UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

REDUCCION DE LAS MERMAS EN LA FABRICACION DE SOLUCIONES INYECTABLES, POR ELIMINACION DE CUERPOS EXTRAÑOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

GLORIA ELENA YRIZAR TAMAYO

M[illegible] D. F. 1972

1284

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

PRESIDENTE: Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE.

SECRETARIO: Q.F.B. MIGUEL ANGEL CEVALLOS LEAL.

VOCAL: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

1er. SUPLENTE: Q.F.B. FRANCISCO MIGUELES PRIETO.

2do. SUPLENTE: Q.F.B. ANDRES ZUÑIGA PADILLA.

Sitio donde se desarrolló el tema: LABORATORIOS BEST, S. A.

Sustentante: GLORIA ELENA IRIZAR TAMAYO.

Asesor: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

Supervisor técnico: Q.F.B. JAIME PORTILLA G.

A MIS PAPAS

con todo mi amor

A MIS HERMANOS

con cariño

A MIS TIOS DAVID Y GLORIA

con cariño y un profundo agradecimiento

C O N T E N I D O

	Hoja
INTRODUCCION	8
CAPITULO I	
OBJETO...	9
CAPITULO II	
GENERALIDADES	11
Esquema general sobre la producción de inyectables	14
Métodos generales de fabricación de inyectables..	15
CAPITULO III	
TIPOS DE ENVASES.	17
Control de los envases	19
Tipos de vidrio y sus límites.	25
Pruebas de resistencia hidrolítica de los envases de vidrio..	26
CAPITULO IV	
DATOS FARMACOPEICOS BASE PARA EL RECHAZO DE INYECTABLES	27

Hoja

CAPITULO V

METODOS DE INSPECCION PARA INYECTABLES ... 30

CAPITULO VI

PARTE EXPERIMENTAL 33

Estudio del problema de vidrios 34

Procesos... 35

CAPITULO VII

RESULTADOS 36

Estudio del problema de pelusas 42

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS... 47

BIBLIOGRAFIA. 50

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

Los laboratorios farmacéuticos que elaboran soluciones inyectables envasadas en ampolletas, confrontan un serio problema por la frecuencia con que se encuentran partículas extrañas en esos fluídos, a pesar de todas las precauciones que se pongan en práctica para su elaboración.

Diversas farmacopeas y el sentido común obligan a desechar toda solución inyectable que muestre partículas extrañas.

Al respecto no existen normas de aceptación o rechazo, pero en términos generales se está de acuerdo en que debe desecharse todo producto que a la inspección macroscópica permita identificar cuerpos extraños, sin más asistencia que la que requiera la corrección de defectos personales de agudeza visual.

GLORIA ELENA YRIZAR TAMAYO

CAPITULO I

O B J E T O

El presente trabajo se llevó a cabo con la finalidad de investigar la utilidad de un procedimiento para eliminar o reducir el número de fragmentos de vidrio que se reconocen en el producto terminado y obligan a rechazarlo. Estudiar cuáles son las causas más importantes en el desprendimiento de partículas de vidrio de las paredes de los envases y cuáles son también las fuentes de contaminación más gruesa de otras partículas en las soluciones inyectables de referencia

De antemano se ponen de relieve las condiciones de la planta industrial en la que se llevó a efecto la investigación, mencionando las características del equipo disponible y se precisa, además, que las ampolletas fueron de tipo abierto.

Para resaltar la importancia del trastorno en nuestro medio, a continuación se presentan los porcentajes de mermas habidos en la fabricación de diversos medicamentos inyectables en una industria na

cional.

Ampolletas fabricadas	1,792,516
Número de lotes	203
Merma máxima	63.8%
Merma mínima	3.0%
Merma promedio	16.1%
Total de piezas rechazadas:	289,637

Las cifras que se citan demuestran en forma palmaria la magnitud de la pérdida económica, tanto -- por el costo físico de los materiales y mano de - - obra, como por los gastos indirectos que les correspondieron.

Por añadidura, el cumplimiento de los programas de fabricación se vió comprometido a menudo, -- tanto por el rendimiento insuficiente, como por la necesidad de manufacturas complementarias, que interrumpieron o retrasaron otros trabajos.

Debe aclararse que en la Empresa en la cual se elaboró este trabajo, se aplican en forma muy es- - tricta los preceptos mencionados antes, para rechazar el material.

CAPITULO II

G E N E R A L I D A D E S

Dentro de la terapia medicamentosa, la inyección de medicamentos en solución o supensión es de gran importancia por las ventajas que presenta esta vía de administración.

Los preparados parenterales o inyectables son soluciones o suspensiones estériles, destinadas a la inyección por vía hipodérmica, intramuscular, intracutánea, intraespinal, intracisternal, intracardiaca o intravenosa. Deben ser envasados en recipientes en que se conserve su esterilidad hasta que sean usados y que permitan su inspección visual.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos no da una definición para Inyectables, solamente para los envases que deberán llevar éstos.

Siendo la United States Pharmacopoeia la más usada en el continente americano y la que más detalles contiene sobre los inyectables, se toman como base las prescripciones y especificaciones de la misma.

La USP XVIII, pág. 797, da las siguientes definiciones:

"Las preparaciones estériles para uso parenteral, constituyen cinco clases distintas: 1) Soluciones o suspensiones de medicamentos adecuados para inyectarlos; 2) Sólidos secos los que al agregarles disolventes adecuados forman soluciones que llenan en todos aspectos las especificaciones de inyecciones; 3) Sólidos secos que se suspenden en medios - - fluídos adecuados y que no deben inyectarse por vía intravenosa o raquídea; 4) Sólidos - secos, los que al agregarles vehículos adecuados forman preparados que llenan en todos los aspectos las especificaciones de Suspensiones Estériles; 5) Emulsiones de fluídos - en medios fluídos adecuados para administración parenteral, los cuales no deben inyectarse por la vía raquídea."

Los preparados inyectables tienen las siguientes ventajas:

a) Producen efecto terapéutico inmediato, sobre todo cuando se inyectan por la vía endovenosa, en comparación con otros métodos de administración.
b) Ofrecen un medio de administrar sustancias - que por la vía bucal perderían toda eficacia.
c) Facilitan la administración de drogas a pa--

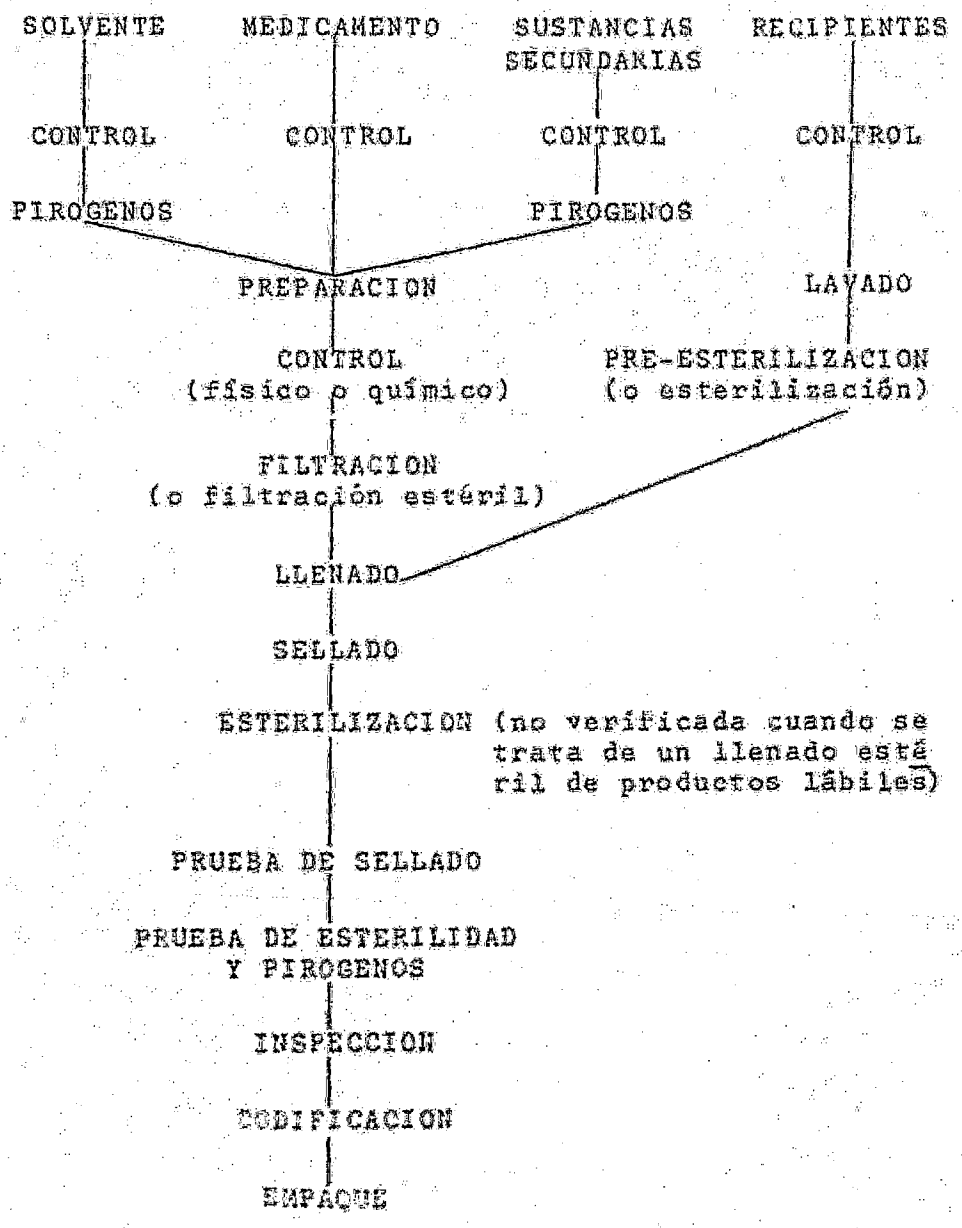
cientes que no pueden tomarlas por la vía ordinaria.

d) Permiten al médico regular la dosis y evitar la administración innecesaria y continuada.

Cualquier medicamento destinado para inyección debe reunir los siguientes requisitos:

a) Debe ser estéril, es decir, venir absolutamente libre de cualquier microorganismo.
b) Debe estar libre de pirógenos, libre de toxinas bacterianas.
c) Debe carecer de partículas extrañas, habiéndose filtrado para separar pelusas o partículas de vidrio.

ESQUEMA GENERAL SOBRE LA PRODUCCION DE INYECTABLES



METODOS GENERALES DE FABRICACION DE INYECTABLES

Debido a las ventajas que presenta la inyección de medicamentos, la Industria Farmacéutica ha desarrollado un terreno altamente especializado en cuanto a su fabricación.

La preparación de los inyectables está supeditada a si la droga es resistente o no a las temperaturas de esterilización.

Dependiendo de ésto, tenemos.

a) Productos termorresistentes
b) Productos termolábiles

a) Las soluciones o suspensiones termorresistentes se pueden elaborar en un ambiente no necesariamente estéril, en vista de que la esterilización se llevará a cabo posteriormente, cuando ya han sido envasadas y cerradas.

La preparación de estas soluciones requiere por lo común primeramente la preparación de simples soluciones acuosas, sucedida de la filtración para suprimir toda partícula extraña y dar absoluta claridad a la solución, la cual se envasa en ampolletas u otros recipientes adecuados, después de lo cual se procede a la esterilización y a la verificación de su esterilidad.

Debe evitarse la contaminación. Lo que más problema ha causado son los pirógenos, que son sustancias extrañas que ocasionan reacción febril, en particular cuando se inyectan por vía endovenosa.

b) Las soluciones o suspensiones termolábiles - son todas aquellas que no resisten la temperatura - de esterilización, como: antibióticos y vitaminas.

La preparación de este tipo de soluciones inyectables es semejante a la anterior pero se lleva a - cabo la esterilización por filtración bacteriológica a presión positiva o negativa, recibiéndola en - material previamente esterilizado.

El llenado de ampolletas o frascos ámpula, sellado o tapado, según sea, debe efectuarse en un ambiente estéril.

Uno de los requisitos más importantes en la preparación de medicamentos parenterales es que se preparen, envasen, sellen y esterilicen en el menor -- tiempo; de ser posible, un día de labor.

Una de las pruebas más rigurosas que ha de pasar la solución envasada es la de transparencia. -- Ningún buen laboratorio debe permitir que sea envasada una solución con partículas de polvo; mas, el que sea transparente el preparado antes de envasarlo, no garantiza su transparencia en su envase final. Es posible que las partículas provengan del aire del departamento en que se hace el envase, de -- los utencilios con que se efectúa el llenado de las ampolletas o frascos o de los propios envases. Algunas partículas de vidrio quedan adheridas en el interior del envase y se desprende luego que éstos se llenan.

CAPITULO III

T I P O S D E E N V A S E S

Los recipientes que se usan para soluciones o suspensiones inyectables no deben reaccionar ni física ni químicamente con los preparados, en forma tal, que los alteren en calidad o pureza, más allá de los requisitos oficiales en condiciones normales de manejo, almacenamiento, transporte, venta o uso.

Si el recipiente está hecho de vidrio, debe ser transparente e incoloro, o de color ámbar claro que permita la inspección del contenido.

Para el envase de soluciones medicamentosas inyectables se conocen los siguientes recipientes:

a) para dosis simples,
b) para dosis múltiples y
c) para infusiones.

a) Para dosis simples se emplea generalmente la ampolleta que puede llevar desde 1 ml hasta 50 ml de solución y que sirve para una sola aplicación.

Se fabrican varias formas de ampolletas (en vi-

drio claro y vidrio ámbar):

a) ampolleta lisa de dos puntas de 1 ml a 100 ml,
b) ampolleta estrangulada (cerrada o abierta) de 1 a 50 ml,
c) ampolleta botella lisa (cerrada o abierta) de 1 a 50 ml,
d) ampolleta para polvos,
e) ampolleta estrangulada, cortada, calibrada, de 1 a 50 ml de capacidad (cintada).

De éstas, las más usuales son las de los tipos "b" y "e".

Entre los recipientes para una sola dosis, últimamente, se prefiere el tipo de ampolleta llamado "color break" o "score break", conocida en español como "ampolleta cintada". Es una ampolleta que ha sufrido un tratamiento, consistente en aplicar, antes del templado, alrededor de la parte estrangulada, un anillo de vidrio azul, rojo o dorado, de manera que en ese lugar quede el vidrio con una tensión diferente a la que existe en el resto de la ampolleta y que permita romperla con facilidad, aplicando presión sobre el anillo. No es necesario poner un anillo; basta con un punto para lograr el efecto.

b) Para dosis múltiples son usados generalmente los "vials" o frascos ampula.

De preferencia deben usarse recipientes para do

sis única, ya que así la probabilidad de contaminación sería casi nula; sin embargo, muchas veces se prefieren envases para dosis múltiples para sacar soluciones en diferentes tiempos y cantidades determinadas.

Con una técnica aséptica se puede trabajar sin peligro de contaminación del contenido.

En este tipo de envases, aparte de la importancia del vidrio, el punto principal es el cierre, el cual debe ser de tal manera que la sustancia pueda sacarse sin abrirlo o destruirlo. Debe seleccionarse un buen tipo de tapón de hule; que no se altere por el contenido o las condiciones atmosféricas y que no produzca sustancias perjudiciales al medicamento; que selle bien aún después de haber introducido varias veces la aguja. Generalmente están protegidos por cierres de aluminio.

c) Para infusiones (transfusiones) se usan frascos especiales, con un contenido de 100 a 2,000 ml, que llevan cierres especiales para las distintas aplicaciones.

Estos envases pueden ser de vidrio o bien de diferentes materiales plásticos que deben reunir ciertas especificaciones.

CONTROL DE LOS ENVASES

a) Control físico
b) Control químico
c) Prueba de estabilidad

a) Este control se lleva a cabo haciendo un muestreo estadístico del lote de envases que llega del proveedor para examinar las piezas en cuanto a limpieza, dimensiones, resistencia del fondo y del cuello, volumen, forma y espesor del vidrio.

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

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

La composición del vidrio está integrada principalmente por óxidos de silicio, además de gran variedad de otros óxidos, como son los de sodio, potasio, magnesio, aluminio, boro, calcio y fierro y una gran proporción relativamente importante de ácido silícico.

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

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

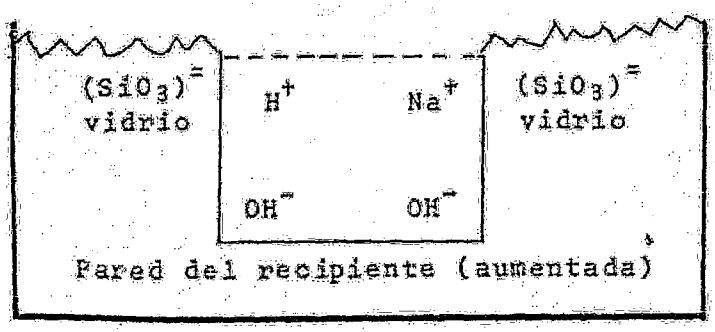
$$K_2O + SiO_2 + (1+y)H_2O \rightarrow KOH + SiO_2 + y(H_2O)$$

Los álcalis liberados en la reacción citada actúan sobre el ácido silícico (H_2SiO_3) libre, que siempre está presente en los vidrios, llamándose a este paso "extracción". Cualquier ácido presente en la solución puede neutralizar los álcalis libres y así reducir el proceso de extracción, de manera que los ácidos no atacan al vidrio tan fácilmente como las soluciones acuosas.

El grado de descomposición del vidrio depende, por consiguiente, de la reacción entre el ácido silícico y el álcali; y el vidrio tendrá una resistencia alta cuando prevalezca el ácido silícico. Al mismo tiempo bajará la difusión del álcali de la superficie o sea, de la parte hinchada.

La teoría antes citada se ha sustituido últimamente por la de un intercambio de iones entre el vidrio y la solución respectiva.

Esta reacción es más acentuada a temperaturas elevadas; queda:



c) Existen otros factores importantes que pueden dar lugar a otras incompatibilidades, como: pre

cipitación de alcaloides de sus sales, oxidaciones, saponificaciones, inactivaciones, etc.:

a) cambios en el pH
b) tonicidad de la solución
c) conservadores.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos se refiere a los envases para inyectables en los siguientes términos:

> *"Los productos inyectables se acondicionarán en envases de material apropiado como ampolletas y frascos de vidrio neutro resistente, transparente, incoloro o de color ámbar claro que se cerrarán a la lámpara, o con tapones de caucho esterilizados o con cualquier otro material adecuado que garantice la esterilidad del contenido."*

Los envases para productos inyectables deberán estar libres de pirógenos y se esterilizarán precisamente antes de usarse, conforme se indica en "Esterilización".

Los tipos de envases para inyectables son cuatro y deben llenar los requisitos siguientes:

Tipo I.- Envases de vidrio altamente resistente, usualmente de borosilicato, de cualquier capacidad y para soluciones acuosas como las siguientes: citrato de sodio, cafeína, benzoato de sodio, gluconato de calcio, dextrosa, cloruro de sodio, digital, clorhidratos de emetina y de efedrina, hígado, fos-

BIBLIOTECA CENTRAL
U. N. A. M.

fato de histamina, insulina, soluciones isotónicas salinas, metilsulfato de neostignina, uabaina, paratiroides, fenolsulfonftaleína, picrotoxina, hipófisis posterior, sal de sodio de la sulfobromo ftaleína, etilendiamina, agua para inyecciones. Estos envases pueden esterilizarse antes o después de llenarse con la solución inyectable.

Tipo II.- Envases de vidrio, usualmente de sodio-calcio, de capacidad no mayor de 100 ml, para soluciones acuosas como las siguientes: gluconato de calcio, dextrosa, fosfato de histamina, insulina, protamina, zinc, paratiroides, procaína, penicilina en aceite, sal de sodio de la sulfadiazina. Estos envases deben esterilizarse antes de llenarse con la solución inyectable.

Tipo III.- Envases de vidrio, usualmente de sodio-calcio, de cualquier capacidad, para soluciones acuosas como las siguientes: gluconato de calcio, clorhidrato de epinefrina, insulina, pirotoxina, hígado. Estos envases deben esterilizarse antes de llenarse con la solución inyectable.

Tipo IV.- Envases de vidrio, usualmente de sodio-calcio, de más de 100 ml de capacidad, para soluciones acuosas como las siguientes: citrato de sodio, dextrosa y cloruro de sodio, soluciones salinas isotónicas, agua para inyecciones. Estos envases deben esterilizarse antes de llenarse con la solución inyectable.

Los envases de vidrio del tipo I pueden ser em-

pleados para cualquier clase de productos inyectables y podrán ser de cualquier capacidad.

Cuando sea conveniente envasar un producto inyectable en un envase del tipo II pueden utilizarse igualmente envases del tipo I.

Se puede sustituir un envase para inyectables del tipo III por envases del tipo I de cualquier capacidad o por envases del tipo II si el volumen por envasar no es mayor de 100 ml, igualmente se puede sustituir el envase del tipo III por los del tipo IV, si el volumen por envasar no es mayor de 100 ml.

En caso necesario se envasará el producto en envases del tipo I cuando se quieran sustituir los envases para inyectables del tipo IV de igual capacidad.

Los envases para inyectables de los tipos II y III se esterilizarán en el horno antes de emplearse.

La USP XVIII, Pág. 924, reconoce cuatro tipos diferentes de vidrio, tres para soluciones inyectables y uno que no es para ello.

El control de calidad químico se hace para determinar la alcalinidad del vidrio bajo la influencia de un medio atacante que está en solución.

Los ensayos más usados son:

Ensayo del Vidrio Pulverizado (USP XVIII, Pág. 924)
Ataque de Agua a 121°C (USP XVIII, Pág. 925)
Ataque con Acido a 121°C (USP XV, Pág. 925)

La primera prueba es para el tipo I (vidrio neu

tro), que se hace polvo y se hace sobre él. La prueba no permite gastar más de 1 ml de ácido 0.02N por cada 10 g de vidrio.

Al tipo II y III se les hacen pruebas de ataque de agua y de ácido a 121°C.

TIPOS DE VIDRIO Y LIMITES

Tipo	Descripción General	Tipo de Ensayo	tamaño en ml	ml de ácido 0.02N
I	Altamente resistente borosilicato	Vidrio pulverizado	todos	1.0
II	Vidrio tipo cal sodada tratado	Ataque al agua	100 ml o menos	0.7
			Más de 100 ml	0.2
III	Vidrio tipo cal sodada	Vidrio pulverizado	todos	8.5
NP	Vidrio tipo cal sodada para uso general	Vidrio pulverizado	todos	15.0

El tipo I o vidrio neutro es el que se utiliza con mayor frecuencia para soluciones inyectables; casi no tiene óxidos migratorios; es resistente a las soluciones y éstas no cambian. Se aconseja para soluciones termorresistentes.

El tipo II es indicado para soluciones termolábiles, o sea que deben esterilizarse con calor seco previamente al llenado. Se trata antes para remover

la alcalinidad superficial.

El tipo III no lleva tratamiento previo para remover alcalinidad pero es fabricado en alta calidad. Recomendable para productos sólidos.

El tipo NP es el vidrio de uso común para otro tipo de medicamentos. Por ejemplo: óticos, oftálmicos u orales.

Pruebas de Resistencia	Tipo II	Tipo III
Ataque de agua a 121°C	No consume más de 0.7 ml de - H_2SO_4 0.02N	No consume más de 5 ml de - - H_2SO_4 0.02N
Ataque de ácido H_2SO_4 - - - 0.0002N a 121°C	No consume más de 0.7 ml de - H_2SO_4 0.02 N	No consume más de 2 ml de - - H_2SO_4 0.02N
	en 100 ml de medio atacante	

RESISTENCIA HIDROLITICA DEL VIDRIO EXTRANJERO (JENA DE BRASIL)

Vidrio blanco 0.007 mg Na_2O x 1 gr de vidrio

Vidrio ámbar 0.012 mg Na_2O x 1 gr de vidrio

Primera categoría hidrolítica hasta 0.03 mg de - Na_2O x gr.

RESISTENCIA HIDROLITICA DEL VIDRIO NACIONAL

Vidrio neutro 0.37 ml de H_2SO_4 0.002N

CAPITULO IV

DATOS FARMACOPEICOS BASE PARA EL RECHAZO DE INYECTABLES

Como ya se ha dicho, uno de los controles más importantes es la inspección visual de cada ampolleta, en la cual se revisa la solución con objeto de descubrir la presencia de escamas de vidrio o pelusas en suspensión.

Las especificaciones más severas las tiene, tal vez, la Farmacopea Suiza (Suplemento 2, 1955; V), donde dice:

> *"Las soluciones deben ser completamente claras. En una revisión cuidadosa contra fondo negro-mate, con iluminación por los lados, no deben verse, con el ojo, ningunas partículas en suspensión"*

El Codex Gall. (Pág. 652, 1949) es también muy estricto, dice que *"Las soluciones inyectables deben ser perfectamente limpias y no deben contener ninguna sustancia en suspensión."*

Aparentemente estas especificaciones son muy severas y difíciles de cumplir completamente. Las mismas condiciones expuso la USP XIII (Pág. 666, 1947), diciendo textualmente:

> *"CLARIDAD DE LAS SOLUCIONES: Agua para inyección, inyecciones descritas en la farmacopea y destinadas para administración parenteral —si no se declara otra cosa— deben estar sustancialmente libres de cualquier turbidez o material no disuelto, el cual se puede identificar fácilmente sin ninguna otra amplificación, (exceptuando las correcciones ópticas que serían necesarias para establecer la vista normal) cuando se examina la solución contra un fondo negro y un fondo blanco, usando una fuente de luz que, a una distancia de 10 pulgadas entre la lámpara y la muestra a examinar, tenga una intensidad de iluminación no menor de 100 y no más de 300 pié-bujías. Esta intensidad puede obtenerse con un foco incandescente, de vidrio mate, de 100 watts, operando a una tensión nominal, o con lámparas fluorescentes o con cualquier fuente de luz equivalente."*

La farmacopea procuraba especificar el grado de claridad requerido y aceptaba que era casi imposible obtener la exclusión total de partículas extrañas, pero fue tan difícil el fijar normas que se --

desechó el intento, por lo menos temporalmente. Todas las pruebas se fundaban en la observación visual, la que es tan variable en los diversos individuos que no se pueden obtener resultados constantes.

En las siguientes ediciones se eliminó este paso de: *"sustancialmente libres de cualquier turbidez o material no disuelto ..."*, tomándose en consideración que sería muy difícil seguir tales pasos al pié de la letra.

La USP XVIII, Pág. 797, solamente especifica:

> *"La buena práctica farmaceutica requiere que cada inyección en su recipiente final, se someta a una inspección física por separado, siempre que la construcción del recipiente lo permita".*

CAPITULO V

METODOS DE INSPECCION PARA INYECTABLES

Existen varios métodos para verificar la inspección visual de cada ampolleta. La mayoría usa el efecto de Tyndall: iluminando el objeto a revisar de un lado, en un cuarto oscuro.

El aparato más sencillo consiste en un foco, encerrado en una caja. Por una abertura sale la luz y el rayo queda concentrado sobre el objeto por medio de una lente. Según el tamaño del recipiente, puede cambiarse la abertura que deja pasar el haz de luz.

Al examinar es importante no agitar fuertemente la ampolleta, ya que entonces aparecería la solución con muchísimas burbujas finas de aire, lo que entorpecería demasiado una buena revisión. Se recomienda coger la ampolleta de su punta, con el cuerpo hacia arriba y darle al líquido una ligera agitación para que "ruede", o para que se obtenga un movimiento circulatorio de la solución, invirtiendo a la vez el recipiente hacia abajo y otra vez hacia arriba.

El aparato SIMPLEX es otro dispositivo sencillo. La inspección tiene lugar por medio de alumbrado directo a través de una lente de doble aumento sobre fondo negro que no refleja.

El Ampoule-Viewer usa el sistema de polarización: el operador mantiene el recipiente entre dos filtros de polarización, uno enfrente de la caja de la lámpara y otro atrás de la lente de aumento.

Existe otro similar, el Optima de Alemania.

Un sistema similar pero semiautomático, fue ideado por Wallingford y Mackey. Si se coloca una ampolleta en el aparato, ésta queda en contacto con un eje rotativo de hule, y por consiguiente, la ampolleta y su contenido comienzan a rodar tambien. Luego, rodando, la ampolleta pasa a la posición de inspección, donde se detiene pero sigue rodando su contenido mientras que, al mismo tiempo, un rayo de luz se proyecta a través del recipiente desde su fondo, permitiendo así una observación fácil de todas las partículas suspendidas.

Dentro de los sistemas más modernos para la inspección de ampolletas se cuenta a la fecha con dos máquinas de fabricación alemana: la máquina comprobadora de ampolletas ROTA y la controladora de ampolletas STRUNCK.

El sistema de trabajo en ambas es semejante, consta de un transportador automático de las ampolletas, un programador eléctrico, lente de aumento doble, puestos giratorios para la rotacion de las

ampolletas, reflectores para la iluminación y botones para eliminación de las ampolletas defectuosas.

CAPITULO VI

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

La planta donde se desarrolló el presente trabajo cuenta con una área destinada exclusivamente a la fabricación de inyectables, la cual reune los requisitos indispensables para la elaboración de los mismos, como son: extractores y filtros de aire, piso integral y paredes recubiertas de azulejos para evitar el desprendimiento o la introducción de partículas que pasarían a contaminar el producto.

El material estuvo constituido por ampolletas abiertas de 2 ml y se estudiaron cantidades iguales de envases incoloros y envases ámbar.

El lavado de las ampolletas se llevó a cabo en máquina automática Modelo BM-66 Dott Bonapace, en la que, en los tres pasos de que consta, se usa en cada uno: agua desmineralizada, vapor y vapor sobrecalentado.

El secado y pre-esterilizado de las ampolletas se efectuó en horno a calor seco (250°C), el cual comunica directamente con el área de llenado.

Las ampolletas se llenaron con agua inyectable en máquina automática Pantarota 630/85, misma que se encuentra colocada bajo una campana de flujo laminar.

La esterilización de las mismas se realizó en autoclave a 121°C.

ESTUDIO DEL PROBLEMA DE VIDRIOS

Para estudiar el problema de las partículas de vidrio que aparecen en las ampolletas cuando al final de su elaboración se someten a la inspección visual individual, se siguieron ocho procesos; a cada uno de los cuales se destinó un lote de 5,000 ampolletas. Cada lote se dividió en cinco partidas, para repetir cada proceso cinco veces en mil ampolletas y obtener un promedio de resultados.

Con el conocimiento obtenido en la práctica de que el calentamiento del vidrio produce fragmentación y desprendimientos del mismo, los lotes de ampolletas se sometieron a calor seco en horno a temperatura de 250°C, por periodos de una hora y al autoclave a 121°C por lapsos de 30 minutos. Estos procesos se alternaron como se dice después, haciendo recuento de partículas enseguida de cada uno de ellos. Por añadidura, se examinaron lotes iguales antes de todo tratamiento para precisar las condiciones de recepción del material, es decir, cómo llega del proveedor.

P R O C E S O S

—Ampolletas llenadas sin lavado previo.

—Ampolletas llenadas sin lavado previo, más calentamiento en autoclave.

—Ampolletas lavadas y llenadas.

—Ampolletas lavadas, llenadas, más calentamiento en autoclave.

—Ampolletas lavadas, secado en horno a calor seco, llenadas y calentamiento en autoclave.

—Ampolletas lavadas, calentamiento de las mismas en autoclave, lavado en ellas nuevamente, secado en horno a calor seco, llenado y calentamiento en autoclave.

—Ampolletas lavadas, llenadas, más calentamiento en autoclave, más una segunda vez calentadas en autoclave.

—Ampolletas lavadas, llenadas, calentamiento en autoclave, una segunda vez por autoclave, más una tercera vez por autoclave.

Después de cada proceso se llevó a cabo la revisión óptica de cada ampolleta y se hizo el recuento de ampolletas con partículas de vidrio.

CAPITULO VII

R E S U L T A D O S

Los porcentajes que aparecen en los siguientes cuadros se refieren al promedio de resultados de ampolletas con partículas de vidrio en cada uno de los procesos efectuados.

CUADRO I

Material: Ampolletas abiertas de 2 ml.
Lote: 5,000 ampolletas en partidas de 1,000 cada una.
Líquido: Agua inyectable.

LOTE	PROCESO	INCOLORAS	AMBAR
1	Ampolletas llenadas sin lavado previo.	21.2%	35.4%
2	Ampolletas llenadas sin lavado previo, más calentamiento en autoclave.	28.8%	55.4%

Se concluye que las ampolletas llegan del proveedor con una gran cantidad de vidrios y que el calentamiento en autoclave desprende, sin lugar a duda, una elevada proporción de los mismos.

CUADRO II

Material: Ampolletas abiertas de 2 ml.
Lote: 5,000 ampolletas en partidas de 1,000 cada una.
Líquido: Agua inyectable.

LOTE	PROCESO	INCOLORAS	AMBAR
1	Ampolletas llenadas sin lavado previo.	21.2%	35.4%
3	Ampolletas lavadas y llenadas	3.6%	13.7%

Se concluye que un paso por la lavadora no es suficiente.

CUADRO III

Material: Ampolletas abiertas de 2 ml.
Lote: 5,000 ampolletas en partidas de 1,000 cada una.
Líquido: Agua inyectable.

LOTE	PROCESO	INCOLORAS	AMBAR
3	Ampolletas lavadas y llenadas.	3.6%	13.7%
4	Ampolletas lavadas y llenadas, más calentamiento en autoclave.	14.8%	16.8%

Se comprueba otra vez que el calentamiento en autoclave produce desprendimiento de fragmentos de vidrio.

CUADRO IV

Material: Ampolletas abiertas de 2 ml.
Lote: 5,000 ampolletas en partidas de 1,000 cada una.
Líquido: Agua inyectable.

LOTE	PROCESO	INCOLORAS	AMBAR
5	Ampolletas lavadas, secadas en horno a calor seco, llenadas y pasadas por autoclave.	28.6%	31.1%
6	Ampolletas lavadas, calentamiento en autoclave, lavadas nuevamente, secado en horno a calor seco, llenado y calentamiento en autoclave.	4.7%	4.1%

Es obvio que el tratamiento de las ampolletas en autoclave, previo al lavado, reduce ostensiblemente las mermas por partículas de vidrio.

CUADRO V

Material: Ampolletas abiertas de 2 ml.
Lote: 5,000 ampolletas en partidas de 1,000 cada una.
Líquido: Agua inyectable.

LOTE	PROCESO	INCOLORAS	AMBAR
7	Ampolletas lavadas y llenadas	3.6%	13.7%
8	Ampolletas lavadas y llenadas, más calentamiento en autoclave.	14.8%	16.8%
9	Lote 8 pasado una segunda vez por autoclave.	22.9%	20.8%
10	Lote 9 pasado una tercera vez por autoclave.	23.7%	21.2%

Se ratifica que el paso por el autoclave produce desprendimiento de vidrios y se demuestra que el calentamiento sucesivo incrementa la proporción de los mismos. Sin embargo, el deterioro no es significativo después de la segunda ocasión.

ESTUDIO DEL PROBLEMA DE PELUSAS

Por cuanto atañe a las pelusas, debe tenerse en cuenta que las ampolletas y los frascos ámpula se fabrican en áreas con una gran cantidad de partículas extrañas en el medio ambiente. Los fabricantes de los envases consideran que el problema de su eliminación debe quedar bajo la responsabilidad de los laboratorios. Aquéllos han suprimido, inclusive, el lavado que antaño se hacía en forma de remojo en sus plantas. Esta medida tiene su origen en que los envases son sometidos en las fábricas, para su templado terminal, a calor seco con temperaturas de 550°C aproximadamente. Ahí, en el horno, se destruye toda materia orgánica.

No obstante el paso subsecuente, para el empaque de las ampolletas, se lleva a cabo en una área igualmente contaminada, sin medidas que semejen las condiciones de limpieza de un laboratorio farmacéutico.

Las mermas que hemos obtenido por pelusas, en dos lotes estudiados exprofeso para determinar si la cobertura de las ampolletas con una hoja de polietileno protege de la contaminación, son las siguientes:

En prueba de que los fluídos y los filtros no son fuentes de contaminación de pelusas, se presentan los porcentajes de ampolletas con pelusas, obtenidos con varias experiencias:

PORCENTAJES DE AMPOLLETAS CON PELUSAS

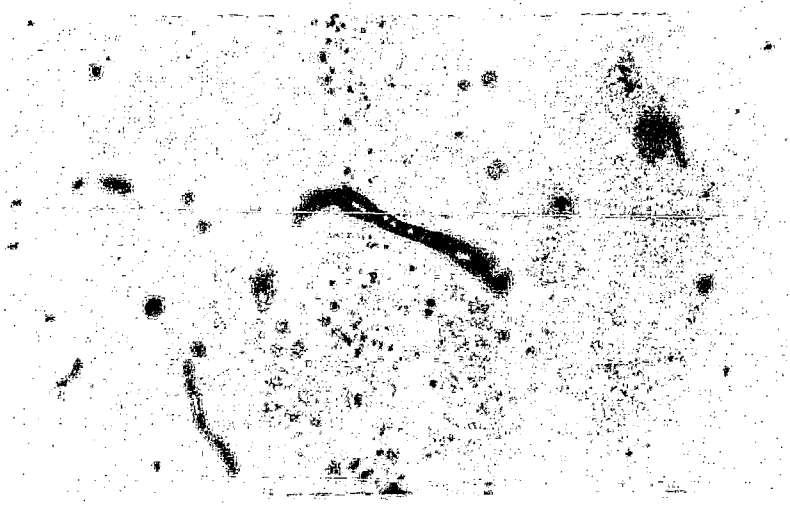
Ampolletas recibidas en cajas de cartón con protección de papel.	23.2%
Ampolletas recibidas con envoltura de polietileno.	13.9%

Es evidente la ventaja de la protección de la envoltura. La misma sirve para hacer extensivo el concepto a las zonas de empaque. Se requieren áreas limpias entre el horno y aquéllas.

PROCESO	PORCENTAJES DE AMPOLLETAS CON PELUSAS
Ampolletas llenadas con líquido sin filtrar	11.6%
Ampolletas llenadas con líquido pasado a través de un filtro de asbesto.	11.0%
Ampolletas llenadas con líquido pasado a través de filtro de membrana.	11.7%

Es sorprendente advertir la similitud de los -- porcentajes en los tres tipos de procesos. Teniendo en cuenta la bondad de los filtros de membrana, puede eliminarse la posibilidad de que los cuerpos extraños en estudio provengan de los fluídos y no habiendo diferencia en los tres lotes estudiados, se elimina también la probabilidad de que las pelusas sean materiales que se desprenden de los filtros -- mismos. Es obvio que el origen de ellos son las ampolletas donde se les identifica en abundancia como - se ilustra en la figura 1.

La solución de este problema, insistimos, es la fabricación de las ampolletas en áreas limpias.



CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

Con los resultados obtenidos experimentalmente en este estudio se pueden delinear las siguientes conclusiones y comentarios.

Las ampolletas, tal como se reciben del proveedor, vienen con una gran cantidad de partículas de vidrio, y el lavado común no es suficiente para eliminarlas.

Así mismo se vió que el calentamiento de las ampolletas produce fragmentación y desprendimientos de vidrio de sus paredes, y siendo que las soluciones termorresistentes se esterilizan después del llenado por calentamiento en autoclave, el producto resulta finalmente con una gran proporción de fragmentos de vidrio.

El calentamiento de las ampolletas en autoclave previo al lavado, reduce ostensiblemente las mermas por partículas de vidrio, ya que los desprendimientos ocasionados por el calentamiento son eliminados en gran parte, por el lavado posterior.

Sin perder de vista que la aplicación de lo anterior en la práctica motiva un incremento en los -

costos de producción, se infiere la necesidad de repetir el proceso de lavado cuando menos una vez con dos pasos por calor húmedo.

Se nos informa que las ampolletas extranjeras no revisten esta característica, por lo que la calidad de los materiales que se emplean para su elaboración en México y los métodos mismos, precisan de revisión y mejoría. De otra forma, continuarán siendo los industriales farmacéuticos quienes resientan y asimilen las pérdidas derivadas de estas mermas, lo cual no es estrictamente justo dentro de una política de precios controlados. Calidad implica costos más altos y precios variables concordantes.

Respecto al estudio de las pelusas se concluye que el problema reside en la fabricación de las ampolletas, ya que tomando todas las precauciones necesarias para su elaboración, no se logra eliminarlas.

Es evidente que la cobertura de las ampolletas con bolsas de polietileno reduce la contaminación por pelusas, ya que este material no produce desprendimientos de partículas como ocurre con el papel y cartón que se utilizan de ordinario.

Ahora bien, la similitud de los porcentajes obtenidos en el estudio de ampolletas llenadas con fluído sin filtrar y fluídos filtrados, eliminan la posibilidad de que las pelusas provengan de los fluídos y los filtros mismos.

No nos pasa inadvertido que a la fecha se fabri

ca equipo de trabajo mejor, tal como lavadoras de ampolletas a ultrasonido, que facilitan la eliminación de los vidrios. Sin embargo, esa maquinaria no se encuentra en uso en la mayor parte de las industrias mexicanas. Es probable, que llenadoras que emplean ampolletas cerradas sean más convenientes. No lo hemos comprobado, ni tenemos informes o referencias bibliográficas relativas. Sería interesante llevar a cabo un estudio comparativo en este sentido.

En base a los resultados obtenidos, se hacen las siguientes recomendaciones:

Repetir el proceso de lavado de las ampolletas, cuando menos una vez, con dos pasos por calor húmedo, a fin de eliminar la mayor parte de fragmentos de vidrio que se desprenden de sus paredes.

Adquirir las ampolletas del proveedor con envoltura de polietileno, de ser posible sellada al calor, mientras se mejoran las condiciones de su fabricación.

Nuestros resultados tienen aplicación inmediata y real en la planta en la cual se elaboró este trabajo y se considera que son extensivas a un buen número de laboratorios farmacéuticos.

Por añadidura, se advierte, que las modalidades en la preparación de las ampolletas que se describen en este estudio, han sido aplicadas ya a varias fabricaciones de inyectables con provecho indudable.

B I B L I O G R A F I A

1.- CAVATORTA, L., PIETRA, E. and ALLIEVI, R. Prescense of Foreing Particles in Injectable Solutions. Bull. Chim. Farm. 108: 488-498.

2.- CODEX MEDICAMENTARIUS GALLICUS VII, Pág. 652; - 1949

3.- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. 2a. Ed. 1952.

4.- FARMACOPEA SUIZA, Suplemento 2, Pág. 159; 1955.

5.- FRECHEN, JOSHEP. Comunicación personal.

6.- GARDNER, D.H. Design and operation of ampul manufacturing facilities. Bull. Parenteral Drug Assoc. 24: 40-44; 1970.

7.- MARTIN C., LINDEMANN, W. Inyectables y su Control. 1962.

8.- RAFFAELLI, S. Comunicación personal.

9.- REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES. 1970.

10.- SANDELL, E. Die visuelle kontrolle beider ampullen herstellung. "Arch. Pharm. 292 Mitteil - - Dent Pharmaz GE 29, 4-9; 1959.

11.- UNITED STATES PHARMACOPEIA XIII, Pág. 666; 1947.

12.- UNITED STATES PHARMACOPEIA XV, Pág. 925.

13.- UNITED STATES PHARMACOPEIA XVI, Pág. 817; 1960.

14.- UNITED STATES PHARMACOPEIA XVIII, Pág.

15.- VARSANO, JACOB. Evaluation and training for a parenteral inspection machine. Bull. Parent. Drug Assoc. 23:4, 186-198; 1969

16.- WALLINGFORD, V.H., and MACKEY, F.L. A new - - ampoul inspector Modern Packaging 28, 137-139; 1955