

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICIENCIA DE
DIVERSOS PROCEDIMIENTOS DE LAVADO
DE AMPOLLETAS

319

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE :
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ROGELIO SALDAÑA AVALOS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

LAB Tosis
AÑO 1974
FECHA Hit 2899 2913
REC Hit 2899 2913



PRESIDENTE: Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE
VOCAL: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO: Q.F.B. MIGUEL A. CEVALLOS LEAL
1er. SUPLENTE: Q.F.B. FRANCISCO MIGUELES PRIETO
2do. SUPLENTE: Q.F.B. ALFREDO GARZON SIERRA

Sitio donde se desarrolló el tema:

APLICACIONES FARMACEUTICAS, S.A. LABORATORIOS MIDY

Sustentante: ROGELIO SALDANA AVALOS

Asesor: Q.F.B. MIGUEL A. CEVALLOS LEAL



Es mi deseo más sincero, manifestar mi agradecimiento a todas aquellas personas que estuvieron ligadas en forma directa o indirecta, con la realización de este trabajo.

En primer término, a mis padres y hermanos, por la ayuda material y moral que me dispensaron a lo largo de toda mi carrera.

A mi director y asesor de tesis, el D.F. E. Miguel Ángel Cevallos Leal, Jefe del Departamento de Producción de los Laboratorios Vidy, S.A., deseo expresarle mi más profundo agradecimiento por el interés que siempre manifestó para la mejor realización de este trabajo, además de su inestimable colaboración técnico-práctica, que hizo posible que este estudio arrojara resultados satisfactorios para el Laboratorio para el cual tenemos el honor de trabajar.

Igualmente me complace hacer pública mi gratitud, al Sr. Emilio Courtial, Gerente General de Los Laboratorios Vidy, S.A., por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo.

A mis maestros y Sinodales, la C.F.B. Etelvina Medrano de Jaimes y el Dr. Ramón Ulacia Esteve, a cuyo cargo estuvo la revisión y corrección integral del presente trabajo. séame permitido expresarles mi más -- profundo agradecimiento por su valiosa ayuda prestada para la mejor claridad del mismo.

A la Sra. Julieta S. de Flores, desco manifestarle mi agradecimiento, por haber hecho el árduo trabajo de mecanografiar esta tesis.

Finalmente, quiero hacer patente mi más sincero agradecimiento a mi novia, la Srta. Carmen Serúlveda Boone, por la fe, el entusiasmo y sobre todo la paciencia que tuvo para conmigo, no solo durante el desarrollo del presente trabajo, sino también a lo largo de los cuatro años y medio que estudiamos juntos en la Facultad de Química.

ROGELIO SALDAÑA AVALOS.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICIENCIA
DE DIVERSOS PROCEDIMIENTOS DE LAVADO
DE AMPOLLETAS

CONTENIDO

I.- INTRODUCCION

- a. Frecuencia de los bajos rendimientos en las fabricaciones de soluciones inyectables debidas a partículas extrañas. Causas probables de la poca eficacia de los sistemas tradicionales de lavado.
- b. Naturaleza de las partículas extrañas encontradas en las ampolletas tal como se reciben del proveedor. Responsabilidad del proveedor.
- c. Modos de recuperación de la solución de las ampolletas rechazadas por esta causa y sus riesgos.
- d. Consecuencias económicas.
- e. Obligación del farmacéutico de buscar soluciones prácticas a la reducción de las mermas para una mejor eliminación de las partículas extrañas en las ampolletas.

II.- GENERALIDADES

1. Estructura y propiedades del vidrio. Composición. Tipos. Tratamientos. Problemas de utilización. Acción de los diferentes tipos de soluciones. Extracción. Permeabilidad. Solutos inyectables.
 - 1.1. Origen y propiedades de los vidrios usados para la fabricación de ampollitas.
 2. Breve descripción del procedimiento usual de fabricación de ampollitas.
 - 2.1. Control de calidad del fabricante del envase.
 - 2.2. Posibles causas del origen de las partículas extrañas en los envases vacíos terminados y sugerencias para su reducción.
 3. Los recipientes para las soluciones inyectables. Diversos tipos, capacidades y usos.
 - 3.1. Método para la comprobación de la fragilidad en el sitio del corte de las ampollitas autodegollables. Ventajas y desventajas del uso de las mismas.
 - 3.2. Nomenclatura usual de las diversas partes que forman la ampollita.

3.3. Especificaciones generales que debe reunir un recipiente para soluciones inyectables.

3.4. Pruebas físicas.

Limpieza general

Acabado total de la pieza

Uniformidad de medidas

Resistencia

Capacidad

3.5. Pruebas químicas

Resistencia al ataque de agua y soluciones ácidas.

4. Técnica de fabricación general de soluciones inyectables.

4.1. Fabricación de las soluciones.

4.2. Preparación de los recipientes.

5. Descripción detallada de los procedimientos usuales para el lavado de las ampollitas. Maquinaria usual.

6. Métodos usuales manuales y automáticos para la detección de cuerpos extraños en los envases con soluciones inyectables esterilizadas.

III.- PARTE EXPERIMENTAL

1. Estudio de la presencia de partículas extrañas en los recipientes antes del lavado.

2. Estudio previo sobre la formación de partículas de vidrio - durante la esterilización.

3. Estudio comparativo de diversos sistemas de lavado de ampollitas. Descripción del equipo utilizado en la experimentación. Experimentación propiamente dicha.
 - 3.1. Máquina para lavar ampollitas, BREWER. (Por centrifugación).
 - 3.2. Máquina para lavar ampollitas tipo rotatorio U.S. BOTTLETTLER. (Por inyección).
 - 3.3. Lavado con aire y vacío mediante un aditamento especialmente diseñado para adaptarse a una máquina llenadora - cerradora automática (AUTO AMPAK).
 - 3.4. Experimentación propiamente dicha, tablas comparativas y resultados obtenidos.
4. Proposición de un nuevo sistema para el procesado de los envases antes de su llenado.
 - a. Protección de las paredes interiores mediante la silicización.
 - b. Lavado en seco (Con aire-aspiración).

IV. RESULTADOS OBTENIDOS CON LA APLICACION DEL METODO PROPUESTO.

Tabla de comparación y comprobación de la efectividad del aditamento propuesto.

V. CONCLUSIONES.

VI. BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

Es interesante observar como a través de toda la historia de la Industria Farmacéutica, lo que un hombre no logró, otro lo ha conseguido, y lo que era desconocido en una época se ha puesto en claro durante la siguiente, es por ello que resulta quizás difícil el aceptar como un problema considerado constante, el concerniente a la eliminación de partículas extrañas presentes en los recipientes para soluciones inyectables, (debido a la falta de un método o un aparato de lavado de ampollitas que cumpla con las necesidades de limpieza requeridas para este tipo de preparaciones farmacéuticas), no haya sido aún totalmente resuelto de una manera satisfactoria. Es por ello que resulta una necesidad imperativa, el buscar ese método, aparato o bien, en su defecto, elegir entre los ya existentes aquel que proporcione los mejores beneficios, de tal manera que se pueda disminuir en primer lugar el costo de producción y en segundo lugar proporcionar al consumidor un producto que cumpla mejor con las más estrictas normas de limpieza, las cuales son muy acentuadas por tratarse de una forma farmacéutica que como los inyectables presuponen peligrosidad en su manejo.

Con respecto al primer punto que se refiere a las consecuencias económicas del problema, se puede afirmar que es el más importante ya que sigue siendo a la fecha discutible la influencia que sobre el organismo pueda tener la introducción de tales partículas, sobre todo si se considera que potencialmente pueden interesar solo aquellas que tengan dimensiones tales que puedan pasar a través de una aguja hipodérmica.

a.- La frecuencia de los bajos rendimientos en la fabricación de soluciones inyectables debidas a la presencia de partículas extrañas, es un problema que empieza en la recepción del material de envase, que viene con una gran cantidad de partículas extrañas, las cuales no son eliminadas por medio del tradicional sistema de lavado al cual son sometidas. Así mismo,

se ha visto que los cambios bruscos de tensiones de vapor en el interior de las ampollitas como consecuencia de los cambios de temperatura trae como consecuencia la fragmentación y el desprendimiento de partículas de vidrio que provienen de burbujas y capilares de las paredes interiores del recipiente; recuerdese que las soluciones termorresistentes van precedidas de una esterilización posterior al llenado, lo que implica que el producto resulte finalmente con una gran proporción de fragmentos de vidrio.

Al dar cumplimiento a las disposiciones legales que exigen la eliminación de las ampollitas que a la vista presenten partículas extrañas en suspensión no es difícil encontrarse con rechazos que oscilan del 10 al 30% de la producción y en algunos casos aún de más.

Un factor que indudablemente puede contribuir a mejorar las condiciones de los envases, tal y como se reciben del proveedor sería:

La cobertura y protección de las ampollitas en bolsas de polietileno, apropiadas, lo cual evitaría la introducción de pelusa dentro del envase, como ocurre cuando se usa el papel y cartón como material de empaque.

b.- En lo referente a la naturaleza de dichas partículas, puedo decir que consiste principalmente en pelusas (polvos atmosféricos y fibras) y vidrios.

La contaminación con polvo y pelusas de las soluciones inyectables puede provenir de la solución misma antes del llenado de las ampollitas o bien adquirirse durante el llenado; en cambio la presencia del vidrio es siempre achacable a la ampollita misma.

Creemos que el problema de la aparición de las pelusas en las ampollitas con soluciones inyectables puede ser fácilmente controlable evitándolas en las soluciones mediante

una filtración que garantice su eliminación y un refiltrado, interponiendo un filtro adecuado entre la solución y el mecanismo de llenado de la máquina dosificadora. De igual modo, puede ser fácilmente controlable la contaminación durante el llenado, si se trabaja con la ropa adecuada y en el local adecuado, no así, si la pelusa viene ya dentro de la ampollita lavada y que no pudo ser eliminada por los sistemas de lavado de ampollitas acostumbrados.

Pienso que uno de los principales defectos de las máquinas que para tal fin existen es que utilizan en la primera etapa de lavado diversos líquidos como soluciones detergentes y agua (destilada o desmineralizada) y en ocasiones vapor de agua; de manera que en muchas ocasiones las partículas que se pretende eliminar del interior de la ampollita ya se trate de vidrio, pelusa o ambas, queden firmemente adheridas con el propio líquido a las paredes interiores del recipiente, cualquiera que sea la fuerza de expulsión del líquido lavador.

d.- Las consecuencias económicas ocasionadas por la existencia de partículas extrañas dentro de la ampollita son debidas principalmente a los gastos representados por el costo del material de envase utilizado, el cual se pierde totalmente en todos los casos, aunque en algunos de ellos ésta pérdida también va acompañada de la pérdida del producto, como lo es en el caso del agua destilada o solución salina isotónica, en la que el costo del producto no justifica su recuperación. La recuperación del contenido sólo se justifica, cuando el costo del producto es superior al costo del reproceso. (Materiales y mano de obra).

El costo del reproceso está representado por

el costo de la mano de obra que lleva implícita un proceso posterior de filtrado, llenado, esterilizado y revisado, lo cual, significa un costo adicional para el producto, por los gastos indirectos que esto ocasiona y por el nuevo bajo rendimiento que es de esperarse de una recuperación.

e.- En el presente trabajo, además del estudio comparativo de la eficiencia del lavado de algunas máquinas lavadoras discernibles, pretendo probar un nuevo elemento solventador sincronizado a una potente aspiradora de polvos, para acondicionarse sobre la misma máquina dosificadora a manera de extraer y eliminar del medio ambiente en seco las partículas remanentes después del lavado acostumbrado.

De acuerdo a lo anteriormente dicho, el presente trabajo constituye una búsqueda del más eficiente procedimiento en el lavado de ampollitas, que me permita disminuir hasta donde sea posible la presencia de partículas extrañas, y digo disminuir y no eliminar, porque desafortunadamente esto último es imposible debido a varios factores, algunos de los cuales, ya se han mencionado antes.

Con objeto de reducir las mermas debidas a la producción de partículas de vidrio durante la esterilización, en algunos laboratorios el material de envase se esteriliza con vapor (seco ó húmedo) tal y como se recibe del proveedor antes del proceso de lavado con el fin de que la mayoría de los capilares que se encuentran presentes en el interior de la ampollita estallen, lo cual trae como consecuencia que en el producto ya terminado, la proporción de partículas de vidrio sea mínima.

Otro factor que pudiera considerarse, sería la acción del agua sobre el vidrio que contiene óxidos migratorios, provocándose un hinchamiento en la superficie interior de la ampollita, lo cual es debido a una descomposición hi-

droolítica ó a un intercambio iónico como se explicará posteriormente.

Sin duda alguna, lo paradójico de este problema se manifiesta, si se considera que el esfuerzo del farmacéutico por presentar al enfermo un producto libre de partículas extrañas, queda casi siempre nulificado cuando en la apertura de la ampolleta para la aplicación, se produce, en forma inevitable, una gran cantidad de partículas de vidrio que se introducen en la solución, fenómeno que parece más acentuado cuando se trata de ampolletas cintadas ó auto degollables.

Quede pues el esfuerzo del farmacéutico circunscrito a no contribuir al aumento de partículas de vidrio que de esta manera se producen.

II. GENERALIDADES

Sin lugar a dudas, el vidrio es uno de los materiales más antiguamente usados, además está considerado, - hasta ahora, como uno de los más nobles y seguros, es por tanto, el material de elección para envasar las presentaciones medicamentosas, especialmente las líquidas; es por ello, que el dominio de su utilización está tan extendido en la Industria Farmacéutica, sobre todo en lo que respecta a los frascos y ampolletas que encierran soluciones.

1. ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DEL VIDRIO.

El vidrio está constituido por tetraedros de SiO_4 , los cuales se encuentran ligados entre sí por medio de sus vértices, en dicha estructura se haya colocado el silicio al centro del tetraedro, de tal manera que los oxígenos que dan compartiéndose entre dos tetraedros de SiO_4 . Las orientaciones de un tetraedro con respecto a otro se presentan - en forma muy variada, contrariamente a lo que pasa cuando - se trata de silicatos cristalizados.

Esta red desordenada presenta cavidades dentro de las cuales se pueden alojar otros iones como lo son los llamados modificadores de la red entre los cuales se encuentran principalmente Si^{+4} , P^{+5} , B^{+3} , aunque también es frecuente encontrar Ca^{+2} , Ba^{+2} , Na^+ , K^+ , Ti^{+4} , Al^{+3} , Fe^{+3} , Fe^{+2} y Pb^{+2} .

COMPOSICION DEL VIDRIO

Con respecto a la composición del vidrio, se citan como las principales materias primas utilizadas en su fabricación: la arena, el carbonato de sodio y la caliza, aunque también pueden ser incorporadas a la mezcla durante la fabri

cación de otras sustancias, las cuales pueden ser utilizadas para facilitar la fusión ó bien para proporcionar al producto terminado ciertas propiedades. Como ejemplo de este tipo de sustancias, se pueden citar las siguientes:

- Los vitrificantes: Que presentan como característica principal, el proporcionar un aumento con respecto al número de elementos formadores de la red; principalmente SiO_2 , B_2O_3 y en algunas ocasiones P_2O_5 .

- Los fundentes: Que tienen como representante más importante al carbonato de sodio; estos agentes tienen como función el facilitar la fusión de los granos de arena.

- Los endurecedores: Como la cal, que dá lugar a la formación de vidrios fluidos a altas temperaturas. Las sales magnesianas van a ser las encargadas de disminuir la tendencia a la vitrificación y además de mejorar las propiedades mecánicas del vidrio. El aluminio se utiliza para lograr un aumento considerable con respecto a la resistencia química, sin embargo, presenta el inconveniente de dar origen a vidrios mucho más difíciles de fundir.

- Los colorantes: Empleados son óxidos metálicos tales como: el óxido de fierro, el óxido de níquel, el óxido de cobalto, el óxido de manganeso, ó bien, metales como por ejemplo: oro, plata y cobre.

- Los refinantes: Entre los que se citan: al nitrato de potasio, nitrato de sodio y al sulfato de sodio; se encargan de ayudar a formar grandes burbujas de gas que homogenizan el baño para el moldeo.

DIFERENTES TIPOS DE VIDRIOS

Vidrios sódico-calcicos ordinarios: Este tipo de vidrios presenta la siguiente composición:

Sílice	-----	71 a 73%
Alcali	-----	12 a 16%
Cal	-----	9 a 12%
Aluminio	-----	1 a 2%
Colorante	-----	Trazas

Los vidrios tratados en su superficie.- Los vidrios sódico-cálcicos se desalcalinizan superficialmente debido a la acción que sobre ellos ejerce el anhídrido sulfuroso en el horno de recocido, dando lugar a una película de sulfato de sodio, la cual se elimina posteriormente por medio de un lavado, esto trae como consecuencia una disminución de su contenido de sodio (de una a dos décimas de milímetro de profundidad).

Vidrios Pyrex.

Vidrios Neutros.- A estos vidrios también se les conoce como vidrios de Boro-silicato, este tipo de vidrios se les considera como los más apropiados para el acondicionamiento de sueros y plasmas, siendo su constitución la siguiente:

Sílice	-----	65 a 67%
Alcali	-----	10 a 11%
Cal	-----	0.5 a 1%
Aluminio	-----	6%
Boro	-----	11 a 12%
Barita	-----	3.5 a 4%

TRATAMIENTO DEL VIDRIO

El tratamiento al cual es sometido el vidrio tiene por objeto:

-Modificar la tensión superficial de la superficie del vidrio, lo cual se obtiene por medio de una siliconización que se lleva a cabo en el interior del recipiente, lo que mejora el deslizamiento del líquido contenido. La siliconización se lleva a cabo por medio de una vaporización de polisiloxanos en el interior del frasco, o bien, efectuando un enjuague con una emulsión de polisiloxano.

-Aumentar la resistencia con respecto a los choques.

El aumento de la resistencia a los choques, registra un incremento bastante apreciable, si se deposita una película muy delgada de materia plástica, por ejemplo; de polietileno por medio de una pulverización sobre la superficie exterior.

La titanización trae como consecuencia una modificación con respecto a la composición de las paredes del vidrio, lo cual, se obtiene mediante la pulverización de una solución que contiene titanio, en la etapa previa del paso al horno de recocido. Durante el recocido, el titanio se integra inmediatamente a la red cristalina y esto trae como consecuencia un mejoramiento de su dureza.

El templado químico se lleva a cabo mediante un remojo con soluciones químicas, dando lugar a la formación de un cambio en la tensión de las paredes superficiales del vidrio, seguida de un intercambio iónico. El remojo con una sal de Litio fundida, implica que los iones Litio reemplacen

a los iones Sodio, de donde el coeficiente de dilatación de la superficie disminuye dando lugar a la alteración de la tensión por la contracción consecuente al enfriar.

PROBLEMA DE UTILIZACION

La compatibilidad de los recipientes utilizados para envasar soluciones inyectables con respecto a sus contenidos, es un punto muy importante, debido a que el vidrio puede ceder a la solución contenida en la ampollita - algunos de sus elementos constitutivos, y también elementos migratorios. Las soluciones acuosas susceptibles de extraer los elementos bajo su forma ionizada, tienen una acción más importante que los líquidos orgánicos (como los aceites) y esta acción depende tanto del pH como de la dimensión de los iones extraídos.

ACCION DE UNA SOLUCION ACIDA

La acción de una solución ácida, implica una extracción de iones sodio, los cuales, son reemplazados por iones hidrógeno en la solución. El ataque disminuye rápidamente, debido a que la superficie del vidrio se empobrece de iones sodio. La cesión de otros elementos, como por ejemplo: el hierro ó manganeso, presentes en ciertos vidrios coloreados, es despreciable, siendo en todos los casos inferiores a un miligramo por litro (en los casos más desfavorables).

ACCION DE UNA SOLUCION ALCALINA

Cuando el pH que se tiene es elevado, el ataque es más severo, en comparación con las soluciones ácidas, lo cual trae como consecuencia que la red de sílice sea atacada y entonces se tenga la posibilidad de una formación de astillas, ó bien de gel de sílice. Si se desean mejores resultados para pruebas en condiciones más extremas, podrían utilizarse vidrios de composición especial, hechos a base de zirconio.

ACCION DE UNA SOLUCION NEUTRA

En la acción de una solución neutra, también se puede observar básicamente una extracción de iones sodio: si la solución no es amortiguada, la solución se volverá alcalina y por lo tanto, el ataque se acelerará (solución neutra de citrato de sodio).

Durante el intercambio de iones, algunas sales - pueden precipitarse debido a la presencia de los iones calcio⁺² del vidrio.

EXTRACCION

Se ha observado que algunas cremas alcalinas, son capaces de extraer el manganeso y hierro presentes en los vidrios coloreados. De la misma manera podemos citar la sensibilidad que presenta el ácido ascórbico a la acción de estos metales. Así también la acción de los polioles sobre el vidrio

neutro trae como consecuencia una liberación de Boro y de Silice.

CONSECUENCIAS PARA LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Estos fenómenos, pueden producir trastornos, sobre todo en el caso de los solutos inyectables, que pueden provocar, por ejemplo, una variación con respecto al pH de la solución, es por ello, que resulta conveniente, el amortiguar las soluciones siempre que esto sea posible. El vidrio Boro-silicato, generalmente es utilizado para envasar agua - destilada y soluciones no amortiguadas. El vidrio con tratamiento superficial, es utilizado para aquellas preparaciones en las cuales es posible mantener pHs inferiores a 7, durante el período de almacenamiento; por otro lado, la formación de astillas de vidrio en el interior de los recipientes que contienen preparaciones inyectables, pueden tener consecuencias graves. Estudios experimentales han demostrado la producción de lesiones arteriales pulmonares debidas a estas astillas.

PERMEABILIDAD

La permeabilidad del vidrio es muy débil, ésta ha podido ser medida mediante el helio y la ayuda de un espectro metro de masas; se ha demostrado que el vidrio tiene una constante permeabilidad de 2.5×10^{-3} a una temperatura de $10^{\circ}C$, de tal manera, que para el gas se puede considerar que

la permeabilidad es nula, lo cual trae como consecuencia que el problema quede reducido únicamente al taponamiento.

LUZ

El vidrio se caracteriza por poseer una transmisión no despreciable para las longitudes de onda abióticas, las que pueden tener reacciones fotoquímicas con diferentes compuestos, por ejemplo, la oxidación de la vitamina D, de la Riboflavina y el enranciamiento de aceites, etc.

Después de haber relacionado algunas notaciones sobre la composición, características, ventajas e inconvenientes de las diferentes calidades de vidrio fabricadas, resulta interesante estudiar algunas particularidades propias de estos recipientes en relación con la estabilidad del contenido.

SOLUTOS INYECTABLES

Es un hecho por todos conocido, que una formulación cuidadosamente elaborada de una preparación sensible a la oxidación, puede ser estabilizada por medio de la adición de los conservadores y estabilizantes apropiados, y si además dicha preparación es llenada bajo una atmósfera de nitrógeno en ampolletas de vidrio neutro, esto va a asegurar una buena estabilidad.

Sin embargo, la experiencia, ha demostrado que se pueden encontrar ciertas anomalías, no obstante es posible encontrar el origen y por lo tanto la resolución de dichas anomalías, si se observan las precauciones indispensables durante el proceso de llenado y sellado, lo cual puede ilustrarse mediante el siguiente ejemplo:

Si ponemos una sal soluble de una base orgánica - compleja en solución acuosa, esta solución va a ser muy alterable, debido a los efectos del aire y de la luz, de tal manera, que su estabilización se lleva a cabo por medio de la adición de un conservador antioxidante a base de SO_2 y a un pH determinado, ahora bien, si esta solución es llenada posteriormente en ampolletas de vidrio blanco neutro, se tienen dos alternativas:

-Cuando el envasado se lleva a cabo en ampolletas de dos puntas y estas se llenan por el método del vacío, se puede esperar que el coeficiente de llenado en estas condiciones sea aproximadamente igual a un 90%, (el vacío se rompe con gas nitrógeno y las ampolletas así llenadas son sometidas de

inmediato al sellado por fusión de la punta abierta).

- Por otra parte, cuando se trata de ampolletas con fondo plano, de cuello bastante largo, estrangulamiento reducido y la misma capacidad nominal, y el envasado - se lleva a cabo por medio del sistema de agujas y en máquina automática, se puede observar que durante la expulsión del líquido bajo presión, la espuma producida debe moverse en un relativo espacio, para que no exista temor alguno de que el líquido pueda salirse, en estas condiciones no es de extrañarse esperar un coeficiente de llenado aproximadamente igual a un 65% para este tipo de ampolletas.

{Previamente a la introducción de la solución - dentro de la ampolleta, el aire que se encuentra dentro de la misma, es evacuado por medio de una corriente de nitrógeno, una vez que la solución ya ha sido introducida en la ampolleta, una segunda aguja inyecta nitrógeno sobre la superficie del líquido, inmediatamente antes del sellado de las ampolletas por fusión de su punta ó por estiramiento}.

Las ampolletas llenadas por estos dos diferentes procedimientos, se esterilizan en las mismas condiciones. En el primer caso, jamás se ha constatado ninguna anomalía, siempre y cuando las ampolletas hayan sido perfectamente - selladas. En el segundo caso, desafortunadamente y a pesar de todas las precauciones antes mencionadas, se ha podido - constatar que en ciertas ocasiones en algunas ampolletas se produce la aparición de una fina cristalización cuya naturaleza puede ser explicada, como el resultado de la reacción

del principio activo del producto con iones SO_4^{-2} formados a expensas de los iones SO_2 del antioxidante.

¿Cual puede ser la explicación del diferente - comportamiento observado en los dos tipos de ampolletas?

En el primer caso, la atmósfera residual de la ampolleta después del llenado y sellado es muy reducida, y por lo tanto, la cantidad de aire que puede entrar al interior en estas condiciones, es ínfima.

En el segundo caso, la oxidación parcial de SO_2 a SO_3 , ha podido producirse en las siguientes condiciones a pesar de las precauciones antes descritas:

En la primera etapa, la introducción de la corriente de nitrógeno que se aplica a las ampolletas vacías, se hace bajo presión, pero de hecho, debido a la presencia de un estrangulamiento bastante estrecho en el cuello de la ampolleta, se produce un movimiento turbulento que no saca completamente el aire del interior de la ampolleta, además la espuma formada al momento de la inyección de la solución, aprisiona un buen número de burbujas de aire residual.

-La inyección de una nueva corriente de nitrógeno proporcionada por una aguja, sobre la superficie de la solución, no puede asegurar la completa eliminación del oxígeno.

Para garantizarse totalmente de este riesgo se sugiere:

-Asegurarse mediante la adaptación de un regulador

de flujo y de presión a la salida del tanque de nitrógeno, que este gas se distribuya regularmente sin interrupción y con gran exceso.

-Hacer penetrar tan bajo como sea posible la aguja en el interior de la ampollita vacía para la primera inyección de Nitrógeno.

-Adoptar un diámetro para el estrangulamiento - del cuello, que evite una corriente turbulenta.

-Verificar que el diámetro adoptado para el calibre y el estrangulamiento no se desvíe de los límites fijados.

-Adoptar un coeficiente de llenado tan grande como sea posible, considerando naturalmente la formación de - espuma de la solución.

Por lo que se refiere a la perfección del cierre, cuando se trata de ampollitas de fondo plano que se llenan y cierran automáticamente, aunque parece aconsejable elegir en tre el cierre por estiramiento que por la sola fusión de los bordes de la punta, parece que es aún más importante, utilizar vidrio neutro duro, aunque menos fusible. Esto asegura una probabilidad remota de la formación de canalículos en o-caciones microscópicas que ponen el contenido de la ampollita en comunicación con el medio exterior, al momento del sellado.

Sin embargo, con vidrios muy duros se ha podido - observar que después de muchos días ó semanas del sellado por estiramiento aparecen fallas espontáneas en la punta de la -

ampolleta. El origen de esto, se atribuye a las tensiones internas creadas por la diferencia de temperatura entre las zonas de fusión del vidrio y las zonas vecinas que no fueron sometidas a la fusión.

Puede suprimirse este inconveniente, evitando el enfriamiento muy brusco de la extremidad de la ampolleta después del sellado por la acción de una flama "caldeadora" colocada inmediatamente después.

No parece superfluo para suprimir todo inconveniente exigir a los proveedores de ampollitas al recibo de estas en el almacén del laboratorio, un sencillo examen al polariscopio a fin de poder detectar fallas espontáneas que se generan en la pared interior de la ampolleta debidas a las tensiones internas que se producen cuando estas se fabrican y que repercuten tarde ó temprano en la producción de vidrio.

Es por tanto, no sólo prudente sino necesario, ejercer un control de la integridad de las paredes de estos recipientes después del sellado. Para esto se recomienda, después de la esterilización la inmersión de las ampollitas en agua teñida seguida de la acción del vacío y del restablecimiento posterior de la presión atmosférica.

Desgraciadamente mediante este procedimiento no se detectan las canalículas muy finas, para esto es neces-

rio ejercer una presión positiva exterior de 3 a 4 atmósfe-
ras, para que pueda vencerse la resistencia de los capila-
res a la penetración del agua coloreada (azul de metileno
1%).

1.1. ORIGEN Y PROPIEDADES DE LOS
VIDRIOS USADOS PARA LA FABRICACION DE AMPOLLETAS

Los tipos de vidrio utilizados en México para la fabricación de ampollitas, son los siguientes:

-- Vidrio de Boro-Silicato (Tipo I de la U.S.P.). Se utiliza para fabricar envases de vidrio altamente resistentes, estos envases son considerados como los mejores, debido a que pueden ser empleados para envasar cualquier producto inyectable. Como ejemplo de los productos que se envasan en recipientes hechos con este tipo de vidrio se pueden mencionar:

Soluciones salinas isotónicas, citrato de sodio, cafeína, benzoato de sodio, gluconato de calcio, dextrona, digital, hígado, fosfato de histamina, insulina, etc.

Este tipo de vidrio (neutro) no tiene óxidos migratorios, además es resistente al posible ataque de las soluciones que contiene, lo cual permite que estas no presenten alteraciones posteriores, es por ello, que se aconseja su uso sobre todo tratándose de soluciones termorresistentes.

El control de calidad químico que se hace para determinar la alcalinidad de este tipo de vidrio, bajo la influencia de un medio atacante que está en solución, es dado en la U.S.P. XVIII página 924, la cual, no permite gastar más de 1ml. de ácido de 0.02 N. por cada 10 gramos de vidrio pulverizado, utilizado para el ensayo.

--- Vidrio de Cal sodada (Tipo II de la U.S.P.).

El cual se utiliza para fabricar envases para inyectables, que deben esterilizarse en el horno antes de ser llenados, como ejemplo de los productos que se pueden envasar en ampollitas de este tipo de vidrio, se tienen: gluconato de calcio, dextrosa, fosfato de histamina, insulina, protamina, -- zinc, paratiroides, procaína, penicilina en aceite, sal de sodio de la sulfadiazina.

El vidrio de Cal sodada, es un vidrio sometido a un procedimiento especial para remover la alcalinidad superficial.

El ensayo para este tipo de vidrio, está dado por la U.S.P. XVIII página 925 (ataque del agua a 121°C).

2.- BREVE DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO USUAL DE FABRICACION DE AMPOLLETAS.

El tubo utilizado en la fabricación de ampollitas, es recibido en cajas de cartón, de ahí, es tomado y sometido a un proceso de lavado, el cual, en un principio se hacía con agua común y corriente, sin embargo, como la cantidad de cloro que quedaba presente en el tubo rebasaba las 4 p.p.m. permitidas por la Farmacopea, se tuvo que utilizar agua desmineralizada, que es lo que normalmente se hace en la mayoría de las fábricas de ampollitas, aunque en algunas de ellas se limitan únicamente a sopletear el tubo. Posteriormente, en una fábrica de ampollitas, hicieron estudios de lavado con el fin de proporcionar al consumidor un producto con el menor número de partículas extrañas y encontraron, que lavando el tubo con fluoruro de amonio, se obtenía prácticamente un 100% de limpieza, desafortunadamente, esto no se puede llevar a cabo, debido a que el costo de la ampollita se elevaría grandemente.

Una vez que el tubo fué lavado, se pasa a una máquina pesadora y calibradora, la que se encarga de seleccionar el tubo de acuerdo al calibre y espesor de la pared.

El tubo seleccionado, se pasa a una máquina rotativa para ser procesado. La temperatura que se utiliza en los sopletes durante la elaboración de la ampollita es de 1550 a 1600°C.

Una vez alimentada la máquina formadora con su dotación de tubos, mediante un sencillo mecanismo, al ponerse en marcha ésta, los tubos que admite se ponen a girar

sobre su eje, frente a una serie de sopletes colocados a tres niveles estratégicos y a temperaturas estudiadas. Estos sopletes que utilizan como gases comburentes y combustibles al oxígeno y al gas natural respectivamente, -- tienen funciones específicas.

El soplete colocado en el más bajo nivel del mecanismo, tiene por objeto dar lugar a la formación del "bulbo", mediante la dilatación del aire contenido, el so plete colocado en el nivel intermedio, va a encargarse de la formación de la parte estrangulada de la ampolleta, por último, el tercer soplete que se encuentra en el nivel más elevado, va a dar forma al cuello de la ampolleta que sigue en proceso. De esta manera, a medida que la máquina rotativa está en funcionamiento, la longitud de los tubos admitidos se va acortando hasta una altura tal, que es necesario suspender el funcionamiento momentáneamente, para poder alimentarla nuevamente con otra dotación de tubos.

Va que la ampolleta ha sido procesada, se pasa a una máquina que tiene como finalidad, seleccionarla de acuerdo a su calibre, esta máquina tiene una banda que hace girar las ampolletas y cuatro ranuras ajustables con determinadas medidas de apertura según los calibres seleccionados.

El dispositivo seleccionador, que como se dijo, consiste esencialmente en una serie de cuatro ranuras ajustables, generalmente se ajustan de menor a mayor apertura.

Estas aperturas se pueden denominar A.B.C. y D. Abajo de cada ranura se encuentra un recipiente colector que se ha marcado con las mismas letras que las aperturas.

Por este sistema, las ampollitas que van saliendo de la máquina, pasan por las diversas ranuras hasta que encuentran una mayor que el diámetro de su tallo (calibre), entonces la ampollita cae libremente al recipiente colector inferior y se selecciona. Las ampollitas con calibres superiores a los seleccionados, se deshechan. El fabricante entregará en cajas separadas ampollitas con calibre A.B.C. y D.

Una vez que las ampollitas han sido seleccionadas, de acuerdo al calibre que poseen, se pasan por un soplete que se va a encargar de redondear las posibles asperezas que se encuentran en la punta de la ampollita. (Cuando se trata de ampollitas cortadas).

Finalmente, la ampollita es sometida al proceso de templado, el cual, se va a realizar a una temperatura que oscila de 540 a 550°C, durante este proceso, se lleva a cabo un reacomodo de las moléculas del vidrio, de tal manera, que la ampollita una vez que ha pasado por este proceso, adquiere -- una resistencia tal que nos permite manipularla con facilidad.

2.1. CONTROL DE CALIDAD DEL FABRICANTE DEL ENVASE

El control de calidad empleado en la fábrica, con respecto al tubo utilizado en la fabricación de ampollitas, está representado básicamente por: el diámetro del tubo, lo cual implica que la ampollita present e un calibre uniforme en el cuerpo, el espesor de la pared del tubo, el cual trae como consecuencia que la ampollita en el momento de ser cerrada no sufra abombamientos ó bién que se descabece; la longitud del tubo, la cual está en función directa del peso, ya que a menor longitud se tendrá menor peso; el peso, el cual va a ser directamente proporcional al espesor, ya que el espesor va a aumentar cuando el peso aumente (siempre y cuando la longitud sea constante); el lavado del tubo, lo cual implica un mejor producto para el consumidor y por lo tanto un buen prestigio para la fábrica. Finalmente el ensayo de vidrio pulverizado, el cual se hace con el propósito de verificar la "resistencia hidrolítica", factor muy importante en la selección del recipiente adecuado para detexminada solución inyectable.

Los controles de calidad empleados en la fábrica de ampollitas, para el envase una vez terminado son los siguientes:

En primer lugar, las ampollitas se seleccionan de acuerdo al calibre que estas poseen, después se eliminan las asperezas que pueden permanecer en la punta de la ampollita

por medio de un flameado, posteriormente se verifica por medio de un aparato provisto de luz polarizada el templado de las mismas. Cuando estas no están bien templadas, se observan unas sombras de diversos colores (amarillo, azul, etc.), lo que implica, que el reacomodo de las moléculas dentro de la ampollita, no se llevó a cabo de manera correcta y por lo tanto su fragilidad será bastante acentuada; después del templado se verifican las especificaciones que debe reunir una ampollita como lo son: el diámetro del cuerpo (fondo), altura del cuerpo (capacidad nominal), altura hasta el punto de calibración, altura total, color, tipo, grabado si es autodegollable o no lo es. Finalmente después del acondicionamiento final, se toman muestras al azar para verificar que las ampollitas no lleguen rotas al proveedor, además de que el contenido que se manda sea el correcto.

2.2. POSIBLES CAUSAS DEL ORIGEN DE LAS PARTICULAS EXTRAÑAS EN LOS ENVASES VACIOS TERMINADOS Y SUGERENCIAS PARA SU REDUCCION.

Con respecto a las posibles causas del origen de las partículas extrañas en los envases vacíos tal y como se reciben del proveedor, puedo decir, que se deben básicamente a que el lugar en donde las ampollitas se fabrican, carece totalmente de protección contra el polvo atmosférico, de tal

manera, que las ampollitas en sus diversas etapas del proceso de elaboración, quedan en contacto con un medio ambiente altamente contaminante. Poco ayuda la limpieza inicial del tubo, si éste no se protege adecuadamente durante su almacenamiento y utilización. Lo ideal sería que el lugar en el cual se fabrican envases para inyecciones, reúna condiciones de limpieza semejantes a las que suelen reunir los Laboratorios Farmacéuticos. Desafortunadamente, los fabricantes consideran que el problema concerniente a la eliminación de partículas extrañas atañe solamente a los laboratorios, sin tomar en cuenta que con un poco de control durante la fabricación de la ampollita, la eliminación de partículas extrañas no sería un problema tan acentuado.

Otro factor importante que influye en la reducción de partículas extrañas en las soluciones envasadas, es sin lugar a dudas, la recepción del material de envase en bolsas de polietileno; este material no produce desprendimiento de partículas, como ocurre con el papel y cartón que se utiliza ordinariamente. Por lo tanto, considero que lo mejor sería, que el proveedor enviara rutinariamente las ampollitas con envolturas de polietileno y de ser posible selladas al calor.

NOTA. _

La descripción del procedimiento usual de fabricación de ampollitas mencionada en este trabajo, tomó como base la visita a una industria de esta naturaleza, instalada en el D.F.; se tiene conocimiento que existen otras dos ó tres industrias similares en el D.F.

3. LOS RECIPIENTES PARA LAS SOLUCIONES INYECTABLES. DIVERSOS TIPOS. CAPACIDADES Y USOS.

Los recipientes que se utilizan para envasar los productos inyectables son de los siguientes tipos:

A) Para dosis simples, se usa generalmente la ampollita que puede contener desde 1ml. hasta 100ml. Sirve para una sola aplicación y se descarta todo lo que no se utiliza. Las ampollitas se fabrican con vidrio claro ó con vidrio ámbar. Se suministran, según se desee, "enteras" ó "cortadas". Los fabricantes de ampollitas, fabrican de manera rutinaria, ampollitas abiertas todas por la punta y sólo bajo pedido especial pueden elaborar ampollitas enteras y cerradas por la punta. Las ampollitas "enteras" son cerradas - por los usuarios, por estiramiento, las "cortadas" se cierran fundiendo solamente el extremo abierto. Por regla general, la ampollita que ha sido cerrada por estiramiento, contiene un porcentaje más bajo de partículas de vidrio que las que fueron cerradas fundiendo sus puntas. El mayor porcentaje - de vidrio de estas últimas se produce durante el corte, y se reduce considerablemente si se flamean los bordes cortados. En ocasiones el rolvo de vidrio que penetra dentro de la ampollita, se adhiere firmemente a las paredes de la misma durante el proceso de "templado". Este proceso consiste, en calentar las ampollitas en hornos especiales a temperaturas muy elevadas y con él se confiere a la ampollita una mayor resistencia.

Existen varios tipos de ampolletas:

- 1) Lisa de dos puntas (se fabrican en capacidades de 0.5 a 100 ml.)
- 2) Estrangulada tipo botella (se fabrican en capacidades de 1 a 50 ml.)
- 3) Lisa tipo botella (se fabrican en capacidades de 1 a 50ml)

También se fabrica un tipo especial de ampolleta para polvos; consisten en un tubo soldado en sus extremos, con una estrangulación próxima a uno de sus bordes.

Las ampolletas "standard" se acompañan de una lima, para poder ser abiertas. Existe un tratamiento especial, mediante el cual no se requiere una lima para abrir la ampolleta, basta simplemente con sujetarla por el cuerpo e imprimir cierta presión en la punta. Estas ampolletas se denominan "cintadas" El procedimiento consiste en aplicar una cinta, la cual está hecha a base de una mezcla de vidrio fino, pulverizado en aceite, además de un colorante alrededor del estrangulamiento antes del templado, de manera que en este lugar queda el vidrio con una tensión diferente al resto de la ampolleta. Hoy en día se encuentra muy generalizado el uso de las ampolletas con "Banda de Oro".

Existen envases que se emplean para una sola dosis, que son muy populares entre los dentistas; se conocen con el nombre de "cápsulas" ó "cartuchos"; consisten en tubos de vidrio que tienen cerrados sus extremos por tapones de hule, de los cuales, uno (al ser colocado el cartucho en una jeringa espe-

cial), trabaja como émbolo, impeliendo el líquido hacia el otro extremo cuando se hace presión sobre la parte móvil de la jeringa. El otro tapón es estacionario y queda automáticamente perforado por la aguja; generalmente se encuentra sujeto al extremo del tubo, gracias a un sello de aluminio engargolado semejante a los que se usan en los vials ó frascos ampula para dosis múltiples.

Envases para dosis múltiples

Estos envases se denominan frasco ampula ó "vials". Se fabrican de vidrio en capacidades desde 5 ml. hasta 100 ml.; son muy usados para envasar antibióticos y productos liofilizados.

Los envases para dosis múltiples se fabrican con el objeto de poder sacar una fracción de la solución en diferentes tiempos y cantidades, sin que esto influya en la pérdida de la esterilidad del contenido. Para este fin, se emplean tapones especiales de hule, para que el envase permanezca bien cerrado, sin necesidad de abrirlo ó destruirlo. Estos tapones de hule deben cumplir con las siguientes condiciones:

- a).- Ser inalterables por el producto.
- b).- Resistir las presiones y temperaturas de esterilización.
- c).- No deben comunicar sustancias perjudiciales al medicamento.
- d).- Deben sellar bien (aún después de ser traspasados varias veces por la aguja).

Los tapones se mantienen firmemente en su lugar, debido a unos sellos de aluminio "engargolados" contra la boca del frasco. Los sellos deben tener un centro desprendible para tener acceso al tapón de hule.

Envases para transfusiones ó venoclisis

Estos envases se fabrican de vidrio para capacidades de 100 ml. hasta 2,000 ml. Llevan cierres especiales, que permiten la entrada del aire para restablecer la presión atmosférica y hacer posible la administración de la solución en forma de goteo. La velocidad del goteo es fácilmente regulable mediante una pinza que estrangula el tubo de abastecimiento.

Durante los últimos años, se han estado haciendo investigaciones acerca del empleo de materiales plásticos para los recipientes que se emplean en venoclisis. El material plástico para tal uso, deberá cumplir las siguientes especificaciones:

- A).- Que no desprenda sustancias perjudiciales a la temperatura de esterilización.
- B).- Que no absorba sustancias de la solución envasada.
- C).- Que sea impermeable a las bacterias, hongos y virus.
- D).- Que sea transparente.
- E).- Que sea libre de pirógenos y atóxico.
- F).- Que sea flexible bajo cualquier condición.

Se encontró que el polietileno es el plástico mejor adaptable para servir como recipiente a los líquidos para transfusiones.

3.1 Método para la comprobación de la fragilidad en el sitio del corte de las ampolletas autodegollables. Ventajas y desventajas del uso de las mismas.

El método utilizado para la comprobación de la fragilidad en el sitio del corte de las ampolletas autodegollables, se realiza en una máquina rotativa, la cual está constituida por un sistema de pesas, de manera que la ampolleta al ir girando, va a tener que soportar una presión determinada, debida a diferentes pesos, de donde se puede decir que la ampolleta tiene un corte perfecto, cuando se rompe al ejercer una presión sobre ella de 2.5 Kg., siendo el límite inferior y superior a 2 y 3 Kg. respectivamente. Cuando la ampolleta se rompe a una presión menor de 2 Kg., su fragilidad en el sitio del corte es muy acentuada y por tanto su manejo se vuelve difícil, naturalmente cuando la presión que soporta es mayor de 3 Kg., la ampolleta ya no se puede romper con facilidad, lo que puede traer como consecuencia la rotura en un lugar distinto y la pérdida del contenido. Además del método descrito, existe otro método que funda su principio en la medición de la presión de aire a que se somete un pistón que se proyecta sobre la ampolleta para romperla.

Las ventajas que se pueden obtener debido al uso de ampolletas autodegollables, son las siguientes:

- Mejor presentación del producto, y consecuentemente una mejor aceptación por parte del consumidor.
- Mayor facilidad de apertura en el momento de que el medicamento, va a ser aplicado.

Para el laboratorio va a ser mejor la utilización de ampolletas autodegollables, ya que el tiempo de mano de obra relativo al acondicionamiento final del producto se reduce, debido a que no se requiere personal para colocar la lima metálica dentro del estuche que contiene la ampolleta.

Otro factor importante para el laboratorio, es el costo de la ampolleta, ya que aparentemente la ampolleta cintada es más cara (aprox. 20 pesos más el millar), -- cualquiera que sea su dimensión, sin embargo si al precio de la ampolleta comunmente utilizada, se le suma (46 pesos el millar) de la lima metálica, y si además se considera el tiempo utilizado debido al acondicionamiento de la lima metálica dentro del estuche, se puede asegurar que en realidad el costo de la ampolleta cintada, es quizás un poco menor al de la ampolleta común y corriente.

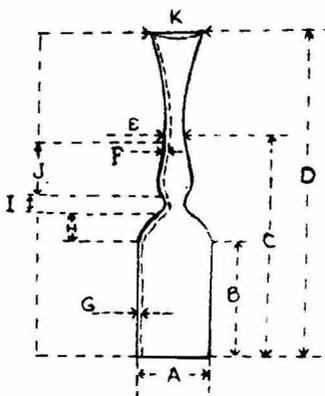
Las desventajas que son apreciadas con respecto a este tipo de ampolletas, son las siguientes:

Cuando la ampolleta no ha sido perfectamente -- bien cintada, se tiene peligro de que durante su apertura, la persona que la está llevando a cabo, sufra lastimaduras en los dedos, además de que el corte fuera de sitio origina que el líquido contenido dentro de la ampolleta, pueda perderse.

La introducción de partículas de vidrio, al ser abierta una ampolleta autodegollable suele ser mayor, que cuando se trata de ampolletas cuya apertura es por medio de una lima metálica.

3.2 NOMENCLATURA USUAL DE LAS DIVERSAS PARTES
QUE FORMAN LA AMPOLLETA.

- A.- Diámetro del cuerpo.
- B.- Altura del cuerpo (capacidad nominal).
- C.- Altura hasta el punto de calibración.
- D.- Altura total.
- E.- Diámetro del tallo a la altura de calibración.
- F.- Espesor de la pared del tallo a la altura de calibración.
- G.- Espesor de la pared del cuerpo.
- H.- Hombro.
- I.- Constricción.
- J.- Bulbo.
- K.- Calibre.



3.3. ESPECIFICACIONES GENERALES QUE DEBE REUNIR UN RECIPIENTE PARA SOLUCIONES INYECTABLES.

Con respecto a las especificaciones que debe reunir un recipiente para soluciones inyectables, cada fábrica de ampollitas, de común acuerdo con el laboratorio, que les va a adquirir, establecen las especificaciones y diseños que se tomarán como base para la revisión del material recibido, de tal manera, que si este no cumple con las especificaciones previamente establecidas, es rechazado.

Para tener base a dicho rechazo, se toman en consideración las reglamentaciones usuales relativas a los procedimientos de muestreo para una inspección por atributos. Deberá tenerse bien establecido un plan de muestreo que permita la inspección de lotes aislados. El plan elegido, deberá proporcionar la protección deseada.

La inspección por atributos tiene por objeto clasificar la unidad del producto como "defectiva" o "no defectiva".

Es conveniente que la falta de conformidad de la ampollita se exprese en función del por ciento defectivo. Es necesario tomar una base adecuada para clasificar los defectos encontrados en las ampollitas en "críticos", "mayores" y "menores". Igualmente deberá tomarse especial cuidado para elegir el nivel aceptable de calidad que para los fines del muestreo de inspección, se pueda considerar satisfactorio para la medida del proceso.

3.4 PRUEBAS FISICAS

Las pruebas físicas a las cuales son sometidas las ampollitas utilizadas para el envasado de soluciones inyectables, se llevan a cabo, por medio de un muestreo estadístico del lote de envases que se reciben del proveedor, de tal manera que se puede corroborar que el material de envase recibido cumple con las especificaciones previamente establecidas por el laboratorio y la fábrica de ampollitas.

De acuerdo al control físico, el material de envase se examina tomando en cuenta: Su limpieza general, lo cual es muy importante, ya que si se aceptan ampollitas con gran cantidad de polvo y partículas de vidrio (debidas en parte al posible rompimiento de otras ampollitas de la misma caja), las posibilidades de que las ampollitas lavadas y llenadas resulten con partículas extrañas va a ser mayor y por lo tanto, un material de envase que se recibe en esas condiciones forzosamente tiene que ser rechazado. El acabado total de la pieza es otro factor importante, ya que la ampollita no debe presentar asperezas, deformidades ó roturas que puedan lastimar a las personas que están trabajando con ellas. La uniformidad de medidas es quizás el punto más importante con respecto a las pruebas físicas a las que se someten las ampollitas, y a la verificación de éstas se debe la mayoría de los rechazos del material recibido; se comprueban los calibres, fondos, espesor de la pared, volúmen, etc.

Finalmente, los otros dos factores que intervienen en el control físico del material de envase son: La resistencia, la cual va a estar dada por las condiciones del templado durante la fabricación de la ampolleta u la capacidad del recipiente, lo que viene a asegurar que el volumen requerido es constante.

3.5 Pruebas Químicas

El control químico es de gran importancia para conocer la calidad del vidrio de los envases.

El vidrio que se utiliza para los recipientes de inyectables debe ser lo bastante inalterable para resistir la acción del líquido envasado, las temperaturas de esterilización y el contacto con el contenido durante un tiempo relativamente prolongado de almacenamiento.

La composición del vidrio, es una mezcla de silicatos alcalinos y alcalinotérreos de fórmulas muy variadas.

A bajas temperaturas, el vidrio tiene cierta solubilidad en el agua o en soluciones acuosas, por lo cual, es necesario seleccionar muy bien el tipo de vidrio.

La acción del agua sobre un vidrio que contiene mucho alcalí, es hincharlo en la superficie; los silicatos se descomponen y ocurre una combinación entre el agua y los óxidos, de tal manera, que se tiene una hidratación o descomposición hidrolítica, la cual queda expresada mediante la siguiente fórmula:



Los alcalis liberados en la reacción antes citada, actúan sobre el ácido silícico (H_2SiO_3) libre, que -- siempre está presente en los vidrios, llamándose a este proceso "extracción".

Cualquier ácido que se encuentre presente en la solución puede neutralizar los álcalis libres y así reducir el proceso de extracción, de manera que los ácidos no atacan al vidrio tan fácilmente como lo hacen las soluciones acuosas.

El grado de descomposición del vidrio depende, por consiguiente, de la reacción efectuada entre el ácido silícico y el álcali; por lo tanto, el vidrio tendrá una resistencia alta, cuando prevalezca el ácido silícico. Al mismo tiempo, se observa que baja la difusión del álcali de la superficie, ó sea, de la parte hinchada.

La teoría antes citada, se ha sustituido últimamente por la teoría que nos habla acerca del intercambio de iones entre el vidrio y la solución respectiva.

Existen otros factores importantes que pueden dar lugar a otras incompatibilidades, como lo son: precipitación de alcaloides de sus sales; oxidaciones, saponificaciones, inactivaciones, cambios en el pH, tonicidad de la solución y conservadores.

La Farmacopea de los Estados Unidos detalla procedimientos para verificar la resistencia del vidrio. El grado de ataque está determinado por la cantidad de álcali liberado del vidrio, bajo la influencia de un medio atacante (solución) en condiciones especificadas.

Las pruebas que menciona la U.S.P. son las siguientes:

1.- Prueba para vidrio pulverizado (es aplicable sólo para ampolletas tipo I) donde hay alcalinidad.

- 2.- Ataque del agua a 121°C durante 60 minutos (para ampollitas tipo II y III).
- 3.- Ataque de ácido a 121°C durante 60 minutos (para ampollitas tipo II y III).

El detalle de la descripción de las pruebas se encuentra en la U.S.P. XVI, página 918-920.

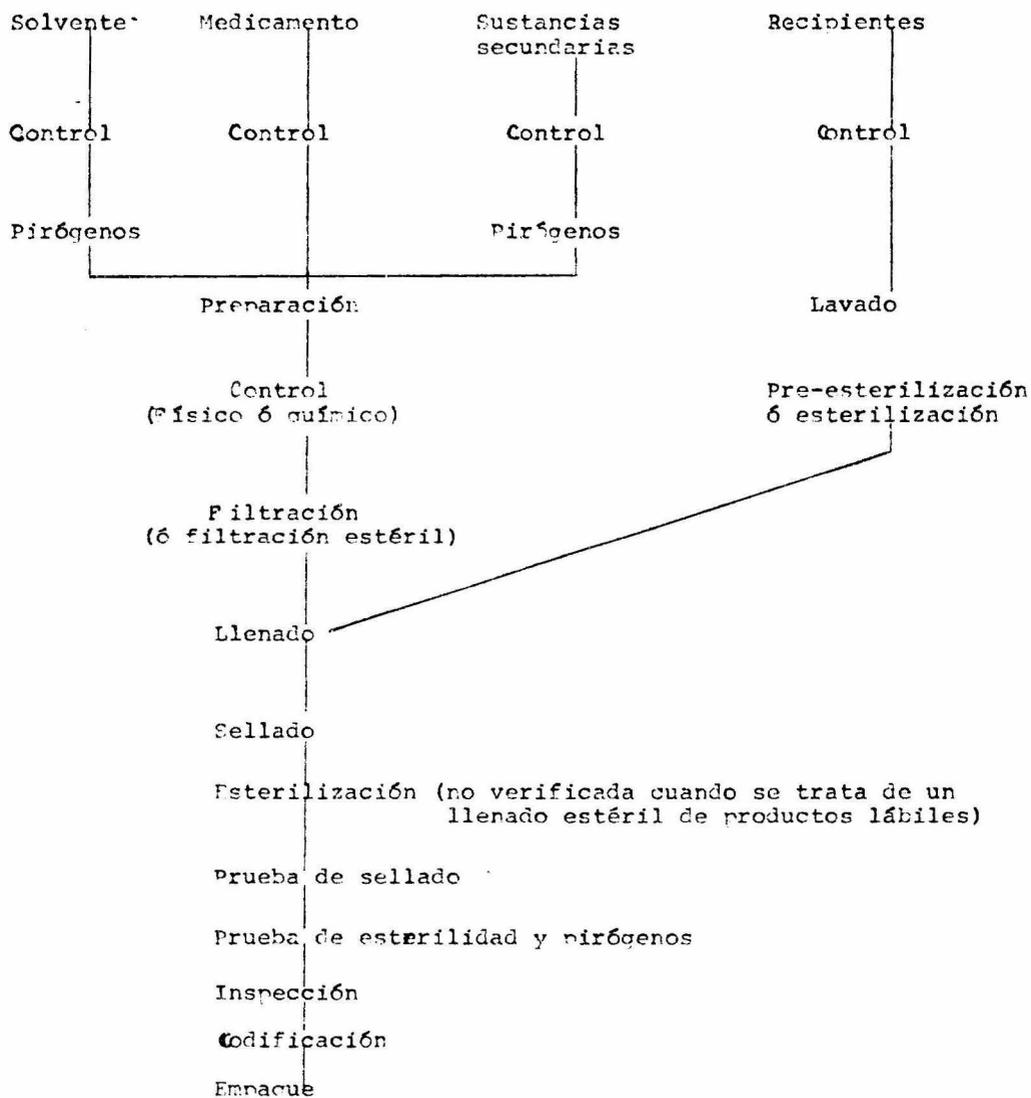
	Prueba de Resistencia	Tipo II	Tipo III
A	Ataque de agua a 121°C	No consume más de 0.7 ml. de H_2SO_4 0.02 N.	No consume más de 5 ml. de H_2SO_4 0.02 N.
B	Ataque de ácido a 121°C (H_2SO_4)	No consume más de 0.7 ml. de H_2SO_4 0.02 N.	No consume más de 2 ml. de H_2SO_4 0.02 N.
		En 100 ml. de Medio Atacante	

La prueba para vidrio pulverizado no permite gastar más de 1 ml. de H_2SO_4 0.02 N por 10 grs. de vidrio (TIPO I).

En el caso A las ampollitas se llenan con agua y después del tratamiento se titulan con H_2SO_4 0.02 N

En el caso B las ampollitas se llenan con H_2SO_4 -- 0.0002 N y después del tratamiento se titula con NaOH 0.02 N el ácido que no reaccionó. Después se calcula el volumen de ácido consumido.

4.- Técnica de fabricación general de soluciones inyectables



4.1 Fabricación de las soluciones

En general, las soluciones inyectables han de ser estériles, no pirogénicas*, limpiadas, sin precipitaciones u opalescencias, y libres de partículas extrañas en sus pensión. Su concentración se establecerá en peso por volúmen, dada su peculiar manera de dosificación.

Su preparación es sencilla, en términos generales. Pero en una fórmula inyectable ha de tenerse en cuenta la adición de ciertos aditivos, muy frecuentemente usados, tales como:

Solubilizadores.- Como ejemplo de ellos se tiene el benzoato sódico, uretano ó nicotinamida para conseguir concentraciones adecuadas de cafeína, clorhidrato de quinina ó riboflavina, respectivamente.

Reductores.- Cuando se pretende estabilizar una solución inyectable preparada con sustancias fácilmente oxidables, tales como adrenalina, clorhidrato de morfina, etc., - muy frecuentemente se utiliza el bisulfito sódico ó el acetón bisulfito en concentraciones del 0.5 %.

Anestésicos locales.- Estos se adicionan a ciertos inyectables dolorosos como por ejemplo: Clorhidrato de procaina, alcohol bencílico, etc.

Antisépticos.- Muchos inyectables cuyo principio activo no permite una satisfactoria esterilización por el calor, han de contener sustancias antisépticas para garantizar su esterilidad (fenol, cresol, p-cloro-cresol, sales de fenilmercurio, etc.). También es precisa su adición a las solu

ciones que se envasan en recipientes para dosis múltiples, pues se ha de prevenir la contingencia de una contaminación provocada por la penetración de la aguja a través del tapón.

Vasoconstrictores.- Son utilizados frecuentemente en determinados inyectables, por ejemplo: en los anestésicos locales, para evitar su rápida difusión.

Isotonizadores.- Sustancias que siendo inactivas farmacológica y terapéuticamente, incrementan la presión osmótica de la solución.

Correctores del pH.- Constituidos en general por ácidos, bases ó reguladores adecuados, cuyo papel consiste en asegurar la estabilidad de los principios activos disueltos, protegiéndolos de cambios de pH durante la esterilización y la conservación del inyectable, ó en impedir los efectos secundarios desagradables consecutivos al depósito en los diferentes tejidos orgánicos, de líquidos cuya concentración de hidrogeniones sea muy diferente de la de aquellos.

*** NOTA**

No siempre es posible hacer la prueba de pirógenos a todas las soluciones inyectables.

Las soluciones oleosas y en general las soluciones no acuosas, pueden también obviamente estar contaminadas por sustancias pirogénicas. Experimentalmente ésta determinación no puede llevarse a la práctica, porque implica la administración endovenosa, en la vena marginal de la oreja del conejo, y esto ocasionaría embolia y muerte inmediata del animal.

La tendencia actual con respecto a las pruebas pirogénicas es hacerlas solo en aquellas soluciones acuosas que se administran en volúmenes superiores a los 50 ml. Las farmacopeas, francesa y británica, entre otras, han tomado ya medidas al respecto.

4.2 Preparación de los recipientes

Como es bien sabido, todos los recipientes utilizados para el envasado de soluciones inyectables, deben estar perfectamente limpios antes de su uso. El proceso de lavado depende de los recursos que se tengan a la mano, pero es indispensable que sea riguroso y efectivo.

Es por ello que resulta conveniente, someter el material de envase (tal y como se recibe del proveedor), a una serie de pruebas, las cuales tienen como finalidad, el llevar un control de la limpieza requerida por los recipientes para inyectables que se van a utilizar para el envasado de los productos, sin considerar por ahora el control químico, que se encuentra descrito por las farmacopeas y que se refiere únicamente a la calidad del vidrio; dichas pruebas son las siguientes:

Presencia de sustancias inorgánicas.- Se lava un determinado número de recipientes con agua destilada y se determina el residuo de esta agua de lavado.

Presencia de sustancias orgánicas.- Se llenan los recipientes con una solución de permanganato de potasio al 1:85000 (recién preparada) ligeramente acidulada con H_2SO_4 , se sellan en la llamo y se calientan en la autoclave a $112^\circ C$ durante 30 minutos, si después de este tratamiento el líquido aparece decolorado, deben rechazarse los recipientes.

Grasa.- (Paredes grasosas especialmente del tipo mineral que no dará reacción en el ensayo con permanganato).

De la partida se seleccionan aproximadamente 50 recipientes y sin lavarlos se llenan con agua destilada, se sellan a la llama y se colocan en posición vertical, en la autoclave, calentando por espacio de 30 minutos en vapor fluente. Se sacan de la autoclave y se dejan enfriar en la misma posición. Una vez fríos, se agitan 2 ó 3 a la vez, de manera que se junten las gotitas del líquido condensado en el cuello de la ampolleta; se mueven los recipientes ahora de tal modo que se corra el líquido hacia el fondo del recipiente y se observan los cuellos. Se verá ahora, en caso de que los recipientes estén limpios, que los cuellos aparecerán limpios u así quedarán, pero si hay huellas de sustancias grasosas, se observará en algunos segundos, algunas veces rápidamente, en el momento del inclinamiento, una película de agua adherida al cuello, una "retícula" reproduciendo la posición original de las gotas del líquido condensado anteriormente en el cuello durante el enfriamiento.

Después del lavado, hay que secarlos bien y para muchos de los recipientes, este secado será, al mismo tiempo, una pre-esterilización en primer lugar, para los que se usan en el envase de soluciones preparadas (y filtradas) ascéptica mente, es decir, que no se esterilizan posteriormente.

Este secado con aire caliente ó pre-esterilización, se lleva a cabo en estufas a una temperatura de no menos de - 170°C. durante 2 horas. Algunos laboratorios recomiendan 220°C durante 4 horas, en primer lugar, no solamente para esterilizar, sino para destruir los pirógenos.

Aparte de un control visual para examinar la eficacia del proceso de lavado y secado, puede explicarse, a los recipientes pre-esterilizados, un control bacteriológico o biológico como lo sería:

- Llenar los recipientes, bajo precauciones a sépticas, con un medio de cultivo estéril, (caldo nutritivo o medio tioglicolado) se cierran y se incuban y se observa si hay crecimiento bacteriano o no.

- Llenar los recipientes con agua estéril, se agitan algo, y se hacen resiembras de esta agua en los medios antes mencionados para controlar la esterilidad.

Muestras del mismo- tratamiento descrito en el inciso anterior, pueden usarse para hacer el control de pirógenos, inyectando aquella agua en conejos.

5. Descripción detallada de los procedimientos usuales para el lavado de las ampollitas. Maquinaria usual.

Tanto los contenedores como el equipo que va a estar en contacto con las soluciones inyectables, deben de poseer una limpieza meticulosa, de donde resulta obvio que si esto, no es así, todas las precauciones para prevenir la contaminación del producto serán inútiles. Es también obvio, que aún tratándose de equipos y envases nuevos, éstos van a estar contaminados con partículas indeseables tales como: polvo, fibras, vidrio y otros materiales que pueden provenir de fuentes muy diversas como lo son, por ejemplo: La atmósfera, los cartones, otras partículas que se adquieren durante el proceso de manufactura. Es por ello, que estos contaminantes deben ser eliminados de los contenedores y del equipo antes de que ellos sean usados.

Se ha creado una variedad bastante grande de aparatos de lavado para soluciones inyectables, los cuales, varían en complejidad de tal manera que se tienen aparatos que constan únicamente de un simple tubo surtidor que se usa para enjuagar los envases, previamente invertidos con agua destilada de una manera manual y en un solo tiempo, hasta las más complicadas lavadoras automáticas, las cuales, son capaces de procesar miles de envases en un lapso de una hora. La selección del tipo de lavadora que se va a utilizar, depende de varios factores, como lo son: el aspecto físico de los

contenedores, su probabilidad de contaminación y el número de envases que se necesitan procesar en un período de tiempo determinado.

Características de la maquinaria

1.- El líquido utilizado durante el proceso, debe de ser introducido de tal manera que esté en contacto con el fondo interno del contenedor el cual se encuentra invertido, esparciéndose el líquido en todas direcciones para así poder arrastrar a través de las paredes lo - que pueda estar adherido en ellas. La presión con la cual va a ser expulsado el líquido hacia el interior del contenedor, debe ser regulada, lo cual permita no tener turbulencias que puedan ocasionar depósitos de partículas extrañas, pero sí que la rociada sea lo suficientemente efectiva para dejar limpias todas las áreas del envase.

2.- El envase debe de aceptar una corriente de enjuague lateral.

3.- El ciclo de lavado debe estar constituido - por una secuencia bien planeada que permita intercalar tratamientos calientes y fríos. El tratamiento final se lleva a cabo, por medio de un enjuague efectivo con agua destilada seguida de una ráfaga de aire, lo cual va a proporcionar una mejor limpieza.

Todas las partes de metal que están en contacto con el contenedor, deben ser construidos de acero inoxidable o algún otro material no corrosivo y no contaminante.

Ciclo de tratamiento

Durante el ciclo de tratamiento se pueden llevar

a cabo variaciones con respecto a las condiciones de lavado de los contenedores, sin embargo, generalmente el tratamiento con detergente no es aplicado cuando los envases son nuevos, debido a que se supone que gran cantidad de los desechos que se encuentran dentro de los contenedores, son removidos ó bien desprendidos por medio de una acción de enjuague. Ahora bien, una secuencia de choques térmicos durante el ciclo, es usualmente empleada para facilitar el desprendimiento de los desechos que pueden estar adheridos en las paredes del contenedor por medio de la expansión del líquido que se está utilizando.

Cuando se trata de contenedores que serán rehusados, el tratamiento con detergente caliente, es esencial, en este tipo de tratamientos, el líquido utilizado para el lavado debe ser introducido dentro del contenedor a una temperatura y presión lo suficientemente altas, además, durante un largo período de tiempo, de tal manera que puedan ser removidos los contaminantes que se encuentran en el interior del contenedor, los cuales pueden ser de origen microbiológico, pirogénico, químico ó físico. Por lo tanto, la conveniencia de contenedores rehusados para preparaciones inyectables debe ser considerada como extremadamente peligrosa.

En todos los tipos de lavado, el injuague final debe de efectuarse con agua destilada y/o aire. El agua destilada utilizada tiene que estar perfectamente limpia y el aire empleado debe ser filtrado, ya que este se va a encargar de remover partículas de materia y contaminantes oleaginosas acumulados en el equipo de proceso ó bien a través de los tu-

bos por los cuales pasa.

Maquinaria de los envases

Existe una variedad bastante amplia de máquinas lavadoras, entre las cuales se mencionan aquellas utilizadas para limpiar un gran número de contenedores, - estas máquinas presentan como principio básico de lavado, el mismo que se emplea cuando se trata del lavado de contenedores rehusados, únicamente varía en el mecanismo por el cual, es acompañada. En un acceso los tubos de chorro son dispuestos en forma de brazos sobre los rayos de una rueda, la cual, gira alrededor de un poste central a través del cual los tratamientos son introducidos. Un operador se encarga de colocar los envases sucios sobre los tubos de chorro colocados transversalmente además de un cinturón transportador. El cinturón se encarga de mover la hilera de envases hasta el punto de tratamiento además de sacar los envases limpios por el lado opuesto de la máquina, preferentemente a través de una pared, para ser depositados en un cuarto limpio. Dos operadores son requeridos para este tipo de máquinas.

Existe un tipo de máquina que se caracteriza por poseer una cabina lavadora, la cual permite cargar los contenedores sobre una cremallera donde se encuentran colocados los tubos de chorro, de tal manera que la cremallera es

impulsada hacia el interior de la cabina durante el ciclo de limpieza; este tipo de máquinas permite el fácil manejo de una variedad de tamaños y tipos de envases.

Una máquina diseñada para el procesado de un gran número de envases, particularmente botellas y contenedores de gran tamaño, emplea una cadena transportadora que es la encargada de arrastrar hileras de tubos de chorro a través de un largo túnel, donde los tratamientos son aplicados. Los envases son entonces regresados al punto de carga para ser sacados de la máquina.

La desventaja común de todos estos tipos de máquinas, es que todas ellas requieren el manejo individual que vence esta desventaja, es la lavadora de cremallera de carga, en la cual la cremallera es preparada para arrancar sobre el extremo abierto de las ampollitas o viales, como los contenedores se hayan colocados en paquetes de cartón, basta invertirlos para que los contenedores sean transferidos desde el cartón hasta la lavadora, sin que esto precise el manejo de los envases de una forma individual.

Una batería de tubos de chorro es arreglada de tal manera que cada envase entre en la posición correspondiente a la cremallera. Los envases limpios son transferidos por la cremallera a una caja de recepción, en la cual los contenedores son esterilizados a calor seco y posteriormente almacenados.

Otro tipo de lavadora con cremallera de carga emplea un principio totalmente diferente. Los contenedores -

son llenados y vaciados por medio de una fuerza centrífuga, la cual hace que estos giren con el extremo abierto al centro durante el llenado y lejos del centro durante el vaciado. El tanque en el cual son sumergidos los contenedores, es alternadamente llenado y vaciado con solución para poder efectuar de una manera completa el ciclo de lavado.

6.- Métodos usuales manuales y automáticos para la detección de cuerpos extraños en los envases con soluciones inyectables esterilizadas.

La inspección visual de cada ampollita es uno de los controles más importantes, por medio del cual se revisa la solución envasada con el objeto de descubrir la presencia de escamas de vidrio, filamentos, partículas en suspensión, partículas negras que resultan de la carbonización de algunas soluciones al sellar las ampollitas, además de otras impurezas mecánicas.

Existen varios métodos para verificar esta inspección. La mayoría usa el efecto de "Tyndall": iluminado el objeto a revisar lateralmente, en un cuarto oscuro.

El aparato más sencillo, consiste de un foco, encerrado en una caja, por una abertura sale la luz y el rayo queda concentrado sobre el objeto, por medio de una lente se hace la observación; según el tamaño del recipiente, puede cambiarse la abertura para dejar pasar la cantidad de luz adecuada.

Al examinar, es importante no agitar fuertemente la ampollita, ya que entonces aparecería en la solución la presencia de un gran número de burbujas finas de aire, que entorpecerían el logro de una buena revisión.

Un sistema semiautomático, fué ideado por Wallingford y Wackey, en éste se coloca la ampollita en el aparato, quedando ésta en contacto con un eje rotativo de hule, median

te el cual, la ampolleta y su contenido empiezan a rodar; luego rodando la ampolleta pasa a la posición de inspección donde se detiene pero sigue rodando su contenido, mientras que al mismo tiempo, un rayo de luz se proyecta a través del recipiente desde su fondo, permitiendo así, una observación fácil de todas las partículas suspendidas.

Quitando la ampolleta inspeccionada con la mano derecha, cae en su lugar automáticamente la siguiente, que fué colocada con la mano izquierda en su lugar respectivo, comenzando a rodar para ser inspeccionada.

En algunos laboratorios se usan iluminadores sencillos, como por ejemplo: el "Fisher titratio illuminator".

Este iluminador se caracteriza por tener fondo blanco (mate) y (negro), para identificar partículas blancas o negras.

El aparato "Simplex", es otro dispositivo sencillo, en el cual la inspección tiene lugar por medio de un alumbrado indirecto a través de una lente de doble aumento sobre fondo negro que no refleja.

El "Ampoule-Viewer", usa el sistema de polarización, en el cual el operador mantiene el recipiente entre dos filtros de polarización, encontrándose uno enfrente de la caja de la lámpara y el otro inmediatamente detrás de la lente de aumento. Apareciendo cualquier partícula extraña como un relieve, contra un fondo obscuro, siendo rápida y fácilmente observada a través de la lente.

Dentro de los sistemas más modernos para la inspec

ción de ampolletas se cuenta a la fecha con dos máquinas de fabricación alemana, que son: La máquina comprobadora de ampolletas "ROTA" y la comprobadora de ampolletas "STRUNK".

El sistema de trabajo en ambas es semejante, ya que consta de un transportador eléctrico, lente de aumento doble, puestos giratorios para la rotación de las ampolletas, reflectores para la iluminación y botones para la eliminación de las ampolletas defectuosas.

PARTE EXPERIMENTAL

1.0 Estudio de la presencia de partículas extrañas en los recipientes antes del lavado.

Aunque la finalidad de este trabajo consiste básicamente en el estudio comparativo de la eficiencia de los diversos procedimientos de lavado de ampollitas, considere pertinente el llevar a cabo, estudios previos para poder conocer el origen de los problemas que se presentan durante el proceso de lavado, los cuales van a repercutir en la eficiencia del mismo, y naturalmente tratar de encontrar una respuesta satisfactoria a dichos problemas, para así poder evaluar lo mejor que sea posible, el método de lavado más eficiente y adecuado; es por ello, que se llevaron a cabo las siguientes pruebas, las cuales tienen por objeto tomar nota, primeramente del estado de limpieza de los envases para inyectables tal y como se reciben del proveedor.- Ampollitas llenadas (sin lavado previo) con agua tridestilada filtrada por papel y por bujía de porcelana porosa (hasta comprobar que el agua filtrada carecía de partículas visibles en suspensión) y cerradas por el sistema de la fusión de los bordes de la punta. Las ampollitas fueron llenadas directamente de los empaques de cartón del proveedor en los que se encontraban envueltas en papel de estrasa.

Las ampollitas utilizadas en esta prueba, reúnen las siguientes especificaciones:

A.- Capacidad de 1 ml. botella blanca estrangulada, con estrangulación de 5 a 6 mm color claro, altura total 63 mm, altura del corte 60 mm, altura del cuerpo 24.5 a 25.5 mm calibre 4.7 a 4.9 mm, globo de 7 a 8 mm, diámetro - de 9.4 a 9.6 mm, fondo sumido de 0.25 a 0.30 mm.

B.- Con especificaciones iguales que la ampolla anterior, excepto que esta es de color ámbar.

C.- Capacidad de 2 ml. botella estrangulada con estrangulación de 6.5 a 7.5 mm, color blanco, altura total 66 mm, altura de corte 63 mm, altura del cuerpo 30.5 a 31.5 mm, calibre de 4.7 a 4.9 mm, globo de 8.2 a 9.2 mm, diámetro de 11.4 a 11.6 mm, fondo sumido de 0.25 a 0.30 mm.

D.- Capacidad de 3 ml.

E.- Capacidad de 4 ml. botella estrangulada con estrangulamiento de 7.2 a 8.4 mm, color blanco, altura total de 58.5 a 59.5 mm, altura del corte de 55.5 a 56.5 mm, altura del cuerpo de 27.5 a 28.5 mm, calibre de 4.8 a 5.1 mm, - globo de 8.5 a 9.5 mm, diámetro de 17 a 18 mm, fondo sumido de 0.35 a 0.40 mm.

F.- Capacidad de 5 ml. botella estrangulada con estrangulamiento de 7 a 8 mm, color blanco, copa de 13.7 a 14.2 mm, altura total de 105 mm, altura del corte de 100 mm altura del cuerpo de 44.4 a 44.5 mm, calibre de 5.3 a 5.6 mm, globo de 9 a 10 mm, diámetro de 14.4 a 14.6 mm, fondo - sumido de 0.35 a 0.40 mm.

Los resultados obtenidos quedan expresados en la tabla siguiente:

Tabla No. 1 *

Especificaciones Ampolletas	% de amp. c/vidrio	% de amp. c/nelusa	% de amp. c/V y P	% de amp. Limpias	% amp. sucias
A (1 ml)	16	50	18	16	94
B (1 ml)	54	18	7	21	78
C (2 ml)	51	27	17	5	95
I (3 ml)	62	5	8	25	75
E (4 ml)	9	48	39	4	96
F (5 ml)	4	64	30	2	98

* Nota: El número de ampolletas utilizadas en esta prueba fue de 500.

Después de observar los resultados de la tabla anterior se pueden hacer los siguientes comentarios:

Las ampolletas tal y como se reciben del proveedor, presentan una cantidad increíblemente grande de partículas extrañas, lo cual no es de extrañar si se toma en cuenta que tanto la fabricación como el empaque de los contenedores se lleva a cabo en áreas - donde las condiciones de limpieza no son adecuadas para envases que van a ser utilizados en un laboratorio farmacéutico.

- Ampolletas que fueron tratadas de igual manera que las anteriores, con la sola diferencia que estas fueron recibidas en bolsas de polietileno. El número de ampolletas utilizado en esta prueba, también fue de 500.

Los resultados obtenidos quedan expresados en la tabla siguiente:

Tabla No. 2

Tipo	Capacidad	Color	% de amp. c/pelusa	% de amp. c/V y P	% de amp. Limpias	% de amp. sucias
A	1 ml	Blanco	37	18	45	55
B	1 ml	Ambar	43	24	33	67
C	2 ml	Blanco	54	33	13	87
D	3 ml	Blanco	39	30	31	69
E	4 ml	Blanco	45	27	28	72
F	5 ml	Blanco	52	29	19	81

Después de observar los resultados obtenidos en la tabla No.1 y compararlos con los de la tabla No.2 llegamos la siguiente tabla.

Tabla No. 3

Tipo	Capacidad	Color	% de amp. limpias recibidas en cajas de cartón	% de amp. limpias recibidas en bolsas de polietileno
A	1 ml	Blanco	16	45
B	1 ml	Ambar	21	33
C	2 ml	Blanco	5	13
D	3 ml	Blanco	25	31
E	4 ml	Blanco	4	28
F	5 ml	Blanco	2	19

Conclusiones

Sin lugar a dudas, la recepción de los contenedores en bolsas de polietileno, representa una mejora considerable por lo que respecta a la disminución del porcentaje de pelusas que se encuentran en las ampollitas antes del lavado, por lo que se aconseja, que los laboratorios farmacéuticos exijan de sus proveedores, protección del material de envase en bolsas de polietileno.

Posteriormente, se hizo un ensayo por soplete y aspiración simultánea (en seco) cuya finalidad fue eliminar del interior de los contenedores la presencia de vidrio y pelusa, tratando así de disminuir lo más posible, los costos debidos al tiempo utilizado por los obreros durante el proceso de lavado, además del agua empleada durante los diversos ciclos del mismo.

El aparato empleado, consiste esencialmente en una aguja que llega al fondo del recipiente que se encuentra invertido e inyecta aire filtrado a una determinada presión que depende del tipo de envase que se va a limpiar durante un lapso de 3 a 5 segundos, con el propósito de que las partículas que se encuentran en el interior de los contenedores se pongan en suspensión y sean fácilmente atraídos hacia el exterior por una potente aspiradora que fue previamente acondicionada al aparato sopleteador.

Una vez que los contenedores fueron tratados por este proceso se llenaron con agua previamente filtrada con

papel filtro y bujía de porcelana porosa hasta comprobar la ausencia de partículas visibles en suspensión; finalmente se llenaron, cerraron y revisaron.

Los resultados obtenidos fueron realmente sorprendentes, como se puede ver a continuación:

Tabla No. 4 *

Capacidad	Color	% de amp. c/vidrio	% de amp. c/pelusa	% de amp. c/n y v	% de amp. limpias	% amp. sucias
1 ml	Blanco	6	4	1	89	11
1 ml	Ambar	15	4	0	31	19
2 ml	Blanco	7	8	0	65	15
3 ml	Blanco	2	1	0	97	3
4 ml	Blanco	32	16	11	41	59
5 ml	Blanco	7	0	0	93	7

* Nota. El número de ampolletas utilizadas en esta prueba fué de 500.

Como se puede observar en la tabla, anterior, los resultados son excelentes para las ampolletas de 3 y 5 ml. buenos para las de 1 y 2 ml y malos para la de 4 ml. siendo de cuerpo amplio y corto, tiene un calibre extremadamente chico de modo que si apenas entró la aguja sopleteadora difícilmente puede esperarse espacio suficiente para la salida de las partículas extrañas.

De dónde se concluye que la eliminación de pelusa y vidrio dentro de los contenedores es un problema que se puede considerar prácticamente resuelto, si se toma la precaución de pedir a nuestro proveedor amplios calibres y envoltura de polietileno para la protección de las ampolletas.

2.0 Estudio previo sobre la formación de partículas de vidrio durante la esterilización.

Esta parte del trabajo experimental, tiene por objeto hacer resaltar la necesidad de buscar un sistema - que permita evitar o disminuir hasta donde sea posible el desprendimiento de astillas y laminillas de vidrio del interior de la ampolleta que contiene soluciones termorresistentes durante la esterilización en autoclave. Poco va a servir el seleccionar un equipo o un procedimiento de lavado que mejor elimine las partículas sueltas del interior de los recipientes, si aún cuando estos se encuentren limpios durante el llenado, la fragmentación de capilares y burbujas se produce irremediablemente durante la esterilización. Es pues, interesante el tratar de averiguar qué tipo de soluciones o de envases favorecen la fragmentación durante la esterilización. Para esto se procedió de la siguiente manera:

Se preparó una solución buffer PH_4 , una solución buffer PH_{10} , una solución salina isotónica y aceite de maíz que es un vehículo usual para la preparación de soluciones inyectables de solutos oleosolubles. Estas soluciones se filtraron varias veces por papel y por bujía de porcelana - porosa con la ayuda del vacío hasta comprobar que el material filtrado carecía de partículas visibles en suspensión.

Enseguida se seleccionaron ampolletas ámbar y cl

ras de 1 ml de capacidad, del tipo botella con cuello con estrangulación cortadas y flameadas de la punta - para cerrarse por el sistema de la fusión de los bordes de la punta.

Se procedió después a lavar las ampolletas repetidas veces con los procedimientos y equipos usuales.

Con la ampolleta limpia y seca se llenó con distinta solución las ampolletas claras y las ampolletas ámbar para formar dos grupos y posteriormente se soldaron las puntas.

Inmediatamente después antes de la esterilización se revisaron cuidadosamente las ampolletas con un revisador provisto de una fuente luminosa apropiada, lente de aumento y fondo de contraste blanco y negro.

Se separaron las ampolletas que resultaron con pelusa ó partículas de vidrio, y se esterilizaron únicamente las ampolletas que resultaron limpias a la revisión óptica en autoclave a 121°C durante 60 min, una vez que las ampolletas llenadas con las distintas soluciones y - en envases claros y ámbar se enfriaron, fueron nuevamente sometidas a una cuidadosa revisión con objeto de advertir qué tipo de ampolleta ó de solución resistió mejor la fragmentación de las paredes interiores del envase durante los cambios, el número de ampolletas utilizadas en esta prueba fué de 500 y los resultados obtenidos se expresan en las siguientes tablas:

Tabla No. 5

Ampolleta		% de amp. con vidrio producido al esterilizar			
Capacidad	Color	Buffer PH 4	Buffer PH 10	Solución salina 9%	Aceite de maíz
1 ml	Ambar	3.10	63.3	13.2	0
1 ml	Claro	10.6	8.7	6.4	1

Después de observar los resultados de la tabla anterior, se pueden sacar la siguiente conclusión:

1.- Con respecto a la naturaleza del vidrio se encontró; que un 17.3% de ampolletas ambar llenadas con las distintas soluciones resultaron con vidrio, en contraste con un 6.6% de ampolletas claras que resultaron también con vidrio después de la esterilización de las diversas soluciones de prueba.

2.- Por lo que concierne a la naturaleza de la solución envasada, se encontró que el orden decreciente de ataque por parte de la solución de prueba frente al vidrio ambar resultó ser:

Buffer PH 10 Sol. Salina Buffer PH 4 Aceite

El orden de ataque frente al vidrio claro resultó ser:

Buffer PH 4 Buffer PH 10 Sol. Salina Aceite

Si se considera el ataque de la solución de prueba frente al vidrio neutro sin considerar si se trata de vidrio claro ó ambar, tenemos el siguiente orden:

Buffer PH 10 Sol. Salina Buffer PH 4 Aceite

3.- Es notable observar cómo el aceite envasado en ambos tipos

de ampollitas no ejerce ninguna acción fragmentadora en las paredes del recipiente.

Esto puede deberse, quizás, a que el aceite a la temperatura de esterilización tiene una tensión de vapor mucho más reducida que el agua ó bien a la poca reactividad entre el vidrio y el aceite.

Con el propósito de buscar una solución al desprendimiento exagerado de laminillas y astillas de vidrio de las paredes de las ampollitas durante la esterilización, se pensó que podría resultar beneficioso, el tratar de provocar intencionalmente la fragmentación de dichas paredes antes del lavado usual, de manera que durante la esterilización final de la solución se produzca un mínimo de partículas de vidrio.

Con este objeto se hicieron los siguientes tratamientos:

A - Someter a calentamiento en autoclave a 121°C durante 60 minutos, las ampollitas vacías tal y como se reciben del proveedor, para después enfriarlas, lavarlas, secarlas a 200°C, enfriarlas, llenarlas y cerrarlas de la manera usual. Antes de esterilizarlas se separan las que contienen partículas extrañas se esterilizan las limpias y se toma nota del número de ampollitas que vuelven a presentar partículas de vidrio.

B.- Someter a calentamiento en autoclave a 121°C durante 60 min, las ampollitas previamente llenadas al borde con el agua del lavado, enfriarlas bruscamente y repetir el calentamiento en autoclave a 121°C durante otros 60 min, para finalmente ser tratadas de igual manera que en el inciso "A".

Tratamiento A

El número de ampolletas utilizadas en esta prueba fue de 500 u el resultado obtenido con el tratamiento A), se expresa en la siguiente tabla:

Tabla No. 6

Ampolleta		% de ampolletas con vidrio producido al esterilizar.			
Capacidad	Color	Buffer PH ₄	Buffer PH ₁₀	Sol. salina al 0.9%	Aceite
1 ml	Ambar	11.6	30.6	25.8	0
1 ml	Claro	10.9	12.6	28.5	0

Después de observar los resultados de la tabla anterior, y compararlos con los de la tabla No.5 llegamos a la siguiente tabla:

Tabla No. 7

Solución	Ampolletas sin tratamiento % de vidrio.	Ampolletas con tratamiento A % de vidrio	Color
PH - 4	3.19	11.6	Ambar
	10.6	10.9	Claro
PH - 10	63.3	30.6	Ambar
	3.7	12.6	Claro
Sol. Salina	13.2	25.8	Ambar
	6.4	28.5	Claro
Aceite	0	0	Ambar
	0	1	Claro

Comentarios:

El tratamiento A) dá un resultado dudosamente favo

rable por la reducción del 63.3 % al 30.6 % de ampollitas, con vidrio, sólo en el caso del buffer PH 10 para ampollitas ámbar, lo que aún así representa un porcentaje de fragmentación alarmantemente alto, los demás casos, resultaron prácticamente iguales ó aún peores. Es necesario señalar, que como era de esperarse, las ampollitas llenadas con aceite, no produjeron fragmentación de vidrio durante la esterilización.

Tratamiento B

Para el tratamiento B, se utilizó solo un tipo de solución, la solución salina isotónica, con objeto de reducir el No. de variables y concretar mejor las conclusiones. Para tener un punto de comparación, se tomaron 500 ampollitas como testigo, mismas que se trataron de la manera usual, es decir: lavar, secar, llenar, cerrar, revisar, eliminar, las que contienen partículas en suspensión, esterilizar y revisar.

El resultado obtenido con el tratamiento B, se expresa en la siguiente tabla.

Tabla No. 8

Ampollita		Ampollitas testigo % de vidrio	Ampollitas c/tratamiento % de vidrio
Capacidad	Color		
5	Claro	2	34

Comentarios:

Como puede observarse, después de comparar los resultados de la tabla anterior, en contra de lo que inicialmente se esperaba, la fragmentación resultó mucho mayor después de someter las ampolletas al tratamiento B. De estas observaciones, se concluye que dicha fragmentación se produce en forma parcial durante el primer tratamiento térmico y continúa en los tratamientos posteriores; es decir, no se puede esperar si siguiendo este procedimiento que la fragmentación se produzca en forma total, después del primer tratamiento - térmico como era de desearse.

En vista del resultado contraproducente de los tratamientos A y B y con el propósito de uscar otro camino más efectivo y sencillo que permita evitar, o cuando menos disminuir, la formación de astillas de vidrio durante la esterilización de soluciones termoresistentes, se consideró el resultado que muestra la tabla No. 8 en el que sorprende la ausencia de esta formación durante la esterilización cuando se trata de las ampolletas que fueron llenadas con aceite de maíz filtrado.

Obsérvese que no hay presencia de partículas de vidrio en estas ampolletas.

La aparente ausencia de ataque de los líquidos hidrofóbicos no polares sobre las paredes interiores de vidrio de las ampolletas siliconizadas interiormente pu-

dieron resistir mejor la fragmentación durante la esterilización en autoclave de una solución salina isotónica.

Con este objeto se llevaron a cabo los siguientes tratamientos:

C) Testigo.

El número de ampolletas utilizadas en esta prueba fue de 500. Estas fueron lavadas y secadas con los procedimientos y equipos usuales, llenadas con solución salina isotónica y cerradas. Se revisaron posteriormente y se eliminaron las que presentaban partículas extrañas, se esterilizaron en autoclave 60 min a 121°C y se tomó nota del número de ampolletas que volvieron a presentar partículas de vidrio.

El número de ampolletas utilizadas en esta prueba fue de 500. Estas fueron lavadas, enjuagadas con una solución de silicón al 3.3 % y secadas en posición invertida en charolas durante 120 min a 210°C. Después de enfriadas fueron llenadas con sol. salina isotónica y cerradas. Se revisaron posteriormente y se eliminaron las que presentaban partículas extrañas, se esterilizaron en autoclave - 60 min a 121°C y se tomó nota, del número de ampolletas que volvieron a presentar partículas de vidrio.

E).- El número de ampolletas utilizadas en esta prueba fue de 500. Estas fueron lavadas y llenadas con una sol. de silicón al 3.3 %, autoclaveadas a 121°C durante 60 min, después de enfriarlas se escurrieron y se secaron en posición invertida en charolas durante 120 min a 210°C. Después de enfriarlas fueron llenadas con solución salina isotónica y cerradas.

Se revisaron posteriormente y se eliminaron las que presentaban partículas extrañas, se esterilizaron en autoclave a 121°C durante 60 min y se tomó nota del número de ampollitas que volvieron a presentar partículas de vidrio.

Los resultados obtenidos se expresan en la siguiente tabla:

Tabla No. 9

Tratamiento	capacidad	color	% de amp. c/vidrio	% de amp. ó limpias
C (testigo)	5 ml	Claro	12	88
I	5 ml	Claro	0	100
E	5 ml	Claro	0	100

Comentarios:

Como puede observarse, las ampollitas tratadas con silicón no presentaron desprendimiento de partículas de vidrio durante la esterilización. Sin embargo, es de hacerse notar, la formación de un poco de condensación en las paredes internas de la ampollita que no se encuentran en contacto directo con la solución envasada.

Estudio Comparativo de Diversos
Sistemas de Lavado de Ampolletas

Descripción Del Equipo Utilizado En La Experimentación.-

3.1.- Máquina Para Lavar Ampolletas, "BREWER". (Por Centrifugación).

La máquina lavadora Brewer emplea el principio de la fuerza centrífuga para el lavado de las ampolletas. Usando este método, los envases no se manejan individualmente, eliminando así en gran parte su rotura debido a este factor, además se puede considerar una limpieza aceptable después de ser sometidas a un lavado con algún detergente seguido de un enjuague con agua limpia desmineralizada. No es necesario usar agua destilada para el enjuague final, puesto que la aplicación de la fuerza centrífuga quita todas las gotitas de agua después de cada operación, entregando las ampolletas completamente secas.

La máquina debe de instalarse sobre un piso nivelado, fijando con tornillos las bridas de las patas, para disminuir las vibraciones.

La máquina lleva dos graseras "Alemite" para inyectar la grasa lubricante por medio de bomba, y debe engrasarse tres ó cuatro veces al año, según la frecuencia con que se trabaje la lavadora.

Los sostenes de las cajas pueden quitarse fácilmente del cilindro rotatorio, cuando sea necesario lavar la máquina.

Se recomienda que la parte interior del cilindro rotatorio y la tapa se limpien una vez por semana, si se usa la máquina todos los días. La limpieza se hace únicamente restregando las superficies con un lienzo enjabonado y después enjuagándolas perfectamente.

La máquina está construída de manera que permite un ajuste para compensar el desgaste del empaque de hule entre el cilindro rotatorio y la tapa; este ajuste se hace por medio del tornillo colocado en la tapa y solamente requiere atención cuando el empaque a sufrido demasiado desgaste.

El nivel a que debe llegar el agua para lavar las ampolletas, debe ser determinado mediante experimentos, pues la profundidad de las cajas de metal es el principal factor que determina el nivel del agua. Por conveniencia debe instalarse el nivel necesario para las cajas más grandes que se usen, cuyo nivel también servirá para todos los otros tamaños de cajas.

El detergente que se recomienda, es un grado comercial de lauril sulfato sódico como el Duponol C, el cual ha dado buenos resultados; una concentración de 0.15 % es bastante satisfactoria, la cual se agrega al agua para lavar como una solución saturada, clara. (15 a 20%)

Funcionamiento de la Máquina Lavadora

- Abertura de la Máquina.- Para abrir la máquina

se afloja la manija de tornillo y se levanta la tapa.

Cerrado de la válvula.- Para cerrar la válvula se pone la llave en la varilla de extensión de la válvula y se hace girar en dirección de las manecillas del reloj.

Colocación de las rejillas en las cajas con las ampolletas que se van a lavar.- Se ponen las rejillas de varillas para las cajas con las ampolletas, las cuales se sostienen con los sujetadores de presión que cojen los bordes redondeados de las cajas.

Colocación de las cajas en los sostenes dentro de la lavadora, con la parte abierta hacia el centro.- Pueden colocarse en la lavadora 2, 4 ó 6 cajas; si se ponen 3 cajas, han que colocarlas de tal manera que quede balanceada la máquina.

Añición del agua y detergente.- Entre más caliente esté el agua, mejor. El agua caliente debe correr dentro del cilindro rotatorio, agregando el detergente cuando esté corriendo el agua. El agua debe llegar al nivel previamente establecido.

Operación de llenado.- Se baja la tapa, suavemente, procurando que caiga en su lugar, sobre el cilindro rotatorio, afianzándola con la manija de tornillo. Se conecta la corriente y se deja que la máquina funcione durante unos 30 s. una vez que el cilindro lavador ~~haya~~ alcanzado toda su velocidad. En seguida se quita la corriente y se deja que la máquina pare completamente.

Eliminación del detergente.- Resulta muy importante hacer notar, que para tirar el agua con detergente es necesario que la máquina se pare completamente. Al terminar la rotación, se destapa la máquina, como se mencionó antes; en seguida se abre la válvula, usando la llave que se mencionó, solamente que se hará girar en sentido contrario de como se mueven las manecillas del reloj. Mientras sale el agua, se sacan una a una las cajas, colocándolas en el mismo sitio pero con la parte abierta orientada hacia afuera. Se cierra la máquina como se indicó anteriormente y se conecta la corriente, dejando que funcione la máquina durante unos 2 min; se interrumpe la corriente y se deja que la máquina pare completamente, puede usarse el freno de pie para contrarrestar la inercia.

Llenado con el agua de enjuague.- Importante. Una vez que la máquina está completamente parada, se levanta la tapa, (antes no puede levantarse, una traba mecánica lo impide), se cierra la válvula, y se deja correr el agua caliente dentro del cilindro rotatorio, hasta que el agua llegue al nivel previamente fijado. Entre más caliente esté el agua, mejor. Esta agua, sin detergente, es para enjuagar las ampollitas. Se cierra la máquina y se sigue la misma operación descrita anteriormente, para que se llenen las ampollitas.

Eliminación del agua de enjuague.- Para este paso, se sigue la misma operación antes mencionada, teniendo

especial cuidado de que la máquina pare completamente.

Secado de las cajas conteniendo las ampollitas lavadas.- Se desorenden las rejillas y se tapan las cajas. Una vez tapadas las cajas con ampollitas, se llevan a un horno esterilizador, de calor seco, y se dejan durante 2 h a una temperatura de 200°C.

Para mantener la esterilidad de las ampollitas, es necesario dejar las cajas tapadas, hasta que se enfríen dentro del horno esterilizador.

La máquina lavadora está construída de metales - anticorrosivos. El cilindro lavador y sostenes de las cajas son de acero inoxidable y las partes de fundición son de aleación de níquel y latón. Tiene cupo para seis cajas y la máquina es accionada por un motor eléctrico de 37.5 Kg.m.s. de tipo especial para vencer la alta fuerza de rotación inicial.

3.2. Máquina Para Lavar Ampolletas

Tipo Rotatorio U.S. Bottler -

(Por Inyección)

Esta máquina lavadora es de forma circular. Los múltiples son los encargados de llevar a cabo el mecanismo por medio del cual las ampollitas son enjuagadas interiormente, el movimiento rotativo de la máquina lavadora puede ser en dirección de las manecillas del reloj (máquina estándar), ó bien en contra de las mismas.

La máquina puede ser cargada ó descargada por un solo operador, pero en algunas ocasiones se utilizan dos operadores, uno para que cargue la máquina y otro para que la descargue con el propósito de obtener una mayor velocidad de trabajo.

La máquina es versátil y puede realizar los siguientes pasos:

a).- Enjuagar completamente el interior y exterior de los envases en una sola vuelta sobre los múltiplos.

b).- Enjuagar nuevamente y solo por su parte externa el envase.

c).- El enjuague debe ser efectuado con agua - - fría ó caliente, Puede usarse vapor si se desea.

d).- Presenta tres válvulas en las que se combinan el agua caliente y el vapor, si se considera necesario.

e).- La presión mínima de agua recomendada es de 11.3 a 13.6 Kg.

f).- Cuando el uso de detergentes son requeridos, se tienen conexiones especiales que pueden ser utilizadas para ello.

g).- La máquina también puede ser usada para introducir aire dentro de los envases por medio de un conducto especial de enjuague.

Los envases son colocados en posición invertida sobre el soporte de las botellas, el cual se haya sostenido por medio del múltiple giratorio, asegurando en esta posición de los envases, un enjuague más eficiente y un vaciado más apropiado.

Los envases que se encuentran en el múltiple giratorio, son transportados hasta la cámara de enjuague, donde la acción de enjuagado se convierte en automática. La fuerza de rociado a través de los conductos de enjuague limpia completamente el interior de los envases, además de hacerlo por su parte externa. Posee una cortina de caucho, la cual tiene como finalidad, el servir como escudo al rocío de la cámara de enjuague, para que el operador no sea salpicado.

Eficiencia del Equipo Manual de Envases

Los múltiples giratorios contienen 10 brazos -- contruictos de bronce, cada brazo soporta un contenedor de envases y cada contenedor presenta 5 aberturas a través de las cuales se adaptan las agujas que son proyectadas al interior del envase. En total se tienen 50 agujas de lavado por juego.

Las aberturas, en el contenedor de los envases, permiten que éstos al estar invertidos descansen sobre - sus hombros más que sobre sus cuellos, de tal manera que se minimice la posibilidad de astilladuras ó roturas, además del posible daño a las agujas de lavado.

Cada máquina es suministrada con 10 diferentes contenedores de envases, los cuales son intercambiables, esto implica el utilizar el contenedor de envases que más convenga de acuerdo a las especificaciones de los envases que vayan a ser procesados.

FENDIMIENTO

Cada múltiple tiene una capacidad máxima de 5 - envases, con lo cual se tiene en una revolución de la máquina aproximadamente 50 envases lavados.

La velocidad giratoria de los múltiples, es variable por medio de 2 a 4 pasos, que se llevan a cabo en una polea. Velocidades variables de 0.64, 1.19, 1.804 y 2.41 rpm, son dadas.

Especificaciones Generales del Material

Todos los elementos de la máquina que contienen agua, aire, vapor u otros agentes de lavado, están constituidos de níquel puro, como lo son por ejemplo: las conexiones de entrada, los múltiples, el conjunto externo utilizado para el lavado en rocío, la torreta de la válvula y las agujas de lavado.



QUIMICA

Otras partes de la máquina, tales como los soportes de la plancha para las ampollitas, los soportes de las boquillas, el regulador de flujo, el tamiz, las cubiertas, así como el revestimiento de las cavidades, están hechas de acero inoxidable 18-8.

Agujas de Rociado

El tamaño de las agujas de rociado es de 0.8 mm de diámetro interior por 1.6 mm de diámetro exterior. Durante el proceso usual de lavado, estas mismas agujas son utilizadas para ampollitas que tienen un volumen que va de 1 ml hasta 100 ml, sin tener que ser cambiadas por otras agujas. Cuando son necesarias agujas más grandes debido a otras exigencias, éstas pueden ser fácilmente adquiridas.

Operación de Lavado

La operación de lavado es intermitente, la máquina empieza a trabajar mediante un control de pie, la operación de avance es susrendida de manera automática por medio de una leva de control que presenta un límite ajustable de 18.75 Kg.m/s.

En una sola secuencia, el múltiple avanza desde un estado estacionario hasta un estado en movimiento para finalmente llegar a otro estado estacionario. Este movimiento implica 1/6 de una revolución para cada múltiple.

Velocidad de Operación

La velocidad de la operación de lavado puede ser de 2 a 4 secuencias por minuto, dependiendo del operador para poder cargar o descargar los múltiples, de tal manera, que si son 2 operadores bien entrenados, la velocidad máxima de la máquina es de 60 a 70 envases por minuto.

Conexiones de la Bocuillas

Todas las conexiones de lavado, aire, vapor, así como las conexiones externas de lavado en rocío son de 9.5 mm y el desague de la cavidad es de 50.8 mm.

Dirección de las Operaciones

Las máquinas estándar presentan una dirección de operación durante el proceso de lavado es igual al de las manecillas del reloj, sin embargo, existen unidades especiales, en las cuales su movimiento rotativo es en contra de las manecillas del reloj.

Estaciones de Operación

En una revolución completa de la máquina hay 12 posibles posiciones de operación, 6 de estas posiciones corresponden a la posición estacionaria de los múltiples, cuando la máquina está en reposo, es decir, cuando ésta es cargada o descargada, estas posiciones son referidas como estados estacionarios asignándoles números no

nes para su identificación. Los 6 estados restantes, son conocidos como estados en movimiento, los cuales, se encuentran entre los estados estacionarios, siendo identificados por los números pares.

Válvulas

La válvula de distribución de la máquina lavadora, es del tipo de disco, lubricándose por sí sola con agua ó bien con el líquido lavador.

Procedimiento de Lavado Recomendado (Solo lavado Interno)

Muchos años de experiencia demuestran que se obtiene una mejor limpieza de las ampollitas por medio del tratamiento por choque, es decir, inyecciones a presión del líquido lavador al interior del envase, por medio de este tratamiento los envases reciben una serie de enjuagues con agua destilada e inyecciones intermitentes de vapor, seguido por un enjuague final de agua destilada y la eliminación de el agua de estas ampollitas por medio del aire.

Lavado Exterior por Roció

Este tipo de lavado es continuo y se utilizan aproximadamente 1.9 galones de agua por minuto a una presión de 6.8 Kg. El agua destilada utilizada durante el

lavado interno de los envases, puede ser utilizado para el lavado exterior por rocío.

Ciclo de Lavado de Ampolletas

Estación 1.-	Acción de carga.
Estación 2.-	Agua destilada.
Estación 3.-	Aire.
Estación 4.-	Vapor.
Estación 5.-	Rociado externo.
Estación 6.-	Agua destilada.
Estación 7.-	Vapor
Estación 8.-	Agua destilada.
Estación 9 y 10.-	Aire.
Estación 11.-	Descarga.
Estación 12.-	No en uso.

Requerimientos de Agua Destilada.

El agua destilada empleada durante el proceso de lavado es alimentada sólo en los estados de movimiento, siendo regulada la cantidad de agua por medio de los cambios de velocidad rotativa de la máquina. Los requerimientos de agua destilada para el lavado interno de las ampolletas es de 0.25 a 0.50 galones por estación, de donde el promedio total de agua destilada requerida es de - 1.5 a 3 galones por minuto para el lavado interno de las ampolletas.

Trabajando la máquina de acuerdo al ciclo de lavados recomendados [3 estados de lavado con agua destilada] se obtiene un promedio de 50 a 70 envases por minuto, lo cual está basado en una operación efectuada por la válvula de distribución de la máquina a una presión de 4.536 Kg.

Requerimientos de Aire.

El aire comprimido debe ser limpio y suministrado a la unidad con una presión de 4.536 a 5.443 Kg.

Requerimiento de Vapor.

El gasto de vapor que es suministrado a la máquina lavadora, es de 22.68 Kg por hora.

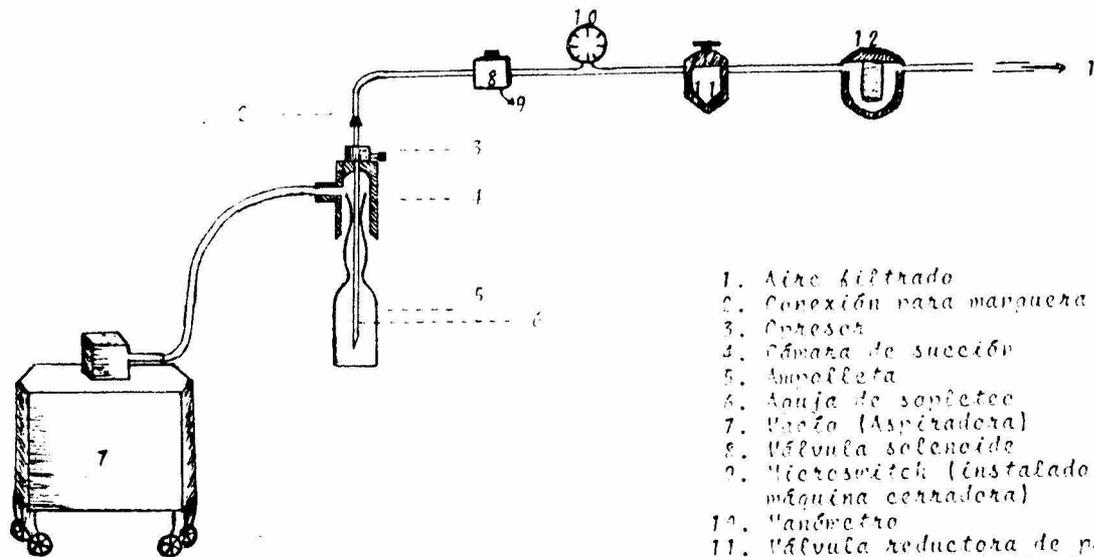
Respiradero

El respiradero se localiza en el centro de la cubierta y tiene un diámetro de 152.4 mm.

Dimensiones de la Máquina

Diámetro exterior del punto más largo	1.447 m
Diámetro del punto más alto	1.4224 m
Peso neto aproximadamente	381.024 Kg
Peso neto de la caja	612.36 Kg
Dimensiones de la cubierta: Altura	1.6764 m
Largo	1.7272 m
Ancho	1.8034 m

3.3 LAVADO CON AIRE Y VACIO MEDIANTE UN ADITAMENTO ESPECIALMENTE DISEÑADO PARA ADAPTARSE A UNA MAQUINA LLE-
NADORA-CERRADORA AUTOMÁTICA (AUTO-AMPAR)



1. Aire filtrado
2. Conexión para manguera
3. Conexión
4. Cámara de succión
5. Aguja
6. Nozzle de sopletos
7. Bomba (Aspiradora)
8. Válvula solenoide
9. Microswitch (instalado en la máquina cerradora)
10. Manómetro
11. Válvula reductora de presión
12. Filtro-deshumidificador

Como puede observarse en el diseño antes indicado, el aditamento para el lavado en seco con aire y - aspiración, consta de los siguientes elementos:

1. Aguja de sopleteo y cámara de succión.
2. Microswitch
3. Filtro de aire y deshumidificador
4. Regulador de presión
5. Manómetro
6. Válvula solenoide (Tipo normalmente cerrada)
7. Máquina aspiradora, con bolsa de recolección de partículas.
8. Mangueras y conexiones para el aire y el vacío.

1. Aguja de sopleteo y cámara de succión

Es recomendable contar con dos ó tres diferentes diámetros de agujas de sopleteo, para mejor adaptación a los distintos tipos y calibres de las ampollitas. La aguja de sopleteo atraviesa la cámara de succión, y se desliza por ella para sujetarse mediante un opresor a la altura más conveniente, según la longitud total de la ampollita, tomando en cuenta, que el extremo libre - de la aguja, debe quedar a unos milímetros por arriba del fondo de la ampollita.

2. Microswitch

El microswitch que se utilizó en la prueba, es de simple acción y opera a 115 V. Este microswitch se acondiciona de manera que el detector apoye sobre la leva que opera el sistema de elevación de las agujas de la máquina llenadora-cerradora Auto-Annak, de manera que al girar la leva, se oprime el detector que a su vez acciona la válvula solenoide abriéndola para permitir la acción de sopleteo, solamente cuando la aguja se encuentra en el interior de la anolleta, y cierra momentos antes que la aguja sopleteadora deje el recipiente.

3. Filtro de Aire y Deshumidificador

Este filtro-deshumidificador se interpone en la línea de abastecimiento de aire comprimido que se encuentra normalmente a una presión de 7.01 Kg/cm^2 . En este experimento se utilizó un aparato marca VORGEN con entrada y salida de 9.525 mm.

4. Regulador de Presión

El regulador de presión tiene por objeto reducir la presión de aire del sistema general de abastecimiento a una presión de trabajo de 2.5 Kg/cm^2 .

En la experimentación se utilizó un regulador de presión marca WILKERSON Co. Modelo 2001-2.

5. Manómetro

En la experimentación se utilizó un manómetro marca METRON de fabricación nacional, con una capacidad de 4 Kg/cm^2 .

6. Válvula Solenoide

Se utilizó una válvula solenoide de fabricación nacional marca I.I.S.A. (Instrumento Industrial, S.A.) de dos vías que no requiere presión diferencial para su operación.

7. Máquina Aspiradora

Se empleó una máquina aspiradora MULTI-CLEAN de México, para trabajo continuo, modelo D-100.

8. Mangueras y Conexiones

De la salida del solenoide a la entrada de la aguja sopleteadora, se utilizó manguera plástica semirígida de alta presión de 6.35 mm de diámetro interior.

De la boquilla de la cámara de succión a la aspiradora, se utilizó manguera flexible de 25.4 mm de diámetro interior.

Funcionamiento

El funcionamiento de este aditamento es el siguiente:

Un microswitch está acodicionado al sistema

de elevación de las agujas en donde se encuentra también la del sopleteo, de manera que cuando ésta aguja se ha introducido al centro del interior de la ampolleta y llega al fondo de la misma, el microswitch cierra el circuito que acciona la válvula solenoide, que deja entonces pasar el aire filtrado a la presión requerida para la formación de la turbulencia que saca al exterior las partículas sueltas que ahí se encuentran. Las partículas así extraídas, son entonces conducidas rápidamente al colector del aspirador. Cuando la aguja se eleva nuevamente, el microswitch cierra la válvula solenoide para impedir que el aire siga pasando, mientras una nueva ampolleta cae bajo la posición de sopleteo - para continuar así el ciclo.

3.4 Experimentación propiamente dicha, tablas comparativas y resultados obtenidos.

Se hizo una fabricación a escala Industrial de un producto en solución acuosa a un pH de 6.7, la cantidad de solución preparada fue suficiente para envasar 3,585 ampolletas, a un volumen de 5.3 ml (19 l).

Se tomaron 3,600 ampolletas de la misma fabricación y calibre y se separaron en 3 porciones de 1,200 ampolletas c/u.

Cada una de las porciones separadas, se destinó a cada uno de los tres distintos sistemas elegidos para la prueba a saber. Lavado por centrifugación, lavado por inyección, lavado en seco con aire-vacío.

La porción de ampolletas destinada al lavado en seco, fue primeramente siliconizada utilizando para ello, silicon LE-45 de Union Carbide y agua desmineralizada para obtener una concentración final de silicon del 1%.

Las porciones correspondientes a las lavadoras por centrifugación e inyección, fueron pre-esterilizadas a 210°C durante 2 h, en un horno eléctrico.

La porción correspondiente al lavado en seco - también fue sometida a pre-esterilización, en las mismas condiciones una vez que fueron siliconizadas.

Las porciones de ampolletas que fueron lavadas por las máquinas lavadoras de centrifugación e inyección, fueron enseguida llenadas con la solución en una máquina automática llenadora-cerradora AUTO-AMPAK, tomando la precaución de interponer en el garrafón que contenía la solución preparada y filtrada, un filtro "selas" de porcelana porosa, para asegurar la ausencia completa de partículas provenientes de la solución. Se tomó especial cuidado en vigilar el ambiente del cuarto de llenado para asegurar dentro de lo posible, una contaminación con polvo atmosférico durante el llenado.

Por lo que se refiere a la porción destinada al lavado en seco, se lavó con aire-vacío en la misma máquina automática llenado-cerradora AUTO-AMPAK, a una presión de 2.456 Kg/cm^2 . Para este objeto, se acondicionó un paso antes del llenado, la aguja de sopleteo con su cámara de succión, de tal manera, que la ampollita recién sopleteada pasa inmediatamente después de llenarse y a cerrarse.

Después de haber llenado las ampolletas de la manera descrita, se procedió a hacer la revisión óptica individual con mucho cuidado, empleando un revisador de contraste marca "STOLI".

La revisión se hizo intencionalmente antes de la esterilización final de las ampolletas, con objeto de evaluar lo más correctamente posible la eficiencia de los diversos sistemas de lavado, ya que de no hacerlo así, el vidrio que se produce siempre durante la esterilización,

falsificar los resultados.

Los resultados obtenidos, se muestran en la tabla siguiente:

Tabla No. 10

Sistemas de lavado	capacidad	color	% de amp. c/pelusa	% de amp. c/vidrio	% amp. limpia	% amp. sucia
U.S. Fottler (Por inyección)	5 ml.	Blanca	3.2	4.54	92.26	7.74
Erover (Por centrifugación)	5 ml	Blanca	3.84	2.12	94.04	5.96
Alitamento especial (Aire-aspiración)	5 ml	Blanca	1.13	-0.29	98.58	1.42

Como podrá observarse de la tabla anterior, el sistema de lavado que dió mejores resultados, fué el de "lavado en seco" por Aire-vacío. Es digno de especial mención, el hecho de que solo el 0.29 % de las ampolletas resultaron con partículas de vidrio u 1.13 % con pelusa.

Poca diferencia encontré en la eficiencia de los dos sistemas tradicionales de lavado (centrifugación e inyección).

La siguiente parte del estudio, consistió en comprobar la resistencia del vidrio siliconizado a la formación de astillas de vidrio durante la esterilización.

Con este fin se sometieron a esterilización final en autoclave a 121°C durante 45 min, sólo las ampollitas que resultaron limpias después de la revisión; los resultados encontrados después de esta segunda revisión, se muestran en la tabla siguiente:

Tabla No. 11

Sistemas de lavado	% de ampollitas con vidrio	% de ampollitas limpias
Por inyección J.S. Nuttler	7.58 %	92.42 %
Por centrifugación Brewer	3.65 %	96.35 %
Por sonleteo Aditamento Especial	0.192 %	99.808 %

Como podrá observarse de la tabla anterior, el porcentaje de vidrio obtenido al esterilizar las ampollitas no protegidas con silicón, es bastante mayor en relación con las ampollitas siliconizadas.

Considerando el número total de ampollitas sucias, en el proceso completo, es decir, sumando las ampollitas sucias que resultaron de la primera revisión (Por lavado insuficiente) con las ampollitas con vidrio que resultaron de la segunda revisión (formación de astillas durante la esterilización), llegué a la siguiente tabla:

Tabla No. 12

Sistemas de lavado	% de amp. c/pelusa	% de amp. c/vidrio	% de amp. limpias	% de amp. sucias
U. S. Bottler (por inversión)	3.2	11.54 %	85.26 %	14.74 %
Brewer (por centrifugación)	3.24	5.55 %	90.61 %	9.39 %
Aditamento Especial (Aire-aspiración)	1.13	0.47 %	98.4 %	1.6 %

4. Pronogición de un nuevo Sistema Para un Procesado de los Envases Antes de su Llenado.

Teniendo como base los resultados positivamente favorables de las experimentaciones realizadas, me permito proponer un novedoso sistema para preparar los envases que se utilizarán para llenar soluciones inyectables termorresistentes. Confío que siguiendo este sistema, se podrán reducir las mermas de este tipo de productos a una cifra despreciable.

En los estudios realizados, se ha puesto de manifiesto que:

- Es inútil exagerar las medidas para la mejor limpieza de los recipientes de las soluciones inyectables, si de cualquier forma, durante la esterilización en autoclave se producirán en un porcentaje importante un gran número de astillas de vidrio.
- La limpieza que se consigue utilizando las complicadas y costosas maquinarias usuales, es deficiente, puesto -- que los flujos lavadores sirven de obstáculo a la eliminación de las pequeñas partículas que más bien se adhieren con ellos a las paredes del recipiente.

Es por ello que el método aquí propuesto, consiste fundamentalmente en:

- a) Proteger las paredes de vidrio de los recipientes mediante la siliconización, de manera que las soluciones acuosas no ataquen dichas paredes durante la esterili-

zación en autoclave (las soluciones no acuosas no las atacan).

- b) Eliminar las partículas sueltas del interior de las ampollitas en seco sin utilizar soluciones de ninguna índole.

Deben utilizarse ampollitas previamente grabadas ó marcadas con tintas indelebles y resistentes al calor, pues de lo contrario, es difícil eliminar la capa exterior de silicón que dificulta la adherencia de las tintas durante la impresión, a no ser que pueda efectuarse la siliconización solo en el interior del recipiente.

- 1.- Si no se cuenta con un equipo especial de siliconización, ésta puede hacerse utilizando las lavadoras usuales de ampollitas, ya sean las de centrifugación ó las de inyección.

En lugar del agua para el lavado, se utiliza una dilución al 1% de emulsión de silicón LE-45 de Union Carbide ó bien emulsión Realsil de Watson Phillips con agua desmineralizada. Con objeto de no gastar demasiado silicón, se puede utilizar varias veces la misma dilución del silicón a condición de filtrarla cada vez y adicionarla de un efectivo agente bacteriostático.

- 2.- Las ampollitas protegidas con silicón, se colocan en charolas y se hornean cuando menos 2 h a 210°C. Después de transcurrido este tiempo, las ampollitas se dejan enfriar.

3.- En una máquina automática llenadora-cerradora, se adapta un paso antes de la estación de llenado, el aditamento especial antes descrito. Después de centrar bien -- las agujas de sopleteo y de llenado, se procede al llenado de los envases sin ninguna otra precaución. Con este sistema aunque siempre es deseable colocar la máquina llenadora en un ambiente de aire filtrado a presión positiva, se puede prescindir de esta condición, pues el peligro de una contaminación con polvo atmosférico entre el trayecto de la amolleta de la estación sopleteadora (lavadora) a la estación de llenado que dura segundos es poco probable.

NOTA:

Cuando se llenen soluciones acuosas, puede evitarse la siliconización y solo se pre-esterilizan los recipientes tal y como se reciben del proveedor antes de alimentar - la máquina llenadora equipada con el aditamento especial.

CONCLUSIONES

Como una consecuencia de las experimentaciones realizadas, puedo concluir que:

1. Las ampollitas tal como se reciben de los proveedores, dejan mucho que desear por lo que a limpieza se refiere.
2. El empaque de las ampollitas vacías en bolsas de polietileno por parte de los fabricantes es recomendable.
3. Se comprobó experimentalmente la poca eficacia de las máquinas lavadoras para ampollitas de los sistemas usuales de centrifugación o inyección.
4. Se comprobó experimentalmente la eficacia de un novedoso dispositivo lavador en seco por aire-vacío diseñado expresamente.
5. Se confirmó la fragmentación de las paredes interiores de los recipientes durante la esterilización en autoclave de las soluciones acuosas.
6. Se observó la ausencia de la fragmentación de las paredes interiores de los recipientes durante la esterilización en autoclave de las soluciones oleosas.
7. Se encontró una solución al problema de la fragmentación que se produce en las paredes de los recipientes para soluciones acuosas inyectables, durante la esterilización en autoclave mediante la siliconización del recipiente.
8. Se propone un sistema para procesar los recipientes para inyectables y obtener mermas despreciables cuando menos por lo que respecta a la presencia de partículas extrañas en la solución envasada.

Aplicando el sistema propuesto, encontré las siguientes ventajas:

- a) Se reduce considerablemente el tiempo de la fabricación, ya que la operación de lavado se hace al momento del llenado, utilizando la misma máquina llenadora-cerradora.
- b) El ahorro del gasto de agua para el lavado de la ampollitas es total; el consumo del agua utilizada en la siliconización es mínima, ya que se puede utilizar la misma preparación cuantas veces sea necesario, siempre y cuando esta se utilice recién filtrada.
- c) Las mermas obtenidas por concepto de partículas extrañas en la solución envasada, es siempre inferior al 2%.
- d) Las severas medidas generalmente adoptadas por la Industria Farmacéutica en el área de llenado de soluciones inyectables para proteger el producto contra la contaminación con polvo atmosférico, no son tan indispensables, ya que el llenado de las ampollitas se lleva a cabo inmediatamente después que la ampollita ha sido lavada por sorbeteo-aspiración, ya que las probabilidades de contaminación en el trayecto entre la estación de sorbeteo y la del llenado, son prácticamente nulas.
- e) El costo del aditamento y su aspirador de vacío en relación al costo de una máquina lavadora usual, no tiene comparación posible.
- f) El tiempo utilizado en la revisión óptica final, se reduce considerablemente, ya que el producto a revisar, se encuentra normalmente limpio.

BIBLIOGRAFIA

1. ANSFORD W.R. et LAMPI S. - Propriétés stabilisantes du tween 80 dans les solutions de protéines. Bull. Patent. Prop. Assoc., 1966, 20, No. 3, 74-84.
2. AUTIAR J. - Interactions entre médicaments et plastiques. J. Mondial Pharm., 1966, No. 1, 316-41.
3. CAZAL P. - Lésions artérielles pulmonaires produites expérimentalement par injection intraveineuse de paillottes de verre provenant de la décharge de flacons défectueux. Communication faite au 5e. Congress National de Transfusion sanguine.
4. COMART H.O. - Le conditionnement en verre. L'alimentation et la vie, 1967, 55, No. 1-2-3, 26-43.
5. GONZALEZ CARTEFO J. - Influence de la teneur en bore des verres neutres. Pharm. Acta Helv., 1955, 30, No. 3 91-92 et 1956, 31, No. 3, 109-117.
6. CLOPIA ELENA YOVZAR TAYAYO. - Reducción de las mermas en la fabricación de soluciones inyectables por eliminación de cuerpos extraños. 1972.
7. La Pharmacie Industrielle - Bulletin du syndicat national de L'Industrie pharmaceutique.
8. LACHMAN LEON, LIEBERMAN HERBERT A. and KAVIG JOSEPH L. The theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lea and Febiger, 1970.

- 9.- LACHMAN L. - *Conditionnement et stabilité des produits pharmaceutiques.* *Pharm. Acta Helv.*, 1964, 39, No. 9, 529-46.
- 10.- MARTIN C. LINDEMANN, W. ⁴
Injectables y su control
Compañía Editorial Continental, S.A. 1962.
- 11.- MEDICAMENTA
Guía Técnica Práctica para Farmacéutica y Médicos.
Dirigida por el Dr. P. Font Quer
Séptima Edición
Editorial Labor, S.A.
- 12.- PIGNARDIG., FALLAIS Ch. J. et FRANCOIS A. H. - *Conservation des solutions radio-actives.* *Farmaco Ed. Prat. Ital.*, 1967, 22, No. 12, 800-10.
- 13.- REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE
Fourteenth Edition
Mack Publishing Co.
- 14.- UNITED STATES PHARMACOPEIA XV
- 15.- UNITED STATES PHARMACOPEIA XVI
- 16.- UNITED STATES PHARMACOPEIA XVIII

Esta Tesis se Imprimió en Abril de 1974
empleando el sistema de reproducción Foto Offset,
en los Talleres de Impresos Offsali-G, S. A., Av.
Colonia del Valle No. 531 (Esq. Adolfo Prieto),
Tels 523-21-05 y 523-03-33 México 12, D. F.