

42  
24.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

RECEBIDA EN LA SECRETARIA DE SALUD



FACULTAD DE QUIMICA

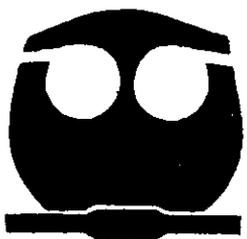
NUMERACION MAL COMPAGINADA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

ELABORACION DE UN PROYECTO DE PRACTICA  
DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA II:  
INYECTABLES

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
R I T A G A R C I A M E L E N D E Z



263870

MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## JURADO ASIGNADO

Presidente: Prof. Ibarnea Ávila José Luis  
Vocal: Prof. Gorgonio Hernández Pedro A.  
Secretario: Prof. María del Socorro Alpizar Ramos  
1er. suplente: Prof. Norma Trinidad González Monzón  
2do. suplente: Prof. Juan Manuel Peguero Zambrano

### Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia.  
Facultad de Química. U. N. A. M.

Asesor del tema:

  
\_\_\_\_\_  
Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos

Sustentante:

  
\_\_\_\_\_  
Rita García Meléndez



## DEDICATORIA

### A DIOS

Porque es la luz divina que ilumina mi alma  
y mi espíritu, de fe, amor y esperanza

#### A mis padres:

Leopoldo García Granados  
Elodia Meléndez Payan de García  
Por que son lo mejor que me a pasado en la vida,  
Por su confianza y fortaleza para continuar por el  
camino verdadero de la vida.

#### A mis Hermanos:

Laura, Lilia, Pepe, Alma Rosa, Polo y Claus  
"Por el apoyo que siempre me han brindado"

#### A mis Abuelos:

Que me han transmitido la fortaleza para llegar al fin de mis estudios.

A Cesar, Cesarin, Giovanni, Felipe, José Luis y Raúl  
Por ser parte de mi familia.

#### A mis amigos:

"Porque simbolizan una gran amistad sin condiciones"





## AGRADECIMIENTO

Q.F.B. María del Socorro Alpizar Ramos:

Por ofrecerme la oportunidad de desenvolverme profesionalmente,  
Por la confianza, y el gran apoyo que me ha brindado y por asesorarme  
en todo momento a la realización de mi tesis

Lab. de Tecnología Farmacéutica:

"Por apoyar mi desarrollo profesional"





## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVO.....	2
CAPITULO I	
Historia de los Inyectables y su vía de administración.....	3
CAPITULO II	
Vehículos.....	18
Agua para Inyectables.....	18
Filtración y Desmineralización.....	19
Destilación.....	22
Osmosis Inversa.....	24
Pirogenos.....	25
Vehículos no acuosos.....	27
CAPITULO III	
Adyuvante en las Fórmulas de Inyectables.....	32
CAPITULO IV	
Envases.....	39
Envases de Vidrio.....	39
Ampolletas de Vidrio.....	43
Frascos de Vidrio.....	43
Envases de plástico.....	45
Control de cierre de los envases.....	47
Llenado y cerrado a mano de los envases.....	49
CAPITULO V	
Equipo y Procedimiento de Inyectables.....	52
Limpieza de recipientes.....	56





Esterilización.....57

**CAPITULO VI**

Monografía Clorhidrato de Difenidol.....62  
Usos terapéuticos del clorhidrato de difenidol.....65  
Resultados.....68  
Conclusiones.....75  
Bibliografía.....76





## INTRODUCCIÓN

Este trabajo de tesis tiene como objetivo desarrollar una solución inyectable. Utilizando como principio activo el Clorhidrato de Difendol. Los inyectables se caracterizan por ser una forma farmacéutica, que son preparados en forma de soluciones emulsiones o suspensiones estériles envasados en recipientes que conservan la esterilidad del contenido, destinados a la administración parenteral. La elección de la vía de administración varía con el principio activo y con sus necesidades terapéuticas del caso. Las vías de administración parenterales son: Intradérmica, Subcutánea, Intramuscular, Intravenosa, etc.

La Formulación se desarrollo tomando en cuenta las propiedades fisicoquímicas, tanto del principio activo como las del vehículo utilizado. Así como los procedimientos de manufactura.

Con respecto al principio activo; se utiliza como agente antiemético, antivertiginoso, está indicado para el control de náuseas y vómito.





## OBJETIVOS

- 1) El objetivo de este trabajo es el diseñar y estructurar una práctica de Laboratorio en apoyo a la asignatura de Tecnología Farmacéutica II que permita conocer el fundamento teórico práctico de la Forma Farmacéutica: Inyectables.
- 2) Determinar las características Químicas y Físicas que debe de cumplir el Inyectable para obtener un producto de calidad.





## **CAPITULO I**

### **HISTORIA DE LOS INYECTABLES Y SU VÍA DE ADMINISTRACIÓN**





## *HISTORIA DE LOS INYECTABLES Y SU ADMINISTRACIÓN*

El comienzo de la terapia parenteral fue en la primera inyección de drogas en las venas de animales vivos, realizada por el arquitecto Sir Christopher Wren en 1657. En 1855 el Dr. Alexander Wood, de Edimburgo, describió la que habría sido la primera inyección subcutánea de fármacos con fines terapéuticos empleando una jeringa hipodérmica.

En la segunda mitad del siglo XIX surgió una creciente preocupación por la seguridad en la administración de soluciones parenterales. A mediados de la década del 1920 el Dr. Florence Seibert demostró que muchas veces los perturbadores escalofríos y la fiebre que ocurrían después de la inyección intravenosa de drogas, se debían a potentes productos del desarrollo microbiano, los pirógenos, que se podían eliminar del agua mediante destilación y de los recipientes de vidrio calentándolos a altas temperaturas.

Los preparados de inyectables son soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, envasados en recipientes que conservan la esterilidad que contiene uno o más fármacos; se preparan por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos en agua para inyección, en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí.

Las razones para administrar fármacos por vía parenteral son las siguientes: para proporcionar una respuesta rápida, en farmacología experimental para tener la seguridad de la cantidad absorbida, cuando el fármaco se inactiva en el tubo digestivo o a su paso por la circulación porta. ( la administración sublingual, intranasal o rectal proporciona en algunos casos alternativas de inyección parenteral). El fármaco causa vómitos, y por lo tanto no se conserva administrado por vía bucal.

La aparición de vómitos es un síntoma frecuente en numerosos procesos clínicos y la administración de algunos fármacos, en particular los antineoplásicos. Los estímulos desencadenantes son muy diversos, tanto en su naturaleza (distensión visceral, infecciones, fenómenos tóxicos, etc.), como en su origen (periférico y central), pero todos coinciden en activar al final dos centros nerviosos bulbares





central), pero todos coinciden en activar al final dos centros nerviosos bulbares involucrados en la génesis del vómito con funciones distintas. La zona quimiorreceptora, "gatillo", Está localizada fuera de la barrera hematoencefálica y detecta la presencia en sangre de los diferentes agentes químicos desencadenantes o inhibidores del vómito. El centro del vómito integra los diversos estímulos que provienen del aparato vesicular, las estructuras corticales y los órganos periféricos (tanto digestivos como no digestivos) y coordina el reflejo del vómito.

La mayoría de los fármacos utilizados en el control del vómito tiene una acción prioritaria sobre estos centros del SNC siendo, en caso de estar presente, la actuación sobre el tubo digestivo una acción secundaria. Desde un punto de vista general existen dos grupos de sustancias en relación con sus efectos sobre el vómito: antieméticos, sustancias que inhiben la aparición de este reflejo y emético, capaces de provocarlo.

### ***ANTIEMETICOS***

Los antieméticos son drogas usadas en el tratamiento sintomático del vómito cuando éste es persistente, ineficaz, inútil o da problemas. Pueden usarse para el tratamiento de las náuseas, con o sin vómito. Su uso esta restringido a buscar un alivio sintomático inmediato, ya que el alivio definitivo depende de la supresión del factor causal, que será alguno de los varios factores posibles que pueden iniciar el vómito. En muchas personas el reflejo del vómito es constitucionalmente hiperactivo y es especialmente probable que ocurra náuseas y vómitos bajo tensión nerviosa o emocional.

Desde 1950 se ha hecho un progreso considerable en el métodos para la selección de agentes antieméticos. El interés en este tema fue despertado por la gran cantidad de trabajo hecho durante la II Guerra Mundial sobre la causa, prevención y tratamiento del mareo de traslación. Desde entonces, se ha establecido que no hay agente antiemético alguno que sea eficaz contra todos los tipos de náuseas y vómitos.





Por lo tanto, la selección de nuevos agentes buscando actividad antiemética implica su estudio en animales, usualmente perros, contra varios

estímulos emetizantes tales como apomorfina, morfina, hidergina, sulfato de cobre, rotaciones, digoxina, hipoglicina-A y penicilina. Las pruebas de selección en el hombre se hacen en contra de la náusea y el vómito producidos por drogas, movimiento o por varios estados patológicos.

Clasificación Farmacológica de las sustancias empleadas en la terapéutica antiemética

#### 1.-Neurólépticos y derivados

Benzamidas: metoclopramida, cleboprida, cinetaprida, alizaprida, tiaprida.

Fenotiazinas: clorpromacina, prometacina, perferacina, tietilperacina, proclorperacina.

Butirofenonas: haloperidol, domepridona, droperidol.

#### 2.-Otros

- . Cannabinoides: nabilona, levonantradol.
- . Anticolinérgicos.
- . Antihistamínicos.
- . Corticoides.
- . Benzodiacepinas: diacepam, loracepam.
- . Antagonistas 5-HT<sub>3</sub>.

Las vías de administración parenteral son: intravenosa, subcutánea e intramuscular. Existen otros diferentes métodos de inyección los cuales son: intrarterial, intratecal, intrarticular, intraperitoneal, intradérmica, intracardiaca, etc.

La absorción en los sitios de inyección subcutáneos e intramusculares se produce por simple difusión a lo largo del gradiente entre el depósito del fármaco y el plasma. La velocidad está limitada por la superficie de las membranas capilares absorbentes y por la solubilidad de sustancias en el líquido intersticial. La presencia de canales acuosos relativamente grandes permite la difusión indiscriminada de moléculas en forma independiente de su solubilidad en lípidos. Las moléculas más grandes, como las proteínas, alcanzan lentamente la circulación por medio de los canales linfáticos.





Los fármacos que llegan a la circulación sistemática por cualquier vía, excluyendo la intraarterial están sometidos a una posible eliminación por su primer paso en el pulmón antes de su distribución en el resto del organismo. Los pulmones actúan como sitio temporario de depuración para un cierto número de agentes, en particular de aquellos que son bases débiles y se encuentran preferentemente no ionizados al pH sanguíneo, en apariencia debido a su participación en los lípidos. Los pulmones también constituyen un filtro para las partículas que pueden ser administradas por vía intravenosa y, por supuesto, proporcionan una vía de eliminación para las sustancias volátiles.

**INTRAVENOSA.-** Inyección o infusión directamente dentro de la vena. La administración intravenosa de fármacos en solución acuosa evita los factores relacionados con la absorción, obteniéndose la concentración sanguínea deseada del compuesto con una exactitud y rapidez que no es posible lograr por ningún otro procedimiento. En algunos casos, como en la inducción de la anestesia quirúrgica con un barbitúrico, la dosis del fármaco no está predeterminada sino que se ajusta de acuerdo con la respuesta del paciente. Además, ciertas soluciones irritantes pueden ser administradas sólo de este modo, ya que las paredes de los vasos sanguíneos son relativamente insensibles al agente si se inyecta con lentitud.

Así como existen ventajas para el uso de esta vía de administración, también presenta inconvenientes. Son posibles las reacciones desfavorables ya que se pueden alcanzar concentraciones elevadas del compuesto tanto en el plasma como en los tejidos. Una vez que el fármaco es inyectado no es posible retirarlo. Las inyecciones intravenosas repetidas dependen de la capacidad para mantener un acceso venoso. Los agentes en un vehículo oleoso o aquellos que forman precipitados con los compuestos sanguíneos o hemolizan los eritrocitos no deben ser administrados por esta vía. Usualmente, la inyección intravenosa se debe realizar con lentitud y con la supervisión constante de las reacciones del paciente.

**SUBCUTÁNEA.-** La administración de un fármaco por vía subcutánea se utiliza a menudo. Sólo debe ser empleada para compuestos no irritantes para los tejidos ya que de otro modo pueden producir dolor intenso, necrosis y esfácelo. La velocidad de





absorción luego de la inyección subcutánea de un fármaco en general es suficiente constante y lenta para proporcionar un efecto continuo. Además, puede ser modificada de forma liberada. Por ejemplo, la velocidad de absorción de una suspensión de insulina insoluble es lenta comparada con la correspondiente a la preparación soluble de la hormona. La incorporación de un agente vasoconstrictor en la solución de un compuesto inyectable por vía subcutánea retarda la absorción. También puede lograrse la absorción lenta, durante varias semanas o meses, de agentes implantados bajo la piel

en forma de una masa sólida; algunas hormonas se administran eficazmente de este modo.

**INTRAMUSCULAR.-** Inyección directamente dentro de la sangre de un músculo relajado (figura 2). La vía IM. es una de las más popular y conveniente, además de ser disponible para ambos, el administrador y por el paciente, especialmente por un niño. La vía IM proporciona un medio de liberación prolongada de la formulación del principio activo ya sea en solución acuosa, aceitosa o suspensión. La vía IM es preferible sobre la vía subcutánea en cuanto a la velocidad rápida de la absorción dependiendo de la velocidad del flujo sanguíneo o en el sitio de inyección y sobre la vía intravenosa cuando el fármaco no puede ser administrado directamente dentro del compartimento vascular. Los corredores que se inyectan insulina pueden sufrir un descenso brusco de la glucemia que no se observa cuando la inyección se realiza en el brazo o la pared abdominal, ya que el correr aumenta en forma pronunciada el flujo sanguíneo en la pierna. En general, la velocidad de absorción luego de la inyección de una preparación acuosa en el vaso sanguíneo o la arteria es mayor que cuando se realiza en un glúteo. En este último, la absorción es particularmente más lenta en las mujeres ya que el tejido adiposo tiene una irrigación relativamente deficiente. Los pacientes muy obesos pueden presentar características inusuales de absorción luego de la inyección intramuscular o subcutánea. Si el compuesto se inyecta en solución oleosa o en suspensión en otros vehículos para depósito, se produce una absorción muy lenta en el sitio de inoculación intramuscular. A menudo la penicilina se administra de esta forma. Las sustancias muy irritantes que deben administrarse por vía subcutánea a veces pueden aplicarse en forma intramuscular.





## **OTROS MÉTODOS DE INYECCIÓN**

**INTRAARTERIAL.-** En ocasiones, un fármaco puede inyectarse directamente en una arteria para localizar su efecto en un órgano o tejido particular. Sin embargo, esta práctica usualmente tiene un valor terapéutico dudoso. Los agentes diagnósticos suelen ser administrados por esta vía. En el tratamiento del cáncer en ocasiones se perfunden fármacos citotóxicos durante periodos breves por las arterias que riegan el órgano afectado, y el líquido perfundido se recupera en las venas que salen del órgano de forma que el fármaco no entra en la circulación general. Las inyecciones intravenosas se aplican en ocasiones, por accidente, en una arteria. Si ocurre con el pentotal hay riesgo de producir vasoconstricción y necrosis.

**INTRATECAL.-** La inyección o infusión se realiza directamente en el saco lumbar localizado en la última cavidad cerebroespinal.

La barrera hematocefálica y la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo a menudo impiden o retardan la entrada de los fármacos en el SNC. En consecuencia, cuando se desean efectos rápidos sobre las meninges o el eje cerebroespinal, como en la anestesia raquídea o las infecciones agudas del SNC, los fármacos pueden ser inyectados directamente en el espacio subaracnoides espinal. En esta forma es posible inyectar antibióticos para tratar infecciones. Los anestésicos locales se aplican por vía intratecal para producir anestesia regional

**INTRA-ARTICULAR.-** Inyección o infusión dentro del saco sinovial de varias accesibles articulaciones.

Indicaciones: Antibióticos, lidocaina y corticoesteroides pueden ser administradas dentro de las articulaciones corporales para el tratamiento de infecciones, dolor, inflamación u otros problemas resultados por enfermedad inflamatoria ( reumatoides, artritis o trauma). Algunos agentes son administrados en solo inyecciones y algunos (antibióticos) por la vía de infusión y difundir en las articulaciones. Usualmente, la intra-articular es un método utilizado cuando no más que una o dos articulaciones son complicadas. Muchas veces este suplemento sistemático de terapia desde, cuando el



sinovial es inflamado, éste es altamente vascularizado, permitiendo una multitud de agentes para entrar en el compartimiento intravascular.

Precauciones: Infecciones iatrogenicas son siempre una amenaza siguiendo con este tipo de inyecciones intra-articular. La consecuencia de tal infección puede ser producida por la destrucción de las articulaciones. La administración de corticoesteroides es particularmente molesto porque resultan serias infecciones, puede ser retardado debido a la supresión de la respuesta inflamatoria local. De este modo destruyen la articulación y los cartilagos esto puede ocurrir ante el terapeuta y es consecuente de una complicación infecciosa.

**INTRAPERITONEAL (Intra-abdominal).**- Inyección o infusión directamente dentro de la cavidad peritoneal (figura 3), por medio de agujas catéteres o directamente dentro de un órgano, tal como riñón, hígado o vejiga. La cavidad peritoneal ofrece una gran superficie de absorción desde la cual los compuestos pasan con rapidez a la circulación principalmente a través de la vena porta; en consecuencia, las pérdidas debidas al primer paso hepático son posibles. La administración intraperitoneal es un procedimiento común del laboratorio, pero rara vez se emplea en la clínica. Los peligros de causar infecciones y adherencias son demasiado grandes para justificar el empleo de rutina en esta vía en el hombre.

**INTRADERMICA O INTRACUTANEA.**- Se utilizan principalmente administrando sueros de prueba para identificar antígenos que causan reacciones alérgicas, y en estudios de presencia o ausencia de anticuerpos a diversas bacterias o toxinas bacterianas. Pueden administrarse inyecciones intradérmicas múltiples (infiltración) de un vasoconstrictor para disminuir una hemorragia local.

**INTRACARDIACAS.**- Suelen usarse durante la cirugía cardiaca cuando el corazón está expuesto. La inyección intracardiaca de adrenalina a través de la pared del tórax en caso de paro cardiaco es una medida de urgencia para reanimación: su supuesto valor es anecdótico, pero sería difícil llevar a cabo un estudio clínico controlado; en todo caso, los adelantos en los métodos de masaje cardiaco y los desfibriladores y marcapasos eléctricos han hecho obsoletas las inyecciones intracardiacas.

**INTRAOCULAR.**- Se utilizan 4 tipos de inyección intraocular y son:



- 1.-Cámara anterior : Inyección o irrigación directamante dentro de la cámara del ojo.
- 2.-Intravitreal : Inyección directamente dentro de la citada vitrea del ojo.
- 3.-Retrobulbar : Inyección alrededor del segmento posterior del globo.
- 4.-Subconjuntival : Aunque se introduce dentro de este apartado, las infecciones intrabulbar y subconjuntival no son intraoculares. En cambio, como estas inyecciones se realizan debajo de la conjuntiva, la medicación difunde a través del limbos y esclera dentro del ojo (figura 4).

Indicaciones : Muchas rutas son usadas en el tratamiento de infecciones y desordenes inflamatorias del ojo cuando no son tratados efectivamente por administración tópica de fármacos sistemáticos, para la anestesia del globo (retrobulbar),y ocasionalmente para la dilatación de la pupila se usan ciclopegicos y midriaticos. Los fármacos entran con dificultad al ojo, transporte intraocular y la difusión es pobre. Las inyeccione intraoculares son complementadas con infusiones intravenosade otros fármacos empleados. La selección del tipo de inyección intraocular depende del desorden presente y de la localización precisa de estos desordenes dentro del ojo.

Precauciones : Se requiere una técnica extremadamente cara y precisa para minimizar o prevenir los daños del ojo, especialmente en el endotelio corneó. Pueden ocurrir complicaciones dependiendo de la ruta seleccionada, por ejemplo daño en nervio óptico, hemorragia, separación de la retina, necrosis retinal, cataratas e inyecciones del fármaco directamente en la circulación trayendo como consecuencias efectos sistémicos. El costo del tratamiento de las infecciones es alto y peligroso por que puede causar la pérdida del ojo o la ceguera. Solamente un oftalmólogo puede realizar este tipo de procedimientos.

**INTRAPLEURAL** .- Usualmente se realiza una sola inyección en la cavidad pleural, se insertan tubos en la espalda (figura 5), esta ruta puede ser usada para irrigación para dosis repetidas de algunos fármacos.

Indicaciones : Ocasionalmente se provocan infecciones u otros padecimientos que involucran la cavidad pleural, particularmente si el desorden se da en la función respiratoria se emplea esta ruta para su tratamiento. Enzimas(estreptocinasa y estreptodornasa)

Precauciones : Las complicaciones más frecuentes de la inyección intrapleural, son neumótorax (colapso del pulmón) hemorragia intrapleural.





**INTRAUTERINA.-** Es infusión o inyección vía insertada percutánea dentro del útero.

**Indicación.-** La inyección o infusión de ciertas sustancias, como la de salina al 20%, prostaglandina E, o urea, es comúnmente usada después de la 16ava semana en un aborto medico o en un aborto deliberado. Se han usado nuevas técnicas para inducir los abortos. Se usan inyecciones intrauterinas para inducirlos. Un uso contrastante, son las inyecciones para estadios, es decir, para estudiar anomalías potenciales del feto.

Infecciones (amionitis y miometritis) son las complicaciones más frecuentes. Si la solución salina al 20% es administrada al paciente por una persona inexperta, puede causar la muerte. Afortunadamente esta es una rara complicación ocasionalmente, aparece el síndrome de coagulopatía intravascular diseminada (DIC), y en algunos pacientes puede provocar sangrado. Cuando el útero no queda completamente vacío se presentan otros tipos de problemas que pueden provocar la formación de quistes en el ovario.

**INTRAVENTRICULAR.-** Inyección o infusión directa dentro de los ventrículos laterales del cerebro

Esta es empleada en el tratamiento de infecciones (como meningitis y/o ventriculitis bacteriana o fungica) o cosas más serias ( como infiltrados leucemicos de las meninges o carcinomas) que envuelven las membranas y fluido cerebroespinal del SNC. Este es usado en situaciones donde los fármacos son conocidos o pasan pobremente del compartimiento vascular a los ventrículos y espacio subaranoico ( por ejemplo, en el tratamiento de meningitis fungica con anfotericina B o en la terapia de infiltrados leucemicos con metotrexato). Algunas veces la terapia por esta ruta es complementada con la vía intravenosa del mismo agente que ha sido inyectado en los ventrículos.

**Precauciones.-** Tanto los fluidos cerebroespinales como órganos críticos el cerebro y la cuerda espinal realizan funciones trascendentales y se les debe proteger al máximo a estos órganos, algún disturbio de estos fluidos o de las membranas que lo contienen, ocasionan deterioro y posiblemente la muerte.

**INTRACISTERNAL.-** Inyección directamente dentro del espacio cisternal rodeando la base del cerebro.





Indicaciones.- Esta vía es un ejemplo principalmente para diagnósticos. Es usada cuando las presiones intracraneales son elevadas y el riesgo de hernición del cerebro si los fluidos son removidos para el saco lumbar. Especialmente en tumor espinal o abscesos.

**INTRADERMAL.**-(Intracutaneos).- Inyección dentro de la dermis (es distinta de la subcutánea), localizada junto debajo de la epidermis.

Indicación.- Un número de agentes, antígenos (ejemplo tuberculina) y vacunas son administradas por esta vía. El volumen del la dosis inyectada no excede de 0.1 ml . La absorción por la vía intradermal es muy lenta.

Precaución.- Puede haber infecciones. Esta vía no es muy usual.

**INTRALESIONAL.**- Inyección de medicación directamente dentro o cerca de una lesión, usualmente localizada en la piel o tejido blanco para lograr un efecto terapéutico.

Indicaciones.- Inyección de sustancias dentro o cerca de la lesión particularmente cuando hay un potente efecto local. Es usada para la neutralización de varias toxinas como tétanos en la cual la inyección de antitoxinas es cerca de la herida. Otra similar es la rabia que al inyectar antisueros es dentro y cerca de la mordida.



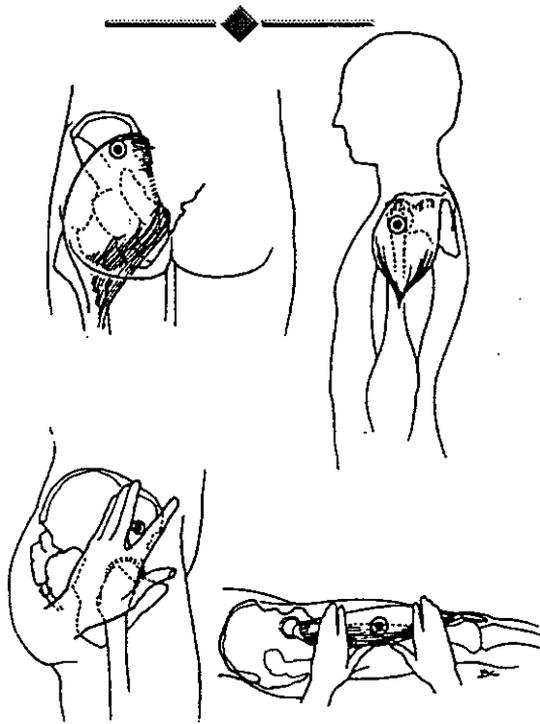


FIGURA 2  
VÍA INTRAMUSCULAR

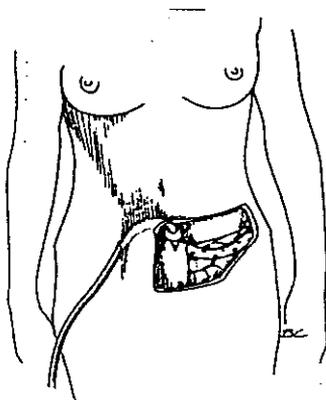


FIGURA 3  
VÍA INTRAPERITONEAL



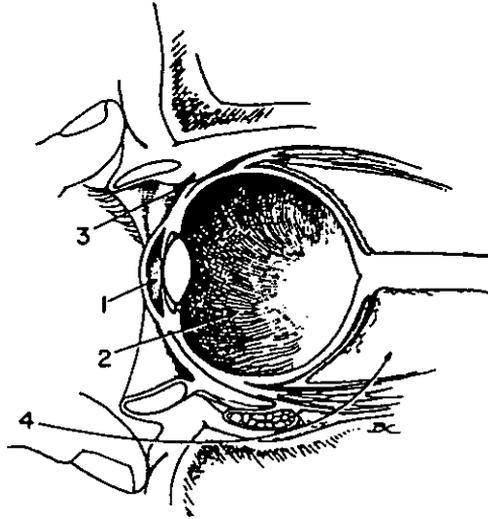


FIGURA 4  
VÍA INTRAOCULAR

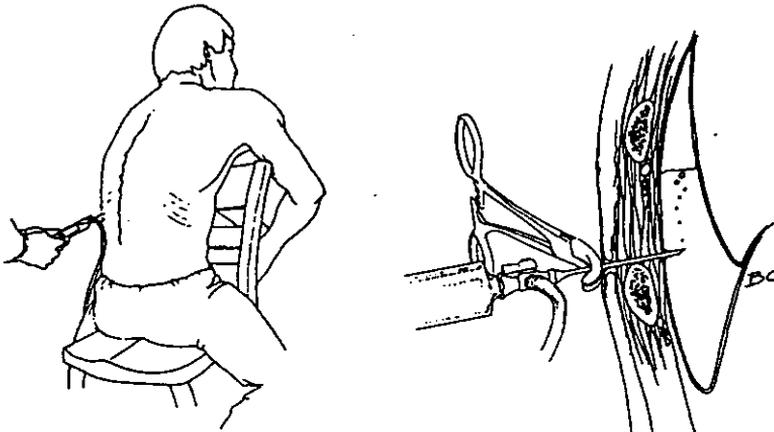


FIGURA 5  
VÍA INTRAPLEURAL

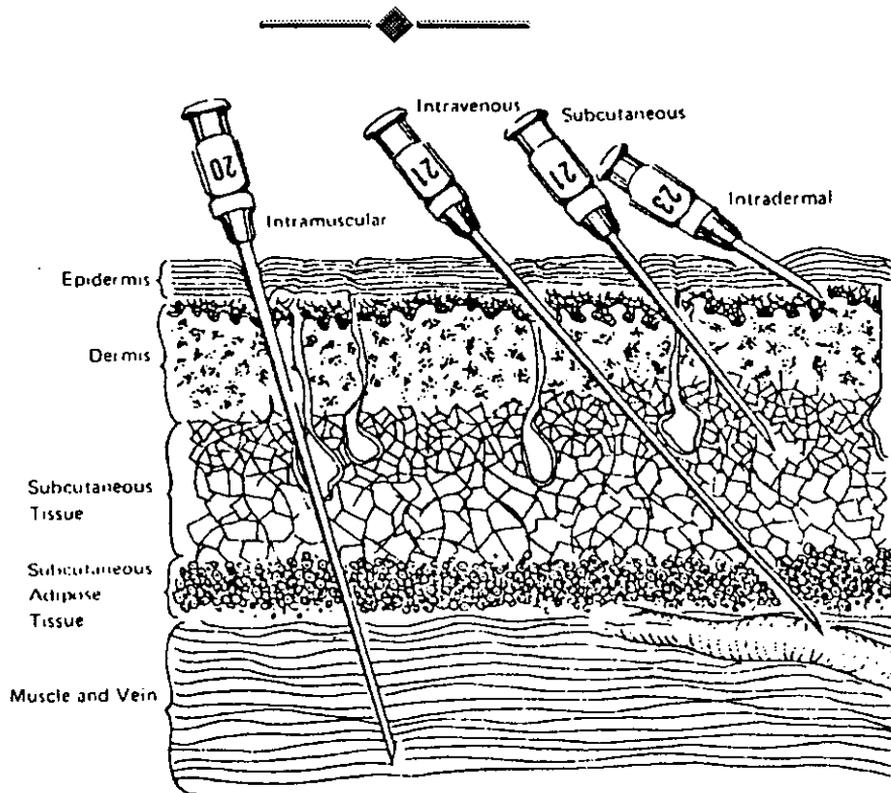


FIGURA 1  
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN



**CAPITULO II**  
**VEHÍCULOS**



---



---

## VEHÍCULOS

A continuación, se revisarán algunos de los vehículos más utilizados en la fabricación de soluciones parenterales.

### *VEHÍCULOS ACUOSOS*

El vehículo de máxima importancia para productos parenterales es el agua.

#### *AGUA DE GRADO INYECTABLE*

El agua estéril para inyectables es agua purificada por destilación o por ósmosis inversa, que cumple las condiciones de pureza establecidas para el agua purificada para uso farmacéutico. Aunque no se exige que sea estéril, no debe contener más de 50 UFC por 100 ml. (mesófilos aerobios). Cumple con la prueba para límite de endotoxina bacteriana. Debe ser producida almacenada y distribuida bajo condiciones diseñadas para evitar la contaminación con endotoxinas.

Para la purificación del agua por destilación, se requiere que la materia prima sea agua potable, para separar las impurezas que afectan a la eficiencia de la purificación o el equipo involucrado. De manera general, se establece que las impurezas a eliminar son: materia en suspensión, algas, sales solubles y gases solubles. Dichos contaminantes pueden eliminarse por filtración, absorción e intercambio iónico.

De acuerdo a lo anterior la obtención de agua para inyectables se puede dividir en tres secciones que conforman un proceso continuo: filtración, desmineralización y destilación. A continuación la filtración y la desmineralización se integran en una misma unidad de proceso que alimenta al destilador.





---

## **FILTRACIÓN Y DESMINERALIZACIÓN**

El "tren" de equipo está formado por columnas a presión equipadas con la tubería, válvulas y accesorios que permitan su operación, carga, descarga, higienización, muestreo y en el caso de las resinas de intercambio iónico su regeneración. Comúnmente el tren de filtración y desmineralización está formado por:

- A) Una columna de filtro de arena.
- B) Una columna de carbón activado.
- C) Una columna de ablandamiento.
- D) Una columna de resina catiónica.
- E) Una columna de resina aniónica.

Las columnas de resinas aniónicas y cationes pueden ser substituidas por una columna de lecho mixto.

**FILTRO DE ARENA:** Está constituido por capas estratificadas de arena cuyo tamaño de partícula va disminuyendo a medida que se descende hacia el fondo del filtro. La función de este filtro es eliminar la materia en suspensión.

**FILTRO DE CARBÓN:** Se instala en forma semejante al filtro de arena, substituyendo ésta por carbón activado en forma granular. Su función consiste en absorber materia orgánica disuelta y fundamentalmente residuos de cloro y cloraminas de agua potabilizada con cloro, ya que estos compuestos degradan a las resinas catiónicas que se emplean en la desmineralización.

**ABLANDAMIENTO:** Sólo en los casos en que el agua de alimentación registra una "dureza" significativa, conviene ablandarla previamente a la desmineralización. El calcio y el magnesio confieren "dureza" al agua y originan la formación de precipitados laminares que forman capas de incrustación en las paredes de tuberías y equipos. Para eliminar o disminuir la dureza se emplean generalmente las zeolitas silíceas o carbonicas, empacadas sobre una capa de grava y arena. El ablandamiento puede hacerse también





con resinas de intercambio catiónico, con el inconveniente de un importante incremento en el costo de instalación y operación.

**COLUMNAS DE INTERCAMBIO IONICO:** Los intercambiadores iónicos de uso común están constituidos por resinas, sintéticas, que son polímeros tridimensionales, insolubles, con un grupo polar no difusible, unido a un ión difusible. Cuando las resinas se suspenden en un líquido ionizante, por ejemplo agua, se produce un intercambio entre los iones de la resina y los iones del mismo signo que se encuentren suspendidos en el líquido.

El intercambio iónico es una reacción reversible que involucra cantidades químicamente equivalentes. Cuando se satura la capacidad de intercambio del adsorbente sólido se debe efectuar un tratamiento de regeneración o reactivación con una solución que contenga el ión inicialmente presente en el adsorbente. Un exceso constante de este ión durante la etapa de regeneración provocara que el equilibrio de la reacción se revierta llevando a la resina a su condición inicial.

Las resinas se presentan en forma comercial en columnas de intercambio iónico. Estas consisten en tanques cilíndricos verticales, de acero al carbón o inoxidable, recubiertas internamente con hule natural o polímeros sintéticos. Disponen de distribuidores en la parte superior e inferior, el lecho de la resina granular descansa sobre la malla del distribuidor del fondo de la columna. Cuando se satura la capacidad de intercambio de la resina se debe proceder a la regeneración de la misma

La función de las columnas de intercambio iónico es eliminar los iones presentes en el agua. Los cationes más comunes en el agua son: Calcio, Magnesio, Sodio, Potasio, Amonio, Hierro y Manganeseo, los aniones más frecuentes son: Bicarbonato, Sulfato, Cloruro, Nitrato y Silicato.

Cuando el agua que contiene iones pasa a través de la columna catiónica, la resina retiene los cationes y el efluente llevará los ácidos correspondientes; al pasar el





efluente a través de la resina aniónica son retenidos los aniones de los ácidos, obteniéndose agua libre de iones contaminantes, aunque con gases disueltos.

El período de saturación de las resinas de intercambio iónico depende del contenido salino del agua de alimentación y se puede controlar por medio de un conductímetro, que registra en forma permanente la conductividad del agua desmineralizada. Una vez saturada la capacidad de intercambio de las resinas se debe efectuar el tratamiento de regeneración. Este procedimiento básico consiste en:

**RETROLAVADO:** Tiene como objetivo, eliminar material extraño acumulada en la superficie de los gránulos de resina, así como partículas de resina finamente dividida.

El retrolavado se lleva acabo alimentando agua por el fondo de la columna y descargándolo por la parte superior hacia el drenaje general o algún sistema de reciclaje para usos generales.

**REACTIVACIÓN O REGENERACIÓN:** Su objetivo es desplazar a los iones capturados por las resinas, substituyéndolos por el ion originalmente presentes en ellas. Las resinas catiónicas se regeneran con soluciones de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Las resinas aniónicas se reactivan con soluciones de hidróxido de sodio.

Como medidas generales para obtener un mejor funcionamiento de las resinas y durante un mayor tiempo, se pueden mencionar:

- Asegurar que las resinas se distribuyen homogéneamente evitando la formación de canales de esta forma el agua fluye a una velocidad uniforme y através de toda la masa de resina. La presencia excesiva de gases en el agua de alimentación puede provocar la formación de canales.
- Eliminar las incrustaciones que a veces se forman cubriendo las resinas.
- Evitar la presencia de cloro, ozono u otros oxidantes que degradan a las resinas.
- Controlar la temperatura de operación ya que a temperaturas mayores de 40°C se acorta la vida útil de las resinas.





- Vigilar las condiciones microbiológicas de los lechos de resinas, ya que son susceptibles de contaminación microbiana. Una vez que los microorganismos se depositan en las columnas de intercambio iónico, el desarrollo microbiano aumenta rápidamente.

**LAVADO O ENJUAGUE:** Se realiza para eliminar el exceso de regenerante que permanece en la columna. El sentido de la alimentación y eliminación del agua es semejante al caso de la regeneración, para el lavado de las resinas es conveniente utilizar agua desmineralizada o destilada, de no ser así, la resina catiónica puede lavarse con agua común pero la resina aniónica deberá lavarse con agua descationizada, decir, pasada a través de la columna catiónica ya reactivada.

En el caso de la columna de lecho mixto, el retrolavado sirve al mismo tiempo para separar las resinas en dos capas. Los regenerantes se suministran simultáneamente con el álcali fluyendo hacia abajo a través de la resina catiónica.

### *DESTILACIÓN*

La obtención de agua destilada para uso farmacéutico debe utilizar como materia prima agua que previamente se a filtrado y desmineralizado, lo cual mejora la calidad del destilado y reduce la frecuencia de la limpieza requerida en el sistema de destilación, misma que es necesaria para remover depósitos insolubles en las superficies de contacto entre el agua y el equipo.

Al destilar agua con gases disueltos se obtiene un vapor cargado de oxígeno y gas carbónico que resulta muy corrosivo por oxidante y ácido, este vapor, al entrar en contacto con los materiales del destilador disolverá pequeñas porciones contaminando al destilado. Por lo anterior, es recomendable la desgasificación poco antes de la destilación y de ser posible, dentro del mismo destilador.

De manera general, un destilador consiste de: un evaporador, una fuente de calor, una cámara de reflujo sobre el evaporador y un condensador.





El tamaño del evaporador debe ser suficientemente grande para permitir una velocidad de vapor baja, con el fin de reducir el atrapamiento de agua líquida, ya sea en forma de capa sobre burbujas de vapor, o como microgotas.

La redisolución de impurezas volátiles en el destilado reduce la pureza del agua producida. Por lo tanto, las impurezas volátiles deben separarse eficientemente del vapor de agua y eliminarse por aspiración hacia el drenaje, o por ventilación hacia la atmósfera. El drenaje frecuente (purga) de los residuos del destilado durante la operación y al final de un ciclo de uso, reducirá el depósito de corrosión en el evaporador.

Un tipo de destilador usado frecuentemente para la producción de agua de alta pureza en volúmenes industriales, es el destilador por compresión de vapor. El funcionamiento básico de este tipo de destiladores es como sigue:

Para iniciar el ciclo, el agua del evaporador se calienta hasta ebullición, el líquido atrapado en el vapor se separa en los deflectores, el vapor se conduce a un compresor donde la temperatura del vapor se eleva hasta aproximadamente 120°C; el vapor sobre calentado pasa entonces a la cámara de vapor del evaporador donde se condensa cediendo calor para evaporar nueva agua de alimentación, que circula por el interior de los tubos del evaporador. Una vez iniciado el ciclo, sólo se requiere energía para la operación del compresor.

Recolección y distribución.- El agua para inyección debe utilizarse inmediatamente, sin embargo, en muchos casos es necesario reunir una cantidad determinada acumulando el agua destilada durante un cierto tiempo. Cuando es necesario almacenarla deben tomarse precauciones especiales para impedir la contaminación, tanto en el tanque de almacenamiento como en las tuberías de distribución. La salida del condensador del destilador debe conectarse directa y herméticamente al tanque de almacenamiento, todas las conexiones de entradas y salidas deben sellarse. La ventilación para permitir los cambios de presión durante el llenado y el vaciado del tanque, debe ser a través de un filtro que impida el paso de microorganismo y partículas contaminantes. Durante el período de almacenamiento, que no debe exceder





de 24 horas, el agua debe mantenerse en condiciones que impidan el crecimiento de microorganismos. Esto puede lograrse por calentamiento a 80°C, o por acción de luz ultravioleta por medio de un bulbo de inmersión.

La distribución del agua desde el tanque de almacenamiento al punto de uso, debe hacerse por tubería de acero inoxidable con conexiones de tipo sanitario. Esta línea debe estar aislada de todas las otras tuberías, debe estar diseñada de forma que permita limpieza y esterilización adecuadas, a intervalos frecuentes, por medio de vapor o de soluciones germicidas, no debe tener recodos ni extremos "muertos" donde el agua se puede estancar, ya que ésta nunca alcanzará la temperatura o concentración de germicidas requeridos para la esterilización. El agua suministrada a las áreas de fabricación debe estar en circulación continua.

### ***OSMOSIS INVERSA*** <sup>(12)</sup>

En osmosis inversa, como su nombre sugiere, se invierte el proceso natural del pasaje selectivo de moléculas a través de una membrana semipermeable que separa a dos soluciones acuosas de distintas concentraciones. Para vencer la presión osmótica y obligar al agua pura a atravesar la membrana se aplica una presión que suele ser de 13.3 a 26.6 atmósferas. Las membranas, por lo general de ésteres de celulosa o poliamidas, se eligen de modo que rechacen bien las moléculas contaminantes del agua cruda. Las moléculas más difíciles son las inorgánicas pequeñas como las de cloruro de sodio. El proceso de osmosis inversa usa membranas de fibra hueca semipermeable o enrolladas en espiral para separar sólidos disueltos, materia orgánica, pirógeno, material coloidal y bacterias del agua. El agua potable bajo presión de 65 a 400 psi, es obligada a pasar otra vez de la membrana obteniéndose una agua purificada con retención de las impurezas que fluye como desecho.

La osmosis inversa es capaz de remover entre el 90 y 98 % del total de los sólidos disueltos, 99 % de la materia orgánica incluyendo pirógenos, y el 99 % de todas las bacterias.





---

*PIROGENOS* <sup>(20)</sup>

Los pirógenos pueden ser contaminantes en los principios activos, como aquellos antibióticos producidos mediante fermentación, o pueden existir como contaminantes inesperados e indeseables en un producto determinado por contaminación inadvertida durante el procesado. En el primer caso hay que eliminarlos durante los pasos de purificación del principio activo y, en el segundo la mejor manera de eliminarlos es evitar su introducción durante el proceso.

Los pirógenos: son sustancias que producen o generan fiebre cuando se administran por vía parenteral, que pueden alcanzar niveles de gravedad y se acompaña de otros efectos como: respiración deficiente, cianosis, dolor de cabeza, sudor intenso, escalofrío, náuseas, vasodilatación, diarrea, leucopenia, úlcera, hiperglucemia, reducción de la secreción ácida gástrica y reacciones tisulares a la inyección de los mismos. Los pirógenos son productos del metabolismo microbiano, siendo los más potentes las endotoxinas producidas por bacterias gram negativas. Estas endotoxinas son compuestos que forman parte de la membrana exterior de las bacterias gram negativas. Cuando la bacteria muere, la autólisis celular libera casi la totalidad de las endotoxinas de la membrana, éstas contienen lípidos, carbohidratos y proteínas; si se someten a purificación se puede eliminar la parte proteica sin que se disminuya la actividad pirogénica, por lo cual las endotoxinas se clasifican como lipopolisacáridos. La endotoxina está formada por tres regiones químicas distintas: la parte interna es un lípido (llamado lípido A) que se une a una porción central de polisacáridos que a su vez se unen a prolongaciones largas en forma de látigo que son las cadenas laterales de antígeno O.

La pirogenicidad y la mayoría de las demás actividades biológicas de la endotoxina las induce el lípido A, que está formado por un disacárido de glucosamina altamente sustituido con ácidos grasos de cadena larga, por medio de enlaces amida o éster.

El agua destilada es un medio poco propicio para la presencia de pirógenos, en general se admite que el agua utilizada como máximo 6 horas después de producida no





desarrolla pirogenicidad. Para lapsos mayores sin exceder 24 horas puede conservarse a temperaturas de 80°C o en recipientes provistos de lámparas de radiación ultravioleta (aunque con el riesgo de producción de ozono). El agua destilada que contiene pirógenos no se despirogeniza por el ciclo de esterilización normal en autoclave.

Los pirógenos pueden encontrarse en aire; agua y superficies sólidas y pueden ser contaminantes de tipo físico, químico o microbiano.

Se han empleado algunos métodos para eliminar o disminuir el contenido de pirógenos durante el proceso de fabricación de productos farmacéuticos:

- A) Calentamiento a altas temperaturas ( 250°C por 45 minutos, 650°C por 1 minuto ó 180°C por 4 horas).
- B) Destilación del agua para fabricación.
- C) Descomposición química con un agente ácido, alcalino u oxidante.
- D) Filtración en filtros de profundidad o membranas de ultrafiltración.

#### *A.- MÉTODO PARA DETERMINAR REACCIÓN TÉRMICA. (19)*

Animales de ensayo.- Se utilizan para el ensayo, conejos que deben ser mantenidos a un régimen uniforme y sin restricciones durante al menos una semana. Que los conejos sean preferentemente machos y con un peso entre 1.5 y 2.0 Kg. Se usan termómetros clínicos con una sensibilidad de 0.05°C controlados para establecer el tiempo que demoran en llegar a la temperatura máxima.

El procedimiento para el ensayo se efectúa sobre tres conejos, se toma la temperatura 15 min. antes de la inyección. Está es la temperatura de control con la que se efectuarán las comparaciones. se aconseja inyectar 10 ml/Kg. de peso del animal, de la solución previamente calentada a 37°C.

La interpretación de los resultados, establece que, si en dos conejos por lo menos, se han registrado aumentos de temperatura de 0.6°C o más sobre la temperatura de control, el ensayo debe considerarse positivo. Si este aumento se produce solo en un





conejo y la temperatura de los tres es mayor de 1.4°C, el ensayo se considera dudoso. En este caso debe repetirse el ensayo con cinco conejos. Si en dos conejos por lo menos de esta nueva prueba se producen aumentos de 0.6°C o más sobre la temperatura de control, el ensayo se considera positivo, es decir que el lote es pirogénico.

### *MÉTODO CON LISADO DE AMEBOCITOS DE LIMULUS*

El siguiente método se trata de la detención de endotoxinas in vitro por la reacción que se produce frente a un preparado que contiene lisado de amebocitos de *Limulus polyphemus*.

Para lograr el preparado se extrae sangre de los animales por punción del corazón. Un *Limulus* de 30 a 35 cm. da 150 a 175ml de sangre azul clara que se recoge en solución de N-etilmaleimida que se vuelve isotónica y libre de pirógenos. se dejan sedimentar los amebocitos, y se separan del plasma. Se tratan entonces con 7.5 ml de agua destilada por cada 100 ml de sangre empleada, con lo que los amebocitos se lisan. Los restos celulares se separan por centrifugación a 2500 rpm durante 15 min. Antes de usar el lisado se diluye con igual volumen de un buffer de fosfato de pH 7.2. A un décimo de ml o más de la solución en ensayo se adiciona 0.9 ml del lisado diluido de amebocitos y se lleva a estufa a 37°C. Si la solución contiene endotoxina, dentro de la hora se producirá un gel.

### *VEHÍCULOS NO ACUOSOS*

Se ha mencionado, que el agua es el vehículo de primera elección en la formulación de preparados parenterales; pero por razones de solubilidad o por riesgo de estabilidad del agente terapéutico no se puede emplear el agua como vehículo de soluciones, pero se puede llegar a utilizar mediante una cosolvencia con otros disolventes. Estos disolventes deben cumplir con una serie de características para poder ser utilizados. Deben tener un alto grado de pureza, ser atóxicos, no irritantes y no producir sensibilización; tampoco deben tener por sí solos una acción farmacológica o afectar adversamente la acción del medicamento y deben ser miscibles con los fluidos corporales. Otras propiedades para el disolvente ideal, no debe afectarse con ácidos o





bases, debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y uso farmacéutico, permanecer en forma líquida en un intervalo amplio de temperaturas y tener una viscosidad apropiada para su inyección. Deben ser poco inflamable y de fácil adquisición en el mercado. Los disolventes no acuosos, pueden ser miscibles o inmiscibles con agua y se utilizarán unos u otros, dependiendo de las propiedades del fármaco y de la vía de administración. los disolventes inmiscibles con agua, incluye a los aceites fijos, ministrado de isopropilo y benzoato de bencilo. Entre los disolventes miscibles con agua, se encuentran los dioxalanos, la dimetilcetamida, butilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol 400 y 600, glicerina y alcohol etílico. Si el preparado farmacéutico se aplica por vía intravenosa sólo se pueden utilizar aquellos disolventes miscibles con agua. Los disolventes miscibles en agua más utilizados, son el polietilenglicol y el propilenglicol.

#### *POLIETILENGLÍCOL. (6)*

Los polietilenglicoles (PEG), son polímeros del óxido de etileno con la fórmula general  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$  donde  $n$  representa el número de grupos óxido de etileno. Estos se designan con un número que representa el peso molecular promedio. Los PEG 200, 300, 400 y 600 son líquidos moderadamente viscosos, incoloros, higroscópicos, no se hidrolizan o deterioran, su olor es leve pero característico y su sabor es amargo. EL PEG 600 puede ser sólido a temperatura ambiente. Propiedades: Densidad de PEG líquido 1.11-1.14  $\text{g/cm}^3$  (25°C) y PEG sólidos: 1.15-1.21  $\text{g/cm}^3$ . Los PEG son muy higroscópicos pero su higroscopía disminuye cuando se incrementa el peso molecular. Solubilidad: Son solubles en agua en cualquier proporción formando soluciones claras y miscibles en proporción con otro PEG de elevado peso molecular, puede formar geles. PEG líquidos son solubles en alcohol, acetona, glicerina y benceno. PEG sólidos son solubles en metanol, etanol, acetona y cloruro de metileno. Son débilmente solubles en éter e hidrocarburos alifáticos pero insolubles en parafina líquida, grasas y aceites.





Químicamente es estable en aire y solución. Los PEG no soportan crecimiento microbial, ni se hacen rancios. Estos deben ser almacenados en contenedores cerrados. Las soluciones acuosas de PEG pueden ser esterilizadas por autoclave o filtración. La esterilización de grado sólido por calor seco a  $15^{\circ}\text{C}$  por 1 hora puede inducir oxidación, oscurecimiento y la formación de degradación de productos ácidos. Incompatibilidad: Es incompatible con aspirina, ácido carbonico, bismuto, mercurio y sales de plata, iodo, yoduro de potasio y derivados de teofilina. Con grado sólido, fenobarbital forma un complejo insoluble en agua.

### *PROPILENGLICOL* <sup>(6)</sup>

El propilenglicol ( $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$ ) es un líquido claro incoloro, viscoso y prácticamente inodoro. Es ampliamente usado en la industria farmacéutica, se utiliza como disolvente o cosolvente en aerosoles soluciones orales tópicas y parenterales; también como conservador y humectante en semisólidos, plastificante, inhibidor de fermentación, agente higroscópico, desinfectante, estabilizador de vitaminas. Propiedades: su punto de ebullición es  $188^{\circ}\text{C}$ , calor de combustión: 431.0 Kcal/mol y su densidad es igual a 1.036. Solubilidad: miscible en agua, acetona, alcohol, glicerina y cloroformo soluble en 1:6 éter; inmisible en aceite mineral, viscosidad 0.581 poise a  $20^{\circ}\text{C}$ . Estabilidad: El Propilenglicol es estable en contenedores cerrados, pero a temperaturas elevadas en contenedores abiertos tiende a oxidarse. Químicamente estable cuando es mezclado con glicerina agua o alcohol. Se debe almacenar en contenedores cerrados ya que absorbe humedad cuando es expuesto al aire. Incompatibilidad: Es incompatible con agentes oxidantes tales como permanganato de potasio. El propilenglicol es menos tóxico que otros glicoles, algunos producen irritación sobre aplicación a membrana mucosa o sobre inyección subcutánea o intramuscular. Se reporta como un ingrediente no dañino para la industria farmacéutica.

### *GLICERINA* <sup>(6)</sup>

La Glicerina ( $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ ), peso molecular: 92.09, es un líquido incoloro de olor leve pero característico, higroscópico. Se usa como humectante, solvente, agente



tonificante, lubricante. En la manufactura se usa como hidrólisis para productos grasosos y aceitosos (jabones y ácidos grasos). Para fuentes naturales, para la fermentación de azúcar en presencia de cantidades grandes de sulfito de sodio, por la síntesis de cloración y saponificación de propileno. Sus propiedades fisicoquímicas: P.e. 290°C (con descomposición), P. de calcinación 204°C (con una pureza de 98 %), P. de congelación de sol. acuosas 10 % 1.6 °C, 30 % 9.5 °C, 50% 23°C, 60 % 46.5°C, 80 % 20.3°C, 90 % 1.6°C. P.f. 17.9°C; Solubilidad: miscible con agua, alcohol y metanol una parte de glicerina se disuelve en once partes de acetato de etilo y alrededor de 500 partes en éter etílico. insoluble en benceno, cloroformo, éter, aceite mineral e hidrocarburos alogenados e hidrocarburos aromáticos. Tensión superficial: 63.4 dym / cm. a 20°C con una pureza de 98 %. Densidad de vapor 3.17. viscosidad 1490 cps. a 20°C y 950 cps. a 25°C. Su estabilidad y condiciones de almacenaje: La glicerina se descompone por calentamiento, con la evolución de acroleína tóxica. La mezcla de glicerina con agua, alcohol etílico y propilenglicol son químicamente estables. Se almacena o se guarda en un contenedor bien cerrado para evitar humedad por absorción. Incompatibilidad, una explosión puede ocurrir si la glicerina es triturada con un agente oxidante fuerte, tal como trióxido de cromo, clorato de potasio y permanganato de potasio. En soluciones diluidas la reacción procede a oxidarse formando productos de coloración negro oscuro en contacto con óxido de zinc y bismuto de nitrato básico en la presencia de luz. Un hierro contaminante en la glicerina es responsable del color oscuro en mezclas que contienen fenoles, silicato, taninos etc. . La glicerina forma un complejo con ácido bórico, como el ácido glicero bórico. Seguridad: A grandes dosis oral pueden aparecer efectos sistemáticos, semejante a dolores de cabeza, ansiedad y náuseas. Inyecciones a grandes dosis, induce convulsiones, parálisis y hemólisis. Precaución y manejo: evitar exposición al aire, hace a la glicerina más higroscópico. Se debe evitar la esterilización por calor seco. Evitar contacto con agentes oxidantes fuerte ( trióxido de cromo, permanganato de potasio etc.) porque causa explosión.



## **CAPITULO III**

### **ADYUVANTES EN LAS FÓRMULAS DE INYECTABLES**





### *ADYUVANTES EN LAS FÓRMULAS DE INYECTABLES*

La sustancia adicionada puede producir un incremento en la solubilidad o mejorar la estabilidad de un producto parenteral. Ejemplo: antioxidantes, los gases inertes, los agentes quelantes, los buffers etc. o pueden preservar un preparado frente a la proliferación de microorganismos.

Si bien las sustancias adicionales pueden evitar que ocurra una determinada reacción, también puede inducir otras. No sólo pueden producir incompatibilidades visibles, sino que las reacciones de hidrólisis, complejación, oxidación y otras invisibles pueden descomponer o inactivar de otro modo al agente terapéutico.

**1. Anestésicos.-** Para disminuir el dolor que producen algunos inyectables, se agrega a los mismos una pequeña cantidad de un anestésico local.

Se denomina así a sustancias que privan de sensibilidad una zona limitada, localizada, sin producir pérdida del conocimiento. Entre los anestésicos de mayor utilización son: Alcohol bencílico, Clorhidrato de piperocaína, Clorhidrato de procaína, Clorhidrato de dibucaína, Milicaína, Clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de prilocaína. Algunos de estos anestésicos se dan con vasoconstrictores para retener por tiempo suficiente su efecto. Así preparados, se destinan casi con exclusividad a tratamientos odontológicos y tienen una estabilidad limitada, debido a la inactivación parcial de la adrenalina o del vasoconstrictor utilizado.

**2. Conservadores.-** Los conservadores se utilizan tanto en tecnología farmacéutica como en cosmetología. Son agentes antimicrobianos que se adicionan para prevenir el crecimiento de microorganismos accidentalmente introducidos en recipientes de dosis múltiples. Pero no todos ellos pueden utilizarse para los inyectables, ya que deben reunir ciertas condiciones: Se exige de ellos que no produzcan irritación, que sean termoestables para que resistan la temperatura de esterilización e inocuos, que sea efectivo a bajas concentraciones, soluble en la formulación, compatible con los componentes de la formulación, libres de olor, sabor y color, económicos y estables. Algunos conservadores pueden producir reacciones alérgicas, esta posibilidad se aumenta al introducirlos por vía parenteral. También



se ha señalado grados variables de actividad hemolítica in vitro en distintos conservadores. En solución de cloruro de sodio 0.9 %, tanto los glóbulos rojos de conejo como los del hombre, la actividad hemolítica del fenol aumenta con la incorporación a su molécula de grupos metilo y / o cloro. Es aconsejable un uso prudente y juicioso de los conservadores y considerar su empleo para la vía inyectable sólo cuando la esterilización a alta temperatura no sea posible, o cuando se trata de preparados para administrar en dosis fraccionada, en cuyo caso se debe agregar para frenar el desarrollo microbiano ante una accidental contaminación mientras se usa. Las inyecciones destinadas a administración intraespinal, intracisternal no deben contener conservadores y sus envases deben ser sólo de una dosis

Entre los compuestos que se emplean con mayor frecuencia con el límite de concentración prescripto por la USP, figuran nitrato fenilmercúrico y timerosal 0.01 %, cloruro de bencetonio y cloruro de benzalconio 0.01 %, fenol o cresol 0.5 % y cloro butanol al 0.5 %. También se usan a menudo el p-hidroxibenzoato de propilo al 0.02 % y el p-hidroxibenzoato de metilo al 0.18 %, combinados así, como el alcohol bencílico al 2 %. En los preparados oleaginosos ningún agente antibacteriano de los que se emplean comúnmente parece ser eficaz, pero se fijó que el leixiresorcinol al 0.05 % y el benzoato fenilmercúrico al 0.1 % son moderadamente bactericidas.

**3. Antioxidantes.-** La autooxidación es el resultado de una reacción interna en la que interviene oxígeno molecular; se produce espontáneamente y en condiciones ordinarias aunque también pueden actuar factores externos como luz, calor, radiaciones y agentes catalíticos, que la aceleran. Para evitar que el fármaco que esta en solución sea sujeto a procesos de degradación como la oxidación se le adicionan sustancias antioxidantes que mantienen la estabilidad de medicamento.

Los agentes antioxidantes constituyen una antigua modalidad preservadora para estabilizar sustancias y productos oxidables. Las condiciones básicas que rigen el uso son:

- Ser inocuos por sí o a través de su acción.
- Deben emplearse en los productos específicamente mencionados.
- Deben responder a las condiciones de composición, identificación y pureza.



Pueden agregarse para:

- Aumentar la estabilidad o asegurar la conservación.
- Incrementar la aceptabilidad.
- Facilitar la elaboración económica de productos con composición y calidad constante.

No pueden agregarse para:

- Enmascara técnicas o procesos defectuosos.
- Reducir el valor del producto.
- Engañar al consumidor.

La condición fundamental de los antioxidantes es actuar no sólo ante el oxígeno presente sino también ante los agentes sensibilizadores. Los antioxidantes, pueden ser clasificados en tres grupos:

El primer grupo, también conocido como "antioxidantes verdaderos" Probablemente inhiben la oxidación, reaccionando los radicales libres. Son efectivos contra autooxidación, pero no en reacciones reversibles (redox). Ejemplos de éstos, utilizados en productos estériles son: ésteres de ácido ascórbico.

El segundo grupo, consiste en agentes reductores; estas sustancias poseen un potencial redox menor que el del principio activo o adyuvantes a los cuales se desea proteger y por lo tanto es más fácilmente oxidable. Son efectivos contra agentes oxidantes, y pueden actuar también al reaccionar con radicales libres. Dentro de este grupo, podemos encontrar el ácido ascórbico, tiourea, bisulfito de sodio y metabisulfito de sodio.

El tercer grupo, consiste en agentes antioxidantes sinergistas: por sí solos, tienen un efecto antioxidante ligero, pero probablemente, aumentan la acción de antioxidantes del primer grupo al reaccionar con iones de metales pesados que catalizan la reacción, como ejemplos, podemos mencionar al ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fosfórico y ácido tartárico.



La elección del antioxidante en una formulación, depende de la dosis, frecuencia y vía de administración, así como de las propiedades físicas y químicas de los otros componentes de la formulación y tipo de envase.

**4.- AMORTIGUADORES DE pH.-** Muchas drogas requieren de un cierto rango de pH sosteniendo la estabilidad del producto. Una importante ayuda para la formulación es la información contenida en una gráfica de la solubilidad de la droga en función con el pH.

Ya que el producto, esta sujeto a cambios de pH por reacciones químicas entre los componentes o por disolución de compuestos del contenedor primario, ya sea de vidrio, plástico o de goma. El sistema utilizado, debe tener la capacidad del amortiguar el pH en el producto, sin afectar el pH del organismo al ser administrado. Los sistemas que más se utilizan, son los citratos, fosfatos y acetatos y se eligen tomando en cuenta el intervalo de pH en el cual son efectivos, su concentración y el efecto sobre la preparación.

**5.-QUELANTES.-** El ion metálico no precipita ni reacciona con sus reactivos habituales. Un agente secuestrante o quelante, incorpora en una estructura heterociclica a un ion metálico y esta unión hace que el metal pierda su condición iónica y por consiguiente sus propiedades se alteran totalmente. En la cantidad que se emplean para este objeto los quelantes, están lejos de tener efecto tóxico y no hay riesgo en su empleo. Sin embargo, es conveniente no utilizarlos sino en la cantidad precisa, lo que supone un control analítico adecuado. Un exceso dado en forma prolongada conducirá a la fijación de cationes útiles a los sistemas biológicos. En las fórmulas de inyectables se requieren cantidades mucho menores para proteger a los agentes oxidables. Ejemplos: EDTA, ácido cítrico y tartarico.

**6.- AGENTES DE DIFUSIÓN.-** Para facilitar la aplicación subcutánea de soluciones, sobre todo en hipodermocclisis, se utilizan enzimas que actúan modificando la permeabilidad del tejido conjuntivo por hidrólisis del ácido hialurónico y en diverso grado, de otros mucopolisacáridos del mismo tejido. El primero se presenta como un gel, siendo uno de los principales componente del "tejido tisular" que ofrece resistencia a la difusión del líquidos a través del tejido. La hialuronidasa es una enzima o complejo

enzimático capaz de hidrolizar los mucopolisacáridos. La enzima acelera la desaparición de la hinchazón que se produce luego de la hipodermocllisis y atenúa así, en gran medida, el dolor producido por la misma. No debe inyectarse en lugar próximo a una área infectada porque puede difundir la infección.

Para el bloqueo de nervios o anestesia por infiltración se dan 150 unidades USP de hialuronidasa y 0.5 ml de solución de adrenalina al 0.1 % en 50 ml de la solución anestésica por vía intracutánea, subcutánea o intramuscular.

La tiomucasa es una mucopolisacaridasa que se aísla de los mismos tejidos que la hialuronidasa y se aplica igualmente como agente difusor en inyección subcutánea. Se puede usar también en calidad de agente terapéutico y tiene indicaciones muy precisas, pero en condiciones de agente de difusión se utiliza como aquella para acelerar la expansión de agentes terapéuticos en tejidos afectados, en hipodermocllisis, anestesia local, inyecciones de productos dolorosos o de mala difusión.

**7.- TENSOACTIVOS.-** En estas sustancias se aplica el término anfílico que indica que esa moléculas tienen una parte, la cadena hidrocarbonada, lipofílica que tiende a disolverse en los lípidos o en sus solventes no polares y otra parte, el grupo polar hidrofílica que tiene tendencia a disolverse en el agua. Los agentes tensoactivos se clasifican en cuatro categorías: aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfóteros.

a).- Aniónicos: Se caracterizan por poseer un grupo polar capaz de ionizarse en solución acuosa, adquiriendo entonces una carga eléctrica negativo, ejemplo: los jabones, los sulfonatos y los sulfatos como componentes principales. Algunos tensoactivos aniónicos se usaron para solubilizar derivados de la colina, bencilclorofenol, estradiol, testosterona y progesterona.

b).- Catiónicos: Se caracterizan por poseer un grupo polar hidrofílico capaz de ionizarse en solución acuosa adquiriendo una carga eléctrica positiva. Existen dos grupos:

1.- Comprenden aquellos en el que el grupo polar es una amina primaria, secundaria o terciaria, en cuyo caso son solubles solamente en soluciones ácidas.



2.- Esta constituido por derivados de amonio cuaternario, los cuales también se ioniza en todo el rango de pH prácticamente. Debido a su carga eléctrica positiva.

Estos agentes catiónicos han servido para la solubilización de varias drogas muy poco solubles como estrona, benzocaína y otras.

c).- Anfóteros: Se caracterizan por poseer en el grupo polar hidrofílico un grupo de carácter aniónico. Conjuntamente con uno de carácter catiónico. ejemplo: los aminoácidos. Los tensoactivos no iónicos son los menos tóxicos, siguiendo luego los aniónicos y finalmente los catiónicos. Los tensoactivos no iónicos, de uso corriente en suspensiones de antibióticos y corticoesteroides para aplicar por vía intramuscular, a pesar de lo dicho no están enteramente desprovistos de toxicidad.

Se han utilizado agentes no iónicos para solubilizar digitoxina, cloranfenicol, tirotricina, barbituratos, vitaminas liposolubles, esteroides.

Todos los tensoactivos, en mayor o menor grado, son hemolíticos. Un mismo tensoactivo puede variar en su constitución de partida a partida y por su puesto, de una fuente a otra. Son frecuentes las ocasiones en que se emplean dos tensoactivos para solubilizar y estabilizar un principio activo (por medio de cosolvencia).





## CAPITULO IV

### ENVASES





---

## ENVASES

La producción de envases para uso farmacéutico está en estrecha relación con los diversos sistemas de producción y las características de los productos medicinales.

El envase primario debe estar diseñado de tal manera que el contenido pueda extraerse de una manera apropiada al uso del producto, debe protegerlo de cualquier pérdida o cambio y no debe ejercer ninguna interacción física y/o química (la luz, el calor, la humedad, el oxígeno, etc.)

**Envases de Dosis Única:** Es aquel que contiene una unidad de un preparado, destinada a ser utilizada total o parcialmente en una sola administración.

**Envases de Dosis Múltiple:** Es aquel que contiene una cantidad de preparado suficiente para dos o más dosis que permite extraer porciones necesarias del contenido sin cambio de la potencia, calidad y pureza de las porciones remanentes.

En la selección del sistema envase, se deben considerar las características siguientes:

- Su capacidad de conservar y proteger al producto funcionalmente.
- Debe proteger al preparado farmacéutico de condiciones ambientales
- Debe ser inerte
- Debe ser compatible sin impartir al producto sabor, olor o color.
- Debe ser inocuo. No generar productos tóxicos.
- El costo de su puesta en práctica, incluyendo la posibilidad de mecanización
- La comodidad de su empleo.
- La estética en la presentación.
- Facilidad de aprovechamiento, de manipulación y de almacenaje.

## EL VIDRIO

El vidrio se emplea como recipiente de elección para la mayoría de los inyectables.





Los recipientes hechos de vidrio tiene un número de características durables, incluyendo las siguientes:

- 1.- Tienen excelente resistencia a la interacción mecánica.
- 2.- Son impermeables.
- 3.- Son fáciles de limpiar.
- 4.- Son transparentes, facilitando así la inspección de su contenido.
- 5.- Son rígidos, fuertes y estables dimensionalmente. Pueden ser esterilizados.

### *NATURALEZA DEL VIDRIO*

El vidrio es un producto inorgánico de fusión que tiene indiferencia hacia una condición rígida, sin cristalización. Los vidrios comerciales pueden tener un rango grande de propiedades físicas y químicas dependiendo de su uso. Los vidrios comerciales tiene dióxido de silicio ( $\text{SiO}_2$ ) como el mayor elemento. El punto de fusión de silica es muy alto de  $1700^\circ\text{C}$ . Otros tipos de óxidos son añadidos con punto de fusión más bajo como son: Óxidos de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, boro y hierro. La confección del color para el vidrio es la mezcla de estos óxidos por ejemplo, cantidades pequeñas de oxido de hierro y sulfuro producen el color ámbar; el hierro y el oxido de cromo producen el color verde; el oxido de cobalto produce un color azul.

La estructura del vidrio es esencialmente una red particularmente ordenada en forma de tetraedro del óxido de silicio e iones oxígeno. El óxido bórico se introduce en esta estructura, pero la mayoría de los otros óxidos no porque sólo están ligados con laxitud y están en los intersticios de la red con relativa libertad para migrar. Los óxidos así disueltos pueden hidrolizarse y elevar el pH de la solución, catalizar reacciones o intervenir en reacciones. Sin embargo, las reacciones perturbadoras de este tipo se pueden reducir a un mínimo seleccionando cuidadosamente la selección del vidrio.

Clasificación del vidrio utilizado en farmacia:

a).- VIDRIO TIPO I.- ( de Borosilicatos)

Los envases de este vidrio contienen aproximadamente 70% de sílice, 10 % de anhídrido bórico y alúmina en cantidad superior al 5 %.





Se utiliza para fabricar envases de vidrio altamente resistentes a productos alcalinos porque tienen alto contenido en alúmina, estos envases son considerados como los mejores, debido a que pueden ser empleados para envasar cualquier producto inyectable por ejemplo: soluciones salinas isotónicas, citrato de sodio, cafeína, benzoato de sodio, gluconato de calcio, dextrona, digital, fosfato de histamina, insulina, etc. Se puede esterilizar antes o después de su llenado con el medicamento.

Este tipo de vidrio (neutro) no tiene óxidos migratorios, además es resistente a posibles ataques de las soluciones que contiene, lo cual permite que estas no representen alteraciones posteriores. Pueden ser hechos en forma de viales, ampollas, jeringas y frascos. Son usados para volúmenes de capacidad grande y tiene un bajo coeficiente de dilatación térmica.

#### b).- VIDRIO TIPO II.-

Es un vidrio de composición sódica-cálcica que ha sufrido un proceso de neutralización superficial con anhídrido sulfuroso. Su fusibilidad y facilidad para ser trabajado son óptimas. El precio es moderado y la resistencia hidrolítica es buena.

La mayor resistencia del vidrio tratado se pierde, sin embargo, si el recipiente se somete repetidamente al calor del autoclave, al calor seco o a los tratamientos con detergentes alcalinos disgrega a esta superficie desalcalinizada y expone al compuesto que contiene la cal sodada. Por lo tanto, los recipientes de vidrio tipo II sólo pueden considerarse de una resistencia química relativamente buena y para usar solamente una vez.

Se utiliza este tipo de material para fabricar envases para soluciones intravenosas y soluciones irrigantes; para algunos anticoagulantes y componentes de sangre.

#### c).- VIDRIO TIPO III.-

Este tipo de vidrio se describe como perteneciente a la categoría de vidrio sódico cálcico, sin tratamiento superficial y no apto para parenterales.

Su composición química es algo variable:

$\text{SiO}_2$	más del 71 %
$\text{Al}_2\text{O}_3$	más de 2 %
$\text{Na}_2\text{O} - \text{K}_2\text{O}$	menos de 13 %
$\text{B}_2\text{O}_3 - \text{MgO}$	abundante



Este tipo de vidrio tiene menor resistencia química que el vidrio borosilicado, pero mayor que los vidrios sódico-cálcico comunes.

Se usa este vidrio para fabricar los envases que contienen soluciones o suspensiones en aceites vegetales. En medicamentos de uso oral, es preferible este tipo de vidrio y no los sódico-cálcicos comunes, ya que éstos, además de no poseer una composición constante, son atacados por las soluciones, llegando a modificar el pH y la estabilidad del medicamento.

Los tipos de vidrios se determinan con los resultados de dos pruebas que provee la USP, la prueba del vidrio pulverizado y la prueba del ataque del agua. La prueba del vidrio pulverizado se hace con el vidrio en polvo porque así se exponen las superficies internas del compuesto del vidrio. Los resultados se basan en la cantidad de álcali titulado con ácido sulfúrico 0.02 N tras un ciclo de autoclavado con la muestra de vidrio en contacto con agua destilada de alta pureza.

La prueba de ataque de agua a 121 °C.- Esta prueba se hace lavando y llenando los contenedores de vidrio a un 90 % de la capacidad con agua, tapándolos e introduciéndolos en autoclave a 121 °C durante 60 min. Después tomar 100 ml de la solución esterilizada y titular con ácido sulfúrico 0.02 N utilizando como indicador el rojo de metilo. Registrando como resultado el volumen utilizado de ácido sulfúrico.

Tabla de especificaciones según la USP de los tipos de vidrio

Tipos	Descripción General	Tipo de prueba	Tamaño (ml)	0.02 N ácido sulfúrico (ml)
I	Alta resistencia de vidrio borosilicato	Vidrio pulverizado	Total	1.0
II	Tratamiento de vidrio sodico calsico	Ataque de agua	+/- 100 - 100	0.7 0.2
III	Vidrio sodico calsico	Vidrio pulverizado	Total	8.5

---



---

  
*AMPOLLETAS DE VIDRIO*

La ampolla es uno de los recipientes universalmente usados para contener soluciones inyectables. Deben emplearse para volúmenes inferiores a 20 ml. Las ampollas utilizadas para envasar soluciones inyectables deben fabricarse exclusivamente con vidrios de borosilicato, como se muestra en la figura 1. El vidrio se trata para su fabricación, cortado, características mecánicas, medidas óptimas, transmisión de la luz, limpieza, etc.



FIGURA 1

Los controles que deben efectuarse sobre las ampollas para juzgar su calidad pueden dividirse en físicos y químicos.

Dentro de los controles físicos son: dimensiones, Tensiones internas, Transmisión de la luz, limpieza y Ataque hidrolítico.

*FRASCOS DE VIDRIO*

Se utilizan envases de vidrio borosilicatado y de vidrio tratado que suele ser de diferentes tamaños. Otros vidrios no son aconsejables pues no resisten la esterilización en autoclaves, confiriendo alcalinidad a las soluciones. Para dosis fraccionadas y solventes en medicina humana se emplean frascos de hasta 100 ml. y en veterinaria hasta de 250 ml. En estos casos el tapón es de goma que se sujeta con dos sobretapas de aluminio. A veces la primera sobretapa cubre todo el tapón de goma pero en su centro se halla recortada parcialmente para poder desprender un círculo de aluminio que deja al descubierto la goma, para facilitar el paso de la aguja esterilizada antes se aplica un antiséptico.



Los tapones de goma consisten en diferentes componentes, de los cuales los primarios son goma natural (látex), un polímero sintético o una combinación de goma natural y un polímero sintético. Otros componentes son un agente vulcanizante por lo general azufre; un acelerador, que suele ser uno de varios compuestos orgánicos activos como por ejemplo 2-mercaptobenzotiazol; un activador, por lo general óxido de zinc; filtros, como negro de humo o piedra caliza, y varios otros constituyentes como antioxidantes y lubricantes. Estos constituyentes se combinan y después se vulcanizan para darles la forma que se desea. Los cierres de goma poseen suficiente elasticidad como para ajustar con firmeza entre el cierre y el labio y el cuello del frasco ampolla y deben retroceder para cerrar el orificio que se ha hecho la aguja apenas se retira ésta. No deben ser tan duros como para oponer mucha resistencia a la inserción de la aguja y no deben fragmentarse al ser atravesados por la aguja.

Los frascos grandes de 250, 500 y 1000 ml se usan para transfusiones de sangre, administración de soluciones salinas, alimenticias etc., y va provisto su tapón de dos tubos, uno corto y otro largo que lo atraviesan. Los frascos ampolla para dosis múltiples son de tamaño limitado para reducir la cantidad de punciones para retirar dosis, con el siguiente riesgo de que se contamine el contenido.

Los recipientes de vidrio deben ser lo bastante fuertes para soportar los golpes físicos de la manipulación y transporte y las diferencias de presión que se generan en particular durante el ciclo de esterilización en el autoclave. Deben soportar el shock térmico debido a los grandes cambios de temperatura durante el procesado. El recipiente de vidrio también tiene ser transparente para poder inspeccionar el contenido. Los preparados sensibles a la luz se deben proteger envasándolos en recipientes de vidrio color ámbar o de vidrio incoloro pero en este caso rodeándolos con cartones opacos rotulados para que se los deje sobre el recipiente durante el período de uso. A los recipientes a veces se les aplican revestimientos siliconados para producir una superficie hidrófoba a los efectos de reducir la adhesión de una suspensión densa y costosa o el roce de la punta de goma del émbolo de la jeringa



  
*ENVASES DE PLÁSTICO*

Los envases de plástico interrumpieron en el campo para uso farmacéutico aportando sus enormes ventajas y creando una nueva tecnología. Son productos orgánicos de alto peso molecular que por la plasticidad pueden ser fácilmente moldeables, entendiéndose por plasticidad la capacidad de un sólido para las deformaciones permanentes.

Suelen considerarse dos tipos de materiales plásticos, los termoplásticos y los termoendurecidos. Los termoplásticos, tienen la propiedad de plastificarse en caliente y endurecerse en frío. Los termoendurecidos, son materiales que en principio son de consistencia plástica, lo que permite su moldeo, sufriendo por acción del calor una modificación química que los torna rígidos, no pudiendo luego invertirse el proceso. Ejemplos de termoendurecidos: fenolicos, resinas de formaldehído, epoxidos y poliésteres.

Para las preparaciones inyectables la elección del material plástico está condicionada a los ensayos de toxicidad teniendo en cuenta la naturaleza de la preparación, después de al menos tres meses de almacenaje. En los casos de preparación de los inyectables no pueden emplearse más que en las acuosas.

Los materiales plásticos deben reunir una serie de condiciones conforme a la utilización que se les de y son:

- Deben poseer plasticidad contra la rotura, choques, perforación ya sean flexibles como el cloruro de polivinilo o de mayor espesor como los poliésteres.
- Ser estables frente a la agresión del aire, del agua, de la corrosión, de los microorganismos.
- En lo posible poseer transparencia para poder apreciar la limpidez de las soluciones; transparencia que varía según el espesor y el grado de cristalinidad del material de plástico.
- Ser resistente al frío y al calor para asegurar la conservación del preparado ante las variaciones de temperatura y la necesidad de un eventual esterilización por calor.

- Ser impermeables e inertes químicamente. El envase de material de plástico no debe ser tóxico ni ceder al contenido agentes de su propia constitución o de afuera por permeabilidad. La permeabilidad y la absorción puede determinar una pérdida en principios activos y en excipientes o modificar su tenor o producir alteraciones.

En relación al vidrio ofrecen ventajas e inconvenientes. El vidrio es transparente, inerte químicamente, de composición definida, resistente a la temperatura de esterilización (120°C), rígido e impermeable. El envase de plástico es mucho menos transparente y también permeable a los gases y vapores de agua. Contiene cargas, antioxidantes, estabilizantes, plastificantes, todos ellos posibles contaminantes de las soluciones.

Ejemplo de envases de plásticos usados para parenterales

Productos estériles	Material de plástico
Envases para transfusión	Cloruro de polivinil
Jeringas disponibles	Policarbonato Poliétileno Polipropileno
Envases para soluciones intravenosas	Poliétileno Polipropileno
Envases para i.v. Infusiones fluidas	Cloruro de polivinil Poliéster
Envases administrativos	Cloruro de polivinil (tubo) Polimetilmetacrilato (aguja adaptada) Polipropileno
Catéteres	Teflón Polipropileno



### *CONTROL DE LLENADO Y CIERRE DE LOS ENVASES*

Se hallan en el mercado aparatos y máquinas de llenado y sellado, para distintos volúmenes de producción. Los dispositivos de cierre son mecheros que proporcionan una llama graduable pero siempre fina, con estrecho margen de amplitud como se muestra en la figura 2.

Las ampollitas suelen presentarse al mercado abiertas y cerradas. Las abiertas, cuyo cuello tienen forma de erubado, son las preferidas para el llenado a máquina. Las cerradas, precisan cortarse para llenarse y su cuello deben tener un diámetro compatible con el de la aguja llenadora.

A veces es preciso desplazar el aire contenido en la ampollita introduciendo un gas inerte, como el nitrógeno o el gas carbónico para prevenir el deterioro o prolongar el tiempo de vida útil de los productos que se descomponen con facilidad por el oxígeno. Las máquinas automáticas suelen contar con el mecanismo para reemplazar el aire de las ampollitas por el gas elegido. También es fácil hacerlo en el llenado a mano, si la aguja con el gas inerte llega al fondo de la ampollita.

En la figura 3 muestra un modelo de aparato de funcionamiento sencillo que puede llenar ampollas y frascos. Se presenta con una o dos jeringas de 10, 35 y 130 ml y pesa unos 30 Kg. Las jeringas actúan como bombas, son de vidrio o de acero inoxidable. El curso del pistón se regula con dispositivo micrométrico. Por el juego de las válvulas, la dosis aspirada por el pistón es impulsada a través de la aguja para llenar la ampollita.

Los recipientes llenados deben sellarse cuanto antes para que su contenido no se contamine por el ambiente. Las ampollitas se sellan fundiendo una porción del cuello de vidrio. Normalmente se hacen dos tipos de cierre: los de punta (cierres perlados) y los de tracción. Los cierres de punta se efectúan fundiendo suficiente vidrio en la punta del cuello de la ampollita como para formar una perla que cierra la abertura. Estos cierres se pueden hacer rápidamente en una llama de gas y oxígeno de alta temperatura. Para producir una perla uniforme se calienta el cuello de la ampollita con uniformidad en todos los costados. Tómese la precaución de ajustar debidamente la temperatura de la llama y el tiempo de calentamiento para obtener el cierre total de la abertura con una





perla de vidrio. El calentamiento excesivo produce la expansión de los gases dentro de la ampolleta contra la perla fundida y hace que se forme una burbuja (si la burbuja estalla, la ampolleta deja de estar cerrada)

Los cierres de tracción se hacen calentando el cuello de la ampolleta debajo de la punta, dejando suficiente punta para tomar con pinza u otro dispositivo mecánico. La ampolleta se hace girar en la llama de un solo mechero. Una vez que el vidrio se ha ablandado, se toma con firmeza la punta y se la traiciona rápidamente desde el cuerpo de la ampolleta, que sigue girando. El pequeño tubo capilar así formando se retuerce y se cierra. El cierre de tracción es más lento pero los cierres son más seguros que en el cierre de la punta

**FRASCOS AMPOLLA Y FRASCO.-** Estos envases se sellan cerrando la abertura con una pieza de goma (tapón). Estos recipientes deben permanecer cubiertos, salvo por el tiempo mínimo requerido para llenarlos y para introducir el cierre de goma.

Luego se aplica sobre los frascos una guarnición de aluminio (figura 4). En este momento crítico los recipientes deben estar protegidos del ingreso de contaminación, con preferencia con un manto de flujo aéreo laminar filtrado con HEPA.

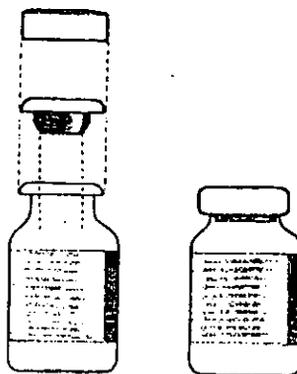


FIGURA 4





### ***LLENADO Y CERRADO A MANO DE LOS ENVASES***

Las ampollas y frascos de boca angosta se lavan con agua destilada apirógena que se puede suministrarse con jeringa, bureta o, si la cantidad es mayor, con un Kitasato provisto de un tubo de vidrio conectado a una manguera de goma provisto de una aguja. Ampollas y frascos se llevan a la estufa para su secado y esterilización. Si la cantidad de ampollas es pequeña se llenan con jeringas especiales de vidrio provistas de pequeños filtros esterilizantes de membrana

Las ampolletas también pueden lavarse y llenarse por vacío. Se realiza esto en un vaso de precipitado y una cámara de vacío. Las ampolletas se colocan verticalmente con la extremidad abierta hacia abajo y sumergida ésta en agua destilada estéril (si han de lavarse) o en la solución (si han de llenarse) contenida en el vaso. Se efectúa el vacío en la cámara. El cierre de las ampolletas se puede efectuar pasando la flama





## **CAPITULO V**

### **EQUIPO Y PROCEDIMIENTO DE INYECTABLES**





### *EQUIPO Y PROCEDIMIENTO DE INYECTABLES*

Un producto con componentes de calidad debe ser elaborado con un proceso en forma correcta y en un ambiente no contaminado. Las instalaciones para producción y el procedimiento que se emplea para procesar el producto deben ajustarse a normas adecuadas.

Normalmente el área de producción debe dividirse en cinco secciones: área de limpieza, de composición, aséptica, de cuarentena y de terminado o envasado. Todas estas áreas deben diseñarse y construirse para facilitar la limpieza, operación eficiente, aspecto atrayente y comodidad para el personal. Los requisitos adicionales para el área aséptica están destinados a proveer un ambiente donde, un inyectable puede estar expuesto al ambiente por sólo breves períodos durante el fraccionamiento desde un recipiente a granel hacia los recipientes con dosis individuales, sin que se contamine. El diseño y control de un área aséptica se encamina a reducir la presencia de polvos, pelusas y microorganismos que flotan normalmente en el aire, que dejen ser un peligro para el envasado aséptico. Aunque el área aséptica debe ser contigua a áreas de apoyo de modo que se consiga una circulación eficiente de los componentes, se deben establecer barreras para reducirá un mínimo el ingreso de contaminantes el área aséptica.

El área de limpieza debe estar construida de modo que soporte la humedad, el vapor y los detergentes. Las paredes y el piso deben ser de materiales impermeables para que la humedad escurra y no se detenga. Todas las superficies se deben lavar a intervalos regulares para que estén impecablemente limpias. Estas áreas deben tener una ventilación adecuada para eliminar el calor y la humedad para comodidad del personal. Tómense precauciones para que no se acumule polvo ni proliferen microorganismos, en especial cuando hay mucha humedad y calor. En esta área se hace la preparación para la operación de envasado, como el armado de los equipos.

El área de composición se hace la fórmula. Aquí el control debe ser más riguroso que en el área de limpieza. Es preferible que los gabinetes y mesas sean de acero inoxidable. Paredes y pisos deben ser similares a los del área de limpieza.





El área aséptica debe tener rasgos de construcción diseñados para obtener una seguridad máxima. Las paredes y el piso deben ser sellados para que se puedan lavar y de sanitizar según la necesidad. Todas las mesas deben ser de acero inoxidable y estar pegadas en la pared. Todos los apliques de luces, tuberías de servicio y ventiladores o respiraderos deben estar bien sellados a las paredes para eliminar relieves, uniones y otros sitios donde se acumulan polvo y suciedad. Las partes mecánicas que tienen contacto con el producto parenteral deben ser desarmables para que se las pueda esterilizar. La indumentaria del personal debe consistir en una prenda estéril con escafandra, botas y guantes estériles.

La adecuada sanitización del área aséptica debe ser efectuada de tal manera que proteja debidamente todas las superficies del área, las superficies externas de los equipos y de todo aquel material de trabajo que se encuentra en ella. La sanitización va enfocada prioritariamente a eliminar los posibles microorganismos que puedan depositarse sobre estas superficies.

Los sanitizantes se clasifican en:

- a).- Alcoholes: etílico e isopropílico.
- b).- Sales cuaternarias de amonio.
- c).- Compuestos halogenados.
- d).- Fenol y derivados.
- e).- Agentes alquilantes.

Una gran variedad de sustancias químicas son conocidas por su efecto antibacteriano. Dichos compuestos poseen dos tipos de actividad:

- 1).- Bactericida: Eliminación o muerte de todos los microorganismos
- 2).- Bacteriostáticos: Inhibición del desarrollo o crecimiento de los microorganismos

El proceso de sanitización del área aséptica consta de los siguientes pasos:

- 1.- Lavar con agua de osmosis inversa filtrada por 0.22 micras y jabón neutro el área empezando por el techo y siguiendo con paredes, mesas, muebles, módulos o campanas de flujo laminar y el piso respectivamente.





- 2.- Enjuagar con agua de osmosis filtrada por 0.22 micras, aplicado con esponjas, sin permitir que el jabón se seque. Siguiendo el mismo orden de la aplicación del jabón neutro.
- 3.- La limpieza y sanitización del área aséptica deberá iniciarse en los cubiculos de llenado y terminado.
- 4.- Transcurridos 5 min. de la limpieza del área aséptica a aplicar el agente sanitizantes, con la ayuda de una esponja limpia previamente esterilizada. Es recomendable el utilizar 2 diferentes agentes sanitizantes; uno primario que permanece constante y uno secundario que será ciclado de acuerdo al programa de rotación de agentes sanitizantes.

Durante la sanitización del área aséptica es necesario no olvidar:

- 1.- El personal asignado a la sanitización del área aséptica deberá portar uniformes estériles en buen estado.
- 2.- Utilizar materiales auxiliares estériles o previamente sanitizados.
- 3.- Los sanitizantes deberán ser filtrados por membranas de 0.22 micras.
- 4.- Evitar hacer movimientos bruscos en los cubiculos de llenado.

Los rayos de luz ultravioleta (UV) poseen una acción antibacteriana, de modo que ejercen una acción desinfectante sobre las superficies irradiadas directamente. Como estos rayos no penetran en la mayoría de los materiales, sólo producen un efecto superficial, salvo la excepción principal de una penetración limitada en el aire y en el agua pura. Los rayos UV son irritantes para la piel y, en particular, en los ojos de las personas.

Las lámparas UV pueden instalarse para proveer radiación directa o indirecta. La irradiación directa de una habitación en ausencia de gente es un recurso valioso para reducir el recuento bacteriano en las superficies de trabajo y en los pisos. Las lámparas instaladas en lo alto, de modo que no irradian al personal, pueden irradiar al aire circulante para reducir continuamente el nivel microbiano durante el procesado.

La irradiación local puede ser útil en las campanas sobre mesas de trabajo, sobre las operaciones de envasado y otras, dentro de los grandes tanques de almacenamiento o en todo sitio donde se requiere protección adicional frente a la contaminación, siempre





que el producto no sea afectado adversamente por los rayos UV. No se suelen usar lámparas UV junto con instalaciones de flujo laminar porque el aire filtrado por HEPA barre las superficies expuestas y porque la misma circulación del aire es demasiado rápida como para hacer una irradiación letal adecuada de los microorganismos que están en suspensión.

El aire de estas áreas puede ser una de las principales fuentes de contaminación. Para proveer un aire limpio prácticamente libre de partículas de polvo y microorganismos. Se puede hacer con una serie de tratamientos. El aire procedente del exterior pasa primero por un prefiltro, por lo general de lana de vidrio o tela, para retener las partículas grandes. Después se trata haciéndolo pasar por un precipitado electrostático. El equipo induce una carga eléctrica en las partículas que flotan en el aire y las retira mediante atracción hacia unas láminas con carga contraria. Finalmente el aire pasa por el dispositivo de limpieza más eficiente, el filtro HEPA, que tiene una eficiencia de por lo menos el 99.97 % para eliminar partículas de 0.3  $\mu\text{m}$ . Para conformidad del personal el sistema debe tener aire acondicionado con humedad controlada.

El advenimiento de los ambientes con flujo aéreo laminar han introducido una gran mejora en el control ambiental de las áreas asépticas. El flujo aéreo laminar hace un barrido total del área confinada porque todo el cuerpo de aire se desplaza a una velocidad uniforme siguiendo líneas paralelas, a partir de un filtro HEPA que ocupa todo un costado del área confinada. Los ambientes de flujo laminar proveen áreas de trabajo bien copladas si se observan las debidas precauciones. Toda corriente o movimiento de aire que exceda la velocidad del aire filtrado con HEPA puede introducir contaminación, como toser, extender la mano para tomar un objeto u otras manipulaciones de los operadores. En consecuencia , las áreas de trabajo con flujo laminar se deben proteger situándolas dentro del ambientes controlados.

Una técnica para muestrear el aire consiste en recoger las partículas aéreas haciendo pasar una muestra del aire a través de una membrana filtrante estéril con porosidad de 0.22 micras. Este filtro se pone en un soporte destinado a mantener plana la membrana y evitar la filtración. Se aspira a través del filtro un volumen de aire determinado de antemano y medido con exactitud. Los sitios para hacer el muestreo





deben elegirse de modo que se detecten los niveles de contaminación potencial, como el área de envasado y sellado, junto al personal, al lado de los equipos móviles y cerca de los pasillos y otras aberturas. Otra técnica de muestreo microbiológico del aire consiste en introducir un volumen medido de aire a través de una abertura estrecha de modo que

el aire choque con una superficie de una placa de agar que gira con lentitud, en el llamado muestreador de hendidura. Un muestreador centrífugo arrastra el aire dentro del muestreador y envía el aire y los microorganismos que contiene hacia afuera contra una tira de agar nutritivo.

Los resultados de estas pruebas son muy útiles para que el personal de limpieza, de producción y de control de calidad conozca el nivel de contaminación de un área dada, pero también sirve para detectar fallas del control ambiental como defectos en los equipos para limpiar el aire o la presencia de un personal que disemina gran cantidad de bacterias sin consecuencias físicas nocivas evidentes.

### ***LIMPIEZA DE RECIPIENTES Y EQUIPOS***

Los recipientes y equipos que entran en contacto con los preparados parenterales deben estar minuciosamente limpios. Los equipos deben reservarse estrictamente para usar sólo con preparados parenterales y, si las condiciones lo exigen, sólo para un tipo de producto, a los efectos de reducir el riesgo de contaminación.

Existen diversas máquinas para limpiar recipientes de productos parenterales. La selección de la máquina que se ha de usar en particular depende en gran medida del tipo físico de los recipientes, ya sea en su estado de contaminación y de la cantidad de recipientes que sean de procesar en un lapso dado.

Cualquiera que sea el tipo de máquina lavadora que se elija, se suelen requerir ciertas características fundamentales.





1.- El tratamiento con líquido y aire debe introducirse de modo que choque contra el fondo por dentro del recipiente invertido, se disemine en todas direcciones y descienda bien por las paredes para salir por la boca del recipiente con una acción de barrido. En consecuencia, se requiere la introducción directa del chorro dentro del recipiente con un control del flujo del chorro.

2.- El recipiente debe recibir un enjuague simultáneo por fuera.

3.- El ciclo del tratamiento debe proveer una secuencia de choques térmicos en el ciclo para contribuir, mediante expansión y contracción, a que se aflojen los restos que podrían estar adheridos a la pared del recipiente. A veces sólo se hace un enjuague con aire para los recipientes nuevos, en particular si se han de usar para un polvo seco. Es raro que se utilicen detergentes para los recipientes nuevos por el riesgo de que dejen residuos. El tratamiento final debe consistir en un enjuague eficaz con agua de una calidad equivalente al agua para inyectables.

4.- Todas las partes metálicas que toman contacto con los recipientes y con los tratamientos deben ser de acero inoxidable o de algún material no contaminante que resista la corrosión.

Los recipientes mojados y limpios deben manipularse de modo que no se vuelvan a contaminar.

Todos los equipos deben desarmarse lo más posible para tener acceso a las estructuras internas. Para hacer una limpieza a fondo las superficies deben cepillarse muy bien con un cepillo duro empleando un detergente eficaz y prestando particular atención a las uniones, resquicios, rocas de tornillos y otras estructuras donde suelen juntarse suciedad.

### ***ESTERILIZACIÓN***

El término esterilización aplicado a la preparación Farmacéutica, es el medio para eliminación de toda vida de organismos y sus esporas. Existen 5 métodos que son usados para la esterilización de productos farmacéuticos.

1.- Esterilización por vapor.

2.- Esterilización por calor seco.



- 3.- Esterilización por filtración.
- 4.- Esterilización por gas.
- 5.- Esterilización por ionización radiactiva.

Estos métodos son usados dependiendo del producto farmacéutico.

Esterilización por vapor.- Es en una autoclave en donde se emplea vapor bajo presión. Este método es el más utilizado porque el producto es capaz de aguantar las condiciones (presión, temperatura y tiempo). Las células bacterianas con un alto porcentaje de agua son fácilmente destruidas a altas temperaturas. En cambio las esporas con un alto porcentaje de agua son más difícil de destruir. El mecanismo de destrucción microbial en calor húmedo es pasando por la desnaturalización y coagulación de algunos organismos principalmente por proteínas. El proceso de la calor humedad dentro de la célula microbiana permite la destrucción relativamente a altas temperaturas. La muerte por calor seco es pasando por la deshidratación de la célula microbial siguiendo por un lento proceso oxidativo. Pero como no es posible aumentar la temperatura de vapor arriba de  $100^{\circ}\text{C}$  bajo condiciones atmosféricas, aquí es donde la presión es empleada para lograr altas temperaturas. El tiempo es otro importante factor en la destrucción de microorganismos por calor. La temperatura utilizada en la autoclave es de  $121^{\circ}\text{C}$  a 15 lb de presión.

Esterilización de calor seco.- Es usualmente en horno de gas o eléctrico a una temperatura de  $160^{\circ}\text{C}$  a  $170^{\circ}\text{C}$ , son por lo regular termostáticamente controlados.

La esterilización por calor seco es menos efectivo en eliminar microorganismos que por calor húmedo, porque se requiere altas temperaturas y largos periodos de expansión. Esto debe ser determinado individualmente por el tipo de producto y el contenedor.

Este tipo de esterilización es generalmente empleado para sustancias que no pueden ser esterilizadas por calor húmedo como son: aceites, glicerina, varios productos de petróleo como petrolatum líquido (aceite mineral), parafina y varios polvos (óxido de zinc).



**Esterilización por filtración.-** En este tipo de esterilización para la eliminación de microorganismos es por absorción mediante un filtro y es usado para soluciones sensibles al calor.

Los filtros son producidos con una variedad de tamaño de poro específicos. Un tipo de estos modernos filtros es el **FILTRO MILLIPORE**. Los Filtros Millipore son membranas muy delgadas de plástico con millones de poros. Los poros son extremadamente uniformes en tamaño y cupo, aproximadamente el 80 % son poros en una membrana y el 20 % restante es material sólido definido. Este alto grado de porosidad permite un exceso de flujo mucho más rápido que otros filtros que tienen la misma capacidad de retención de partículas. Los Filtros Millipore son hechos por una gran variedad de polímeros que provee membranas características requeridas para la filtración de soluciones. También son hechos de varios tamaños de poros para la propia selección de filtración requerida del operador. Son disponibles en tamaño de poro para 14 a 0.025  $\mu\text{m}$ .

La mejor ventaja del filtro bacterial incluyendo la velocidad de filtración de pequeñas cantidades de solución, es la completa eliminación de microorganismos vivos o muertos como también de partículas que se encuentran en la solución, además que el equipo requerido nos es muy voluminoso y es económico. Una desventaja es que es usado para pequeños volúmenes de solución.

**Esterilización por gas.-** Algunos materiales son sensibles al calor y a la humedad y pueden ser esterilizados mucho mejor por exposición a óxido de etileno o gases de óxido de propileno. Estos gases son altamente inflamables cuando hay mezclas con el aire.

La esterilización por este proceso requiere equipo especializado como la autoclave (vapor-óxido de etileno). Gran precaución es requerido por este método, además que el tiempo, la temperatura, la concentración de gas y humedad no son cuantitativamente como en la esterilización por calor seco y por calor húmedo. En general, la esterilización con gas es aumentando la humedad relativa del sistema (como 60 %), disminuyendo el tiempo de exposición requerido y aumentando la temperatura de exposición ( 50°C y 60°C ). Si el material esterilizado no puede tolerar ya sea la humedad o la elevada temperatura, puede ser incrementado el tiempo





de exposición. Generalmente la esterilización con oxido de etileno requiere de 4 hrs. a 16 hrs. de exposición.

La gran penetración cualitativa del gas marcado como oxido de etileno esta usado como agente esterilizante en ciertas aplicaciones especiales, como la esterilización de medicamentos, catéteres, agujas y jeringas. Es gas es también usado a la esterilización de ciertas preparaciones de enzimas, antibióticos y otros fármacos.

Esterilización por ionización radioactiva.- Esta técnica es disponible para la esterilización de algunos tipos de formas farmacéuticas por medio de rayos gamma o rayos catódicos, pero la aplicación de esta técnica es limitada por el alto equipo especializado requerido y efecto de irradiación en el producto y en sus contenedores.

El exacto mecanismo por irradiación esterilizando a fármacos o preparaciones es sujeto a investigación. Una de las propuestas teóricas envueltas en la alteración química es la de destruir la célula como el cromosoma (núcleo proteína) del microorganismo esto es probablemente una combinación de efectos radioactivos que causa la destrucción celular, que es completa e irreversible.





## **CAPITULO VI**

### **FORMULACION**

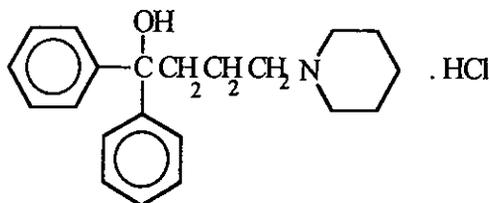


---

◆

## MONOGRAFÍA CLORHIDRATO DE DIFENIDOL

NOMBRE GENÉRICO:	Clorhidrato de Difenidol
NOMBRE QUÍMICO:	1,1 - Dipenyl - 4 - (1 - piperidil) - 1 - butanol
FORMULA MOLECULAR:	$C_{21}H_{27}NO, HCl$
PESO MOLECULAR:	345.9 g /mol
FORMULA DESARROLLADA:	



ASPECTO:	Polvo cristalino
COLOR:	Blanco, estable al aire y a la luz
SABOR:	Levemente amargo
OLOR:	Inodoro
pH:	4.7 - 6.5 Disolver 1 g de la muestra en 100 ml de agua hervida.

**PROPIEDADES FÍSICAS**

<b>SOLUBILIDAD:</b>	Soluble en agua y cloroformo; soluble en etanol; ligeramente soluble en acetona; prácticamente insoluble en éter.
<b>ESTABILIDAD:</b>	El Clorhidrato de Difenidol en tabletas debería ser guardado en contenedores resistentes y no apretados a una temperatura menor que 40 <sup>o</sup> C preferentemente a 15-30 <sup>o</sup> C
<b>PUNTO DE FUSIÓN:</b>	219·C - 224·C, con descomposición.
<b>POLIMORFISMO:</b>	No se reportan polimorfismo en la literatura.

**IDENTIFICACIÓN****ESPECTRO INFRARROJO**



L. L. G. Mayo  
19.5.92  
3/96

Clorhidrato de difenidol  
Inst. de Química, Universidad EOR-SD-31  
Digestión en metanol

ESPECTRO INFRARROJO DE CLORHIDRATO DE DIFENIDOL

  
**USOS:**

**ACCIÓN:** Clorhidrato de Difenidol es un agente antiemético para el control de vértigo periférico. También tiene una débil acción antimuscarínica, y carece de propiedades sedantes, tranquilizantes o antihistamínicos.

**INDICACIONES:** Es usado para el tratamiento de náuseas y vómitos por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes ( por ejemplo, drogas, intoxicación alimenticia); estudios posquirúrgicos, enfermedades del movimiento. Para prevención y control del vértigo: está indicado para la prevención y control del vértigo periférico, como se ha visto principalmente en la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular y enfermedad del movimiento. Puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebrovasculares y sus secuelas y trauma que involucre el sistema nervioso central.

**CONTRAINDICACIONES:** Una contraindicación es la hipersensibilidad conocida a la droga. la anuria es una contraindicación (aproximadamente el 90 % de la droga se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal, se puede acumular sistemáticamente). Embarazo y Glaucoma.

**PRECAUCIONES:** El efecto antiemético puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. Tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en la terapia agentes como atropina y escopolamina. estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio de la terapia y desaparecen espontáneamente cuando se suspende la droga. por lo tanto, no debe usarse con drogas anticolinérgicas, ni en pacientes hipersensibles a esas drogas. Se debe suspender la droga inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusal, porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes.

**REACCIONES SECUNDARIAS:** Se han reportado alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental.

Raramente puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. En unos cuantos pacientes se ha reportado una caída ligera transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mm hg, respectivamente (aún dentro de los límites normales).

### **DOSIS**

Dosis para adultos en náuseas, vómito y vértigo:

Tabletas: la dosis usual es el equivalente a 25 mg. de difenidol por vía oral cada 4 horas; dosis de 50 mg por cada 4 horas puede someterse a un requerimiento.

EL difenidol se administra también por vía rectal, en supositorio en una dosis de 50 mg por cada 4 a 6 horas.

Inyección intramuscular: para un control rápido de los síntomas agudos aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) intramuscular profunda. Si los síntomas persisten se puede inyectar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada cuatro horas si fuera necesario.

Inyección intravenosa (pacientes hospitalizados). Para un control rápido de los síntomas se puede aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten se puede inyectar otro ml una hora después. Posteriormente, se deberá cambiar la vía de administración al paciente a oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tener cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivenosa.

No se recomienda para niños menores de seis meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea en niños de cualquier edad.

Dosis pediátricas para náuseas y vómitos: la dosis unitaria en niños se calcula mejor por peso corporal, usualmente 1 mg/Kg oral y 0.5 mg/Kg intramuscular

Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de cuatro horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral o intramuscular después de una hora. De ahí en adelante la dosis

será administrada cada cuatro horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/Kg oral o 3 mg/Kg intramuscular.

Peso	Intramuscular (solución-inyección)	Oral Tabletas
12 a 24 Kg	1/4 a 1/2 ml (5 a 10 mg) para inyección profunda	
24 a 36 Kg	1/2 a 3/4 ml (10 a 15 mg) para inyección profunda	1 tableta de 25 mg
36 Kg o más	3/4 a 1 ml (15 a 20 mg) para inyección profunda	

**SOBREDOSIFICACION:** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral está indicado el lavado gástrico, dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas.

#### **FARMACOCINETICA:**

**ABSORCIÓN:** Siguiendo la administración oral, el Clorhidrato de Difenidol es mejor absorbido, y en la cúspide de la concentración sanguínea generalmente ocurre en 1.5-3 horas.

**DISTRIBUCIÓN:** Distribución de difenidol en humanos no ha sido caracterizado, en ratas el difenidol atraviesa en placenta.

**ELIMINACIÓN:** La vida media del Difenidol es reportado de 4 horas. Siguiendo la administración oral del Difenidol marcado como C<sup>14</sup> en un limite numero de humanos. 84 % de la radioactividad fue excretada en orina en 2-3 días, principalmente como metabolitos; 5 -10 % de la radioactividad fue excretada como un fármaco inalterado, mayor metabolito de Difenidol es un derivado de lactam que tiene actividad antiemética, en animales, oralmente administrado el Difenidol marcado como C<sup>14</sup> es excretado algunas veces en heces.



## Tecnología Farmacéutica

FABRICACION DE UN INYECTABLE			PEO. DE MANUFACTURA	
Escrita por:		Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 96
R.GARCIA MELENDEZ		M.S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVO
1.-Tamaño estándar del lote:100 amps de vidrio de 2ml.				
2.- Descripción:solución transparente,incolora, contenido en ampolletas de vidrio de 2ml. Libre de partículas extrañas.				
3.- FORMULACION				
COMPONENTE	p/a 2.0 ml	p/a 200 ml		
Clorhidrato de Difendol (F.N.E.U.M.) 6a. edición	0.04 g	4.0 g		
Clorhidrato de Lidocaina	0.01 g	1.0 g		
Propilenglicol	0.02 g	2.0 g		
Agua destilada	2.00 ml	200 ml		
4.- Lavo y Esterilización de Ampolletas.				
4.1 MATERIAL Y EQUIPO:				
- jeringas hipodérmicas de vidrio de 10 ml (3)				
- Vaso de pp de 200 ml(2)				
- Vaso de pp de 150 ml(2)				
- Charola perforada de acero inoxidable limpia (1)				
- Pinzas de disección				
- Papel aluminio				
- Agua recién destilada, filtrada por 0.22 micras 200 ml				
- Agua potable filtrada por 1.2 micras 2.0 L				
- Horno de esterilización				
- Charola de plástico				
- Conexión para toma de aire comprimido				



## Tecnología Farmacéutica

FABRICACION DE UN INYECTABLE			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo: TFI-E002	Pag 2 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 96	
R.GARCIA MELENDEZ	M. S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a : NUEVO	

### 4.2. SEGURIDAD

Todo el personal involucrado en el lavado y/o esterilización de ampollitas deberá portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia y cubrebocas limpios (en buen estado). Guantes de cirujano limpios, en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz de uñas).

El personal que opere los equipos requeridos, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.

### 4.3. PROCEDIMIENTO

a) Verifique el orden y limpieza del área de lavado y esterilización de la sección de inyectables.

b) Identifique el área.

c) Verifique el número de lote y de ampollitas surtidos.

d) Distribuya su mesa de trabajo los materiales de acuerdo con la secuencia siguiente:

1.- Vaciar en la charola de plástico 900 ml de agua potable.

2.- Sumergir el total de las ampollitas por lavar. Previamente éstas deben ser sopleteadas con aire comprimido filtrado por 0.45 micras.

3.- Tome 3 de las ampollitas a la vez y a presión dosifique individualmente 20 ml de agua potable (manteniendo la entrada de la ampollita hacia abajo).

4.- Con cuidado coloque las ampollitas en la segunda charola de plástico. Deje escurrirlas ampollitas de 3 a 5 min.

5.- Transcurrido este período, tome una ampollita a la vez con la ayuda de las pinzas de disección y a presión con jeringa dosifique 20 ml de agua destilada, manteniendo la ampollita en posición invertida (la entrada de la ampollita hacia abajo).



## Tecnología Farmacéutica

FABRICACION DE UN INYECTABLE			PEO.DE MANUFACTURA	
			Peo: TFI-E002	Pag 3 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 98	
R.GARCIA MELENDEZ	M. S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVO	

6.- Coloque las ampollitas ordenadamente en un vaso de precipitado, manteniendo la ampollita invertida.

7.- Cubrir la charola con un trozo de papel aluminio. Colocar cada charola un indicador físico de esterilización, con el número de lote fecha, nombre del producto y del personal que preparó el material.

8.- Introducir las ampollitas al horno a través de la puerta que lo comunica al cuarto de lavado.

9.- Esterilizar 60 min a 180°C.

10.- Finalizando el ciclo de esterilización; vaciar el horno del lado que corresponde al área aséptica.

11.- Colocar las charolas con ampollitas estériles sobre la mesa de trabajo del área aséptica.

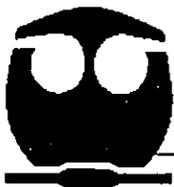
12.- Retirar el comprobante de esterilización, anexas este a la orden de producción.

5.- Manufactura del granel.

5.1. Material y Equipo.

- Autoclave vertical
- Porta membrana Millipore (Membrana .22 micras) y accesorios estériles.
- Tanques de presión de 5.0 L
- Matríz aforado de 200 ml estériles.
- Agua recién destilada (1.0 L)
- Vaso de pp de 250 ml
- Espátula de cromo-níquel
- Balanza analítica Metler.
- Tanque de Nitrógeno de alta pureza con filtro pall 0.2 micras estériles.
- Matríz Erlenmeyer de 1.0 L estéril y despirogenizado (2)



## Tecnología Farmacéutica

FABRICACION DE UN INYECTABLE			PEO.DE MANUFACTURA	
			Peo: TFI-E002	Pag 4 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 96	
R.GARCIA MELENDEZ	M.S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVO	

- Aspersor con sanitizante (referencia Peo: Rotación de sanitizantes)

- Esponjas estériles.

- Apósito de gasa estéril.

- Vaso de pp de 150 ml estéril.

**5.2. SEGURIDAD.**

Todo el personal involucrado en la manufactura de inyectables, deberá porta bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano estériles. No deben portar ningun tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz de uñas). El personal que opere los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.

**5.3. PROCEDIMIENTO.**

a) Verifique el orden de limpieza del área de fabricación de inyectables

b) Identifique el área.

c) Verifique el surtido de las materias primas.

d) Verifique el orden y limpieza de la central de Pesadas asignada.

e) Sanitice la balanza, mesa de trabajo que empleará y envase de Clorhidrato de Difenidol

f) Pese exácta y presisamente el Clorhidrato de Difenidol en un vaso de pp de 150 ml, con la ayuda de la spatula de cromo-níquel estéril.

g) Inmediatamente después de pesar el Clorhidrato de Difenidol, cubra el vaso de pp con papel aluminio estéril. Traslade la materia prima al cubículo de fabricación de inyectables.

h) Verifique la fecha, No de lote y hora en que fué destilada el agua que empleará.

Recuerde que no debe permanecer sin la adición de conservadores por más de dos horas.



## Tecnología Farmacéutica

FABRICACION DE UN INYECTABLE			PEO. DE MANUFACTURA		
Escrita por:		Revisada por:	Aprobada por:	Peo: TFI-E002	Pag 5 de 7
R. GARCIA MELENDEZ	M. S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor:	AGOSTO DEL 98	
			Substituye a:	NUEVO	

- i) Adicionar al vaso de pp. el clorhidrato Lidocaina más el propilenglicol y agitar durante 10 min.
- j) Disolver la mezcla de Clorhidrato de Difenidol y propilenglicol en 100 ml de agua destilada y seguir agitando, calentar la solución hasta llegar a 50°C, esto favorecera la disolución.
- k) Determinar el pH de la solución y anotar sus observaciones, en caso de que el pH no entre en el rango de (3 a 4) ajustar con acido cítrico 0.5 N. gota a gota.
- l) Afore a la capacidad del matraz con agua recién destilada.
- m) Mezclar.
- o) Prepare el equipo de filtración estéril (Ref. Peo. Armado de equipo de filtración).
- p) Filtre la solución (Ref. Peo. Filtración a séptica).
- q) Reciba el granel filtrado en un matraz erlenmeyer estéril, despirogenado.
- r) Transfiera el matraz con el granel estéril al area a séptica. Sanitizando previamente la parte externa del matraz.
- s) Registre en la bitácora correspondiente y en la orden de producción la información solicitada.
- t) Realice la prueba de burbuja (integridad) al finalizar la filtración del granel a 2.5 Kg/cm<sup>2</sup> de presión (Ref. Peo. Prueba de integridad).

### 6.- DOSIFICADO Y SELLADO DE AMPOLLETAS.

#### 6.1. Material y equipo.

- Llenadora de ampolletas 022021.
- Selladora de ampolletas Prexa.
- Mangueras de Taygon estériles (conexiones llenadora y selladora).
- Tanque de oxígeno (con filtro pall 0.22m estéril), previamente sanitizados.



## Tecnología Farmacéutica

FABRICACION DE UN INYECTABLE			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo: TFI-E002	Pag 6 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 00	
R. GARCIA MELENDEZ	M. S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a : NUEVO	

- Uniformes estériles.
- Guantes de cirujano estériles.
- Esponjas sintéticas estériles
- Pinzas de disección estériles.
- Atomizador con sanitizantes (Ref. Peo. Rotación de sanitizantes).
- Encendedor (sanitizado).
- Probeta calibrada estéril de 5 o 10 ml.
- Jeringa de 5 ml. estéril (calibrada) (2)

### 6.2 SEGURIDAD

Todo el personal que ingrese al área aséptica deberá portar uniforme completo y estéril para área aséptica (Ref. Peo. Técnica de vestido área aséptica). Al operar los equipos y sistemas el personal deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.

### 6.3 PROCEDIMIENTO

- Verifique la presencia de todos los materiales y accesorios necesarios para el proceso.
- Ajuste la llenadora al volumen deseado (Ref. Peo. Operación llenadora de ampolletas).
- Ajuste la llenadora de ampolletas (Ref. Peo. Operación selladora de ampolletas).
- Verifique el volumen de las 10 primeras ampolletas individualmente (Ref. Peo. control en proceso llenado de soluciones inyectables).
- Proceda al dosificado y sellado de las ampolletas.
- Durante el proceso determine el volumen de llenado en dos ampolletas cada 15 min. y registre los resultados oportunamente.
- Al finalizar el llenado, desmonte las piezas que están en contacto directo con el granel. Retírelos del área, lave y prepare para el siguiente llenado (Ref. Peo. Lavado y esterilizado de accesorios de la llenadora de ampolletas).



## Tecnología Farmacéutica

FABRICACION DE UN INYECTABLE			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo: TFI-E002	Pag 7 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 66	
R. GARCIA MELENDEZ	M. S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVO	

- h) Retire del área aséptica los materiales sobrantes, así como las ampolletas llenas. Identifique.
- i) Limpie y sanitice el área aséptica (Ref. Peo. Limpieza y sanitización área aséptica).
- j) Realice la prueba de sellado al 100 % de ampolletas obtenidas (Ref. Peo. prueba de sellado de ampolletas).
- k) Inspección óptica del 100 % de las ampolletas obtenidas. Clasifique los efectivos (Ref. Peo. Inspección óptica de inyectables).
- l) Acondicione las ampolletas obtenidas.
- m) Elabore el certificado analítico del lote elaborado, incluya en el los resultados de las siguientes determinaciones: apariencia, pH, inspección óptica, hermeticidad, variación de volumen, contenido de p. activos, esterilidad y pirógenos

### 7.- CONCILIACION FINAL.

Ampolletas lavadas y esterilizadas: \_\_\_\_\_ (1)  
Ampolletas empleadas en control en proceso: \_\_\_\_\_ (2)  
Ampolletas "buenas" obtenidas: \_\_\_\_\_ (3)

Ampolletas teóricas: 100 (4)  
Rendimiento final =  $3/4 \times 100 =$  \_\_\_\_\_



## Tecnología Farmacéutica

PRUEBA DE HERMETICIDAD DE AMPOLLETAS			PEO. DE MANUFACTURA	
Escrita por:		Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 96
R. GARCIA MELENDEZ		M. S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVO
<p><b>OBJETIVO :</b> Verificar si las ampollitas están selladas, a fin de asegurar la calidad del producto.</p> <p><b>ALCANCE :</b> Este procedimiento debe ser conocido por todo el personal que ingrese al área a séptica.</p> <p><b>POLITICA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>* Es responsabilidad del personal que realice prueba de hermeticidad : seguir lo indicado en este procedimiento.</li><li>* Es responsabilidad del profesor que esté al frente del grupo, verificar que se de seguimiento a lo indicado en éste procedimiento.</li><li>* Es responsabilidad del coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica el administrar éste procedimiento.</li></ul> <p><b>MATERIAL Y EQUIPO :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Matraz kitazato 500 ml</li><li>- Manguera de hule</li><li>- Vacío</li></ul> <p><b>SOLUCIONES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Solución de Azul de Metileno al 1 %.</li></ul>				



## Tecnología Farmacéutica

PRUEBA DE HERMETICIDAD EN ENVASE DE BURBUJA MAQUILADO			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo: TFIC001	Pag 2 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 86	
R. GARCIA MELENDEZ	M. S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVO	

### PROCEDIMIENTO :

Esta determinación se realizará al 100 % del lote.

- 1) Preparar una solución de azul de metileno al 1%.
- 2) Introducir las ampollitas en el Matraz Kitazato con vacío conteniendo la solución al 1% de azul de metileno.
- 3) Tapar el Matraz Kitazato y someter las muestras a las siguientes condiciones:  
Presión: 30 cm Hg de vacío  
Tiempo: 2 minutos
- 4) Sacar las muestras del Matraz Kitazato y revisar cada ampollita individualmente.
- 5) Registrar los resultados obtenidos, en el formato de CONTROL DE "AMPOLLETAS".

### EVALUACION:

Las ampollitas que no se les introduzca solución de azul de metileno pasaran la prueba de hermeticidad.



# Tecnología Farmacéutica

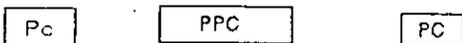
INSPECCION OPTICA DE AMPOLLETAS			PEO.DE MANUFACTURA	
			Peo: TFI-C002	Pag 2 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 98	
R.GARCIA MELENDEZ	M.S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a : NUEVO	

El efectuar una revisión al 100 % de un lote de solución inyectable, se busca detectar las ampolletas que presenten uno o más de los siguientes defectos:

- 1) Ampolletas mal selladas
- 2) Ampolletas con bajo volumen de llenado
- 3) Ampolletas con partículas extrañas: vidrio, pelusas y puntos negros.

### PROCEDIMIENTO:

1. Este procedimiento se inicia en el momento que el profesor asignado de la inspección óptica de la orden
2. Los alumnos asignados de inspección óptica verificará que el área; se encuentre perfectamente identificada y libre de cualquier otro lote de producto diferente al que se va a procesar.
3. Los alumnos que inspeccionarán el producto; verificarán que todas las cajas que contienen este producto, se encuentren perfectamente identificadas.
4. Para comodidad de los alumnos, se colocaran de acuerdo al siguiente diagrama las charolas que contengan las Ampolletas perfectamente lavadas (Ref. Norma Lavado de Producto Semiterminado) y listos para su control óptico, así como aquellos que ya han sido controlados.





## Tecnología Farmacéutica

INSPECCION OPTICA DE AMPOLLETAS			PEO.DE MANUFACTURA	
			Peo: TFI-C002	Pag 1 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 99	
R.GARCIA MELENDEZ	M.S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVO	

### OBJETIVO:

Estandarizar el proceso de Inspección óptica manual de Ampolletas con solución como una operación rutinaria; a fin de asegurar que los productos cumplan con esta norma de calidad requerida.

### ALCANCE:

El presente procedimiento, involucra a todo el personal del Area Estéril.

### POLITICAS:

- Es responsabilidad del profesor y de los alumnos asignados a la inspección óptica el vigilar el cumplimiento de esta norma.
- Es responsabilidad del profesor asignado el de proporcionar esta norma.

**GENERALIDADES:** La inspección óptica está fundamentada en la capacidad del ojo humano para detectar partículas extrañas que se encuentren dentro de la ampolleta.

Durante la revisión óptica se deberá evitar controlar el producto bajo reflejo de la luz artificial.



## Tecnología Farmacéutica

INSPECCION OPTICA DE AMPOLLETAS			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo: TFI-C002	Pag 3 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 96	
R. GARCIA MELENDEZ	M. S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVO	

En donde la numeración, indica los revisadores ocupados por los operarios y las siglas las charolas que contienen al:

PC: PRODUCTO REVISADO  
PPC: PRODUCTO POR REVISAR

5. Verificar que cada una de las charolas, se encuentren claramente identificada.
6. Las ampolletas inspeccionadas que cumplan con la prueba, deberán ser colocadas en las charolas identificadas con la leyenda "REVISADAS"
7. Encender la lámpara del revisador, el cual deberá estar colocado sobre la mesa de trabajo (ver diagrama), verificando previamente que el cable, clavija y el contacto se encuentren en perfectas condiciones
8. Tomar de la charola identificada como "Producto por Revisar" con una mano y revisar el sellado de las ampolletas y colocar los defectivos en charolas perforadas.
9. Llevar las Ampolletas a la pantalla oscura, tomándolas de la boquilla y a la altura de los ojos revisar el nivel del llenado. Separar la ampolletas que presentan volúmenes bajos.
10. Llevar las ampolletas a la pantalla blanca y revisar nuevamente.
11. Posteriormente a un sólo tiempo y con la misma mano, voltear las ampolletas bajar, subir y regresar a la posición original, de manera que se forme un remolino en el interior de la ampolleta.
12. Por último revisar cuidadosamente y en ambas pantallas el producto, para detectar la presencia de partículas extrañas vidrios etc. mientras se mantenga el remolino.
13. Colocar las ampolletas aceptadas en la caja que identifican con la leyenda "Revisadas", ubicada en el costado derecho o izquierdo del operario, según sea el caso.
14. Sobre la mesa y frente al operario. colocar las ampolletas que presenten partículas y bajo volumen.
15. Toda la inspección desde el paso 8 al 14 debe realizarse en 15 seg. máximo.
- 16 Al final y por separado, anotar en el protocolo el número de ampolletas con partículas y bajo volumen.



## Tecnología Farmacéutica

MANUAL DE OPERACION DEL SISTEMA DE FILTRADO ESTERIL			PEO. DE MANUFACTURA	
			Pro: TFI-H008	Pag 1 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 00	
R. GARCIA MELENDEZ	M. S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVO	

### OBJETIVO:

Dara conocer al personal responsable del manejo del sistema de filtración aséptica las condiciones correctas de operación y así garantizar la correcta filtración aséptica de las soluciones inyectables.



## Tecnología Farmacéutica

MANUAL DE OPERACION DEL SISTEMA DE FILTRADO ESTERIL			PEO.DE MANUFACTURA	
			Peo: TFI-H008	Pag 2 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 96	
R.GARCIA MELENDEZ	M. S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVO	

### EQUIPO DEL SISTEMA:

- 1- Tanque de Oxígeno.
- 2- Regulador de presión de dos etapas del tanque de oxígeno.
- 3- Manómetro del equipo MILLIPORE.
- 4- Manguera de PVC (3).
- 5- Abrazadera (3).
- 6- Tubo de unión de entrada del oxígeno.
- 7- Tanque de presión MILLIPORE.
- 8- Medidor de presión.
- 9- Escotilla del tanque de presión MILLIPORE.
- 10- Tubo de unión de salida.
- 11- Tubo adaptador de entrada al filtro.
- 12- Filtro MILLIPORE.
- 13- Tubo adaptador de salida.
- 14- Salida de aire.
- 15- Matraz.

### ARMADO DEL SISTEMA:

1. Dentro del Area Aséptica.
  - 1.1 Colocar el tanque de oxígeno sobre una superficie firme.
  - 1.2 Unir el tanque de oxígeno con la manguera de PVC (4) al tubo de unión de entrada (6) del tanque MILLIPORE..
  - 1.3 Unir el tubo de unión de salida del tanque MILLIPORE(7) con el tubo adaptador de entrada del filtro MILLIPORE (11).Colocar adecuadamente la rejilla, despues la membrana de poro 0.45 UM filtro tipo HA y por ultimo el prefiltro filtro tipo AD.
  - 1.4 Unir el tubo adaptador de salida del filtro MILLIPORE (13) con el matraz. El matraz tiene un tapón de hule el cual cuenta con una salida de aire (14).



## Tecnología Farmacéutica

MANUAL DE OPERACION DEL SISTEMA DE FILTRADO ESTERIL			PEO.DE MANUFACTURA	
			Pro: TFI-H008	Pág 3 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: AGOSTO DEL 88	
R.GARCIA MELENDEZ	M.S. ALPIZAR R.	JOAQUIN PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVO	

### OPERACION DEL SISTEMA :

1. Levantar la escotilla del tanque Millipore (9) vaciar la solución por filtrar al tanque Millipore (6) y cerrar la escotilla.
2. Colocar la escotilla y sin soltarla, abrir la válvula del tanque de Oxígeno (1) controlando con el manómetro y mantener la presión entre 2.5 Kg/cm<sup>2</sup> y 3 Kg/cm<sup>2</sup>.
3. Recibir el liquido filtrado en el matraz estéril y libre de pirógenos.

### OBSERVACIONES:

- Las conexiones de las mangueras deben asegurarse bien.
- Cerrar la entrada de oxígeno y purgar antes de intentar abrir el tanque Millipore.
- Si tiene alguna duda u observación que hace, informe a su profesor.

## RESULTADOS

Se realizaron 3 preformulaciones debido a que el principio activo no es muy soluble en agua. Se busco mediante cosolventancia solubilizarlo; para lo cual empleamos las siguientes mezclas: Agua-Propilenglicol, Agua-Glicerina y Agua-Polietilenglicol 400.

En el cual presento una solubilización total en agua-propilenglicol, el principio activo.

Los resultados se presentan en la tabla 1.

TABLA 1

Muestra (g)	Agua + Disolvente	pH	Solubilización del p.a.
5.56 Clorhidrato de Difendol	22.5 ml de H <sub>2</sub> O + 2.5 ml A	6.5	si
5.56 Clorhidrato de Difendol	12.5 ml de H <sub>2</sub> O + 12.5 ml B	6.5	si
5.56 Clorhidrato de Difendol	16.2 ml de H <sub>2</sub> O + 8.8 ml C	6.5	si

Donde: A: Propilenglicol

B: Glicerina

C: Polietilenglicol

Se utilizaron estas concentraciones en los diferentes disolventes porque en la literatura se encontraron como sigue:

A: Propilenglicol en solución parenteral 10 - 60 %

B: Glicerina en solución parenteral 10 - 50 %

C: Polietilenglicol en solución parenteral 30 % o más

Se observa que el pH de la solución no se altera al agregar el disolvente.

Se descarta la preformulación con polietilenglicol 400 porque su concentración es mucho más alta que el propilenglicol. La glicerina se descarto debido que se emplea un 50 % y este se encuentra en el límite recomendable para soluciones parenterales, además que a grandes dosis, induce convulsión, parálisis y hemólisis.



Se realizaron pruebas de cosolvenia empleando varias concentraciones de propilenglicol-agua en el cual el p. activo, presente una solubilización total. (resultado tabla 1).

Se realizo una prueba de compatibilidad del p. activo con una anestésico (clorhidrato de Lidocaina) en una solución acuosa a 45°C.

A partir de los resultados obtenidos la formulación de la solución inyectable de Clorhidrato de Difenidol es:

Clorhidrato de Difenidol equivalente a.....	40 mg
Clorhidrato de Lidocaina.....	10 mg
Propilenglicol.....	20 mg
Agua cbp.....	2 ml

Para realizar la práctica de inyectables se deben toman en cuenta los siguientes parámetros para obtener un producto parenteral.

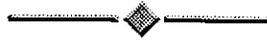
1).-Limpieza del área aséptica.

2).-Preparación del sanitizante. (sanitizante anticorrosivo 0.1 %), Esterilización de uniformes (autoclave, 121°C, 15 lb) y preparación de medios de cultivo TSA (para bacterias), DSA (para hongos).

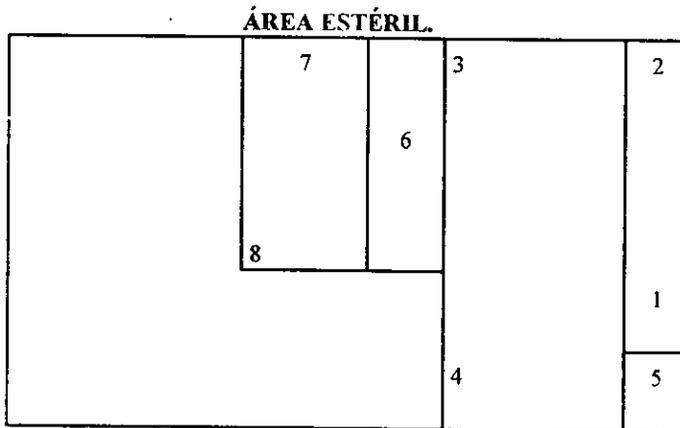
3).-Sanitización del área aséptica.

4).-Monitoreo ambiental. (TSA 35°C 48 hrs.), (DSA 25°C 48 hrs).





Sitios donde se realizo el monitoreo del área estéril.



- 1.- Dosificación
- 2.- Sellado
- 3.- Puerta de entrada
- 4.- Esquina
- 5.- Filtro laminar
- 6.- Pasillo
- 7.- Pasillo del cubiculo de vestir
- 8.- Puerta de entrada





## 5).- Revisión del control ambiental

TSA (medio para bacterias)	Fecha 1-feb-97	Fecha 3-feb-97
Punto de muestreo	Lectura I	Lectura II
1	0	0
2	0	0
3	1	1
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	2	2
8	1	1

DSA (medio de hongos y levaduras)	Fecha 1-feb-97	Fecha 3-feb-97
Punto de Muestreo	Lectura I	Lectura II
1	0	0
2	0	0
3	0	1
4	0	1
5	0	0
6	0	0
7	0	0
8	0	0

Aunque los resultados obtenidos son en general buenos, decidimos tener una mayor seguridad por lo tanto procedimos a realizar una nueva sanitización.





6).- Segunda sanitización del área aséptica, al igual que el punto 3, se colocan las cajas petri con los medios de cultivo en los mismos sitios y se incuban a la misma temperatura.

7).- Revisión del control ambiental

TSA	Fecha 6-feb-97
Puntos de muestreo	Lectura I
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
6	0
7	0
8	3

DSA	Fecha 6-feb-97
Puntos de muestreo	0
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
6	0
7	0
8	0





Como puede observarse los resultados ahora obtenidos son mejores, sin embargo debemos destacar que el punto de muestra 8, aún esta alto debido a que es la entrada al cubículo de vestir.

7).- Preparación del material:

A).- Factores que influyen en la limpieza de ampollitas: Área de trabajo, equipo de limpieza y personal.

B).- Esterilización de ampollitas.

C).- Esterilización de equipo de filtración.

8).- Manufactura del producto a granel (PEO No.TFI-E002).

9).- En condiciones asépticas filtración en producto a granel dosificación y sellado de ampollitas en el área aséptica.

10).- Evaluación en control de calidad del lote fabricado

A).- Revisión visual (ampollitas de vidrio de 2 ml.)

Ampollitas selladas defectuosas	155
Ampollitas bajas en volumen	25
Ampollitas rotas	57

B).- Apariencia: solución transparente libre de partículas.

C).- pH = 4.1

D).- Variación de volumen:

Volumen promedio: 1.865 ml

Desviación estándar: 0.0489

E).- Prueba de sellado (Ref. PEO de prueba de sellado de ampollitas); 4 ampollitas no cumplen.



Química, 27 ampollitas de vidrio transparente, conteniendo cada una aproximadamente 2ml de solución Inyectable.

Determinación y método	Resultados	Límites
Cantidad etiquetada : CLORHIDRATO de Difenidol equivalente a:	40 mg de Difenidol/2ml	95-105 % Cantidad equivalente de Difenidol, indicado en el marbete.
Cantidad encontrada: 1a. Determinación: Clorhidrato de Difenidol equivalente a:	37.8mg Difenidol/2ml 94.5 %	
2da. Determinación Clorhidrato de Difenidol equivalente a:	38.4 mg Difenidol/2ml 96.0 %	
Promedio de las 2 deter- minaciones : Clorhidrato de Difenidol equivalente a:	38.1mg Difenidol/2ml 95.2 %	Sí cumple

Como sustancia de referencia se utilizó Clorhidrato de Difenidol Lote M.P. 3950298, la cual se consideró con una pureza del 100.0 % .



## G).- Esterilidad

Determinación y Método	Resultados	Límites
FEUM 6a De. 1994 pág 147 Determinación solicitada Método de filtración a través de membrana		
1.- Medio líquido de tioglicolato, incubado a 30-35° C durante ,7 días	Estéril	Estéril
2.- Caldo de soya tripticaseína, incubado a 27°C, durante 7 días	Estéril	Estéril





## CONCLUSIONES

Apartir de los resultados obtenidos de las ampollitas evaluadas se concluye que para asegurar la calidad de nuestro producto. Se debe contar con una área aséptica que funcione eficientemente por lo cual se debe dar estricto seguimiento a los Peo's de limpieza y sanitización.

Se debe realizar monitoreos ambientales integrados, es decir , que consideren no solo el muestreo en cajas de sedimentación, sino que adicionalmente se evalúe la carga microbiana en el aire y en las superficies.

Se estima que en la preparación del material es otro de los factores que influyen en el control de calidad de las ampollitas evaluadas, al igual que la limpieza y esterilización de las ampollitas.

Otro punto importante es el mantenimiento del equipo de llenado así como su limpieza y la esterilización del equipo de filtración, para lograr así disminuir al máximo la contaminación cruzada, aunque con ello no debemos de dejar de revisar ninguna ampollita, todas deben ser evaluadas por examen visual. También darle mantenimiento a la maquina selladora y al Horno.

En cuanto a la valoración cuantitativa del principio activo de las ampollitas se observa que no hay mucha diferencia en los resultados de las 2 determinaciones y el promedio de estas cae dentro de los límites establecidos por la FEUM.



---



---

  
**BIBLIOGRAFIA**

1. Drill, Farmacopea Medica, Ed. La Prensa Medica Mexicana, 2da. Edición, pag. 1012-1016
2. Clarke's Isolation and Indetification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London, (1986), pag. 558
3. Kenneth E. Avis, Herbert A. Lieberman y Leon Lachman, Pharmaceutical Dosage Forms. Parenteral Medicación, Ed. Marcel Dekker, Inc; 2da. Edición, Vol I, pag. 22-39
4. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6ta ed. México 1994. 1056-1058
5. Goodman G.A., Gilman L., Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 7a. edición. editorial Médica Panamericana, 8a edición, pag 26-27, Argentina, (1990)
6. Handbook of pharmaceutical Excipients (1986), American pharmaceutical Association, USA: The Pharmaceutical Society of Great Britain.
7. Helman J. (Ed), Farmacotécnia Teórica Práctica (tomo 6), Compañía editorial Continental , pag. 1858-1929, México, (1980).
8. Lachman L., Lieberman H., The Theoty and Practice Of Industrial Pharmacy. (3a ed.), pag. 642-656, USA, (1986).
9. Litter M.M., Farmacología Experimental y Clínica , 7a. ed., Editorial El Ateneo, Argentina, (1986).
10. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29 th. ed., pag. 881, UK. The Pharmaceutical Press, (1989).
11. The Merck Index , Tenth edition, (1983), Merck and Co. Inc.
12. Osol A. (ed.), Remington's pharmaceutical Sciencs, 16th. ed., Mack publishing Company, pag. 1108-1109, USA, (1980).
13. Terry Mills and J. Conrad Roberson, Instrumental Data for Drug Analisis, 2da. de., V. I, Edt. El Servier.
14. Vademecum Farmaceutica, Edt. REZZA editores S.A. de C.V., 2da. ed., pag. 1624 México, (1993).
15. Gerald K. Mcevoy pharm. D., AHFS DRUG Información, Editorial Staff, pag. 1748-1749, United States of America (1992).
16. Gilbert S. Banker and Christopher T. Rhondes, Modern Pharmaceutics, ed. Marcel Dekker, Inc., 457-479, United States of America (1979).

- 
- 
17. Howard C. Ansel, Nicholas G.,Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Ed.Lea and Febiger, 5ta. edición. pag: 262- 269,Philadelphia, (1990).
  18. Hugo,W.B.andRusell,Pharmaceutical Microbiology Blackwell Scientific Publications  
London, (1977).
  19. Phillips, J.X.,F.D.A. Inspection-What does the investigator Look for During Inspections of Parenteral Manufactures.,pharm. Eng., 9/5/35-38 (1989).
  20. Collins B.,Microbiological Control in Purified Water Systems,Pharm. Eng. 7/3/17-20 (1987).
  21. Chrai,S.,Validation of Filtration Systems,Considerations for selecting Filter Housing Pharm. Technol 13/9/84-96 (1989).
  22. Francisco García Valaldecass,Farmacología,Edit. Liberia Epaxs, 7a. edición, pag.330,(1978) España.
  23. Velazquez, Alfonso Velasco Martin,Farmacología,Ed. Interamericana Mcgraw-Hill, 16a. edición, pag 728-731,1993, España.