

00524
103



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO Y SECUNDARIO
EMPLEADO EN EL ACONDICIONAMIENTO DE
INYECTABLES.

**TRABAJO ESCRITO VIA CURSO
DE EDUCACION CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
ILUHIL XOCHITL MARTINEZ CARRILLO**



MEXICO, D. F.

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Jurado asignado:

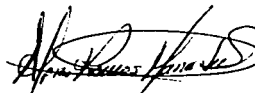
Presidente	Prof. León Coronado Mendoza
Vocal	Prof. Georgina Margarita Maya Ruiz
Secretario	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
1er. Suplente	Prof. Napoleón Serna Solís
2o. Suplente	Prof. Zoila Nieto Villalobos

Sitio donde se desarrolló el tema:

Edificio D Facultad de Química. Departamento de Educación Continua

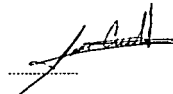
Nombre y firma del asesor del tema:

Prof. María del Socorro Alpizar Ramos



Nombre y firma del sustentante:

Iluhil Xóchitl Martínez Carrillo.



- A Dios por iluminar siempre mi camino.

- A Marco por estar en todo momento conmigo y apoyarme día a día. Te Amo Gordo.

- A Neme (q.e.d.p.) por ser hoy y siempre un ejemplo a seguir.

- A mi mamá por darme mucho más que la vida, Gracias Tere.

- A mis hermanos (Yola, Rayo, Silvia, Rene, Mon, Tita, Mary , Cuau, Vicky, Miguel y Nacho) que me han enseñado todo lo que se y siempre me han dado amor y comprensión; lo mucho o poco que soy lo soy por ustedes, los quiero mucho.

- A mis sobrinos (Evelyn, Memo, Brenda, Viole, Iván, René, Beto, Valeria, Aldo, Erika y Miguel) la vida es tan fácil o tan difícil como la quieran vivir, ustedes tienen todo para ser felices, solo haganlo.

- A los amigos que han estado presentes conmigo (en especial a José, Ivette y My Juancho).

2 d 28.1

ÍNDICE

<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	5
OBJETIVOS	6
<u>2. INFORMACIÓN GENERAL DEL TEMA</u>	6
2.1 ENVASE Y SUS FUNCIONES COMERCIALES	6
2.2 EL DISEÑO Y LA PRESENTACIÓN DEL ENVASE	7
2.3 EMPAQUE PRIMARIO	9
2.3.1 CONTENEDORES DE VIDRIO	9
2.3.2 ENVASES PRIMARIOS POLIMÉRICOS	12
2.3.3 TAPONES O CIERRES (Elastómeros)	19
2.4 EMPAQUE SECUNDARIO	20
2.4.1 ETIQUETAS E INSTRUCTIVOS	20
2.4.2 ESTUCHES	24
2.4.3 CAJAS COLECTIVAS	24
<u>3. DISCUSIÓN</u>	25
3.1 REQUERIMIENTOS DE LA USP PARA EMPAQUE Y ETIQUETADO DE INYECTABLES	25

4. CONCLUSIONES

26

5. BIBLIOGRAFÍA

27

ANEXOS

ANEXO I. TIPOS DE VIDRIO EMPLEADOS EN EL EMPAQUE DE INYECTABLES

ANEXO II. CARACTERÍSTICAS DE POLÍMEROS USADOS EN EMPAQUES DE INYECTABLES

ANEXO III. PRUEBAS FÍSICO QUÍMICAS Y REQUERIMIENTOS PARA CONTENEDORES PLÁSTICOS

ANEXO IV. ETIQUETAS

ANEXO V. EJEMPLO DE UN DOMI DE ESTUCHE

ANEXO VI. EJEMPLO DE UN DISEÑO DE AMPOLLETA

ANEXO VII. EJEMPLO DE DISEÑO DE CAJA COLECTIVA Y ACOMODO DE TARIMA

ANEXO VIII. EJEMPLO DE ETIQUETA DE CAJA COLECTIVA

MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO Y SECUNDARIO EMPLEADO EN EL ACONDICIONAMIENTO DE INYECTABLES.

1. INTRODUCCIÓN:

Los productos libres de microorganismos viables se denominan productos estériles, dentro de esta clasificación se incluyen los medicamentos de aplicación oftálmica, para irrigación y parenterales.

Los mecanismos de defensa primarios del cuerpo son las mucosas y la piel, al estar penetrando a través de la piel y/o mucosas estamos rompiendo esa primera barrera de defensa y el producto va directamente al torrente sanguíneo, por lo que los medicamentos inyectables deben cumplir la característica de ser estéril; todos los componentes y procesos involucrados en la preparación de estos productos se deben seleccionar y diseñar para todo tipo de contaminación de origen físico, químico y microbiológico.

El agua utilizada en la producción de inyectables debe de estar libre de productos metabólicos de bacterias, hongos y virus (libre de pirógenos); las bacterias Gram negativas producen endotoxinas, pirógenos potentes, que causan algunos de los efectos siguientes: elevación de la temperatura corporal, dolor de cabeza, vasoconstricción y aumento en la presión arterial.

Las principales fuentes de pirógenos son el agua empleada en los procesos de producción, la contaminación de soluciones y de envases (con una limpieza y esterilización a 210°C de 3 a 4 horas ó 650°C por 60 segundos los envases pueden quedar libres de pirógenos).

Los contenedores están en contacto con el producto, por lo que en su selección se tienen que tener en cuenta tanto sus características físicas como químicas para que estas no afecten la estabilidad del medicamento, no debe ser reactivo con los componentes del medicamento; los contenedores de vidrio tradicionalmente eran los más utilizados; sin embargo, desde 1984 hasta la fecha los plásticos han cobrado mayor importancia [1 y 7].

El etiquetado de los medicamentos debe cumplir los parámetros legales; las cajas colectivas y los estuches empleados deben cumplir los parámetros legales de etiquetado y sirven para proteger, almacenar y distribuir el producto.

En este trabajo se hace una revisión del material de empaque primario y secundario empleado en el acondicionamiento de inyectables.

OBJETIVOS:

- Mostrar la importancia del envase seleccionado para dosificar medicamento y como herramienta para venta, distribución y comercialización.
- Diferenciar entre el envase primario y secundario que contiene al inyectable.
- Mostrar las opciones de envases primarios con las que se cuentan en el mercado actualmente así como sus ventajas y desventajas.
- Destacar las determinaciones de control de calidad para los diferentes envases primarios y secundarios.
- Establecer la importancia de la normatividad y el control interno del empaque en los inyectables para asegurar al consumidor productos originales.

2. INFORMACIÓN GENERAL DEL TEMA:

2.1 ENVASE Y SUS FUNCIONES COMERCIALES

El envase es uno de los atributos del producto que ha sufrido una gran evolución [1]. En tiempos anteriores se pensaba que sólo servía para proteger al producto, después se dieron cuenta que el envase era el primer contacto entre el producto y el consumidor, y por tanto se llegó a la conclusión los envases deben cumplir con ciertas funciones como:

- El proteger al producto en su identidad

- Resguardar su potencia o pureza, por lo tanto su eficacia terapéutica
- Almacenamiento
- Transporte correcto
- Lugar donde se anexa información importante como es la fecha de caducidad
- Herramienta publicitaria y de mercadotecnia.

2.2 EL DISEÑO Y LA PRESENTACIÓN DEL ENVASE

Para hacer el diseño y la presentación del envase hay que definir si se trata de:

- Un envase primario
- Un envase secundario
- Etiqueta

El envase primario se refiere a los elementos del sistema de envase que están en contacto con el medicamento.

El envase secundario se refiere a los componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el Insumo y no están en contacto directo con él.

Se le llama etiqueta, al marbete, rótulo, marca o imagen gráfica que se haya escrito, impreso, estarcido, marcado, marcado en relieve o en hueco, grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible de contener el insumo incluyendo el envase mismo.

Estas definiciones están tomadas del **REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD TÍTULO PRIMERO Disposiciones generales Capítulo único artículo 2 fracción VII y VIII [9].**

Los envases deben proteger al producto de pérdida o cambio y no deben ejercer ninguna interacción física y/o química que puedan alterar la calidad del mismo, no ser tóxicos y proporcionar la suficiente información para identificar al mismo.

En el caso de los inyectables los componentes empleados en su empaque primario deben ser estériles libres de pirógenos ya que si no cumplen con este requisito puede ser la causa de diferentes tipos de contaminación.

Los envases utilizados en productos inyectables son diversos debido a su gran variedad de componentes químicos, estos pueden ser vidrio, materiales poliméricos y los tapones de mezcla de plásticos o elastómeros.

Los inyectables pueden ser líquidos o bien sólidos para reconstituir; los empaques comerciales disponibles son: dosis única en ampollas de vidrio, dosis única o múltiple en frasco vial con tapa plástica y sello de aluminio, botellas de polímeros desde 1mL hasta 1000 mL de dosis única, múltiple o administración parenteral intravenosa [1,7 y 2].

Al ser un tema muy extenso partiremos de algunas definiciones:

- Forma farmacéutica: Es la forma en que se expende el producto farmacéutico. Mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

Un inyectable puede ser:

-SVP: Small Volume Parenterals: En la USP se definen como aquellas inyecciones que están empacadas en contenedores y etiquetadas como que contienen 100mL o menos [1].

-LVP: Large Volume Parenterals: En la USP se definen como aquellas inyecciones intravenosas (incluye soluciones de irrigación, bolsas de sangre con anticoagulantes, que están empacadas en contenedores de 100mL o más) [1].

2.3 EMPAQUE PRIMARIO

2.3.1 CONTENEDORES DE VIDRIO.

Algunas de las características que favorecen su empleo en el dosificado de inyectables son:

- a) Es inerte.
- b) Impermeable a gases (por ej. O₂), a líquidos (por ej. H₂O), y a sólidos (por ej. polvo, partículas microbianas), con un sello o cierre adecuado la integridad del producto se mantiene.
- c) De fácil limpieza.
- d) Pueden ser tan transparentes para facilitar la inspección visual o tan pigmentados como se desee para evitar el paso de la luz.
- e) Son rígidos, fuertes, y estables a procesos repetidos de esterilización.

Los tipos de vidrio que recomienda la FEUM para uso en parenterales se dividen en tres clases de acuerdo a su coeficiente de expansión térmico y al contenido de Bario y son: el I (vidrio borosilicato), II y III (vidrio de baja resistencia), los cuales son resistentes a la acción corrosiva del agua, ácidos, bases y sales a diferentes grados.

Tipo I ó Vidrio Borosilicato: que es altamente resistente, bajo coeficiente de expansión térmica y generalmente es el más utilizado en el empaque de parenterales.

Tipo II: la composición de este vidrio hace que sea menos resistente que el tipo I, se puede utilizar en inyectables solamente si se trata la superficie adecuadamente con exposición repetida de calor para esterilizar o tratamiento con detergente alcalino y se utiliza para inyectables cuya estabilidad haya sido demostrada [2].

Tipo III ó Vidrio de Baja Resistencia: tiene contenidos más altos de óxido de sodio y calcio que el tipo II, tiene poca resistencia hidrolítica, se utiliza para vehículos no acuosos o para polvos inyectables.

La FEUM recomienda contenedores con resistencia a la luz no mayor del 10% utilizando una longitud de onda entre 290 y 450 nm a menos que la monografía particular del producto marque otra cosa [2].

El vidrio utilizado para empaque de inyectables debe de ser fabricado homogéneamente lo cual se puede verificar con una inspección visual.

Los componentes como viales, ampollitas, jeringas prellenadas pueden almacenarse en condiciones de temperatura y humedad controlada antes de ser esterilizados y después de ser llenados.

Este tipo de contenedores se pueden lavar en máquinas especializadas para ello, en el mercado existe un gran número y se basan en el lavado a presión con agua y/o vapor inyección de aire a diferentes tiempos predeterminados, utilizando siempre agua libre de pirógenos.

La esterilización se hace por calor seco; un ciclo común puede ser 4h a 250°C [1], ya esterilizado se almacena en charolas de acero inoxidable también estériles bajo flujo unidireccional.

Se recubre con una capa de silicón para evitar que los productos sólidos se adhieran a la pared del vial y afecte la concentración y uniformidad, se hace una emulsión de silicón (la composición varía de acuerdo a los requerimientos).

Una vez que se terminó el proceso de lavado, la aplicación de silicón y despirogenización de los viales: son almacenados en cuartos limpios especiales bajo flujo unidireccional.

Algunas de las determinaciones analíticas que se emplean para evaluar la calidad de los envases de vidrio, que tienen la finalidad de verificar el tipo de vidrio y grado de ataque:

a) Resistencia química

-Prueba de vidrio pulverizado (aplica a los tipos I y II): Determina la resistencia de los envases de vidrio al ataque del agua, cuando no han sido utilizados en algún proceso. La magnitud del ataque se determina por la cantidad de álcali liberado del vidrio, bajo condiciones específicas [2].

-Transmisión de vapor de agua o ataque del agua a 121°C (aplica al tipo II): Esta prueba se utiliza para determinar la permeabilidad a la humedad de un envase en el que se van a contener y conservar productos farmacéuticos [2]. Se llenan los envases al 90% de su capacidad se recubren con agua y se colocan dentro de un autoclave a 121°C durante 60 minutos, se extrae el agua de los contenedores y se analiza con una titulación volumétrica con ácido sulfúrico 0.02 N.

b) Dimensiones

- Altura
- Diámetro
- Variación en el grosor de la pared
- Perpendicularidad
- Apertura Concéntrica
- Diseño final
- Diámetro interno del cuello del envase
- Capacidad de llenado

c) Integridad de la superficie

- Ausencia de irregularidades
- Ausencia de orillas filosas

d) Calidad del vidrio

- Libre de cordones o filamentos generados en la producción del envase
- Libre de burbujas
- Libre de vidrio residual

e) Cuerpo del contenedor

- Temple del vidrio
- Resistencia a choques térmicos

La FEUM marca como pruebas para envases de vidrio para productos inyectables:

- a) Resistencia química del vidrio pulverizado (fundamente antes mencionado).
- b) Resistencia hidrolítica de vidrio tipo I, II y III (fundamento antes mencionado).
- c) Contenido de sodio en extractos de vidrio tipos I, II y III: La finalidad de ésta prueba es determinar y calcular el promedio de concentración de los óxidos individuales encontrados en las muestras analizadas utilizando una titulación volumétrica.
- d) Transmisión de luz para envases de vidrio: Ésta prueba se utiliza un espectofotómetro, se incide un rayo de longitud de onda determinada, se determina el promedio de la luz transmitida a través del vidrio y dicho promedio debe de estar dentro de los límites establecidos.
- e) Contenido de arsénico: Se utilizan 35 mL del líquido obtenido en la prueba del inciso b.

Algunas de las desventajas que presentan este tipo de envases es que requieren materiales adicionales como tapones, plásticos y aluminio; los envases de vidrio son frágiles y se deben de manipular con cuidado para evitar rupturas; el precio del vidrio utilizado para envasar inyectables es más alto comparado con los envases poliméricos utilizados para el mismo fin. [1, 7 y 9]. Ver anexo VI

2.3.2 ENVASES PRIMARIOS POLIMÉRICOS.

Los plásticos son polímeros (conjunto de monómeros), pueden ser de origen natural o sintético.

Contenedores de este tipo han incrementado su uso en parenterales debido a que existen en presentaciones con volúmenes grandes, los materiales más empleados en su elaboración son poliolefinas, vinil resistente y poliestireno. La USP divide a estos

contenedores plásticos para parenterales en 6 clases y tres diferentes temperaturas de obtención (50, 70 y 121°C).

En la actualidad los contenedores de esta naturaleza están recobrando el mercado en comparación con los de vidrio ya que son más baratos y fáciles de conseguir.

Los aditivos empleados en la fabricación de este tipo de envases son muy importantes ya que pueden variar las características físicas y/o químicas del producto final, los más utilizados son los antioxidantes (como: butilhidroxi tolueno BHT), estabilizadores de temperatura, lubricantes, plastificantes y colorantes (el colorante azul ultramarino es el más utilizado), dichos aditivos son combinados con el polímero durante su manufactura o después de dicho proceso, su concentración varía de 0.01% hasta el 60%.

Algunas de las ventajas del uso de estos contenedores son:

- La reducción de partículas al abrir la ampollita
- La administración del aire
- Envases rotos o estrellados
- Ahorro en el transporte, manejo y almacenamiento

Sin embargo, pueden presentar problemas como el no ser totalmente inertes, son permeables a algunos gases (como el vapor de agua), no ser flexible (dando problemas de envases quebradizos), y la inestabilidad de algunos materiales, dando como resultados reportes de baja potencia y actividad microbiana.

Ver Anexo II y III.

Los puntos más importantes que se toman en cuenta para seleccionar el envase plástico correcto son:

A. Propiedades Mecánicas.

A.1. Propiedades mecánicas: Los plásticos por naturaleza al someterse a esfuerzos repetitivos tienden a deformarse, se tiene que tener una clara idea de que

como se va almacenar el producto inyectable ya empacado para saber cual es el limite de deformación que es aceptable para el mismo [3].

A.2. Fuerza de tensión: Se refiere a que tanta tensión puede soportar un envase antes de romperse o soltar partículas que puedan contaminar al medicamento que contiene.

A.3. Elasticidad: Es el rango en el que la fuerza aplicada para la inducir una deformación en el envase sea reversible.

A.4. Propiedades térmicas: Si sabemos que un proceso de esterilización de inyectable en un autoclave es de 121°C esta sería la temperatura mínima que un envase debe soportar.

B. Propiedades Ópticas.

Éstas propiedades se refieren a que tan claro puede ser el envase para poder hacer una inspección visual del contenido sin tener que abrir el producto y que tanto debe dejar pasar la luz para que no afecte a los principios activos contenidos en él.

C. Propiedades químicas.

C.1. Espectroscopía infrarroja: Con esta prueba podemos saber los componentes y/o aditivos empleados en la manufactura del envase.

C.2. Espectroscopía ultravioleta: Esta prueba se utiliza para determinar y cuantificar los aditivos conjugados en dobles ligaduras o anillos aromáticos.

C.3 Espectroscopía de Absorción Atómica: Se utiliza para determinar trazas de elementos como plomo y calcio.

C.4. Cromatografía: Es un método en el cual los componentes de un envase son separados y distribuidos en las dos fases.

D. Permeabilidad.

La vida media de los inyectables es de 3 años o más según sea el caso, los inyectables son susceptibles a la permeación de oxígeno, vapor de agua y de otros gases; dependiendo del tipo de polímero y se utilizaron aditivos o no es el grado de permeabilidad que tiene el envase.

E. Requerimientos de Esterilización.

Existen tres métodos comunes de esterilización de envases que son:

- a) Autoclave (vapor de agua y presión): Se utiliza antes del llenado aséptico y como proceso final, es el único método aceptado por la FDA para esterilización terminal; el proceso típico es de 15 min, a 121°C, otros protocolos marcan más tiempo a temperatura más baja, pero nunca a la inversa. En contenedores de polietileno de alta densidad y polipropileno pueden ser esterilizados con vapor, mientras que para los contenedores de baja densidad se utiliza óxido de etileno para la esterilización.
- b) Radiación (Rayos Gamma): No se utiliza como proceso final, es común efectuar este proceso con envases que no soportan una esterilización en autoclave, es un método no común ya que se trata de radiactividad y se requiere de una bomba por ejemplo de Cobalto 60 para poderlo llevar a cabo que no es fácil ni accesible de obtener y mantener.
- c) Gas (óxido de etileno): De este método se sabe que puede tener reacciones con las proteínas de los microorganismos que pudiera contener el envase, que los productos que se obtienen (etilenglicol, clorhidrato de etileno) pueden ser tóxicos; adicionalmente este gas puede ser absorbido por algunos polímeros.

F. Compatibilidad con el Producto: En esta prueba se envasa el producto y se somete a pruebas de estabilidad en diferentes condiciones, por ejemplo: se toman muestras representativas de un lote, se mantienen a diferentes temperaturas, las muestras se analizan de manera separada se determina si el producto es afectado o no al estar expuesto a dichas temperaturas durante determinado periodo de tiempo.

G. Toxicidad Biológica: Se toman muestras del medicamento ya acondicionado en el envase primario se hacen diluciones utilizando cloruro de sodio y se administran a animales (ratones y conejos) [2].

La FEUM marca que los envases primarios de plástico y los accesorios empleados para preparados farmacéuticos están compuestos, entre otros materiales por polímeros como polietileno de alta, media y baja densidad; cloruro de polivinilo, polipropileno; poliestireno; tereftalato de polietileno, etc. Y aditivos utilizados como plastificantes, antiestáticos, estabilizadores, antioxidantes, desmoldantes, etc. para uso farmacéutico. Dentro de las pruebas más importantes para la verificación de las características de los envases están:

a) Pruebas Generales

a.1) Acabado: Se observan por lo menos 12 piezas del producto y se reporta si la superficie del producto es lisa y de color uniforme. El envase debe de estar libre de burbujas, rebabas, deformaciones, rugosidades, roturas, desmoronamientos, material extraño, partes delgadas o chiclosas, bordes filosos, grietas, ralladuras, etc.

a.2) Envejecimiento: En ésta prueba los envases se ponen en contacto con detergente con alto con de fosfatos, se deja transcurrir 48 h y se verifica la integridad de los envases (no debe presentar roturas, laminaciones u otra alteración).

a.3) Permeabilidad de vapor: Los envases se llenan con una solución de NaCl, se cierran y se pesan, se almacenan por 21 días a temperatura de entre 4°C a 6°C, con una humedad relativa de entre 45% a 55%; transcurrido el periodo de tiempo se vuelven a pesar y la pérdida de masa no debe exceder más de 1 % de la masa total.

a.4) Transmisión de la luz para envases plásticos: Con la ayuda de un espectrofotómetro se incide un rayo de luz a determinada longitud de onda determinada, se determina el promedio de la luz transmitida a través del envase y dicho promedio debe de estar dentro de los límites establecidos.

a.5) Ensayos de identidad.

a.5.1) Análisis térmico: Se utiliza para identificar polietileno de baja y alta densidad y tereftalato de polietileno.

a.5.2) Espectrofotometría infrarroja: Se utiliza para identificar cloruro de polivinilo, polietileno de alta y baja densidad, polipropileno, tereftalato de polietileno.

a.6) Pruebas fisicoquímicas: Las siguientes pruebas son utilizadas para verificarlas especificaciones físicas y químicas, utilizando los extractos de los envases y/o accesorios plásticos.

a.6.1) Material oxidable: Se corta una muestra del envase, se coloca en un envase con agua y se calienta en el autoclave a 110 °C durante 30 minutos, ajustar el extracto obtenido con agua purificada hasta 250 mL y se titula o se puede hacer la determinación con un potenciómetro.

a.6.2) Residuos no volátiles.

a.6.3) Residuo de la ignición.

a.6.4) Materiales pesados.

a.6.5) Capacidad reguladora.

a.6.6) Amonio.

a.6.7) Aspecto y color.

a.6.8) pH.

b) Envases de cloruro de polivinilo: El cloruro de polivinilo se obtiene por la polimerización de cloruro de vinilo.

b.1) Bario.

b.2) Cadmio.

b.3) Calcio.

b.4) Metales pesados.

b.5) Resido a la evaporación.

b.6) Amonio.

c) Envases de polietileno de baja densidad: El polietileno de baja densidad es obtenido por polimerización de etileno bajo alta presión en presencia de oxígeno o por formación de radicales libres como catalizadores.

c.1) Ensayos de identidad.

c.2) Pruebas fisicoquímicas: Para éstas pruebas se corta el material en piezas de dimensión no mayor a 1 cm.

c.2.1) Acidez o alcalinidad.

c.2.2) Sustancias solubles en hexano.

c.3.3) Sustancias reductoras.

c.3.4) Aditivos.

c.3.5) Residuos de ignición.

d) Envases de polietileno de alta densidad: El polietileno de alta densidad es obtenido por polimerización de etileno bajo alta presión en presencia de oxígeno o por formación de radicales libres como catalizadores.

d.1) Ensayos de identidad.

d.1.1) MGA 0351.

d.1.2) MGA 0251.

d.1.3) Acidez o alcalinidad.

d.1.4) Absorbancia.

d.1.5) Sustancias reductoras.

d.1.6) Cromo.

d.1.7) Vanadio.

d.1.8) Zirconio.

d.1.9) Residuo de ignición.

2.3.3 TAPONES O CIERRES (ELASTÓMEROS).

Los tapones se utilizan para el cierre de envases de vidrio, deben ser resistentes, flexibles, elásticos ya que debido a su naturaleza se pueden utilizar para dosis múltiples. Existen diferentes tipos de elastómeros que pueden ser de origen natural o sintético, y varían sus características de permeabilidad a gases, agua, resistentes a calor, aceite y fragmentación.

De acuerdo a la naturaleza de su composición los tapones se dividen en:

-Tapones de elastómeros insaturados (polisopreno natural y sintético, polibutadieno, policlorofeno, estireno y nitrilo de butadieno).

-Tapones de elastómeros insaturados (incluyen butil, etilen propileno, etilen propileno dieno y silicona).

Los tapones son almacenados en área limpia, con temperatura alrededor de los 15°C ya que estos se degradan con el calor y el aire.

Los tapones llevan un proceso de:

- a) Lavado: puede utilizar o no detergentes, en el caso que se utilicen, se debe tener cuidado de no dejar residuos al finalizar el lavado y agua libre de pirógenos.
- b) Esterilización: los tapones son esterilizados generalmente en una autoclave con calor húmedo, también se puede utilizar óxido de etileno, rayos ultravioleta.
- c) Recubrimiento de Silicón: en ocasiones es necesario lubricar los tapones para facilitar su inserción al frasco, se utilizan para este fin aceite de silicón.

Tanto la FEUM como la USP marca determinaciones fisicoquímicas y microbiológicas, en el caso de los tapones se aplican la mayoría de las determinaciones analíticas que se emplean en los envases plásticos [4], la FEUM marca determinaciones para envases de plástico y accesorios para contener preparados farmacéuticos que ya se mencionaron anteriormente en el apartado de envases primarios poliméricos [2].

Se utilizan materiales adicionales para dar el cierre final a los envases de vidrio como el aluminio: este material se utiliza cuando se tiene la seguridad y se puede demostrar que este no está en contacto con el producto.

2.4 EMPAQUE SECUNDARIO.

2.4.1 ETIQUETAS E INSTRUCTIVOS.

En la NOM-072-SSA-1-1993 ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS se define como "cualquier marbete, rótulo o marca gráfica que se haya escrito, impreso, esparcido, marcado, marcado en relieve o en hueco, grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible de contener el medicamento incluyendo el envase primario; en el CFR 21 parte 210.3 donde se establecen las definiciones en el inciso (22) Habla de la definición de etiquetado, la interpretación es que una etiqueta es cualquier presentación escrita ya sea manual o impresa en una máquina colocada inmediatamente después de cualquier contenedor de cualquier producto (FDC11/98), en conclusión es cualquier producto utilizado en el empaque en el cual identifica el envase que contiene el producto y llega datos como lote, fecha de caducidad, nombre de la empresa que fabrica, vía de administración, registro de la Secretaría de Salud [2,6,8,10 y 11].

En el caso de instructivo es todo aquel inserto que acompaña al medicamento y que tiene las mismas especificaciones de la etiqueta sólo que este no está adherido al envase, puede estar precintado o sólo predoblado dentro del estuche del producto.

La información que la etiqueta deben tener es:

- a) **Nombre Comercial del Producto:** Si consta de dos palabras o más deben de estar en un sólo renglón con el mismo tamaño de letra.

- b) **Nombre Genérico:** El nombre de la sustancia activa del inciso anterior, deben estar en colores contrastantes con respecto al fondo y ser del tamaño de una tercera parte del nombre comercial.
- c) **Forma Farmacéutica:** No debe expresarse con abreviaturas.
- d) **Concentración del Medicamento:** Cuando se tengan en el mercado varias concentraciones del mismo medicamento se debe expresar bajo la forma farmacéutica.
- e) **Fórmula:** Se debe de escribir la palabra fórmula y existen diferentes casos.
- e.1) Cuando se tiene un volumen de hasta 15mL, la fórmula se escribe por cada 1mL.
- e.2) Cuando se tiene un volumen de más de 15mL, la fórmula se escribe por cada 100mL.
- e.3) En caso de inyectables, de dosis única y con presentación unitaria, la fórmula se deberá expresar por unidad, en caso de que sea de dosis múltiple, la fórmula se debe expresar por mL
- e.4) En caso de formas sólidas para reconstituir que están en presentación unidosis o multidosis:
- e.4.1) En el envase secundario:
El frasco con polvo contiene:
Principios activos y su equivalencia si procede (mg, g, U, UI).
Excipientes (cbp,csp o cs).
Y en su caso:
La ampollita con diluyente contiene X mL.
- e.4.2) Envase primario: Cuando los inyectables se reconstituye sea dosis única o múltiple, se especifica: "hecha la mezcla Cada 100mL contiene:_____".

- e.5) Se deben especificar los aditivos utilizados.
- f) Dosis: Se especifica "Dosis la que el médico señale", con excepción de los medicamentos que no requieren receta médica para adquirirlos.
- g) Vía de administración: Se especifica "vía de administración _____", en el caso de que se incluya instructivo se colocará la leyenda: "Lea instructivo anexo" o "Lea instructivo".
- h) Datos de concentración y almacenaje. Ejemplos: "Consérvese a X°C", "Protéjase de la luz", "No se congele" o lo que se requiera para resguardar la integridad y calidad del producto
- i) Leyendas de advertencia y precautorias. Ejemplos: "No se administre a mujeres embarazadas", "No se administre en combinación con medicamentos empleados para la hipertensión", etc.
- j) Clave del registro ante la SSA.
- k) Número de lote.
- l) Fecha de caducidad.
- m) Datos del fabricante: Se especifican datos como son la dirección y la razón social
- n) Precio Máximo al Público.
- o) Etiquetado de envase secundario: Debe incluir el inciso a), b), c), descripción del contenido y e).
- p) En el caso de que sólo se venda en envase primario todos los puntos anteriores deben estar contenidos en éste.

q) En el caso de jeringa prellenada deberán llevar una banda de color azul y los textos en el mismo color, si se trata de envases empacados en burbuja individual no se incluya la fecha de caducidad ni el lote, estos datos se expresan en la burbuja.

r) No se podrá sobreetiquetar la información original.

[9]. Ver Anexo IV etiquetas.

Dentro de las especificaciones de control de calidad que se hacen a etiquetas son:

- Verificación de textos.
- Verificación de uniformidad con la guía de pantones.
- Verificación de versión vigente.
- Verificación de área sin barniz para el loteado, colocación de fecha de caducidad y precio máximo al público.
- Verificación del código de barras.
- Impurezas en textos (llamadas piojos).
- Uniformidad de adhesivo.
- Embobinado.
- Comprobación de determinado adhesivo.
- Pruebas de estabilidad: A diferentes condiciones y tiempo se debe tener la seguridad de que las etiquetas no se van a caer del empaque primario.

El almacenamiento de etiquetas e instructivos es en un cuarto limpio para este fin con temperatura y humedad controlada, de manera separada e identificadas.

Es necesario hacer la conciliación de este tipo de material al 100% ya que si hay pérdida de esto puede provocar una contaminación con consecuencias muy seria. Ver Anexo IV etiquetas.

2.4.2 ESTUCHES.

Envase secundario que protege al producto que no está en contacto directo con el medicamento y se utiliza para comercializarse.

Debe cumplir con los requerimientos de las etiquetas y obedece las normas de etiquetado. Ver anexo V.

2.4.3 CAJAS COLECTIVAS.

Son aquellas cajas que se utilizan para resguardar cierto número de productos terminados, se utilizan para almacenarse y distribuir el producto en el mercado.

Las dimensiones de las cajas colectivas dependen del tamaño del estuche que contiene el envase primario y del número de estuches que queremos contener. Ver Anexo VIII Ejemplo de diseño de caja colectiva.

En caso de envase adicional como es caja colectiva deben llevar por lo menos:

- Nombre comercial

- Nombre genérico

- Forma farmacéutica

- Concentración por envase
- Lote

- Caducidad

- No. de registro
- Datos de almacenamiento
- Cantidad de piezas por caja
- Datos del fabricante
- Datos del distribuidor.

[9]. Ver Anexo VIII.

3. Discusión:

Existe una cantidad de información sobre el tema en la USP, Farmacopea Japonesa, Farmacopea Inglesa, en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en el CFR 21 parte 210 y 211 pero todas coinciden en la necesidad de elegir el envase correcto de acuerdo a las características de los componentes del medicamento, las pruebas estrictas de control de calidad, además de la necesidad del control y conciliación de etiquetas y de materiales impresos.

3.1 REQUERIMIENTOS DE LA USP PARA EMPAQUE Y ETIQUETADO DE INYECTABLES.

-El contenido de una dosis única parenteral se limita a una sola vez y el límite es 1 L.

-Los parenterales intraespinal se deben envasar en dosis única.

-Los contenedores de inyectables que se utilizan para dosis no múltiples pueden permitir el retiro de 30 mL, a menos que la monografía del producto especifique otra cosa.

-Las soluciones de irrigación, deben estar diseñadas para el empleo rápido y pueden contener volúmenes excedentes a 1L.

-Las inyecciones de uso veterinario están libres de los requerimientos de etiquetado de dosis únicas y de los volúmenes de empaques múltiples.

-Las etiquetas no deben cubrir todo el envases, deben dejar una área libre para la inspección visual del producto.

- Los productos de irrigación deben tener una leyenda donde se especifique que no se debe utilizar como inyección intravenosa.

4. Conclusiones:

- En el mercado se cuenta con diferentes envases primarios de vidrio y plástico, la elección del contenedor apropiado dependerá de las características del medicamento, así como del proceso de fabricación que lleve acabo.

- Es necesario que los contenedores primarios (envases, y cierres o tapones) se consuman de acuerdo a su fecha de expiración ya que el tiempo y ciertas condiciones afectan la naturaleza de los mismos y pueden provocar un problema al producto.

- Todo aquel material que contenga información del producto y la empresa requiere tener control ya que pueden llegar a clonar el producto con los datos propios y provocar una situación ilegal no deseada, así como, pérdidas de capital y lo más importante poner en riesgo la salud del consumidor.

- Un buen control de calidad desde el inicio hasta el final del proceso asegura la producción de medicamentos aptos para el consumo humano y veterinario.

- Los materiales de empaque de un producto farmacéutico no sólo sirven para contenerlo, protegerlo de la luz y guardarlo en las condiciones apropiadas para su uso, también puede

ser una herramienta muy importante en la comercialización del mismo, se pueden poner colores que faciliten el reconocimiento de la marca.

- El empaque de los inyectables es muy importante ya que es la forma en la que se presenta al usuario, debe ser lo suficientemente específico para que el consumidor lo reconozca y se sienta con la confianza que el medicamento que contiene es el original, cuenta con la potencia, pureza e identidad; además de proporcionar la información suficiente y necesaria para su uso.

5. Bibliografía:

- 1.- Avis, K., Lieberman, H., Lachman L., "Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications", volumen 1, 2 y 3. Marcel Dekker, Inc. Second Edition. (1992), pp 360-508.
- 2.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7a. edición. México 2000, pp 423-445.
- 3.- AST Designation: C149-86, C169-89. 1991 Annual Book of ASTM Standards (1991), pp 744-756.
- 4.- Morton, D.K. , Lordi, N. G., "Quantitative and mechanistic measurements of parenteral vial container/closure integrity". Laekage quantitation, J. Parents Sci. Technol., (1973), pp 365-385.
- 5.- The Japanese Pharmacopoeia Fourteenth Edition, English Version (2001) pp.562-568.
- 6.- The U.S Pharmacopoeiate Twenty-six Edition (2002), pp 1963-1965, 2067-2068, 2142-2149 y 2417-2439.
- 7.- Kaning, J., Lieberman, H., Lachman L., "Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Lea & Febiger. Third Edition, (1986), pp 619-678.
- 8.- Code of Federal Regulation CFR 21 part 210 & 211, revised April 1, 2002. GMP PUBLICATIONS.

9.- http://www.salud.gob.mx/unidades/dgaj/nuevo/rgs_rojo/t1_insalud.htm

10.- <http://www.FDA.com>

11.- <http://www.GMPPublications.com>

ANEXO I. TIPOS DE VIDRIO EMPLEADOS EN EL EMPAQUE DE INYECTABLES

TIPO	DESCRIPCIÓN	COMPOSICIÓN Y PORCENTAJE	USOS
I	VIDRIO DE BOROSILICATO O ALTA RESISTENCIA	SiO ₂ , Al ₂ O ₃ , Na ₂ O, K ₂ O, B ₂ O ₃ , CaO 80%, 5%, 7%, 0.5%, 12%, 1%.	SVP: Son resistentes a pH. LVP: Contienen componentes medio alcalino o cuando la resistencia térmica sea importante para el producto.
II	SUPERFICIE DEALCALINIZADA	SiO ₂ , Al ₂ O ₃ , Na ₂ O, K ₂ O, B ₂ O ₃ , CaO 75%, 2%, 10%, 0.5%, 3% y 10%	LVP: En soluciones intravenosas y de irrigación, anticoagulantes, líquidos de contraste para diagnóstico. SVP: Parenterales ácidos o neutros.
III	BAJA RESISTENCIA	SiO ₂ , Al ₂ O ₃ , Na ₂ O, K ₂ O, B ₂ O ₃ , CaO 75%, 2%, 15%, 0.5%, 3%, y 12%	Principalmente para aceites vegetales, sólidos estériles que se reconstituyen y algunos productos neutros y acuosos

ANEXO II. CARACTERÍSTICAS DE POLÍMEROS USADOS EN EMPAQUES DE INYECTABLES

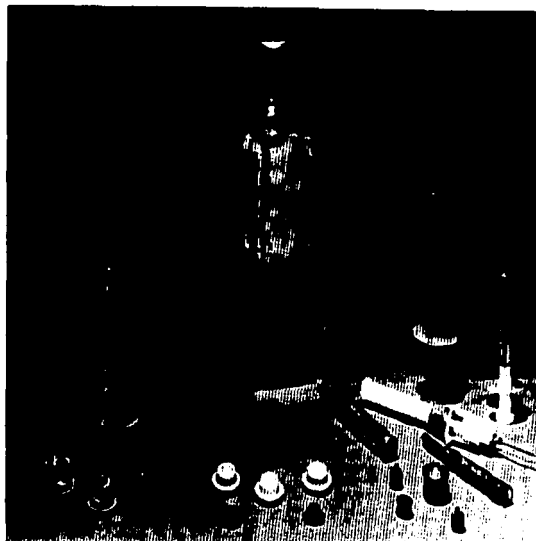
PERMEABILIDAD

POLÍMERO	SÍMBOLO	CLARIDAD	% TRANSMISIÓN DE LUZ	O ₂	N ₂	CO ₂	H ₂ O	AGENTE ÁCIDO DÉBIL	AGENTE ÁCIDO FUERTE	AGENTE BASE DÉBIL	AGENTE BASICÓ FUERTE	USOS
Poliestireno (St) Chs		Opaco		Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Resistente	Oxidación crít. ataque ácido	Resistente	Resistente	-Jeringas precargadas -Soluciones de irrigación
Polipropileno	PP	Translucido	Mayor a 70	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Resistente	Oxidación crít. ataque ácido	Resistente	Resistente	-Jeringas precargadas -Soluciones de irrigación
Clorhidrato de polivinil (Chs ChCl ₂)	PVC	Translucido	74-76	Alto	Bajo	—	Alto	—	—	—	—	-Productos de la sangre para transfusión -Fluidos intravenosos
Polietileno (PE) Chs	PET	Claro	50	Alto	Bajo	Bajo	Alto	—	Oxidación crít. ataque ácido	—	—	-Fluidos intravenosos
Cela												
Poliacetileno												-Jeringas precargadas -Soluciones de irrigación -Fluidos intravenosos

PAGINACIÓN
DISCONTINUA

ANEXO III. PRUEBAS FISICO QUÍMICAS Y REQUERIMIENTO PARA CONTENEDORES PLÁSTICOS

PRUEBAS	REQUERIMIENTOS
1. Residuos no volátiles	La diferencia entre la muestra y el patrón no debe exceder más de 16mg
2. Residuos de ignición	La diferencia entre la muestra y el patrón no debe exceder más de 6mg
3. Metales pesados	No más de 1 ppm
4. Titulación	La diferencia entre los dos volúmenes no debe ser más grande de 10mL



EJEMPLOS DE TAPAS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2

ANEXO IV. ETIQUETAS

3

MANALGESIC*

METAMIZOL MAGNÉSICO

2g/5 mL

Sol. inyectable

Para uso I.V. ó I.M.

Instrucciones para uso intravenoso
Diluir en 50 mL y aplicar lentamente
(1mL/minuto). Léase instructivo
impreso en caja

Reg. No. 00000 SSA
LABORATORIOS JAIME MARTÍNEZ
México.

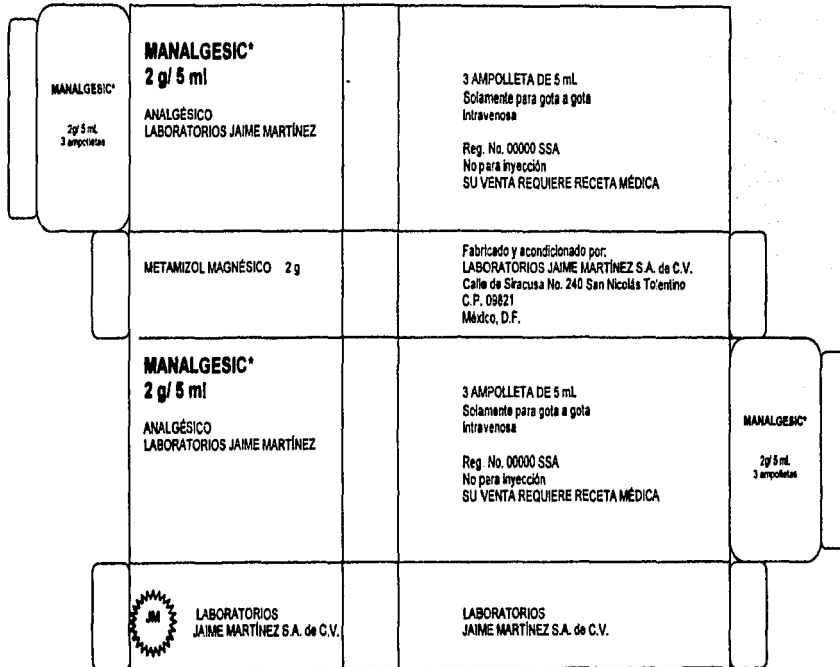


LABORATORIOS
JAIME MARTÍNEZ S.A. de C.V.

DATOS QUE CONTIENE ESTA ETIQUETA:

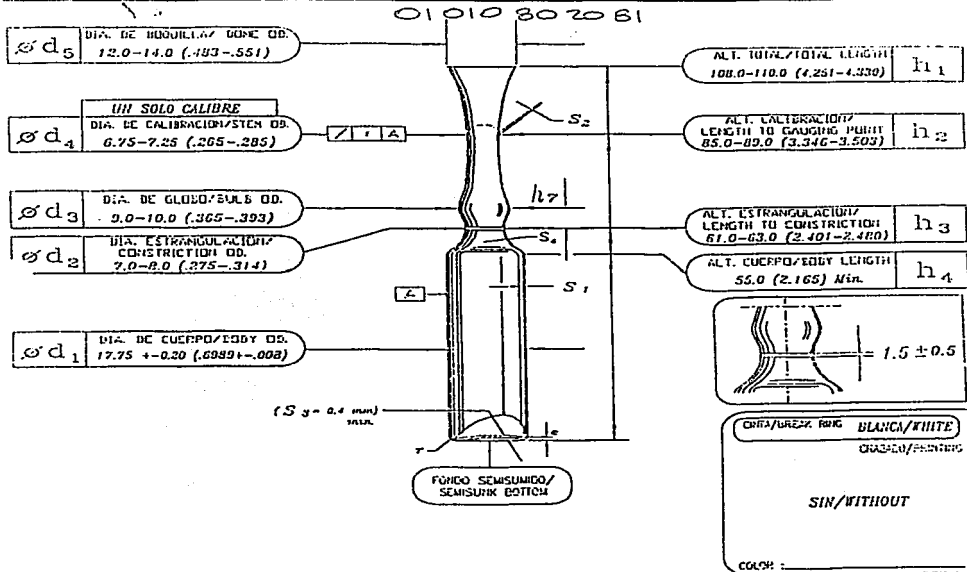
- 1) NOMBRE COMERCIAL
- 2) SUSTANCIA ACTIVA
- 3) CONCENTRACIÓN
- 4) FORMA FARMACEÚTICA
- 5) USO
- 6) MODO DE EMPLEO
- 7) FÓRMULA
- 8) VÍA DE ADMINISTRACIÓN
- 9) REGISTRO DE LA SECRETARÍA DE SALUD
- 10) LOTE
- 11) DATOS DEL FABRICANTE
- 12) FECHA DE CADUCIDAD
- 13) CÓDIGO DE BARRAS
- 14) ÁREA SIN BARNIZ

ANEXO V. EJEMPLO DE UN DOMI DE ESTUCHE.



A

TIPO/CAPACIDAD		VIDEAO/CLASS		ESP. PARED AGUJA/ STRIK WALL THK.		ESP. PARED ESTRANGLADURA/ CONDICTION WALL THICKNESS		ESP. PARED CUERPO/ BODY WALL THICKNESS		CARRA/COIL	
7 20100		CLASO/PLINT		(S ₂) 0.42-0.52 (.016-.020)		(S ₃) 0.65-0.95 (.025-.037)		(S ₁) 0.56-0.64 (.025-.037)		A 10-109 08 02 11	
10 ML.		TIPO/TIPE		h ₇ 8 (.236) MAX		0.5-2.0 (.02-.078)		r 1.5-2.5 (.059-.098)		ISO 9187-1 C10	
i:1		mm/(inch)		A 10-109 08 02 11						- ESTILO VIII / STYLE VIII	
										- FUERZA DE RUPITURA DE 40-70 N/ BREAKING FORCE 40-70 N.	
										- USAR VIDRIO KIMBLE TO USE KIMBLE CLASS	



REVISIONES/REVISIONS		PCR/BY	FECH/MTE
A	LA FUERZA DE RUPITURA HA SIDO MODIFICADA DE 25-55 N A 40-70 N. THE BREAKING FORCE HAS BEEN MODIFIED FROM 25-55 N TO 40-70 N.		6/DEC/05
B			
C			

5

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO VII. EJEMPLO DE DISEÑO DE CAJA COLECTIVA.



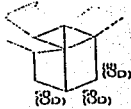
Paquete Perfil Especificación
Especificación No.: 240
Descripción:

Fecha Creado:
Número Maestro:

Página 1

Tarima Estadísticas	
Cartones/Paquete:	10
Cartones/Caja:	60
Cartones/Tarima:	4500
Paquete/Caja:	6
Paquete/Tarima:	450
Cajas/Nivel:	15
Nivel/Tarima:	5
Cajas/Tarima:	75
Cajas Cubo:	0.02m ³
Unidad carga Cubo:	1.42m ³
Eficiencia Area:	100.4%
Eficiencia Cubica:	84.3%
Altura tarimado:	0

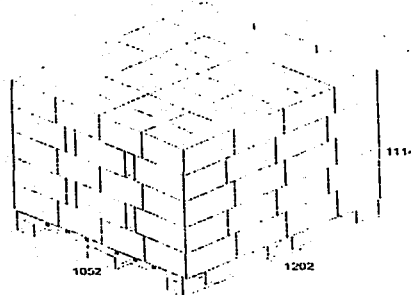
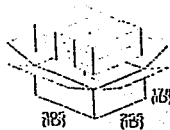
UIC	Producto Código	Productos Nombre Producto	Dard Paso	Caja Paso	Tarima
					Paso



Aprobación:
Manual
Supervisor/Producto:

Firma

Fecha:



Tarima: 2 1210.0x1016.0x145.0

Comentarios: Esta carga unitaria solo se debe manejar con un Montacargas o Camión de Empuje/Jalón. Este producto se dañara si se prensa.

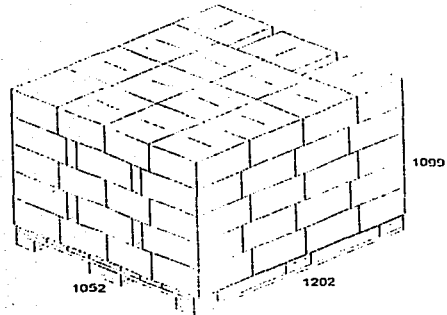
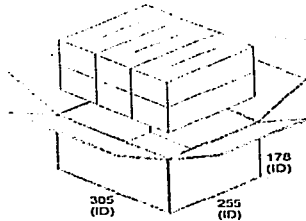
Análisis:

6

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tops Engineering

	RSC (FEFCO 0201) 263x313x194						
	Carton (ID)	Carton (OD)	Bundle (OD)	Shipper (ID)	Shipper (OD)	Shipper Slack	Unit Load (Incl. Pat)
Ln:	49.09 mm	50.00 mm	250.00 mm	255 mm	263 mm	5 mm	1202 mm
Wd:	49.09 mm	50.00 mm	100.00 mm	305 mm	313 mm	5 mm	1052 mm
Ht:	85.71 mm	88.00 mm	88.00 mm	178 mm	194 mm	2 mm	1099 mm
Net:		0.00 g	500.00 g		0.000 kg		0.000 kg
Grs:		50.00 g			3.285 kg		262.375 kg
Cube:	0.207 l	0.2 l	2.2 l	0.0138 m3	0.0160 m3		1.3895 m3
Carton:		Height Vert	Height Vert		Height Vert		4500
Shipper:			10		60		75
Area Efficiency:					96.4 %		100.2 %
Cubic Efficiency:					95.3 %		98.1 %
Cases per layer:							15
Layers/load:							5
Pattern:					1x3x2		Interlock
RSC Area:					0.58 m2		44 m2



Notes:

7

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**