

# UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

“DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN NUEVO SISTEMA DE LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL ENVASADO DE FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS NO ESTÉRILES EN EL LABORATORIO HERSIL S.A.”

Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico y Bioquímico

TESISTAS:

- CANCHIHUAMAN ALCOSER, JHOAN
- HUAMANI SÁNCHEZ, JENNY

ASESORA:

- DRA. RUIZ SÁNCHEZ, MARITZA

**2017**

# ÍNDICE

Índice de tablas	
Índice de figuras	
Índice de anexos	
Resume	
Abstract	

Página

Introducción.....	1
-------------------	---

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

1.1. Descripción de la realidad problemática.....	3
1.2. Identificación y formulación del problema.....	4
1.2.1. Problema general.....	4
1.2.2. Problemas específicos .....	4
1.3. Objetivos de la investigación.....	4
1.3.1. Objetivo general .....	4
1.3.2. Objetivos específicos .....	4
1.4. Justificación.....	5
1.5. Limitaciones de la investigación.....	6

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

2.1. Antecedentes (nacionales y extranjeros).....	7
2.2 Bases legales y/o teóricas.....	11
2.3. Formulación de hipótesis.....	30
2.3.1. Hipótesis general .....	30
2.3.2. Hipótesis específicas .....	30
2.4. Operacionalización de variables e indicadores.....	31
2.5. Definición de términos básicos.....	32

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

3.1. Tipo y diseño de investigación.....	37
3.2. Población y muestra de la investigación.....	38
3.3. Equipos, materiales y reactivos.....	38
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	40

3.5. Procedimiento experimental.....	40
<b>CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
4.1. Técnica de procesamiento, análisis de datos y resultados .....	60
4.2. Discusión de Resultados .....	81
<b>CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
5.1 Conclusiones.....	84
5.2 Recomendaciones.....	85
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	86
<b>ANEXOS</b> .....	88
Anexo 1: Matriz de consistencia.....	89
Anexo 2: Matriz de riesgo del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio.....	90
Anexo 3: Matriz de selección de producto desafío.....	93
Anexo 4: Control de pesos – Prueba de remanente de agua.....	96
Anexo 5: Fabricación y envasado del producto desafío. ....	103
Anexo 6: Resultados de las pruebas físicas, fisicoquímicas y microbiológicas del producto desafío.....	110
Anexo 7: Determinación del tiempo de secado externo por evaporación.....	124
Anexo 8: Técnicas para el procesamiento de datos.....	128
Anexo 9: Análisis microbiológicos de los frascos de vidrio peor caso lavados bajo el nuevo diseño.....	130
Anexo 10: Resultados del estudio de estabilidad acelerada. ....	133
Anexo 11: Control de riesgos del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio...	134

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales tipos de envases asociados a la forma farmacéutica.....	13
Tabla 2. Prueba de determinación de Vidrio de tipo III: Prueba de vidrio granulado. ....	17
Tabla 3. Criterios de Aceptación para la Calidad Microbiológica de Formas Farmacéuticas No Estériles.....	25
Tabla 4. Criterios de aceptación para las pruebas microbiológicas en frascos de vidrio - Prueba de lavado de frascos de vidrio y producto terminado.....	25
Tabla 5. Condiciones climáticas de estabilidad.....	29
Tabla 6. Definición operacional de variables e indicadores.....	31
Tabla 7. Escala para la evaluación del Impacto (I).....	41
Tabla 8. Escala para la evaluación de la ocurrencia (O).....	41
Tabla 9. Número de Prioridad de Riesgo (NPR). ....	42
Tabla 10. Plan de acción para la mitigación de riesgos. ....	43
Tabla 11. Forma farmacéutica.....	46
Tabla 12. Concentración de principio activo.....	47
Tabla 13. Volumen de envasado.....	47
Tabla 14. Evaluación y determinación de las presentaciones peor caso. ....	61
Tabla 15. Evaluación porcentual del recuento de microorganismos aerobios a seis tiempos.....	64
Tabla 16. Evaluación porcentual del recuento de hongos a seis tiempos. ....	65
Tabla 17. Evaluación porcentual del recuento de levaduras a seis tiempos.....	66
Tabla 18. Evaluación porcentual del recuento de E. Coli a seis tiempos. ....	67
Tabla 19. Evaluación porcentual del recuento de Salmonella spp. a seis tiempos.....	68
Tabla 20. Evaluación porcentual del recuento de Staphylococcus a. a seis tiempos. ....	69
Tabla 21. Evaluación porcentual del recuento de Pseudomona a. a seis tiempos.....	70
Tabla 22. Resultado del tiempo de secado externo de frasco de vidrio	

por evaporación.....	71
Tabla 23. Resultados de aspecto del producto desafío envasado. ....	72
Tabla 24. Resultados del pH del producto desafío envasado. ....	72
Tabla 25. Resultados de la densidad del producto desafío envasado. ....	73
Tabla 26. Volumen de entrega del producto desafío envasado. ....	73
Tabla 27. Resultados de la valoración de Vitamina A del producto desafío. ....	74
Tabla 28. Resultados de la valoración de Vitamina E del producto desafío. ....	74
Tabla 29. Resultados de la valoración de Vitamina D3 del producto desafío. ....	74
Tabla 30. Resultados de la valoración de Vitamina B1 del producto desafío. ....	75
Tabla 31. Resultados de la valoración de Vitamina B2 del producto desafío. ....	75
Tabla 32. Resultados de la valoración de Vitamina B6 del producto desafío. ....	76
Tabla 33. Resultados de la valoración de Nicotinamida del producto desafío. ....	76
Tabla 34. Resultados de la valoración del D-Pantenol del producto desafío. ....	77
Tabla 35. Resultados de la valoración de Vitamina C del producto desafío. ....	77
Tabla 36. Resultados de pruebas microbiológicas del producto desafío envasado con frascos lavados bajo el nuevo diseño.....	78
Tabla 37. Cuantificación de horas de la condición del diseño actual de lavado de frascos de vidrio .....	79
Tabla 38. Cuantificación de ahorro total de la condición propuesta nuevo diseño actual de lavado de frascos de vidrio en base a la condición actual .....	80
Tabla 39. Cuantificación de ahorro proyectado a un año con la implementación del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio .....	81

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de tipos de agua de uso farmacéutico.....	18
Figura 2. Diagrama de Diseño actual del sistema de lavado de frascos de vidrio en el envasado de formas farmacéuticas Líquidas no Estériles en el Laboratorio Hersil. ....	21
Figura 3. Diagrama de Diseño propuesto para la implementación del sistema de lavado de frascos de vidrio en el envasado de formas farmacéuticas Líquidas no Estériles en el Laboratorio Hersil S.A. ....	22
Figura 4. Diagrama de Factores que contribuyen a la biocarga en productos líquidos no estériles.....	26
Figura 5. Gráfica de la cantidad porcentual de remanente en el interior de los frascos antes y después de lavado de los frascos de todas las presentaciones evaluadas.....	61
Figura 6. Gráfica porcentual del recuento de microorganismos aerobios a seis tiempos.....	64
Figura 7. Gráfica porcentual del recuento de hongos a seis tiempos.....	65
Figura 8. Gráfica porcentual del recuento de levaduras a seis tiempos .....	66
Figura 9. Gráfica porcentual del recuento de E. Coli a seis tiempos .....	67
Figura 10. Gráfica porcentual del recuento de Salmonella spp. a seis tiempos.....	68
Figura 11. Gráfica porcentual del recuento de Staphylococcus a. a seis tiempos	69
Figura 12. Gráfica porcentual del recuento de Pseudomona a seis tiempos.....	70

## RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como propósito diseñar e implementar un nuevo método de lavado de frascos de vidrio para el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles, de calidad; para lo cual se modificó en el equipo de lavado de frascos de vidrio el ingreso de agua purificada, el cual fue reemplazado por el ingreso de agua blanda caliente a una temperatura mayor o igual a 70 grados centígrados que permitió alcanzar la sanitización interna de los frascos de vidrio eliminando contaminantes, logrando eliminar la etapa de estufado de los frascos de vidrio después de ser lavados y para tener un proceso continuo. El producto seleccionado fue envasado con remanentes de agua purificada en el interior del frasco. La selección de la muestra se realizó con pruebas de remanente de agua interna del frasco de vidrio después del lavado bajo el nuevo diseño, asimismo se determinó el producto que representa el peor caso de todos los manufacturados en el laboratorio HERSIL S.A mediante una técnica de selección. Los resultados de las distintas pruebas a las muestras representativas del producto seleccionado como peor caso los cuales fueron: físicas, fisicoquímicas y microbiológicas, esta última prueba se realizó en frascos de vidrio determinados como peor caso después de ser lavados, es decir sin producto a granel dentro y análisis microbiológico al producto terminado luego de realizado el envasado con los frascos lavados aplicando el nuevo diseño, pruebas que fueron reportadas como conformes con resultados cuantitativos. Finalmente se corroboraron estos resultados mediante un estudio de estabilidad acelerada por 3 meses a condiciones de almacenamiento desfavorables para el producto, el cual fue almacenado a  $40 \pm 2$  grados centígrados y  $75 \pm 5$  por ciento de humedad relativa. Los análisis realizados según las técnicas analíticas y especificaciones basadas en el sistema de calidad establecida por el laboratorio HERSIL S.A en base a la farmacopea americana USP N° 40; Después de realizar los ensayos y pruebas respectivas se obtuvo un resultado conforme, dentro de las especificaciones establecidas, en cuanto a las características físicas, fisicoquímicas y microbiológicas del producto en estudio.

Concluyendo que el nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio es efectivo en la eliminación de contaminantes viables y no viables, teniendo como evidencia los resultados de las pruebas físicas, fisicoquímicas y microbiológicas que son muestra que para la manufacturación de estos productos líquidos no estériles bajo el nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio no pierde la calidad establecida y exigida por la normativa vigente; y que se ha optimizando en tiempo de envasado.

**PALABRAS CLAVE:** Diseño, implementación, lavado de frascos de vidrio, optimización, envasado, formas farmacéuticas.



## **ABSTRACT**

In the present research work, the purpose was to design and implement a new method of washing glass jars for the packaging of non-sterile, quality liquid pharmaceutical forms; for which the entry of purified water was modified in the glass bottle washing equipment, which was replaced by the entry of warm soft water at a temperature greater than or equal to 70 degrees Celsius, which allowed to reach the internal sanitization of the bottles of glass eliminating contaminants, managing to eliminate the stoving stage of the glass jars after being washed and to have a continuous process. The selected product was packed with remnants of purified water inside the bottle. The selection of the sample was carried out with tests of the internal water retention of the glass bottle after washing under the new design, and the product that represents the worst case of all the manufactured products in the HERSIL SA laboratory was determined through a selection technique. The results of the different tests to representative samples of the selected product as worst case were: physical, physicochemical and microbiological, this last test was carried out in glass jars determined as worst case after being washed, that is without bulk product inside and microbiological analysis to the finished product after the packaging with the washed bottles was applied applying the new design, tests that were reported as complying with quantitative results. Finally, these results were corroborated by an accelerated stability study for 3 months at unfavorable storage conditions for the product, which was stored at 40 +/- 2 degrees Celsius and: 75 +/- 5 percent relative humidity. The analyzes carried out according to analytical techniques and specifications based on the quality system established by the laboratory of HERSIL S.A based on the US Pharmacopoeia USP No. 40; After carrying out the respective tests and tests, a consistent result was obtained, within the established specifications, regarding the physical, physicochemical and microbiological characteristics of the product under study. Concluding that the new design of glass bottle washing is effective in the elimination of viable and non-viable contaminants, taking as evidence the results of the physical, physicochemical and microbiological

tests that are shown that for the manufacture of these non-sterile liquid products under the new design of glass bottle washing does not lose the quality established and required by current regulations; and that it has been optimized in packaging time.

**KEYWORDS:** Design, implementation, washing of glass bottles, optimization, packing, pharmaceutical forms.

# INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica se encarga de diseñar, elaborar y distribuir medicamentos, que tienen como objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir enfermedades. Los medicamentos deben ser seguros y de calidad, además de cumplir con todas las exigencias regulatorias relacionadas a los atributos y características para los que fueron fabricados. El reto que tiene la industria actualmente es producir medicamentos de calidad a un menor costo y en el menor tiempo posible, esto implica la optimización de procesos, capacitación y utilización de tecnología.

En el envasado de las formas farmacéuticas líquidas no estériles los frascos tipo PET están reemplazando al frasco de vidrio, sin embargo en algunos productos farmacéuticos este tipo de envase no permite mantener la estabilidad de los productos por ejemplo los medicamentos vitamínicos, debido a esto se siguen utilizando los envases de vidrio, ya que aporta mejor estabilidad, inocuidad y además aporta un mayor tiempo de vida al producto y su limpieza requiere métodos tradicionales que generan un mayor costo.

En este sentido, implementar un nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio representa un valioso aporte en el aumento de operatividad de las plantas farmacéuticas que manufacturan medicamentos líquidos no estériles.

Con la consigna de obtener resultados confiables y reproducibles, además de obtener un sustento técnico basado en un análisis de riesgos que incluyen las siguientes pruebas cuantitativas; físicas, fisicoquímicas y microbiológicas y así obtener mejoras en las capacidades de producción, optimizar los procesos y tener procedimientos más robustos y reproducibles.

# **CAPÍTULO I**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA**

La aplicación de tecnología automatizada en los procesos farmacéuticos se ha venido desarrollando con mayor fuerza en los últimos años; ya que, las empresas farmacéuticas buscan desarrollar y manufacturar medicamentos con calidad a un bajo costo. Por ello actualmente en la producción de medicamentos líquidos no estériles de un reconocido laboratorio farmacéutico como lo es laboratorios Hersil S.A. que cuenta con un diseño de tecnología automatizada de lavado de material primario y envasado ya establecido, el cual cumple todas las especificaciones de calidad y en la continua incesante búsqueda de seguir optimizando tiempos y costos sin dejar de cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), se ha detectado una posible de mejora en el flujo del envasado donde se busca modificar, mejorar y optimizar el proceso de lavado de frascos de vidrio y envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles.

Por lo que en la presente tesis se busca diseñar e implementar un nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio en el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles teniendo en cuenta el cumplimiento de lo establecido en la normativa vigente, el mencionado nuevo diseño debe ser implementado para ser evaluado por las distintas áreas involucradas con la finalidad de asegurar y mantener la calidad de los medicamentos manufacturados para así cumplir con uno de los

principales objetivos de los laboratorios Hersil S.A. el cual es seguir siendo competitivos en el mercado nacional e internacional, llevando medicamentos seguros y eficaces al público consumidor.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.2.1. PROBLEMA GENERAL**

¿En qué medida el diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimizará el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.?

### **1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS**

1. ¿En qué medida el diseño e implementación de un sistema de lavado de frascos de vidrio afectará la calidad de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.?
2. ¿En qué medida el diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimizará el tiempo de envasado de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.?

## **2.1. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **2.1.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar en qué medida el diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimiza el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.

### **2.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Determinar en qué medida el diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio afecta la calidad de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.

2. Determinar en qué medida el diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimiza el tiempo de envasado de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.

## **2.2. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

El reto que tiene la industria farmacéutica actualmente es producir medicamentos de calidad a un menor costo y en el menor tiempo posible, esto implica la optimización de procesos, capacitación y utilización de tecnología, esto ha sido motivo de interés de investigadores que desarrollan la carrera de farmacia y bioquímica en la industria farmacéutica

Durante mucho tiempo se han realizado diversos estudios de mejora de proceso en diferentes plantas de producción de medicamentos, los cuales fueron diseñados, elaborados e implementados activamente por profesionales químicos farmacéuticos con la finalidad de producir medicamentos seguros, eficaces y de calidad, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y mejorar la condición económica de la industria farmacéutica donde se proponen los cambios.

La ejecución de esta tesis es importante, ya que busca optimizar el sistema de lavado de frascos de vidrio del área de envasado de medicamentos líquidos no estériles de una planta farmacéutica, asegurando que el nuevo diseño de proceso mantenga los atributos de calidad establecidos para estos productos y no afecte las especificaciones técnicas, logrando una mejor dinámica del proceso actualmente empleado, aportando así una investigación de gran utilidad para otros investigadores, ya que podría ser tomado como referencia para un estudio realizado en el mismo campo de la industria farmacéutica y contribuyendo con la salud y la sociedad con medicamentos seguros y eficaces que cumplan con todas las exigencias de DIGEMID como ente regulatorio y entidades extranjeras a donde se exporten los medicamentos.

### **2.3. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

El tiempo fue una limitación en la presente tesis, ya que no fue factible para el investigador determinar y realizar las pruebas de estabilidad a largo plazo (2 años como máximo), por lo que se realizó estudios de estabilidad acelerada, también llamadas a corto plazo por un tiempo de tres meses, sometiendo el producto determinado como peor caso a condiciones de almacenamiento desfavorables a temperaturas de  $40\pm 2$  grados centígrados y humedad relativa de  $75\pm 5$  por ciento, mencionada prueba hizo más robustos y confiables los resultados cuantitativos obtenidos.



# **CAPÍTULO II**

## **MARCO TEÓRICO**

### **2.1. ANTECEDENTES (NACIONALES Y EXTRANJEROS)**

SOLORZANO B y REYES A. (2017) “DISEÑO DE UN SISTEMA SEMIAUTOMÁTICO PARA LAVADO DE BOTELLAS DE VIDRIO TIPO III, DE 750 ML DE CAPACIDAD”.

Según Solórzano y Reyes describen el diseño de un sistema semiautomático para lavado de botellas de vidrio, tipo III, de 750 mL de capacidad, que se presentará como solución al proceso de limpieza de envases de la fábrica vinos y licores Vilcabamba.

Las lavadoras de botellas están concebidas para realizar la limpieza y desinfección de envases nuevos o reciclados, con la finalidad de conseguir una condición óptima sanitaria para su utilización en el posterior envasado del producto. A través de la metodología utilizada se sintetizó información sobre los procesos tecnológicos de los diferentes tipos de lavadoras existentes en el mercado, y se eligió como mejor opción una lavadora rotativa, con una producción de aproximadamente 140 botellas/hora.

El funcionamiento de la lavadora rotativa se basa en someter a las botellas a un proceso de lavado con un tratamiento especializado de solución cáustica, donde se aseguren las condiciones de calidad de las botellas para envasar el producto. La máquina lavadora estará conformada por tres compartimentos, cada uno destinado a ejecutar una operación específica de un ciclo de lavado. El primer compartimento estará destinado a realizar la desinfección de las botellas

mediante la inyección de solución cáustica a 71°C, continuando al siguiente compartimento donde se ejecutará la extracción de etiquetas mediante la inyección de agua a presión y finalmente los envases pasarán al último compartimento donde se realizará el enjuague y aclarado.

El presente documento presenta el diseño de un sistema para lavado de botellas de vidrio, estableciendo consideraciones necesarias para calcular, dimensionar y seleccionar sus componentes principales. Además, el diseño consta de una propuesta de control semiautomático comandado por un PLC para facilitar el accionamiento de los diversos elementos electromecánicos. Para detalles constructivos del sistema semiautomático para el lavado de botellas y finalmente se presentan los respectivos planos de los elementos que lo constituyen. <sup>(1)</sup>

NARCISO AGUILAR CHRIS. (2015) “ESTABILIDAD ACELERADA Y A LARGO PLAZO DE UNA SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL DE TIMOLOL, FABRICADO POR EL LABORATORIO VITALINE S.A.C.”

Según Narciso C. en el estudio de estabilidad acelerada y a largo plazo de una solución oftálmica estéril de timolol, elaborada por el laboratorio VITALINE S.A.C. el cual se realizó bajo las condiciones planteadas por la Dirección de Insumos, Medicamentos y Drogas (DIGEMID) en la “Directiva técnica de estabilidades de medicamentos “. En estas se determinaron características fisicoquímicas y microbiológicas.

En el estudio de estabilidad acelerada las temperaturas de almacenamiento son 40°C  $2 \pm 2$ °C y humedad relativa de 75%  $\pm 5$ % (estudio realizado hasta los 6 meses de vida útil) y para los estudios de estabilidad a largo plazo son de temperatura de 30° C  $\pm 2$ °C y humedad relativa 65%  $\pm 5$ % (se lleva a cabo hasta a fecha de caducidad) Se tomaron datos solo hasta el primer año de vida útil del medicamento. Finalmente se obtuvo un resultado conforme dentro de las especificaciones establecidas. <sup>(2)</sup>

PAUCAR GALLO EDGAR. (2014) “ESTUDIO DE SISTEMAS DE LAVADO DE BOTTELLAS PARA LA OPTIMIZACIÓN DE TIEMPOS DE PRODUCCIÓN EN EL PROCESO DE EMBOTELLADO EN EL LABORATORIO DE AUTOMATIZACIÓN Y CONTROL DE LA FACULTAD DE INGENIERÍA CIVIL Y MECÁNICA DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO.”

Según Paucar E. debido a la importancia de implementar un sistema de lavado automático para mejorar la producción en el prototipo de embotelladora y a su vez de implementar con elementos prácticos el Laboratorio de automatización.

Inicialmente se recopila información básica acerca del proceso de lavado de botellas, de los tipos de máquinas lavadoras existentes y la teoría que nos ayude a entender el funcionamiento y comportamiento de los distintos elementos constitutivos de dicha máquina. Para seleccionar la mejor opción que permita mejorar el lavado y a su vez la producción dentro del prototipo de embotellado se consideraron dos alternativas en los cuales se realizó un análisis orientado a la funcionalidad, mantenimiento, operación y costo de fabricación. Luego de haber considerado la mejor opción se procede a diseñar y seleccionar cada uno de los elementos que conforman la Máquina Lavadora de Botellas. Después del diseño de cada uno de los elementos de la máquina se realiza un análisis económico para saber el costo aproximado de la construcción de la Máquina Lavadora de botellas.<sup>(3)</sup>

VIGO MARIÑOS, CÉSAR. (2013) “ESTABILIDAD ACELERADA Y A LARGO PLAZO DE UNA SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL.”

Según Vigo C. al realizar el estudio de estabilidad acelerada y al largo plazo de una solución oftálmica estéril, la cual se elaboró en el laboratorio VITALINE S.A.C. Dicho estudio se realizó utilizando el método Cromatográfico Liquida de Alta Performance (HPLC), según técnica interna para análisis climáticas fueron asignadas para la zona climática Iva.

Los resultados del estudio estabilidad acelerada y a largo plazo del producto luego de 6 y 18 meses de estudio respectivamente, demuestran que el producto farmacológico mantiene los parámetros de calidad tanto físicos, químicos como microbiológicos al tiempo final del estudio.<sup>(4)</sup>

MARTÍNEZ FIGUEROA, RODOLFO. (2013) “PROPUESTA DE MEJORA DEL PROCESO LAVADO PARA INCREMENTAR LA EFICIENCIA DE MÁQUINA DE LA EMPRESA CLEAR PET S.A.C.”

Según Martínez R. tuvo como objetivo general proponer mejoras del proceso lavado para incrementar la eficiencia de máquina de la empresa Clear PET S.A.C. Se evaluaron todos los factores que afectan la eficiencia de máquina y se reconoció el impacto que ocasionan, entre los factores detectados tenemos la calidad de la materia prima, las paradas por falla de maquinaria y la velocidad de la línea de producción. Para determinar las mejoras a proponer se elaboraron diagramas de Pareto, análisis causa efecto y lluvia de ideas.

Los resultados que se lograron son:

- Incremento de la eficiencia de máquina en el proceso de lavado de la planta Clear PET.
- Mayor rentabilidad del negocio mejorando la calidad de la materia prima, disminuyendo las paradas de planta y capacitando al personal que controla el proceso.
- Detección de otras oportunidades de mejora a desarrollar en un proyecto futuro.

El impacto de las mejoras en el proceso de lavado fue positivo también para otras áreas de la organización como, por ejemplo, la disminución de compra de la resina virgen (Logística), mayor disponibilidad de materia prima (Planta de Inyección), mayor poder de negociación con los proveedores (Comercial).<sup>(5)</sup>

ROBLES GOTTFRIED BASILIA. (2011) “ANALISIS COMPARATIVO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y ESTABILIDAD A LARGO PLAZO DE JARABE DE CARBOCISTEINA + SOBRETEROL”

Según Robles B. afirma que el tiempo de vida útil de un fármaco o medicamento se puede predecir con un estudio de estabilidad acelerada. Se desarrolló dicho estudio en el Laboratorio CIFARMA S.A por el método de Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC), Según técnica interna para su cuantificación.

Las condiciones de almacenamiento fueron asignadas por zona climática Iva y las variables analizadas en las muestras de los jarabes de Carbocisteina + Sobrerol fueron: aspecto, color, sabor, peso específico, pH, concentración de principio activo y análisis microbiológico.

Los resultados en los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo fueron similares para todas las variables analizadas, por lo que se infiere que los dos son significativos para la determinación de medicamento.

Finalmente se concluye que el estudio de estabilidad acelerada es un método confiable para predecir el tiempo de vida útil del jarabe de Carbocisteina + Sobreterol. <sup>(6)</sup>

## **2.2. BASES LEGALES Y/O TEÓRICAS**

### **2.2.1. BASES LEGALES**

#### **2.2.1.1. NORMAS NACIONALES**

- Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. DIGEMID; 1999.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, se definen y establecen los principios,

normas, criterios y exigencias básicas sobre estos productos de uso en seres

- humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos. DIGEMID
- Resolución Ministerial N°906-2009-MINSA. Aprueba la Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de Estabilidad de medicamentos; 2009.
- Decreto Supremo 016-2011-SA. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines. Lima: MINSA; 2011.

#### **2.2.1.2. NORMAS INTERNACIONALES**

- United States Pharmacopeia. USP N°40.
- Reporte de Comité de Expertos de la WHO. (World Health Organization).

### **2.2.2. BASES TEÓRICAS**

#### **2.2.2.1. IMPORTANCIA DEL ENVASE EN LOS MEDICAMENTOS**

En las primeras etapas del desarrollo de un nuevo medicamento los laboratorios realizan distintas pruebas y/o ensayos para reconocer las características y comportamiento que tendrán estos medicamentos y así de esta manera se seleccione cual es la forma farmacéutica, vía de administración y dosis más adecuadas para el mismo. Estas pruebas y/o ensayos tienen una importancia fundamental en el diseño del envase, especialmente del envase primario o inmediato ya que se encargará de mantener las condiciones adecuadas de conservación, almacenamiento y administración debido a que este se encontrará en contacto directo con el medicamento. (Ver tabla 1)

Por ello el envase primario o inmediato debe de ser considerado como una parte esencial del medicamento. <sup>(10)</sup>

**Tabla 1.** Principales tipos de envases asociados a la forma farmacéutica

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ESTADO FÍSICO	FORMAS FARMACÉUTICAS MÁS FRECUENTES	PRINCIPALES TIPOS DE ENVASES ASOCIADOS
ORAL	FORMAS LÍQUIDAS	Jarabes Soluciones, suspensiones Y similares	Frascos de plástico y vidrio Ampollas, frascos de plástico, frascos de vidrio y sobres
	FORMAS SÓLIDAS	Cápsulas Comprimidos Grageas, pastillas, chicles Polvos y granulados	Blíster y strip  Blíster, Strip y sobres

FUENTE: Tomado de la USP 40 <659> Requisitos de Envasado y Almacenamiento. <sup>(11)</sup>

En la normal internacional USP 40 se precisa que los envases no deben interactuar de forma química o física con los productos farmacéuticos al punto de ocasionar el incumplimiento de su estabilidad, contenido de principio activos, inocuidad y calidad.

Para medicamentos e ingredientes farmacéuticos activos los envases deben de cumplir hermeticidad, impermeabilidad y si fuera necesario resistencia a la luz para medicamentos con activos fotosensibles.

Para productos que no sean medicamentos y no se proporcionan instrucciones o limitaciones específicas, estos productos deben estar protegidos de la humedad, calor excesivo, congelación y si fuera necesario de la luz durante su transporte y distribución. <sup>(11)</sup>

#### 2.2.2.2. VIDRIO

El vidrio es un material que no presenta una estructura química definida, composición constante y circunstancias que constituyen una ventaja al permitirle una mayor versatilidad relativa a las propiedades que presenta.

Se puede considera un material no cristalino con componentes que están dispuestos formando una estructura reticular, esta estructura derivada de la unión del oxígeno con otros tipos de componentes más o menos variables constituyen el retículo vítreo que es considerado una constante en todos los vidrios, entre estos componentes se destacan elementos indispensables llamados formadores del

retículo donde los más empleados para los vidrios de uso farmacéutico son el Silicio y el Boro. Con el propósito de modificar las propiedades que esta estructura base confiere al vidrio se emplean otras sustancias llamadas elementos deformadores de retículo los cuales son el Sodio, Potasio, Calcio y Bario principalmente. <sup>(23)</sup>

#### - **VENTAJAS DEL VIDRIO**

El vidrio tiene muchas ventajas de uso, se pueden destacar su inercia química y en términos generales es inerte al contacto con medicamentos ya que no se oxida, otra importante ventaja es su impermeabilidad a los gases donde prácticamente es inatacable por agentes físicos, químicos y biológicos. El vidrio utilizado como material para los envases farmacéuticos no presenta “migraciones” de monómeros y aditivos al medicamento que almacena.

Son cien por ciento reciclables, lo cual no permite pérdida del material ni propiedades posibilitando un importante ahorro de energía con relación su producción. <sup>(23)</sup>

#### - **INCONVENIENTES DEL USO DE VIDRIO**

Según el autor García F. los grandes inconvenientes que tiene el uso del vidrio es la gran fragilidad que presenta ya que hace que se rompan o agrieten fácilmente al recibir un golpe durante su manipulación en los procesos industriales donde seas utilizados, así como también durante su transporte y distribución como producto terminado.

La producción de envases a base de vidrio tiene un costo superior a otro tipo de material empleado para el mismo fin y por su elevado peso existe gran dificultad al realizar su distribución, transporte, manejo y recuperación. <sup>(23)</sup>

#### - **REQUISITOS QUE DEBE CUMPLIR EL VIDRIO**

El envase de vidrio debe permitir aislar la preparación farmacéutica que almacena en su interior de agentes externos como el aire, la humedad y luz, debe mostrar



una elevada resistencia hidrolítica en un amplio intervalo de temperatura. Además, debe de ser homogéneo y tener propiedades de fusión adecuadas que le permitan evitar rupturas debido a tensiones superficiales, también deben poseer resistencia mecánica suficiente para poder soportar los golpes que puedan sufrir mientras son manipulados.

La tolerancia a los cambios bruscos de temperatura y las diferencias de presión que experimentará el material durante su etapa de sanitización o esterilización es importante y esta tolerancia dependerá de la metodología que cada laboratorio o industria use para asegurar la calidad de sus productos.<sup>(23)</sup>

#### **- FUNCION DE LOS ENVASES DE VIDRIO EN LOS MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTÉRILES**

Los procesos conocidos como envasado y acondicionado son llevados a cabo cual el medicamento o forma farmacéutica es fabricada y envasada en envases de vidrio, estos permitirán asegurar una correcta conservación de los medicamentos en condiciones favorables, permitiendo conservar su calidad, seguridad y eficacia. Los envases de vidrio cumplen un papel fundamental en el envasado de medicamentos, ya que proporciona protección frente a los posibles riesgos que le pueden afectar, de este modo asegurando su estabilidad.

Entre los posibles riesgos que ponen en peligro la integridad del producto farmacéutico se destacan los siguientes:

- Factores de tipo físico o mecánico, tales como golpes, caídas y presiones a las que podrían someterse durante los procesos de almacenamiento, distribución y transporte.
- Factores ambientales tales como la humedad, la temperatura, la luz y el oxígeno.
- Factores químicos y biológicos y contaminación microbiana.

La función protectora de los envases tanto externo como interno, tiene una importante finalidad identificativa e informativa en relación con el contenido, ya que se tiene que recoger, junto con el prospecto, todos y cada uno de los

aspectos referentes al medicamento, como la dosificación, forma de administración, reacciones adversas, contraindicaciones y correcto modo de uso y forma de almacenamiento y conservación. <sup>(10)</sup> <sup>(11)</sup>

## - TIPOS DE FRASCOS DE VIDRIO PARA MEDICAMENTOS

### **VIDRIO TIPO I:** Vidrio de Borosilicatos

Este tipo de vidrio es ideal para el envase de las soluciones y polvos inyectables, se caracteriza por tener una baja cesión alcalina, mínima cesión total, despreciable cesión ácida y un bajo coeficiente de dilatación térmica lineal y por ello una notable resistencia a los saltos térmicos.

**VIDRIO TIPO II:** Vidrio de composición sódico-cálcico con un proceso de neutralización superficial con anhídrido sulfuroso ( $\text{SO}_2$ ).

Este tipo de vidrio se obtiene sometiéndolo a la acción de una atmósfera de  $\text{SO}_2$  y  $\text{O}_2$  a temperatura elevada. En esta condición el  $\text{SO}_2$  se oxida, pasando a  $\text{SO}_3$ , y reacciona con los iones alcalinos superficiales para dar  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , quedando como una capa fina de polvo blanco que se retira con un simple lavado antes de usar el recipiente. Por el empobrecimiento en sodio se produce un cambio de la estructura microcristalina, tomando un aspecto bastante similar al de la sílice vitrosa.

Cuenta con una buena resistencia hidrolítica, con la condición de usarlo con soluciones con un pH superior a siete u ocho, por ello actualmente su uso es específico para el almacenamiento de polvos liofilizados, soluciones oleosas y soluciones acuosas con un pH menor a siete.

**VIDRIO TIPO III.:** Vidrio de composición sódico-cálcico, sin tratamiento superficial.

Este tipo de vidrio cuenta con una buena resistencia mecánica y con una menor resistencia hidrolítica, son utilizados para la fabricación de envases primarios para almacenar soluciones oleosas, jarabes, emulsiones y suspensiones. (Ver tabla 2)

Dado que el este tipo de vidrio se viene utilizando en los laboratorios Hersil S.A. se detalla la prueba realizada para su determinación e identificación.

**Tabla 2.** Prueba de determinación de Vidrio de tipo III: Prueba de vidrio granulado

TIPO DE ENVASE	PRUEBA	PROPÓSITO
I, II, III	Prueba de vidrio Granulado	Distingue el vidrio de borosilicato Tipo I del vidrio de soda, cal y sílice Tipos II y III.

FUENTE: Tomado de USP 40 <660> Envases – Vidrio. <sup>(12)</sup>

**VIDRIO TIPO IV:** Este tipo de vidrio es conocido como NP (no parenteral) el cual pertenece a la categoría de vidrios de tipo sódico-cálcicos de uso general

Están destinados para almacenar preparados por vía bucal, suspensiones pomadas y comprimidos. <sup>(10) (12)</sup>

### 2.2.2.3. TIPOS DE AGUA PARA EL LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO

#### a) AGUA POTABLE:

Es también denominada agua bebible o apta para beber. Los niveles de contaminantes permitidos en el agua potable son considerados generalmente seguros para emplearla con sustancias oficiales y otros fármacos siempre y cuando sean compatibles con los procesos.

El uso de especificaciones de agua potable establecerá un conjunto de niveles permitidos de contaminantes químicos y microbiológicos con los que se enfrentará un sistema de purificación de agua.

Se pueden tener variaciones estacionales en los atributos de calidad del agua potable y estas deben de tener en cuenta sus usos en síntesis y en limpieza. <sup>(14)</sup>

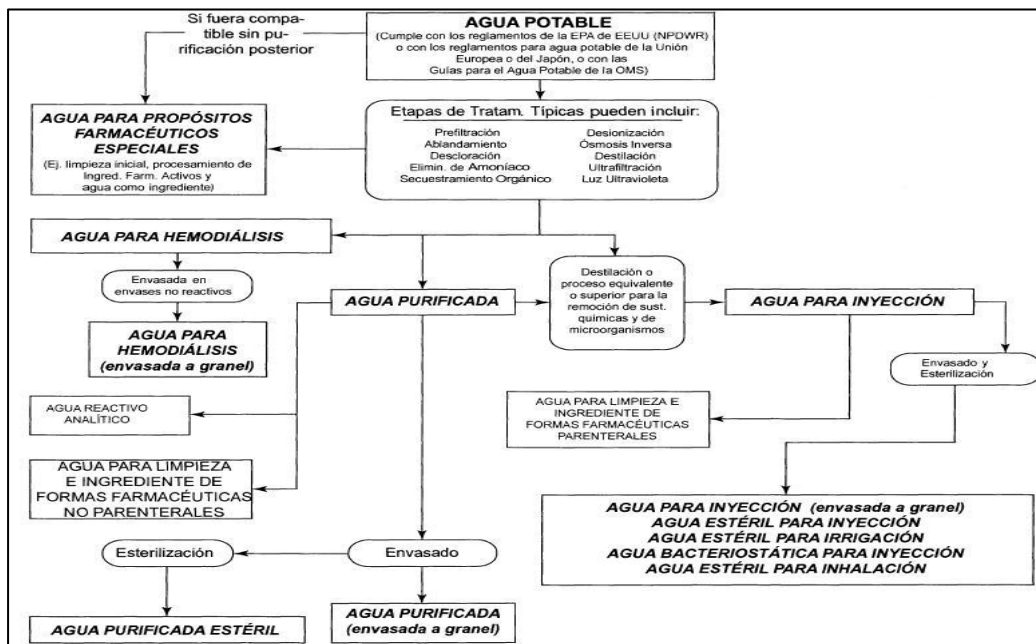
#### b) AGUA BLANDA

El agua blanda es el líquido que tiene una cantidad muy reducida de sales minerales. <sup>(14)</sup>

### c) AGUA PURIFICADA

El agua purificada es utilizada como excipiente para la producción de preparaciones no parenterales en su mayoría utilizada como vehículo y en otras aplicaciones farmacéuticas, como la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto no parenteral o medicamento. Este tipo de agua deberá cumplir con los requisitos de pureza química, iónica y orgánica, y debe protegerse de la contaminación microbiana.

El agua es utilizada en las instrucciones de preparación de artículos USP-NF y con claridad pretende que sea el tipo agua purificada la que se haya calentado hasta una temperatura no especificada para aumentar la solubilización de otros ingredientes. No existe un límite superior de temperatura para el agua (excepto que ha de ser inferior a 100 grados centígrados) sin embargo cada monografía o artículo describe un límite inferior implícito por debajo del cual el efecto de solubilización deseado no ocurre.<sup>(13)</sup> (Ver figura 1)



**Figura 1.** Flujograma de tipos de agua de uso farmacéutico

FUENTE: Tomado de USP 40 <1231> Agua para uso farmacéutico<sup>(13)</sup>

#### 2.2.2.4 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE PRESIÓN, TEMPERATURA DEL AGUA Y PRESIÓN DE AIRE COMPRIMIDO

a) **AGUA POTABLE:** El agua potable en el proceso de lavado de frascos de vidrio será usado para la limpieza (etapa de pre-enjuague), la cual tendrá como objetivo retirar posibles restos de vidrio o partículas extrañas del interior del frasco de vidrio, para la cual tendrá que ser liberada a una presión entre 50 – 60 PSI.

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio

b) **AGUA BLANDA CALIENTE:** El agua blanda caliente en el proceso de lavado de frascos de vidrio será usado para la etapa de sanitización de los frascos, para la cual deberá tener una temperatura mayor a 65 grados centígrados, ya que según el informe N°46, Anexo 2 del comité de expertos de la WHO (Organización Mundial de la Salud) indican que los sistemas que operen a esta temperatura, son menos susceptibles a contaminación microbiológica, por lo que se estableció como especificación temperaturas  $\geq$  a 70 grados centígrados<sup>(14)</sup>

En el laboratorio en el cual se llevó a cabo el estudio, se mantendrá como especificación la misma presión de ingreso del agua potable, es decir a una presión entre 50 – 60 PSI.

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio

c) **AGUA PURIFICADA:** El agua purificada es utilizada en las fabricaciones de los productos líquidos no estériles, y en el proceso de lavado será utilizada para la etapa de enjuague del frasco de vidrio, donde entrará en contacto con la superficie interna del frasco, tendrá que ser liberada a una presión entre 50 – 60 PSI.

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio

d) **AIRE COMPRIMIDO:** El aire comprimido será utilizado en el proceso para el secado interno de los frascos de vidrio, será sometido mediante filtros

finales para mantener la calidad de aire liberado y para el cual se establece criterios de aceptación entre 65 – 85 PSI.

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio

#### **2.2.2.5 DISEÑO PARA EL LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO**

El lavado de frascos de vidrio empleado actualmente en el Laboratorio Hersil S.A tiene como objetivo garantizar que los frascos de vidrio utilizados en el envasado de productos Líquidos no estériles se encuentren libres de cualquier contaminante, elemento extraño y microbiológicamente dentro de los niveles permitidos.

##### **2.2.2.5.1 DISEÑO ACTUAL**

El diseño del proceso es el siguiente, y se desarrolla según los procedimientos autorizados por el equipo técnico del laboratorio.

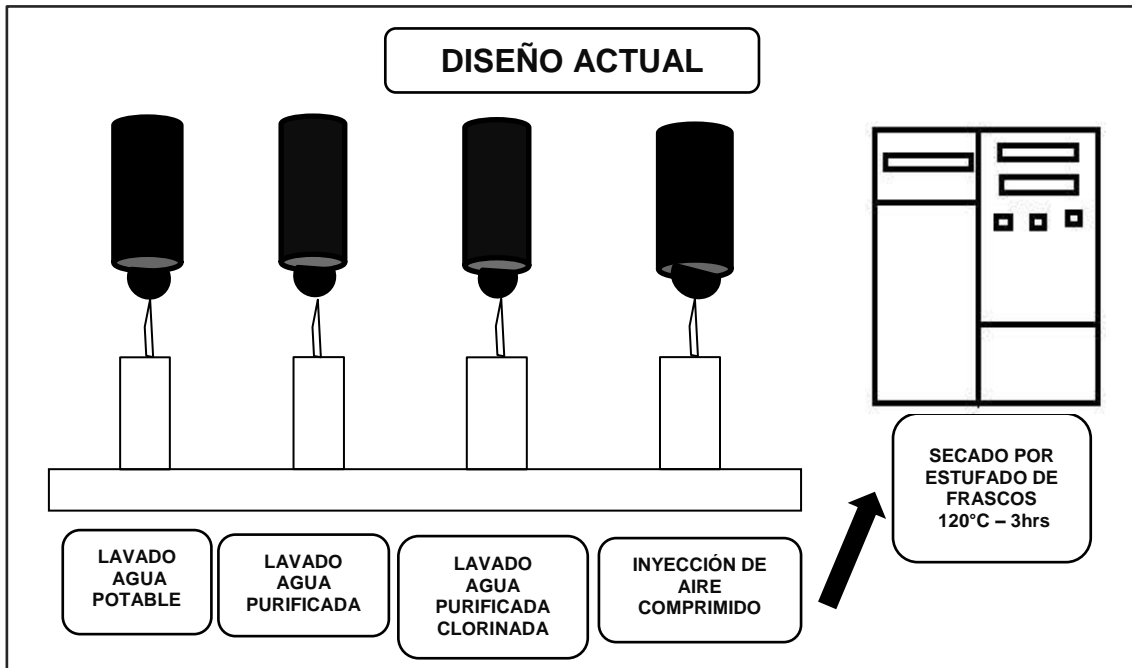
El personal responsable de la recepción de materiales se aproxima a la esclusa de almacén de materiales y recibe los frascos de vidrio realizando la verificación del material con la orden de envasado (orden de trabajo), en el cual se verifica la presentación del frasco, cantidad, código del material y número de análisis del material, además este debe contar con el rótulo de material aprobado por el área de control de material de empaque (Control de Calidad). Una vez conforme la recepción, el personal encargado procederá a trasladar los frascos en pallets al ambiente de lavado de frascos del área de Líquidos no estériles.

Se inicia el proceso de lavado previa verificación del Químico Farmacéutico responsable del proceso y Control de Calidad.

Se enciende la lavadora de frascos marca Gilowy y se procede a colocar los frascos en las agujas pasando los frascos por cada una de las estaciones (ver figura 2), una vez completada la etapa proceder a retirar los frascos y recibir en las bandejas de acero inoxidable (previamente sanitizadas), después de obt

ener cada bandeja llena colocar en los coches, para proceder con el estufado de frascos.

Este diseño se encuentra validado, y en resumen se hace uso de 3 tipos de agua (potable, purificada y purificada clorinada) y aire comprimido, seguido de un proceso de estufado para el secado de frascos, esto por un tiempo de tres horas a 120 grados centígrados de temperatura según la validación actual del diseño.



**Figura 2.** Diagrama de Diseño actual del sistema de lavado de frascos de vidrio en el envasado de formas farmacéuticas Líquidas no Estériles en el Laboratorio Hersil S.A.

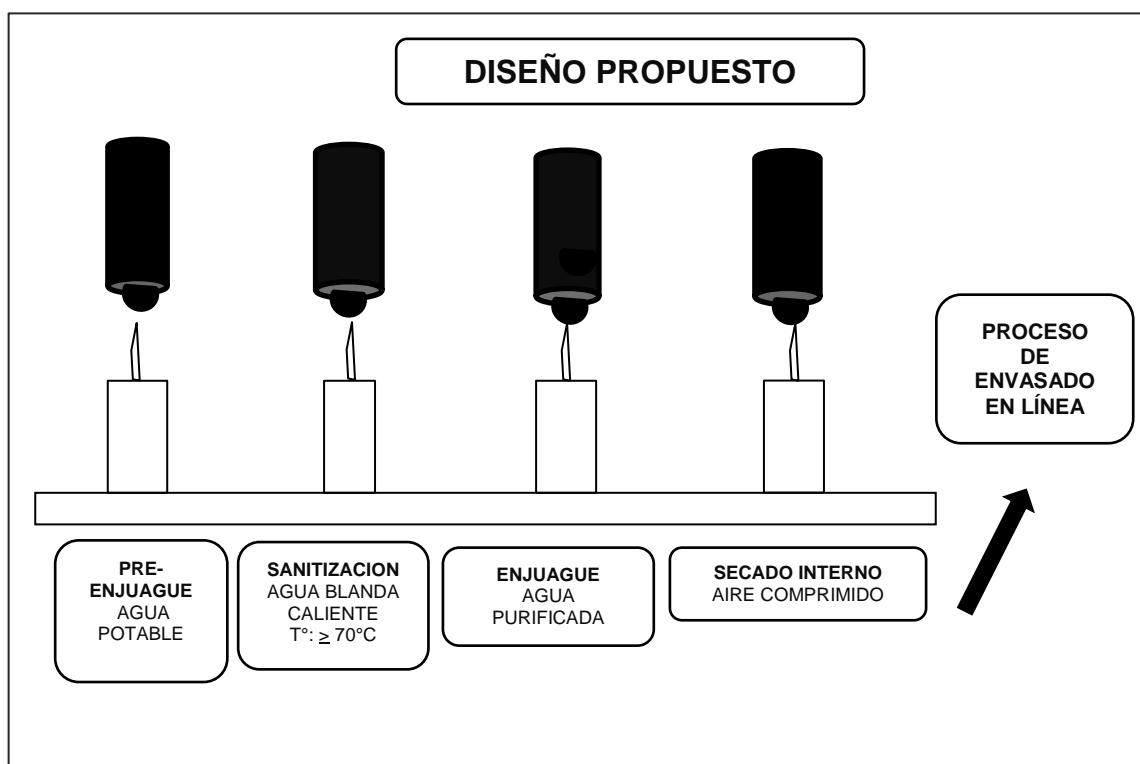
FUENTE: Diseño propio del Laboratorio Farmacéutico

#### 2.2.2.5.2. DISEÑO PROPUESTO

El nuevo diseño propuesto para el lavado de frascos de vidrio para el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles es el siguiente, se mantuvo el uso de agua potable para realizar el pre-enjuague interno del frasco, y el uso del aire comprimido para el secado interno de los frascos, la diferencia fue el reemplazo

del agua purificada clorinada por el agua blanda caliente el cual será implementado en la segunda estación del equipo y calentado mediante un equipo intercambiador de calor, el proceso es seguido de un enjuague final con agua purificada, misma agua utilizada para la fabricación de las formas farmacéuticas líquidas no estériles.

Y según evaluación de otros factores se determinará si es factible y seguro continuar con el flujo del proceso, cuya finalidad es realizar el proceso de envasado en línea, sin el estufado del frasco. (Ver figura 3)



**Figura 3.** Diagrama de Diseño propuesto para la implementación del sistema de lavado de frascos de vidrio en el envasado de formas farmacéuticas Líquidas no Estériles en el Laboratorio Hersil S.A.

**FUENTE:** Diseño propio de los investigadores.

### 2.2.2.6. VALIDACIÓN DE PROCESOS



Una de las principales exigencias de las Buenas Prácticas de Manufactura es el obtener procesos validados énfasis en la documentación y metodología que describen los procesos.

La definición de validación como un sistema del aseguramiento de la calidad el cual se establece mediante la evidencia documentada que proporcionará un alto grado de certeza que un proceso, diseño, equipo o sistema producirá consistentemente y con repetitividad dando resultados dentro de las especificaciones descritas y especificadas en la validación.

Los procesos deben ser validados para conocerlos y así reducir las causas de variabilidad que pueden ser causantes de no conformidades y accidentes y finalmente para establecer controles en los factores de riesgos identificados durante una validación a fin de prevenir fallas potenciales por medio de un diagnóstico temprano. Asimismo se deben de unificar los procedimientos de trabajo y estandarizar la manera de hacer las cosas en forma segura; también nos servirá para hacer un balance entre lo teórico y lo práctico para así asegurar la consistencia de las variables del proceso a lo largo del tiempo, las surgen como una necesidad de responder ante las entidades reguladoras en posibles inspecciones y auditorias, tal es así que el presente trabajo de investigación una vez demostrada la factibilidad del nuevo diseño a implementar se realizará la validación para asegurar la calidad y un control más estricto de los riesgos. <sup>(15)</sup>

#### **2.2.6.1. TIPOS DE VALIDACIÓN**

##### **VALIDACIÓN RETROSPECTIVA**

Este tipo de validación se aplica para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso se realiza operaciones ya aplicadas históricamente a través de los años, por lo que será fundamental una revisión y análisis de los datos de la información histórica. <sup>(15)</sup>

##### **VALIDACIÓN PROSPECTIVA**

Este tipo de validación se aplica para establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto, donde se toma como base a un protocolo de validación prospectiva previamente planificado, elaborado y autorizado por el equipo técnico del laboratorio o industria donde se realice, todo ello antes de la ejecución de la validación prospectiva. <sup>(15)</sup>

### **VALIDACIÓN CONCURRENTE**

Este tipo de validación se aplica para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que debe hacer, basándose en información elaborada durante la aplicación o implementación real del proceso a validar. <sup>(15)</sup>

#### **2.2.2.7. PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS DE PRODUCTOS LÍQUIDOS NO ESTÉRILES**

La presencia de los microorganismos en las preparaciones no estériles puede en algunos casos tener el potencial suficiente para inactivar o reducir la actividad terapéutica del producto y como consecuencia afectar la salud del paciente que lo consume. Las industrias encargadas de la manufacturación de estos productos deben de asegurar un nivel permitido de biocarga de formas farmacéuticas como producto terminado mediante la correcta aplicación de las BPM.

Los exámenes microbiológicos para productos no estériles en el presente trabajo de investigación fueron realizados de acuerdo a los métodos enfocados en pruebas de recuento microbiano y pruebas de microorganismos específicos.

Según nos indica la farmacopea vigente USP 40 los criterios de aceptación para productos farmacéuticos no estériles son en base al recuento total de microorganismos aerobios y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras. <sup>(16)</sup> (Ver tabla 3)

**Tabla 3. Criterios de Aceptación para la Calidad Microbiológica de Formas Farmacéuticas No Estériles**

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	RECuento TOTAL DE MICROORGANISMOS AEROBios (ufc/g o ufc/mL)	RECuento TOTAL COMBINADO DE HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS	MICROORGANISMO(S)
Preparación no acuosa para uso oral	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Ausencia de <i>Escherichia Coli</i> (1g o 1mL)
Preparación no acuosa para solución oral	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	
Uso rectal	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Ausencia de <i>Escherichia Coli</i> (1g o 1mL)
Uso uromucosal	10 <sup>3</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> (1g o 1 mL) Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1g o 1mL)

**FUENTE:** Tomado de la USP 40 <1111> Examen microbiológico de productos no estériles: criterios de aceptación para preparaciones farmacéuticas y sustancias de uso farmacéutico. <sup>(16)</sup>

Tomando como referencia la USP vigente el laboratorio Hersil S.A. toma como referencia las especificaciones microbiológicas y desarrolla su propia técnica de análisis microbiológicos donde se establecieron criterios de aceptación para los productos que se manufacturan en esta industria. (Ver tabla 4)

**Tabla 4. Criterios de aceptación para las pruebas microbiológicas en frascos de vidrio - Prueba de lavado de frascos de vidrio y producto terminado**

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	
CONFORME	NO CONFORME
Recuento total de microorganismos aerobios: máximo 10 <sup>2</sup> UFC/unidad	Recuento total de microorganismos aerobios: mayor a 10 <sup>2</sup> UFC/unidad
Recuento total combinado de Hongos filamentosos y levaduras: máximo 10 <sup>1</sup> UFC/unidad.	Recuento total combinado de Hongos filamentosos y levaduras: mayor a 10 <sup>1</sup> UFC/unidad.
Microorganismos específicos: - E. Coli: Ausencia/mL - Salmonella spp: Ausencia/mL - S. aureus: Ausencia/mL - P. aureginosa: Ausencia/mL	Microorganismos específicos: - E. Coli: Presencia/mL - Salmonella spp: Presencia/mL - S. aureus: Presencia/mL - P. aureginosa: Presencia/mL

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

### 2.2.6.2. CONSIDERACIONES SOBRE EL CONTROL MICROBIANO

Aunque muchos factores pueden resultar en la introducción de microorganismos, algunos presentan una mayor probabilidad de contaminación microbiana. Estos factores de fabricación son, en orden descendente: (1) agua empleada como ingrediente, (2) ingredientes farmacéuticos, (3) equipo de procesamiento, (4) personal de fabricación y (5) entorno de fabricación. <sup>(17)</sup> (Ver figura 4)



**Figura 4.** Diagrama de Factores que contribuyen a la biocarga en productos líquidos no estériles.

FUENTE: Tomado de USP 40 <1115> Control de Biocarga. <sup>(17)</sup>

### 2.2.6.3. PRUEBAS FÍSICAS Y FÍSICOQUÍMICAS PARA PRODUCTOS LÍQUIDOS NO ESTÉRILES

#### - DETERMINACIÓN DE PH

Se conoce que pH del cuerpo humano es neutro y las funciones biológicas del cuerpo humano son realizadas a este nivel, sin embargo, en los medicamentos

líquidos no estériles el pH puede influir en su solubilidad y en algunos casos este favorece la precipitación lo cual no se considera recomendable y correcto.

Existe una relación entre el pH y la solubilidad de los solutos ionizados la cual tiene una gran importancia en relación con la ionización de fármacos débilmente ácidos y alcalinos en el paso por el tubo digestivo, debido a ello es importante controlar el pH de las soluciones y suspensiones para que así se garantice una óptima absorción del principio activo.

El pH se mide con un instrumento conocido como pH metro y tiene como objetivo determinar la concentración de iones hidronios mediante un electrodo de vidrio quien a su vez contiene un electrodo de referencia interno, casi siempre de plata o cloruro de plata. <sup>(18)</sup> <sup>(22)</sup>

#### **- DENSIDAD / GRAVEDAD ESPECÍFICA**

La densidad para los productos líquidos no estériles se define con la siguiente formula: masa (peso, en términos generales) de una sustancia sobre el volumen que ocupa, donde:

$$\text{Densidad} = \text{Masa} / \text{volumen}$$

La gravedad específica tiene relación en el peso de una sustancia al peso del volumen igual de agua. <sup>(19)</sup>

#### **- CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS**

Consiste en la determinación del color, olor y sabor, consistencia de la forma farmacéutica, la cual debería cumplir con la especificación establecida y declarada para el producto ante la entidad regulatoria.

#### **- UNIFORMIDAD DE CONTENIDO / DOSAJE DE ACTIVO**

La uniformidad de la dosificación para un paciente o consumidor requiere el control exacto de las variaciones en el contenido de fármaco de cada unidad de

dosificación en toda la partida fabricada o el lote de producto farmacéutico preparado magistralmente. La uniformidad de unidades de dosificación a menudo se demuestra empleando uno de los dos procedimientos siguientes: uniformidad de contenido o variación de peso.

El procedimiento para uniformidad de contenido requiere la valoración apropiada del contenido de fármaco en unidades individuales, mientras que el de variación de peso emplea el peso de las unidades individuales para estimar su contenido.

La variación de peso puede ser utilizada cuando se presume que la distribución subyacente del fármaco en la mezcla es uniforme y está bien controlada, como en el caso de las soluciones. En tales casos, el contenido de fármaco puede estimarse adecuadamente mediante el peso neto. La uniformidad de contenido no se basa en la suposición de la uniformidad de la mezcla y se puede aplicar en todos los casos. Entonces se afirma que el desarrollo y la fabricación de formas farmacéuticas requieren de una evaluación cuidadosa del tamaño de partícula o de las gotitas del fármaco, de las técnicas de incorporación y de las propiedades del excipiente.<sup>(19)</sup>

#### **2.2.6.4. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS**

Es determinada como la capacidad que el producto farmacéutico tiene para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas, dentro de los límites especificados a lo largo de su tiempo de conservación, los cuales deberán cumplir obligatoriamente en las especificaciones previamente establecidas por la industria que los manufactura. Estos dependen por muchos factores, entre ellos los ambientales donde se pueden mencionar a la temperatura, humedad y luz ambiental o sintética, así como los factores relacionados al producto, como por ejemplo las propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas de los principios activos y excipientes, forma farmacéutica, proceso de fabricación, sistema de cierre del envase primario o inmediato y las propiedades de los materiales del envase que lo contienen.

## OBJETIVOS DE LA ESTABILIDAD

- Determinar causas de alteración
- Identificar productos de degradación
- Detectar incompatibilidades
- Determinar período de validez

Se tiene condiciones climáticas para las pruebas de estabilidad en todo el mundo, donde se distinguen cuatro zonas climáticas medias de las cuatro zonas a nivel mundial. **(Ver tabla 5)**

- Zona I: Templada
- Zona II: Subtropical
- Zona III: Cálida / Seca
- Zona IV: Cálida / Húmeda

**Tabla 5.** Condiciones climáticas de estabilidad

ZONA	Temperatura media cinética (C°)	Procedimiento anual de la humedad relativa (%)
Zona I	21	45
Zona II	25	60
Zona III	30	35
<b>Zona IV A</b>	<b>30</b>	<b>65</b>
Zona IV B	30	75

Siendo para el Perú, la **Zona IV A** como condición climática, de acuerdo con la última directiva técnica de estabilidad de medicamentos. <sup>(7)</sup>

FUENTE: Resolución Ministerial N°805-2009-MINSA

### 2.2.6.5. TIPOS DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

#### a) Estudio de estabilidad en tiempo real y a largo plazo:

El estudio de estabilidad a tiempo real se encuentra relacionada con las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas del medicamento, los cuales se dan sometiéndolos más allá del tiempo de conservación y el periodo de almacenamiento previstos.

La condición experimental de almacenamiento va a ser parecida a la condición real de almacenamiento que puedan tener los medicamentos, ya sean en la movilidad donde van a ser transportadas, almacenes donde permanecerán en cuarentena hasta su distribución a la oficina farmacéutica o en la oficina farmacéutica a la espera de su distribución al público consumidor.

Las pruebas que determinen su óptima estabilidad tendrán que ser controladas en base al tiempo de vida útil del medicamento y serán controlados en el envase primario donde se propone sea circulado al mercado. <sup>(7)</sup>

#### **b) Estudios de estabilidad acelerada:**

El estudio de estabilidad acelerada está diseñado con el propósito de lograr el incremento de la velocidad de degradación química o física de un medicamento, sometiéndolo a condiciones de almacenamiento extremas o exageradas en su envase original, con el propósito de monitorear las reacciones de degradación y predecir el periodo de vida bajo condiciones normales de almacenamiento. <sup>(7)</sup>

### **2.3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS**

#### **2.3.1. HIPÓTESIS GENERAL**

El diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimiza el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.

#### **2.3.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

1. El diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio no afecta la calidad de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.
2. El diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimiza el tiempo de envasado de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.



## 2.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES E INDICADORES

**Tabla 6.** Definición operacional de variables e indicadores

VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS	FUENTE	INSTRUMENTO
<b>Variable Independiente</b>  DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN NUEVO SISTEMA DE LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO	• Calidad del Producto	Pruebas físicas	- Aspecto - pH - Densidad - Volumen de entrega	<b>DIGEMID</b> "BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA" <b>USP N°40</b> "FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS" <b>OMS</b> "REPORTES DE EXPERTOS"	- PICNOMETRO - POTENCIÓMETRO - PROBETA (*)
		Pruebas fisicoquímicas	- Dosaje de principios activos		- HPLC (CROMATOGRAFO LÍQUIDO DE ALTA POLARIDAD Y PRECISIÓN) (**)
		Pruebas microbiológicas	- Recuento Microbiano (envase primario y granel)		- MEDIOS DE CULTIVO (MICROORGANISMOS AEROBIOS, ESPECÍFICOS, HONGOS Y LEVADURAS) (***)
		Estabilidad acelerada del Producto final	- Aspecto - pH - Densidad - Dosaje de principios activos - Recuento microbiano		(*) (**) (***)
<b>Variable Dependiente</b>  OPTIMIZACIÓN DEL ENVASADO DE FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS NO ESTÉRILES	• Optimización	Disponibilidad del área	Horas que el área tendrá disponible para realizar otros procesos de manufactura en función a los lotes proyectados anualmente	<b>Dpto. de Logística</b> Proyectado anual de lotes a producir el 2018. <b>Dpto. de Producción</b> Datos históricos de tiempos de proceso. <b>Dpto. de Ing. y Mantenimiento</b> Consumo de equipos de producción.	- DOCUMENTOS LOGISTICOS DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO
		Ahorro en Horas-Hombre	Cuantificación de ahorro en función a los lotes proyectados anualmente		
		- Ahorro en Horas-Máquina			

FUENTE: Elaborado por los investigadores

## **2.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS**

### **2.5.1. AGUA**

Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido en estado puro, cuyas moléculas están formadas por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno, y que constituye el componente más abundante de la superficie terrestre y el mayoritario de todos los organismos vivos

### **2.5.2. AGUA POTABLE**

Se llama agua potable al agua dulce que tras ser sometida a un proceso de potabilización se convierte en agua potable, quedando así lista para el consumo humano como consecuencia del equilibrado valor que le imprimen sus minerales; de esta manera, el agua de este tipo podrá ser consumida sin ningún tipo de restricciones ya que reúne los requisitos organolépticos, fisicoquímicos y microbiológicos, en las especificaciones indicadas sin producir efectos adversos a la salud.

### **2.5.3. AGUA PURIFICADA**

El agua purificada, es preparada a partir de una fuente de agua potable, y a través de un proceso de intercambio iónico es purificada; esta debe cumplir las especificaciones de la farmacopea europea en cuanto a pureza química y microbiológica y debe protegerse de posible proliferación microbiana y contaminación.

### **2.5.4. AGUA BLANDA**

Agua que contiene pocas sales.

### **2.5.5. BPM: BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA**

Conjunto de normas que establecen los requisitos y actividades relacionadas entre sí, que aseguran que los productos son manufacturados y controlados consistentemente de acuerdo con los estándares de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

#### **2.5.6. CONTROL DE CALIDAD**

Todas las medidas tomadas, incluyendo el establecimiento de especificaciones, muestreo, análisis e informe de análisis, para asegurar que las materias primas, productos intermedios, materiales de envase y productos farmacéuticos terminados cumplan con las especificaciones establecidas para identidad, contenido, pureza y otras características.

#### **2.5.7. DISEÑO**

La palabra diseño se refiere a un boceto, bosquejo o esquema que se realiza, ya sea mentalmente o en un soporte material, antes de concretar la producción de algo.

Para **Reswich**: “El diseño es una actividad creativa que supone la existencia de algo nuevo y útil sin existencia previa” 1982.

Para **Ricard**: “El diseño interpreta y sirve a aquellas necesidades humanas, que pueden ser cubiertas dando forma a productos, mensajes o servicios. La función de estos productos es la de ayudar al hombre en el mejor disfrute que él mismo crea” 1982.

#### **2.5.8. DOSIS**

Cantidad de medicamento que se administra de una sola vez. La dosis puede ser expresada con dosis absoluta (la cantidad de medicamento administrado a un paciente) o como dosis relativa.

#### **2.5.9. DOSAJE DEL ACTIVOS**

En contenido del principio activo supone implícitamente la actividad terapéutica. El cumplimiento de esta especificación y de la posible presencia o no de sustancias relacionadas está estrechamente ligado a la seguridad del medicamento.

#### **2.5.10. ESTABILIDAD**

Aptitud de un principio activo o producto medicamentoso para mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecida, en relación con su identidad. Las pruebas de estabilidad se efectúan para obtener información

sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o terminados, según sea el caso.

Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar la vida media de un medicamento.

#### **2.5.11. FORMA FARMACÉUTICA**

Es conocida como preparado farmacéutico, forma medicamentosa, o forma de dosificación. Es un producto elaborado a partir de una o varias drogas que es confeccionado por el farmacéutico o la industria farmacéutica, la cual es transformada por uno o más procedimientos para facilitar su administración y la acción farmacológica. Existen en estado sólido, semisólido, líquido, gaseoso, soluciones, suspensiones, emulsiones o dispersiones coloidales.

#### **2.5.12. SOLUCIONES:**

Son formas farmacéuticas líquidas constituidas por uno o más principios activos disueltos en un vehículo adecuado.

Se administran por vía oral y se dosifican volumétricamente.

#### **2.5.13. JARABES:**

Son soluciones con una alta concentración de sacarosa. Se administran por vía oral y se dosifican volumétricamente.

#### **2.5.14. SUSPENSIONES:**

Son formas farmacéuticas constituidas por uno o más principios activos insolubles o poco solubles dispersos de manera homogénea en un vehículo apropiado de consistencia líquida y viscosidad variable.

#### **2.5.15. EMULSIONES:**

Son formas farmacéuticas que se utilizan cuando es imposible la administración oral de agentes que suministren calorías. La preparación de este tipo de emulsiones requiere, además de los cuidados exigidos para la preparación de las otras formas farmacéuticas inyectables, la selección de materias primas apropiadas.

#### **2.5.16. FRASCO DE VIDRIO**

Es el material más importante para la dispensación de medicamentos homeopáticos. El mismo responde plenamente a las necesidades de conservación de todas las características del producto medicinal, ya sea en estado sólido o líquido.

#### **2.5.17. HUMEDAD RELATIVA**

Expresión porcentual de la cantidad de vapor de agua presente en el aire con respecto a la máxima posible para unas condiciones dadas de presión y temperatura.

#### **2.5.18. MUESTRA CONTROL**

Una muestra usada para analizar la continua exactitud y precisión del procedimiento. Debe tener una matriz similar a la de las muestras a ser analizadas. Tiene un valor asignado con su incertidumbre asociada.

#### **2.5.19. PRINCIPIO ACTIVO**

Sustancia o mezcla de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrado al organismo la adquieren luego sufren cambios en su estructura química como es el caso de los pro fármacos.

#### **2.5.20. PRODUCTO TERMINADO**

Producto farmacéutico que ha pasado por todas las fases de producción y acondicionamiento (llenado, empacamiento y rotulación). El producto terminado constituye un medicamento que se pone a la venta.

#### **2.5.21. PSI**

Libras por pulgada cuadrada.

#### **2.5.22. RESULTADO FUERA DE ESPECIFICACIÓN**

Todos los resultados de los ensayos que caen fuera de las especificaciones o criterios de aceptación establecidos en los expedientes de productos, en el

archivo maestro de un producto farmacéutico, en las farmacopeas o por el fabricante.

#### **2.5.23. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD**

Una infraestructura apropiada, que abarca la estructura organizativa, los procedimientos, procesos y recursos, y las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza adecuada de que un producto o servicio satisface determinados requisitos de calidad.

#### **2.5.24. TEMPERATURA**

Magnitud física que expresa el grado o nivel de calor de los cuerpos o de ambiente y cuya unidad en el sistema internacional es el kelvin (K).

#### **2.5.25. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO**

Examen para determinar la variabilidad de cantidad del principio activo presente en unidades que sirven de muestra de un determinado lote.

#### **2.5.26. USP**

United States Pharmacopeia (USP) es una entidad no gubernamental, que establece las normas oficiales de los sectores público y escenario de medicamentos recetados y de venta libre y otros productos sanitarios fabricados o vendidos en los Estados Unidos. USP también establece normas ampliamente reconocida para los ingredientes de alimentos y suplementos dietéticos.

#### **2.5.27. VALIDACIÓN**

Acción en la que se prueba que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control que puede lograr y lograra los resultados para los cuales se destina.

# **CAPÍTULO III**

## **METODOLOGÍA**

### **3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

#### **3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

- Investigación mixta (cuali-cuantitativo)

Debido a que se tomó datos específicos, de manera objetiva utilizando datos puntuales, que arrojando cifras que explican lo observado.

- Investigación longitudinal

Debido a que se realizó en un periodo prolongado de tiempo, desde el mes de octubre del 2016 hasta octubre del 2017.

- Investigación experimental.

Debido a que los datos obtenidos de los indicadores establecen causalidad en los efectos que se producen.

#### **3.1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

- Diseño experimental analítico.

Se considera diseño experimental ya que se asignarán factores al estudio y estos serán controladas de forma deliberada para los fines de la investigación según el plan pre-establecido, además son analíticos ya que se centrarán en una relación causa-efecto y suelen compararse con grupos (lotes) similares ya trabajados con anterioridad.

Por el número de sedes participantes será Unicentrico, controlada ya que se analizarán muestras producidas en el estudio, cegamiento abierto, puesto que los resultados obtenidos de los indicadores del estudio no pueden ser modificables.

## **3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA**

### **3.2.1. POBLACIÓN**

- Ingreso de frascos el mes de marzo del 2017 a almacén de materiales: 50 000 unidades de frascos de vidrio en presentaciones de 345, 200, 120, 100, 90, 60, 15 mL.
- Producto y presentación peor caso, el cual es constituido por un lote comercial del producto desafío denominado como producto k “Mucovit B NF Solución Oral Gotas” con un tamaño de lote de 240 Litros que equivalen a 48 000 unidades de frascos por 5mL.

### **3.2.2. MUESTRA**

- 100 unidades de frascos de vidrio de cada presentación de 345, 200, 120, 100, 90, 60, 15 mL para la prueba de remanente de agua.
- 446 unidades de frascos de vidrio: 320 frascos para prueba de tiempo máximo de espera presentaciones de 345 y 15 mL (160 frascos por cada presentación) y 126 frascos para prueba de control microbiológico de frascos después de lavados bajo el nuevo diseño (presentación por 345 mL).
- Lote piloto del producto desafío denominado como producto k “Mucovit B NF Solución Oral Gotas” con número de lote: VLF.LPI001 y con un tamaño de lote de 60 litros que equivalen a 12 000 unidades frascos por 5mL, de los cuales se envasaron 450 unidades y 216 unidades se utilizaron para realizar todas las pruebas propuestas para la presente investigación.

## **3.3. EQUIPOS, MATERIALES Y REACTIVOS**

### **3.3.1. EQUIPOS E INSTRUMENTOS**



Los equipos e instrumentos utilizados en presente trabajo de investigación fueron verificados y calibrados para su óptimo desempeño con resultados confiables y de calidad.

- a) Lavadora de frascos - Gilowy
- b) Bandejas de acero inoxidable de 60x30 cm
- c) Balanza Metler Toledo de 30.00 kg y 2.0 kg
- d) Balanza analítica
- e) Agitador Neumático (Vel. 60 – 120 RPM)
- f) Paleta Sanitaria
- g) Agitador Manual
- h) Agitador Neumático
- i) Tanque acero inoxidable de 70 litros
- j) Recipiente acero inoxidable de 5 litros
- k) Recipiente acero inoxidable de 1 litros
- l) Tanque de almacenamiento 250 litros
- m) Envasadora - Zanasi
- n) Mesa rotativa
- o) Probeta de 25 mL
- p) Potenciómetro
- q) Picnómetro
- r) HLPC (Cromatógrafo líquido de alta polaridad y precisión)
- s) Medios de cultivo:
  - Microorganismos aerobios: *Agar Trypticase Soya o Agar Casoy*
  - *Escherichia Coli*: *Caldo Casoy, Caldo Mac Conkey, Agar Mac Conkey.*
  - *Salmonella*: *Agar Lisina Hierro (LIA), Agar Hierro Tres Azúcares (TSI), Agar Xilosa Lisina Desoxicolato (XLD), Caldo Casoy.*
  - Hongos filamentosos y levaduras: *Agar Sabouraud – 4% Dextrosa*

### 3.3.2. REACTIVOS

Los siguientes reactivos fueron utilizados para las pruebas fisicoquímicas con colaboración del área de control de calidad – producto terminado.

- a) Agua destilada
- b) Vitamina A palmitato estándar secundario
- c) Vitamina E líquida estándar secundario
- d) Vitamina D3 estándar
- e) Dexpantenol estándar secundario
- f) Tetrahidrofurano
- g) Acetonitrilo grado HPLC
- h) n-hexano HPLC
- i) Isopropanol HPLC
- j) Sulfato de sodio anhidro
- k) Ácido fosfórico
- l) Alcohol al 96%
- m) Ácido sulfúrico concentrado (prod. fiscal DINANDRO)
- n) Almidón soluble
- o) Yoduro mercuríco rojo

### **3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Las técnicas que se emplearon son de referencia de la farmacopea de los Estados Unidos - USP 40, asimismo los instrumentos empleados se encuentran calibrados, así como el método de recolección de datos.

Estas técnicas se encuentran procedimentadas y validadas según los estándares de calidad que exige la norma DIGEMID por lo que se utilizaron técnicas de manera similar con las que se analizan y elaboran los lotes comerciales del producto desafío "Mucovit B NF Solución Oral Gotas", estas técnicas se pueden visualizar en el Anexo 8. Técnicas para el procesamiento de datos.

### **3.5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

#### **3.5.1. VALORACIÓN DE LOS RIESGOS**

- **Análisis de riesgo del proceso de lavado de frascos de vidrio:**

La etapa de análisis de riesgos del proceso estima el daño potencial (es) asociados a cada riesgo potencial. El análisis puede ser de naturaleza cualitativa o cuantitativa, o una combinación de los dos.

En este caso, el análisis utilizado fue cuantitativo. La puntuación de riesgo o el **número probable de riesgo (NPR)** se determinó multiplicando las puntuaciones de impacto y ocurrencia:

$$\text{NPR} = \text{Impacto (I)} \times \text{Ocurrencia (O)}$$

Para ello, se elaboraron las siguientes tablas: (Ver tabla 7 y 8)

**Tabla 7.** Escala para la evaluación del Impacto (I).

CARACTERÍSTICAS	CATEGORÍA
Insignificante. No afecta el producto.	1
Menor. El producto tiene alguna observación, pero es aprobado.	2
Moderado. Producto requiere otro nivel de inspección para ser evaluado.	3
Mayor. Puede inducir a rechazar el producto.	4
Se rechaza el producto.	5

**FUENTE:** Elaborado por los investigadores en base a las ICHQ9 Análisis de efectos y modos de falla – Failure mode effects analysis (FMEA).<sup>(24)</sup>

**Tabla 8.** Escala para la evaluación de la ocurrencia

CARACTERÍSTICAS	CATEGORÍA
No se presenta	1
En los últimos 03 años no se ha presentado	2
Por lo menos un caso se ha presentado en los últimos tres años.	3
Se puede presentar ocasionalmente.	4
Es seguro que se producirá frecuentemente.	5

**FUENTE:** Elaborado por los investigadores en base a las ICHQ9 Análisis de efectos y modos de falla – Failure mode effects analysis (FMEA).<sup>(24)</sup>

Cada punto del proceso evaluado se clasificará de acuerdo con la siguiente tabla:

**Tabla 9.** Número de Prioridad de Riesgo (NPR)

NPR	TIPO DE RIESGO
17 – 25	Riesgo mayor
7 – 16	Riesgo intermedio
1 – 6	Riesgo menor

**FUENTE:** Elaborado por los investigadores en base a las ICHQ9 Análisis de efectos y modos de falla – Failure mode effects analysis (FMEA).<sup>(24)</sup>

El riesgo se clasificará ya sea como: Riesgo menor, intermedio y mayor, dependiendo del valor NPR calculado.

Después que las etapas de riesgo fueron identificadas, se evaluaron los riesgos, posteriormente la ocurrencia y el impacto, las cuales se determinaron utilizando los criterios de puntuación de la tabla anterior.

Luego de identificar los riesgos que se encuentran entre intermedios y mayores, se propusieron acciones para mitigarlos. (Ver tabla 9)

**- Relación de las etapas del proceso con los atributos de calidad**

Para facilitar una mejor comprensión y gestión de los resultados definidos en la matriz de riesgo del proceso se ha correlacionado los resultados de la evaluación de riesgos que afecten atributos de calidad del producto que se manufacturo con el nuevo diseño del proceso.

Resumiendo, el resultado de esta manera se puede ver y comunicar cómo los riesgos identificados, se relacionan entre sí y establecer las prioridades (NPR) para la mitigación de riesgos. La descripción de la relación se encuentra en el (Ver anexo 2) Matriz de riesgo del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio.

**- Control de riesgos**

En el presente proyecto de tesis, el proceso prospectivo del producto desafío se hará el seguimiento y control de todas las etapas del proceso de manufactura del mismo, haciendo énfasis a las etapas clasificadas como riesgo intermedio y mayor para tener un mejor control de ellos, de esta forma se tendrá el proceso de

manufactura plenamente controlado, de modo que, garantice un producto de calidad, seguro y eficaz.

**- Plan de acción para la mitigación de riesgos**

De acuerdo con lo indicado en la evaluación de parámetros críticos de proceso, se desarrolla el siguiente plan, para la mitigación de riesgos durante la ejecución del proyecto de implementación del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio.

(Ver tabla 10) El plan de acción consiste en la identificación de los riesgos que podrían presentarse en el proceso, originando una desviación en el mismo y alterando así la condición de su estado de calidad.

La identificación de los riesgos está orientada a todos los elementos que participan en el proceso: personal, procedimientos, equipos, medio ambiente, instrumentos de medición, por lo tanto, implica el análisis de cada uno de ellos.

Estos se evalúan y se reportan en los resultados.

La evaluación realizada en su totalidad se encuentra detallada (Ver anexo 2) Matriz de riesgo del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio.

**Tabla 10.** Plan de acción para la mitigación de riesgos

<b>ETAPA PROCESO</b>	<b>EQUIPO / INSTRUMENTO QUE PARTICIPA</b>	<b>PARÁMETRO CRITICO DEL PROCESO</b>	<b>ATRIBUTO DE CALIDAD AFECTADO</b>	<b>ACCIÓN</b>
Pre-enjuague	Lavadora de frascos Gilowy	Presión de ingreso de agua potable	Físico	- Se define el parámetro presión de ingreso del agua potable para el pre-enjuague de los frascos.
	Manómetro de la estación de agua potable.			- Se verifica la calibración del manómetro que identifica la presión de ingreso de agua potable.
Sanitización	Lavadora de frascos Gilowy	Temperatura de sanitización de frascos de vidrio	Microbiológico	- Se define la apertura de entrada y el parámetro de temperatura y presión de ingreso de agua blanda caliente para etapa de sanitización de los frascos.
	Termómetro de lavadora Gilowy			- Se verifica la calibración del termómetro que identifica la temperatura de ingreso de agua blanda caliente.

	Manómetro de la estación de agua blanda caliente.	Presión de ingreso de agua blanda caliente		- Se verifica la calibración del manómetro que identifica la presión de ingreso de agua blanda caliente.
Enjuague	Lavadora de frascos Gilowy	Presión de ingreso de agua purificada	Microbiológico	- Se define la apertura de entrada y el parámetro presión de ingreso del agua purificada para el enjuague de los frascos.
	Manómetro de la estación de agua purificada			- Se verifica la calibración del manómetro que identifica la presión de ingreso de agua purificada.
Secado	Lavadora de frascos Gilowy	Presión de ingreso de aire comprimido	Fisicoquímico	-Se define la apertura de entrada y el parámetro de presión de ingreso de aire comprimido para el secado interno de los frascos.
	Manómetro de la estación de aire comprimido			- Se verifica la calibración del manómetro que identifica la presión de ingreso de aire comprimido.
	Integridad de filtros finales de aire comprimido	Aire comprimido sin partículas	Microbiológico	- Se verifica la integridad y revisión vigente de los filtros finales del ingreso de aire comprimido a la estación de secado interno de los frascos.

**FUENTE:** Elaborado por los investigadores en base a las ICHQ9 Análisis de efectos y modos de falla – Failure mode effects analysis (FMEA).<sup>(24)</sup>

### 3.5.2. TÉCNICAS PARA LA ELECCIÓN DE LA PRESENTACIÓN PEOR CASO

#### - ESTRATEGIA DE ESTUDIO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA PRESENTACIÓN PEOR CASO

Se determinó el remanente de agua purificada después del lavado bajo el nuevo diseño, por el cual, a través de un método gravimétrico, se pesaron los frascos de todas las presentaciones, en total 100 unidades por presentación, antes y después de ser lavados en la Lavadora de frascos Gilowy bajo la Condición propuesta lavado de frascos de vidrio, (ver Figura 3) donde se determinó la cantidad de agua que queda almacenada en el frasco luego de ser lavado.

Mediante esta prueba se determinarán 2 situaciones:

#### a) La presentación peor caso para el tiempo de espera de frascos húmedos

La presentación peor caso para el tiempo de espera de frascos húmedos será la presentación que presente mayor cantidad de agua purificada, ya que esta constituirá un mayor riesgo de crecimiento de carga microbiana.

Objetivo: Determinar qué presentación tiene un mayor remanente de agua purificada luego de aplicarse el nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio.

#### **b) La presentación peor caso para el envasado del producto desafío**

La presentación peor caso para el envasado de producto desafío será la presentación que presenta un mayor porcentaje de agua purificada remanente con respecto a la capacidad de almacenamiento del frasco, ya que constituye un mayor riesgo para productos con baja concentración de activos envasados en menores volúmenes debido a una posible dilución de los activos.

Objetivo: Determinar qué presentación contiene el mayor porcentaje de agua purificada con respecto a la capacidad de almacenamiento total del frasco, luego de aplicarse el nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio.

Finalmente se evaluará los niveles de significancia mediante tablas estadísticas, empleando las pruebas de Signos Rangos de Friedman, prueba T de Student Para Muestras Relacionadas y la Prueba H de Kruskal-Wallis

### **3.5.3. TÉCNICAS PARA LA ELECCIÓN DEL PRODUCTO DESAFÍO**

#### **- ESTRATEGIA PARA LA EVALUACIÓN DEL PRODUCTO DESAFÍO**

De los productos que se envasan en el área de líquidos no estériles, se seleccionan para el presente proyecto de tesis aquellos cuya dosificación se realice en frasco de vidrio. Para ello se realizará una matriz de selección de producto peor caso, detallado en el Anexo 3. Matriz de selección de producto desafío.

En la cual se desplegarán los productos del área de Líquidos no estériles, los cuales serán evaluados siguiendo tres criterios, en función a la forma farmacéutica, concentración de principio activo y el volumen de envasado.

A continuación, se describen los criterios:

## I. FORMA FARMACÉUTICA

Este criterio se establece en función a la estabilidad de la forma farmacéutica, respecto al remanente de agua purificada.

Las formas farmacéuticas constituidas por una sola fase acuosa tienen un impacto menor ya que no cambiarán sus propiedades físicas, por ser afín al medio del producto; sin embargo, en los casos de suspensiones o emulsiones, el nivel de impacto aumenta por estar formado por más fases. El valor ponderado para este criterio es (2). (Ver tabla 11)

**Tabla 11.** Forma farmacéutica

FORMA FARMACEUTICA	VALOR
Emulsión	4
Suspensión	3
Jarabe	2
Solución	1

### FUENTE:

- Elaborado por los investigadores en base a las ICHQ9 Análisis de efectos y modos de falla – Failure mode effects analysis (FMEA).<sup>(24)</sup>

- USP 40. <1171> Análisis por solubilidad de fases / Información General<sup>(9)</sup>

## II. CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO

El impacto en este criterio se encuentre en función a la concentración del principio activo, las concentraciones menores de activos constituyeron la situación más adversa. La ponderación para esto este criterio es (3).

Los valores para este criterio son los siguientes. (Ver tabla 12)



**Tabla 12.** Concentración de principio activo

CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO	VALOR
≤1 mg/mL	5
1 - 10mg/mL	4
11 - 100mg/mL	3
101 - 500 mg/mL	2
> 500 mg/mL	1

**FUENTE:** Elaborado por los investigadores en base a las ICHQ9 Análisis de efectos y modos de falla – Failure mode effects analysis (FMEA).<sup>(24)</sup>

### III. Volumen de envasado

En este ítem se detalló el criterio de volumen, donde el peor caso lo constituye el menor volumen de envasado. El valor ponderado para este criterio es (5). (Ver tabla 13)

**Tabla 13.** Volumen de envasado

VOLUMEN DE ENVASADO	VALOR
≤ 5mL	5
5 -15mL	4
16 - 100 mL	3
100 - 250 mL	2
251 - 400 mL	1

**FUENTE:** Elaborado por los investigadores en base a las ICHQ9 Análisis de efectos y modos de falla – Failure mode effects analysis (FMEA).<sup>(24)</sup>  
)

#### 3.5.4. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE RESULTADOS

Es necesario la realización de las pruebas planteadas así como la confirmación de los parámetros de trabajo definidos durante la ejecución del presente estudio, en este se ratificarán los parámetros y pruebas propuestas en esta investigación. Si alguna prueba obtiene criterios de aceptación no conformes, se evaluará la razón de la no conformidad.

##### 3.5.4.1. Tipos de datos a evaluar:

Los parámetros críticos de proceso (PCP) y atributos críticos de calidad (ACC) determinados mediante la evaluación de riesgos se analizarán de acuerdo a la naturaleza de los datos que generan los mismos.

#### **3.5.4.2. Atributos:**

Se consideran como atributos los datos cualitativos que como resultado sólo tienen dos valores: **conforme / no conforme; pasa / no pasa; presente/ ausente.**

Los atributos que evaluar por etapa son:

- **Lavado de frascos de vidrio bajo la implementación del nuevo diseño**
  - a) Presión de ingreso de agua potable para el pre-enjuague
  - b) Presión de ingreso de agua blanda caliente (sanitización)
  - c) Temperatura de agua blanda caliente (sanitización)
  - d) Presión de ingreso de agua purificada (enjuague)
  - e) Presión de ingreso de aire comprimido para el secado interno de los frascos
  - f) Análisis microbiológico de material de envase después de lavados bajo el nuevo diseño: tiempo 0, 1, 3, 6, 10 y 24 horas.
  - g) Determinación de tiempo de secado externo por evaporación.
  
- **Envasado del producto peor caso en frascos lavados bajo el nuevo diseño:**
  - h) Aspecto de producto terminado.
  - i) Determinación de pH.
  - j) Peso Específico / Densidad.
  - k) Volumen de entrega.
  - l) Dosaje de activos.
  - m) Análisis microbiológico de producto terminado.
  - n) Prueba de estabilidad acelerada.

Todos los atributos mencionados se monitorean durante la ejecución del presente estudio y se reportan en el Capítulo IV. Resultados y discusión.

### **3.5.5. ATRIBUTOS DEL LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO BAJO LA IMPLEMENTACIÓN DEL NUEVO DISEÑO**

#### **a) Presión de ingreso de agua potable (pre-enjuague)**

- Objetivo: Comprobar si la presión con la que el agua potable ingresa al equipo para el pre-enjuague es la indicada de acuerdo a lo establecido como dato histórico y validación anterior al presente proyecto de tesis.
- Procedimiento: Se verificó el rango de presión en el cual se realiza la etapa de pre-enjuague de los frascos de vidrio.
- Criterio de aceptación:
  - *Conforme: Presión de 50 - 60 psi.*
  - *No conforme: Diferente a lo especificado.*

#### **b) Presión de ingreso de agua blanda caliente (sanitización)**

- Objetivo: Comprobar si la presión con la que el agua blanda caliente ingresa al equipo para la sanitización es la indicada de acuerdo a lo establecido como dato histórico y validación anterior al presente proyecto de tesis.
- Procedimiento: Se verificó el rango de presión en el cual se realiza el etapa de sanitización de los frascos de vidrio.
- Criterio de aceptación:
  - *Conforme: Presión de 50 – 60 psi.*
  - *No conforme: Diferente a lo especificado.*

#### **c) Temperatura de agua blanda caliente (sanitización)**

- Objetivo: Comprobar si la temperatura de sanitización, cumple con la especificación para esta etapa, de acuerdo al reporte N°46, anexo N°2 del comité de expertos de la OMS.
- Procedimiento: Se verificó la temperatura de sanitización, de acuerdo a los parámetros establecidos.
- Criterio de aceptación:

- *Conforme:  $\geq 70$  grados centígrados*
- *No conforme: Menor a 70 grados centígrados*

**d) Presión de ingreso de agua purificada (enjuague)**

- **Objetivo:** Comprobar si la presión con la que el agua purificada ingresa al equipo para el enjuague de los frascos es la indicada de acuerdo a lo establecido como dato histórico y validación anterior al presente proyecto de tesis.
- **Procedimiento:** Se verificó el rango de presión en el cual se realiza el etapa de sanitización de los frascos de vidrio.
- **Criterio de aceptación:**
  - *Conforme: Presión de 50 – 60 psi.*
  - *No conforme: Diferente a lo especificado.*

**e) Presión de ingreso de aire comprimido para el secado interno de los frascos**

- **Objetivo:** Comprobar si la presión con la que el aire ingresa al equipo para la etapa de secado interno de los frascos es la indicada, de acuerdo a lo establecido como dato histórico y validación anterior al presente proyecto de tesis.
- **Procedimiento:** Se verificó el rango de presión en el cual se realiza el etapa de secado interno del frasco de vidrio.
- **Criterio de aceptación:**
  - *Conforme: Presión de 65 – 85 psi*
  - *No conforme: Diferente a lo especificado.*

**f) Análisis microbiológico de material de envase despues de lavados bajo el nuevo diseño (tiempos: 0, 1, 3, 6, 10 y 24 horas).**

- **Objetivo:** Comprobar si el material de lavado bajo el nuevo diseño cumple con la especificación microbiológica establecido en la norma técnica vigente USP 40.
- **Procedimiento:** Se tomaron muestras de 126 frascos después de lavado bajo el nuevo diseño en los tiempos indicados, y se colocan en bandejas de acero inoxidable que se cubrieron con papel aluminio y se

traslado para su análisis en los tiempos indicados, se analizaron en total 42 unidades de frascos en cada una de las 3 oportunidades.

En el análisis de las muestras se aplicarán los siguientes métodos microbiológicos: “Recuento Total de Microorganismos Aerobios”, “Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras”, “Determinación de ausencia de *Escherichia coli*”, “Determinación de ausencia de *Salmonella spp*”.

- Criterio de aceptación:
- *Conforme:*
  - Recuento total de microorganismos aerobios menor a  $10^2$  UFC/unidad
  - Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras menor a  $10^1$  UFC/unidad
  - Microorganismos específicos
    - *Escherichia coli*.....Ausencia
    - *Salmonella spp* ..... Ausencia
    - *Staphylococcus aureus* ..... Ausencia
    - *Pseudomonas aureginosa*... .... Ausencia
- *No conforme:*
  - Recuento total de microorganismos aerobios mayor a  $10^2$  UFC/unidad
  - Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras mayor a  $10^1$  UFC/unidad
  - Microorganismos específicos
    - *Escherichia coli*..... Presencia
    - *Salmonella spp*..... Presencia
    - *Staphylococcus aureus*..... Presencia
    - *Pseudomonas aureginosa*..... Presencia

Finalmente se realizará una evaluación porcentual del recuento de microorganismos aerobios, hongos, levaduras y microorganismos específicos a

seis tiempos, empleando la Prueba estadística de Signos Rangos de Friedman para determinar el nivel de significancia de la prueba.

**g) Determinación de tiempo de secado externo por evaporación.**

- Objetivo: Determinar cual es el tiempo en el que los frascos lavados no presentan humedad en su superficie externa.
- Procedimiento: Luego de realizado el lavado de frascos de vidrio presentaciones de 345 mL y 15mL los cuales representarán el peor caso bajo el nuevo diseño de lavado, estos se colocaran en bandejas de acero inoxidable y se dejaron en el ambiente de lavado de frascos (ambiente calificado que cuenta con clasificación D, hasta que el agua residual de la superficie externa del frasco se evapore.  
Se realizaron inspecciones visuales periódicas hasta que no se evidenció humedad fuera del frasco.

### **3.5.6. ATRIBUTOS DEL LOTE DEL PRODUCTO DESAFÍO ENVASADO**

#### **3.5.6.1. Pruebas Físicas:**

Los métodos empleados para la evaluación de las pruebas físicas se reportan en el Anexo 8. Técnicas para el procesamiento de datos.

**h) Aspecto de producto envasado**

- Objetivo: Determinar si el aspecto de producto envasado cumple con la especificación de producto terminado.
- Procedimiento: Se tomaron 20 unidades envasadas se analizará de acuerdo al instructivo IN-281 “Evaluación de aspecto de sólidos, líquidos y semisólidos”.
- Criterio de aceptación
  - *Conforme: Solución amarilla anaranjado transparente a ligeramente opalescente, olor a ciruela.*
  - *No conforme: Diferente a lo especificado.*

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio.

### **i) Determinación de pH**

- Objetivo: Comprobar el pH en el producto, debe cumplir con el criterio de aceptación establecido.
- Procedimiento: Se tomaron 5 unidades envasadas para la evaluación del pH de la mezcla final. Las muestras se analizan de acuerdo al método general MF-14 "Determinación de pH".
- Criterio de aceptación:
  - *Conforme: pH entre 3.00 a 4.00.*
  - *No conforme: pH menor a 3.00 ó mayor a 4.00.*

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

### **j) Peso específico / Densidad**

- Objetivo: Comprobar la densidad en el granel, debe cumplir con el criterio de aceptación establecido.
- Procedimiento: Se tomaron 5 unidades envasadas para la evaluación de la densidad de la mezcla final. Las muestras se analizan de acuerdo al método general MF-17 "Determinación del peso específico".
- Criterio de aceptación:
  - *Conforme: Densidad entre 1,180 g/mL a 1,230 g/mL.*
  - *No conforme: Densidad menor a 1,180 g/mL o mayor a 1,230 g/mL.*

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

### **k) Volumen de entrega**

- Objetivo: Comprobar si el volumen de entrega del producto envasado cumple con las especificaciones de producto envasado.
- Procedimiento: Se realiza el control del volumen de entrega durante el proceso de envasado. Se vertió el contenido en una probeta graduada y calibrada y se verifica el volumen que contiene la unidad envasada. Esta prueba se realiza basándose en el MP-05 "Prueba de volumen de entrega".
- Criterios de aceptación:
  - *Conforme: De acuerdo a lo declarado*

- *No conforme: Diferente a lo declarado*

FUENTE: Especificación propia del laboratorio / USP 40 <698> Volumen de Entrega <sup>(8)</sup>

### **3.5.6.2. Pruebas Fisicoquímicas:**

Los métodos empleados para la evaluación de las pruebas fisicoquímicas se reportan en el Anexo 8. Técnicas para el procesamiento de datos.

#### **I) Dosaje de activos**

La valoración de los principios activos se realizan mediante corridas cromatograficas con el equipo de Cromatografía líquida de alta polaridad y precisión (HPLC), a excepción de la cuantificación de la Vitamina C la cual se determinó por la técnica de coloración azul con el reactivo azul de metileno.

Las pruebas físicoquímicas se realizaron de acuerdo a la técnica propia del laboratorio PT-256 “Mucovit B NF Solución oral gotas”.

- **Valoración de vitamina A**

- Objetivo: Verificar si en el producto envasado, se tiene una distribución homogénea del principio activo Vitamina A y corresponde a los criterios de aceptación establecidos.
- Procedimiento: Se tomaron 5 muestras al final de la etapa de envasado, la muestra se analiza y se comparan frente a los criterios de aceptación.
- Criterio de Aceptación:
  - *Conforme: Dosaje entre de 1 350 UI/mL de granel – 3 750 UI/mL de granel.*
  - *No conforme: Dosaje menor a 1 350 UI/mL de granel o mayor a 3 750 UI/mL de granel.*

FUENTE: Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

- **Valoración de vitamina E**

- Objetivo: Verificar si en el producto envasado, se tiene una distribución homogénea del principio activo Vitamina E y corresponde a los criterios de aceptación establecidos.



- Procedimiento: Se tomaron 5 muestras al final de la etapa de envasado, la muestra se analiza y se comparan frente a los criterios de aceptación.
- Criterio de Aceptación:
  - *Conforme: Dosaje entre de 2,7 mg/mL de granel – 7,5 mg/mL de granel.*
  - *No conforme: Dosaje menor a 2,7 mg/mL de granel o mayor a 7,5 mg/mL de granel.*

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

- **Valoración de vitamina D3 (Colecalciferol)**

- Objetivo: Verificar si en el producto envasado, se tiene una distribución homogénea del principio activo Vitamina D3 y corresponde a los criterios de aceptación establecidos.
- Procedimiento: Se tomaron 5 muestras al final de la etapa de envasado, la muestra se analiza y se comparan frente a los criterios de aceptación.
- Criterio de Aceptación:
  - *Conforme: Dosaje entre de 360 UI/mL de granel – 1 000 UI/mL de granel.*
  - *No conforme: Dosaje menor a 360 UI/mL de granel o mayor a 1 000 UI/mL de granel.*

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

- **Valoración de vitamina B1 (Tiamina mononitrato)**

- Objetivo: Verificar si en el producto envasado, se tiene una distribución homogénea del principio activo Vitamina B1 y corresponde a los criterios de aceptación establecidos.
- Procedimiento: Se tomaron 5 muestras al final de la etapa de envasado, la muestra se analiza y se comparan frente a los criterios de aceptación.
- Criterio de Aceptación:
  - *Conforme: Dosaje entre de 0,9 mg/mL de granel – 2,5 mg/mL de granel.*
  - *No conforme: Dosaje menor a 0,9 mg/mL de granel o mayor a 2,5 mg/mL de granel.*

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

- **Valoración de vitamina B2 (Rivoflavina)**

- Objetivo: Verificar si en el producto envasado, se tiene una distribución homogénea del principio activo Vitamina B2 y corresponde a los criterios de aceptación establecidos.
- Procedimiento: Se tomaron 5 muestras al final de la etapa de envasado, la muestra se analiza y se comparan frente a los criterios de aceptación.
- Criterio de Aceptación:
  - *Conforme: Dosaje entre de 0,9 mg/mL de granel – 1,5 mg/mL de granel.*
  - *No conforme: Dosaje menor a 0,9 mg/mL de granel o mayor a 1,5 mg/mL de granel.*

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

- **Valoración de vitamina B6 (Piridoxina clorhidrato)**

- Objetivo: Verificar si en el producto envasado, se tiene una distribución homogénea del principio activo Vitamina B6 y corresponde a los criterios de aceptación establecidos.
- Procedimiento: Se tomaron 5 muestras al final de la etapa de envasado, la muestra se analiza y se comparan frente a los criterios de aceptación.
- Criterio de Aceptación:
  - *Conforme: Dosaje entre de 0,9 mg/mL de granel – 1,5 mg/mL de granel.*
  - *No conforme: Dosaje menor a 0,9 mg/mL de granel o mayor a 1,5 mg/mL de granel.*

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

- **Valoración de Nicotinamida (Niacinamida)**

- Objetivo: Verificar si en el producto envasado, se tiene una distribución homogénea del principio activo Nicotinamida y corresponde a los criterios de aceptación establecidos.
- Procedimiento: Se tomaron 5 muestras al final de la etapa de envasado, la muestra se analiza y se comparan frente a los criterios de aceptación.
- Criterio de Aceptación:

- *Conforme: Dosaje entre de 9,0 mg/mL de granel – 15,0 mg/mL de granel.*
- *No conforme: Dosaje menor a 9,0 mg/mL de granel o mayor a 15,0 mg/mL de granel.*

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

- **Valoración de D-pantenol (Dexpantenol)**

- **Objetivo:** Verificar si en el producto envasado, se tiene una distribución homogénea del principio activo D-pantenol corresponde a los criterios de aceptación establecidos.
- **Procedimiento:** Se tomaron 5 muestras al final de la etapa de envasado, la muestra se analiza y se comparan frente a los criterios de aceptación.
- **Criterio de Aceptación:**
  - *Conforme: Dosaje entre de 9,0 mg/mL de granel – 15,0 mg/mL de granel.*
  - *No conforme: Dosaje menor a 9,0 mg/mL de granel o mayor a 15,0 mg/mL de granel.*

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

- **Valoración de Vitamina C (Ácido ascórbico)**

- **Objetivo:** Verificar si en el producto envasado, se tiene una distribución homogénea del principio activo Vitamina C y corresponde a los criterios de aceptación establecidos.
- **Procedimiento:** Se tomaron 5 muestras al final de la etapa de envasado, la muestra se analiza y se comparan frente a los criterios de aceptación.
- **Criterio de Aceptación:**
  - *Conforme: Dosaje entre de 31,5 mg/mL de granel – 87,5 mg/mL de granel.*
  - *No conforme: Dosaje menor a 31,5 mg/mL de granel o mayor a 87,5 mg/mL de granel.*

**FUENTE:** Especificación propia del laboratorio en base a la norma técnica vigente USP 40.

### 3.5.6.3. Pruebas Microbiológicas

Los métodos empleados para la evaluación de las pruebas microbiológicas se reportan (Ver Anexo 8) Técnicas para el procesamiento de datos.

#### **m) Análisis microbiológico de producto terminado**

- Objetivo: Comprobar si el producto envasado cumple con la especificación microbiológica para producto terminado.
- Procedimiento: Se tomaron unas muestras de 20 frascos de presentación 5 mL durante la etapa de envasado (inicio, medio y final). En el análisis de las muestras se aplicarán los siguientes métodos generales microbiológicos: MM-27 “Recuento Total de Microorganismos Aerobios”, MM-31 “Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras”, MM-26 “Determinación de ausencia de *Escherichia coli*”, MM-23 “Determinación de ausencia de *Salmonella spp*”.
- Conforme:
  - Recuento total de microorganismos aerobios menor a  $10^2$  UFC/mL
  - Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras menor a  $10^1$ UFC/mL.
  - Microorganismos específicos
    - *Escherichia coli*..... Ausencia/mL
    - *Salmonella spp*..... Ausencia/mL
    - *Staphylococcus aureus*..... Ausencia/mL
    - *Pseudomonas aureginosa*..... Ausencia/mL
- No conforme:
  - Recuento total de microorganismos aerobios mayor a  $10^2$  UFC/mL
  - Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras mayor a  $10^2$  UFC/mL
  - Microorganismos específicos
    - *Escherichia coli*..... Presencia/mL
    - *Salmonella spp*..... Presencia/mL
    - *Staphylococcus aureus*..... Presencia/mL
    - *Pseudomonas aureginosa*..... Presencia/mL

#### **n) Prueba de estabilidad acelerada**

- Objetivo: Comprobar si el producto terminado y envasado bajo el nuevo diseño cumple con la estabilidad acelerada a 3 meses en las siguientes condiciones ambientales desfavorables para el producto:

**Temperatura:** 40 +/- 2 grados centígrados

**Humedad Relativa:** 75 +/- 5 por ciento

Donde se evaluará el producto sometido a mencionada condición de almacenamiento mediante pruebas físicas, fisicoquímicas microbiológicas.

- Procedimiento: Se tomaron unas muestras de 120 frascos envasados obtenidos en las etapas inicio, medio y final para ser enviados a la cámara de estabilidades con las condiciones ambientales establecidas para la estabilidad acelerada.

#### **3.5.7. CUANTIFICACIÓN DE IMPACTO ECONÓMICO DE LA IMPLEMETACIÓN DEL NUEVO DISEÑO DE LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO**

Se determinará la cuantificación del impacto económico del nuevo diseño de lavado de frascos, teniendo como fin la optimización de los procesos de envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles.

Estos son evaluados por los investigadores con la información brindada por los departamentos de logísticas, ingeniería - mantenimiento y producción, con ello los investigadores elaboraran dos cuadros comparativos para la identificación de impactos económicos positivos, uno reflejará la condición actual y el segundo reflejará el panorama tentativo de ahorro de la condición propuesta en base a la condición actual del proceso de lavado de frascos de vidrio, el ahorro será expresado ya sea en horas-hombre, horas máquina, ambas traducidas a nuevos soles y capacidad instalada del área de líquidos no estériles traducido a horas en el que el área se encontrará a disposición de otros posibles procesos que puedan ser programados.

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO, ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS**

#### **4.1.1. RESULTADOS DE COMO SE MIDE EL DISEÑO DE IMPLEMENTACIÓN DE LAVADO DE FRASCOS SEGÚN EL CONTROL DE CALIDAD**

##### **a) RESULTADOS DE VALORACIÓN DE RIESGOS**

Se realizó el análisis de riesgo del nuevo diseño de lavado de frascos y se identificaron los riesgos intermedios y mayores, con el cual se estableció un plan de acción los cuales se controlaron y mitigaron ya que estos pudieron haberse presentado durante la implementación del nuevo diseño originando una desviación y alterando la condición del estado de calidad.

Estos se encuentran detallados en la tabla Plan de acción para la mitigación de riesgos. (Ver tabla 10)

La evaluación de riesgos realizada en su totalidad se encuentra detallada en la Matriz de riesgo del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio. (Ver anexo 2)

##### **b) RESULTADOS DE LA ELECCIÓN DE LA PRESENTACIÓN PEOR CASO**

- **La presentación peor caso para el tiempo de espera de frascos húmedos**

La presentación peor caso lo constituye el frasco de vidrio de 345 mL, ya que presenta un porcentaje de la media del remanente de  $0.15 \pm 0.03$ , sin embargo también presentó un remanente media de  $0.41 \pm 0.09$ , el cual supera en cantidad de agua interna a las demás presentaciones evaluadas.

- **La presentación peor caso para el envasado del producto desafío**

La presentación peor caso lo constituye el frasco de vidrio de 15 mL, ya que presenta un porcentaje de la media del remanente de  $0.83 \pm 0.30$ .

La evaluación realizada se detalla en el Control de pesos – prueba de remanente de agua. (Ver anexo 3, tabla 14 y figura 5)

**Tabla 14.** Evaluación y determinación de las presentaciones peor caso.

PRESENTACIÓN	PESO			Porcentaje del Remanente Media $\pm$ DE	IC 95% del Porcentaje del Remanente Media $\pm$ DE	P-VALOR†	P-VALOR††
	Pre-Lavado Media $\pm$ DE	Post-Lavado Media $\pm$ DE	Remanente Media $\pm$ DE				
15 ml	13.29 $\pm$ 0.11	13.4 $\pm$ 0.11	0.11 $\pm$ 0.04	0.83 $\pm$ 0.30	0.77; 0.89	<0.001*	
60 ml	62.72 $\pm$ 0.08	62.88 $\pm$ 0.09	0.16 $\pm$ 0.05	0.25 $\pm$ 0.09	0.23; 0.27	<0.001*	
90 ml	119.36 $\pm$ 2.04	119.65 $\pm$ 2.05	0.28 $\pm$ 0.11	0.24 $\pm$ 0.09	0.22; 0.25	<0.001**	
100 ml	84.31 $\pm$ 0.63	84.52 $\pm$ 0.63	0.21 $\pm$ 0.07	0.25 $\pm$ 0.09	0.23; 0.26	<0.001*	
120 ml	114.25 $\pm$ 3.12	114.45 $\pm$ 3.12	0.20 $\pm$ 0.10	0.17 $\pm$ 0.09	0.16; 0.19	<0.001**	<0.001***
200 ml	181.43 $\pm$ 3.62	181.74 $\pm$ 3.64	0.31 $\pm$ 0.22	0.17 $\pm$ 0.12	0.15; 0.20	<0.001**	
345 ml	276.25 $\pm$ 4.14	276.66 $\pm$ 4.13	0.41 $\pm$ 0.09	0.15 $\pm$ 0.03	0.14; 0.15	<0.001*	
GLOBAL	121.66 $\pm$ 79.51	121.9 $\pm$ 79.60	0.24 $\pm$ 0.15	0.29 $\pm$ 0.26	0.28; 0.31	<0.001*	

Comparación pre y post-lavado para cada presentación.

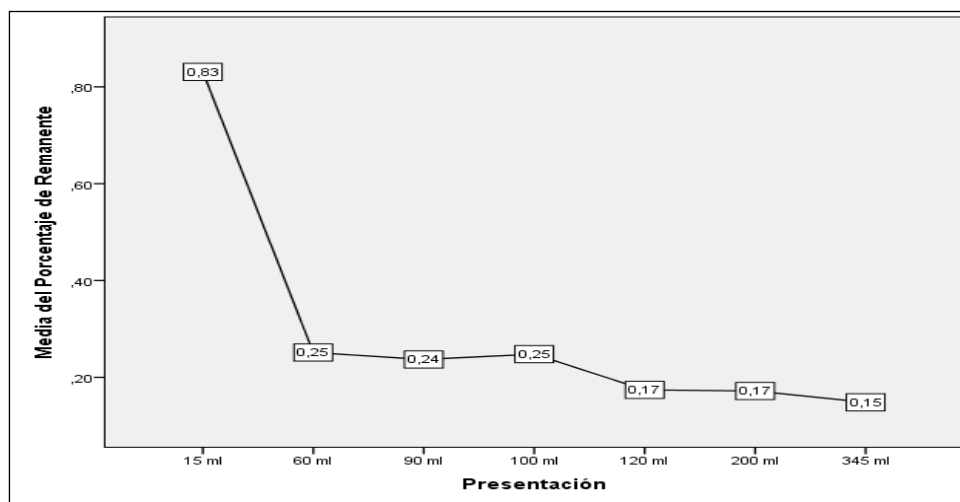
Comparación del porcentaje de remanente entre presentaciones.

\* Prueba Signos Rangos de Friedman.

\*\* Prueba T de Student Para Muestras Relacionadas.

\*\*\* Prueba H de Kruskal-Wallis.

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.



**Figura 5.** Gráfica de la cantidad porcentual de remanente en el interior de los frascos antes y después de lavado los frascos de todas las presentaciones evaluadas.

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

### **c) RESULTADOS DE LA ELECCIÓN DEL PRODUCTO DESAFÍO**

Según los criterios evaluados de los productos del área de líquidos no estériles, se realizó una matriz de selección del producto que representa el peor caso para la implementación del nuevo diseño de lavado de frascos dando como resultado al “producto k”, producto Mucovit B NF solución oral gotas x 5mL

Esta evaluación se encuentra detallada en la Matriz de selección del producto desafío (Ver anexo 3)

### **d) RESULTADOS DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN**

Ya conocida la presentación peor caso según lo evaluado en los resultados 4.1.2 y 4.1.3, se desarrollaron las prueba de lavado de frasco de vidrio bajo el nuevo diseño de las presentaciones 354 mL y de 15 mL, las cuales fueron seleccionadas como presentaciones peor caso por el tiempo de espera en el que permanecen húmedos y peor caso para el envasado del producto desafío respectivamente.

En el punto 3.5.4. Criterios de aceptación, se presenta un resumen de resultados de atributos y variables del proceso de lavado y envasado con los frascos de vidrio bajo el nuevo diseño.

Se verificaron los atributos para finalmente obtener resultados favorables los cuales se evidencian en el Control de riesgos del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio. (Ver anexo 11)

### **e) RESULTADOS DE LOS ATRIBUTOS DE LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO BAJO LA IMPLEMENTACIÓN DEL NUEVO DISEÑO**

#### **- Presión de ingreso de agua potable (pre-enjuague)**

Se verificó la presión de agua potable empleada para realizar el pre-enjuague de los frascos de vidrio.

**Criterio de aceptación:** 50 – 60 PSI

**Resultados:** 52 PSI

**Dictamen:** conforme



- **Presión de ingreso de agua blanda caliente (Sanitización)**

Se verificó la presión utilizada para la sanitización de los frascos de vidrio, cumplen con la especificación establecida.

**Criterio de aceptación:** 50 – 60 PSI

**Resultados:** 55 PSI

**Dictamen:** conforme

- **Temperatura agua blanda caliente (Sanitización)**

Se verificó la temperatura de sanitización, de acuerdo a los parámetros establecidos en el presente estudio.

**Criterio de aceptación:**  $\geq 70^{\circ}\text{C}$

**Resultados:** 70 °C

**Dictamen:** conforme

- **Presión de ingreso de agua purificada (Enjuague)**

Se verificó la presión utilizada para el enjuague de los frascos de vidrio, cumplen con la especificación establecida.

**Criterio de aceptación:** 50 – 60 PSI

**Resultados:** 55 PSI

**Dictamen:** conforme

- **Presión de ingreso de aire comprimido para secado interno de los frascos de vidrio**

Se verificó la presión de aire utilizado para el secado de la zona interna de los frascos de vidrio cumple con el establecido en el presente estudio.

**Criterio de aceptación:** 65 – 85 PSI

**Resultados:** 80 PSI

**Dictamen:** conforme

- **Análisis microbiológico de frascos de vidrio lavados bajo el nuevo diseño (tiempos de: 0 horas, 1 hora, 3 horas, 6 horas, 10 horas y 24 horas)**

Se verificó el cumplimiento de la condición microbiológica de los frascos de vidrio por 345 mL que constituyeron el peor caso para el tiempo de espera por contar con mayor remanente de agua purificada interna según resultados del punto 4.1.2.

Se evaluaron a seis tiempos y en tres oportunidades luego de ser lavados bajo el nuevo diseño. (Ver tablas 16, 17, 18, 19, 20 ,21 y figuras respectivamente 6, 7, 8, 9, 10, 11,12)

Se obtienen resultados conformes, ya que se mantiene la condición microbiológica a 6 tiempos después de lavado bajo el nuevo diseño, con resultados dentro de las especificaciones establecidas. (Ver tabla 15 y figura 6)

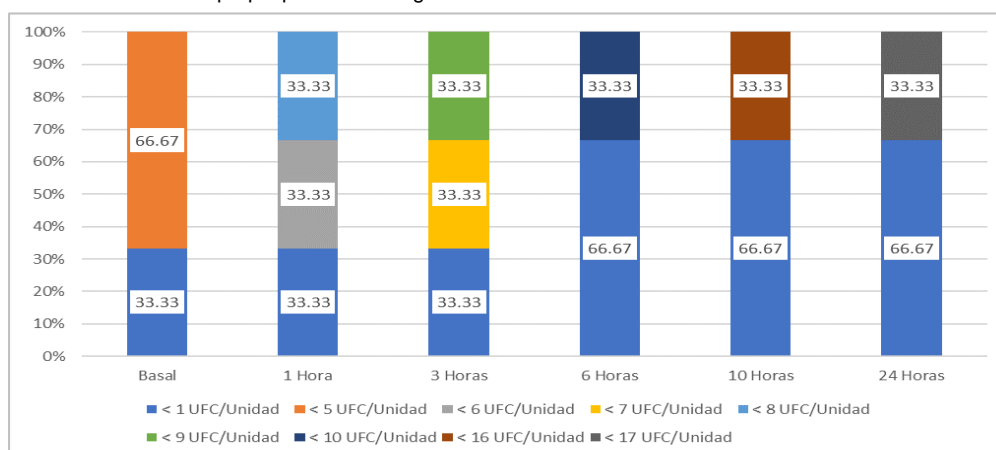
**Tabla 15.** Evaluación porcentual del recuento de microorganismos aerobios a seis tiempos

CONCENTRACIÓN DE UFC	MOMENTO DE EVALUACIÓN						P-VALOR†
	Basal n (%)	1 Hora n (%)	3 Horas n (%)	6 Horas n (%)	10 Horas n (%)	24 Horas n (%)	
< 1 UFC/Unidad	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	2 (66.67)	2 (66.67)	2 (66.67)	0.973*
< 5 UFC/Unidad	2 (66.67)	----	----	----	----	----	
< 6 UFC/Unidad	----	1 (33.33)	----	----	----	----	
< 7 UFC/Unidad	----	----	1 (33.33)	----	----	----	
< 8 UFC/Unidad	----	1 (33.33)	----	----	----	----	
< 9 UFC/Unidad	----	----	1 (33.33)	----	----	----	
< 10 UFC/Unidad	----	----	----	1 (33.33)	----	----	
< 16 UFC/Unidad	----	----	----	----	1 (33.33)	----	
< 17 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	1 (33.33)	
GLOBAL	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	

†Comparación de Concentración según momento de evaluación.

\*Prueba Signos Rangos de Friedman.

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.



**Figura 6.** Gráfica porcentual del recuento de microorganismos aerobios a seis tiempos

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

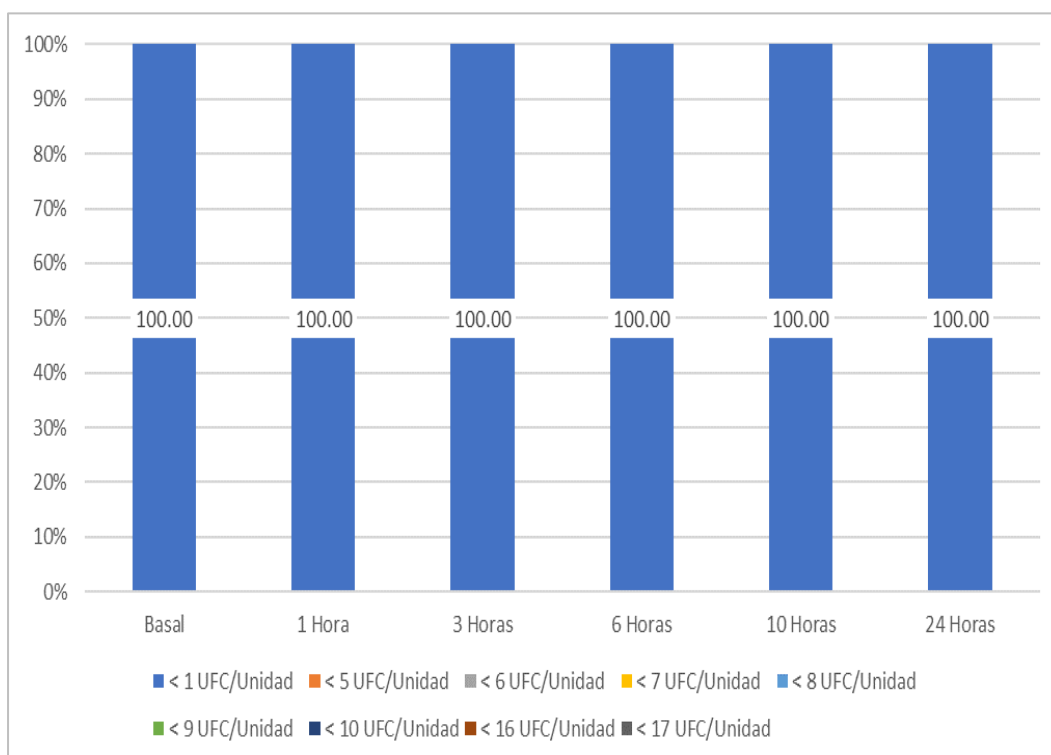
**Tabla 16.** Evaluación porcentual del recuento de hongos a seis tiempos

CONCENTRACIÓN DE UFC	MOMENTO DE EVALUACIÓN						P-VALOR†
	Basal n (%)	1 Hora n (%)	3 Horas n (%)	6 Horas n (%)	10 Horas n (%)	24 Horas n (%)	
< 1 UFC/Unidad	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	
< 5 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 6 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 7 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 8 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 9 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	1.000*
< 10 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 16 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 17 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
GLOBAL	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	

†Comparación de Concentración según momento de evaluación.

\*Prueba Signos Rangos de Friedman.

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.



**Figura 7.** Gráfica porcentual del recuento de hongos a seis tiempos

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores

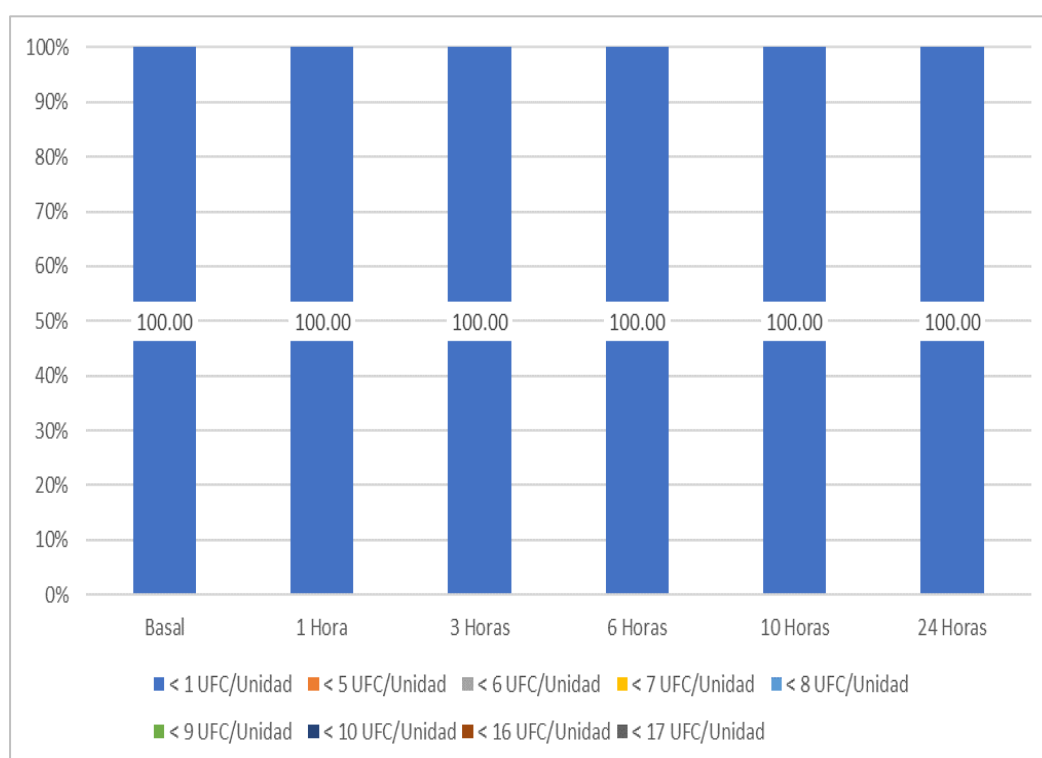
**Tabla 17.** Evaluación porcentual del recuento de levaduras a seis tiempos

CONCENTRACIÓN DE UFC	MOMENTO DE EVALUACIÓN						P-VALOR†
	Basal n (%)	1 Hora n (%)	3 Horas n (%)	6 Horas n (%)	10 Horas n (%)	24 Horas n (%)	
< 1 UFC/Unidad	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	
< 5 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 6 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 7 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 8 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 9 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	1.000*
< 10 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 16 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
< 17 UFC/Unidad	----	----	----	----	----	----	
GLOBAL	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	

†Comparación de Concentración según momento de evaluación.

\*Prueba Signos Rangos de Friedman.

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores



**Figura 8.** Gráfica porcentual del recuento de levaduras a seis tiempos

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

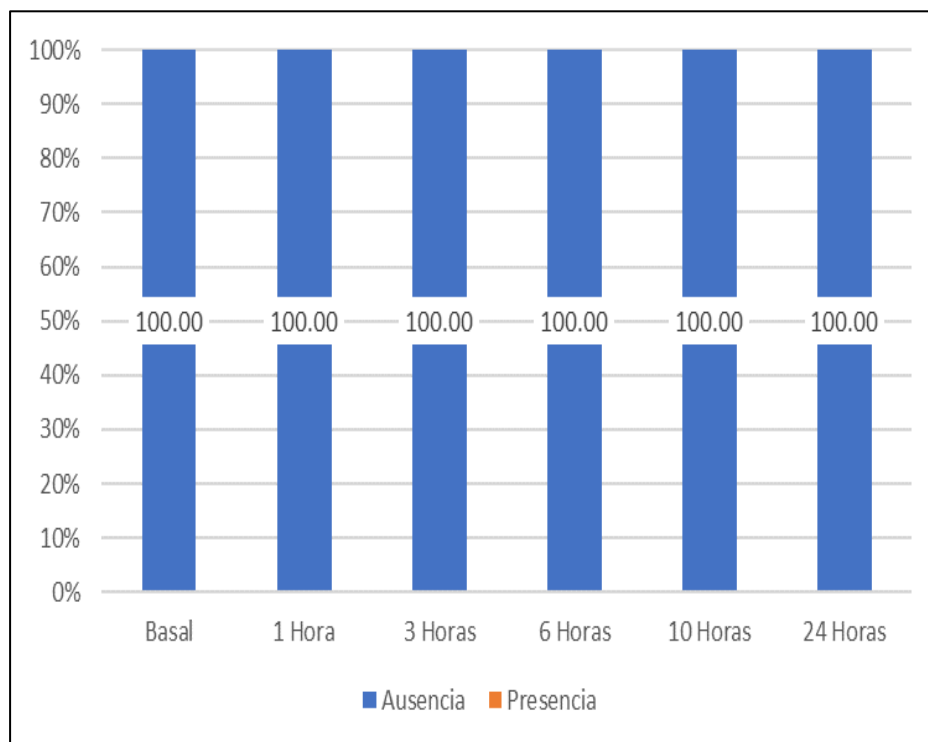
**Tabla 18.** Evaluación porcentual del recuento de E. Coli a seis tiempos

PRESENCIA DE MICROORGANISMOS	MOMENTO DE EVALUACIÓN						P-VALOR†
	Basal n (%)	1 Hora n (%)	3 Horas n (%)	6 Horas n (%)	10 Horas n (%)	24 Horas n (%)	
Ausencia	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	
Presencia	----	----	----	----	----	----	1.000*
GLOBAL	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	

†Comparación de Concentración según momento de evaluación.

\*Prueba Q de Cochran.

FUENTE: Elaborado por los investigadores.



**Figura 9.** Gráfica porcentual del recuento de E. Coli a seis tiempos

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

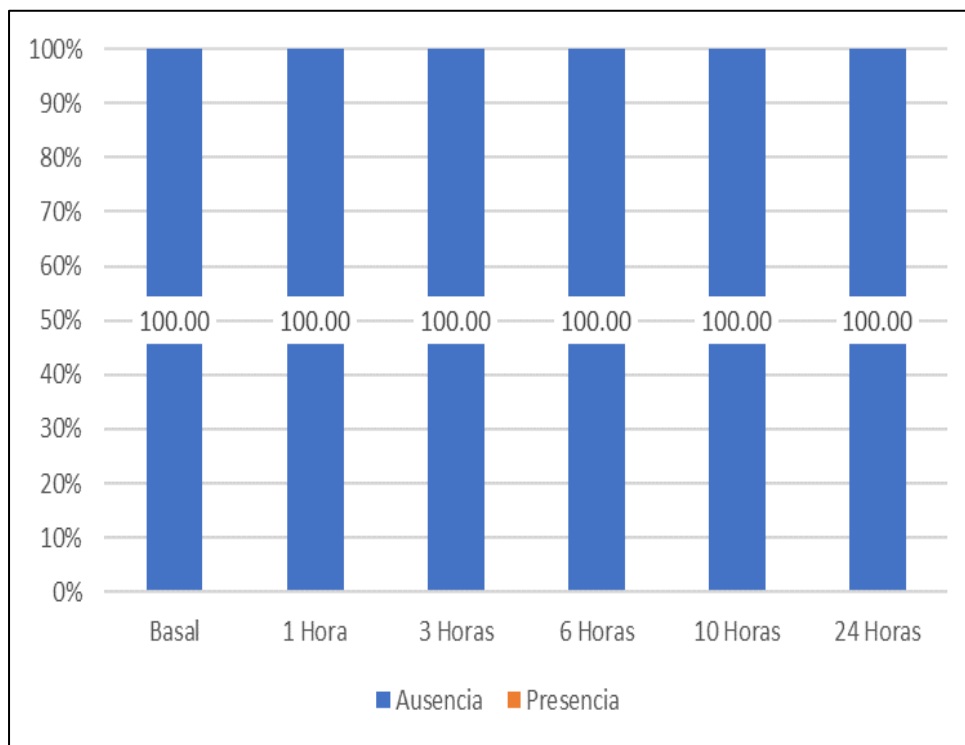
**Tabla 19.** Evaluación porcentual del recuento de Salmonella spp. a seis tiempos

PRESENCIA DE MICROORGANISMOS	MOMENTO DE EVALUACIÓN						P-VALOR†
	Basal n (%)	1 Hora n (%)	3 Horas n (%)	6 Horas n (%)	10 Horas n (%)	24 Horas n (%)	
Ausencia	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	
Presencia	----	----	----	----	----	----	1.000*
GLOBAL	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	

†Comparación de Concentración según momento de evaluación.

\*Prueba Q de Cochran.

**FUENTE:** Elaborado por los investigadores.



**Figura 10.** Gráfica porcentual del recuento de Salmonella spp. a seis tiempos

**FUENTE:** Elaboración propia por los investigadores.

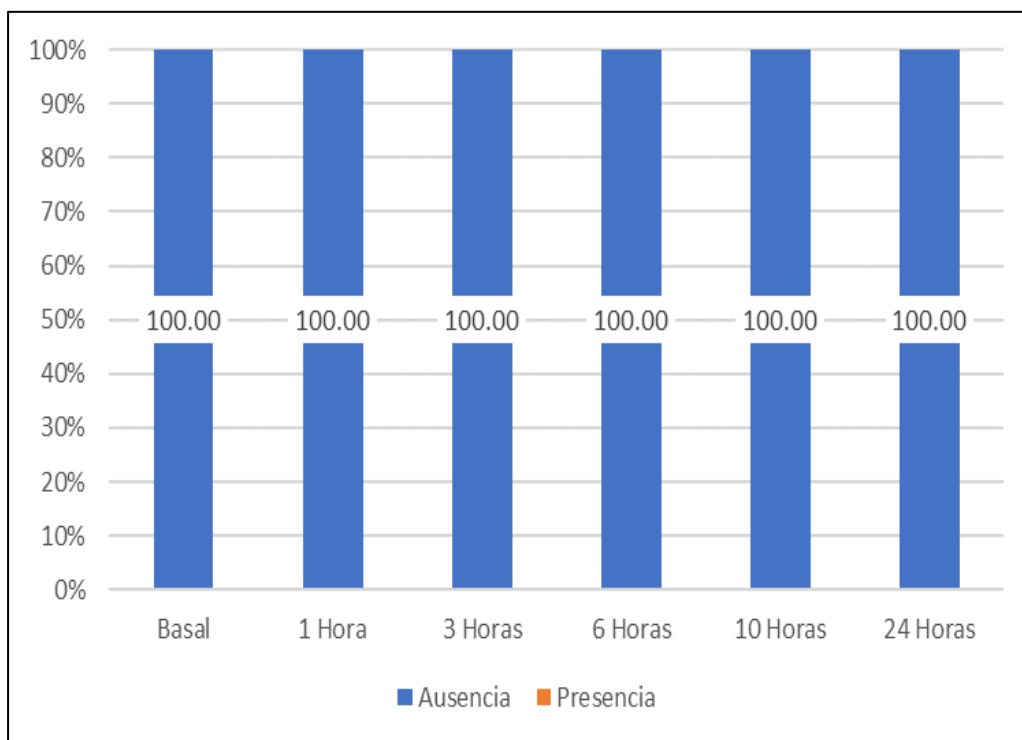
**Tabla 20.** Evaluación porcentual del recuento de *Staphylococcus a.* a seis tiempos

PRESENCIA DE MICROORGANISMOS	MOMENTO DE EVALUACIÓN						P-VALOR†
	Basal n (%)	1 Hora n (%)	3 Horas n (%)	6 Horas n (%)	10 Horas n (%)	24 Horas n (%)	
Ausencia	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	
Presencia	---	---	---	---	---	---	1.000*
GLOBAL	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	

†Comparación de Concentración según momento de evaluación.

\*Prueba Q de Cochran.

**FUENTE:** Elaboración propia por los investigadores.



**Figura 11.** Gráfica porcentual del recuento de *Staphylococcus a.* a seis

**FUENTE:** Elaboración propia por los investigadores.

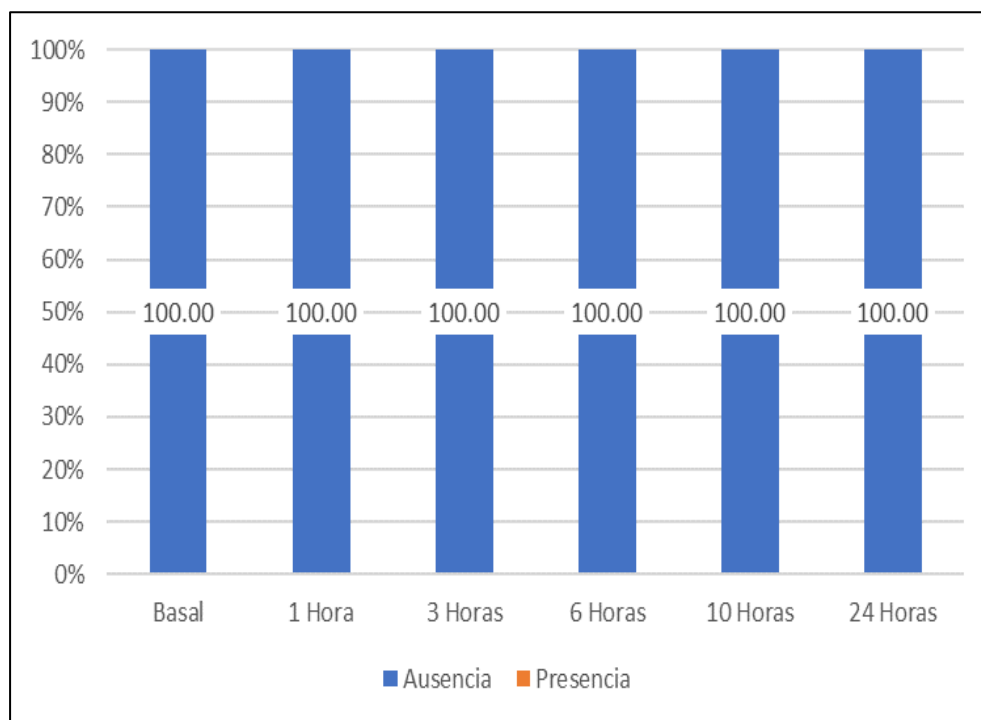
**Tabla 21.** Evaluación porcentual del recuento de Pseudomona a seis tiempos

PRESENCIA DE MICROORGANISMOS	MOMENTO DE EVALUACIÓN						P-VALOR†
	Basal n (%)	1 Hora n (%)	3 Horas n (%)	6 Horas n (%)	10 Horas n (%)	24 Horas n (%)	
Ausencia	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	
Presencia	---	---	---	---	---	---	1.000*
GLOBAL	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	

†Comparación de Concentración según momento de evaluación.

\*Prueba Q de Cochran.

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.



**Figura 12.** Gráfica porcentual del recuento de Pseudomona a seis tiempos

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.



Las evidencias documentales de los resultados se reportan en el Análisis microbiológicos de los frascos de vidrio peor caso lavados bajo el nuevo diseño. (Ver anexo 9)

#### **f) Determinación de tiempo de secado externo por evaporación**

Se verificó el tiempo en que los frascos de las presentaciones de 345 mL y 15 mL determinados como peores casos, no presentan humedad en su superficie, lo cual permite una adecuada adherencia e identificación de estos luego de su lavado y envasado en la etapa de acondicionado/etiquetado.

Se reporta en la Determinación del tiempo de secado externo por evaporación. (Ver tabla 22 y anexo 7)

**Tabla 22.** Resultado del tiempo de secado externo de frasco de vidrio por evaporación

<b>EVALUACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>
Para esta prueba, luego de lavado de frascos, estos se disponen en las bandejas y se dejan en el ambiente de lavado de frascos, se verifica en intervalos de tiempo si se evidencia humedad en la superficie externa de los frascos.	Presentación 345 mL Tiempo de 6:30 Horas.
	Presentación 15 mL Tiempo de 5:00 Horas.

**FUENTE:** Elaboración propia por los investigadores.

#### **RESULTADOS DE LOS ATRIBUTOS DEL LOTE PRODUCTO DESAFÍO ENVASADO**

El producto desafío determinado Mucovit B NF solución oral gotas, según lo evaluado en el punto 4.1.3. Se elaboró un lote piloto representativo de 60 litros, el cual fue evaluado por las distintas pruebas de calidad para reafirmar la hipótesis propuesta en el presente proyecto de tesis.

Se tiene correlación con los resultados históricos, se realizan cuadros comparativos del lote piloto (LPI) representativo del producto desafío versus dos lotes comerciales elaborados con el diseño de lavado de frascos convencional.

La evidencia documental se puede visualizar en el Anexo 6. Resultados de las pruebas físicas y fisicoquímicas y microbiológicas del producto desafío.

### g) Aspecto de producto

Se verificó el cumplimiento del aspecto del producto desafío evaluado. (Ver tabla 23)

**Tabla 23.** Resultados de aspecto del producto desafío envasado

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
LPI VLF.LPI001	Solución amarilla, de anaranjado transparente a ligeramente opalescente, olor a ciruela.	CONFORME
LOTE COMERCIAL 193403	Solución amarilla, de anaranjado transparente a ligeramente opalescente, olor a ciruela.	Conforme
LOTE COMERCIAL 193403	Solución amarilla, de anaranjado transparente a ligeramente opalescente, olor a ciruela.	Conforme

\* Criterio de Aceptación

Conforme: Solución amarilla, de anaranjado transparente a ligeramente opalescente, olor a ciruela.

No Conforme: No cumple lo indicado en conformidad

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

### h) pH

Se verificó el cumplimiento del parámetro de pH para el producto desafío evaluado. (Ver tabla 24)

**Tabla 24.** Resultados del pH del producto desafío envasado

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
LPI VLF.LPI001	3.32	CONFORME
LOTE COMERCIAL 193403	3.24	Conforme
LOTE COMERCIAL 161207	3.26	Conforme

\* Criterio de Aceptación

Conforme: 3,00 – 4,00

No conforme: menor a 3,00 y mayor a 4,00

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

### i) Peso específico / Densidad

Se verificó el cumplimiento de la densidad específica para el producto desafío evaluado. (Ver tabla 25)

**Tabla 25.** Resultados de la densidad del producto desafío envasado

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
LPI	1.215 g/mL	CONFORME
VLF.LPI001		
LOTE COMERCIAL		
193403	1.210 g/mL	Conforme
LOTE COMERCIAL		
161207	1.218 g/mL	Conforme

\* Criterio de Aceptación:

Conforme: Densidad entre 1,180 g/mL – 1,230 g/mL

No Conforme: Densidad menor a 1,180 g/mL o mayor a 1,230 g/mL

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

### j) Volumen de entrega

Se verificó el cumplimiento de volumen de entrega de acuerdo a la especificación establecida. (Ver tabla 26)

**Tabla 26.** Volumen de entrega del producto desafío envasado

RESULTADO	DICTAMEN *
Inicio: 5.4 mL	
Medio: 5.4 mL	CONFORME
Final: 5.4 mL	

\* Criterio de Aceptación: Mínimo 5 mL

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

## k) Dosaje de activos

### • Valoración de Vitamina A

Se verificó el cumplimiento del contenido de la Vitamina A, de acuerdo a la especificación establecida. (Ver tabla 27)

**Tabla 27.** Resultados de la valoración de Vitamina A del producto desafío

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
<b>LPI</b> <b>VLF.LPI001</b>	<b>2267.5 UI/mL</b>	<b>CONFORME</b>
LOTE COMERCIAL 193403	2434.5 UI/mL	Conforme
LOTE COMERCIAL 161207	2559.2 UI/mL	Conforme

\* Criterio de Aceptación: Dosaje entre 1 350 UI/mL - 3 750 UI/mL  
FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

### • Valoración de Vitamina E

Se verificó el cumplimiento del contenido de la Vitamina E, de acuerdo a la especificación establecida. (Ver tabla 28)

**Tabla 28.** Resultados de la valoración de Vitamina E del producto desafío

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
<b>LPI</b> <b>VLF.LPI001</b>	<b>3.64 mg/mL</b>	<b>CONFORME</b>
LOTE COMERCIAL 193403	3.40 mg/mL	Conforme
LOTE COMERCIAL 161207	3.34 mg/mL	Conforme

\* Criterio de Aceptación: Dosaje entre 2.7 mg/mL - 7.5 mg/mL  
FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

• **Valoración de Vitamina D3 (Colecalciferol)**

Se verificó el cumplimiento del contenido de la Vitamina D3, de acuerdo a la especificación establecida. (Ver tabla 29)

**Tabla 29.** Resultados de la valoración de Vitamina D3 del producto desafío

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
<b>LPI</b>		
<b>VLF.LPI001</b>	<b>638.8 UI/mL</b>	<b>Conforme</b>
LOTE COMERCIAL		
193403	635.3 UI/mL	Conforme
LOTE COMERCIAL		
161207	585.7 UI/mL	Conforme

\* Criterio de Aceptación: Dosaje entre 360 UI/mL - 1 000 UI/mL

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

• **Valoración de Vitamina B1 (Tiamina monohidrato)**

Se verificó el cumplimiento del contenido de la Vitamina B1, de acuerdo a la especificación establecida. (Ver tabla 30)

**Tabla 30.** Resultados de la valoración de Vitamina B1 del producto desafío

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
<b>LPI</b>		
<b>VLF.LPI001</b>	<b>2.27 mg/mL</b>	<b>CONFORME</b>
LOTE COMERCIAL		
193403	2.30 mg/mL	Conforme
LOTE COMERCIAL		
161207	2.295 mg/mL	Conforme

\* Criterio de Aceptación: Dosaje entre 0.9 mg/mL - 2.5 mg/mL

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores

• **Valoración de Vitamina B2 (Rivoflavina)**

Se verificó el cumplimiento del contenido de la Vitamina B2, de acuerdo a la especificación establecida. (Ver tabla 31)

**Tabla 31.** Resultados de la valoración de Vitamina B2 del producto desafío

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
<b>LPI VLF.LPI001</b>	<b>1.28 mg/mL</b>	<b>CONFORME</b>
LOTE COMERCIAL 193403	1.30 mg/mL	Conforme
LOTE COMERCIAL 161207	1.39 mg/mL	Conforme

\* Criterio de Aceptación: Dosaje entre: 0.9 mg/mL – 1.5 mg/mL

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores

• **Valoración de Vitamina B6 (Piridoxina clorhidrato)**

Se verificó el cumplimiento del contenido de la Vitamina B6, de acuerdo a la especificación establecida. (Ver tabla 32)

**Tabla 32.** Resultados de la valoración de Vitamina B6 del producto desafío

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
<b>LPI VLF.LPI001</b>	<b>1,210 mg/mL</b>	<b>CONFORME</b>
LOTE COMERCIAL 193403	1,200 mg/mL	Conforme
LOTE COMERCIAL 161207	1,209 mg/mL	Conforme

\* Criterio de Aceptación: Dosaje entre 0.9 mg/mL – 1.5 mg/mL

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores

• **Valoración de Nicotinamida (Niacinamida)**

Se verificó el cumplimiento del contenido de Nicotinamida, de acuerdo a la especificación establecida. (Ver tabla 33)

**Tabla 33.** Resultados de la valoración de Nicotinamida del producto desafío

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
<b>LPI LF. LPI001</b>	<b>11.5 mg/mL</b>	<b>CONFORME</b>
LOTE COMERCIAL	11.8 mg/mL	Conforme

193403		
LOTE COMERCIAL		
161207	12.0 mg/mL	Conforme

\*Criterio de Aceptación: Dosaje entre 9.0 mg/mL – 15.0 mg/mL

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores.

#### • Valoración de D-Pantenol

Se verificó el cumplimiento del contenido de D-Pantenol, de acuerdo con la especificación establecida. (Ver tabla 34)

**Tabla 34.** Resultados de la valoración del D-Pantenol del producto desafío

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
<b>LPI</b>		
<b>VLF.LPI001</b>	<b>14.1 mg/mL</b>	<b>CONFORME</b>
LOTE COMERCIAL		
193403	13.1 mg/mL	Conforme
LOTE COMERCIAL		
161207	13.6 mg/mL	Conforme

\* Criterio de Aceptación: Dosaje entre 9.0 mg/mL – 15.0 mg/mL

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores

#### • Valoración de Vitamina C (Ácido ascórbico)

Se verificó el cumplimiento del contenido de Vitamina C, de acuerdo con la especificación establecida. (Ver tabla 35)

**Tabla 35.** Resultados de la valoración de Vitamina C del producto desafío

LOTE	RESULTADO	DICTAMEN *
LPI		
VLF.LPI001	83.5 mg/mL	Conforme
LOTE		
COMERCIAL		
193403	82.5 mg/mL	Conforme
LOTE		
COMERCIAL		
161207	52.7 mg/mL	Conforme

\*Criterio de Aceptación: Dosaje entre 31.5mg/mL y 87.5mg/mL

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores

### I) Análisis microbiológico (producto terminado)

Se verificó el cumplimiento del nivel de carga microbiana del granel después de envasado. (Ver tabla 36)

**Tabla 36.** Resultados de pruebas microbiológicas del producto desafío envasado con frascos lavados bajo el nuevo diseño

Criterio de aceptación	Lote	Resultado	Dictamen
<p><b>Conforme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recuento total de microorganismos aerobios: máximo 10<sup>2</sup> UFC/unidad</li> <li>- Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras: máximo 10<sup>1</sup> UFC/unidad</li> </ul> <p><b>- Microorganismos específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• E. Coli: Ausencia/unidad</li> <li>• Salmonella spp :Ausencia/unidad</li> <li>• S. aureus: Ausencia/unidad</li> <li>• P.aureginosa: Ausencia/unidad</li> </ul> <p><b>No Conforme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recuento total de microorganismos aerobios: mayor a 10<sup>2</sup> UFC/unidad</li> <li>- Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras: mayor a 10<sup>1</sup> UFC/unidad</li> </ul> <p><b>- Microorganismos específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• E. Coli: Presencia/unidad</li> <li>• Salmonella spp: Presencia/unidad</li> <li>• S. aureus: Presencia/unidad</li> <li>• P. aureginosa: Presencia/unidad</li> </ul>	VLF.LPI001	<p><b>- Microorganismos aerobios (bacterias):</b> &lt; 10 UFC/mL</p> <p><b>- Hongos filamentosos y levaduras:</b> &lt; 10 UFC/mL</p> <p><b>- Salmonella spp.:</b> Ausencia/mL.</p> <p><b>- Staphylococcus a.:</b> Ausencia/mL.</p> <p><b>- Pseudomona a.:</b> Ausencia/mL.</p> <p><b>- E. Coli:</b> Ausencia/mL</p>	CONFORME

FUENTE: Elaboración propia por los investigadores

### m) Prueba de estabilidad acelerada

La prueba de estabilidad acelerada a 3 meses, desafiando el producto terminado a condiciones desfavorables de almacenamiento, a una temperatura de 40 +/- 2 grados centígrados y una humedad relativa de 75 +/- 5 por ciento resultaron conformes de acuerdo a las especificaciones establecidas para las pruebas físicas, fisicoquímicas y microbiológicas.



Se reportan en los Resultados del estudio de estabilidad acelerada. (Ver anexo 10)

#### 4.1.2 RESULTADOS DE LA AUTOMATIZACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DEL NUEVO DISEÑO DE LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO (Ver tabla 37 y 38)

**Tabla 37.** Cuantificación de horas de la condición del diseño actual de lavado de frascos de vidrio

Lavado y estufado de frascos de vidrio	Diseño de lavado de frascos de vidrio actual							
	a) Lavado (h)	b) Estufado (h)	c) Enfriamiento (h)	d) Total de (h) x producto (a+b+c)	e) Proyectado de lotes anual *	f) Total de horas anual (d x e)	g) H-H asociado a estufado/enfriamiento x lote (h) †	h) Total H-H anual asociado a estufado / enfriamiento (e x g) (h)
Producto 1	2.5	4	4	10.5	10	105	2.3	23
Producto 2	8	12	12	32	15	480	6.9	103.5
Producto 3	8	12	12	32	14	448	6.9	96.6
Producto 4	8	12	12	32	12	384	6.9	82.8
Producto 5	8	12	12	32	16	512	6.9	110.4
Producto 6	4	12	12	28	18	504	6.9	124.2
Producto 7	4	12	12	28	25	700	6.9	172.5
Producto 8	4	12	12	28	12	336	6.9	82.8
Producto 9	4	12	12	28	20	560	6.9	138
Producto 10	3.5	6	6	15.5	17	263.5	3.45	58.65
Producto 11	3.5	6	6	15.5	21	325.5	3.45	72.45
Producto 12	3.5	6	6	15.5	20	310	2.3	46
Producto 13	2.5	6	6	14.5	17	246.5	2.3	39.1
Producto 14	2.5	6	6	14.5	15	217.5	3.45	51.75

**Dónde:**

\* Proyectado anual de lotes a producirse para el año 2018.

† H-H determinadas por dato histórico para cada producto farmacéutico.

**FUENTE:** Dpto de Logística Ingeniería – Mantenimiento Y producción.

**Tabla 38.** Cuantificación de ahorro total de la condición propuesta del nuevo diseño actual de lavado de frascos de vidrio en base a la condición actual

Proceso de lavado de frascos de vidrio	Nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio propuesto									
	i) Lavado	j) Estufado	k) Enfriamiento	l) Total horas (a+b+c)	m) Ahorro eléctrico-estufa (b x e) (h)	n) Aumento de la capacidad instalada del área de líquidos no estériles [(b+c) x e] (h)	o) Ahorro H-H asociado a estufado/enfriamiento x lote (h)	p) Ahorro eléctrico H-M: -Estufa consume: 20 kw/h -Costo de kw: s/0.25 TOTAL: 5 soles/hora (m x 5)	q) Ahorro H-H (S/8.40/hora) (o x 8.40)	
Producto 1	2.5	0	0	2.5	40	80	23	S/. 200.00	S/. 193.20	
Producto 2	8	0	0	8	180	360	103.5	S/. 900.00	S/. 869.40	
Producto 3	8	0	0	8	168	336	96.6	S/. 840.00	S/. 811.44	
Producto 4	8	0	0	8	144	288	82.8	S/. 720.00	S/. 695.52	
Producto 5	8	0	0	8	192	384	110.4	S/. 960.00	S/. 927.36	
Producto 6	4	0	0	4	216	432	124.2	S/. 1,080.00	S/. 1,043.28	
Producto 7	4	0	0	4	300	600	172.5	S/. 1,500.00	S/. 1,449.00	
Producto 8	4	0	0	4	144	288	82.8	S/. 720.00	S/. 695.52	
Producto 9	4	0	0	4	240	480	138	S/. 1,200.00	S/. 1,159.20	
Producto 10	3.5	0	0	3.5	102	204	58.65	S/. 510.00	S/. 492.66	
Producto 11	3.5	0	0	3.5	126	252	72.45	S/. 630.00	S/. 608.58	
Producto 12	3.5	0	0	3.5	120	240	46	S/. 600.00	S/. 386.40	
Producto 13	2.5	0	0	2.5	102	204	39.1	S/. 510.00	S/. 328.44	
Producto 14	2.5	0	0	2.5	90	180	51.75	S/. 450.00	S/. 434.70	
					<b>Sub - Total</b>	<b>4328</b>	<b>Sub - Totales</b>	<b>S/. 10,820.00</b>	<b>S/. 10,094.70</b>	

FUENTE: Dpto de Logística Ingeniería – Mantenimiento Y producción.

Finalmente se realizó dos cuadros donde se realiza una comparación del uso de horas para el diseño actual de lavado de frascos de vidrio (tabla 37) para 14 productos farmacéuticos líquidos no estériles que emplean esto tipos de frascos de vidrio, en base toda la información la cual fue brindada por las distintas áreas involucradas en el proceso de manufactura, como lo son el Dpto. de Logística, Ingeniería – mantenimiento y Producción que permitió desarrollar una comparación que determinó una cantidad de ahorro significativo con la implementación del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio, cuyos resultados se presentan en la siguiente tabla. (Ver tabla 39)

**Tabla 39.** Cuantificación de ahorro proyectado a un año con la implementación del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio

<b>Ahorro eléctrico anual <sup>(*)</sup> (S/. nuevos soles)</b>	S/. 10 820.00
<b>Ahorro en H-H <sup>(*)</sup> (S/. nuevos soles)</b>	S/. 10 094.70
<b>Aumento de la capacidad instalada del área <sup>(*)</sup></b>	4328 horas

<sup>(\*)</sup> Resultados en base a lo proyectado anual de lotes proporcionado por el Dpto. de Logística.

FUENTE: Dpto de Logística Ingeniería – Mantenimiento Y producción.

## 4.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 4.2.1. Resultados de valoración de los riesgos

Los análisis de los riesgos ayudaron a mitigar y controlar los riesgos que pudieron presentarse durante la ejecución de la implementación, para así no afectar los resultados cuantitativos de las pruebas citadas.

Así como el autor Martínez, Rodolfo (2013) elaboró diagramas para los análisis de causas y efectos, en el presente proyecto se elaboraron tablas para el control de los riesgos, parámetros críticos y su rango de trabajo a controlar durante el proceso de lavado de frascos de vidrio bajo el nuevo diseño de proceso, tales como la presión de ingreso agua potable para el pre-enjuague, temperatura y presión de sanitización con agua blanda, presión de ingreso de agua purificada

para el enjuague y la presión de aire comprimido, los cuales fueron conformes y reproducibles en las pruebas que se realizaron durante la ejecución del proyecto de tesis.

#### **4.2.2. Resultado de la elección de la presentación peor caso**

Tomando de referencia lo aplicado por el autor Paucar. Edgar (2014) quien realizó un análisis orientado a funcionalidad, mantenimiento y operación de un equipo y determinó la mejor opción a utilizar en el proyecto que desarrolló, en la elección de la presentación peor caso para el presente proyecto de tesis se realiza un análisis de todas las presentaciones de frascos (tamaño y presentación) orientado a la cantidad porcentual de remanente de agua y cantidad de remanente en cuanto a cantidad que queda dentro del frasco de vidrio, donde se determinan como presentación peor caso a los frascos de 15 mL y 354 mL de capacidad, presentación del producto desafío y la presentación de frasco con un tiempo de espera mayor que tiene riesgo de contaminación microbiológica respectivamente.

#### **4.2.3. Resultado de la elección del producto desafío**

Tomando de referencia lo aplicado por el autor Paucar. Edgar (2014) se realizó la elección del producto desafío tomando en cuenta tres criterios, forma farmacéutica, concentración de los principios activos y volumen de envasado, determinado mediante análisis de selección, el cual nos determinó el producto más desfavorable al ser envasado bajo el nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio propuesto y cuyos resultados nos brindarán un resultado general para todos los productos manufacturados por el laboratorio farmacéutico.

#### **4.2.4. Resultados de los criterios de aceptación**

Se detallan a continuación:

#### **4.2.5. Resultados de los atributos del lavado de los frascos de vidrio bajo la implementación del nuevo diseño**

Los resultados de los criterios de aceptación de los atributos del lavado de frascos se aplicaron únicamente en frascos determinados de las pruebas de elección de presentación peor caso (4.1.2) para ello se tomaron en cuenta criterios de

aceptación los cuales todos se encuentran validados por el laboratorio farmacéutico, teniendo como referencia los especificado en la farmacopea de los Estados Unidos USP Vigente en su momento, a excepción de los criterios de aceptación para la temperatura del agua blanda caliente que nos permitan la eliminación de los microorganismos, los cuales son tomados de referencia del “Reporte de comités de expertos de la OMS N°46 – Anexo 2”<sup>(14)</sup> donde nos permite tener validez del criterio de aceptación establecido para este atributo.

#### **4.2.6. Resultados de los atributos del lote producto desafío envasado**

Los resultados de los criterios de aceptación de los atributos para el envasado del producto desafío tienen como referencia las especificación histórica que maneja en laboratorio farmacéutico, para la evaluación de estos atributos y criterios de aceptación fueron utilizados de la misma manera que un lote de producto comercial, por lo que los resultados nos aseguran un grado de confiabilidad, ya que no se trata de algo nuevo.

El resultado obtenido en n) prueba de estabilidad acelerada lo cual no es habitual su ejecución en el laboratorio farmacéutico y que en el presente proyecto de tesis se presentó como una limitación para los investigadores, la cual mediante la referencia brindada por el autor Narciso, Chris (2015) nos indica que las condiciones de almacenamiento más desfavorables son a 40+/-2 grados centígrados y 65+/-5 por ciento de humedad relativa, esta información es validada según lo indicado en la Resolución Ministerial N°805-2009-MINSA<sup>(7)</sup>, por lo que se emplearon mencionada condiciones ambientales para el almacenamiento del producto desafío envasado con el fin de tener resultados más robustos y confiables.

#### **4.2.7. Resultados de la cuantificación de impacto económico de la implementación del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio**

La cuantificación de ahorro entre el diseño actual y el nuevo diseño propuesto es significativo, se obtuvieron mediante datos históricos y proyecciones de la producción al año 2018, en tablas creadas por los investigadores, los cuales reportan como ahorro económico en soles (H-H / H-M) y aumento de la capacidad instalada del área de líquidos no estériles determinado en horas disponibles.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1. CONCLUSIONES**

1. La implementación del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio no afecta la calidad de los productos farmacéuticos manufacturados en el laboratorio Hersil S.A, ya que mediante análisis de riesgo se determinó un producto desafío en el cual fue aplicado el nuevo diseño y según los resultados cuantitativos mantiene la calidad exigida por las entidades regulatorias.
  
2. La implementación del nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio incide positivamente en la optimización del tiempo de envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A, ya que aumenta la capacidad instalada del área de envasado de formas líquidas no estériles en 4328 horas anuales.

Asimismo, el nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio permitirá percibir un ahorro anual de S/. 20 914,70 nuevos soles, teniendo en cuenta los ahorros por consumo eléctrico (horas-máquina por el retiro de la estufa para el secado de frascos) y disminución de personal operativo (horas-hombre) para el nuevo diseño de lavado de frascos, esto evaluado y reportado en base al proyectado de lotes que se manufacturarán durante el año 2018.

## **5.2. RECOMENDACIONES**

1. Según los resultado obtenidos en la prueba de determinación de tiempo de secado externo por evaporación se requiere que los frascos de 345mL y 15mL tengan un tiempo de almacenamiento de 6.5 horas y 5 horas respectivamente, se recomienda que el área de logística compre de un secador automatizado de frascos para así tener un envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles en línea (envasado – acondicionado), asegurando un secado externo efectivo para así no tener dificultad en la etapa de acondicionado, proceso donde los frascos de vidrio son etiquetados.
2. Realizar la validación de la implementación del nuevo diseño de lavado de frascos, asimismo elaborar el instructivo del nuevo proceso para asegurar el correcto cumplimiento de los parámetros de trabajo establecidos y realizar la capacitación correspondiente al personal operario para su ejecución.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solórzano B, Reyes A. Diseño de un sistema semiautomático para lavado de botellas de vidrio tipo III, de 750 mL de capacidad [Tesis]. Loja: Universidad Nacional de Loja. Facultad de la Energía, las Industrias y los Recursos Naturales No Renovables. Ecuador.2017.
2. Narciso C. Estabilidad acelerada y a largo plazo de una solución oftálmica estéril de timolol, fabricado por el laboratorio Vitaline S.A.C. [Tesis]. Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Farmacia y Bioquímica: Trujillo - Perú 2015
3. Paucar E. Estudio de sistemas de lavado de botellas para la optimización de tiempos de producción en el proceso de embotellado en el laboratorio de Automatización y control de la Facultad de ingeniería civil y mecánica de la Universidad técnica de Ambato [Tesis]. Ambato: Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ingeniería Civil y Mecánica: 2014.
4. Vigo C. Estabilidad acelerada y a largo plazo de una solución oftálmica estéril [Tesis]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Farmacia y Bioquímica: 2013.
5. Martínez R. Propuesta de mejora del proceso lavado para incrementar la eficiencia de máquina de la empresa Clear PET S.A.C. [Tesis]. Trujillo: Universidad Privada del Norte. Facultad de Ingeniería carrera de Ingeniería Industrial: 2013.
6. Robles B. Análisis comparativo de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo de jarabe de Carbocisteina + Sobrerol en envases de vidrio [Tesis] Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Farmacia y Bioquímica: 2011.
7. Resolución Ministerial N°805-2009-MINSA “Aprueba la directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos”. DIGEMID. Publicado: 25 de Noviembre del 2009.
8. United State Pharmacopeia USP 40. <698> Volumen de Entrega (Pág.511)
9. United State Pharmacopeia USP 40. <1171> Análisis por solubilidad de fases / Información General (Pág.1640)
10. Arnés H. II Catálogo de Medidas de Prevención del Sector Farmacéutico – “Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases del sector farmacéutico” Pº de la Castellana 45,4º ed. Madrid-España (2002).



11. United State Pharmacopeia USP 40. <659> Requisitos de envasado y almacenamiento. (Pág.472-512)
12. United State Pharmacopeia USP 40. <660> Envases de vidrio (Pág.520)
13. United State Pharmacopeia USP 40. <1231> Agua para uso farmacéutico. (Pág.1850)
14. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 46 report. Anexo Pag.77 (2012).
15. Consultores Tecnologías Sanitarias. 2007. Validación de Procesos. (en línea). Barcelona, España, Tecno-med Ingenieros. Consultado 24 de noviembre de 2016. Disponible en: <http://www.Tecno-med.es/validación-d-procesos.htm>
16. United State Pharmacopeia USP 40. <1111> “Examen microbiológico de productos no estériles: criterios de aceptación para preparaciones farmacéuticas y sustancia de uso farmacéutico”. (Pág.1438)
17. United State Pharmacopeia USP 40. <1115> “Control de Biocarga”. (Pág.1450)
18. United State Pharmacopeia USP 40. <791> “pH”. (Pág.659)
19. United State Pharmacopeia USP 40. <905> “Pruebas físicas”. (Pág.793)
20. United State Pharmacopeia USP 40. <1150> “Estabilidad farmacéutica” ed. Meryland.
21. Laboratorio Cifarma S.A. Guía de procedimiento Estándar de Operación. Procedimiento de estudios de estabilidad de producto terminado. Lima (2010).
22. Duran D. Análisis Físicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica. Universidad de Carabobo. Facultad Experimental de Ciencias y Tecnología. Febrero 2011.
23. García F. Mejora del desempeño del envase de vidrio en líneas de producción de envasado de café soluble [Tesis]. Loja: Universidad Autónoma del estado de México. Facultad de Química. 2014.
24. ICH Comité internacional de armonización “Quality Risk Management Q9”, Análisis de efectos y modos de falla – Failure mode effects analysis (FMEA)

# ANEXOS

## ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	METODOLOGÍA		
"DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN NUEVO SISTEMA DE LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL ENVASADO DE FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS NO ESTÉRILES EN EL LABORATORIO HERSIL S.A."	<b>Problema General:</b> ¿En qué medida el diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimizará el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.?	<b>Objetivo General:</b> Determinar en qué medida el diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimiza el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.	<b>Hipótesis General:</b> El diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimiza el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.	<b>Variable Independiente:</b> a) Diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio.	• Calidad del Producto	Pruebas físicas	<b>TIPO:</b> Explicativa descriptiva <b>ENFOQUE:</b> Mixta (Cuali-cuantitativo) <b>SECUENCIA TEMPORAL:</b> Longitudinal <b>FINALIDAD:</b> Analítica <b>NIVEL:</b> Experimental <b>DISEÑO</b> Experimental analítico, unicéntrico y controlado.		
						Pruebas fisicoquímicas			
						Pruebas microbiológicas			
	<b>Problemas Específicos:</b> a) ¿En qué medida el diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio afectará la calidad de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.?  b) ¿En qué medida el diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimizará el tiempo de envasado de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.?	<b>Objetivos Específicos:</b> a) Determinar en qué medida el diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio afecta la calidad de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.  b) Determinar en qué medida el diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimiza el tiempo de envasado de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.	<b>Hipótesis Específicas:</b> a) El diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio no afecta la calidad de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.  b) El diseño e implementación de un nuevo sistema de lavado de frascos de vidrio optimiza el tiempo de envasado de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en el laboratorio Hersil S.A.		<b>Variable Dependiente:</b> b) Optimización del envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles.	• Optimización		Estabilidad acelerada del Producto final	<b>POBLACIÓN Y MUESTRA</b> <b>POBLACIÓN:</b> - 50000 unidades de frascos de todas las presentaciones ingresados al almacén el mes de Marzo del 2017. - Lote comercial producto desafío. <b>MUESTRA:</b> - 1146 frascos de diferentes presentaciones ingresadas a almacén el mes de marzo del 2017. - Lote piloto del producto desafío.  <b>INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>  <b>TÉCNICAS:</b> Las técnicas empleadas son de referencia USP 40 (United States Pharmacopeia)  <b>INSTRUMENTO:</b> Los instrumentos empleados se encuentran calibrados así como el método de recolección de datos
								Disponibilidad del área	
								Ahorro en Horas -Hombre	
Ahorro en Horas - Máquina									

**ANEXO N° 2: MATRIZ DE SELECCIÓN DEL NUEVO DISEÑO DE LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO**

EVALUACIÓN DE LA SITUACIÓN PROPUESTA									REDUCCIÓN DE RIESGOS
ETAPA/FASE (1)	ACTIVIDAD/OPERACIÓN (2)	DESCRIPCIÓN DEL RIESGO (3)	EFFECTOS DE OCURRIDO EL RIESGO (4)	I (5)	CAUSAS QUE PUEDEN GENERAR EL RIESGO (6)	O (7)	CONTROLES ACTUALES (8)	NPR (9)	ACCIONES: ESTRATEGIAS PARA LA REDUCCIÓN DEL RIESGO (10)
<b>LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO</b>	<b>limpieza previa</b>	Limpieza inadecuada de la lavadora Gilowy (Cód.235)	Frascos lavados con alta carga microbiana	3	Incumplimiento por parte del personal en los procedimientos de limpieza de equipos.	1	1.- El personal de LNE se encuentra entrenado en las actividades que desarrolla de acuerdo a los procedimientos de limpieza de equipos. 2.- El supervisor de envasado de LNE es quien verifica el estatus de limpieza del equipo y firma la etiqueta de equipo limpio.	3	- Se realizará una evaluación microbiológica de agua potable, agua purificada y blanda al inicio del ciclo de lavado de los frascos de vidrio - Antes de iniciar el proceso de lavado de frascos se realiza una inspección para la verificación el estatus de limpieza del equipo. - Se realiza una evaluación periódica de la condición microbiológica del equipo, de acuerdo al programa de microbiología.
	<b>Pre-enjuague</b>	Insuficiente presión de ingreso de agua durante el ciclo de lavado de los frascos.	Aspecto no conforme del interior del frasco.	3	Apertura y presión de ingreso del agua a la lavadora no definidos.	4	El equipo cuenta con manómetros calibrados y calificados, en el cual se refleja la presión de entrada de agua.	12	- Se definirá la apertura de llave para las tres tipos de entradas de agua en la lavadora Gilowy, con ello se definirá también la presión de ingreso de agua en cada entrada.
					Poca experiencia del personal encargado de ejecutar la operación de lavado de frascos.	2	El personal que opera el equipo lavadora Gilowy es entrenado en los procedimientos:	6	
	<b>Sanitización</b>	Temperatura del agua blanda por debajo de la especificación	Incorrecta sanitización de los frascos de vidrio	3	Marcador de temperatura de la lavadora no calibrado.	4	Los instrumentos acoplados a la lavadora de frascos Gilowy, se encuentran debidamente calibrados, de acuerdo al programa de calibración de instrumentos.	12	- Se definirá el parámetro de temperatura de trabajo para el ciclo de lavado de frascos. - Se procederá a solicitar calibración del termómetro acoplado a la lavadora de frascos.
					Desperfecto en el intercambiador de calor (parte del sistema de agua).		Los elementos del sistema de agua son revisados anualmente de acuerdo al programa de mantenimiento preventivo.		
	<b>SECADO</b>	Aire comprimido utilizado para secado de frascos con alta carga microbiana.	Recuento microbiano de producto no conforme.	5	Filtro de aire comprimido dañado.	1	La sección de microbiología monitorea, de acuerdo a su programa de control de aire comprimido el punto correspondiente al área de lavado de frascos.	5	- Se realizaran 3 pruebas para determinar la condición microbiológica de los frascos lavados bajo el nuevo diseño.
					Mangueras utilizadas para acoplar a la salida de aire no higiénico.				
		Insuficiente presión de aire comprimido	Dosaje de principio activo por debajo de los límites de aceptación.	5	Desperfecto del regulador de entrada de aire de la lavadora Gilowy.	1	La lavadora Gilowy está equipada con un manómetro para medir la presión de entrada de aire comprimido.	5	- Se definirá la apertura de entrada y el rango de presión del aire para el secado de frascos de vidrio. - Se definirá el tiempo de secado para la completa remoción de la humedad externa de los frascos de vidrio. -Se realizará estudio del remanente de agua en donde se definirá la cantidad de agua que se almacena en el frasco luego del lavado y el riesgo de esto para el proceso.
					Personal con poca experiencia o no concentrado en las operaciones que desarrolla.	2	El personal de área de LNE, se encuentra entrenado en las actividades que desarrolla de acuerdo al PR-	10	

<b>SECADO</b>	Insuficiente tiempo para el secado externo de los frascos de vidrio.	Inadecuada identificación del producto envasado.	3	Personal con poca experiencia o no concentrado en las operaciones que desarrolla.	2	No se ha establecido el tiempo para el secado externo del material de vidrio lavado	6	- Se definirá el tiempo en el cual los frascos de vidrio se secan externamente para proceder con el proceso de acondicionado.
	Bandejas para el secado de frascos inadecuadamente sanitizados.	Especificaciones microbiológicas del producto terminado no conformes.	5	Uso del agente de sanitización (S-11) vencido.	3	El supervisor del área verifica el estatus de vigencia de los agentes sanitizantes.	15	- Durante el proceso se hace una verificación de la limpieza que ejecuta el personal de LNE, además de observar la condición final de limpieza de las bandejas. - Se realizará una evaluación microbiológica de producto terminado para verificar la calidad microbiológica.
				Personal con poca experiencia o no concentrado en las operaciones que desarrolla.	2	El personal de área de LNE, se encuentra entrenado en las actividades que desarrolla de acuerdo al PR-	10	
	Dilución del principio activo en el producto envasado.	Dosaje menor a rango de especificación.	5	Mayor cantidad de remanente de agua purificada al interior de los frascos lavados, luego del ciclo de lavado.	4	Para verificar y aprobar la calidad del producto terminado, este es sometido a pruebas físicas y fisicoquímicas. Con la conformidad de estas pruebas se liberaría el lote de producto.	20	- Se evaluará la cantidad de remanente de agua purificada al interior de las presentaciones de los frascos de vidrio lavados. - Se realizará la elección de la presentación de frasco de vidrio desafío, tanto para tiempo de espera y para producto envasado. - Luego de haberse determinado las condiciones más desfavorables, se realizará la prueba con producto y se determinará las condiciones fisicoquímicas y microbiológicas de la presentación que constituye el peor caso.
	Alteración de las propiedades físicas del granel envasado.	Alteración del aspecto.	4					
		Alteración del pH.						
	Elevada carga microbiana en el producto envasado.	Alteración del recuento total de M.O aerobios en el producto terminado.	5	Lavado ineficiente de los frascos de vidrio por el nuevo diseño	4	1.- Como rutina, se realizan pruebas microbiológicas al producto para determinar la calidad microbiológica del producto final. 2.- La adecuada calidad microbiológica del agua, se demuestra por los controles microbiológicos, así como la validación del sistema de agua.	20	- Mediante la evaluación de remanente de agua, se determina la presentación peor caso (mayor cantidad de agua por frasco, luego del lavado).  - Se evaluará la condición microbiológica de la presentación de frascos de vidrio peor caso, cuando se culmina el lavado de frascos tiempo 1 hora, 3 horas, 6 horas, 10 horas y 24 horas.  - Se determinará el tiempo de espera máximo de los frascos húmedos mediante la evaluación Microbiológica descrita.  -Se evaluará microbiológicamente el producto a tiempo cero, según lo definido en el estudio de estabilidad.  -Durante el proceso se controlará la temperatura del agua blanda caliente para el sanitizado de frascos de vidrio.
				Inadecuada temperatura de sanitización durante el ciclo de lavado de frascos.				
		Alteración del recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras.	5	Fracos recibidos (sin lavar) con alta carga microbiana.	1		5	
		Presencia de M.O patógenos	5	Prolongado tiempo de espera de los frascos previamente lavados	4		20	
				Agua utilizada en el lavado de frascos con presencia de carga microbiana.	1		5	
	Inadecuado manejo de los frascos por parte del personal.	5	2	10				

		Inadecuada adhesión de etiqueta (rotulado) al envase primario (frasco de vidrio).	Dificultad en la identificación (etiquetado) del producto envasado.	3	Presencia de restos de agua en la superficie externa del frasco de vidrio.	1	La prueba de adherencia al frasco se realiza antes de iniciar el proceso, verificando de esta forma, se cumpla con las pruebas de inicio de proceso.	3	Se definirá el método de secado de frascos, de tal modo que el remanente de humedad sea removido, tras haberse aplicado el nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio.
--	--	---	---	---	--	---	--	---	---

**Leyenda:**

**I:** Impacto

**O:** Ocurrencia

**NPR:** Número de Prioridad de Riesgo

## ANEXO N° 3: MATRIZ DE SELECCIÓN DEL PRODUCTO QUE REPRESENTA EL "PEOR CASO"

SECCIÓN: LÍQUIDOS NO ESTÉRILES – NUEVO DISEÑO DE LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO

PRODUCTO :	PRINCIPIO ACTIVO	CRITERIO		CREDITO: 2		CREDITO: 3		CREDITO: 5		PROMEDIO PONDERADO	PRODUCTO SELECCIONADO
		FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO mg/mL	VOLUMEN ENVASADO (ml)							
PRODUCTO A	Ibuprofeno	Suspensión	3	40	3	5	5	40,0			
PRODUCTO B	Ibuprofeno	Suspensión	3	40,00	3	15	4	35,0			
PRODUCTO C	Ibuprofeno	Suspensión	3	40,00	3	15	4	35,0			
PRODUCTO D	Ibuprofeno	Suspensión	3	40,00	3	5	5	40,0			
PRODUCTO E	Hierro elemental	Solución	1	6	4	345	1	19,0			
	Vitamina B12 (cianocobalamina)		1	0,00034	5		1	22,0			
	Vitamina B1 (Tiamina Clorhidrato)		1	0,12	5		1	22,0			
	Vitamina B2 (Riboflavina)		1	0,18	5		1	22,0			
	Vitamina B6 (Piridoxina Clorhidrato)		1	0,12	5		1	22,0			
	Nicotinamia (Niacinamida)		1	2	4		1	19,0			
PRODUCTO F	Hierro elemental	Solución	1	6	4	90	3	29,0			
	Vitamina B12 (cianocobalamina)		1	0,00034	5		3	32,0			
	Vitamina B1 (Tiamina Clorhidrato)		1	0,12	5		3	32,0			
	Vitamina B2 (Riboflavina)		1	0,18	5		3	32,0			
	Vitamina B6 (Piridoxina Clorhidrato)		1	0,12	5		3	32,0			
	Nicotinamia (Niacinamida)		1	2	4		3	29,0			
PRODUCTO G	Nitrofurantorina	Suspensión	3	5,00	4	120	2	28,0			
PRODUCTO H	Nitrofurantorina	Suspensión	3	5	4	30	3	33,0			
PRODUCTO I	Ciproheptadina clorhidrato	Jarabe	2	0,2666	5	345	1	24,0			
	Dex-pantenol		2	0,4	5		1	24,0			
	Hierro		2	5	4		1	21,0			
	Nicotinamida		2	2	4		1	21,0			
	Piridoxina (Vitamina B6)		2	0,12	5		1	24,0			
	Riboflavina (Vitamina B2)		2	0,18	5		1	24,0			
	Tiamina HCL (Vitamina B1)		2	0,12	5		1	24,0			
	Vitamina B12		2	0,00034	5		1	24,0			
PRODUCTO J	Retinol	Solución	4	0,450 mg (1500 UI)	5	15	4	43,0			
	Colecalciferol		4	0,010 mg (400,00 UI)	5		4	43,0			
	Ácido ascórbico		4	35,00	3		4	37,0			
	Alfa tocoferol		4	3,00	4		4	40,0			
	Dexpantenol		4	10,00	4		4	40,0			
	Tiamina (mononitrato)		4	1,00	5		4	43,0			
	Riboflavina (5 fosfato sódico)		4	1,00	5		4	43,0			
	Piridoxina (clorhidrato)		4	1,00	5		4	43,0			
	Niacinamida		4	10,00	4		4	40,0			
PRODUCTO K	Retinol	Solución	4	0,450 mg (1500 UI)	5	5	5	48,0	PRODUCTO DESAFO		
	Colecalciferol		4	0,010 mg (400,00 UI)	5		5	48,0			
	Ácido ascórbico		4	35,00	3		5	42,0			
	Alfa tocoferol		4	3,00	4		5	45,0			
	Dexpantenol		4	10,00	4		5	45,0			
	Tiamina (mononitrato)		4	1,00	5		5	48,0			
	Riboflavina (5 fosfato sódico)		4	1,00	5		5	48,0			
	Piridoxina (clorhidrato)		4	1,00	5		5	48,0			
	Niacinamida		4	10,00	4		5	45,0			
PRODUCTO L	Vitamina A (Retinol)	Jarabe	2	0,150 mg (500 UI)	5	110	2	29,0			
	Vitamina C (Ácido ascórbico)		2	10	4		2	26,0			
	Vitamina D (Colecalciferol)		2	0,002 mg (80 UI)	5		2	29,0			
	Vitamina E (Alfatocoferol)		2	1	5		2	29,0			
	Dexpantenol		2	2	4		2	26,0			
PRODUCTO M	Vitamina A (Retinol)	Jarabe	2	0,150 mg (500 UI)	5	30	3	34,0			
	Vitamina C (Ácido ascórbico)		2	10	4		3	31,0			
	Vitamina D (Colecalciferol)		2	0,002 mg (80 UI)	5		3	34,0			
	Vitamina E (Alfatocoferol)		2	1	5		3	34,0			
	Dexpantenol		2	2	4		3	31,0			
	Vitamina C (Ácido Ascórbico)		1	35	3		4	31,0			
	Vitamina A		1	0,450 mg (1500 UI)			4	22,0			

PRODUCTO :	PRINCIPIO ACTIVO	CRITERIO		CREDITO: 2		CREDITO: 3		CREDITO: 5		PROMEDIO PONDERADO	PRODUCTO SELECCIONADO
		FORMA FARMACEUTICA		CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO mg/mL		VOLUMEN ENVASADO (ml)					
PRODUCTO N	Vitamina D	Solución	1	0,010 mg (400,00 UI)		15	4	22,0			
	Vitamina E		1	3	4		4	34,0			
	Dexpantenol		1	10	4		4	34,0			
PRODUCTO O	Vitamina C (Ácido Ascórbico)	Solución	1	35	3	5	5	36,0			
	Vitamina A		1	0,450 mg (1500 UI)	5		5	42,0			
	Vitamina D		1	0,010 mg (400,00 UI)	5		5	42,0			
	Vitamina E		1	3	4		5	39,0			
	Dexpantenol		1	10	4		5	39,0			
PRODUCTO P	Vitamina D	Suspensión	3	0,0005 mg (20 UI)	5	30	3	36,0			
	Magensio		3	10	4		3	33,0			
	Calcio		3	60	3		3	30,0			
	Zinc		3	1,5	4		3	33,0			
PRODUCTO Q	Vitamina D	Suspensión	3	0,0005 mg (20 UI)	5	200	2	31,0			
	Magensio		3	10	4		2	28,0			
	Calcio		3	60	3		2	25,0			
	Zinc		3	1,5	4		2	28,0			
PRODUCTO R	Vitamina D3	Suspensión	3	60	3	200	2	25,0			
	Magensio		3	20	3		2	25,0			
	Calcio		3	120	2		2	22,0			
	Zinc		3	0,8	4		2	28,0			
PRODUCTO S	Vitamina D3	Suspensión		60	3	30	3	24,0			
	Magensio			20	3		3	24,0			
	Calcio			120	2		3	21,0			
	Zinc			0,8	5		3	30,0			
PRODUCTO T	Hierro elemental	Solución	3	5	4	345	1	23,0			
	Vitamina B12 (cianocobalamina)		3	0,00034	5		1	26,0			
	Vitamina B1 (Tiamina Clorhidrato)		3	0,12	5		1	26,0			
	Vitamina B2 (riboflavina)		3	0,18	5		1	26,0			
	Vitamina B6 (Piridoxina Clorhidrato)		3	0,12	5		1	26,0			
	Nicotinamida (Niaciamida)		3	2	4		1	23,0			
PRODUCTO U	Hierro elemental	Solución	3	5	4	30	3	33,0			
	Vitamina B12 (cianocobalamina)		3	0,00034	5		3	36,0			
	Vitamina B1 (Tiamina Clorhidrato)		3	0,12	5		3	36,0			
	Vitamina B2 (riboflavina)		3	0,18	5		3	36,0			
	Vitamina B6 (Piridoxina Clorhidrato)		3	0,12	5		3	36,0			
	Nicotinamida (Niaciamida)		3	2	4		3	33,0			
PRODUCTO V	Ciproheptadina	Jarabe	2	0,2666	5	30	3	34,0			
	Vitamina B1		2	0,12	5		3	34,0			
	Vitamina B2		2	0,18	5		3	34,0			
	Vitamina B6		2	0,12	5		3	34,0			
	Vitamina B12		2	0,00034	5		3	34,0			
	Nicotinamida		2	2	4		3	31,0			
	Dexpantenol		2	0,4	5		3	34,0			
	Hierro		2	5	4		3	31,0			
PRODUCTO W	Ciproheptadina	Jarabe	2	0,2666	5	90	2	29,0			
	Vitamina B1		2	0,12	5		2	29,0			
	Vitamina B2		2	0,18	5		2	29,0			
	Vitamina B6		2	0,12	5		2	29,0			
	Vitamina B12		2	0,00034	5		2	29,0			
	Nicotinamida		2	2	4		2	26,0			
	Dexpantenol		2	0,4	4		2	26,0			
	Hierro		2	5	4		2	26,0			
PRODUCTO X	Ciproheptadina	Jarabe	2	0,2666	5	345	1	24,0			
	Vitamina B1		2	0,12	5		1	24,0			
	Vitamina B2		2	0,18	5		1	24,0			
	Vitamina B6		2	0,12	5		1	24,0			
	Vitamina B12		2	0,00034	5		1	24,0			
	Nicotinamida		2	2	4		1	21,0			
	Dexpantenol		2	0,4	4		1	21,0			



PRODUCTO:	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CREDITO: 2		CREDITO: 3		CREDITO: 5		PROMEDIO PONDERADO	PRODUCTO SELECCIONADO
	Hierro		2	5	4			1	21,0	
PRODUCTO Y	Ciproheptadina	Jarabe	2	0,2666	5	120		2	29,0	
	Vitamina B1 (Tiamina HCL)		2	0,12	5		2	29,0		
	Vitamina B2 (riboflavina 5 fofato)		2	0,18	5		2	29,0		
	Vitamina B6 Piridoxina HCL		2	0,12	5		2	29,0		
	Vitamina B12 (cianocobalamina)		2	0,00034	5		2	29,0		
	Nicotinamida		2	2	4		2	26,0		
	Dex-pantenol		2	0,4	5		2	29,0		
	hierro		2	5	4		2	26,0		
PRODUCTO Z	Ciproheptadina	Jarabe	2	0,2666	5	345		1	24,0	
	Vitamina B1 (Tiamina HCL)		2	0,12	5		1	24,0		
	Vitamina B2 (riboflavina 5 fofato)		2	0,18	5		1	24,0		
	Vitamina B6 Piridoxina HCL		2	0,12	5		1	24,0		
	Vitamina B12 (cianocobalamina)		2	0,00034	5		1	24,0		
	Nicotinamida		2	2	4		1	21,0		
	Dex-pantenol		2	0,4	5		1	24,0		
	hierro		2	5	4		1	21,0		

## OBSERVACIONES:

- 1) El valor asignado a la solubilidad ponderada se obtiene en base a la tabla N° 1
- 2) El valor asignado a la dosis terapéutica ponderada se obtiene en base a la tabla N° 2
- 3) El valor asignado a la frecuencia de manufactura ponderada se obtiene en base a la tabla N° 3

(\*) Periodo de referencia para los productos: septiembre 2016 - septiembre 2017

Tabla N°01: Concentración de activos

Tabla N°02: Forma farmacéutica

Tabla N°03: Presentación

CONCENTRACIÓN DE P.A.		FORMA FARMACEUTICA	VOLUMEN ENVASADO	
≤1 mg/mL	5	Emulsion	4	≤ 5mL
1 - 10mg/mL	4	Suspension	3	5-15mL
11 - 100mg/mL	3	Jarabe	2	16 - 100 mL
101 - 500 mg/mL	2	Solución	1	100 - 250 mL
> 500	1	-		251 - 400 mL

# ANEXO N° 4: CONTROL DE PESOS – PRUEBA REMANENTES DE AGUA

## CONTROL DE PESOS - PRUEBA DE REMANENTE DE AGUA - FRASCOS X 345 mL

NÚMERO DE PRUEBA:

1

CÓDIGO DE PRUEBA: REM-345ML

VOLUMEN DEL FRASCO (mL):

345

CODIGO: 250006F63

CÓDIGO DE ANÁLISIS: 1403000425

CÓDIGO DE BALANZA:

1196

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PROMEDIO
1	273,45	273,93	0,48	0,361
2	275,81	276,26	0,45	
3	280,33	280,71	0,38	
4	276,75	277,16	0,41	
5	275,26	275,73	0,47	
6	275,32	275,59	0,27	
7	281,01	281,25	0,24	
8	271,10	271,48	0,38	
9	284,61	284,88	0,27	
10	279,39	279,65	0,26	
11	281,19	281,55	0,36	0,396
12	281,21	281,58	0,37	
13	271,31	271,64	0,33	
14	272,97	273,30	0,33	
15	277,45	277,76	0,31	
16	280,30	280,84	0,54	
17	279,54	279,97	0,43	
18	275,26	275,73	0,47	
19	282,24	282,72	0,48	
20	274,98	275,32	0,34	
21	276,76	277,17	0,41	0,415
22	269,39	269,76	0,37	
23	275,39	275,82	0,43	
24	289,93	290,32	0,39	
25	283,31	283,77	0,46	
26	278,17	278,52	0,35	
27	277,73	278,23	0,50	
28	274,84	275,17	0,33	
29	277,38	277,90	0,52	
30	273,30	273,69	0,39	
31	270,91	271,44	0,53	0,472
32	280,66	281,05	0,39	
33	276,51	277,03	0,52	
34	274,47	274,99	0,52	
35	279,82	280,33	0,51	
36	274,94	275,38	0,44	
37	283,79	284,34	0,55	
38	280,40	280,89	0,49	
39	281,47	281,81	0,34	
40	287,33	287,76	0,43	
41	277,73	278,13	0,40	0,410
42	275,81	276,22	0,41	
43	275,51	275,96	0,45	
44	270,83	271,43	0,60	
45	278,49	278,86	0,37	
46	278,35	278,80	0,45	
47	279,96	280,00	0,04	
48	273,53	273,97	0,44	
49	268,18	268,68	0,50	
50	275,29	275,73	0,44	

PROMEDIO 0,411

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PRMEDIO
51	275,70	276,10	0,40	0,410
52	276,46	276,87	0,41	
53	278,37	278,92	0,55	
54	273,87	274,19	0,32	
55	277,44	277,72	0,28	
56	271,42	271,75	0,33	
57	273,91	274,41	0,50	
58	274,05	274,54	0,49	
59	280,58	280,97	0,39	
60	268,83	269,26	0,43	
61	280,40	280,82	0,42	0,375
62	282,38	282,85	0,47	
63	272,56	272,98	0,42	
64	278,43	278,68	0,25	
65	277,82	278,20	0,38	
66	275,64	276,07	0,43	
67	280,70	281,12	0,42	
68	280,21	280,68	0,47	
69	276,59	277,00	0,41	
70	282,66	282,74	0,08	
71	274,74	275,11	0,37	0,442
72	275,75	276,10	0,35	
73	274,18	274,59	0,41	
74	268,04	268,52	0,48	
75	272,97	273,51	0,54	
76	272,19	272,67	0,48	
77	273,69	274,23	0,54	
78	275,19	275,61	0,42	
79	269,69	270,12	0,43	
80	271,15	271,55	0,40	
81	271,46	271,91	0,45	0,392
82	272,58	272,88	0,30	
83	275,69	276,03	0,34	
84	274,73	275,13	0,40	
85	276,01	276,42	0,41	
86	274,39	274,77	0,38	
87	281,09	281,52	0,43	
88	274,24	274,64	0,40	
89	277,01	277,42	0,41	
90	273,40	273,80	0,40	
91	267,84	268,10	0,26	0,416
92	274,38	274,81	0,43	
93	273,32	273,69	0,37	
94	274,86	275,23	0,37	
95	272,24	272,73	0,49	
96	280,00	280,36	0,36	
97	275,97	276,40	0,43	
98	272,17	272,67	0,50	
99	274,68	275,13	0,45	
100	273,75	274,25	0,50	

PROMEDIO 0,407

PROMEDIO TOTAL

0,409

PORCENTAJE QUE REPRESENTA EL REMANTE DE AGUA		
PRODUCTO	VOLUMEN ENVASADO	PORCENTAJE
PRODUCTO 1	345 mL	0,1185%

Dictamen

Constituye el mayor remanente de agua purificada de todas las presentaciones evaluadas.

## CONTROL DE PESOS - PRUEBA DE REMANENTE DE AGUA - FRASCOS X 200 mL

NÚMERO DE PRUEBA: 2      CÓDIGO DE PRUEBA REM-200ML

VOLUMEN DEL FRASCO (mL): 200      CÓDIGO 252002F10      CÓDIGO DE ANÁLISIS: 1403000137

CÓDIGO DE BALANZA: 1219

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PROMEDIO
1	186,834	187,12	0,29	0,242
2	173,858	174,10	0,24	
3	179,589	179,91	0,32	
4	182,833	183,04	0,21	
5	180,148	180,40	0,26	
6	182,089	182,25	0,16	
7	183,536	183,90	0,36	
8	185,969	186,14	0,17	
9	180,339	180,60	0,26	
10	186,468	186,63	0,16	
11	180,691	180,95	0,26	0,251
12	180,978	181,21	0,23	
13	182,756	182,99	0,24	
14	186,123	186,36	0,23	
15	178,036	178,24	0,20	
16	178,296	178,45	0,15	
17	178,459	178,80	0,34	
18	187,256	187,54	0,28	
19	182,318	182,58	0,26	
20	186,473	186,79	0,32	
21	186,110	186,33	0,22	0,291
22	180,420	180,66	0,24	
23	179,410	179,65	0,24	
24	183,620	183,91	0,29	
25	178,540	178,76	0,22	
26	181,380	181,65	0,27	
27	179,190	179,52	0,33	
28	182,510	182,86	0,35	
29	177,390	177,94	0,55	
30	183,820	184,03	0,21	
31	182,670	182,95	0,28	0,461
32	182,970	183,29	0,32	
33	178,800	179,06	0,26	
34	178,930	179,20	0,27	
35	181,770	182,01	0,24	
36	182,940	182,97	0,03	
37	179,380	179,56	0,18	
38	182,340	182,64	0,30	
39	183,920	186,29	2,37	
40	176,070	176,43	0,36	
41	179,300	179,62	0,32	0,270
42	176,340	176,59	0,25	
43	181,520	181,77	0,24	
44	184,900	185,12	0,22	
45	188,280	188,60	0,32	
46	184,150	184,30	0,15	
47	182,610	182,91	0,30	
48	186,200	186,54	0,34	
49	180,340	180,59	0,25	
50	185,270	185,58	0,31	

PROMEDIO      0,303

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PRMEDIO
51	184,88	185,125	0,25	0,300
52	180,10	180,371	0,27	
53	178,49	178,705	0,22	
54	177,41	177,658	0,25	
55	182,60	182,881	0,28	
56	179,41	179,648	0,24	
57	182,35	182,625	0,28	
58	185,49	185,980	0,49	
59	184,53	184,900	0,37	
60	183,28	183,644	0,36	
61	176,72	177,042	0,32	0,333
62	175,52	175,844	0,32	
63	182,02	182,371	0,35	
64	180,65	180,981	0,33	
65	183,48	183,828	0,35	
66	177,36	177,727	0,37	
67	177,97	178,287	0,32	
68	184,31	184,647	0,34	
69	182,81	183,174	0,36	
70	190,43	190,700	0,27	
71	178,30	178,654	0,35	0,363
72	179,67	180,059	0,39	
73	180,54	180,928	0,39	
74	183,52	183,829	0,31	
75	182,16	182,550	0,39	
76	175,86	176,213	0,35	
77	175,52	175,859	0,34	
78	186,85	187,279	0,43	
79	182,19	182,549	0,36	
80	178,68	178,998	0,32	
81	182,23	182,532	0,30	0,292
82	174,77	175,064	0,29	
83	183,44	183,722	0,28	
84	182,78	183,114	0,33	
85	182,56	182,884	0,32	
86	175,03	175,339	0,31	
87	174,47	174,771	0,30	
88	174,66	174,837	0,18	
89	179,45	179,727	0,28	
90	179,08	179,404	0,32	
91	184,56	184,841	0,28	0,323
92	185,21	185,529	0,32	
93	177,50	177,856	0,36	
94	180,03	180,321	0,29	
95	181,94	182,321	0,38	
96	187,56	187,833	0,27	
97	179,62	179,931	0,31	
98	175,38	175,687	0,31	
99	188,33	188,699	0,37	
100	186,67	187,008	0,34	

PROMEDIO      0,322

PROMEDIO TOTAL      0,313

PORCENTAJE QUE REPRESENTA EL REMANENTE DE AGUA		
PRODUCTO	VOLUMEN ENVASADO (mL)	PORCENTAJE
PRODUCTO 2	200 mL	0,1563%

## CONTROL DE PESOS - PRUEBA DE REMANENTE DE AGUA - FRASCO X 120 mL

NÚMERO DE PRUEBA:

CÓDIGO DE PRUEBA

VOLUMEN DEL FRASCO (mL):  CÓDIGO

CÓDIGO DE ANÁLISIS

CÓDIGO DE BALANZA:

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PROMEDIO
1	109,929	110,114	0,19	0,210
2	119,478	119,596	0,12	
3	115,557	115,740	0,18	
4	116,141	116,418	0,28	
5	112,084	112,365	0,28	
6	113,310	113,552	0,24	
7	115,372	115,654	0,28	
8	109,487	109,691	0,20	
9	116,662	116,786	0,12	
10	116,293	116,492	0,20	
11	118,020	118,219	0,20	0,183
12	114,658	114,841	0,18	
13	117,013	117,294	0,28	
14	114,987	115,049	0,06	
15	115,397	115,461	0,06	
16	113,023	113,324	0,30	
17	114,028	114,270	0,24	
18	115,806	115,924	0,12	
19	118,807	119,008	0,20	
20	115,966	116,145	0,18	
21	119,832	120,032	0,20	0,195
22	113,347	113,537	0,19	
23	112,248	112,416	0,17	
24	113,404	113,584	0,18	
25	116,719	116,951	0,23	
26	118,917	119,046	0,13	
27	110,387	110,611	0,22	
28	116,219	116,403	0,18	
29	113,204	113,401	0,20	
30	114,251	114,496	0,24	
31	115,084	115,285	0,20	0,157
32	116,941	117,095	0,15	
33	114,443	114,582	0,14	
34	112,249	112,411	0,16	
35	116,626	116,897	0,27	
36	116,783	116,943	0,16	
37	116,363	116,404	0,04	
38	118,490	118,669	0,18	
39	116,472	116,603	0,13	
40	114,530	114,660	0,13	
41	117,904	117,940	0,04	0,121
42	110,344	110,470	0,13	
43	112,550	112,755	0,20	
44	115,275	115,342	0,07	
45	106,867	107,037	0,17	
46	107,635	107,720	0,08	
47	120,950	121,039	0,09	
48	111,234	111,340	0,11	
49	106,350	106,500	0,15	
50	117,888	118,059	0,17	

PROMEDIO 0,173

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PRMEDIO
51	115,777	115,965	0,19	0,178
52	112,343	112,542	0,20	
53	114,749	114,910	0,16	
54	112,773	112,943	0,17	
55	110,982	111,078	0,10	
56	119,448	119,663	0,22	
57	114,668	114,785	0,12	
58	111,812	112,168	0,36	
59	118,752	118,922	0,17	
60	114,733	114,845	0,11	
61	113,454	113,705	0,25	0,198
62	113,086	113,322	0,24	
63	116,709	116,891	0,18	
64	110,439	110,633	0,19	
65	113,916	114,097	0,18	
66	116,292	116,563	0,27	
67	107,731	107,732	0,00	
68	113,602	113,856	0,25	
69	110,541	110,753	0,21	
70	110,240	110,435	0,20	
71	108,340	108,494	0,15	0,288
72	113,216	113,371	0,16	
73	117,175	117,442	0,27	
74	119,255	119,509	0,25	
75	110,004	110,193	0,19	
76	117,341	117,566	0,23	
77	113,791	114,129	0,34	
78	112,793	112,990	0,20	
79	118,006	118,169	0,16	
80	114,086	115,027	0,94	
81	113,917	114,089	0,17	0,220
82	116,822	117,040	0,22	
83	113,964	114,179	0,22	
84	114,215	114,411	0,20	
85	111,768	112,011	0,24	
86	111,688	111,858	0,17	
87	117,210	117,485	0,28	
88	115,738	115,944	0,21	
89	116,304	116,550	0,25	
90	111,503	111,760	0,26	
91	110,815	111,061	0,25	0,240
92	114,091	114,360	0,27	
93	115,087	115,406	0,32	
94	118,481	118,678	0,20	
95	115,153	115,301	0,15	
96	107,940	108,138	0,20	
97	114,575	114,822	0,25	
98	112,077	112,326	0,25	
99	110,657	110,916	0,26	
100	111,243	111,507	0,26	

PROMEDIO 0,225

PROMEDIO TOTAL

PORCENTAJE QUE REPRESENTA EL REMANTE DE AGUA		
PRODUCTO	VOLUMEN ENVASADO (mL)	PORCENTAJE
PRODUCTO 3	120	0,1657%
PRODUCTO 4	110	0,1808%

## CONTROL DE PESOS - PRUEBA DE REMANENTE DE AGUA - FRASCO X 100 mL

NÚMERO DE PRUEBA:

CÓDIGO DE PRUEBA

VOLUMEN DEL FRASCO (mL):

CÓDIGO

CÓDIGO DE ANÁLISIS

CÓDIGO DE BALANZA:

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PROMEDIO
1	84,460	84,610	0,15	0,206
2	84,480	84,710	0,23	
3	83,600	83,860	0,26	
4	85,120	85,330	0,21	
5	84,510	84,650	0,14	
6	84,580	84,840	0,26	
7	84,560	84,780	0,22	
8	84,590	84,900	0,31	
9	84,570	84,720	0,15	
10	84,590	84,720	0,13	
11	84,450	84,690	0,24	0,197
12	83,800	83,990	0,19	
13	81,420	81,580	0,16	
14	84,500	84,630	0,13	
15	83,630	83,810	0,18	
16	84,420	84,770	0,35	
17	84,500	84,710	0,21	
18	84,230	84,410	0,18	
19	84,490	84,690	0,20	
20	84,530	84,660	0,13	
21	84,340	84,530	0,19	0,222
22	84,450	84,630	0,18	
23	84,290	84,580	0,29	
24	84,470	84,670	0,20	
25	81,450	81,840	0,39	
26	84,590	84,860	0,27	
27	85,130	85,290	0,16	
28	83,860	83,740	-0,12	
29	83,490	83,940	0,45	
30	84,470	84,680	0,21	
31	84,610	84,760	0,15	0,219
32	85,060	85,350	0,29	
33	83,910	84,150	0,24	
34	83,910	84,080	0,17	
35	84,580	84,890	0,31	
36	84,570	84,800	0,23	
37	84,510	84,670	0,16	
38	84,260	84,460	0,20	
39	84,500	84,770	0,27	
40	84,330	84,500	0,17	
41	83,910	84,200	0,29	0,210
42	84,040	84,210	0,17	
43	84,590	84,770	0,18	
44	84,460	84,670	0,21	
45	84,510	84,620	0,11	
46	84,600	84,800	0,20	
47	83,880	84,030	0,15	
48	84,610	84,860	0,25	
49	84,890	85,210	0,32	
50	84,590	84,810	0,22	

PROMEDIO 0,211

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PRMEDIO
51	84,610	84,840	0,23	0,201
52	84,210	84,320	0,11	
53	84,440	84,700	0,26	
54	82,250	82,430	0,18	
55	84,570	84,700	0,13	
56	82,590	82,800	0,21	
57	85,100	85,350	0,25	
58	84,450	84,640	0,19	
59	83,540	83,750	0,21	
60	84,560	84,800	0,24	
61	84,560	84,850	0,29	0,230
62	84,390	84,570	0,18	
63	85,030	85,230	0,20	
64	84,460	84,700	0,24	
65	84,310	84,520	0,21	
66	84,680	84,940	0,26	
67	84,480	84,760	0,28	
68	84,490	84,690	0,20	
69	84,510	84,750	0,24	
70	84,580	84,780	0,20	
71	84,550	84,760	0,21	0,209
72	84,280	84,450	0,17	
73	84,470	84,660	0,19	
74	85,050	85,280	0,23	
75	85,100	85,320	0,22	
76	84,530	84,750	0,22	
77	83,790	83,990	0,20	
78	82,610	82,830	0,22	
79	84,300	84,440	0,14	
80	84,440	84,730	0,29	
81	84,410	84,620	0,21	0,208
82	84,570	84,910	0,34	
83	84,430	84,660	0,23	
84	84,340	84,540	0,20	
85	84,590	84,810	0,22	
86	84,350	84,540	0,19	
87	84,620	84,770	0,15	
88	84,570	84,850	0,28	
89	84,550	84,670	0,12	
90	84,540	84,680	0,14	
91	85,070	85,290	0,22	0,186
92	83,440	83,550	0,11	
93	84,390	84,560	0,17	
94	84,290	84,580	0,29	
95	84,470	84,680	0,21	
96	84,330	84,420	0,09	
97	84,520	84,700	0,18	
98	83,900	83,980	0,08	
99	84,460	84,640	0,18	
100	84,580	84,910	0,33	

PROMEDIO 0,207

PROMEDIO TOTAL

PORCENTAJE QUE REPRESENTA EL REMANTE DE AGUA		
PRODUCTO	VOLUMEN ENVASADO (mL)	PORCENTAJE
PRODUCTO 5	100	0,2088%
PRODUCTO 6	90	0,2320%

## CONTROL DE PESOS - PRUEBA DE REMANENTE DE AGUA - FRASCO X 90 mL

 NÚMERO DE PRUEBA: 

 CÓDIGO DE PRUEBA 

 VOLUMEN DEL FRASCO (mL): 

 CÓDIGO 

 CÓDIGO DE ANÁLISIS 

 CÓDIGO DE BALANZA: 

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PROMEDIO
1	119,500	119,860	0,36	0,257
2	120,360	120,570	0,21	
3	119,890	120,020	0,13	
4	120,020	120,220	0,20	
5	121,370	121,620	0,25	
6	117,300	117,580	0,28	
7	127,220	127,520	0,30	
8	121,000	121,210	0,21	
9	116,740	117,030	0,29	
10	115,860	116,200	0,34	
11	119,710	119,920	0,21	0,302
12	121,320	122,080	0,76	
13	118,500	118,730	0,23	
14	119,940	120,170	0,23	
15	120,250	120,500	0,25	
16	120,270	120,590	0,32	
17	119,310	119,650	0,34	
18	118,470	118,700	0,23	
19	119,630	119,880	0,25	
20	118,980	119,180	0,20	
21	119,990	120,270	0,28	0,282
22	119,610	119,840	0,23	
23	118,320	118,620	0,30	
24	118,950	119,200	0,25	
25	121,990	122,290	0,30	
26	121,330	121,670	0,34	
27	121,050	121,370	0,32	
28	123,760	124,070	0,31	
29	120,590	120,850	0,26	
30	118,900	119,130	0,23	
31	121,070	121,360	0,29	0,321
32	119,340	119,680	0,34	
33	120,700	120,990	0,29	
34	119,690	119,980	0,29	
35	121,070	121,350	0,28	
36	115,560	115,820	0,26	
37	117,370	117,680	0,31	
38	119,760	120,160	0,40	
39	120,690	121,130	0,44	
40	119,070	119,380	0,31	
41	115,340	115,750	0,41	0,363
42	116,520	117,390	0,87	
43	117,660	117,930	0,27	
44	116,400	116,670	0,27	
45	121,040	121,280	0,24	
46	120,290	120,690	0,40	
47	117,810	118,070	0,26	
48	120,610	120,910	0,30	
49	118,780	119,080	0,30	
50	123,980	124,290	0,31	

PROMEDIO 0,305

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PRMEDIO
51	120,970	121,370	0,40	0,270
52	115,740	116,010	0,27	
53	118,150	118,480	0,33	
54	121,240	121,460	0,22	
55	119,880	120,140	0,26	
56	117,490	117,750	0,26	
57	117,430	117,720	0,29	
58	118,560	118,740	0,18	
59	119,170	119,400	0,23	
60	121,500	121,760	0,26	
61	114,680	114,880	0,20	0,264
62	118,270	118,490	0,22	
63	115,570	115,890	0,32	
64	120,030	120,260	0,23	
65	118,830	119,100	0,27	
66	119,750	120,040	0,29	
67	122,630	122,840	0,21	
68	120,680	120,890	0,21	
69	120,020	120,320	0,30	
70	118,280	118,670	0,39	
71	118,730	119,060	0,33	0,236
72	119,630	119,900	0,27	
73	117,820	118,130	0,31	
74	120,150	120,380	0,23	
75	117,740	117,750	0,01	
76	118,370	118,410	0,04	
77	116,790	117,170	0,38	
78	117,520	117,790	0,27	
79	118,350	118,670	0,32	
80	116,970	117,170	0,20	
81	121,950	122,340	0,39	0,281
82	117,650	117,990	0,34	
83	120,730	121,030	0,30	
84	121,120	121,440	0,32	
85	118,320	118,510	0,19	
86	115,290	115,530	0,24	
87	121,150	121,260	0,11	
88	120,320	120,590	0,27	
89	118,640	118,870	0,23	
90	120,740	121,160	0,42	
91	120,020	120,300	0,28	0,256
92	118,190	118,540	0,35	
93	117,910	118,150	0,24	
94	116,620	116,930	0,31	
95	120,540	120,660	0,12	
96	118,430	118,730	0,30	
97	119,890	120,110	0,22	
98	119,980	120,190	0,21	
99	122,390	122,670	0,28	
100	122,620	122,870	0,25	

PROMEDIO 0,261

 PROMEDIO TOTAL 

PORCENTAJE QUE REPRESENTA EL REMANENTE DE AGUA		
PRODUCTO	VOLUMEN ENVASADO (mL)	PORCENTAJE
PRODUCTO 7	90	0,3147%

## CONTROL DE PESOS - PRUEBA DE REMANENTE DE AGUA - FRASCO X 60 mL

NÚMERO DE PRUEBA:  CÓDIGO DE PRUEBA

VOLUMEN DEL FRASCO (mL):  CÓDIGO  CÓDIGO DE ANÁLISIS:

CÓDIGO DE BALANZA:

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PROMEDIO
1	62,790	62,930	0,14	0,161
2	62,810	62,950	0,14	
3	62,640	62,770	0,13	
4	62,740	62,880	0,14	
5	62,580	62,790	0,21	
6	62,770	62,970	0,20	
7	62,670	62,830	0,16	
8	62,680	62,820	0,14	
9	62,670	62,850	0,18	
10	62,620	62,790	0,17	
11	62,770	62,960	0,19	0,186
12	62,720	62,900	0,18	
13	62,810	62,990	0,18	
14	62,620	62,790	0,17	
15	62,670	62,810	0,14	
16	62,670	62,860	0,19	
17	62,680	62,800	0,12	
18	62,810	62,920	0,11	
19	62,790	63,120	0,33	
20	62,780	63,030	0,25	
21	62,780	62,860	0,08	0,137
22	62,640	62,780	0,14	
23	62,620	62,690	0,07	
24	62,810	62,950	0,14	
25	62,800	62,870	0,07	
26	62,800	62,950	0,15	
27	62,780	63,040	0,26	
28	62,780	62,930	0,15	
29	62,820	62,980	0,16	
30	62,640	62,790	0,15	
31	62,650	62,870	0,22	0,151
32	62,770	62,910	0,14	
33	62,580	62,720	0,14	
34	62,810	62,960	0,15	
35	62,710	62,860	0,15	
36	62,750	62,910	0,16	
37	62,840	62,930	0,09	
38	62,820	62,970	0,15	
39	62,610	62,780	0,17	
40	62,630	62,770	0,14	
41	62,620	62,780	0,16	0,155
42	62,660	62,790	0,13	
43	62,790	62,900	0,11	
44	62,780	62,890	0,11	
45	62,830	63,010	0,18	
46	62,610	62,980	0,37	
47	62,700	62,790	0,09	
48	62,670	62,820	0,15	
49	62,810	62,910	0,10	
50	62,690	62,840	0,15	

PROMEDIO 0,158

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PRMEDIO
51	62,840	62,980	0,14	62,841
52	62,800	62,860	0,06	
53	62,650	62,740	0,09	
54	62,650	62,830	0,18	
55	62,640	62,770	0,13	
56	62,750	62,980	0,23	
57	62,680	62,850	0,17	
58	62,680	62,800	0,12	
59	62,650	62,780	0,13	
60	62,620	62,820	0,20	
61	62,680	63,000	0,32	62,841
62	62,810	62,960	0,15	
63	62,730	62,830	0,10	
64	62,640	62,790	0,15	
65	62,630	62,810	0,18	
66	62,650	62,760	0,11	
67	62,660	62,770	0,11	
68	62,820	62,880	0,06	
69	62,620	62,710	0,09	
70	62,780	62,900	0,12	
71	62,680	62,900	0,22	62,852
72	62,760	62,910	0,15	
73	62,640	62,830	0,19	
74	62,770	62,940	0,17	
75	62,570	62,720	0,15	
76	62,650	62,880	0,23	
77	62,770	62,910	0,14	
78	62,770	62,930	0,16	
79	62,610	62,720	0,11	
80	62,650	62,780	0,13	
81	62,820	62,980	0,16	62,940
82	62,810	63,050	0,24	
83	62,680	62,810	0,13	
84	62,660	62,930	0,27	
85	62,760	62,930	0,17	
86	62,780	62,890	0,11	
87	62,800	62,950	0,15	
88	62,800	62,980	0,18	
89	62,810	62,920	0,11	
90	62,790	62,960	0,17	
91	62,840	63,070	0,23	62,881
92	62,790	62,950	0,16	
93	62,760	62,890	0,13	
94	62,830	62,960	0,13	
95	62,640	62,820	0,18	
96	62,620	62,710	0,09	
97	62,650	62,780	0,13	
98	62,580	62,740	0,16	
99	62,630	62,860	0,23	
100	62,810	63,030	0,22	

PROMEDIO 0,157

PROMEDIO TOTAL

PORCENTAJE QUE REPRESENTA EL REMANENTE DE AGUA		
PRODUCTO	VOLUMEN ENVASADO (mL)	PORCENTAJE
PRODUCTO 8	30	0,5247%
PRODUCTO 9	60	0,2623%

CONTROL DE PESOS - PRUEBA DE CONTROL REMANENTE DE AGUA - FRASCO X 15 mL

NUMERO DE PRUEBA:

7

CÓDIGO DE PRUEBA

REM-15mL

VOLUMEN DEL FRASCO:

15

CÓDIGO

251010F32

CÓDIGO DE

1405000164

ANÁLISIS:

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PROMEDIO
1	13,325	13,330	0,005	0,091
2	13,372	13,513	0,141	
3	13,241	13,325	0,084	
4	13,195	13,282	0,087	
5	13,395	13,494	0,099	
6	13,305	13,417	0,112	
7	13,323	13,463	0,140	
8	13,280	13,408	0,128	
9	13,329	13,437	0,108	
10	13,093	13,095	0,002	
11	13,165	13,267	0,102	0,099
12	13,260	13,358	0,098	
13	13,201	13,299	0,098	
14	13,259	13,367	0,108	
15	13,302	13,381	0,079	
16	13,311	13,416	0,105	
17	13,324	13,429	0,105	
18	13,325	13,432	0,107	
19	13,293	13,419	0,126	
20	13,125	13,182	0,057	
21	13,308	13,417	0,109	0,101
22	13,244	13,415	0,171	
23	13,303	13,383	0,080	
24	13,181	13,275	0,094	
25	13,102	13,169	0,067	
26	13,282	13,370	0,088	
27	13,300	13,417	0,117	
28	13,312	13,399	0,087	
29	13,430	13,525	0,095	
30	13,232	13,336	0,104	
31	13,329	13,426	0,097	0,098
32	13,267	13,323	0,056	
33	13,317	13,390	0,073	
34	13,102	13,232	0,130	
35	13,288	13,368	0,080	
36	13,122	13,225	0,103	
37	13,290	13,378	0,088	
38	13,239	13,385	0,146	
39	13,275	13,378	0,103	
40	13,089	13,194	0,105	
41	13,361	13,479	0,118	0,119
42	13,235	13,399	0,164	
43	13,209	13,335	0,126	
44	13,716	13,842	0,126	
45	13,069	13,142	0,073	
46	13,306	13,398	0,092	
47	13,362	13,496	0,134	
48	13,291	13,422	0,131	
49	13,325	13,454	0,129	
50	13,283	13,383	0,100	

PROMEDIO 0,102

FRASCO	TARA (g)	PESO FINAL (g)	PESO DEL REMANENTE (g)	PRMEDIO
51	13,364	13,472	0,108	0,131
52	13,124	13,247	0,123	
53	13,216	13,413	0,197	
54	13,216	13,331	0,115	
55	13,302	13,410	0,108	
56	13,206	13,403	0,197	
57	13,219	13,342	0,123	
58	13,355	13,448	0,093	
59	13,292	13,430	0,138	
60	13,418	13,529	0,111	
61	13,257	13,362	0,105	0,122
62	13,310	13,444	0,134	
63	13,156	13,263	0,107	
64	13,286	13,395	0,109	
65	13,382	13,484	0,102	
66	13,219	13,342	0,123	
67	13,231	13,399	0,168	
68	13,344	13,511	0,167	
69	13,451	13,510	0,059	
70	13,580	13,726	0,146	
71	13,376	13,478	0,102	0,103
72	13,449	13,558	0,109	
73	13,297	13,307	0,010	
74	13,205	13,265	0,060	
75	13,420	13,502	0,082	
76	13,449	13,517	0,068	
77	13,188	13,378	0,190	
78	13,253	13,398	0,145	
79	13,324	13,427	0,103	
80	13,227	13,384	0,157	
81	13,374	13,479	0,105	0,110
82	13,470	13,591	0,121	
83	13,293	13,379	0,086	
84	13,392	13,523	0,131	
85	13,404	13,500	0,096	
86	13,327	13,446	0,119	
87	13,453	13,594	0,141	
88	13,358	13,446	0,088	
89	13,422	13,531	0,109	
90	13,451	13,555	0,104	
91	13,265	13,398	0,133	0,131
92	13,317	13,441	0,124	
93	13,299	13,402	0,103	
94	13,311	13,418	0,107	
95	13,149	13,224	0,075	
96	13,133	13,373	0,240	
97	13,279	13,280	0,001	
98	13,390	13,607	0,217	
99	13,220	13,405	0,185	
100	13,140	13,267	0,127	

PROMEDIO 0,119  
PROMEDIO TOTAL 0,110

PORCENTAJE QUE REPRESENTA EL REMANENTE DE AGUA		
PRODUCTO	VOLUMEN ENVASADO (mL)	PORCENTAJE
PRODUCTO 10	15	0,7366%
PRODUCTO 11	5	2,2097%

Dictamen:

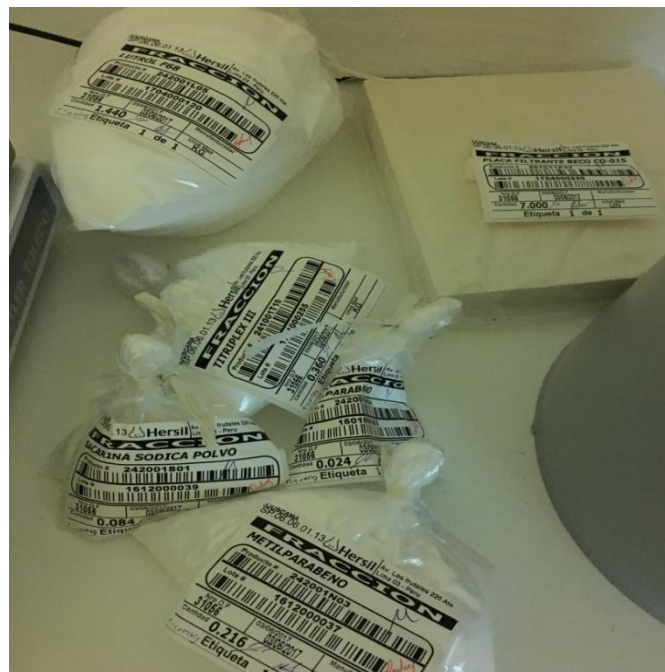
Constituye la presentación con mayor porcentaje de agua purificada remanente con respecto al volumen envasado



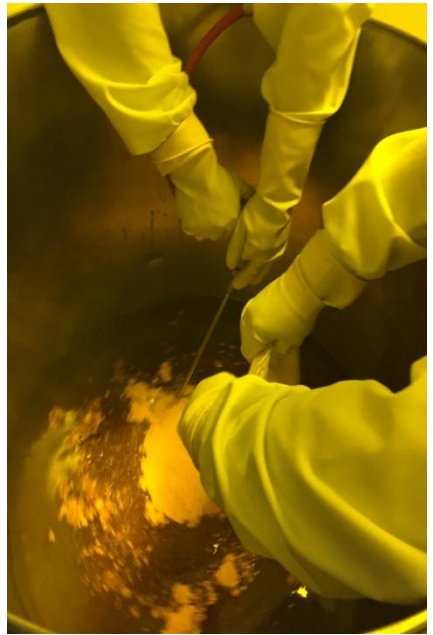
## ANEXO N° 5: FABRICACIÓN Y ENVASADO DEL PRODUCTO DESAFÍO

### FABRICACIÓN DEL LOTE PILOTO (LOTE: VLF.LPI001)

Recepción de la Materia Prima (Principios activos y excipientes) en el ambiente de fabricación del área de Líquidos no estériles.



Incorporación y agitación de Vitaminas



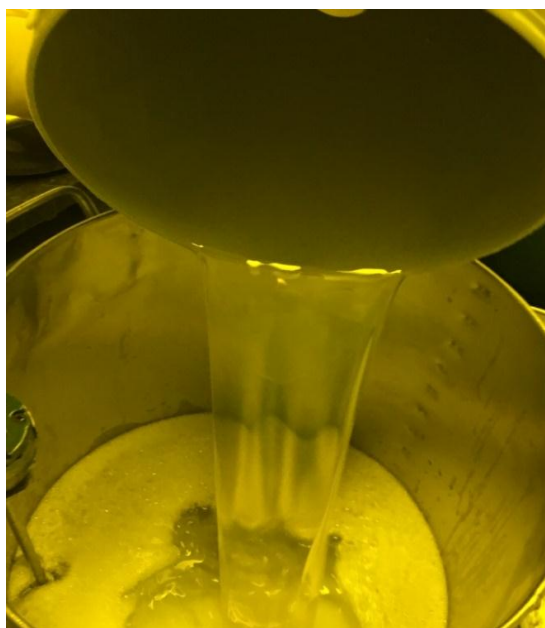
Disolución de D-Pantenol Líquido



Incorporación de la Glucosa Líquida

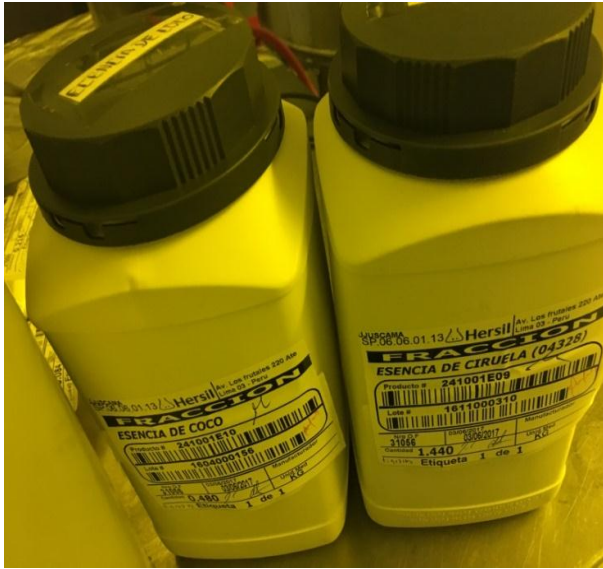


Incorporación de la Glicerina

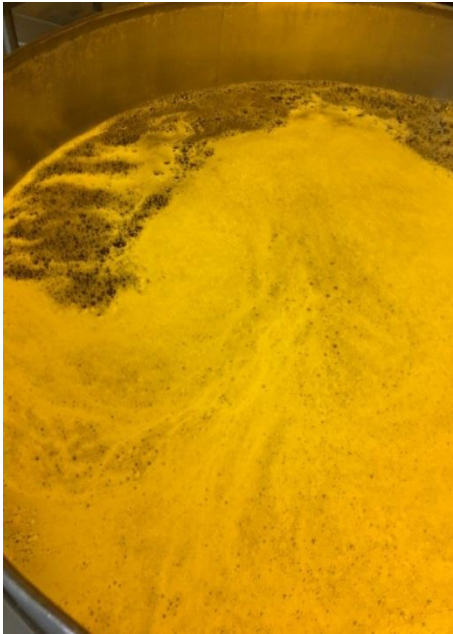




Incorporación de las esencias



Producto final a granel



☑ ENVASADO DEL LOTE PILOTO (LOTE: VLF.LPI001)

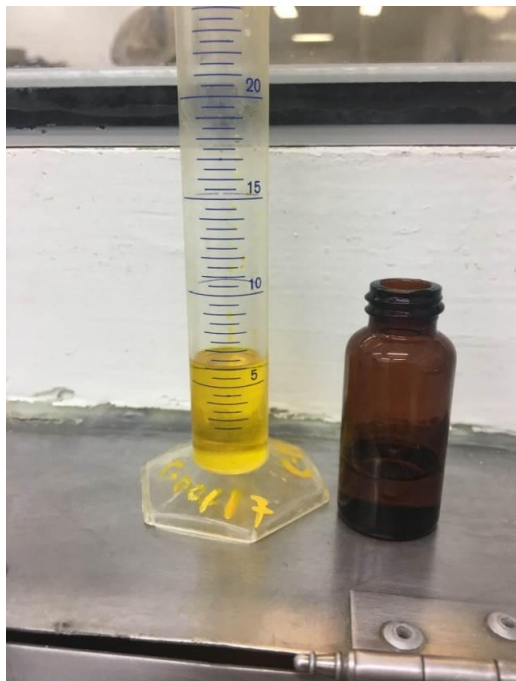
Mesa Rotativa con frascos lavados  
baio el nuevo diseño



Envasado del Lote Piloto, colocado  
de tapones manual.





Controles en proceso de envasado  
(Prueba de Hermeticidad, Pesos y  
Volumen de Entrega)



# ANEXO. N°6: RESULTADOS DE LAS PRUEBAS FÍSICAS Y FÍSICOQUÍMICAS Y MICROBIOLÓGICAS DEL PRODUCTO DESAFÍO

## ☑ HOJA DE TRABAJO DEL PRODUCTO MUCOVIT B NF GOTAS (LOTE PILOTO: VLF.LPI001) (NORMA TÉCNICA: USP 40)

  
 PR-74



**SOLICITUD DE ANALISIS DE PRODUCTO**

TIPO DE ANALISIS: F.Q.  M.B.

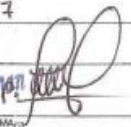
ETAPA DEL PROCESO: PRODUCTO INTERMEDIO  GRANUL.  PRODUCTO TERMINADO

PRODUCTO: Mucovit B. NF SOL ORAL GOTAS x 5ml N° DE LOTE: VLF.LPI001

CUENTA: HERSIL N° DE ORDEN: 9904

TAMANO DE LOTE: 60L (2000 fcs) FECHA DE FABRICACIÓN: 22/05/17

PRESENTACIÓN: x 5ml SECCION: L.N.E

JEFE DE SECCION: J. Canchiguano FIRMA: 

FECHA: 23/05/17

---

N° DE ANALISIS: PT \_\_\_\_\_

1. CONTROL FISICO - QUIMICO (F.Q.)

---

2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)

~~CL-06-02-06-13-01-06-326~~  
~~CL-06-02-06-01-01-22-47-02-06~~  
9/11/17

	CYFB		
FB	FRACCIÓN A	210 vte/ml	(72)
	FRACCIÓN B	210 vte/ml	
	FRACCIÓN C	210 vte/ml	
CM	FRACCIÓN D	ausencia /ml	(72)
	FRACCIÓN E	ausencia /ml	
	FRACCIÓN F	ausencia /ml	

---

SOLIDOS: GRANULADO:  NUCLEO:  ENCAPSULADO:  RECUBIERTA:  CANTIDAD OBTENIDA (T): \_\_\_\_\_

N° DE ENVASES:  N° DE BOLSAS:  N° DE ETIQUETAS:  FIN DE LOTE:

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

---

RESULTADO DE ANALISIS: APROBADO  F.Q.  M.B.  RECHAZADO  F.Q.  M.B.

LEYENDA: F.Q. : FISICO QUIMICO      P.T.: PRODUCTO TERMINADO  
M.B. : MICROBIOLÓGICO



Mucovit BNF  
Solucion Oral Gotas  
Lote: LPI



COPIA  
Aseguran

**HERSIL HOJA DE TRABAJO DE PRODUCTO**

Nombre **MUCOVIT B NF SOLUCIÓN ORAL GOTAS**

CÓDIGO DE P.P: 931001M14    Elaborado: 23/09/14    Norma Técnica

Lote Granel: **VLF.LPI 001**

19133:11  
36.8683 g  
1.215 g/ml  
36.8638 g  
8.00000 g  
3.00 g  
36.8683 g  
36.8683 g  
8.0000 g  
FIN

Código Protocolo Registro	Código Producto Terminado	Descripción
RE-129_00	211001M09	MUCOVIT B NF SOLUCIÓN ORAL GOTAS x 15 mL
RE-129_00	211001M48	MUCOVIT B NF SOLUCIÓN ORAL GOTAS x 5 mL MM

refinado pty

Nº Análisis del Prod Terminado    Cod cuaderno #    FO-718 Pág.

**1. Etapa del proceso: GRANEL**

1.1 PRUEBAS FÍSICAS		APROBADO <input checked="" type="checkbox"/>	RECHAZADO <input type="checkbox"/>
DESCRIPCION	ESPECIFICACIONES	RESULTADO	FIRMA / FECHA
1.1.1 Aspecto (1)	Solución amarilla anaranjado transparente a ligeramente opalescente, olor a ciruela.	NA <i>CONFIRMA</i>	PROCESO D
1.1.2 pH (25°C) (2)	3,00 - 4,00	18 3.32	PROCESO D
11.3 Gravedad específica (2)	1,180 g/ml - 1,230 mg/mL Cálculos de la gravedad específica Temperatura: 25 °C $\frac{36.8683}{9.5134} = 25.3768$	NA 1.215 g/ml	PROCESO D
1.1.4 Viscosidad (2)	Referencial	27 26.5 cPs 3.3%	PROCESO D

**2. Etapa del proceso: PRODUCTO TERMINADO**

2.1 PRUEBAS FÍSICAS		APROBADO <input checked="" type="checkbox"/>	RECHAZADO <input type="checkbox"/>
DESCRIPCION	ESPECIFICACIONES	RESULTADO	FIRMA / FECHA
2.1.1 Aspecto (1)	Solución amarilla anaranjado transparente a ligeramente opalescente, olor a ciruela.	NA <i>CONFIRMA</i>	FQ <i>clady 11/10/14</i>
2.1.2 Envase Primario (1)	Frasco de vidrio ámbar	NA <i>CONFIRMA</i>	PROCESO D <i>p. g. 24/6/14</i>

Spin 31 vel 30 19.0 cPs 1.92 g/ml 24/6/14



COPIA DEL ORIGINAL  
Aseguramiento de la Calidad

2.1.3 Envase secundario	(1)	Caja de cartón	NA	CONFIRMAR	PROCESO D	
2.1.4 Volumen de entrega	(1)	Mínimo lo declarado	NA	5.40 ml	PROCESO D	

2.2 ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO APROBADO  RECHAZADO

IDENTIFICACION		ESPECIFICACIONES	CODIGO DE ENSAYO	RESULTADO	PROCEDIMIENTO	FIRMA/FECHA
2.2.1 Vitamina A	(1)	POSITIVO	1054	Positivo	FD 4/19	
2.2.2 Vitamina E	(1)	POSITIVO	1054	Positivo	FD 4/19	
2.2.3 Vitamina D	(1)	POSITIVO	1179	Positivo	FD 4/19	
2.2.4 Vitamina B <sub>1</sub> (Tiamina mononitrato)	(1)	POSITIVO	813	Positivo	FD 4/20	
2.2.5 Vitamina B <sub>2</sub> (Riboflavina 5-fosfato)	(1)	POSITIVO	813	Positivo	FD 4/20	
2.2.6 Vitamina B <sub>6</sub> (Piridoxina Clorhidrato)	(1)	POSITIVO	813	Positivo	FD 4/20	
2.2.7 Nicotinamida (Niacinamida)	(1)	POSITIVO	813	Positivo	FD 4/20	
2.2.8 Dex-pantenol	(1)	POSITIVO	866	Positivo	FD 4/18	
2.2.9 Vitamina C (ácido ascórbico)	(1)	POSITIVO	-	Positivo	FD 4/18	
CUANTIFICACION		ESPECIFICACIONES	CODIGO DE ENSAYO	RESULTADO	PROCEDIMIENTO	FIRMA/FECHA
2.2.10 Vitamina A	(1)	1 500 UI/mL (1 350 UI/mL - 3 750 UI/mL) 90% -250%	1054	22675 uI/ml 151,2%	FD 4/19	
2.2.11 Vitamina E	(1)	3 mg/mL (2,7 mg/mL - 7,5 mg/mL) 90% -250%	1054	3,60 mg/ml 120,0%	FD 4/19	
2.2.12 Vitamina D <sub>3</sub> (Colecalciferol)	(1)	400 UI/mL (360 UI/mL - 1 000 UI/mL) 90% -250%	1179	638,8 uI/ml 159,7%	FD 4/17	
2.2.13 Vitamina B <sub>1</sub> (Tiamina mononitrato)		1 mg/mL (0,9 mg/mL - 2,5 mg/mL) 90% -250%	813	2,277 mg/ml 227,0%	FD 4/20	
2.2.14 Vitamina B <sub>2</sub> (Riboflavina)		1 mg/mL (0,9 mg/mL - 1,5 mg/mL) 90% -150%	813	1,28 mg/ml 128,0%	FD 4/20	
2.2.15 Vitamina B <sub>6</sub> (Piridoxina Clorhidrato)		1 mg/mL (0,9 mg/mL - 1,5 mg/mL) 90% -150%	813	1,21 mg/ml 121,0%	FD 4/20	
2.2.16 Nicotinamida (Niacinamida)		10 mg/mL (9 mg/mL - 15 mg/mL) 90% -150%	813	11,5 mg/ml 115,0%	FD 4/20	

2.2.17 Dex-pantenol	10 mg/mL (8 mg/mL - 15 mg/mL) 90% - 150%	806	14,1 mg/mL 141,2%	FQ 4/19	
2.2.18 Vitamina C (ácido ascórbico)	35 mg/mL (31,5 mg/mL - 87,5 mg/mL) 90% - 250%	-	83,5 mg/mL 238,6%	FQ 1/1	
2.2.19 Alcohol etílico	32 mg/mL (28,8 mg - 38,4 mg/mL) 90% - 120%	-	36,6 mg/mL 114,7%	FQ 1/1	

OBSERVACIONES

2.3 RECUENTO MICROBIANO      APROBADO       RECHAZADO

DESCRIPCION		ESPECIFICACIONES	EDICION DE EQUIPO	RESULTADO	PRECEDENCIA	FIRMA / FECHA
2.3.1 Recuento Total de microorganismos aerobios	(1)	Máximo 3 000 UFC/mL	(12)	< 100 UFC/mL	MIC	
2.3.2 Recuento Total combinado de Hongos filamentosos y levaduras	(1)	Máximo 300 UFC/mL	(09)	< 100 UFC/mL	MIC	
Microorganismos Específicos		ESPECIFICACIONES	EDICION DE EQUIPO	RESULTADO	PRECEDENCIA	FIRMA / FECHA
2.3.3 Escherichia coli	(1)	AUSENTE/mL	(12)	Ausente/mL	MIC	
2.3.4 Salmonella spp.	(1)	AUSENTE/mL		Ausente/mL	MIC	
2.3.5 Staphylococcus aureus	(1)	AUSENTE/mL		Ausente/mL	MIC	
2.3.6 Pseudomonas aeruginosa	(1)	AUSENTE/mL		Ausente/mL	MIC	

Leyenda: (D) Reporte o Lectura directa      (E) Análisis Externo  
 (M) Control por monitoreo: anual 2 lotes.      NA No aplica.  
 (1) Especificación de protocolo de análisis      (2) Especificación interna.

COMPOSICION: Cada 1 mL contiene:	Declarado	Sobredosificación
Vitamina A	1500 UI	(3300 UI) 120,00 %
Vitamina D <sub>3</sub>	400 UI	(660 UI) 65,00 %
Vitamina C	35 mg	(84,0 mg) 140,00 %
Vitamina E	3 mg	(3,6 mg) 20,00 %
D-Pantenol	10 mg	(14,0 mg) 40,00 %
Vitamina B <sub>1</sub>	1 mg	(2,2 mg) 120,00 %
Vitamina B <sub>2</sub>	1 mg	(1,84 mg) 84,17 %
Vitamina B <sub>6</sub>	1 mg	(1,2 mg) 20,00 %
Nicotinamida	10 mg	(12 mg) 20,00 %
Excipiente c.s.p. 1mL		

COPIA DEL ORIGINAL  
del Departamento de Control de Calidad

3. TOTAL DE DOCUMENTOS POR SECCION

SECCION	Nº HOJAS	FIRMA	FECHA
PROCESOS	0	<i>propy</i>	30/09/14
FISICOQUIMICO	95	<i>C. Lookuy</i>	15/10/14
MICROBIOLOGIA	01	<i>M. Zanabria</i>	09/10/14
ANALISIS EXTERNO			

4. RESULTADO FINAL DEL PRODUCTO TERMINADO

APROBADO  RECHAZADO  Firma/Fecha .....  
 Jefe de Control de Calidad

5. CONTROL DE CAMBIO

1. Reemplaza a la versión anterior por actualización del protocolo en DIGEMID V5
2. Se actualizó los códigos PT.00.01.01.213.05 (Lotus) a RE-129\_00 (Loyal) y HT.06.02.00.213.05 (Lotus) a HT-160\_01 (Loyal)
3. Se actualizó Protocolo de Registro.

ELABORADO	ELABORADO	ELABORADO	AUTORIZADO
JEFE DE PROCESOS	JEFE DE PRODUCTO TERMINADO	JEFE DE MICROBIOLOGIA	JEFE DE CC
Dra. Liliana Ramos	Dra. Cristina Lookuy	Dra. Mercedes Zanabria	Dra. Elena Laines
23/09/14 <i>propy</i>	23/09/14 <i>C. Lookuy</i>	30/09/14 <i>M. Zanabria</i>	30/09/14 <i>p/Elena</i>

PRUEBA DE DOSAJE DE PRINCIPIO ACTIVO (PRUEBAS CON EQUIPO HPLC)

**Hersil**  
DEPARTAMENTO CONTROL DE CALIDAD  
SECCION FISICOQUIMICA

Hand Book 511-001  
13 EPI 201  
DC/06/12

**PRUEBA DE DOSAJE**

NOMBRE DEL PRODUCTO: MUELVIT 300 300 mg/ml COMA  
LOTE: LP: 601  
Nota de Ingreso: —  
PRINCIPIO ACTIVO: Vitamina E  
ESPECIFICACION (Teórica): 3mg/ml  
RANGO: 1.90 % - 250 %  
ANALISTA: J de la Cruz  
METODO: HPLC [x] U.V. [ ]

LÍNEA: Hersil  
CÓDIGO de TÉCNICA: MP.08.02.00.  
TA.08.02.00. 2/3 C.

PRODUCTO TER

**TIPO DE ESTÁNDAR:**  
NOMBRE: Vitamina E 250mg  
LOTE: V13000146  
PRIMARIO: [ ] SECUNDARIO: [x]  
Potencia del Estándar (Tal cual): 99.2% HUMEDAD: — F.C. (ST): —  
N° de Análisis: 1310000255 Fecha de Reanálisis del Estándar: 12/01/12

**CÁLCULOS:**

	PESO / VOLUMEN	DATOS DILUCIÓN	Potencia (tal cual)	Absorbancia del Estándar	Factor Estándar	Factor Multiplicador
ST 1	193.4 mg	500	99.2%	—	0.78407	/
ST 2	237.3 mg	500		—	0.47128	
ST 3	272.2 mg	500		—	0.56244	
M 1	3.0 ml	20	/	/	/	6.6667
M 2	3.0 ml	20				6.6667
M 3	3.0 ml	20				6.6667

Peso Promedio (mg/Tab): —  
Gravedad Específica (g/ml): —

**FÓRMULA:**  

$$F_{ST} = \frac{W_{ST} \times D_{ST}}{W_{M} \times D_{M}} \times \frac{A_{ST}}{A_{M}} \times \frac{100}{P}$$
 Emp 2 30 x 1

271001HOS 1 DE 2 (1) F.C. (ST) = Factor de conversión del Estándar FR.08.02.04.19.01

SP05.01.04.23

**RESULTADOS por Espectrofotometría UV - Visible:**

MUESTRAS	Absorbancia de la muestra	RESULTADO
M 1	1	1
M 2		
M 3		

PROMEDIO: — % % DSR: —

**RESULTADOS por HPLC**

MUESTRAS	RESULTADO (mg/ml) (mg/ml) (mg/ml)	PROMEDIO Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA
M 1	3,56056	3,56202 % DSR = 0,1%
	3,56348	
M 2	3,53231	3,54000 % DSR = 0,5%
	3,54767	
M 3	3,56058	3,56097 % DSR = 0,3%
	3,57138	

PROMEDIO: 3,6 mg/ml % 100 % % DSR: 0,4 %

**UV**  
Long. De onda: /  
Blanco: /

**CONDICIONES CROMATOGRAFICAS:**  
HPLC #: 7 CODIGO: 1054  
Columna: L2 RP18 C Poragel  
250mm x 4,0mm Ium  
Fase Móvil: Metano  
Long. De onda: 280nm  
Flujo: 1,0 ml/min  
Presión: 57,5 - 58,3 atm  
Volumen de Inyección: 20 µl  
Temperatura: 30°C  
Tiempo de corrida: 10 min

REACTIVOS		
DESCRIPCIÓN	MARCA	LOTE
Metano	Merck	1722901
/	/	/

**OBSERVACIONES:**  
ANALISTA: J de la Cruz  
JEFE DE SECCIÓN: J de la Cruz



**PRUEBA DE DOSAJE**

Muestreo superficial  
de LPI 001  
06/06/17

NOMBRE DEL PRODUCTO: MUGGOTT GAF SOL. EN COMA  
LOTE: LPI 001  
Nota de ingreso: -  
PRINCIPIO ACTIVO: VITAMINA A  
ESPECIFICACIÓN (Técnica): 1500 U./ml  
RANGO: [ 90 % - 250 % ]  
ANALISTA: J. de la Cruz  
METODO: HPLC [ X ] U.V. [ ]

LÍNEA: Hersil  
CÓDIGO de TÉCNICA: MP.06.02.00 -  
TA.06.02.00, 213 01

GRA  
PRODUCTO TERMINA

*de la Cruz*

TIPO DE ESTÁNDAR: PRIMARIO: [ ] SECUNDARIO: [ X ]  
NOMBRE: VITAMINA A PALMISTO Potencia del Estándar (Tal cual): 1899,2 U./mg HUMEDAD: -  
LOTE: UT 13050515 N° de Análisis: 14050026 Fecha de Reanálisis del Estándar: 17.02.17

*de la Cruz*  
Q.F. Jonathan De La Cruz P.  
Producto Terminado  
Control de Calidad

**CALCULOS:**

	PESO / VOLUMEN	DATOS DILUCIÓN	Potencia tal cual	Absorbancia del Estándar	Factor, Est. ....
ST 1	54.5 mg	500	1899.2 U./mg	-	26.10200
ST 2	70.7 mg	500		-	261.71228
ST 3	86.2 mg	500		-	324.34992
M 1	2.0 ml	20			6.6667
M 2	3.0 ml	20			6.6667
M 3	3.0 ml	20			6.6667

Peso Promedio (mg/Tab): -

Gravedad Específica (g/ml): -

Fórmula:  $F_{std} = \frac{W_{ST}}{V_{ST}} \times \frac{V_{M}}{W_{M}} \times RT_{ST}$

Fórmula:  $F_{mp} = \frac{20}{V} \times 1$

271001H08

1 DE 2

(1) F.G (ST) = Factor de conversión del Estándar

FR.06.02.04.19.01

RESULTADOS por Espectrofotometría UV-Visible:

MUESTRAS	Absorbancia de la muestra	RESULTADO
M 1	/	/
M 2	/	/
M 3	/	/

PROMEDIO: - % - % DSR: -

RESULTADOS por HPLC

MUESTRAS	RESULTADO (mg/ml) UVA/UVB	PROMEDIO Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA
M 1	2264.55242	2274.11298 % DSR = 0.3%
	2278.67354	
M 2	2251.20463	2255.63012 % DSR = 0.3%
	2259.95561	
M 3	2266.84280	2272.24343 % DSR = 0.4%
	2242.23418	

PROMEDIO: 2267.5 U./ml % 151.2 % % DSR: 0.1%

UV

Long. De onda: /

Bianco: /

CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS:

HPLC: 7 CÓDIGO: 1034

Columna: 2, RPLC Porospha 200m x 4, 0mm x 5mm

Fase Móvil: Metanol

Long. De onda: 280 nm

Flujo: 1.0 ml/min

Presión: 57.2 - 58.3 bar

Volumen de Inyección: 15 µl

Temperatura: 30 °C

Tiempo de corrida: 10 min

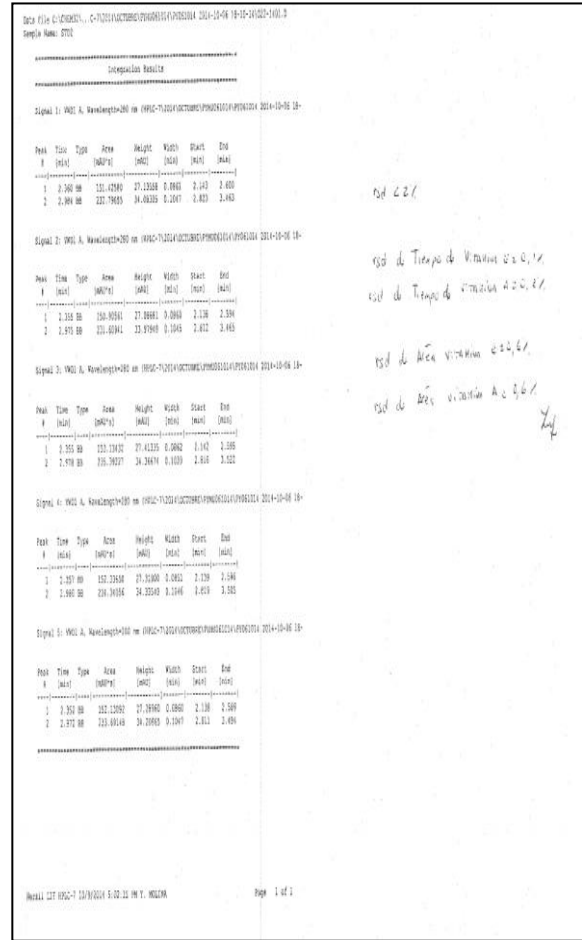
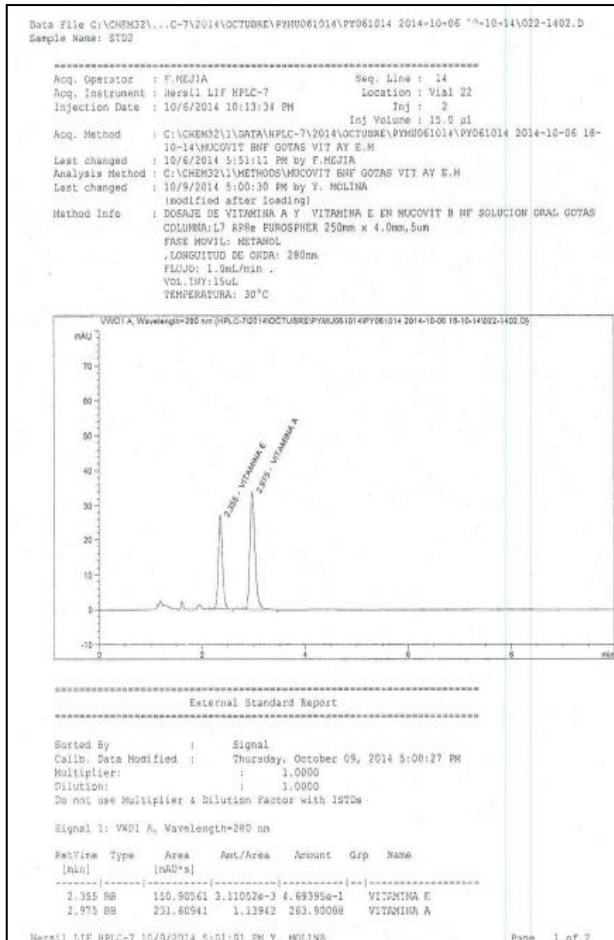
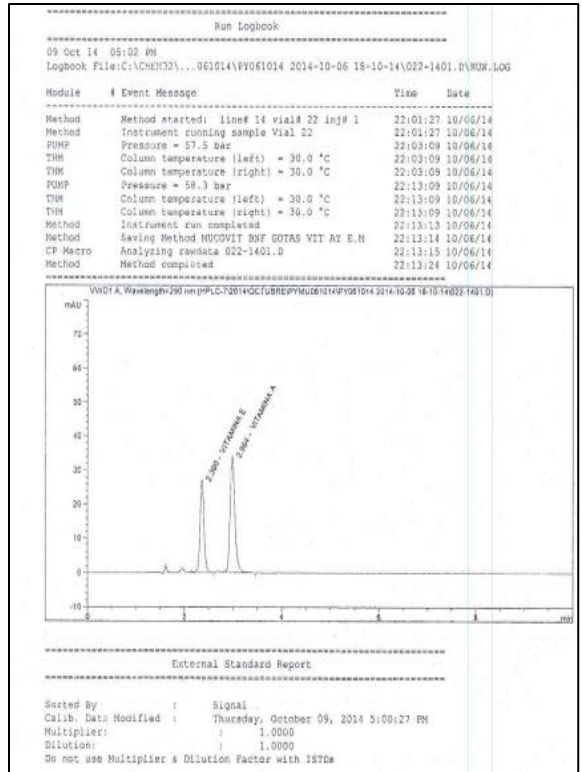
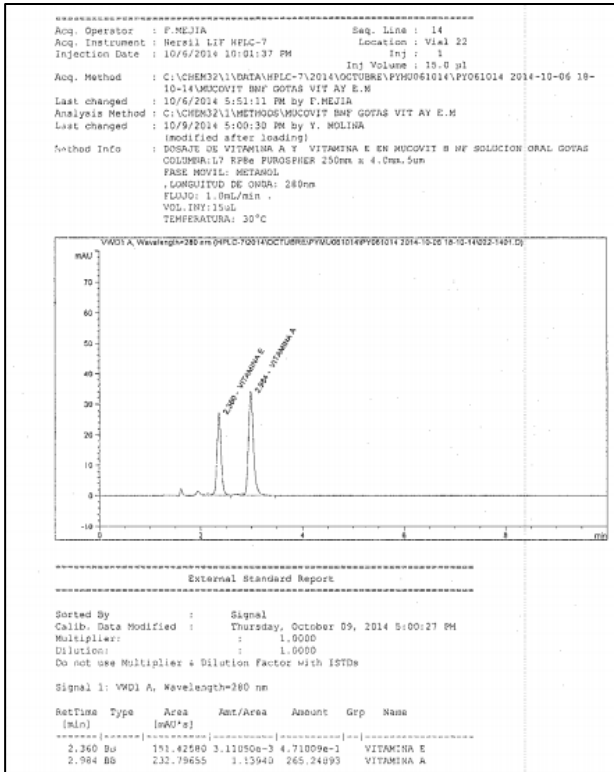
OBSERVACIONES:

*de la Cruz*


Q.F. Jonathan De La Cruz P.  
Producto Terminado  
Control de Calidad

*de la Cruz*

Q.F. Jonathan De La Cruz P.  
Producto Terminado  
Control de Calidad  
JEFE DE SECCIÓN



**DOSAJE Y UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN VOLUMÉTRICO**



**Hersil**  
DEPARTAMENTO CONTROL DE CALIDAD  
SECCIÓN FISIQUÍMICO

SP 06.02.04.25

**DOSAJE Y UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN VOLUMÉTRICO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: *Mucavit B HF Gales*

LOTE: *VLF-LPI 001*

Nota de Ingreso: *—* CÓDIGO de TÉCNICA: *TA.06.02.00. 213.01*

PRINCIPIO ACTIVO: *Vit B<sup>12</sup>* MP 06.02.00. *—*

ESPECIFICACIÓN (Técnica): *35 mg/ml.*

RANGO: *( 90% - 250% )*

ANALISTA: *glia basilio*

ETAPA DE FABRICACIÓN:

MATERIA PRIMA ( )

INTERMEDIO granulado ( )

INTERMEDIO Núcleo ( )

GRANEL ( Sin empaque primario ) ( )

PRODUCTO TERMINADO ( Con empaque primario ) (X)

LÍNEA: *4021*

---

Solución Valorante ( Nombre ): *yodo 0,1 N*

Indicador ( Nombre ): *Almidón 1%*

Factor de corrección: *1,01363*

Página: *35 A # 25*

---

	DATOS		RESULTADOS	
	PESO (mg) / VOLUMEN. (mL)	Gasto Volumétrico (mL)	mg / unidad	%
M1	<i>2,0 ml</i>	<i>18,4 ml</i>	<i>83,45834</i>	<i>238,45240</i>
M2	<i>2,0 ml</i>	<i>18,4 ml</i>	<i>83,45834</i>	<i>238,45240</i>
M3	<i>2,0 ml</i>	<i>18,4 ml</i>	<i>83,45834</i>	<i>238,45240</i>
BLANCO	<i>—</i>	<i>—</i>		
PROMEDIO:	<i>83,5 mg/ml</i>		<i>% 238,6%</i>	<i>% DSR: 00%</i>

**FÓRMULAS:**

*mg/ml Vit C =  $\frac{G \times F \times 8,506 \times 1}{2}$*

Peso Promedio (mg/unidad): *—*

Contenido Teórico (mg/unidad): *—*

**UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACION:**  $AV \leq L_1\%$  ( SIENDO  $L_1 = 15\%$  ) PARA 10 UNIDADES

	gasto (mL)	%
UC 1		
UC 2		
UC 3		
UC 4		
UC 5		

	gasto (mL)	%
UC 6		
UC 7		
UC 8		
UC 9		
UC 10		

PROMEDIO (%):	% DSR =
AV =	

271061H07

1 DE 2

SP 06.02.04.25

Identificación de Termalci

Solución: 1 ml de muestra en 100 ml de agua.

⇒ 10 ml solución + 20 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N + 3 ml almidón TS + gotas Yo. 200, 1N

LD coloración azul (Positivo)



REACTIVOS		
DESCRIPCION	MARCA	LOTE
Yodo	Merck	41C 30.1019
Yo. 200		
Almidón	Farmat	696303
/	/	/

OBSERVACIONES:


Ofelia  
ANALISTA  
Aux. Téc. Ofelia Carrión A.  
Producto Terminado  
Control de Calidad

Irrene Torres A.  
Q.F. Irrene Torres A.  
Producto Terminado  
Control de Calidad

Alcayde  
JEFE DE SECCION  
Dpto. de Sanidad de Alimentos y Productos Terminados  
Control de Calidad



**☑ HOJA DE TRABAJO DEL PRODUCTO MUCOVIT B NF GOTAS  
(LOTE COMERCIAL: 161207) (NORMA TÉCNICA: USP 40)**



**HERSIL**  
Opc. Control de Calidad

COPIA DEL DOCUMENTO de  
Aseguramiento de

0 ml Gotas 2  
Lote: 161207  
Cód: 300  
13-Jun-2017 14:12:33  
Cód: 34.6151 g  
1.218g/ml  
Compujif J

**HOJA DE TRABAJO DE PRODUCTO**

Nombre: **MUCOVIT B NF SOLUCIÓN ORAL GOTAS**

CÓDIGO DE P.P.: 93100114 | Elaborado: 23/09/14 | Norma Técnica:

Lote Granel: 161207

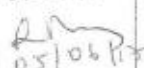
Código Protocolo Registro	Código Producto Terminado	Descripción	Producto Terminado
RE-129_00	211007 M09	MUCOVIT B NF SOLUCIÓN ORAL GOTAS x 15 mL	160587
RE-129_00	211007 M48	MUCOVIT B NF SOLUCIÓN ORAL GOTAS x 5 mL MM	160597

N° Análisis del Prod Terminado  
17-0503

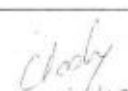
Cód cuaderno #

FO-718  
Pág. # 15

1. Etapa del proceso: GRANEL

1.1 PRUEBAS FÍSICAS		APROBADO <input checked="" type="checkbox"/>		RECHAZADO <input type="checkbox"/>	
DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIONES	CÓDIGO DE BOLSAS	RESULTADO	PRESENCIA	FIRMA / FECHA
1.1.1 Aspecto	(1) Solución amarilla anaranjado transparente a ligeramente opalescente, olor a ciruela.	NA	Conforme	PROCESO D	J. Silva R 07-04-17  05/06/17
1.1.2 pH (25°C)	(2) 3,00 - 4,00	18	3.26	PROCESO D	
1.1.3 Gravedad específica	(2) 1,180 g/ml - 1,230 mg/mL Cálculos de la gravedad específica Temperatura: 25 °C 34,6151 - 27,5031 9,9452	NA	1.218g/ml	PROCESO D	
1.1.4 Viscosidad	(2) Referencial	24	33495 (3342) 31742 (6372)	PROCESO D	

2. Etapa del proceso: PRODUCTO TERMINADO

2.1 PRUEBAS FÍSICAS		APROBADO <input checked="" type="checkbox"/>		RECHAZADO <input type="checkbox"/>	
DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIONES	CÓDIGO DE BOLSAS	RESULTADO	PRESENCIA	FIRMA / FECHA
2.1.1 Aspecto	(1) Solución amarilla anaranjado transparente a ligeramente opalescente, olor a ciruela.	NA	Conforme	FQ	 13/06/17 J. Morales 06-06-17
2.1.2 Envase Primario	(1) Frasco de vidrio ámbar	NA	Conforme	PROCESO D	

HT-160\_02  
Página 1 de 4

2.13 Envase secundario	(1)	Caja de cartón	NA	Conforme	PROCESO 0	Atorales 06.06.17
2.14 Volumen de entrega	(1)	Mínimo lo declarado	NA	760587-793 760597-822	PROCESO 0	15/06/17

2.2 ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO APROBADO  RECHAZADO

IDENTIFICACION		ESPECIFICACIONES	CODIGO DE LABORATORIO	RESULTADO	PROCESO	FIRMA / FECHA
2.2.1 Vitamina A	(1)	POSITIVO	1171	positivo	FQ 1/15	
2.2.2 Vitamina E	(1)	POSITIVO	1175	positivo	FQ 1/15	
2.2.3 Vitamina U	(1)	POSITIVO	313	positivo	FQ 1/15	
2.2.4 Vitamina B <sub>1</sub> (Tiamina mononitrato)	(1)	POSITIVO	1177	positivo	FQ 1/21	
2.2.5 Vitamina B <sub>2</sub> (Riboflavina 5-fosfato)	(1)	POSITIVO	1179	positivo	FQ 1/21	
2.2.6 Vitamina B <sub>6</sub> (Piridoxina Clorhidrato)	(1)	POSITIVO	1174	positivo	FQ 1/21	
2.2.7 Nicotinamida (Niacinamida)	(1)	POSITIVO	1174	positivo	FQ 1/21	
2.2.8 Dex-pantenol	(1)	POSITIVO	1503	positivo	FQ 1/15	
2.2.9 Vitamina C (ácido ascórbico)	(1)	POSITIVO			FQ	
CUANTIFICACION		ESPECIFICACIONES	CODIGO DE LABORATORIO	RESULTADO	PROCESO	FIRMA / FECHA
2.2.10 Vitamina A	(1)	1 500 UI/mL (1 350 UI/mL - 3 750 UI/mL) 90% -250%	1174	2559,2 u/ml 170,61	FQ 1/15	
2.2.11 Vitamina E	(1)	3 mg/mL (2,7 mg/mL - 7,5 mg/mL) 90% -250%	1175	3,397 mg/ml 110,31	FQ 1/15	
2.2.12 Vitamina D <sub>3</sub> (Colecalciferol)	(1)	400 UI/mL (360 UI/mL - 1 000 UI/mL) 90% -250%	313	535,7 u./ml 146,41	FQ 1/15	
2.2.13 Vitamina B <sub>1</sub> (Tiamina mononitrato)	(1)	1 mg/mL (0,9 mg/mL - 2,5 mg/mL) 90% -250%	1179	2,295 mg/ml 229,51	FQ 1/21	
2.2.14 Vitamina B <sub>2</sub> (Riboflavina)	(1)	1 mg/mL (0,9 mg/mL - 1,5 mg/mL) 90% -150%	1179	1,394 mg/ml 139,41	FQ 1/21	
2.2.15 Vitamina B <sub>6</sub> (Piridoxina Clorhidrato)	(1)	1 mg/mL (0,9 mg/mL - 1,5 mg/mL) 90% -150%	1174	1,209 mg/ml 120,91	FQ 1/21	
2.2.16 Nicotinamida (Niacinamida)	(1)	10 mg/mL (9 mg/mL - 15 mg/mL) 90% -150%	1174	12,0 mg/ml 120,01	FQ 1/21	

2.2.17 Dex-pantenol	(1)	10 mg/mL (9 mg/mL - 15 mg/mL) 90% -150%	1303	13,6 mg/ml 136,0%	FD 1/1	14/06/12
2.2.18 Vitamina C (ácido ascórbico)	(1)	35 mg/mL (31,5mg/mL - 87,5mg/mL) 90% -250%	-	52,7 mg/ml 150,6%	FD 1/1	14/06/12
2.2.19 Alcohol etílico	(1)	32 mg/mL (28,8 mg - 38,4)/mL 90% -120%	-	32,0 mg/ml 100,0%	FD 1/1	14/06/12

OBSERVACIONES

2.3 RECUENTO MICROBIANO		APROBADO <input checked="" type="checkbox"/>		RECHAZADO <input type="checkbox"/>			
DESCRIPCION		ESPECIFICACIONES	CODIGO DE RESULTADO	RESULTADO	PROCESADOR	FIRMA /FECHA	
2.3.1 Recuento Total de microorganismos aerobios	(1)	Máximo 3 000UFC/mL	(13)	210 ufc/ml	MIC	11/09/11	
2.3.2 Recuento Total combinado de Hongos filamentosos y levaduras	(1)	Máximo 300UFC/mL	(16)	210 ufc/ml	MIC	11/09/11	
Microorganismos Especificos		ESPECIFICACIONES	CODIGO DE RESULTADO	RESULTADO	PROCESADOR	FIRMA /FECHA	
2.3.3 Escherichia coli	(1)	AUSENTE/mL	}	Ausente/ml	MIC		
2.3.4 Salmonella spp.	(1)	AUSENTE/mL		Ausente/ml	MIC		
2.3.5 Staphylococcus aureus	(1)	AUSENTE/mL		(12)	Ausente/ml	MIC	
2.3.6 Pseudomonas aeruginosa	(1)	AUSENTE/mL		Ausente/ml	MIC		

Leyenda: (D) Reporte o Lectura directa (E) Análisis Externo  
 (M) Control por monitoreo: anual 2 lotes. NA No aplica.  
 (1) Especificación de protocolo de análisis (2) Especificación interna.

COMPOSICION: Cada 1 mL contiene:	Declarado	Sobredosificación
Vitamina A	1500 UI	(3300 UI) 120,00 %
Vitamina D <sub>3</sub>	400 UI	(660 UI) 65,00 %
Vitamina C	35 mg	(84,0 mg) 140,00 %
Vitamina E	3 mg	(3,6 mg) 20,00 %
D-Pantenol	10 mg	(14,0 mg) 40,00 %
Vitamina B <sub>1</sub>	1 mg	(2,2 mg) 120,00 %
Vitamina B <sub>2</sub>	1 mg	(1,84 mg) 84,17 %
Vitamina B <sub>6</sub>	1 mg	(1,2 mg) 20,00 %
Nicotinamida	10 mg	(12 mg) 20,00 %
Excipiente c.s.p. 1mL		

3. TOTAL DE DOCUMENTOS POR SECCION

SECCION	Nº HOJAS	FIRMA	FECHA
PROCESOS	127	<i>[Firma]</i>	06/06/17
FISICOQUIMICO	74	<i>[Firma]</i>	15/06/17
MICROBIOLOGIA	04	<i>[Firma]</i>	12/6/17
ANALISIS EXTERNO	—	—	—

4. RESULTADO FINAL DEL PRODUCTO TERMINADO

APROBADO	<input checked="" type="checkbox"/>	RECHAZADO	<input type="checkbox"/>	Firma/Fecha	<i>[Firma]</i> 15/06/17
				Jefe de Control de Calidad	

5. CONTROL DE CAMBIO

1. Reemplaza a la versión anterior por actualización del protocolo en DIGEMID V5
2. Se actualizó los códigos PT.00.01.01.213.05 (Lotus) a RE-129\_00 (Loyal) y HT.06.02.00.213.05 (Lotus) a HT-160\_01 (Loyal)
3. Se actualizó Protocolo de Registro.

ELABORADO	ELABORADO	ELABORADO	AUTORIZADO
JEFE DE PROCESOS	JEFE DE PRODUCTO TERMINADO	JEFE DE MICROBIOLOGIA	JEFE DE CC
Dra. Liliana Ramos	Dra. Cristina Lookuy	Dra. Mercedes Zanabria	Dra. Elena Laines
23/09/14 <i>[Firma]</i>	23/09/14 <i>[Firma]</i>	23/09/14 <i>[Firma]</i>	23/09/14 <i>[Firma]</i>

*Uso de  
20/06/15  
CT*

# ANEXO N° 7: DETERMINACIÓN DE TIEMPO DE SECADO EXTERNO POR EVAPORACIÓN

PRUEBA DE SECADO EXTERNO – FRASCOS POR 345 mL

**EVALUACIÓN DE FRASCOS DE VIDRIO - SECADO EXTERNO POR EVAPORACIÓN**

Objetivo: Evaluar el tiempo necesario para el secado externo de frascos de vidrio que fueron sometidos al nuevo diseño de lavado de frascos.  
 Método de evaluación: Los frascos de vidrio que se lavarán bajo el nuevo diseño, se colocarán en sus bandejas y dejarán expuestos en el ambiente de lavado.  
 Fecha: 04/04/17  
 Tipo de Frasco: 345 mL

Frascos	Horas																			
	01:00	02:00	03:00	03:30	04:00	04:30	05:00	06:00	06:30	07:00	07:30	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00
1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
58	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
61	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
62	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
66	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
67	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
68	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
69	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
73	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
76	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
77	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Legenda:  
 1 Presenta restos de agua      0 No presenta restos de agua

7 / 17

EVALUACIÓN DE FRASCOS DE VIDRIO - SECADO EXTERNO POR EVAPORACIÓN

Objetivo: Evaluar el tiempo necesario para el secado externo de frascos de vidrio que fueron sometidos al nuevo diseño de lavado de frascos.  
 Método de evaluación: Los frascos de vidrio que se lavarán bajo el nuevo diseño, se colocarán en sus bandejas y dejarán expuestos en el ambiente de lavado

Fecha: 04/04/17

Tipo de Frasco: 345 mL

Frascos	Horas																				
	01:00	02:00	03:00	03:30	04:00	04:30	05:00	06:00	06:30	07:00	07:30	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	
81	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
82	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
83	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
84	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
85	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
86	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
87	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
88	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
89	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
90	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
91	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
92	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
93	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
94	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
95	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
96	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
97	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
98	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
99	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
100	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
101	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
102	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
103	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
104	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
105	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
106	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
107	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
108	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
109	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
110	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
111	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
112	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
113	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
114	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
115	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
116	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
117	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
118	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
119	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
120	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
121	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
122	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
123	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
124	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
125	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
126	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
127	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
128	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
129	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
130	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
131	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
132	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
133	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
134	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
135	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
136	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
137	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
138	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
139	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
140	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
141	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
142	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
143	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
144	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
145	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
146	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
147	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
148	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
149	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
150	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
151	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
152	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
153	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
154	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
155	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
156	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
157	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
158	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
159	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
160	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

BANDEJA 3

BANDEJA 4

Leyenda:  
 1 Presenta restos de agua      0 No presenta restos de agua



# PRUEBA DE SECADO EXTERNO – FRASCOS POR 15 mL

## EVALUACIÓN DE FRASCOS DE VIDRIO - SECADO EXTERNO POR EVAPORACIÓN

Objetivo: Evaluar el tiempo necesario para el secado externo de frascos de vidrio que fueron sometidos al nuevo diseño de lavado de frascos.

Método de evaluación: Los frascos de vidrio que se lavarán bajo el nuevo diseño, se colocarán en sus bandejas y dejarán expuestos en el ambiente de lavado

Fecha: 06/04/17  
 Tipo de Frasco: 15 mL

Frascos	Horas																				
	01:00	02:00	03:00	03:30	04:00	04:30	05:00	06:00	06:30	07:00	07:30	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	
161	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
162	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
163	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
164	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
165	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
166	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
167	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
168	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
169	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
170	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
171	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
172	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
173	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
174	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
175	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
176	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
177	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
178	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
179	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
180	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
181	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
182	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
183	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
184	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
185	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
186	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
187	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
188	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
189	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
190	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
191	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
192	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
193	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
194	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
195	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
196	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
197	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
198	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
199	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
200	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
201	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
202	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
203	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
204	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
205	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
206	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
207	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
208	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
209	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
210	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
211	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
212	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
213	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
214	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
215	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
216	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
217	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
218	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
219	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
220	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
221	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
222	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
223	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
224	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
225	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
226	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
227	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
228	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
229	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
230	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
231	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
232	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
233	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
234	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
235	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
236	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
237	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
238	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
239	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
240	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BANDEJA 5

BANDEJA 6

Legenda:  
 1 Presenta restos de agua      0 No presenta restos de agua

EVALUACIÓN DE FRASCOS DE VIDRIO - SECADO EXTERNO POR EVAPORACIÓN

Objetivo: Evaluar el tiempo necesario para el secado externo de frascos de vidrio que fueron sometidos al nuevo diseño de lavado de frascos.

Método de evaluación: Los frascos de vidrio que se lavarán bajo el nuevo diseño, se colocarán en sus bandejas y dejarán expuestos en el ambiente de lavado

Fecha: 06/04/17

Tipo de Frasco: 15 mL

Frascos	Horas																				
	01:00	02:00	03:00	03:30	04:00	04:30	05:00	06:00	06:30	07:00	07:30	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	
241	1	1	1	1	1																
242	1	1	1	1	1																
243	1	1	1	1	1																
244	1	1	1	1	1																
245	1	1	1	1	1																
246	1	1	1	1	1																
247	1	1	1	1	1																
248	1	1	1	1	1																
249	1	1	1	1	1																
250	1	1	1	1	1																
251	1	1	1	1	1																
252	1	1	1	1	1																
253	1	1	1	1	1																
254	1	1	1	1	1																
255	1	1	1	1	1																
256	1	1	1	1	1																
257	1	1	1	1	1																
258	1	1	1	1	1																
259	1	1	1	1	1																
260	1	1	1	1	1																
261	1	1	1	1	1																
262	1	1	1	1	1																
263	1	1	1	1	1																
264	1	1	1	1	1																
265	1	1	1	1	1																
266	1	1	1	1	1																
267	1	1	1	1	1																
268	1	1	1	1	1																
269	1	1	1	1	1																
270	1	1	1	1	1																
271	1	1	1	1	1																
272	1	1	1	1	1																
273	1	1	1	1	1																
274	1	1	1	1	1																
275	1	1	1	1	1																
276	1	1	1	1	1																
277	1	1	1	1	1																
278	1	1	1	1	1																
279	1	1	1	1	1																
280	1	1	1	1	1																
281	1	1	1	1	1																
282	1	1	1	1	1																
283	1	1	1	1	1																
284	1	1	1	1	1																
285	1	1	1	1	1																
286	1	1	1	1	1																
287	1	1	1	1	1																
288	1	1	1	1	1																
289	1	1	1	1	1																
290	1	1	1	1	1																
291	1	1	1	1	1																
292	1	1	1	1	1																
293	1	1	1	1	1					0											
294	1	1	1	1	1																
295	1	1	1	1	1																
296	1	1	1	1	1																
297	1	1	1	1	1																
298	1	1	1	1	1																
299	1	1	1	1	1																
300	1	1	1	1	1																
301	1	1	1	1	1																
302	1	1	1	1	1																
303	1	1	1	1	1																
304	1	1	1	1	1																
305	1	1	1	1	1																
306	1	1	1	1	1																
307	1	1	1	1	1																
308	1	1	1	1	1																
309	1	1	1	1	1																
310	1	1	1	1	1																
311	1	1	1	1	1																
312	1	1	1	1	1																
313	1	1	1	1	1																
314	1	1	1	1	1																
315	1	1	1	1	1																
316	1	1	1	1	1																
317	1	1	1	1	1																
318	1	1	1	1	1																
319	1	1	1	1	1																
320	1	1	1	1	1																

BANDEJA 7

BANDEJA 3

Legenda:  
 1 Presenta restos de agua      0 No presenta restos de agua



## ANEXO N° 8: TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE DATOS

- DETERMINACIÓN DE PH



Dpto. Control de Calidad

### MÉTODO GENERAL CONTROL DE CALIDAD

Nombre: DETERMINACION DE pH		
Código del Método MF-14_01		Norma Técnica USP VIGENTE
Elaborado: 05/09/14	Sustituye a: --/--/--	Revisión: ANUAL

#### 1. OBJETIVO

Determinar que el valor de pH no exceda el límite establecido en la monografía individual de la sustancia en análisis

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	AUTORIZADO POR:	VERIFICADO POR:
Analista Soporte Doc. Téc.	Jefe Sección Materia Prima	Jefe Dpto. Control de Calidad	Jefe Dpto. Aseguramiento
Dra. K. Gutierrez 05/09/14	Dra. M. Martínez 08/09/14	Dra. E. Laines 09/09/14	Dr. A Benitez 12/09/14

- DETERMINACIÓN DE DENSIDAD



Dpto. Control de Calidad

### MÉTODO GENERAL CONTROL DE CALIDAD

Nombre: DETERMINACIÓN DE DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD POR ASENTAMIENTO		
Código del Método MF-17_01		Norma Técnica PROPIA
Elaborado: 12/09/14	Sustituye a: --/--/--	Revisión: ANUAL

#### 1. OBJETIVO:

Demostrar que el contenido de tamaño de partícula de la muestra se encuentra dentro del límite establecido en la monografía individual de las materias primas y/o especificación del granulado

#### REVISIÓN ANUAL DE LA TÉCNICA ANALÍTICA

Obra Oficial	Farmacopea de los Estados Unidos de América			
	Analista Soporte Doc. Téc.	Jefe Sección Materia Prima	Jefe Dpto. Control de Calidad	Jefe Dpto. Aseguramiento de Calidad
PROPIA	<i>[Signature]</i> 12/09/14	<i>[Signature]</i> 15/09/14	<i>[Signature]</i> 16/09/14	<i>[Signature]</i> 19/09/14
	/ /	/ /	/ /	/ /

- VOLUMEN DE ENTREGA



Dpto. Control de Calidad  
Sección: Control en Proceso

**MÉTODO GENERAL CONTROL EN PROCESO**

<b>Nombre: PRUEBA DE VOLUMEN DE ENTREGA</b>		
<b>Código de Método</b> MP-05_01	<b>Norma Técnica</b> USP Vigente	
<b>Elaborado: 18/ 09 / 14</b>	<b>Sustituye a: _ / _ / _</b>	<b>Revisión: ANUAL</b>

**1. OBJETIVO**

Garantizar que las preparaciones líquidas orales, cuando se transfieren desde su envase original, entreguen el volumen de la forma farmacéutica que se declara en la etiquetas de artículo. Estas pruebas se aplican a productos cuyas etiquetas declaren contener no más de 250 ml., ya sea que se suministren como preparaciones líquidas o como preparaciones líquidas reconstituidas a partir de sólidos mediante el agregado del volumen determinado del diluyente especificado.

- TÉCNICA DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO (PRUEBAS FÍSICOQUÍMICAS)



Dpto. Control de Calidad

**TÉCNICA DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO**

<b>Nombre: MUCOVIT B NF SOLUCION ORAL GOTAS</b>			
<b>Código de P.P</b> 931.001.M14	<b>Código de Técnica</b> TA.06.02.00.213.01	<b>Código de Prot. Digemid</b> PT.00.01.01.213.05	<b>Norma Técnica</b> PROPIA
<b>Elaborado: 22 / 08 / 12</b>	<b>Sustituye a: - / - / -</b>	<b>Revisión: ANUAL</b>	

**1. ESPECIFICACIONES**

**1.1. ESPECIFICACIONES DEL GRANDEL (producto sin envasar)**

**1.1.1. PRUEBAS FÍSICAS**

**1.1.1.1. ASPECTO** Solución amarilla anaranjado transparente a ligeramente opalescente olor a ciruela. <sup>(1)</sup>

**1.1.1.2. PESO ESPECÍFICO** Aproximadamente 1,220 g/mL <sup>(2)</sup> MG.06.02.01.08


ELABORADO POR:	REVISADO POR:	REVISADO POR:	REVISADO POR	AUTORIZADO POR:
Analista Fisicoquímico	Jefe Sección Fisicoquímico	Jefe Sección Microbiología	Jefe Sección Procesos	Jefe Dpto. Control de Calidad
Dra. K. Gutierrez	Dra. M. Martinez	Dra. M. Zanabria	Dra. L. Ramos	Dra. E. Laines
22/108/12 <i>K. Gutierrez</i>	23/108/12 <i>M. Martinez</i>	23/108/12 <i>M. Zanabria</i>	24/108/12 <i>L. Ramos</i>	27/108/12 <i>E. Laines</i>

VERIFICADO POR:

*[Signature]*  
Dr. A. Benítez  
Jefe Dpto. Aseguramiento

Fecha: 04/09/12

# ANEXO N°9: ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LOS FRASCOS DE VIDRIO PEOR CASO LAVADOS BAJO EL NUEVO DISEÑO



Hersil  
Soc. Producción

SOLICITUD DE ANALISIS DE PRODUCTO

PR-74

TIPO DE ANALISIS: F.Q.  M.B.

ETAPA DEL PROCESO: PRODUCTO INTERMEDIO  GRANEL  PRODUCTO TERMINADO

FECHA: 06 / 03 / 17

PRODUCTO: FOO VIDRIO AMPARO x 345 mL N° DE LOTE: ---

FUENTE: Hersil N° DE ORDEN: ---

DIMANIO DE LOTE: --- FECHA DE FABRICACIÓN: ---

PRESENTACION: Pruebas Oportunidad SECCION: LVE

JEFE DE SECCION: [Signature]

N° DE ANALISIS: PT: ---

1. CONTROL FISICO-QUIMICO (F.Q.)

---

2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)

	después de momento	Después de 1h	Después de 3h	Después de 6h	Después de 10hs	Después de 24h
<b>BACTERIAS</b>	< 500/unidad	< 800/unidad	< 900/unidad	< 1000/unidad	< 16000/unidad	< 17000/unidad
<b>HONGOS</b>	< 1000/unidad	< 1000/unidad	< 1000/unidad	< 1000/unidad	< 1000/unidad	< 1000/unidad
<b>LEVADURAS</b>	< 1000/unidad	< 1000/unidad	< 1000/unidad	< 1000/unidad	< 1000/unidad	< 1000/unidad
<b>SALMONELLA s.p.</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<b>STAPHYLOCOCCUS st.</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<b>PSEUDOMONA s.</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<b>E. COLI</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

SOLIDOS: GRANULADO:  NUCLEO:  ENCAPSULADO:  RECUBIERTA:  CANTIDAD OBTENIDA (t): ---

N° DE ENVASES:  N° DE BOLSAS:  N° DE ETIQUETAS:  FIN DE LOTE:

DESCRIPCIONES: Realizan pruebas microbiológicas de frascos lavados bajo la nueva metodología + tiempos: 0h, 1h, 3h, 6h, 10h y 24h después de ser lavados

RESULTADO DE ANALISIS: APROBADO  F.Q.  M.B.  RECHAZADO  F.Q.  M.B.

LEYENDA: F.Q. : FISICO QUIMICO P.T. : PRODUCTO TERMINADO  
M.B. : MICROBIOLÓGICO



PR.74

SOLICITUD DE ANALISIS DE PRODUCTO

TIPO DE ANALISIS: F.Q.  M.B. 
 ETAPA DEL PROCESO: PRODUCTO INTERMEDIO  GRANEL  PRODUCTO TERMINADO

PRODUCTO: Frasco de rodaja sabor x 345 ml N° DE LOTE: ---  
 CLIENTE: HERSIL N° DE ORDEN: ---  
 TAMAÑO DE LOTE: --- FECHA DE FABRICACIÓN: ---  
 PRESENTACIÓN: Segunda oportunidad SECCIÓN: L.N.E  
 JEFE DE SECCIÓN: [Signature] FIRMA: [Signature]  
 FECHA: 09/03/17

N° DE ANALISIS: P.T. ---

CONTROL	REACTIVO-SUBSTRATO	(P.Q.)	Después de 0h	Después de 1h	Después de 3h	Después de 6h	Después de 10 hrs	Después de 24 y 24h
1. CONTROL MICROBIOLOGICO								
	Bacterias	< 200c/uvidad	< 600c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad
	Hongo	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad
	Levaduras	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad	< 100c/uvidad
	Salmonella sp.	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	Staphylococcus a.	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	Pseudomonas a.	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	E. Coli	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
2. CONTROL MICROBIOLOGICO	(M.B)							

SOLIDOS: GRANULADO  NUCLEO  ENCAPSILLADO  RECUBIERTA  CANTIDAD OBTENIDA (\*): ---  
 N° DE EMPAQUES:  N° DE BOLSAS:  N° DE ETIQUETAS:  FIN DE LOTE:

OBSERVACIONES: \* Realiza  
Realizan pruebas microbiológicas de los frascos lavados bajo la misma metodología  
x tiempos de 0h, 1h, 3h, 6h, 10h y 24h después de lavados.

TIPO DE TABLA DE ANALISIS: APROBADO  F.Q.  M.B.  RECHAZADO  F.Q.  M.B.

LEYENDA: F.Q. : RIESGO QUIMICO M.B. : MICROBIOLOGICO P.T.: PRODUCTO TERMINADO





SOLICITUD DE ANALISIS DE PRODUCTO

TIPO DE ANALISIS: FQ  MB

ETAPA DEL PROCESO: PRODUCTO INTERMEDIO  GRANEL  PRODUCTO TERMINADO

PRODUCTO: FRASCO DE VIDRIO AMBAR x 345 mL

CLIENTE: Hersil

TAMANO DE LOTE: -

PRESENTACION: Tercera Oportunidad

N° DE LOTE: -

N° DE ORDEN: -

FECHA DE FABRICACION: -

SECCION: L.U.E

JEFE DE SECCION: *Marianela Caporacci*  
Jefe de L.U.E. de Solón

FECHA: 15/03/17

C# DE ANALISIS: PT

1. CONTROL FISICO - QUIMICO (F.Q.)

2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)

	Antes de armado	Después de 1h	Después de 3h	Después de 6h	Después de 10hs	Después de 24h
<b>BACTERIAS</b>	< 50cfu/unidad	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad
<b>HONGOS</b>	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad	< 20cfu/unidad	< 10cfu/unidad
<b>LEVADURAS</b>	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad	< 10cfu/unidad
<b>SALMONELLA s.p.</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<b>STAPHYLOCOCCOS s.p.</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<b>PSEUDOMONA s.p.</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<b>E. COLI</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

SOLIDOS: GRANELADO  MIXTO  ENCAPSULADO  RECLIBERTA  CANTIDAD OBTENIDA (%): -

N° DE ENVASES: - N° DE BOLSAS: - N° DE ETIQUETAS: - FIN DE LOTE:

OBSERVACIONES: Realizan pruebas microbiológicas de los frascos lavados bajo el nuevo diseño. tiempos 0h, 1h, 3h, 6h, 10h y 24h

RESULTADO DE ANALISIS: APROBADO  RECHAZADO

FQ  MB  FQ  MB

LEYENDA: F.Q.: FISICO QUIMICO P.T.: PRODUCTO TERMINADO  
M.B.: MICROBIOLÓGICO

## ANEXO N° 10: RESULTADO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

<b>ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA</b>			
<b>Nuevo diseño de lavado de frascos de vidrio</b>			<b>Año: 2017</b>
<b>Nombre:</b>	MUCOVIT B NF SOL ORAL GOTAS	<b>Empaque Primario:</b>	FRASCO DE VIDRIO AMBAR TIPO III x 15 mL
<b>Lote:</b>	VLF.LPI001	<b>Empaque Secundario:</b>	-
<b>Cantidad:</b>	60 litros	<b>Cantidad Retenida:</b>	<b>160 frascos</b> T°40°C+/-2°C
<b>Vencimiento:</b>	-	<b>Condiciones del Estudio:</b>	HR:75% +/-5%
<b>Fecha de Inicio:</b>	26/05/2017	<b>Motivo del Estudio:</b>	Cambio de diseño de lavado de frascos de vidrio.
<b>Fecha de Término:</b>	26/08/2017	<b>RESULTADOS</b>	
ENSAYO	ESPECIFICACIONES	INICIO	3 MESES T°: 40°C +/- 2°C / HR: 75% +/- 5%
<b>Físico</b>			
1 Aspecto	Solución Amarilla, de anaranjado transparente a ligeramente opalescente, olor a ciruela.	CONFORME	CONFORME
2 pH (25°C)	3.00 - 4.00	3.32	3.29
4 Densidad	1.180 g/mL - 1.230 g/mL	1.215 g/mL	1.214 g/mL
5 Volumen de Entrega	5.4 mL	CONFORME	CONFORME
<b>Fisicoquímico (Valoración)</b>			
1 Vitamina A	1 350 UI/mL - 3 750 UI/mL	2 267.5 UI/mL	2 255 UI/mL
2 Vitamina E	2.7 mg/mL - 7.5 mg/mL	3.64 mg/mL	3.69 mg/mL
3 Vitamina D3	360 UI/mL - 1 000 UI/mL	638.8 UI/mL	625.4 UI/mL
4 Vitamina B1	0.9 mg/mL - 2.5 mg/mL	2.27 mg/mL	2.31 mg/mL
5 Vitamina B2	0.9 mg/mL - 1.5 mg/mL	1.28 mg/mL	1.27 mg/mL
6 Vitamina B6	0.9 mg/mL - 1.5 mg/mL	1.210 mg/mL	1.17 mg/mL
7 Nicotinamida	9.0 mg/mL - 15.0 mg/mL	11.5 mg/mL	11.4 mg/mL
8 D-Pantenol	9.0 mg/mL - 15.0 mg/mL	14.1 mg/mL	13.5 mg/mL
9 Vitamina C	31.5 mg/mL - 87.5 mg/mL	83.5 mg/mL	74.0 mg/mL
<b>Microbiológico</b>			
1 Recuento total de microorganismos aerobios	menor a 10 <sup>2</sup> UFC/mL	< 10 UFC/mL	< 10 UFC/mL
2 Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras	menor a 10 <sup>1</sup> UFC/mL.	< 10 UFC/mL	< 10 UFC/mL
<b>Microorganismos específicos</b>			
3 Salmonella spp.	Ausencia/mL	Ausente/mL	Ausente/mL
4 Staphylococos a.	Ausencia/mL	Ausente/mL	Ausente/mL
5 Pseudomona a.	Ausencia/mL	Ausente/mL	Ausente/mL
6 Escherichia Coli	Ausencia/mL	Ausente/mL	Ausente/mL
<b>CONCLUSION:</b>			
Se concluye que el estudio de estabilidad acelerada al que fue sometido el producto desafío en el envasado con frascos lavados bajo el nuevo diseño son conformes de acuerdo con las especificaciones establecidas para las pruebas físicas, fisicoquímicas y microbiológicas.			

## ANEXO N°11: CONTROL DE RIESGOS DEL NUEVO DISEÑO DE LAVADO DE FRASCOS DE VIDRIO

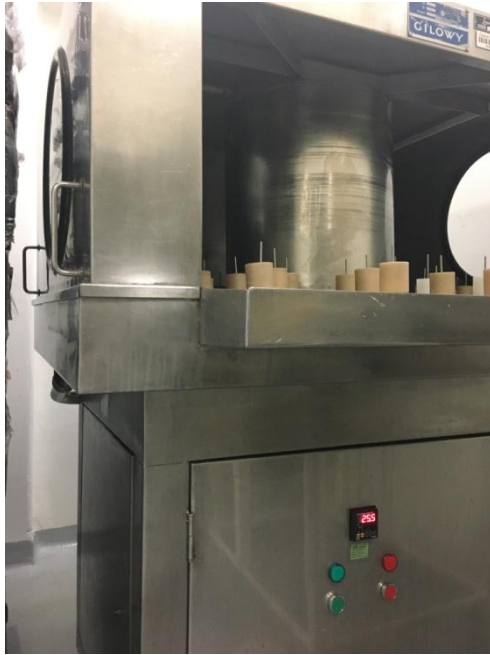
- Verificación de la calibración vigente de manómetros de miden la presión de ingreso



- Verificación de los filtros de aire comprimido antes del ingreso a la estación del equipo para la etapa de secado interno de los frascos.



- Verificación de la calibración vigente del termómetro integrado al equipo para el control de la temperatura de ingreso de agua blanda caliente.



- Verificación de la operatividad del equipo de lavado de frascos de vidrio antes de iniciar cada prueba.

