

35
18j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Facultad de Quimica



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

"MANTENIMIENTO DE LA INTEGRIDAD
DE INYECTABLES DE DOSIS MULTIPLE"

T E S I S

Que para obtener el titulo de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

presenta

ARACELI HUERTA MARTINEZ

México, D. F.

1988



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 está 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.

I N D I C E

INTRODUCCION

OBJETIVOS

GENERALIDADES

1. FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA FABRICACION DE PRODUCTOS PARENTERALES.

- 1.1 Area de fabricación.
- 1.2 Equipo utilizado.
- 1.3 Personal que labora en las áreas de fabricación.
- 1.4 Componentes de la formulación.
- 1.5 Contenedores.
- 1.6 Tapones y retapas.

2. CONTROL DE CALIDAD DE LOS FACTORES DE FABRICACION.

- 2.1 Componentes empleados.
- 2.2 Contenedores.
- 2.3 Tapones y retapas.
- 2.4 Control de áreas y equipo de llenado.

3. VARIABLES INVOLUCRADAS.

- 3.1 Análisis de los viales de dosis múltiple en el mercado.
- 3.2 Factores que intervienen en la conservación de la integridad.
 - a) Conservador.
 - b) Número de dosis.
 - c) Período de aplicación de dosis.
 - d) Viales de dosis múltiple empleados en este estudio.

4. PARTE EXPERIMENTAL.

- 4.1 ESTERILIDAD.
- 4.2 RESELLADO DE TAPON.
- 4.3 GENERACION DE PARTICULAS DE HULE.

5. RESULTADOS

6. CONCLUSIONES.

7. COMENTARIOS.

8. BIBLIOGRAFIA.

I N T R O D U C C I O N

La Industria Farmacéutica actual está regida por rigurosas normas de fabricación como lo marcan las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), mismas que son estrechamente vigiladas por el departamento de Control de Calidad de cada Laboratorio manufacturante, así como, por los departamentos de Control de las dependencias oficiales como los son; la SSA, el IMSS, - el ISSSTE, etc., todo esto con el objeto de cuidar cada una de las etapas del proceso, que van desde recepción de materia prima y material de empaque que se empleará en la elaboración del producto, hasta la obtención de éste en la presentación definitiva para su venta.

Dentro de las formas inyectables que se producen hoy en día, los inyectables de dosis múltiple enfocan la atención, debido a que al efectuar un análisis en el mercado acerca de la producción y venta de éstos, ha permitido vislumbrar que su demanda va en aumento debido a la ventaja que ofrecen de obtener una dosis flexible de medicamento y por ende la reducción del costo.

En el presente trabajo se evaluará la integridad de algunos viales - de dosis múltiple por medio de las pruebas que se describen en los objetivos. Dicha evaluación será únicamente desde el punto de vista Físico-microbiológico.

OBJETIVOS

Existen muchas variables que afectan la integridad de los inyectables de dosis múltiple, el presente trabajo tiene como objeto realizar -- las siguientes pruebas:

1. Prueba de esterilidad para evaluar la técnica empleada y el conservador.
2. Prueba para determinar la "Capacidad de resellado" del tapón.
3. Prueba para determinar las diferencias entre emplear calibre de aguja No. 21 y calibre No. 22.
4. Evaluación de generación de partículas.

GENERALIDADES

1. FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA FABRICACION DE PRODUCTOS PARENTERALES.

La fabricación de medicamentos tiene sus orígenes no bien determinados, ya que en los tiempos anteriores a Paracelso la fabricación de medicamentos consistía en su mayoría en molienda de sustancias naturales cuya actividad terapéutica se conocía empíricamente. Dichas sustancias --- eran molidas hasta obtener partículas del tamaño deseado, siendo por lo --- general de aplicación inmediata. Sin embargo, a medida que ha transcurrido el tiempo, las necesidades de la medicación al igual que el progreso --- en otros aspectos se ha ido desarrollando, ya no fué suficiente hacer preparaciones primitivas, y la fabricación tomó otro cauce encaminado a --- hacer preparaciones que no fueran de uso inmediato, aumentando la demanda de medicación y con ello se extendió el uso de otras operaciones unita --- rias, con el objeto de tener listos los medicamentos en el momento en que se necesitara sin tener que esperar su preparación como normalmente se --- hacía.

Más tarde ya no fue suficiente tener las preparaciones listas, junto con el consumo de medicamentos orales y observación del tiempo de actua --- ción de los mismos, la necesidad de un nivel terapéutico del principio activo lo más pronto posible en el organismo, orilló a que por primera vez en 1838 el francés Lafargue tuviera la idea de introducir bajo la piel --- una pasta de Clorhidrato de Morfina por medio de una lanceta acanalada ---

con fines anestésicos, esto originó el principio de grandes invenciones, tales como la construcción de la primera jeringa ideada por Provas y la - aguja hipodérmica hueca (1853), hecha por Alexander Wood, todo esto permi tió la administración de fármacos por vía parenteral.

Los productos parenterales son las formas de dosificación farmacéuti ca que son administradas bajo o a través de una o más capas de la piel o - de la membrana mucosa. Son introducidas directamente a los sistemas fluf- dos del cuerpo que componen los compartimientos de fluido intracelular y extracelular, el sistema linfático o el sistema circulatorio sanguíneo. - Las principales justificaciones de un inyectable son los siguientes: cu an do la vía oral no está disponible, cuando se requiere una rápida acción - farmacológica o cuando el fármaco es inestable en los líquidos gastroin-- testinales.

Debido a las necesidades de administración, es imperativo que las -- preparaciones parenterales, sean tan perfectas como sea posible son res-- pecto a su pureza, libres de toxicidad y libres de contaminación para ev i tar la introducción de microorganismos, agentes tóxicos o agentes pirogê- nicos que representen peligro para la salud del paciente.

Los productos parenterales se dividen en 5 categorías:

1. Soluciones de vehículos acuosos o aceitosos o en ciertos vehiculos de disolventes orgánicos.

2. Suspensiones en vehículos acuosos o en aceite.
3. Preconstituidos que dan una solución bajo la adición de un vehículo --
adecuado.
4. Preconstituidos los cuales dan una suspensión bajo la adición de un --
vehículo adecuado.
5. Emulsiones.
6. Liofilizados.

Todos estos tipos de productos parenterales se pueden presentar bajo la forma de inyectables de dosis múltiple.

Estas formas farmacéuticas pueden ser administradas por una o más rutas, como lo son; vía intravenosa, subcutánea, intradermal, intramuscular, intraespinal e intratecal. La naturaleza del producto determina la ruta - particular de administración que debe ser empleada. Por ejemplo, las suspensiones no deben ser administradas directamente dentro de la corriente sanguínea debido al peligro de bloqueo de capilares por las partículas insolubles. Las soluciones deben ser administradas subcutáneamente y deben tener tonicidad adecuada. Las inyecciones que son administradas por vía - intraespinal, intracisternal e intratecal, deben ser puras debido a la -- sensibilidad del tejido nervioso ante sustancias irritantes o tóxicas.

1.1 Area de fabricación.

Debe ser una área de trabajo aislada de las otras áreas, donde la -- temperatura, humedad y riesgo de contaminación pueda ser fácilmente con-- trolable, algunos de los requerimientos necesarios para lograr esto, son los siguientes:

a) Paredes

Las paredes interiores deben ser lisas, con esquinas redondeadas, fá-- cilmente lavables y sanitizables. Deben ser pintadas con pintura epóxica.

b) Pisos

Deben ser fácilmente lavables y no tener ranuras, completamente li-- sos para permitir un buen lavado y sanitizado.

c) Muebles necesarios

Deben ser hechos de preferencia de acero inoxidable y deben ser fá-- cilmente lavables y esterilizables o sanitizables.

d) Filtración del aire

El sistema de aire es muy importante para mantener las condiciones - de esterilidad. El aire exterior es inicialmente pasado através de un pre filtro, normalmente de lana de vidrio para retener las partículas de gran tamaño, pasa después por un filtro capaz de retener partículas menores a 0.3 micras, que es conocido como filtro absoluto. Puede ser pasado por un precipitador electrostático que induce una carga eléctrica sobre todas --

las partículas remanentes en el aire sin distinción de tamaño, a las cuales retiene por atracción a láminas cargadas con carga opuesta. Un tratamiento adicional puede ser el uso de lámparas ultravioleta, su acción antibacteriana ayuda a obtener el aire libre de cualquier microorganismo -- viable que pudiera haber eludido los filtros. El aire limpio y aséptico -- es introducido al área bajo presión positiva, misma que previene la entrada de aire del exterior a través de ranuras, aperturas temporales de puertas, etc.

e) Luz ultravioleta

Las áreas de producción de parenterales pueden estar equipadas con luz ultravioleta como mecanismo auxiliar antibacteriano.

f) Desinfectantes

Debe existir un programa de desinfección para ser aplicado dentro del área estéril, mismo que será elaborado previamente de tal manera que se evite una repetición periódica del agente desinfectante con el objeto de evitar una posible inducción de resistencia por parte de los microorganismos.

1.2 Equipo utilizado

El equipo necesario para la adecuada fabricación de los productos parenterales incluye:

a) Tanques y agitadores (deben ser de acero inoxidable).

b) Hornos

Eléctricos y con graduación de temperatura para programarlos a trabajar a la temperatura deseada. Si se va a esterilizar productos que entran directamente al área, deben tener doble puerta.

c) Autoclaves. Deben tener doble puerta.

d) Mezcladores

En caso de mezclar polvos estériles, pueden ser tipo cubo o pantalón.

e) Filtros

Existe una gran variedad de filtros, los más comunes son filtros de membrana fabricados de diferente material y porosidad; el uso de ellos depende del propósito de la filtración, la naturaleza de la solución a filtrar y el método de esterilización de dicho filtro.

f) Maquinaria de llenado

La elección del método de llenado de parenterales depende del número de unidades a ser llenadas y de la forma farmacéutica, en el caso de líquidos el fundamento básico es por medio de una jeringa con una aguja que es programada a cierta velocidad para dosificar el volumen deseado; cuando se trata de llenar polvos para disolver o suspender, el fundamento bá-

sico es una tolva de alimentación que surte el sistema de dosificación, - que puede ser a base de un sinfin, succión por vacio, etc.

g) Sellado, taponeado y engargolado

Cuando se trata de sellar ampollitas, por lo general el sellado es - por medio de flama gas-oxígeno, efectuado en máquinas semiautomáticas o - automáticas que casi siempre estan adaptadas a la línea de llenado. En el caso de viales, se usan tapones de hule que son insertados en la boca del vial por medio de maquinaria semiautomática o automática, posteriormente se coloca una retapa de aluminio la cual es sellada al vial con objeto de evitar que el tapón pueda moverse o desprenderse.

h) Esterilización

El método de esterilización de los parenterales depende de la naturaleza de los mismos. La esterilización por autoclave es el método de elección cuando se trata de soluciones termoestables. Cuando son soluciones - termolábiles, que no pueden ser esterilizadas después de fabricarlas, se debe tener especial cuidado en cada uno de los procesos como son la filtración esterilizante, llenado estéril, contenedores estériles, etc. Las soluciones o suspensiones de principios activos en aceite pueden ser esterilizados por calor seco de 160° C - 200° C si el principio activo es estable a esa temperatura. Frecuentemente el aceite es esterilizado a parte por medio de calor seco y el principio activo es agregado al aceite usando técnica aséptica, un agente bacteriostático es agregado y el producto es llenado dentro de contenedores estériles.

Cuando son polvos, el proveedor generalmente los proporciona estériles y lo único que se hace es mezclarlos en mezcladores previamente esterilizados y dosificados en su contenedor (vial generalmente), bajo técnicas asépticas.

i) Inspección y detección de partículas extrañas

Se hace una inspección visual de cada unidad utilizando una lámpara que proporcione luz adecuada y fondo de contraste blanco y negro, la solución probada debe estar libre de partículas insolubles extrañas.

j) Inspección de sellado

Si el sellado de las ampulas y los viales no es adecuado, la contaminación del contenido es muy probable. Existen numerosos métodos para probar si el sellado es o no correcto, aplicando presión externa, usando algún colorante y sometiendo a vacío, etc. Mediante estudios hechos a este respecto se ha comprobado que el método más efectivo para detectar un mal sellado es por método de aplicación de presión externa en un autoclave -- con un colorante como indicador. El método de aplicación de vacío usando un colorante es recomendado para productos que no puedan ser esteriliza--dos por autoclave. Recientemente se ha utilizado equipo automático que -- funciona por la aplicación de corriente de alto voltaje y comparación de la conductividad en cada unidad producida.

k) Etiquetado o marcado

Debe observarse en la etiqueta el nombre y concentración del princi-

pio activo, nombre del producto, nombre del manufacturante, lote manufactura. El número de lote debe permitir un fácil acceso a cualquier información acerca de cada lote específico.

1.3 Personal que labora en las áreas de fabricación.

- a) Debe ser limpio, ordenado en su persona y confiable.
- b) Debe estar capacitado acerca de los requerimientos necesarios para las áreas controladas, saber que es contaminación, cuantas y cuales son -- las formas de contaminación existentes y de que forma pueden ser evitadas.
- c) Debe ser personal sano, el cual es sometido a exámenes médicos cada 3 meses para detectar cualquier anomalía en su salud que pudiera provocar problemas de contaminación al estar en contacto con la producción de parenterales.
- d) El personal que labora en las áreas estériles debe ser portador de un uniforme de trabajo adecuado, que proteja el producto de la contaminación que es llevada al área por los humanos y a la vez que proteja al humano de agentes físicos y químicos que se emplean en el área como lo son la luz ultravioleta y los desinfectantes.

1.4 Componentes de la formulación

Aunque la integridad de los productos parenterales depende de gran parte de la formulación del producto, en el presente trabajo se especificó que el objetivo primordial es la evaluación de la integridad desde el punto de vista físico-microbiológico. Por tal razón se menciona brevemente y en forma general los elementos básicos de una formulación parenteral y las características deseables en ellos.

a) El principio activo

Los productos parenterales son empleados para propósitos de diagnóstico y otros para fines terapéuticos. Entre el primer grupo se tiene por ejemplo la inyección de glucotano de calcio (para el tiempo de circulación, para las preparaciones parenterales empleadas para propósitos terapéuticos incluyen un gran número de principios activos entre los cuales se tiene antihistamínicos, para el aparato cardiovascular, para el sistema nervioso central, para el sistema gastrointestinal, hormonas, anestésicos, oxitóxicos, sueros toxoides, vacunas, antiespasmódicos, vitaminas y hematopoyéticos. Dentro de los parenterales se incluyen también aquellos que se emplean para la restauración del balance electrolítico, calorífico y de agua en el cuerpo cuando están desbalanceados como resultado de un accidente, enfermedad o intervención quirúrgica.

b) El vehículo

Es el componente que normalmente se presenta en gran cantidad en la

preparación parenteral, por lo general no tiene actividad terapéutica y - no es tóxico.

La gran importancia que tiene la formulación de los parenterales es el constituyente activo para la absorción, misma que normalmente ocurre - más rápida y completamente cuando el fármaco es presentado a los tejidos del cuerpo en la forma de solución acuosa. La modificación del vehículo - con líquidos no miscibles con agua normalmente modifican el valor de la - absorción.

Los vehículos acuosos comunmente empleados son: agua para inyección, solución isotónica de cloruro de sodio, solución ringer.

Los vehículos no miscibles con agua son generalmente aceites y los - más comunmente empleados son el aceite de grano (trigo o maíz), aceite de sésamo y aceite de castor.

Dentro de los vehículos que no son agua ni aceite están los disolventes orgánicos, los más comunes son el propilenglicol, el polietilenglicol, el alcohol etílico y la glicerina.

c) Los aditivos

Son sustancias empleadas en algunas preparaciones parenterales, no son tóxicas a las concentraciones empleadas, no interfieren en la activi-

dad terapéutica del principio activo, ni en las valoraciones o resultados de prueba y cumplen con los requerimientos especificados en monografías oficiales acerca de su grado de pureza.

Estas sustancias son agregadas para hacer la solución isotónica, para ayudar a mantener el pH, para prevenir la oxidación del principio activo, como conservadores antimicrobianos, para incrementar la solubilidad y estabilidad del principio activo, o para actuar como anestésicos locales.

Todas las sustancias empleadas en la fabricación de productos parenterales deben tener necesariamente un alto grado de pureza, en algunos casos existen inclusive sustancias elaboradas especialmente y las cuales se denominan "Grado inyectable".

Esta exigencia de pureza es comprensible si se considera que pequeñas cantidades (algunas ppm), de contaminantes iónicos tanto en disolventes como solutos, causan problemas de estabilidad al producto.

Otro factor muy importante que debe ser considerado con respecto a la calidad de los componentes, es la ausencia de contaminación microbiana así como de pirógenos.

1.5 Contenedores

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos vigente se refiere a - los envases para inyectables de la siguiente manera:

Los productos inyectables se acondicionarán en envases de material - apropiado, como lo son ampollitas y frascos de vidrio neutro, resistente, transparente, incoloro o de color ámbar claro, que cerrará a la flama, -- con tapones de hule esterilizado o con cualquier otro material adecuado - que garantice la esterilidad del contenido.

La United States Pharmacopeia XXI edición adiciona algo más acerca - de los envases para inyectables; especifica que el contenedor de Dosis -- múltiple debe ser hermético, y como tal debe ser impermeable al aire y -- otros gases bajo condiciones ordinarias de uso.

Existen varios tipos de contenedores que son usados en el fabrica--- ción de parenterales, su selección y uso es en consideración al volúmen - requerido, limpieza, resistencia a la luz y estabilidad del material del contenedor para cada producto en particular.

En el caso de los viales de Dosis múltiple, las consideraciones ante- riores deben ser extremadas, puesto que no basta con entregar al consumi- dor un producto de calidad al inicio de su administración, sino que esta calidad debe ser conservada a lo largo de su período de uso, y los respon-

sables de mantener ésta con directamente el vidrio de los contenedores y el hule de los taponos.

El vidrio empleado debe ser el adecuado para evitar reacciones indeseables, como las que suceden cuando los óxidos que forman parte del vidrio mismo, emigran a la solución que está en contacto con ésta (sucede principalmente durante la esterilización), y puede alterar el pH, catalizar alguna reacción o sencillamente desprender escamas de vidrio dentro de la solución.

Todo lo anterior se minimiza con una escrupulosa selección del vidrio que va a emplearse. A este respecto la USP (XXI), especifica una clasificación de vidrios :

- Tipo I Vidrio de borosilicato
- Tipo II Vidrio tratado con sosa-cal
- Tipo III Vidrio de sosa-cal
- Tipo IV Vidrio de sosa-cal no usual en contenedores parenterales.

El vidrio tipo I, esta compuesto de dióxido de silicón y óxido básico, con un bajo nivel de desprendimiento de óxidos. Es vidrio químicamente resistente (baja descamación), también tiene un bajo coeficiente de expansión térmica.

Los vidrios tipo II y III, están compuestos de relativamente altas proporciones de óxidos de sodio y calcio. Esto proporciona al vidrio menor

resistencia química. Ambos se funden a altas temperaturas, son fácilmente moldeables y tienen un coeficiente de expansión térmica más alto que el tipo I. No existe una formulación estándar para vidrio y debe tenerse cuidado al hacer la selección para un producto en particular.

El vidrio I, puede ser usado para todos los productos pero debido al costo bastante considerable de éste, uno de los otros tipos es aceptable. El vidrio II, es usual por ejemplo para soluciones amortiguadoras que tienen un pH inferior al 7.0 ó no reaccionan con el vidrio. El vidrio tipo - III, se usa principalmente para líquidos anhidros o sustancias secas.

1.6 Tapones y retapas.

Este estudio está dedicado a observar los cambios físico-microbiológicos que ocurren en los viales de dosis múltiple, y éstos son debidos -- esencialmente al tapón de hule por lo cual se pondrá especial atención en este punto.

Las características más importantes para la fabricación de tapones - de uso farmacéutico son las siguientes:

1. Inertes a las sustancias contenidas en el vial, ya sean principios activos, vehículos o aditivos.
2. No deben modificar el pH del producto.

3. No modificar la tonicidad del producto.
4. En general que no haya interacción entre lo que esté en contacto con - el tapón.

Además deben cumplir con las siguientes especificaciones físicas basadas en pruebas prácticas.

1. Tener la capacidad de efectuar un sellado perfecto.
2. Manipulación adecuada (referente al peso).
3. Soportar las esterilizaciones a 121°C sin alterar sus propiedades físicas y químicas.
4. La dureza no deberá modificarse durante la autoclaveada.
5. No deberá fragmentarse.
6. No debe tener corte deficiente.
7. No tener desprendimientos de partículas por frotación o perforación.
8. Deberán ser atóxicos y apirogénicos.

9. Suaves y elásticos.

Existen en el mercado gran cantidad de hules, algunos naturales otros sintéticos, sin embargo, no todos son usados en la fabricación de tapones para uso farmacéutico.

Debido a la importancia que tienen los tapones de conservar la integridad de los viales de dosis múltiple, es conveniente mencionar algunos aspectos generales sobre la fabricación de dichos tapones.

Se denominan "hule sintético" a cualquier polímero obtenido por síntesis que puede ser vulcanizado y que presenta propiedades semejantes a las del hule natural, más comunmente son conocidos como elastómeros.

De acuerdo a resultados de pruebas que se han hecho acerca del uso de los diferentes elastómeros para fabricación de tapones de uso farmacéutico, el neopreno es el material de elección por su propiedad de estar casi exento de toxicidad, sin embargo, se ha observado también que otros hules como el butilo, el nitrilo, etc., no producen efectos nocivos en los organismos de prueba siempre y cuando se tenga cuidado de que la vulcanización no sea en presencia de azufre, ya que cualquier compuesto de azufre es altamente tóxico en la sangre. Por esta última razón el fabricante para evitar cualquier intoxicación o reacción por parte del hule con el producto estéril, le administra una capa de substancia inerte, principalmente cuando el producto va directo a la sangre.

La vulcanización es un proceso mediante el cual mejoran notablemente las propiedades del hule en el sentido de habilidad práctica, o sea que adquiere gran fuerza tensil, se vuelve elástico, recupera su fuerza primitiva después de haber sido estirado y no se hace pegajoso con facilidad.

Formulación del tapón.

Para la elaboración de tapones para la industria farmacéutica, no solamente se usa el hule natural o los elastómeros en forma pura, en ambos casos éstos son la base para las diferentes formulaciones de acuerdo con el tipo de producto que se deseé elaborar, cada uno de ellos destaca en ciertas propiedades particulares del producto final.

Composición de tapones de uso farmacéutico:

Hule	Natural, neopreno, butilo.
Agente vulcanizante	Azufre.
Aceleradores	Guanidinas, sulfitos.
Activadores	Oxido de zinc, ácido esteárico.
Rellenador	Carbón negro, caolín, sulfato de bario.
Platificante	Ftalato de dibutilo, ácido esteárico.
Antioxidantes	Aminas aromáticas.

Como puede observarse, cada una de las materias primas, orgánicas e inorgánicas, tienen una finalidad muy particular, el componente hule es el medio en el cual se dispersan todos los ingredientes, se vulcaniza en presencia de azufre por medio de calor, esto reduce la plasticidad y le da resistencia en los cambios de temperatura. Para incrementar el valor de la vulcanización, los componentes como los derivados de la guanidina están presentes como aceleradores, éstos a su vez son activados con materiales como óxido de zinc o ácido esteárico. La fuerza tensil, dureza y permeabilidad son influenciados por materiales como el carbón negro y el sulfato de bario llamado rellenedor, los agentes plastificantes y antioxidantes son agregados para reducir el efecto del oxígeno sobre el hule. El hule y los aditivos son mezclados y sujetos a calentamientos y presión durante el proceso de moldeo para dar al hule el aspecto abultado.

Las partes que constituyen cada formulación para cada tipo de tapón es muy difícil de obtener debido a la política interna de la Industria Privada, de tal forma que para saber que tapón es el más conveniente de acuerdo al producto, el consumidor no recibe información alguna acerca de éstos, únicamente el proveedor es el que hace un estudio basándose en las propiedades del producto que va a fabricarse y es el que aconseja al consumidor que tipo de tapón usar.

En seguida se hace una breve descripción general del proceso de fabricación del tapón de uso farmacéutico.

Mezclado

Se efectúa con agua fría y una presión de 100 psi, obteniéndose láminas.

Peletizado

Se granulan las láminas, es decir que se muelen quedando listas para moldearse.

Prensado

Se llenan los moldes (previamente lavados con decapantes que son - - substancias desoxidantes), con el granulado se cierra el molde en la prensa llevándose el vulcanizado a 166°C. En este paso se obtiene una vulcanización del 90%.

Troquelado

Las láminas vulcanizadas se cortan de acuerdo al molde.

Lavado

Se lavan los tapones con agua fría, después en caliente, posteriormente se secan.

Vulcanizado

En esta parte se lleva a cabo la vulcanización al 100% por medio de circulación de aire caliente generado por resistencias eléctricas. Los tapones se colocan en canastas de malla a una temperatura de 121°C durante 24 horas aproximadamente.

Inspección y empaque

Consiste en revisar los tapones, que cumplan con lo especificado en cuanto a la forma, dimensiones, etc. Finalmente se colocan en cajas de cartón y se pasan al almacén.

PROVEEDORES DE TAPON.

Importaciones. dadas las limitaciones legales que existen para la adquisición de materiales de importación, se ha observado haciendo una breve investigación de 1973 a 1977 que el consumo de tapón importado ha decrecido en forma considerable.

AÑO.	VALOR (\$)
1973	2,704,574
1974	1,649,317
1975	622,556
1976	321,202
1977	334,746

Hasta 1986 la importación del tapón para uso farmacéutico no existe: sin embargo a partir de 1987 se tendrá mayor acceso a tapones de importación.

Al hacer una investigación sobre las capacidades instaladas que poseen las fuentes de abastecimiento nacional, se encontró que solo un fabricante posee la mayor parte de la oferta nacional, y se denomina West - Rubber de México, fabricante de tapón con recubrimiento y de una gran variedad de productos en tamaño, tipo y colores. Los otros fabricantes no solo fabrican tapones de hule, sino que abarcan otros productos, por lo tanto su producción de tapones es limitada y sin propósito de aumentarla.

2. CONTROL DE CALIDAD DE LOS FACTORES DE FABRICACION.

Para lograr las características de un producto inyectable como lo son la esterilidad, libre de partículas, libre de pirógenos y estabilidad, es necesario establecer estrictas normas de Control de Calidad a lo largo del período de preparación de dichos productos y monitorear o evaluar estos procedimientos en una forma periódica para garantizar su funcionalidad. A continuación se mencionan algunos factores que deben controlarse para certificar la calidad:

Componentes empleados

Contenedores

Tapones y retapas

Control de áreas y equipo de llenado.

2.1 Componentes empleados.

a) Disolventes

Agua para inyección. El más comúnmente empleado es el agua para inyección, es agua especialmente preparada (destilada obtenida por ósmosis inversa o algún otro método similar que dé como resultado las características requeridas), colectada y almacenada de tal forma que mantenga los requerimientos de pureza y libre de pirógenos.

El agua para inyección debe cumplir con las normas establecidas en la literatura oficial para agua para inyección.

Aceites para inyección. Algunos principios activos como son los esteroroides, algunas vitaminas y hormonas, no son solubles en agua, pero lo son en aceites. Ciertos aceites son el de maíz, el de olivo, el de sésamo, etc., son empleados como disolventes y deben cumplir con las normas estándares oficiales. Las preparaciones parenterales en las cuales algún aceite es empleado, solamente deben ser administradas por vía intramuscular.

b) Substancias agregadas

Principio activo. Es el responsable de lograr el efecto terapéutico deseado. Debe cumplir con las normas oficiales establecidas.

Substancias agregadas. Cualquiera que sea la razón por la cual se han incorporado en la formulación (para mantener la solución del principio activo, para mantener la estabilidad física y química, para mantener la esterilidad de la solución cuando su presentación es de dosis múltiple o para reducir la irritación sobre el tejido), deben de cumplir con las normas oficiales establecidas y el uso de éstas debe ser cuidadosamente seleccionado considerando que cada producto parenteral representa un sistema farmacéutico individual con sus respectivas características y requerimientos.

2.2 Contenedores.

Para asegurarse de la confiabilidad de los contenedores que se están empleando, no existe alguna norma oficial que marque las especificaciones que dicho material debe tener, únicamente se indica que los contenedores que se emplean en el llenado de productos parenterales deberán ser esterilizados en condiciones de tiempo y temperatura, tales que cumplan un valor mínimo de: $F_0 = 30$ minutos - 200° C.

Por tal razón cada fabricante de medicamentos parenterales debe asegurarse de que esté realizando el proceso de esterilización y despirogenización de manera eficaz por medio de calor seco.

Para lograr esta garantía a continuación se mencionan algunos parámetros que ayudan a controlar que los contenedores y otros materiales que se esterilizan por medio de calor seco.

a) Gráfica de control de esterilización de hornos

Estos indican el comportamiento del proceso a lo largo del período de esterilización. Es una evidencia de control que indicará si el proceso se efectúa como es esperado o si hubo alguna interrupción de éste por alguna causa ajena no prevista. Generalmente se muestra una gráfica de tiempo contra temperatura.

b) Indicadores de esterilización

Son preparaciones de sustancias o microorganismos destinados a indi

car si el ciclo de esterilización por calor seco se ha efectuado o no. Es otra evidencia más de control para asegurar el proceso.

Los hay en diferentes formas comerciales pero todos son indicadores de la esterilización en función de la temperatura y el intervalo de tiempo que dicha temperatura está presente.

La ventaja que llevan estos indicadores de esterilización por calor seco es que son introducidos directamente en la cámara de esterilización, es decir, están expuestos a las mismas condiciones reales a las cuales se somete la carga, por lo tanto, es otro parámetro más de aseguramiento de la calidad de la esterilización.

c) Validación periódica del ciclo de esterilización por calor seco

El proceso de validación es definido como el reto intencionado a un proceso (durante su desarrollo), para determinar cuales variables deben ser controladas para asegurar la producción existente de un producto o sus intermediarios.

Para el caso de la esterilización por calor seco, aunque se tengan las evidencias de las gráficas de esterilización y los indicadores de temperatura, es necesario validar periódicamente el proceso para garantizar que dichos indicadores son funcionales en ese momento.

En la validación del proceso se emplean controles más selectivos, --
ejemplo:

Controles Biológicos (bacilos subtilis: esporas en suspensión).

Estudios de distribución de calor (cámara vacía). Detección de puntos - -
fríos por termopares.

Estudios de penetración de calor (patrones de carga).

Garantía de esterilización correcta en todos los puntos, debido al con---
trol de los puntos fríos.

2.3 Tapones y retapas.

En relación al material que debe emplearse para la elaboración de --
los parenterales, las normas oficiales marcan que deben ser esterilizados
por cualquiera de los métodos existentes. Para la esterilización de tapo-
nes y retapas, se puede emplear el método de esterilización por calor hú-
medo cuyas condiciones son: tiempo (no menos de 15 minutos), temperatura
(de 121° a 130°C), presión 1.5 Kg.

Al igual que la esterilización por calor seco, cada fabricante -
debe establecer los controles de calidad necesarios que especifiquen la -
garantía de que el proceso se ha efectuado correctamente.

A continuación se mencionan algunos parámetros que ayudan a lograrlo:

a) Gráficas de control de esterilización

Indican el comportamiento del proceso a lo largo del período de esterilización. Son tres las variables involucradas en estas gráficas: tiempo, temperatura y presión.

b) Indicadores de esterilización

Al igual que la esterilización por calor seco, estos indicadores son preparaciones de sustancias o microorganismos que garantizan que el ciclo se ha efectuado correctamente. Funcionan principalmente en base a la temperatura y el tiempo (indirectamente se controla la presión ya que al tener la presión igual a 1.5 Kg., automáticamente se debe tener 121°C en el autoclave).

Los hay en diferentes formas comerciales como lo son los temp-tube, - los time-card, etc., en los cuales se indica de que manera deben ser empleados.

Estos indicadores proporcionan un alto grado de seguridad ya que son introducidos directamente en la cámara de esterilización junto con la carga correspondiente.

c) Validación periódica del ciclo de esterilización por calor húmedo

Al igual que el ciclo de esterilización por calor seco, este ciclo de calor húmedo debe ser validado para garantizar que el proceso que esta efectuando es correcto.

No basta solamente tener los indicadores de esterilización mencionados en el punto anterior, sino que es necesario garantizar que estos indicadores estén cumpliendo con su función.

En la validación del proceso se emplean controles más selectivos por ejemplo:

Controles Biológicos (esporas de bacilos esterotermófilos).

Estudios de distribución de calor (cámara vacía), consiste en detectar -- los puntos fríos del sistema de esterilización por medio de termopares.

Estudios de penetración de calor (patrones de carga). Garantizar que los puntos fríos van a ser controlados de tal forma que la letalidad de microorganismos sea la esperada.

2.4 Control de áreas y equipo de llenado

CONTROL MICROBIOLÓGICO

a) Areas

Exposición diaria de cajas con medio de cultivo. Es un control que se efectúa en las áreas de llenado con el objeto de tener una referencia del medio ambiente con respecto a la contaminación microbiológica.

Las cajas deben ser expuestas en sitios críticos, por ejemplo en las zonas de llenado, etc., y contienen medio adecuado para favorecer el crecimiento de hongos y bacterias, el período de tiempo de exposición debe -

ser representativo del período de tiempo del llenado de los parenterales. Dichas cajas son incubadas por un período adecuado para lograr el crecimiento microbiano después del cual se observan para determinar si el área controlada esta en condiciones de ser una área de llenado.

b) Evaluación de superficies

Esta prueba se efectúa con dos variantes, la evaluación por muestreo con placas de contacto y la evaluación por muestreo con hisopos. La primera es para muestrear las superficies planas y la segunda para superficies no planas. El muestreo por placas de contacto, consiste en poner en contacto el medio ambiente de cultivo contenido en una caja Petri, con la superficie que desea muestrearse, retirar la caja, tapar y dejar incubar para observar si hay crecimiento microbiano.

El muestreo por medio de hisopos consiste en frotar la superficie que se quiere ser muestreada con un hisopo estéril, después introducir éste a un tubo de ensayo que contiene caldo nutritivo estéril, tapar el tubo e incubar para observar si hay crecimiento microbiano.

c) Equipos

Prueba de llenado con medio. Denominado también de simulación del proceso. La simulación de los procesos de manufactura asépticos usando un medio microbiológico de crecimiento es una herramienta valiosa y sensitiva en todas las valoraciones de aceptibilidad microbiológica de un proceso de fabricación. este método de prueba permite la evaluación de todos -

los pasos previos al proceso y, por lo tanto proporciona una indicación - realista de la capacidad del proceso completo (Íntegro), desde el punto - de vista control microbiano. Un segundo atributo de este método es que -- los resultados pueden ser útiles en la detección e identificación de la - vulnerabilidad de un proceso o procedimiento, el cual puede conducir a la contaminación microbiológica del producto.

d) Prueba de reto microbiológico a la membrana esterilizante

Es importante asegurar la eficiencia de la filtración de las membranas que se están empleando como medio esterilizante. Para tal caso deben efectuarse pruebas de reto microbiológico a dichas membranas. Esta prueba consiste en hacer pasar una solución de microorganismos adecuados de concentración conocida a través del equipo de filtración y detectar después - en el filtrado la presencia y cantidad de éstos en caso de que hubieran - podido pasar.

CONTROL FISICO

a) Areas

Conteo de partículas. Es correcto efectuar esta prueba tanto en el medio ambiente del área controlada, como en las estaciones de llenado. -- Consiste en pasar aire del sitio donde se desea muestrear a través de un - aparato denominado "Contador de Partículas", mismo que mediante un meca-- nismo electrónico, es capaz de detectar el número y tamaño de partículas que pasan por él. Para el caso particular de las áreas controladas (deno-

la prueba de difusión y si es menor a este valor, se efectúa la prueba de burbuja). Por lo cual la integridad del cartucho se asegura con la prueba de difusión que consiste en hacer desalojar de una probeta o recipiente - similar, el líquido contenido en ésta por medio de aplicación de la presión ejercida por el gas.

d) Prueba de reto físico a la membrana de filtración

Son para confirmar la retención de la membrana, consiste en hacer pasar una solución de partículas de latex o de carbón activado (cuyo diámetro es perfectamente conocido), através de la membrana esterilizante.

Esta prueba nos refleja el perfil de tamaño de poro de la membrana - (indicador indirecto de la calidad de la membrana retada).

e) Prueba de DOP a los filtros del sistema de flujo laminar

Evaluar la integridad de los filtros absolutos (HEPA), consiste en - tratar de hacer pasar através de la unidad filtrante aerosol de DOP (DIOXILPHTALATO), existe un nivel máximo de paso através del filtro, ya que - éste tiene la capacidad suficiente de retención, de no se así, estará indicando en que parte el filtro estará dañado.

3. VARIABLES INVOLUCRADAS

3.1 Análisis de los viales de dosis múltiple en el mercado

Es importante observar que principios activos son los que comúnmente se presentan en forma de Viales de Dosis Múltiple en forma comercial y -- cuales son los conservadores que se emplean en esta forma farmacéutica pa-- ra contribuir a mantener la integridad del producto durante el período -- activo.

En un análisis de mercado efectuado en base al Diccionario de Espe-- cialidades Farmacéuticas, edición 1986 se observó que hasta la fecha se encuentran registradas cerca de 100 presentaciones de Viales de Dosis Múltiple, de los cuales el 70% corresponden a polivitamínicos (principalmente asociaciones de vitaminas B-1, B-6 y B-12), solo el 30% corresponde a otros fármacos.

La tabla siguiente es una muestra representativa de los principios - activos cuya presentación es en forma de Viales de Dosis Múltiple. No se incluyen los polivitamínicos debido al gran número de éstos y a que su -- formulación es similar.

Ejemplos de Viales de Dosis Múltiple existentes en el mercado.

ACCION FARMACOLOGICA	PRESENTACION	No. DE DOSIS	PERIODO DE DOSIS.	CONSERVADOR
ANTIB (Fungicida)	Fco. 50 mg/10 ml.	4	C. MED.	-----
ANTIB.	Fco. 25,000 U	2 a 3	6 a 8 hrs.	-----
ANTIB.	Fco. 1'200,000 U	2	c/2 sem.	-----
GERMENES BACT.	Fco. 5 ml.	5	1 ml/día	-----
ANTIB.	Fco. 4'000,000 U	2 a 4	c/12 hrs.	-----
HORM. CORTICOST.	Fco. 8 mg/2 ml.	2	1 a 3 sem.	ME-PARABENO PROP-PARAB.
GANADOTROPINA CORIONICA HUMANA.	Fco. 10 ml.	10	c/2 días	NO INDICA.
PADECIMIENTOS DEL APARATO CARDIOVASCULAR.	Fco. 10 ml.	3	c/semana	NO INDICA.
NEUROPLEJICO, PROANESTESICO.	Fco. 10 ml.	5	c/6 hrs.	NO INDICA.
ANTIMETORRAGICO TRIHORMONAL.	Fco. 5 ml.	5	c/24 hrs.	NO INDICA.
FOSFORILIZANTES METABOLICO.	Fco. 10 ml.	10	c/24 hrs.	NO INDICA.
GLUCOCORTICOIDE	Fco. 500 mg.	5	c/6 hrs.	NO INDICA.
PROGESTAGENO	Fco. 5 ml.	10	c/24 hrs.	ALCOHOL BEN CILICO.
ANTIINFLAMATORIO ENZIMATICO.	Fco. 5 ml.	5	c/24 hrs.	NO INDICA.
ESTROGENO-PROGESTAGENO	Fco. 5 ml.	5	c/24 hrs.	NO INDICA
ANTIGENO ESPECIFICO	Fco. 5 ml.	5	c/24 hrs.	NO INDICA

3.2 Factores que intervienen en la conservación de la integridad

En el punto que se refiere a contenedores se observó lo siguiente:

"La United States Pharmacopeia XXI Edición, especifica que el contenedor de Dosis Múltiple debe ser hermético y como tal debe ser impermeable al aire y a otros gases bajo condiciones ordinarias de uso.

Dichas condiciones se refieren específicamente al manejo que se dé a los viales de Dosis Múltiple desde el momento de la primera dosificación. A partir de este momento, la integridad microbiológica depende básicamente de 4 factores:

- a) El Conservador
- b) El Número de Dosis
- c) El Período de aplicación de dosis
- d) La Hermeticidad del contenedor

a) El conservador

Los conservadores o preservativos antimicrobianos son sustancias -- agregadas a las formas farmacéuticas inyectables para protegerlas de contaminaciones microbianas. Su uso más común es en formulaciones de Dosis -- Múltiple para inhibir al crecimiento de los microorganismos que pueden -- ser introducidos inadvertidamente durante o subsecuentemente a los procesos de manufactura.

Cualquier agente antimicrobiano puede exhibir las propiedades protectivas de un preservativo, sin embargo, todos los agentes antimicrobianos ventajosos son sustancias tóxicas. En las formulaciones parenterales, la concentración del preservativo está considerablemente por debajo de las -

concentraciones que pueden ser tóxicas al organismo humano.

Del total de viales de Dosis Múltiple registrados en el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Edición 1985, solo el 18% indican que -- conservador llevan, de éstos los más comúnmente empleados son el clorobutanol, el fenol, el alcohol bencílico, metil y propil parabenos.

b) Número de dosis

En todos los viales de Dosis Múltiple registrados, las dosis varían entre 1 y 10. este factor depende del principio activo que contiene el -- vial de dosis múltiple, lo que implicará el número de dosis necesarias pa ra el tratamiento del enfermo, que previamente se ha determinado en forma general en estudios clínicos.

El número de dosis es el número de veces que el vial debe ser pene-- trado por la aguja, y si se considera que el vial esta propiamente sellado, la posible contaminación que hubiera es definitivamente llevada al -- vial cada vez que el tapón es penetrado.

c) El período de aplicación de dosis

Los intervalos de aplicación entre dosificación dependen del principio activo, y varían desde cada 9 horas hasta cada 3 semanas.

El período de "Vida activa" de los viales de acuerdo a lo observado en la tabla, sería de 6 semanas aproximadamente, en el caso de polivitamínicos el período más alto sería de 20 días; esto es considerando que un -

vial está destinado a un solo paciente.

Una estadística hecha a 20 médicos, entre los cuales están médicos - de consultorio, de instituciones públicas y privadas, indican que los viales de Dosis Múltiple son más frecuentemente empleados en sanatorios y -- hospitales y no en pacientes que tengan que usarlos en sus hogares.

Lo anterior señala una alta variación de rapidez de uso, se presen-- tan casos en que la duración es muy corta, por ejemplo en los antibióti-- cos, y en casos en que el período de duración podría alargarse.

d) La hermeticidad del contenedor

Si se considera que el vial está adecuadamente sellado, la hermetici-- dad del contenedor estará definitivamente en función del tapón. Este es -- el aspecto fundamental sobre el cual se centra el desarrollo de esta Te-- sis.

Viales de Dosis Múltiple empleados en este estudio

Al efectuar el presente estudio uno de los objetivos fue tratar de - acercarse a la realidad, por lo tanto la elección de los viales de dosis múltiple empleados para las pruebas pueden considerarse como demostrati-- vos de los principios activos existentes envasados en esta forma farmacéu-- tica.

Los Productos empleados provienen de 5 laboratorios y son tabulados en la hoja siguiente:

VIALES DE DOSIS MULTIPLE EMPLEADOS

PRINCIPIO ACTIVO	ACC. FARMACOLOGICA	CONSERVADOR	PERIODO DE DOSIS.	NUM. DE DOSIS
Complejo B	Anemia, polineuritis	Metilparaben, Propilparab.	Diario o cada tercer día.	5
Vitaminas B-1, -- B-12 y B-15.	Estimulante de oxidaciones tisulares de procesos de metilación y metabolismo hidrocarbonado.	Clorobutanol	Diario	5
DIEDI (Dicloroetanoato de diisopropilamino).	Antianóxico, antitónico, vasodilatador sedante.	Clorobutanol	Diario	5
Penicilina G benzatínica.	Antibiótico	-----	Crit. Méd.	2
Progesterona.	Progestágeno	Alcohol benéfico.	Diario	5
Monofosfato -5 -- adenosina (sal sódica).	Ayudante bioquímico en procesos de fosforilación, transferencia de energía.	No indica.	Diario	10
2-acetilamino-1-3 -4 tiadiazol -5-sulfonamida.	Diurético.	No indica.	Diario	2 ó 4

P A R T E E X P E R I M E N T A L

Para lograr que un producto parenteral cumpla con las exigencias de las dependencias oficiales existentes, es necesario controlar cuidadosamente los factores descritos en el punto I, mismos que garantizan dicha calidad.

Antes de su distribución, el producto final es sometido a diferentes ensayos como son: valoración del o los principios activos, esterilidad, - apariencia física, etc. Si todas las pruebas efectuadas son satisfactorias, el farmacéutico puede estar seguro de haber manufacturado un producto de la calidad requerida.

El resultado que se obtenga de la administración de un producto no solo depende de la calidad con que éste haya sido elaborado, sino también del manejo que se le dé antes de ser administrado, por lo cual es interesante observar que influencia tiene la manipulación de los productos justamente después de ser desempacados de su presentación original hasta el momento en que es introducido al cuerpo humano.

Para tal observación se han diseñado pruebas de control que indicarán el comportamiento a lo largo del período de "vida activa" de los viales - de dosis múltiple, estas pruebas son:

1. Esterilidad
2. Resellado de tapón
3. Generación de partículas de hule

Las pruebas 1 y 2 garantizan la esterilidad, mientras que 2 y 3 ayudan a evaluar la integridad física del contenido.

El desarrollo de estas pruebas fue efectuado en un laboratorio farmacéutico, con los productos de prueba descritos anteriormente y 3 lotes -- testigo.

Las condiciones de prueba y las variables para cada caso particular son descritos junto con el método.

1. Esterilidad

Este punto de la parte experimental se divide en dos partes:

- a) Pruebas de esterilidad usando Técnica Aséptica.
- b) Pruebas de esterilidad usando Técnica no Aséptica.

Ambas pruebas de efectividad del conservador o preservativo fueron efectuadas en el laboratorio de Control Microbiológico con los 7 lotes de prueba y los 3 de control. Los viales de dosis múltiple una vez manipulados, se mantienen en el laboratorio de Control Químico.

Para las perforaciones se emplean jeringas de agujas estériles en el

caso de emplear Técnica Aséptica, y en el otro caso jeringas y agujas lavadas y enjuagadas con agua destilada.

Las retiradas del líquido de los viales se efectuaron diariamente, - esto sobre la base de que los viales de prueba indican que el período de dosis debe ser cada 24 horas (en el caso del vial que contiene Mono fosfato-5-adenosina, solamente se realizaron 5 perforaciones).

Las muestras retiradas de los viales se sembraron de acuerdo al diagrama A. (Ver página 48).

a) Técnica Aséptica

Procedimiento para toma de muestra.

- a.1 Limpiar perfectamente los viales de prueba con etanol al 70%.
- a.2 Introducirlos al área de siembra.
- a.3 Quitar la parte de la retapa removible con unas pinzas pequeñas previamente limpias con etanol al 70%.
- a.4 Perforar el tapón con la aguja de la jeringa.
- a.5 Retirar el volúmen deseado.
- a.6 Llevar la muestra al tubo de incubación correspondiente.

b) Técnica No Aséptica

Procedimiento para toma de muestra.

- b.1 Quitar la parte removible de la retapa con unas pinzas pequeñas.
- b.2 Perforar el tapón con la aguja de la jeringa.

b.3 Retirar el volumen.

b.4 Llevar la jeringa con el volumen del líquido deseado hasta el área de siembras estériles.

b.5 Introducir el volumen de muestra al tubo de incubación correspondiente.

Como medios de siembra se emplean el Tioglicolato, Soya Tripticasa y Agar-sangre. las razones por las cuales se emplearon son las siguientes:

El Tioglicolato es un medio que ofrece buenas condiciones de crecimiento a la mayor parte de los microorganismos, tanto aerobios como anaerobios (resultados experimentales reseñados en "Acta Pharmaceutica Helv", enero de 1963 y a las investigaciones americanas hechas por Ravnik & Yotsko en 1962, Sven Weiland en 1967, James C. Bawdwn & Jay A. Jacobson en 1982, así como estudios efectuados por Sven Weiland & Sven Strön en Suecia en 1967).

La Soya-Tripticasa es un estudio recomendado para crecimiento de los hongos.

La base Agar-Sangre es adecuada para aislar y cultivar diversos microorganismos de difícil crecimiento.

Los Métodos de siembra empleados son dos:

El Método Directo

Tiene por objeto la detección inmediata de microorganismos que posiblemente pudieran estar como contaminantes en concentraciones lo suficientemente importantes como para haber inhibido la efectividad del conservador.

El Método por Dilución

Detecta los microorganismos que pudieran estar contaminando al producto y que debido a la efectividad y concentración del conservador no se ponen en manifiesto, pero al diluir, baja la concentración del conservador y por lo tanto baja su actividad permitiendo el crecimiento de los microorganismos.

Evaluación del Método:

Para tener seguridad en que el Método es adecuado para detectar contaminación en caso de que la haya a pesar de los conservadores empleados, se toman como referencia viales de dosis múltiple producidos especialmente para este caso, éstos son:

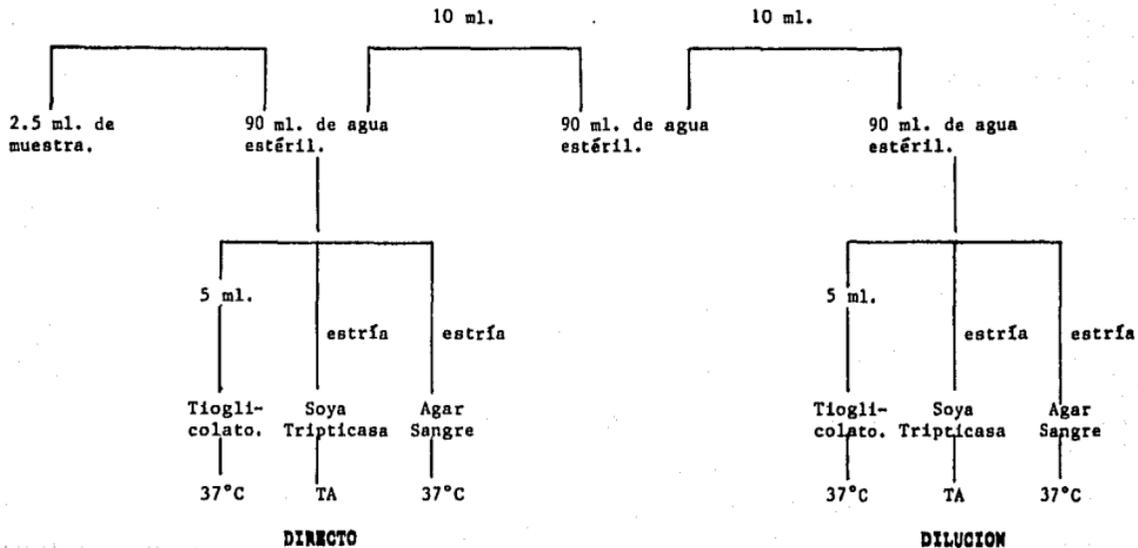
- Agua para inyección 0.9% de alcohol bencílico.
- Cloruro de sodio al 0.9% más 0.9% de alcohol bencílico.
- Clorhidrato de lidocaína con 1mg/ml de metilparabeno.

Estos viales son tratados en la misma forma que los viales problema; empleando Técnica Aséptica y Técnica no Aséptica, pero en el caso en que no se emplea Técnica Aseptica, para asegurar la contaminación, se introduce en ellos 1 ml. de saliva humana.

Todos los viales, tanto los de prueba como los de control, son observados diariamente y durante 7 días después de la prueba para detectar cualquier crecimiento microbiano.

DIAGRAMA A

.....



2. Resellado de tapón

Esta prueba consiste en observar la capacidad del tapón para ayudar a conservar la esterilidad del vial una vez que ha sido perforado por la aguja.

Para tal caso se emplearon 3 Métodos, que son los siguientes:

- a) Posición Invertida 24 horas; Presión Normal.
- b) Posición Invertida 24 horas; Presión Positiva.
- c) Introducción en azul de Metileno 1 hora al vacío.

En el primer caso no hay alteración de la presión, estas son las condiciones normales de un vial.

En el inciso b la presión se hace positiva dentro del vial, esta --- prueba es muy severa y es difícil que ocurra en la práctica, sin embargo se efectúa considerando que por ser drástica, asegurará en un momento dado un resultado satisfactorio.

En el inciso c se someten los viales a vacío de acuerdo a la prueba de sellado que comúnmente se efectúa a las ampollitas, de tal forma que -- si la punción de la aguja dejó huella, o sea que el resellado no haya sido correcto, habrá penetración de azul de metileno al vial, esto podrá -- ser detectado fácilmente por inspección visual.

En los 3 Métodos las pruebas se efectúan por duplicado con agujas -- del No. 21 y del No. 22 Se emplearon estos números de agujas debido a que son más comúnmente empleadas en la práctica para inyecciones en humanos.

Antes de iniciar las pruebas, los viales con reconstituídos (aquellos que tengan que ser reconstituídos), este paso implica una punción adicional, sin embargo no se considera en las pruebas debido a que la práctica resulta también ser una punción extra que no es tomada en cuenta para el número de dosis que debe ser tomada del vial.

Descripción de Métodos

a) Posición Invertida 24 horas; Presión Normal

- a.1 Retirar de los viales de prueba la parte removible de la retapa con unas pinzas pequeñas.
- a.2 Puncionar con la aguja de la jeringa el tapón del vial, succio--nar un volúmen equivalente a una dosificación y retornar el lí--quido al vial.
- a.3 Colocar en posición invertida por 24 horas sobre un papel filtro previamente teñido con azul de metileno (en caso de derrame se --formará una mancha detectora).
- a.4 Repetir los 2 puntos anteriores para cada punción.

a.5 En caso de derrame en alguna punción, el vial es descartado de -
esta prueba y no se continúa con las punciones restantes.

b) Posición Invertida 24 horas; Presión Positiva

b.1 Retirar de los viales de prueba la parte removible de la retapa
con unas pinzas pequeñas.

b.2 Introducir en la jeringa un volúmen de aire aproximadamente ----
igual al existente dentro del vial, penetrar el tapón con la agu
ja, introducir el aire al vial, succionar un volúmen equivalente
a una dosificación y regresar el líquido al vial.

b.3 Colocar el vial en posición invertida por 24 horas sobre un pa--
pel filtro previamente teñido con azul de metileno (en caso de -
derrame se formará una mancha detectora).

b.4 Repetir los 2 puntos anteriores para cada punción.

b.5 En caso de derrame en alguna punción, el vial es descartado de -
esta prueba y no se continúa con las punciones restantes.

c) Introducción de Azul de Metileno 1 hora al vacio

c.1 Retirar de los viales de prueba la parte removible de la retapa
con unas pinzas pequeñas.

- c.2 Penetrar con la aguja de la jeringa el tapón del vial, succionar un volúmen de líquido equivalente a una dosis y retornar el líquido al vial.

- c.3 Introducir el vial a un desecador que contiene solución de azul de metileno, dejar en esas condiciones durante una hora.

- c.4 Retirar los viales de la solución de azul de metileno y limpiarlos con un paño humedecido con agua, para quitarles el exceso de colorante que pudieran tener adherido.

- c.5 Llevar los viales a una lámpara de revisión y detectar si hay o no introducción de azul de metileno.

- c.6 Repetir los 2 puntos anteriores para cada punción.

- c.7 Si en alguna de las punciones se observa penetración de azul de metileno, descartar este vial de la prueba y no continuar con -- las punciones restantes.

3. Generación de partículas de hule

Esta sección de la parte experimental consiste en la inspección de las posibles partículas desprendidas de los tapones durante las punciones con la aguja, por lo tanto, dicha inspección se llevó a cabo después de -

cada penetración efectuada en la prueba de resellado.

En caso de que después de alguna punción la prueba de resellado haya resultado positiva, el vial no se siguió considerando para resellado, pero sí para inspección de partículas, por lo tanto se continuó puncionando pero ya no se probó para resellado.

Antes de iniciar las pruebas, los viales son reconstituídos (en aquellos casos en que tenga que reconstituírse), después todos son observados a la lámpara de revisión para detectar las partículas intrínsecas que pudieran falsear los resultados de desprendimiento de partículas de hule -- por punción de la aguja.

a) Método

a.1 Después de cada punción hecha para la prueba de resellado, se observan los viales a la lámpara para detectar en caso de que haya partículas de hule desprendidas por la punción de la aguja.

a.2 Una vez terminadas las pruebas de resellado, se destapa el vial y el líquido es filtrado con ayuda de vacío através de membrana de 0.8 micras, el vial y la membrana son lavados con agua previamente pasada por membrana de 0.45 micras.

**a.3 La membrana es observada al microscopio para observar si hay par
tículas de hule presentes.**

5. RESULTADOS

Los resultados de las pruebas efectuadas en la parte experimental se encuentran concentrados en tablas, mismos, que son explicados en cada - - punto.

En el caso de la prueba de esterilidad, los resultados de los productos de control se tabulan también con el objeto de establecer una comparación.

1. Esterilidad

En este caso cada producto se encuentra en una hoja y en ésta se da información de los diferentes resultados obtenidos con las variables involucradas, que específicamente son:

- a) Medio de cultivo en que se efectuó la siembra (Tioglicolato, Soya- - - Tripticasa o Agar-Sangre).
- b) Método de siembra (Directo o por dilución).
- c) Técnica empleada (Aséptica o no Aséptica).
- d) Número de perforaciones de la aguja al tapón.

En las 10 tablas siguientes la palabra positivo se refiere a la presencia de contaminación microbiana y la palabra negativo a que no hubo -- contaminación.

PRODUCTO COMPLEJO BTAPON GRIS

ENTRADA DE AGUJA			1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
TIOGLICOLATO	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
SOYA-TRIPTICASA	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
AGAR-SANGRE	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
OBSERVACIONES: TA- Se refiere a la Técnica Aséptica Empleada							
TNA- Se refiere a la Técnica no Aséptica Empleada							
1a. 2a. 3a. 4a. 5a. Indican el número de perforaciones efectuadas.							

PRODUCTO POLIVITAMINICO (B-1, B-12, B-15).

TAPON ROJO

ENTRADA DE AGUJA			1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
TIOGLICOLATO	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
SOYA-TRIPTICASA	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
AGAR-SANGRE	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
OBSERVACIONES: TA= Se refiere a la Técnica Aséptica Empleada							
TNA= Se refiere a la Técnica no Aséptica Empleada							
1a. 2a. 3a. 4a. 5a. Indican el número de perforaciones efectuadas.							

PRODUCTO DIEDI (DICLORO ETANOATO DE DIISOPROPILAMINIO) XAPON ROJO

ENTRADA DE AGUJA			1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
TIOGLICOLATO	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
SOYA-TRIPTICASA	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
AGAR-SANGRE	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo

OBSERVACIONES: TA= Se refiere a la Técnica Aséptica Empleada

TNA= Se refiere a la Técnica no Aséptica Empleada

1a. 2a. 3a. 4a. 5a. Indican el número de perforaciones efectuadas.

PRODUCTO PENICILINA G BENZATINICATAPON ROJO

ENTRADA DE AGUJA			1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
TIOGLICOLATO	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
SOYA-TRIPTICASA	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
AGAR-SANGRE	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
OBSERVACIONES: TA= Se refiere a la Técnica Aséptica Empleada							
TNA= Se refiere a la Técnica no Aséptica Empleada							
1a. 2a. 3a. 4a. 5a. Indican el número de perforaciones efectuadas.							

PRODUCTO PROGESTERONATAPON GRIS

ENTRADA DE AGUJA			1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
TIOGLICOLATO	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
SOYA-TRIPTICASA	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
AGAR-SANGRE	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
OBSERVACIONES: TA= Se refiere a la Técnica Aséptica Empleada							
TNA= Se refiere a la Técnica no Aséptica Empleada							
1a. 2a. 3a. 4a. 5a. Indican el número de perforaciones efectuadas.							

PRODUCTO MONOFOSFATO - 5 - ADENOSINA (SAL SODICA)TAPON GRIS

ENTRADA DE AGUJA			1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
TIOGLICOLATO	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
SOYA-TRIPTICASA	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
AGAR-SANGRE	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	negativo	Negativo	Negativo

OBSERVACIONES: TA= Se refiere a la Técnica Aséptica EmpleadaTNA= Se refiere a la Técnica no Aséptica Empleada1a. 2a. 3a. 4a. 5a. Indican el número de perforaciones efectuadas.

PRODUCTO 2 ACETILAMINO 1-3-4-TIADIAZOL-5-SULFONAMIDA

TAPON GRIS

ENTRADA DE AGUJA			1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
TIOGLICOLATO	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
SOYA-TRIPTICASA	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
AGAR-SANGRE	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

OBSERVACIONES: TA= Se refiere a la Técnica Aséptica Empleada

TNA= Se refiere a la Técnica no Aséptica Empleada

1a. 2a. 3a. 4a. 5a. Indican el número de perforaciones efectuadas.

PRODUCTO AGUA PARA INYECCION CON 0.19% DE ALCOHOL BENCILICTAPON GRIS

ENTRADA DE AGUJA			1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
TIOGLICOLATO	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
SOYA-TRIPTICASA	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
		TNA	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
AGAR-SANGRE	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
OBSERVACIONES: TA= Se refiere a la Técnica Aséptica Empleada							
TNA= Se refiere a la Técnica no Aséptica Empleada							
1a. 2a. 3a. 4a. 5a. Indican el número de perforaciones efectuadas.							

PRODUCTO CLORHIDRATO DE LIDOCAINA CON 1 mg/ml DE METILPARATAPON GRIS
BENO.

ENTRADA DE AGUJA			1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
TIOGLICOLATO	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
		TNA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
SOYA-TRIPTICASA	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
AGAR-SANGRE	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
OBSERVACIONES: TA= Se refiere a la Técnica Aséptica Empleada							
TNA= Se refiere a la Técnica no Aséptica Empleada							
1a. 2a. 3a. 4a. 5a. Indican el número de perforaciones efectuadas.							

PRODUCTO CLORURO DE SODIO AL 0.9% CON 0.9% DE ALCOHOL BEN-TAPON GRIS
CILICO

ENTRADA DE AGUJA			1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
TIOGLICOLATO	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
SOYA-TRIPTICASA	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
AGAR-SANGRE	DIRECTO	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
	DILUCION	TA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
		TNA	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
OBSERVACIONES: TA= Se refiere a la Técnica Aséptica Empleada							
TNA= Se refiere a la Técnica no Aséptica Empleada							
1a. 2a. 3a. 4a. 5a. Indican el número de perforaciones efectuadas.							

Después de haber efectuado un análisis de las 10 tablas anteriores, la información se concentra en las hojas siguientes en las cuales se expnen los resultados obtenidos con respecto a las 4 variables involucradas que son; medio de siembra, método de siembra, técnica empleada y número - de perforaciones.

RESULTADOS EN RELACION AL MEDIO DE SIEMBRA

	TIOGLICOLATO		SOYA-TRIPTICOSA		AGAR-SANGRE	
	P.POSITIVAS	P.NEGATIVAS	P.POSITIVAS	P.NEGATIVAS	P.POSITIVAS	P.NEGATIVAS
COMPLEJO B.	5	15	0	20	5	15
POLIVITAMICO	3	17	0	20	6	14
DIEDI	3	17	1	19	3	17
PENICILINA 6 BENZATINICA	0	20	0	20	2	18
PROGESTERONA	3	17	0	20	2	18
MONOFOSFATO-5-ADENOSINA	5	15	2	18	4	16
2-ACETILAMINO 1-3-4- TIADIAZOL SOLF.	3	17	0	20	2	18
AGUA PARA INYECT. CON 0.9% ALCOHOL BENCILICO.	10	10	9	11	9	11
CLORHIDRATO DE LIDOC. 1mg/ml. ME-PARABENO.	12	8	6	14	9	11
CLORURO DE SODIO AL 0.9% CON 0.9% ALCOHOL BENEC.	9	11	5	15	9	11
TOTAL EN PRODUCTOS DE PRUEBA. (EXCLUYENDO LOS PRODUCTOS DE CONT).	22	118	3	137	24	116
% (EXCLUYENDO LOS PRODUCTOS DE CONT).	15.7	84.3	2.1	97.9	17.7	82.9

RESULTADOS EN RELACION AL METODO DE SIEMBRA

	DIRECTO		DILUCION	
	P.POSITIVAS	P.NEGATIVAS	P.POSITIVAS	P.NEGATIVAS
COMPLEJO B	5	25	5	25
POLIVITAMINICO	6	24	3	27
DIEDI	5	25	3	27
PENICILINA 6 BENZATINICA	2	28	0	30
PROGESTERONA	3	27	3	27
MANOFOSFATO 5-ADENOSINA	7	23	4	26
2-ACETIL 1-3-4 TIADIAZOL SULF.	2	28	3	27
AGUA PARA INYEC. CON 0.9% ALCOHOL BENCILICO.	13	17	14	16
CLORHIDRATO DE LIDOC 1mg/ml. ME-PARABENO	11	19	16	14
CLORURO DE SODIO AL 0.9% ALCOHOL BENCILICO	13	17	10	20
TOTAL EN PRODUCTOS DE PRUEBA. (EXCLUYENDO LOS PRODUCTOS DE CONTROL).	30	180	21	189
% (EXCLUYENDO LOS PRODUCTOS DE CONTROL).	14.3	85.7	10	90

RESULTADOS EN RELACION A LA TECNICA EMPLEADA

	TECNICA ASEPTICA		TECNICA NO ASEPTICA	
	P.POSITIVAS	P.NEGATIVAS	P.POSITIVAS	P.NEGATIVAS
COMPLEJO B	0	30	10	20
POLIVITAMINICO	1	29	8	22
DIEDI	0	30	7	23
PENICILINA 6 BENZATINICA	0	30	2	28
PROGESTERONA	0	30	6	24
MONOFOSFATO 5-ADENOSINA	3	27	8	22
2-ACETIL 1-3-4 TIADIAZOL SULF.	0	30	5	25
AGUA PARA INYECT. CON 0.9% ALCOHOL BENCILICO	3	27	24	6
CLORHIDRATO DE LID. 1mg/ml ME-PURABENO.	3	27	24	6
CLORURO DE SODIO AL 0.9% ALCOHOL BENCILICO.	0	30	23	7
TOTAL EN PRODUCTOS DE PRUEBA. (EXCLUYENDO LOS PRODUCTOS DE CONTROL).	4	206	46	164
% (EXCLUYENDO LOS PRODUCTOS DE CONTRL).	1.9	98.1	21.9	78.1

RESULTADOS EN RELACION AL NUMERO DE PERFORACIONES

	1a.PERFORACION		2a.PERFORACION		3a.PERFORACION		4a.PERFORACION		5a.PERFORACION	
	P.POSIT.	P.NEG.								
COMPLEJO B	0	12	0	12	2	10	4	8	4	8
POLIVITAMINICO	0	12	0	12	2	10	3	9	4	8
DIEDI	0	12	0	12	0	12	2	10	5	7
PENICILINA 6 BENZATINICA	0	12	0	12	0	12	1	11	1	11
PROGESTERONA	0	12	0	12	0	12	2	10	4	8
MONOFOSFATO 5-ADENOSINA	0	12	0	12	1	11	4	8	6	6
2-ACETIL 1-3-4 TIADIAZOL SULF.	0	12	0	12	0	12	1	11	4	8
AGUA PARA INVEC. CON 0.9% ALCOHOL BENCILICO.	2	10	4	8	7	5	7	5	7	5
CLORHIDRATO DE LIDOCAINA 1mg/ml. ME-PARABENO.	2	10	5	7	6	6	7	5	7	5
CLORURO DE SODIO AL 0.9% ALCOHOL BENCILICO.	2	10	4	8	5	7	6	6	6	6
TOTAL EN PRODUCTOS DE PRUEBA. (EXCLUYENDO LOS PRODUCTOS DE CONTROL).	0	84	0	84	5	79	17	67	28	56
% (EXCLUYENDO LOS PRODUCTOS DE CONTROL)	0	100	0	100	6	94	20,2	79,8	33,3	66,7

Análisis de los resultados de la Prueba de Esterilidad.

- a) En relación al medio de siembra se observa que el mayor crecimiento microbiano se encuentra registrado en el medio Agar-Sangre con un 17.1% de contaminación del total de pruebas efectuadas para este medio, para el medio Tioglicolato la contaminación se presenta en un 15.7% y en -- Soya-Tripticasa solo en 2.1%.
- b) Con respecto al método de siembra, el número mayor de contaminación se registró en el método directo con un porcentaje de 30% de contaminación en relación a un 21% en el método de dilución.
- c) Al analizar los resultados con respecto a la técnica empleada se observa una gran diferencia entre la técnica aséptica y la no aséptica, con una contaminación del 4% en el primer caso y en el segundo con un porcentaje de 46%.
- d) En la última variable, que es el Núm. de perforaciones aplicadas al tapón, se observa que en la 1a. y 2a. perforación no hubo contaminación, en la 3a. se registró un 6%, y en la 4a. perforación se incrementó a un 20.2% y finalmente en la 5a. perforación, hubo un 33.3% de contaminación.

2. Prueba de resellado de tapón

Los resultados de esta prueba se encuentran concentrados en las siguientes tablas, cada producto se tabuló en una hoja y en ésta se da la información de los diferentes resultados obtenidos con las variables involucradas, que específicamente son :

- a) Número de aguja.
- b) Número de perforación.
- c) Condición seguida.

En esta prueba no se incluyen los productos de control que se emplearon en la prueba de esterilidad, ya que el tapón empleado para éstos y para los productos de prueba son del mismo proveedor, y no -- habría variable alguna que controlar específicamente.

En la tabla, la palabra positivo se refiere a que hubo derrame y, negativo se refiere al resultado satisfactorio, o sea que no hubo derrame.

PRODUCTO <u>COMPLEJO B (Reconstituido).</u>						TAPON <u>GRIS</u>			
No. DE AGUJA						21			
No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.
CONDICION 1	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
CONDICION 2	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo		
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	
CONDICION 3	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

PRODUCTO <u>POLIVITAMINICO (Recostituido)</u>						TAPON <u>ROJO</u>			
No. DE AGUJA						21			
No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.
CONDICION 1	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
CONDICION 2	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Positivo		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
CONDICION 3	1	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

PRODUCTO DIEDI (DICLORO ETANOATO DE DIISOPROPILAMINIO)
(Reconstituido).

TAPON ROJO

No. DE AGUJA		22				21			
No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.
CONDICION 1	1	Negativo	Positiv						
	2	Negativo	Negativ						
CONDICION 2	1	Negativo	Negativ						
	2	Negativo	Positiv						
CONDICION 3	1	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativ
	2	Negativo	Negativ						

PRODUCTO <u>PENICILINA G BENZATINICA (Reconstituido).</u> TAPON <u>ROJO</u>									
No. DE AGUJA 22					21				
No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.
CONDICION 1	1	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positiv
	2	Negativo	Negativ						
CONDICION 2	1	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positiv
	2	Negativo	Positiv						
CONDICION 3	1	Negativo	Negativ						
	2	Negativo	Negativ						

PRODUCTO <u>PROGESTERONA</u>					TAPON <u>GRIS</u>							
No. DE AGUJA					22				21			
No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.			
CONDICION 1	1	Negativo	Negativo	Positivo		Negativo	Negativo	Positivo				
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo			
CONDICION 2	1	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo			
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo				
CONDICION 3	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo			
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo				

PRODUCTO MONOFOSFATO-5-ADENOSINA (SAL SODICA) (Recostituido).TABON GRIS

No. DE AGUJA

22

21

No. DE PERFORACION

1a.

2a.

3a.

4a.

1a.

2a.

3a.

4a.

CONDICION 1

1

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

2

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

CONDICION 2

1

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

2

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

CONDICION 3

1

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

2

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

PRODUCTO 2-ACETILAMINO 1-3-4-TIADIAZOL 5-SULFONAMIDA
(Reconstituido)

TAPON GRIS

No. DE AGUJA

22

21

No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.
CONDICION 1	1	Negativo	Negativ						
	2	Negativo	Negativ						
CONDICION 2	1	Negativo	Positiv						
	2	Negativo	Negativ						
CONDICION 3	1	Negativo	Negativ						
	2	Negativo	Negativ						

Una vez efectuado un análisis de las tablas anteriores, la información se concentra en las hojas siguientes en los cuales se exponen los resultados obtenidos con respecto a las variables involucradas.

RESULTADOS EN RELACION AL NUMERO DE AGUJA					
	AGUJA N° 22		AGUJA N° 21		PRUEBAS DESCARTADAS
	P.POS.	P.NEG.	P.POS.	P.NEG.	
COMPLEJO B	1	21	3	18	3
POLIVITAMINICO	2	21	2	22	1
DIEDI	1	23	2	22	0
PENICILINA 6 BENZATINICA	2	22	3	21	0
PROGESTERONA	2	21	3	18	4
MONOFOSFATO 5-ADENOSINA	2	22	2	21	1
2-ACETILAMINO 1-3-4 TIADIAZOL SULF.	0	24	1	23	0
TOTAL	10	156	16	145	9
\bar{x}	2.97	46.42	4.76	43.15	2.68

RESULTADOS EN RELACION AL NUMERO DE PERFORACION									
	1a. PERFORACION		2a. PERFORACION		3a. PERFORACION		4a. PERFORACION		PRUEBAS DESCARTADAS
	P.POS.	P.NEG.	P.POS.	P.NEG.	P.POS.	P.NEG.	P.POS.	P.NEG.	
COMPLEJO B	0	12	1	11	1	10	2	8	3
POLIVITAMINICO	0	12	0	12	1	11	3	8	1
DIEDI	0	12	0	12	0	12	3	9	0
6 BENZATINICA	0	12	0	12	0	12	5	7	0
PROGESTERONA	0	12	0	12	4	8	1	7	4
MONOFOSFATO 5 ADENOSINA	0	12	0	12	1	11	3	8	1
2-ACETILAMINO 1-3-4 TIADIAZOL SULF.	0	12	0	12	0	12	1	11	0
TOTAL	0	84	1	83	7	76	18	58	9
\bar{x}	0	25	0.30	24.70	2.08	22.62	5.36	17.26	2.68

RESULTADOS EN RELACION A LA CONDICION SEGUIDA

	CONDICION 1.		CONDICION 2.		CONDICION 3.		PRUEBAS DESCARTADAS
	P.POSIT.	P.NEG.	P.POSIT.	P.NEG.	P.POSIT.	P.NEG.	
COMPLEJO B	1	15	2	11	1	15	3
POLIVITAMINICO	0	16	2	13	2	14	1
DIEDI	1	15	1	15	1	15	0
PENICILINA 6 BENZATINICA	2	14	3	13	0	16	0
PROGESTERONA	2	12	2	13	1	14	4
MONOFOSFATO 5-ADENASINA	0	16	2	14	2	13	1
2-ACETILAMINA 1-3-4 TIADIAZOL SULF.	0	16	1	15	0	16	0
TOTAL	6	104	13	94	7	103	9
%	1.79	10.95	3.87	27.98	2.08	30.65	2.68

- CONDICION 1 = Posición invertida y presión normal.
 CONDICION 2 = Posición invertida y presión positiva.
 CONDICION 3 = Aplicación de vacfo.

Análisis de resultados de la Prueba de resellado de Tapón.

Al analizar los resultados obtenidos en relación a las variables involucradas, se obtiene la información necesaria para resumir lo siguiente:

- a) En relación al número de aguja se observa que el porcentaje de pruebas positivas en el calibre Núm. 22 es de 2.97% y en el caso del Núm. 21, - representa el 4.76% del total de pruebas efectuadas.

- b) Con respecto al número de perforación, el grado de resellado aumenta en relación a esta variable, de tal forma que en la primera no hubo pruebas positivas en la segunda un 0.30%, en la tercera un 2.08% y finalmente en la cuarta perforación se observa un 5.36%.

- c) Para la tercer variable que es la condición seguida se observa que en la condición 1, resultó un 1.79% de pruebas positivas, en la condición 2 el resultado se incrementa hasta un 3.87% y para la condición 3 disminuye a 2.08%.

3. Generación de partículas de hule.

Los resultados de esta prueba se encuentran concentrados en las siguientes tablas, cada producto se tabuló en una hoja y en esta se da la información de los diferentes resultados obtenidos con las variables involucradas, que específicamente son:

- a) Número de aguja.
- b) Número de perforación.
- c) Condición seguida.
- d) Tipo de observación.

En esta prueba no se incluyen los productos de control que se emplearon en la prueba de esterilidad, ya que el tapón empleado para éstos y para los productos de prueba son del mismo proveedor, y no habría variable alguna que controlar específicamente.

En las tablas la palabra positivo se refiere a la detección de la presencia de partículas de tapón y la palabra negativo se refiere a la ausencia de ellas.

PRODUCTO COMPLEJO BTAPON GRIS

No. DE AGUJA

22

21

No. DE PERFORACION

1a.

2a.

3a.

4a.

MICROSCO
PIO.

1a.

2a.

3a.

4a.

4a.

REVISION

NORMAL

NORMAL

NORMAL

NORMAL

MICROSCO
PIO.

NORMAL

NORMAL

NORMAL

NORMAL

MICROSCO
PIO.

CONDICION 1

1

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

2

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

CONDICION 2

1

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

2

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

CONDICION 3

1

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

2

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Negativo

Positivo

PRODUCTO POLIVITAMINICO

TAPON ROJO

No. DE AGUJA						22						21					
No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.	4a.						
REVISION		NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCOPIO.	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCOPIO.						
CONDICION 1	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo						
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo						
CONDICION 2	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo						
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo						
CONDICION 3	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo						
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo						

PRODUCTO DIEDITAPON ROJO

No. DE AGUJA 22						21					
No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.	4a.
REVISION		NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCOPIO.	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCOPIO.
CONDICION 1	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
CONDICION 2	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
CONDICION 3	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

PRODUCTO PENICILINA G. BENZATINICATAPON ROJO

No. DE AGUJA						21					
No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.	4a.
REVISION		NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCO PIO.	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCO PIO.
CONDICION 1	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
CONDICION 2	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
CONDICION 3	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

PRODUCTO PROGESTERONA

TAPON GRIS

No. DE AGUJA						21					
No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.	4a.
REVISION		NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCOPIO.	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCOPIO.
CONDICION 1	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
CONDICION 2	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
CONDICION 3	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

PRODUCTO MONOFOSFATO -5- ADENOSINA

TAPON GRIS

No. DE AGUJA		22					21				
No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.	4a.
REVISION		NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCOPIO.	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCOPIO.
CONDICION 1	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
CONDICION 2	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
CONDICION 3	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

PRODUCTO 2 ACETILAMINO 1-3-4-TIADIAZOL

TAPON GRIS

No. DE AGUJA						21					
22						21					
No. DE PERFORACION		1a.	2a.	3a.	4a.	4a.	1a.	2a.	3a.	4a.	4a.
REVISION		NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCOPIO.	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	MICROSCOPIO.
CONDICION 1	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
CONDICION 2	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
CONDICION 3	1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

Después de haber efectuado un análisis de las tablas anteriores, la información se concentra en las hojas siguientes en los cuales se exponen los resultados obtenidos con respecto a los variables involucradas.

RESULTADOS EN RELACION AL NUMERO DE AGUJA, OBSERVACION NORMAL

	AGUJA N° 22.		AGUJA N° 21.	
	P.POSITIVO	P.NEGATIVO	P.POSITIVO	P.NEGATIVO
COMPLEJO B	0	24	0	24
POLIVITAMINICO	0	24	0	24
DIEDI	0	24	0	24
PENICILINA 6 BENZATINICA	0	24	0	24
PROGESTERONA	0	24	0	24
MONOFOSFATO 5-ADENESINA	0	24	0	24
2 ACETILAMINO 1-3-4 TIADIAZOL SULF.	0	24	0	24
TOTAL	0	168	0	168
Σ	0	100%	0	100%

RESULTADOS EN RELACION AL NUMERO DE PERFORACION, OBSERVACION NORMAL

	1a.		2a.		3a.		4a.	
	PERFORACION		PERFORACION		PERFORACION		PERFORACION	
	P.POS.	P.NEG.	P.POS.	P.NEG.	P.POS.	P.NEG.	P.POS.	P.NEG.
COMPLEJO B	0	12	0	12	0	12	0	12
POLIVITAMINICO	0	12	0	12	0	12	0	12
DIEDI	0	12	0	12	0	12	0	12
PENICILINA 6 BENZATINICA	0	12	0	12	0	12	0	12
PROGESTERONA	0	12	0	12	0	12	0	12
MONOFOSFATO 5- ADENESINA	0	12	0	12	0	12	0	12
2 ACETILAMINO 1-3-4 TRIDIAZOL SULF	0	12	0	12	0	12	0	12
TOTAL	0	84	0	84	0	84	0	84
Σ	0	25	0	25	0	25	0	25

RESULTADOS EN RELACION A LA CONDICION SEGUIDA						
	CONDICION 1.		CONDICION 2.		CONDICION 3.	
	P.POSIT.	P.NEG.	P.POSIT.	P.NEG.	P.POSIT.	P.NEG.
COMPLEJO B	0	16	0	16	0	16
POLIVITAMINICO	0	16	0	16	0	16
DIEDI	0	16	0	16	0	16
PENICILINA 6 BENZATINICA	0	16	0	16	0	16
PROGESTERONA	0	16	0	16	0	16
MONOFOSFATO 5-ADENOSINA	0	16	0	16	0	16
2 ACETILAMINO 1-3-4 TIADIAZOL SULF.	0	16	0	16	0	16

RESULTADOS EN RELACION AL TIPO DE OBSERVACION (4a. PERFORACION).				
	4a. PERFORACION. REV. NORMAL.		4a. PERFORACION. REV. MICROSCOPIO.	
	P. POSITIVO.	P.NEGATIVO.	P.POSITIVO.	P. NEGATIVO.
COMPLEJO B	0	12	12	0
POLIVITAMINICO	0	12	12	0
DIEDI	0	12	12	0
PENICILINA 6 BENZATINICA	0	12	12	0
PROGESTERONA	0	12	12	0
MONOFOSFATO 5 ADENOSINA	0	12	12	0
2 ACETILAMINO 1-3-4 TIADIAZOL SULF.	0	12	12	0

Análisis de resultados de la Prueba de Generación de Partículas de hule.

Al analizar las tablas en relación a las variables involucradas, se obtiene la información necesaria para resumir lo siguiente:

- a) En relación al número de aguja, no se observan partículas después de efectuada la prueba en ninguno de los casos, es decir, todas las pruebas resultaron negativas.
- b) Con respecto al número de perforación, todas la pruebas resultaron -- negativas, en ningún número de perforación se detecto la presencia de partículas de tapón.
- c) Para la tercer prueba, en ninguna de las condiciones seguidas se observan resultados positivos, todas las pruebas resultaron negativas.
- d) En relación a la cuarta variable, en observación normal todas las pruebas son negativas, no se detectan partículas de tapón, pero en la revisión al microscopio, todas las pruebas resultaron positivas, se obser- varon partículas que debido a la consistencia y color, se supone que - son partículas de tapón.

CONCLUSIONES.

- 1.- De acuerdo a las 4 variables involucradas en las pruebas de estrilidad en el presente trabajo, se concluye lo siguiente:
 - a) El nivel de contaminación detectado en un vial de dosis múltiple está determinando por la técnica que se siga, esto se afirma en base a los resultados obtenidos en esta prueba, los cuales indican que al emplear técnica aséptica, sólo se presentó el 4% de contaminación, mientras que al seguir la técnica no aséptica, la detección de la contaminación se incrementó a un 46%.
 - b) El número de perforaciones a que esté sometido el vial de dosis múltiple, también influye en el grado de contaminación, en la 1a. y 2a. perforación no hubo pruebas positivas, pero a partir de la 3a. perforación, se presenta un 6%, a la 4a. un 20.2% y en la 5a. un 33.3%, por lo cual se afirma que a mayor número de punciones, mayor riesgo de contaminación.
 - c) Para detectar el nivel de contaminación en las pruebas microbiológicas, no hubo diferencia significativa entre emplear el método directo o el de dilución.
 - d) En los medios de siembra probados en el presente trabajo, los resultados indican que no existe diferencia significativa entre - -

emplar tioglicolato y agar-sangre ya que los resultados fueron para el 1er. caso de un porcentaje de 15.7% y de 17.1% para el 2o. caso de contaminación respectivamente, mientras que en el caso de emplear medio soya-tripticosa, existe una gran diferencia ya que se obtuvo solo un 2.1% de contaminación.

2.- Para el caso de la prueba de resellado de tapón, de acuerdo a los resultados obtenidos se concluye lo siguiente:

a) No existe diferencia significativa al emplear los calibres de - aguja Núms. 21 y 22, con un porcentaje de pruebas positivas de 4.76% y 2.97% respectivamente.

b) En relación al número de punciones para la prueba de derrame, a mayor número de perforaciones al tapón, mayor es la probabilidad de derrame.

c) En relación a la condición seguida para detectar el derrame, -- los resultados obtenidos son; para posición invertida y presión normal, un 1.79%; para posición invertida y presión positiva, - un 3.87% y finalmente para la condición al vacío, el resultado es de 2.08% por lo tanto se concluye que cuando existe presión positiva, hay mayor probabilidad de derrame.

- 3.- En la tercera prueba, que se refiere a la detección de partículas de hule después de cada punción, en todos los casos cuando la inspección fué normal, no se detectó ningún vial con - - - partículas de tapón de hule pero al efectuar la revisión al microscopio, todos los casos resultaron positivos.

COMENTARIOS

Una de las características fundamentales de un inyectable, es su esterilidad, y ésta debe conservarse hasta el momento de su uso, por tal motivo es de gran importancia mantener la integridad de un inyectable de dosis múltiple a lo largo de su período de vida.

En el presente trabajo se hizo un estudio de aquellos parámetros que pudieran influir en el mantenimiento de la integridad de dichas formas farmacéuticas, y de acuerdo a los resultados obtenidos, es necesario mencionar que la variable más importante resulta ser la técnica de manejo al aplicar el medicamento, ya que cuando no se sigue la técnica aséptica, se corre el riesgo de perder la esterilidad del producto. Así mismo, el número de punciones influye considerablemente en el riesgo de contaminación.

Es recomendable que el medicamento contenga un instructivo claro de la forma apropiada de aplicación, para minimizar el riesgo de contaminación.

Otra recomendación sería indicar el número máximo de dosificaciones (equivalente a número de punciones), o bien se validara particularmente lo anterior para cada producto de dosis múltiple a fin de asegurar que no va a haber riesgo de contaminación a lo largo del período de uso del vial de dosis múltiple.

BIBLIOGRAFIA

1. HOPKINS, G. H. "Factors influencing the coring of rubber closures". Bull. Parenteral Drug Assoc. 13(1): 17-20, 1959.
2. BHATTACHARYA, S. "Studies on the rubber closures in pharmaceutical industry". Indian J. Pharm. 22: 142 (June) 1960. -- Abst., Am. J. Hosp. Pharm. 17: 721, 1960.
3. KOHAN, S., H. CARLIN, and R. WHITEHEAD. "Study of contamination of multiple-dose medication vials". Hospitals 36: -- 78-81, July 16, 1962.
4. RAVNIK, A. and J. YATSCO. "Study of the sterility of multiple dose injectables after repeated with-drawals". Am. J. -- Hosp. Pharm. 19: 469-71, 1962.
5. LACHMAN, L., P. B. SHETH and T. URBANYI. "Lined and unlined - rubber stoppers for multiple-dose vial solutions. I. --- Sorption of preservatives and leaching of extractives". J. Pharm. Sci. 53: 211-18, 1964.
6. WIESE, C. F. "Testing of closures for multidose containers -- for injections according to Pharmacopia Nordica". Arch. Pharm. Cheml. 72: 166-74, 1965. (In Danish) Modified --- Abst., Int. Pharm. Abstr. 2: 1176d, 1965.
7. LACHMAN, L., W. A. PAULI, B. B. SHETH and M. Pagilery. "Lined and unlined rubber stoppers for multiple-dose vial solutions. II Effect of Teflon lining on preservative sorption and leaching of extractives". J. Pharm. Sci. 55: -- 962-6, 1966.
8. ROSENZWEIG, A. L. "Potential health hazards in the multiple - dose vial". Hospitals 38(12): 71-4, 1964.
9. MacINTOSH, O. C. and S. SERNYK. "Maintenance of sterility in multidose vials". Nova Scotia Med. Bull. 46: 189, 1967.

10. WEILAND, S., S. STRON and B. AMAN. "Sterility of injectable - solutions in multiple dose vials in the hospital". An. - Farm. Hosp. 10: 303-9, 1967. (In Spanish) Modified ----- Abstr. 5: 945a, 1968.
11. WAHLGREN, S. "Con amination hazards in multiple dose contain-
ners for injections". Dansk Tidsskr Farm. 44: 1-6, 1970
(In English).
12. ASHWORTH, J. S. and ARCHAMBAULT. G. F. (Questions and Answers) "Medicolegal aspects of multiple dose vial usage". J. -- Amer. Med. Ass. 221: 1059 (Aug 28), 1972.
13. G. POPE DAVID. "Veterinary Multidose Inestables. Maintenance of Sterility and Container Integrity". Drug Development and Industrial Pharmacy, 4(5): 447-462, 1978.
14. CARDENAS, J. M. "Proceso de Filtración Estéril". Memorias del Seminario impartido en el Inst. Mex. de Capacitación y - Adiestramiento de la Industria Farmacéutica y Q. F. Méx. noviembre, 1984.
15. ERIC W. MARTIN. "Pharmaceutical Dispensing". Marck Publishing Company, 1966
16. LACHMAN, LIEBERMAN Y KANIG. "The Theory and Practice of Indus-
trial Pharmacy". Lea & Febiger, 2nd. Ed., 1976.
17. BERTHA PAREJA Y MOISES BANARER. "Farmacotecnia". Campodónico Ediciones, S.A., 1967.
18. EUGENE L. PARROT. "Pharmaceutical Technology". Burgess Editor-
ial 1st. Ed., 1971.
19. AUDERSON BENDUSH, CHOSE, GENARO. "Remington's Pharmaceutical
Sciences". Marck Publishing, Co; 15 th. Ed., 1975.
20. IBAÑEZ S., SANCHEZ S., AVILES I. "Preparación de formas de do-
sificación líquidos estériles". Revista de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales. Vol. VIII No. 1 Enero - Marzo, 1984.

21. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS, Editorial P.L.M. Méx., 1985.
22. PERALTA RAMOS, JOSE. "Estudio general para el proceso de manufactura del tapón Farmacobiológico". Tesis UNAM, 1978.
23. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 4a. Edición, Méx., 1974.
24. The United States Pharmacopeia, 1980. Edicion XX.
25. TURCO, SALVATORE Y KING, ARTHUR "Stelire Dosage Forms". 2nd. - Edition, Lea and Feibiger, Boston, 1979.