

## Artículo original

# Optimización e implementación de nueva metodología para lavado de frascos de vidrio en una industria farmacéutica

## Optimization and implementation of a new methodology for washing glass bottles in a pharmaceutical industry

Frank A. Pérez<sup>1</sup>, José R. Juárez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorios Hersil

<sup>2</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica

### Resumen

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo diseñar, implementar y optimizar un nuevo método de lavado de frascos de vidrio para el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles, de tal modo que sea un proceso continuo y en línea con el envasado de este tipo de productos. Para esta nueva metodología, como una de las mejoras en el equipo de lavado de frascos de vidrio, se habilitó una entrada de agua blanda caliente para sanitización de los mismos; lo que permitió que, dentro de la secuencia de lavado previo a su enjuague con agua purificada, exista una estación donde se sanitice los frascos con agua blanda caliente. Para demostrar que el nuevo método de lavado es efectivo en la eliminación de contaminantes viables y no viables, así como evidenciar que las propiedades físicas y químicas de los productos que se envasan en estos no se vean alteradas, se realizaron pruebas basados en análisis de riesgos. En función a esta evaluación, se determinó la cantidad de frascos de vidrio que constituye el peor caso con la finalidad de establecer el tiempo de espera de los frascos, antes del proceso de envasado y el producto que se envasará en los mismos, con fines de estudios de estabilidad y probar que el cambio no impacta en los atributos de calidad de los productos que se envasarán en estos frascos. Las pruebas realizadas: físicas, químicas y microbiológicas a tiempo inicial, aplicando la nueva metodología diseñada, fueron conformes tanto para los frascos de vidrio sin producto como para los frascos de vidrio con producto. Se concluye que este proceso presenta como ventajas: optimización del proceso de lavado, reducción de los tiempos del proceso, mejora de la productividad, aumento de la capacidad instalada de la planta farmacéutica de líquidos no estériles y generación de un impacto económico positivo.

**Palabras clave:** optimización; análisis de riesgo; atributos de calidad; peor caso; productividad; frascos de vidrio; lavado de frascos.

### Abstract

The present study has the following objective: to design, implement and optimize a new method of washing glass bottles for the packaging of non-sterile liquid dosage forms, in a way that is a continuous process and in line with the packaging of this type of products. To carry out this new methodology was enabled in the equipment of glass bottle washing, as one of the improvements, a hot soft water inlet for the sanitization. This allowed us that within the washing sequence prior to its rinsing with purified water, placing a station where the bottles are sanitized with warm and soft water. To demonstrate that the new method of glass bottle washing is effective in eliminating viable and non-viable contaminants, as well as demonstrating that the physical and physicochemical properties of the products that are packaged in this bottles are not altered, tests were performed based in risk analysis. Based on this evaluation, the worst case glass bottle volume was determined in order to determine the waiting time of bottles before the packaging process and the product to be packed in the same for the purpose of sending it to studies of Stability and prove that the change does not impact on the quality attributes of the products that will be packaged in this type of bottles. The tests carried out: physical, physicochemical and microbiological at initial time, applying the new methodology designed, were compliant both for glass bottles without product and for glass bottles with product. The study includes as an advantages: optimization of the washing process, reduction of process times, improvement of productivity, increase of the installed capacity of the pharmaceutical plant of non-sterile liquids and generation of a positive economic impact.

**Keywords:** optimization; risk analysis; quality attributes; worst case; productivity; bottles of glass; washing of bottles.

### Correspondencia:

Nombre: José R. Juárez

Dirección: Jr. Puno 1002 Lima.

Email José R. Juárez: [jjuaize@unmsm.edu.pe](mailto:jjuaize@unmsm.edu.pe)

**Recibido:** 11/05/2017; **aceptado:** 13/03/2018

### Citar como:

Pérez FA, Juárez JR. Optimización e implementación de nueva metodología para lavado de frascos de vidrio en una industria farmacéutica. *Ciencia e Investigación* 2017 20(2):13-18.

© Los autores. Este artículo es publicado por la Ciencia e Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución - No Comercia\_ Compartir Igual 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.

## 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 eficaces, 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, lo que implica la optimización de procesos, capacitación y utilización de tecnología<sup>1</sup>.

Actualmente las formas farmacéuticas líquidas no estériles (jarabes, suspensiones, soluciones orales) requieren ser envasados en frascos para su estabilidad y comercialización<sup>2-7</sup>, siendo los de vidrio los que requieren procesos previos antes de su utilización para el envasado del producto que consumirá el cliente final. Estos procesos son: lavado, estufado y tiempo de enfriamiento; todas estas etapas se efectúan en el ambiente de envasado de líquidos no estériles.

Estos procesos consumen muchos recursos, tales como: horas-hombre, horas-máquina, agua potable, agua blanda y caliente, agua purificada, electricidad, aire comprimido. Los frascos de vidrio, de 60, 100, 120 y 200 mL de capacidad, deben pasar por estos procesos. Además, la cantidad de productos en estas presentaciones representa el 76,5% del total de productos que se envasan en frascos de vidrio, en la empresa farmacéutica donde se ha realizado el estudio.

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo general diseñar, implementar y optimizar el proceso de lavado de frascos de vidrio para el envasado de líquidos no estériles y, como objetivos específicos: determinar los parámetros críticos del nuevo procesos, demostrar mediante pruebas físicas, químicas y microbiológicas que el nuevo diseño de lavado no afecta la calidad de los productos, aumentar la capacidad instalada del área de envasado de líquidos no estériles, y cuantificar el ahorro con la implementación del nuevo diseño de lavado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, experimental y de corte transversal; en el que se evaluó el proceso de lavado de frascos de vidrio, bajo una nueva metodología y planteada en conjunto con las mejoras al equipo y se llevó a cabo empleando el equipo lavador de frascos, al que se instaló una estación para sanitizar los frascos con agua blanda caliente a 60 °C. Asimismo, se utilizó: balanza analítica, frascos de distintas presentaciones en los cuales se envasan formas líquidas, bandejas para frascos y envasadora de frascos.

La metodología empleada se basó en evaluar el proceso de lavado de frascos y retar dos condiciones bajo el enfoque de riesgos<sup>8</sup>: presentación peor caso de material de envasado y, segundo, el producto que representa al más susceptible a desarrollar contaminación microbiológica. Para la primera condición se evaluaron 100 unidades de cada pre-

sentación, las cuales se pesaron antes y luego de efectuado el lavado; la diferencia de pesos, es la cantidad remanente de agua que queda luego del proceso de lavado. De este remanente, se evaluó la presentación peor caso para el tiempo de espera de frascos húmedos y la presentación peor caso para el envasado del producto. Para la segunda condición, del producto desafío, se elaboró una matriz de productos en la que se evaluaron las características propias del producto para determinar el grado de susceptibilidad ante la contaminación microbiológica<sup>9-11</sup>.

Una vez determinado esto, se procedió a lavar los frascos bajo la nueva metodología, verificando los parámetros de trabajo planteados y luego procediendo a retar a las presentaciones desafío con los productos elegidos como peor caso.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los parámetros de trabajo del equipo lavador de frascos fueron los correctos de acuerdo a las especificaciones planteadas en el estudio y se mantuvieron constantes durante todo el proceso de lavado; estos se programan manualmente por parte de personal que tiene experiencia en el proceso.

Con respecto a las presentaciones desafío, para el tiempo de espera y para el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles, fueron las de 345 y 15 mL, respectivamente. En el caso de la primera presentación, al final del lavado, presenta mayor cantidad de agua remanente, lo que aumenta la probabilidad de proliferación microbiana y en la segunda presentación observamos que el porcentaje de agua remanente, respecto al volumen total del envase y la presentación dosificada, puede representar riesgo, ya que existe la probabilidad de diluir la concentración de los principios activos ocasionando que no se produzca el efecto terapéutico correcto (Tabla 1). Finalmente, el producto desafío para evaluar fue un multivitamínico en su presentación de muestra médica (Tabla 2).

Con respecto a las pruebas microbiológicas se evaluó el tiempo de espera de los frascos limpios a seis tiempos (0, 1, 3, 6, 10 y 24 horas), resultando conforme en las tres oportunidades de acuerdo a las especificaciones establecidas. También se evaluó una condición antes y otra luego de 48 horas del lavado; pruebas que fueron conformes, en función a la especificación establecida, para la determinación de bacterias, hongos y microorganismos específicos (Tabla 3). Para la prueba del impacto en el envasado en el

**Tabla 1.** Resultados de selección de presentación desafío

Presentación (mL)	Volumen remanente de agua (mL)	Porcentaje de agua remanente con respecto al volumen total (%)
345	0,409	0,1185
200	0,313	0,1563
120	0,199	0,1808
100	0,209	0,2320
90	0,283	0,3147
60	0,157	0,5247
15	0,110	2,2097

producto desafío, este fue un multivitamínico, en el cual se efectuaron las pruebas con los frascos lavados bajo la nueva metodología. Para las pruebas físicas, como aspecto y volumen de entrega (volumen dosificado que se mide en una probeta), estas cumplen las especificaciones. La dosis de vitaminas, en el producto desafío, los resultados fueron conformes; lo que nos indica que el volumen remanente no afecta la concentración de los principios activos en los productos envasados en los frascos de vidrio (Tabla 4).

Se estimó un ahorro económico de S/. 9 819.46 soles en el primer año de implementación del nuevo método de lavado de frascos de vidrio desarrollado en el presente estudio de investigación (Tabla 5).

## CONCLUSIONES

Se diseñó, implementó y optimizó el proceso de lavado de frascos de vidrio permitiendo un aumento de la capacidad instalada del área de líquidos no estériles del laboratorio y un ahorro económico estimado de más de S/. 9 000 soles en un año de implementación del nuevo método.

Las presentaciones desafío, para el tiempo de espera y para el envasado de formas farmacéuticas líquidas no estériles, fueron las de 345 y 15 mL. Estas presentaciones se emplearon para las pruebas que se desarrolló en el estudio.

La evaluación de riesgos planteado en el estudio, que incluyó los siguientes criterios: especialidad farmacéutica, sustrato susceptible a contaminación y porcentaje de agua en la fórmula permitió tener el producto desafío que sirvió para retar el nuevo método de lavado de frascos de vidrio. Se demostró mediante ensayos físicos, químicos y microbiológicos que el nuevo diseño de lavado no afecta la calidad de los productos que se envasan. En referencia a las pruebas físicas como aspecto, pH y volumen dosificado resultaron conformes. Las pruebas químicas del producto desafío (multivitamínico) resultaron conforme a la especificaciones planteadas para cada vitamina (Tabla 4). Por último, en la condición microbiológica se tuvo resultados conformes (Bacterias: <1 UFC/unidad, Hongos: < 1 UFC/unidad, Levaduras: < 1 UFC/unidad, *Salmonella* spp.: Ausencia/unidad, *S. aureus*: Ausencia/ unidad, *P. aureginosa*: Ausencia/unidad, *E. coli*: Ausencia/unidad) en las tres

Tabla 2. Selección del producto peor caso

Producto	Criterio	Crédito: 2		Crédito: 3		Crédito: 5		Promedio ponderado	Producto seleccionado
		Especialidad farmacéutica		Sustrato susceptible a contaminación		% de agua en fórmula			
1	Ibuprofeno	Analgésico	3	40	3	5	5	40.0	-
2	Ibuprofeno	Analgésico	3	40.00	3	15	4	35.0	-
3	Ibuprofeno	Analgésico	3	40.00	3	15	4	35.0	-
4	Ibuprofeno	Analgésico	3	40.00	3	5	5	40.0	-
5	Retinol	Multivitamínico	4	0,450 mg (1500 UI)	5		5	<b>48.0</b>	Producto desafío
	Colecalciferol		4	0,010 mg (400 UI)	5		5	<b>48.0</b>	
	Ácido ascórbico		4	35.00	3		5	42.0	
	Alfa tocoferol		4	3.00	4		5	<b>45.0</b>	
	Dexpantenol		4	10.00	4	5	5	<b>45.0</b>	
	Tiamina (mononitrato)		4	1.00	5		5	<b>48.0</b>	
	Riboflavina (5 fosfato sódico)		4	1.00	5		5	<b>48.0</b>	
	Piridoxina (clorhidrato)		4	1.00	5		5	<b>48.0</b>	
Niacinamida	4	10.00	4		5	<b>45.0</b>			
6	Vitamina A (Retinol)	Multivitamínico	2	0,150 mg (500 UI)	5		2	29.0	-
	Vitamina C (Ácido ascórbico)		2	10	4		2	26.0	
	Vitamina D (Colecalciferol)		2	0,002 mg (80 UI)	5	110	2	29.0	
	Vitamina E (Alfatocoferol)		2	1	5		2	29.0	
	Dexpantenol		2	2	4		2	26.0	
	Hierro		2	5	4		1	21.0	

### PONDERACIÓN

Concentración de principio activo (mg/mL)		Forma farmacéutica		Volumen envasado (mL)	
≤1	<b>5</b>	Emulsión	<b>4</b>	≤ 5	<b>5</b>
1 – 10	<b>4</b>	suspensión	<b>3</b>	5 – 15	<b>4</b>
11 – 100	<b>3</b>	Jarabe	<b>2</b>	15 – 100	<b>3</b>
101 – 500	<b>2</b>	Solución	<b>1</b>	100 – 250	<b>2</b>
> 500	<b>1</b>			251 – 400	<b>1</b>

**Tabla 3.** Resultados de la evaluación de tiempo de espera

Criterio de aceptación	Resultado	Primera prueba	Segunda prueba	Tercera prueba
<p>Conforme:</p> <p>Recuento total de microorganismos aerobios: máximo 10<sup>2</sup> UFC/unidad</p> <p>Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras: máximo 10<sup>1</sup> UFC/ unidad</p> <p>Microorganismos específicos:</p> <p><i>E. coli</i>: Ausencia/ unidad</p> <p><i>Salmonella spp.</i>: Ausencia/ unidad</p> <p><i>S. aureus</i>: Ausencia/ unidad</p> <p><i>P. aureginosa</i>: Ausencia / unidad</p> <p>No conforme:</p> <p>Recuento total de microorganismos aerobios: mayor a 10<sup>2</sup> UFC/ unidad</p> <p>Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras: mayor a 10<sup>1</sup> UFC/ unidad</p> <p>Microorganismos específicos:</p> <p><i>E. coli</i>: Presencia/ unidad</p> <p><i>Salmonella spp.</i>: Presencia/ unidad</p> <p><i>S. aureus</i>: Ausencia/ unidad</p> <p><i>P. aureginosa</i>: Ausencia / unidad</p>	<p>Bacterias: 5 UFC/unidad</p> <p>Hongos: &lt; 1 UFC/unidad</p> <p>Levaduras: &lt; 1 UFC/unidad</p> <p><i>Salmonella spp.</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>S. aureus</i>: Ausencia/ unidad</p> <p><i>P. aureginosa</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>E. coli</i>: Ausencia/unidad</p>	Tiempo 0 horas Hora: 08:30	Tiempo 0 horas Hora: 08:30	Tiempo 0 horas Hora: 08:30
	<p>Bacterias: &lt;1 UFC/unidad</p> <p>Hongos: &lt; 1 UFC/unidad</p> <p>Levaduras: &lt; 1 UFC/unidad</p> <p><i>Salmonella spp.</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>S. aureus</i>: Ausencia/ unidad</p> <p><i>P. aureginosa</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>E. coli</i>: Ausencia/unidad</p>	Tiempo 1 hora Hora: 09:30	Tiempo 1 hora Hora: 09:30	Tiempo 1 hora Hora: 09:30
	<p>Bacterias: 7 UFC/unidad</p> <p>Hongos: &lt; 1UFC/unidad</p> <p>Levaduras: &lt; 1 UFC/unidad</p> <p><i>Salmonella spp.</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>S. aureus</i>: Ausencia/ unidad</p> <p><i>P. aureginosa</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>E. coli</i>: Ausencia/unidad</p>	Tiempo 3 horas Hora: 11:30	Tiempo 3 horas Hora: 11:30	Tiempo 3 horas Hora: 11:30
	<p>Bacterias: &lt; 1 UFC/unidad</p> <p>Hongos: &lt; 1 UFC/unidad</p> <p>Levaduras: &lt; 10 UFC/unidad</p> <p><i>Salmonella spp.</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>S. aureus</i>: Ausencia/ unidad</p> <p><i>P. aureginosa</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>E. coli</i>: Ausencia/unidad</p>	Tiempo 6 horas Hora: 14:30	Tiempo 6 horas Hora: 14:30	Tiempo 6 horas Hora: 14:30
	<p>Bacterias: &lt;1 UFC/unidad</p> <p>Hongos: &lt; 1 UFC/unidad</p> <p>Levaduras: &lt; 1 UFC/unidad</p> <p><i>Salmonella spp.</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>S. aureus</i>: Ausencia/ unidad</p> <p><i>P. aureginosa</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>E. coli</i>: Ausencia/unidad</p>	Tiempo 10 horas Hora: 18:30	Tiempo 10 horas Hora: 18:30	Tiempo 10 horas Hora: 18:30
	<p>Bacterias: &lt;1 UFC/unidad</p> <p>Hongos: &lt; 1 UFC/unidad</p> <p>Levaduras: &lt; 1 UFC/unidad</p> <p><i>Salmonella spp.</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>S. aureus</i>: Ausencia/ unidad</p> <p><i>P. aureginosa</i>: Ausencia/unidad</p> <p><i>E. coli</i>: Ausencia/unidad</p>	Tiempo 24 horas Hora: 08:30	Tiempo 24 horas Hora: 08:30	Tiempo 24 horas Hora: 08:30

**Tabla 4.** Resultados de producto envasado "peor caso"

	Criterio de aceptación	Valoración	Dictamen
vitamina A	Dosaje entre: (1 350 UI/mL de granel – 3 750 UI/mL )	2267,5 UI/mL	Conforme
vitamina E	Dosaje entre: (2,7 mg/mL de granel – 7,5 mg/mL de granel)	3,64 mg/mL	Conforme
vitamina D2 (Colecalciferol)	Dosaje entre: (360 UI/mL de granel – 1 000 UI/mL de granel)	638,8 UI/mL	Conforme
vitamina B1 (Tiamina monohidrato)	Dosaje entre: 0,9 mg/mL de granel – 2,5 mg/mL de granel)	2,27 mg/mL	Conforme
vitamina B2 (Rivoflavina)	Dosaje entre: 0,9 mg/mL de granel – 1,5 mg/mL de granel)	1,28 mg/mL	Conforme
vitamina B6 (Piridoxina clorhidrato)	Dosaje entre: (0,9 mg/mL de granel – 1,5 mg/mL de granel)	1,21 mg/mL	Conforme
Nicotinamida (Niacinamida)	Dosaje entre: (9,0 mg/mL de granel – 15,0 mg/mL de granel)	11,5 mg/mL	Conforme
Dexpantenol	Dosaje entre: (9,0 mg/mL de granel – 15,0 mg/mL de granel)	14,1 mg/mL	Conforme
vitamina C (Ácido ascórbico)	Dosaje entre: (31,5 mg/mL de granel – 87,5 mg/mL de granel)	83,5 mg/mL	Conforme

**Tabla 5.** Impacto económico, estimación anual

Concepto	Cantidad (Soles)
Ahorro total	9 819.46
Gasto (analítico y horas máquina)	8 462.44
Ganancia (Primer año)	1 357.02

oportunidades para el tiempo de espera de los frascos limpios a seis tiempos (0, 1, 3, 6, 10 y 24 horas).

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Salazar MR. Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos. [En línea] Barcelona: Editorial ROMARGRAF, 2001. Consultado enero 2018. Disponible en: [www.ub.edu/sdm/libros/Gestion\\_C\\_D\\_F.pdf](http://www.ub.edu/sdm/libros/Gestion_C_D_F.pdf)

Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation. New York: Editorial Informa Healthcare. 2009.

Rowe R, Sheskey P, Owen S. Handbook of pharmaceutical excipients. 5th Ed. London: Pharmaceutical Press, 2006.

MINSA/DIGEMID. Directiva Sanitaria N° 31. Directiva Sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos. Lima, 2009.

International Conference on Harmonization. Evaluation for Stability Data, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1E. Febrero 2003.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Who Guideline on Transfer of Technology. Geneva, 2009: 259 (1).

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations. Rockville, 2004.

Gibson M. Technology Transfer: An International Good Practice Guide for Pharmaceuticals and Allied Industries. PDA Bethesda, MD, USA - DHI Publishing, LLC River Grove, IL, 2005.

International Conference on Harmonization. Pharmaceutical Development, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q10. Junio 2008.

USP 35 – NF 30. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2012.

Brittain H. Physical characterization of pharmaceutical solids. New York, 1995.

