ec/server/api/core/bitstreams/20d499db-9b5d-4246-8e6f-e056fc7f04c1/content>
17. Resolución Directoral [Nº 051-2016-DIGEMID-DG-MINSA](#). 22 de marzo sobre el Listado de Productos Galénicos. El peruano.
18. Muñoz B. Validación Concurrente del proceso de fabricación del Sulfametoxazol 800 mg/Trimetoprima 160 mg tabletas de un laboratorio farmacéutico nacional [Internet]. Trujillo-Peru. Universidad Nacional de Trujillo. 2020. [revisado en marzo 2024] Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/server/api/core/bitstreams/e98a3c41-fa08-441e-8a9d-32b7124f5207/content>
19. BAZAN S. Validación Concurrente Proceso de Fabricación de un laboratorio farmacéutico nacional [Internet]. Trujillo. Facultad Nacional de Trujillo. 2022 [revisado marzo de 2024] Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/server/api/core/bitstreams/cf640e61-648e-423e-abb0-279a44ac9d3b/content>

20. Campo D. Validación del proceso de fabricación para Desloratadina 0.05% solución oral en Laboratorios Coaspharma S.A.S. Fundación Universidad de América Facultad de Ingeniería Programa de Ingeniería Química. Bogotá D.C- Colombia. 2020. Disponible en: <https://repository.uamerica.edu.co/bitstream/20.500.11839/7799/1/6142364-2020-1-IQ.pdf>
21. Cruzado J. Validación del proceso de manufactura de diclofenaco 0.1% solución oftálmica estéril de un laboratorio farmacéutico nacional. Facultad de Farmacia y Bioquímica-Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo-Perú. 2018 Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10783/Cruzado%20Leon%20Jhasmin%20Anais.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
22. Pavón H. Validación Concurrente del proceso de manufactura de Alcohol en gel 70° en el Laboratorio Nacional [Internet]. Trujillo – Peru. Facultad de Farmacia y Bioquímica-Universidad Nacional de Trujillo. 2021. [revisado marzo de 2024] Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/server/api/core/bitstreams/030068de-7687-472c-80c1-222c72a08b28/content>
23. Gonzales E. Validación concurrente del proceso de manufactura del producto Alcohol 70° gel fabricado en un laboratorio Farmacéutico. Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2019 - Universidad Nacional de Trujillo. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/13190/Gonzales%20Zavaleta%20Edmar%20Jeanpiere.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

24. Taype R. Validación concurrente en la calidad de la fabricación de Azatioprina 50 mg tableta. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica-Universidad Inca Garcilaso de la Vega. Lima. Lima- Perú 2019 disponible en:
http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/5402/TESIS_TAYPE%20ANICATO.pdf?sequence=1&isAllowed=y
25. Morales L, Gonzalez I, Abella J, Ahumada D. Técnica de titulación ácido-base: Consideraciones metrológicas. Rev. Colomb. Quim, vol.48 nº.1. Bogota-Colombia 2019. Disponible en:
<https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v48n1.72401>

ANEXOS

ANEXO A: Cuadros de registro de la recolección de datos de control de volumen y control de proceso

Preparación: Muestras granel

MUESTRA	HORA	FECHA	REALIZADO POR	VERIFICADO POR
MIZ1				
MID2				
MM3				
MF4				

Envasado: control de volumen del tiempo 1 al 5

N° Muestras	vol(mL)								
01		01		01		01		01	
02		02		02		02		02	
03		03		03		03		03	
04		04		04		04		04	
05		05		05		05		05	

Prueba de hermeticidad

MUESTRA	HORA	FECHA	REALIZADO POR	VERIFICADO POR
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				

Muestra Producto terminado

MUESTRA	HORA	FECHA	REALIZADO POR	VERIFICADO POR
INICIO				
MEDIO				
FINAL				

ANEXO B: Ficha de recolección de datos de ensayos de validación y técnica analítica

Área Control de Calidad

PROCOLO DE ANÁLISIS

NOMBRE DEL PRODUCTO : **VINAGRE BULLY**
 LOTE :
 NUMERO DE ANALISIS :
 FORMA FARMACEUTICA :
 FECHA DE FABRICACIÓN :
 FECHA DE INICIO DE ANALISIS :
 FECHA DE APROBACION :
 NORMA TÉCNICA :
 VENCIMIENTO :
 PRESENTACIÓN :

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES
1.- ASPECTO	Solución homogénea sin partículas extrañas.
2.- COLOR	Anaranjado rojizo
3.- OLOR	Característico
4.- IDENTIFICACIÓN	Coloración vino en presencia de cloruro férrico SR.
5.- ACIDEZ	Gasto no mayor de 1,0 mL de NaOH 1 N
6.- pH	2,5 – 5,5
7.- DENSIDAD	0.9000 - 0.9450 g/mL
8.-GRADO ALCOHÓLICO	45°GL - 55°GL
9.- VALORACIÓN DE ACIDO ACÉTICO	2,5 – 3,5 g%
10.- VOLUMEN PROMEDIO	Mínimo 120 mL

TPTC:004-06	TÉCNICA ANALÍTICA	Pág. 57 de 86
NORMA TÉCNICA: METODOLOGÍA PROPIA	VINAGRE BULLY Solución Tópica Código: PT0004	Elaborado por:
FECHA DE EMISIÓN:		Revisado por:
		Aprobado por:

1. **ASPECTO:** Colocar la muestra en un tubo de ensayo y observar en un fondo blanco.
 - **Criterio de aceptación:** *Solución homogénea sin partículas extrañas*

2. **COLOR:** Observar la muestra usada en el punto 1 bajo un fondo adecuado de luz.
 - **Criterio de aceptación:** *anaranjado rojizo*

3. **OLOR:** Percibir organolépticamente la muestra usada en el punto 1.
 - **Criterio de aceptación:** *Característico*

4. **IDENTIFICACIÓN:** En 5,0 mL de muestra se adiciona NaOH 0.01N hasta pH 7,0, luego agregar 1,0 mL de cloruro férrico SR. La muestra formara una coloración vino.
 - **Criterio de aceptación:** *Coloración vino en presencia de Cloruro Férrico (SR)*

5. **ACIDEZ:** Diluir 1,5 mL de muestra en 5,0 mL de agua purificada. Agregar fenolftaleína SR y valorar con hidróxido de 1N.
 - **Criterio de aceptación:** *Gasto no mayor de 1,0 mL de NaOH 1 N*

6. **pH:** Usar el potenciómetro para tomar el pH de la muestra. Encender el equipo, sumergir la punta del electrodo en la muestra y anotar el resultado.

- **Criterio de aceptación:** 2,5 – 5,5

7. **DENSIDAD:** Llevar la muestra a 25 °C y proceder a la medición usando el picnómetro. Pesar un picnómetro vacío. Llenar el picnómetro con agua libre de dióxido de carbono a 25 °C y determinar su peso. Luego pesa el picnómetro con la muestra a 25 °C. El peso de la sustancia a analizar sobre el peso del agua corresponde al peso específico.

- **Criterio de aceptación:** 0,9000 – 0,9450 g/ mL

8. **GRADO ALCOHÓLICO:** En una probeta de capacidad adecuada colocar la muestra y medir su grado alcohólico con un alcoholímetro para destilado. Si la muestra está a una temperatura diferente de 20 °C, se determinará el grado alcohólico a 20 °C en la tabla alcoholimetría del Anexo I, a partir del grado aparente (GA) y la temperatura aparente (TA). Se expresa como:

Grado alcohólico a 20 °C (% Alc. Vol.) = Valor obtenido en tabla

Nota: En el Anexo I, la lectura del alcoholímetro se localiza en la columna de grado aparente, y la temperatura en la fila de temperatura, la intersección nos indica el grado alcohólico corregido a 20 °C

- **Criterio de aceptación:** 45 °GL - 55 °GL

9. **VALORACIÓN DE ÁCIDO ACÉTICO:** Colocar 25,0 mL de muestra en un matraz agregar 15,0 mL de agua purificada y añadir 2 gotas de fenolftaleína SR y titular con NaOH 1N SV. Tener en cuenta que 1,0 mL de NaOH 1 N equivale a 60,05 mg de ácido acético (C₂H₄O₂)

- **Criterio de aceptación:** 2,5 – 3,5 g%

$$\frac{G_{(ml)} \times N_{real} \times Eq-g \times 100}{M_{ml} \times N_T} = g\%$$

10. **VOLUMEN PROMEDIO:** No menor a lo declarado

ANEXO C: Tabla de grado aparente señalado por el alcoholímetro

C°	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	
Grado real a 20°C																										
10	54,6	55,6	56,6	57,6	58,5	59,5	60,5	61,5	62,4	63,4	64,4	65,4	66,3	67,3	68,3	69,3	70,3	71,2	72,2	73,2	74,2	75,1	76,1	77,1	78,1	
11	54,3	55,3	56,2	57,2	58,2	59,2	60,1	61,1	62,1	63,1	64,1	65,0	66,0	67,0	68,0	69,0	69,9	70,9	71,9	72,9	73,8	74,8	75,8	76,8	77,8	
12	53,9	54,9	55,9	56,9	57,8	58,8	59,8	60,8	61,8	62,7	63,7	64,7	65,7	66,7	67,7	68,6	69,6	70,6	71,6	72,6	73,5	74,5	75,5	76,5	77,5	
13	53,6	54,5	55,5	56,5	57,5	58,5	59,5	60,4	61,4	62,4	63,4	64,4	65,4	66,3	67,3	68,3	69,3	70,3	71,3	72,2	73,2	74,2	75,2	76,2	77,2	
14	53,2	54,2	55,2	56,1	57,1	58,1	59,1	60,1	61,1	62,1	63,1	64,0	65,0	66,0	67,0	68,0	69,0	70,0	70,9	71,9	72,9	74,1	74,9	75,9	76,9	
15	52,8	53,8	54,8	55,8	56,8	57,8	58,8	59,7	60,7	61,7	62,7	63,7	64,7	65,7	66,7	67,7	68,6	69,6	70,6	71,6	72,6	73,9	74,6	75,6	76,5	
16	52,5	53,5	54,4	55,4	56,4	57,4	58,4	59,4	60,4	61,4	62,4	63,4	64,4	65,3	66,3	67,3	68,3	69,3	70,3	71,3	72,3	73,6	74,3	75,2	76,2	
17	52,1	53,1	54,1	55,1	56,1	57,1	58,1	59,1	60,0	61,0	62,0	63,0	64,0	65,0	66,0	67,0	68,0	69,0	70,0	71,0	72,0	73,3	73,9	74,9	75,9	
18	51,7	52,7	53,7	54,7	55,7	56,7	57,7	58,7	59,7	60,7	61,7	62,7	63,7	64,7	65,7	66,7	67,7	68,7	69,7	70,6	71,6	73,0	73,6	74,6	75,6	
19	51,4	52,4	53,4	54,4	55,4	56,4	57,4	58,4	59,3	60,3	61,3	62,3	63,3	64,3	65,3	66,3	67,3	68,3	69,3	70,3	71,3	72,6	73,3	74,3	75,3	
20	51,0	52,0	53,0	54,0	55,0	56,0	57,0	58,0	59,0	60,0	61,0	62,0	63,0	64,0	65,0	66,0	67,0	68,0	69,0	70,0	71,0	72,3	73,0	74,0	75,0	
21	50,6	51,6	52,6	53,6	54,6	55,6	56,6	57,6	58,6	59,7	60,7	61,7	62,7	63,7	64,7	65,7	66,7	67,7	68,7	69,7	70,7	72,0	72,7	73,7	74,7	
22	50,3	51,3	52,3	53,3	54,3	55,3	56,3	57,3	58,3	59,3	60,3	61,3	62,3	63,3	64,3	65,3	66,3	67,3	68,3	69,3	70,4	71,7	72,4	73,4	74,4	
23	49,9	50,9	51,9	52,9	53,9	54,9	55,9	56,9	57,9	58,9	60,0	61,0	62,0	63,0	64,0	65,0	66,0	67,0	68,0	69,0	70,0	71,0	72,0	73,0	74,1	
24	49,5	50,5	51,5	52,5	53,6	54,6	55,6	56,6	57,6	58,6	59,6	60,6	61,6	62,6	63,6	64,6	65,7	66,7	67,7	68,7	69,7	70,7	71,7	72,7	73,7	
25	49,1	50,2	51,2	52,2	53,2	54,2	55,2	56,2	57,2	58,2	59,3	60,3	61,3	62,3	63,3	64,3	65,3	66,3	67,3	68,4	69,4	70,4	71,4	72,4	73,4	
26	48,8	49,8	50,8	51,8	52,8	53,8	54,8	55,9	56,9	57,9	58,9	59,9	60,9	61,9	63,0	64,0	65,0	66,0	67,0	68,0	69,0	70,1	71,7	72,1	73,1	
27	48,4	49,4	50,4	51,4	52,5	53,5	54,5	55,5	56,5	57,5	58,5	59,6	60,6	61,6	62,6	63,6	64,6	65,7	66,7	67,7	68,7	69,7	70,7	71,8	72,8	
28	48,0	49,0	50,0	51,1	52,1	53,1	54,1	55,1	56,2	57,2	58,2	59,2	60,2	61,2	62,3	63,3	64,3	65,3	66,3	67,4	68,4	69,4	70,4	71,4	72,5	
29	47,6	48,7	49,7	50,7	51,7	52,7	53,8	54,8	55,8	56,8	57,8	58,9	59,9	60,9	61,9	62,9	64,0	65,0	66,0	67,0	68,0	69,1	70,1	71,1	72,1	
30	47,3	48,3	49,3	50,3	51,3	52,4	53,4	54,4	55,4	56,5	57,5	58,5	59,5	60,5	61,6	62,6	63,6	64,6	65,7	66,7	67,7	68,7	69,8	70,8	71,8	

ANEXO D: Matriz de consistencia

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis
Problema General	Objetivo General	Hipótesis General
¿Cómo se valida el proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico?	Validar el proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico	El proceso de manufactura del Vinagre de Bully solución en un laboratorio farmacéutico se validó.
Problemas Específicos	Objetivos Específicos	Hipótesis Específicas
¿Cuáles son los puntos críticos en la validación del proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico?	Determinar los puntos críticos del proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico.	Se pueden determinar los puntos críticos del proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico.
¿Cuáles son los parámetros críticos de proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico?	Determinar los parámetros críticos del proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico.	Se pueden establecer los parámetros críticos del proceso de manufactura del Vinagre Bully solución en un laboratorio farmacéutico.

ANEXO E: Operacionalización de las variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	Nº DE ÍTEMS	VALOR
Validación del Proceso de Manufactura del Vinagre Bully en solución	Es la verificación que se lleva a cabo durante la fabricación de un producto para garantizar su calidad y seguridad.	La validación se realiza mediante una serie de pruebas estadísticas.	Puntos críticos	Tiempo de agitación	Intervalo	1	45° - 55°
				Volumen	Intervalo	9	Mínimo 120 mL
			Parámetros de validación	Aspecto	Nominal	3	Solución homogénea sin partículas extrañas
				Color	Nominal	4	Anaranjado rojizo
				Olor	Nominal	5	Característico
				pH	Intervalo	6	2,5 -5,5
				Grado alcohólico	Intervalo	7	45° -55°
				Valoración de Ácido acético	Intervalo	8	2,5 – 3,5

ANEXO F: Evidencias fotográficas del trabajo de campo



ANEXO G: Carta de autorización de la institución



UNIVERSIDAD MARÍA AUXILIADORA

"Año de la unidad, la paz y el desarrollo"

San Juan de Lurigancho 03 de febrero del 2023

CARTA N°013-2023/ EPFYB-UMA

Sr.
MIGUEL ESTEBAN YACTAYO CORTEZ
JENFARMA PERU S.A.C
Presente

De mi especial consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarlo en nombre propio y de la Universidad María Auxiliadora, a quien represento en mi calidad de director de la Escuela de Farmacia y Bioquímica.

Sirva la presente para pedir su autorización a que los bachilleres: ERIKA JULISSA RIVERA ABELDNI 48000394 y SHEYLA CONSUELO OJEDA QUISPE, DNI 47860814, puedan recopilar datos de información; para su proyecto de tesis titulado: **"VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DEL VINAGRE BULLY SOLUCIÓN EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO"**.

Sin otra particular a propósito de esta ocasión para expresar los sentimientos de mi más alta consideración y estima.

Atentamente,




Dr. Jhonel Samanego Joaquin
Director de la Escuela Profesional de
Farmacia y Bioquímica

Av. Canto Bello 431, San Juan de Lurigancho
Telf: 389 1212
www.umaperu.edu.pe

ANEXO H: Certificado de análisis de ácido acético glacial



LOTTE INEOS

LOTTE INEOS CHEMICAL CO., LTD.
83-15, SANGGAE-RO, CHEONGNYANG-EUP,
ULJU-GUN, ULSAN, REPUBLIC OF KOREA

DATE : 26-Jun-2021

Certificate Of Analysis
(ISSUED BY MANUFACTURER)

Commodity : GLACIAL ACETIC ACID MIN 99.85% (FOOD GRADE)
Molecular Formula : CH₃COOH
Quantity : 20.16 MT
Batch No. : LIC090621
Dates Of Manufacturing : 09-JUN-2021
Dates Of Expiry : 2 YEAR AFTER THE MANUFACTURE DATE

ORIGINAL

ANALYSIS RESULTS

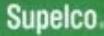
ANALYSIS ITEMS	Unit	SPECIFICATION	RESULT
APPEARANCE		CLEAR	CLEAR
APHA COLOR		MAX 10	1
FREEZING POINT	°C	MIN 16.35	16.38
CHLORIDE	.ppm	MAX 1	0.12
SULFATE(as SO ₄)	.ppm	MAX 1	LT 0.1
IRON(Fe)	.ppm	MAX 0.5	0.16
HEAVY METAL(as Pb)	.ppm	MAX 0.5	LT 0.1
WATER	.wt%	MAX 0.15	0.08
ALDEHYDE(as CH ₃ CHO)	.ppm	MAX 50	LT 20
FORMIC ACID	.wt%	MAX 0.05	0.01
PERMANGANATE TIME	.Hr	MIN 2	MIN 2
PURITY	.wt%	MIN 99.85	99.88
DENSITY (20°C)	.g/ml	1.048~1.051	1.0495
NON-VOLATILE MATTER	.%	MAX 0.003	0.001
DISTILLATION RANGE	°C	117.5~119.0	117.5~118.9
Co	.ppm	MAX 0.1	LT 0.01
Cu	.ppm	MAX 0.1	LT 0.01
Ti	.ppm	MAX 0.1	LT 0.01



S. J. LEE

LOTTE INEOS CHEMICAL CO., LTD

ANEXO I: Certificado de análisis de Hidrógenoftalato de potasio


www.sigmaaldrich.com

Certificate of Analysis – Certified Reference Material

Certipur® Potassium hydrogen phthalate

Product no.: 1.02400.0080
Lot no.: 212400G
Description of CRM: Potassium hydrogen phthalate
Expiry date: 2026/05/31
Storage: +15°C to +25°C tightly closed in the original container and protect from light and moisture
Composition: Potassium hydrogen phthalate



Analyte	Certified value as mass fraction	Associated uncertainty, $U=k \cdot u$ ($k=2$) as mass fraction
Mass fraction	99.98 %	±0.08 %

Metrological traceability: Directly traceable to the corresponding primary standard NIST SRM Potassium hydrogen phthalate 84L.

Measurement method: The certified mass fraction was determined by potentiometric titration with sodium hydroxide as titration solution. The certified value is based on a molecular mass $M = 204.222 \text{ g/mol}$ dried substance.

Intended use: This volumetric standard is intended for standardisation of volumetric solutions in accordance to the chapter reagents of the Pharmacopoeia (Ph. Eur., USP).

Instructions for handling and correct use: The volumetric standard Potassium hydrogen phthalate must be dried at 120 °C for 2 hours before use. By within-unit homogeneity studies a minimum weigh-in quantity of 175 mg was determined.

Accreditation: Merck KGaA, Darmstadt, Germany is accredited by the German accreditation authority DAkkS as registered reference material producer D-RM-15185-01-00 in accordance with ISO 17034.

Certificate issue date: 2021/08/13



ISO 17034

CRM released by Approving Officer
or delegate LS-OII-QS3

A. Yildirim

Dipl.-Ing. Ayfer Yildirim
Responsible Manager of LS-OII-QS3
(Accredited Calibration Laboratory)

Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany, Tel. +49(0)6151 72-2440
 EMD Millipore Corporation, 400 Summit Drive, Burlington MA 01803, USA, Tel. +1-978-715-4321
 Sigma-Aldrich Canada Co. or Millipore (Canada) Ltd. 2149 Winston Park, Dr. Oakville, Ontario, L6H 6J8, Phone: +1 800-565-1400

Certificate Page 1 of 2
Certificate version 01


ANEXO J: Certificado de análisis de hidróxido de sodio



Certificate of Analysis

1.06498.1000 Sodium hydroxide pellets for analysis EMSURE®
 Batch MB1975398

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (acidimetric, NaOH)	≥ 99.0	%	99.4	%
Carbonate (as Na ₂ CO ₃)	≤ 1.0	%	0.3	%
Chloride (Cl)	≤ 0.012	%	≤ 0.012	%
Phosphate (PO ₄)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Silicate (SiO ₂)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Sulfate (SO ₄)	≤ 0.010	%	≤ 0.010	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.0003	%	≤ 0.0003	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Al (Aluminium)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
As (Arsenic)	≤ 0.0001	%	≤ 0.0001	%
Ca (Calcium)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Cu (Copper)	≤ 0.0002	%	≤ 0.0002	%
Fe (Iron)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
K (Potassium)	≤ 0.005	%	0.005	%
Mg (Magnesium)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Ni (Nickel)	≤ 0.00025	%	≤ 0.00025	%
Pb (Lead)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Zn (Zinc)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%

Date of release (DD.MM.YYYY) 12.07.2021
 Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 31.07.2024

Dr. Dimitrij Ryvlin
 Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany): +49 6151 72-0
 EMD Millipore Corporation - a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany
 400 Summit Drive, Burlington, MA 01803, USA, Phone +1 (781) 533-6000
SALSA Version 1093885/950000857068/ Date: 12.07.2021

Page 1 of 1

ANEXO K: Certificado de calibración de material volumétrico



SERVICIO DE ASEGURAMIENTO METROLÓGICO 0021319

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN N°: AM4082-LVD-111-2023

Expediente N° : 2463-29292-2023
 Fecha de emisión : 2023 - 01 - 26
 Página : 1 de 3

1. SOLICITANTE : JENFARMA PERÚ S.A.C.
DIRECCIÓN : Jr. Amazonas Nro. 3760 Urb. Perú, San Martín de Porres, Ima, Ima.

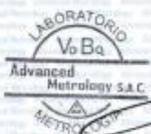
2. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN : BURETA GRADUADA

Este certificado de calibración es trazable a patrones nacionales o internacionales, que realizan las unidades de medida de acuerdo al Sistema Internacional de Unidades (SI). ADVANCED METROLOGY S.A.C. no se responsabiliza de los perjuicios que pueda ocasionar el uso inadecuado de este instrumento o equipo después de la calibración, ni de una incorrecta interpretación de los resultados aquí declarados.

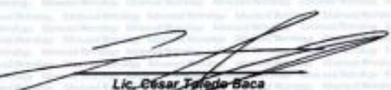
Es recomendable recalibrar el instrumento o equipo a intervalos adecuados, los cuales deben ser elegidos con base en las características del trabajo realizado, el mantenimiento y conservación.

TIPO	: EX	
CLASE DE EXACTITUD	: AS	
CAPACIDAD NOMINAL	: 25 ml	
DIVISIÓN DE ESCALA	: 0,05 ml	
TOLERANCIA	: ± 0,030 ml (*)	
MARCA	: ISOLAB	
MODELO	: NO INDICA	
NUMERO DE SERIE	: NO INDICA	
TEMPERATURA DE REFERENCIA	: 20 °C	
MATERIAL	: PYREX	
IDENTIFICACION	: CC-069 (**)	
PROCEDENCIA	: ALEMANIA	
UBICACION	: NO INDICA	

Este certificado solo puede ser difundido completamente y sin modificaciones. Los extractos o modificaciones requieren de la autorización de ADVANCED METROLOGY S.A.C. El certificado sin sello y sin firma carece de validez.



LABORATORIO
VoBa
Advanced Metrology S.A.C.
METROLOGÍA



Lic. César Toledo Baca
C.P.S. N°: 0484
Gerente Técnico

PROHIBIDA LA REPRODUCCION TOTAL O PARCIAL DE ESTE DOCUMENTO SIN AUTORIZACION ESCRITA DE ADVANCED METROLOGY SAC

Jr. Tnte. Aristides del Carpio N° 1626 Urb. Los Cipreces - Cercado de Lima, Lima - Perú Sucursal: Jr. Recuay 504 - Breña
 Telf.: (511) 564-5492 / 5640612 / 5645937 / 6840902 Cel.: 990381037 / 958800968 / 994194670 / 981167242 / 932113476
 E-mail: ventas@ametrology.pe / www.ametrology.com

ANEXO L: Informe de validación de técnica analítica

INFORME DE VALIDACIÓN DE TÉCNICA ANALÍTICA VINAGRE BULLY SOLUCIÓN		IV-0010821	PÁGINA 9 de 10
--	--	------------	-------------------



CERTIFICADO

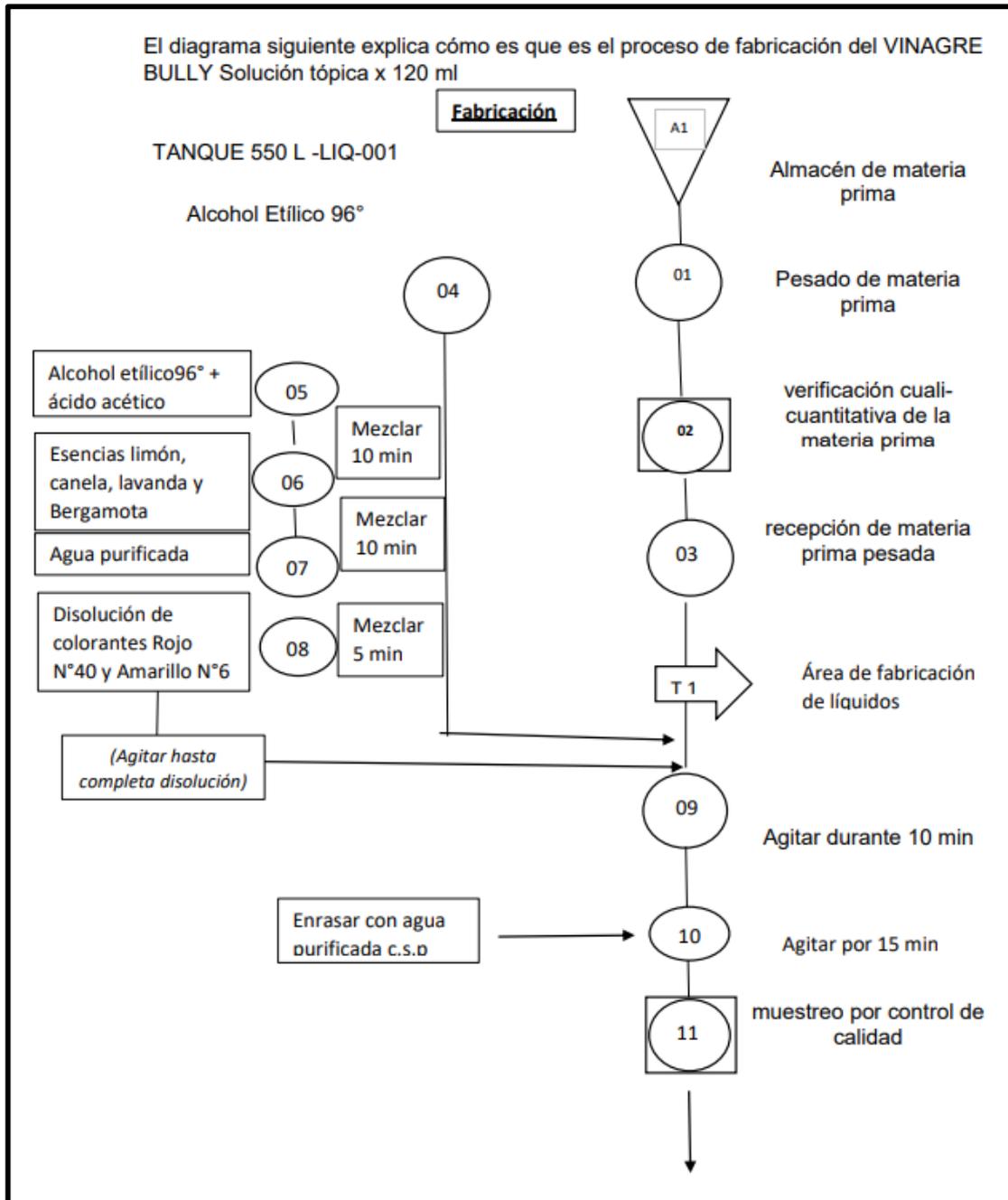
1. Operaciones de Validación: Todas las operaciones de validación han sido realizadas y revisadas, siguiendo exactamente los pasos indicados en el Protocolo de validación respectivo.

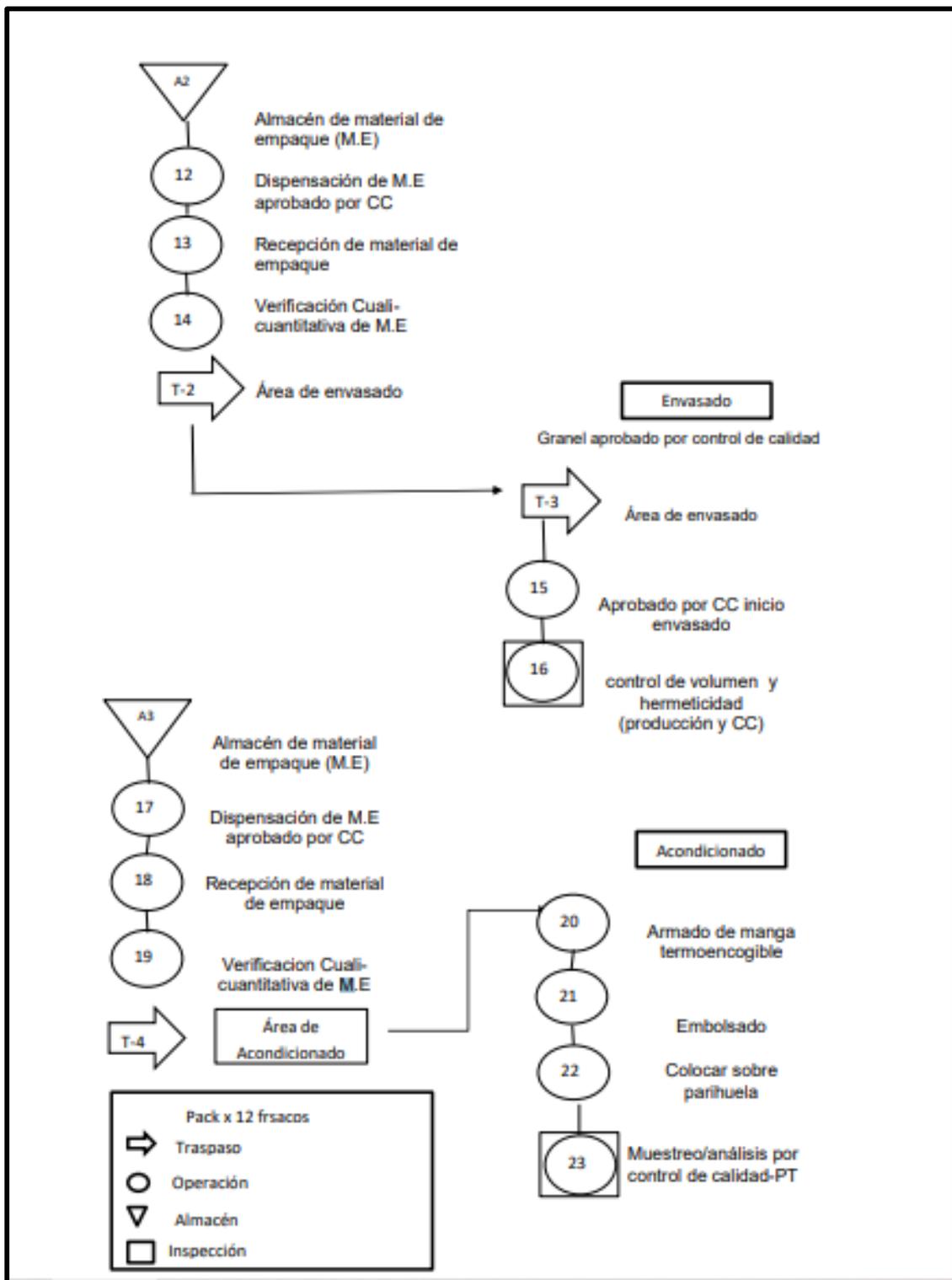
2. Resultados Obtenidos: Se resumen en la siguiente tabla:

PARÁMETROS	Criterios de aceptación de Ácido Acético Glacial	Resultados	
LINEALIDAD	$r > 0,999$	1.00	
	$r^2 > 0,998$	1.00	
PRECISIÓN	Repetibilidad	CV < 3,88 %	1,18 %
	Prec. Intermedia	CV < 5,48 %	0,94 %
EXACTITUD	Recuperación Media	80,0 % – 120,0 %	100.09 %
SELECTIVIDAD	Blanco	No Interfiere	Conforme
	Productos degradados	No Interfieren	Conforme

3. Conclusión: La Técnica TPTC-004-05 cumple los parámetros exigidos por lo cual se certifica como validada.

ANEXO M: Diagrama de flujo de proceso de fabricación – Vinagre Bully Solución





ANEXO N: Tabla MIL-STD-105

MIL STD 105D																							
TABLE I Sample size code letters				TABLE II-A Single sampling plans for normal inspection (Master table)																			
Lot or batch size	General inspection levels			Sample size code letter	Sample size	Acceptable Quality Levels (normal inspection)																	
	I	Level Normally Used II	III			0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25
						Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re
2 to 8	A	A	B	A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
9 to 15	A	B	C	B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
16 to 25	B	C	D	C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
26 to 50	C	D	E	D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
51 to 90	C	E	F	E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
91 to 150	D	F	G	F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
151 to 280	E	G	H	G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
281 to 500	F	H	J	H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
501 to 1200	G	J	K	J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
1201 to 3200	H	K	L	K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
3201 to 10000	J	L	M	L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
10001 to 35000	K	M	N	M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
35001 to 150000	L	N	P	N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
150001 to 500000	M	P	Q	P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
500001 and over	N	Q	R	Q	1250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
				R	2000	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		

Ac — Acceptance number.
 Re — Rejection number.

↓ Use first sampling plan below arrow. If sample size equals, or exceeds, lot or batch size, do 100 percent inspection.
 ↑ Use first sampling plan above arrow.

ANEXO Ñ: Tanque de acero inoxidable de 550L



ANEXO O: Máquina envasadora

