

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

CONTROL DE CALIDAD DE CIERRES DE CAUCHO UTILIZADOS POR LA INDUSTRIA
FARMACEUTICA NACIONAL PARA PREPARADOS PARENTERALES



Informe de tesis

Presentado por:

Rina Lisbeth Godínez López

Para optar al título de
Química Farmacéutica

Guatemala, abril de 1997.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Control

AGRADECIMIENTO

A:
LICDA. ARACELY DE LEON AMEZQUITA
POR SU VALIOSO APORTE EN LA ELABORACION DEL PRESENTE ESTUDIO.

A:
LIC. ROLANDO LOPEZ Y
LIC. ESTUARDO SERRANO.
POR SU AYUDA EN LA REVISION DE ESTE TRABAJO.

AL:
PERSONAL DE HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE SAN JUAN DE DIOS,
QUETZALTENANGO. EN ESPECIAL A LA FARMACIA INTERNA.

AL:
PERSONAL DE LABORATORIO UNIPHARM S.A.

AL:
PERSONAL DE LITOGRAFIA OLINTOS TRES.

A:
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA Y
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA.

INDICE

	CONTENIDO	PAGINA No.
1.	RESUMEN	1
2.	INTRODUCCION	2
3.	ANTECEDENTES	3
4.	JUSTIFICACION	24
5.	OBJETIVOS	25
6.	HIPOTESIS	26
7.	MATERIALES Y METODOS	27
8.	RESULTADOS	34
9.	DISCUSION DE RESULTADOS	40
10.	CONCLUSIONES	43
11.	RECOMENDACIONES	44
12.	REFERENCIAS	45
13.	ANEXOS	46

1. RESUMEN

Debido a la competitividad que existe en la industria farmacéutica, los laboratorios deben esforzarse para que cada componente del producto final (incluyendo materiales de empaque), cumpla con especificaciones de calidad previamente establecidas.

El presente trabajo de investigación tuvo como finalidad evaluar la calidad de los cierres de caucho utilizados por la industria farmacéutica, ya que estos son utilizados para sellar envases que contienen productos para uso parenteral. Para llevar a cabo esta evaluación se seleccionaron por conveniencia cinco industrias farmacéuticas nacionales, dicha selección se basó en los criterios siguientes:

1. Que utilizaran cierres de caucho como parte del material de empaque para preparados parenterales.
2. Que fuera considerada como una de las que poseen mayor comercialización de estos productos en Guatemala.

De cada industria se seleccionó una muestra equivalente a 500 cm² de área de superficie de caucho, cifra que fue necesaria para obtener dos réplicas para cada uno de los siguientes análisis:

De acuerdo a la Farmacopea Europea VI^o: Apariencia, acidez-alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, zinc soluble, residuo por evaporación, fragmentación y sellabilidad.
De acuerdo a la USP 23: Metales pesados.

Al comparar los resultados obtenidos con los límites de aceptabilidad se observa que las muestras analizadas cumplen con todos los ensayos, por lo que se concluye que los cierres de caucho utilizados por la industria farmacéutica nacional que se evaluaron en la presente investigación, se encuentran entre especificaciones de calidad por lo que pueden ser utilizados como parte del material de empaque para productos parenterales.

Finalmente se recomienda que las industrias que aún no realicen pruebas o análisis a los materiales de empaque los implanten. Es importante que para estos materiales sean realizados análisis microbiológicos y pruebas de compatibilidad entre los productos y los cierres.

2. INTRODUCCION

El concepto de Control Total de Calidad involucra el desarrollo de pruebas o análisis específicos para cada componente del producto farmacéutico.

Por lo cual previo a la manufactura del producto se establecen las especificaciones para asegurar que todos los componentes del preparado (desde principios activos, materiales de empaque y acondicionamiento) tengan la calidad necesaria para su fabricación.

El término inyectable alude al producto farmacéutico estéril que se fabrica de acuerdo a Buenas Prácticas de Manufactura, para lograr y mantener la calidad que éste requiere, ya que se administrará por la vía parenteral atravesando una o mas capas de la piel o mucosa.

Como parte del empaque de estos preparados, frecuentemente se utilizan materiales de caucho o elastómeros para sellar las aberturas de los recipientes que contienen el producto; los cierres son formados por el polímero básico (caucho o elastómeros) y por otros ingredientes adicionales como aceleradores, activadores, antioxidantes, agentes vulcanizantes, pigmentos, plastificantes, lubricantes y agentes reforzantes (1).

Debido a que los cierres están en contacto directo con el producto, es necesario al seleccionarlos realizar pruebas de compatibilidad entre el producto y el cierre, así como pruebas de estabilidad para mantener la uniformidad de estos preparados en cada lote que se fabrica, seguridad que se obtiene mediante pruebas físicas, químicas y microbiológicas establecidas.

Por lo anterior surge la necesidad de certificar la calidad de cada componente utilizado en el producto, en especial cuando éstos forman parte del producto o cuando están en contacto con el mismo. Por esta razón cuando un laboratorio farmacéutico no cuenta con un Departamento de Control de Calidad, éste puede recurrir a laboratorios de análisis externos .

En la presente investigación se analizaron muestras de cierres de caucho para preparados parenterales utilizados por la Industria Farmacéutica Nacional, de acuerdo a la Farmacopea Europea VI^o. y USP 23; a los cuales se les realizó pruebas físicas (apariencia, fragmentación y sellabilidad) y químicas (acidez-alcalinidad, sustancias reductoras, metales pesados, zinc soluble, residuo por evaporación y sulfuros volátiles), con el objeto de evaluar su calidad , apoyar el concepto de calidad total y proporcionar un documento guía para las industrias.

3. ANTECEDENTES

Uno de los acontecimientos significativos para la humanidad fue el descubrimiento de la administración de fármacos por la vía parenteral, término que alude a la vía de administración de drogas mediante una aguja hipodérmica a través de una o mas capas de piel o membrana mucosa, la forma posológica debe tener pureza farmacéutica, y los procedimientos utilizados para su preparación deben desarrollarse de acuerdo a Buenas Prácticas de Manufactura para producir y mantener la calidad que el producto debe tener. Los preparados inyectables pueden clasificarse en cinco categorías generales:

1. Soluciones para inyección.
2. Sólidos para combinar con un disolvente justo antes de usar.
3. Suspensiones para inyectar.
4. Sólidos para reconstituir con un vehículo en el momento de usar.
5. Emulsiones para inyección.(1)

El tipo de producto determina la vía de administración que se puede emplear en particular.

Esta vía de administración presenta ventajas especiales:

- Acción inmediata de la droga.
- Retardo en el comienzo de acción de la droga y prolongación posterior.
- Exactitud en la dosis administrada.

También posee desventajas, entre las que se mencionan:

- Necesita asepsia al hacer la administración.
- Riesgo de irritación (toxicidad textural).
- Existencia de factor doloroso real o psicológico.
- Dificultad para corregir un error en caso de cometerlo.

Un requisito fundamental de todo preparado parenteral es que ofrezca la máxima calidad y máxima seguridad al paciente, por lo tanto el farmacéutico es responsable de su preparación y debe por lo tanto utilizar su pericia y recursos al máximo nivel de eficiencia para lograr este objetivo, atendiendo los siguientes aspectos:

1. Posesión y aplicación de una alta ética moral y profesional.
2. Utilización máxima de la capacitación recibida.

3. Requerimiento de técnicas especializadas para la elaboración de preparados estériles.
4. Utilizar componentes de la mas alta calidad obtenible.
5. Determinar la estabilidad y eficacia del producto con datos concretos de fuentes originales publicadas.
6. Establecer un programa definido y controlado para asegurar la calidad del producto y la repetición de procedimientos de producción valederos.(1)

Puede considerarse que la preparación de un producto parenteral abarca los aspectos generales siguientes:

1. Búsqueda y selección de los componentes: vehículos, solutos, recipientes y cierres. Este punto se encuentra basado en estudios de estabilidad y compatibilidad que el preparado presenta con respecto al envase o cierre.
2. Instalaciones y procedimientos para producción: mantenimiento de instalaciones y equipos, preparación y control del ambiente, limpieza de los recipientes y equipos. preparación del producto, envase y empaque, esterilización.
3. Control de calidad: evaluación de los componentes, validación de equipos y procesos, determinación de que la producción se realiza dentro de los requisitos prescritos y las pruebas de evaluación necesaria para el producto en proceso y terminado.
4. Envasado y rotulado: pasos para identificar el producto, prepararlo debidamente para su venta y entrega al usuario.(1)

Es importante establecer especificaciones para asegurar la calidad de cada uno de los componentes de un preparado, estas especificaciones serán congruentes con los requisitos de formulación específica y no serán necesariamente idénticas para todos lo productos. Los recipientes y cierres son considerados componentes del producto porque están en prolongado contacto con él, y pueden liberar sustancias o absorber constituyentes del producto. Aunque suele considerarse como parte del recipiente, los dispositivos para administración son parte del sistema de recipientes y su efecto sobre el producto debe tenerse en cuenta aunque el período de contacto es breve en la mayoría de los casos. Los materiales de empaque primarios (envase/frasco, cierre/tapón y arandela/cápsula de plástico o aluminio para preparados tipo vial), son parte integrante de la formulación de un parenteral y se les puede considerar un componente porque no hay contenedores que sean del todo insoluble y que de alguna manera no afecten al preparado que contienen, en particular si este es acuoso. En consecuencia la elección del material de empaque primario debe basarse en la composición del material, así como en la composición del preparado y en el tratamiento a que se habrá de someter.(1).

Materiales como caucho y otros elastómeros son utilizados frecuentemente para cubrir cierta demanda de la industria farmacéutica, ya que sellan la abertura de cartuchos, viales y otros recipientes, estos son materiales que están provistos de componentes blandos que permiten la entrada y salida de agujas hipodérmicas sin afectar la integridad del sellado del contenedor. (2)

Para designar a los productos sintéticos de propiedades semejantes al caucho natural se ha propuesto el nombre de elastómeros, y aún cuando se habla de caucho sintético, en realidad el hidrocarburo caucho no ha sido sintetizado, los productos obtenidos poseen sus propiedades, mejoradas en algunos casos, pero químicamente difieren al caucho natural. La preparación industrial a partir de unidades monómeras tiene lugar por procesos iónicos radicalarios y otros catalizados por metales de transición, una vez que el esqueleto químico básico se ha formado, la clave para la obtención de un producto comercialmente satisfactorio depende del desarrollo de técnicas de proceso adecuadas. (3)

El término caucho deriva de las voces indígenas brasileñas *caa* (lágrima) y *o-chu* (madera) que significa entonces madera que llora. El caucho natural es el producto de la coagulación de la exudación lechosa (látex) de árboles, arbustos, y enredaderas pertenecientes a un gran número de familias, no directamente relacionadas; pero el látex contiene un hidrocarburo de igual composición, cualquiera que sea su origen. Entre estas familias se encuentran:

1. *Euforbiáceas*: incluye los géneros: *Hevea*, *Manihot* y *Micandras*.
2. *Urticáceas*: incluye los géneros: *Ficus elástica* y *Casilloa*.
3. *Apocináceas*: incluye los géneros: *Funtumia elástica*, *Landolphia* y *Clitandra*.
4. *Asclepiadáceas*
y *Compuestas*: incluye los géneros: *Phartenium argenrarum* y
Taraxacum kochsagisch

El látex es un líquido lechoso que varía su contenido de caucho de 17-20% según la especie, clima, condiciones de suelo, edad de la planta etc. En el vegetal se halla en tubos microscópicos (vasos de látex), distribuidos en todas partes, el líquido se encuentra contenido con cierta presión y no circula a diferencia de la savia. El látex se obtiene haciendo incisiones acanaladas de 1-1.5 mm de profundidad alrededor del tallo, de cada incisión se logran 15 mL, y de cada árbol 900 gramos de producto bruto por año. Su rendimiento aumenta con los años, en los meses de otoño y primavera que corresponden al periodo de movilización de las reservas de almidón por el vegetal, los rendimientos en látex son menores. El látex aparece como una

dispersión de pequeños glóbulos suspendidos en agua, con movimientos brownianos (dispersión coloidal). Las pequeñas gotitas contienen en su interior un líquido viscoso estando limitadas por una membrana elástica, en la cual están adsorbidas resinas y proteínas. La composición reportada media del látex de *Hevea brasiliensis* es la siguiente:

Agua	60%
Hidrocarburos (caucho)	35%
Proteínas	2%
Quebrachitol	1%
Grasas, resinas, etc.	1%
Sales	0.4%

Por calentamiento, acción de humo o de ácidos, el movimiento browniano de las partículas coloidales cesa, los glóbulos se unen y se coagulan. La coagulación se efectúa mediante la agregación de ácido fórmico o acético diluidos, el coágulo separado es sobado, pasado a través de rodillos y lavado a fondo con agua, y luego prensado o laminado, si después de laminado es sometido a la acción del humo, la variedad de látex obtenida tiene un color mas amarillo. El caucho bruto obtenido del látex de las diferentes especies varía en sus propiedades por tratarse de mezclas, en diversas proporciones del hidrocarburo con resinas, proteínas, azúcares, y otros elementos, su densidad varía entre 0.914-0.917, insoluble en alcohol 90 grados, no totalmente soluble en cloroformo, sulfuro de carbono, benceno, esencia de trementina, funde a 125^o C, al enfriarse es blando y adhesivo. La propiedad mas característica es su elasticidad, propiedad que se encuentra asociada a la disposición de cadenas largas que ordinariamente se encuentran retraídas o arolladas, ocupando una extensión correspondiente a un décimo de lo que ocupa cuando se extienden y procesos de hidrogenación hacen desaparecer la elasticidad del caucho. Los cambios en su elasticidad, plasticidad o fragilidad, se deben a la despolimerización parcial que se dá en la molécula durante su tratamiento, con aumento de la no saturación por grupo unitario. (3).

Químicamente el látex de caucho es una suspensión coloidal de poliisopreno (C₅H₈)_n. Actualmente se acepta un peso molecular de 270,000 gramos/mol para el hidrocarburo nativo no despolimerizado que corresponde a 20,000 átomos de carbono, correspondiendo al monómero un peso de 4,000 gramos.

De acuerdo al tratamiento que recibe el caucho natural se puede obtener:

Caucho clorado:

Formado por la adición de halógenos resultando un producto sólido a temperatura ambiente, se vuelve plástico por calentamiento, contiene del 65%-68% de cloro, soluble en benceno, tolueno e hidrocarburos halogenados. No es inflamable.

Caucho recuperado:

En periodos de escasez el caucho puede ser recuperado de objetos fuera de uso, pero el caucho recuperado es menos elástico y su resistencia al desgaste por fricción es menor.

Los cauchos sintéticos son sustancias que poseen la propiedad de ser retráctiles a su tamaño inicial después de ser estirados 400-600% de su longitud original. En general, los cauchos sintéticos son inferiores a los naturales en su comportamiento físico. Clasificándolos en diferentes grupos de acuerdo a su constitución y propiedades. Además existen polímeros no elásticos pero capaces de moldearse por la acción de calor y presión y son denominados plastómeros.(3).

3.1. AGRUPACION DE ELASTOMEROS:

Los elastómeros se han agrupado en:

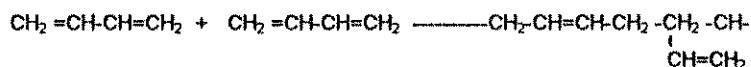
3.1.1. Elastoprenos:

Polímeros de butadieno y de otros dienos conjugados de constitución análoga a la del caucho natural. De los cauchos sintéticos de Norteamérica, el 25% se produce por polimerización del butadieno, y su polimerización ocurre de acuerdo a tres tipos de reacciones:

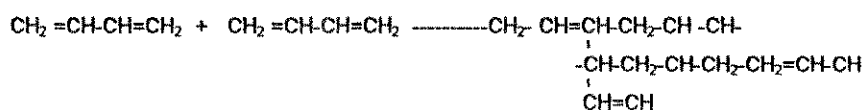
3.1.1.1. Por adición 1-4 formándose cadenas lineales:



3.1.1.2. Por adición 1-2 formándose cadenas con grupos laterales vinilo, que pueden disponerse regular o irregularmente:



3.1.1.3. Por adición 2-3 con ramificación de cadena:



En emulsión acuosa la polimerización del butadieno ocurre de acuerdo a todos los mecanismos posibles. El butadieno se polimeriza con moléculas de sodio, primeramente se adiciona a una molécula 1-4 y este producto de adición reacciona con otra molécula del dieno en 1-4 o 1-2, el proceso continúa. Los polímeros del butadieno por acción del sodio son insolubles, pero se hinchan con los solventes, se vulcanizan bien pero no son tan elásticos como el caucho natural, son resistentes al choque y a la abrasión. La copolimerización del butadieno en emulsión mezclado con diversas olefinas ha permitido obtener cauchos de excelente calidad, así se encuentra:

- Buna S, es copolímero de butadieno y estireno
- Buna N o perbuna es copolímero de butadieno con acetonitrilo. Una buena cualidad es su gran resistencia a los aceites.

Estos copolímeros son menos solubles que el caucho natural y se hinchan menos, son mas sólidos, tenaces, resistentes al calor, se vulcanizan como el caucho natural aumentando la resistencia a la abrasión, que es superior que la de éste.

- Perbuna extra contiene mas acetonitrilo y es muy resistente a la gasolina y a los aceites.
- Cloropreno es el derivado halogenado correspondiente al isopreno, con relación al butadieno, se polimeriza espontáneamente, la estructura de el polimero resulta de la unión 1-4 de las moléculas de cloropreno. El átomo de cloro es muy resistente a los álcalis.
- Dupreno o Neopreno es mas duro que el caucho natural no vulcanizado, a 70-90°C se vuelve plástico, es mas impermeable a gases y a agua.

3.1.2. Elastolenos:

Productos de reacción de dicloroetileno con polisulfatos: sulfuros de polietileno. El isobutileno es obtenido por la deshidrogenación de la porción isobutano del petróleo crudo, se polimeriza catalíticamente por la acción del cloruro de aluminio o fluoruro de boro obteniéndose un polímero de elevada elasticidad, este polimero no tiene dobles uniones, por lo que no es vulcanizable. La copolimerización del isobutileno con isopreno o butadieno conduce al caucho butilo que al vulcanizarlo con 1.5% de azufre constituye un excelente material elástico.

3.1.3. Elastotiómeros:

Sulfuros de polietileno, por calentamiento de dicloroetileno con polisulfuros alcalinos, tienen propiedades similares a las del caucho, entre estos Tiokol o Perduren.

3.1.4. Elastoplásticos:

Polímeros acrílicos y vinílicos, no forman largas cadenas como el isobutileno, sus propiedades plásticas son análogas a las del caucho. Logrados por la adición de líquidos de elevado punto de ebullición y solventes de resinas, que por evaporación dejan una película sólida dura y flexible llamados plastificantes, entre estos Koroseal, Flamenol o Igelita.

3.1.5. Elastoprenos:

El isopreno por acción de la luz ultravioleta, de los ácidos o del sodio, se polimeriza transformándose en una sustancia que posee propiedades semejantes al caucho natural, pero los productos obtenidos no poseen cualidades de extensibilidad, flexibilidad, resistencia a la abrasión de aquel, posiblemente porque las unidades de isopreno están unidas en el caucho natural por las posiciones 1-4 originando largas cadenas lineales, mientras que la polimerización lograda por medios químicos, lleva a polímeros de cadenas ramificadas por unión 1-4, 1-2, 1-1 y 4-4.

El más importante de los polímeros sintéticos es el SBR (copolímero de butadieno 75% y estireno 25%, que se produce por medio de radicales libres, compite con el caucho natural en el uso mayor de elastómeros.

Lo único que exige un elastómero es una insaturación suficiente para permitir la formación de enlaces transversales, por ejemplo en el caucho butílico solamente se copolimeriza un 5% de isopreno con isobutileno.(3).

3.2. PROPIEDADES FISICAS POLIMERICAS:

Las principales características de los polímeros son consecuencia de la naturaleza y ordenación covalente de las unidades del monómero, no obstante, los enlaces covalentes no justifican en la mayoría de polímeros todas las propiedades observadas, también debe tomarse en consideración fuerzas intermoleculares más débiles entre cadenas poliméricas, se cree que las más importantes de estas interacciones débiles son el enlace hidrógeno, las interacciones

electrostáticas y las fuerzas de van der Waals . Ya que las cadenas de poliisopreno están enrolladas al azar , se mantienen unidas por fuerzas de van der Waals intermoleculares, Dado a que las fuerzas intermoleculares son muy débiles, una fuerza de deformación externa no solo estira los polímeros enrollados sino también permite que se deslicen unos respecto a otros en un flujo plástico. Cuando cesa la fuerza las cadenas poliméricas no retornan completamente a sus posiciones originales. En general los elastómeros no tienen grupos muy polares o lugares aptos para puentes de hidrógeno, las cadenas extendidas no calzan bien entre sí , por lo que no pueden operar eficientemente las fuerzas de van der Waals, en un elastómero la entropía derrota a la entalpía. (4)

Las propiedades de un polímero pueden ser transformadas, por ejemplo el caucho natural se hace mas elástico por vulcanización (muchas sustancias pueden ser estiradas, pero solo el caucho es retráctil a su tamaño y forma primitiva), para aumentar su flexibilidad se agregan plastificantes, para prolongar la vida útil se utilizan estabilizantes o antioxidantes, para reducir la tensión superficial y mejorar las cualidades de manejo de las películas plásticas se agregan lubricantes. (4,5)

3.2.1. CRISTALINIDAD:

Un polímero particular no está constituido por una única especie molecular, mas bien los polímeros son mezclas de macromoléculas con estructuras y pesos moleculares similares que exhiben algunas propiedades características promedio. El empaquetamiento de moléculas idénticas requerido para formar estructuras cristalinas precisas solo se alcanza parcialmente, los polímeros cristalinos son relativamente resistentes y no elásticos poseyendo puntos de fusión característicos, los polímeros amorfos no poseen verdaderos puntos de fusión sino temperaturas de transición vítrea a las que el material rígido y de aspecto vítreo se convierte en un líquido viscoso. (4,5)

3.2.2. ESTEREOQUIMICA:

Las configuraciones espaciales de las moléculas poliméricas poseen un efecto crítico sobre las propiedades físicas del polímero. Las largas cadenas de un elastómero deben conectarse entre si por enlaces transversales ocasionales. No teniendo

sustituyentes fuertemente polares quede la limitada la atracción intermolecular a las fuerzas de van der Waals, las que son débiles debido a la configuración cis en todos los enlaces.

La gutapercha está constituida por la misma fórmula empírica del caucho y está formada también por un polímero lineal 1-4 de isopreno, las unidades de isopreno presentan el mismo grado de insaturación, es mas resistente que el caucho a la acción del ozono, oxígeno y álcalis, pero la gutapercha no es elástica su estructura es cristalina, termoplástica, conserva la forma moldeada, arriba de 50°C es amorfa, blanda y maleable. La principal diferencia entre ambas se debe a que en la molécula de caucho todas las ligaduras etilénicas se encuentran en la forma cis mientras que en la gutapercha se hallan en la forma trans. (4,5).

3.3. APLICACIONES INDUSTRIALES:

La importancia industrial del caucho reposa sobre sus propiedades características:

- flexibilidad.
- resistencia a la tensión.
- extensibilidad-elasticidad.
- alto coeficiente de fricción.
- baja permeabilidad al agua, gases u otros líquidos.
- termoplasticidad.
- elevada resistencia a corrosión.
- poder aislante eléctrico.

Estas cualidades características no se encuentran en el estado natural del caucho, el que además posee propiedades desventajosas tales como que es demasiado blando, su adhesividad, facilidad en la deformación, y que la temperatura influye notablemente en sus propiedades. A pesar de estas una de las aplicaciones mas frecuentes y específicas de estos polímeros en la industria farmacéutica son los cierres de caucho, que representan el componente mas vulnerable y crítico del contenedor, porque le concierne la estabilidad y compatibilidad con el producto. Un cierre efectivo debe evitar el escape del contenido y lograr que ninguna sustancia entre el contenedor. (6) . En el anexo No. 13.1 se muestran las propiedades físicas de algunos polímeros de caucho (7).

3.4. MANUFACTURA DE CIERRES DE CAUCHO:

Los cierres de caucho son formulados a base de muchos ingredientes, el producto resultante es excesivamente complejo y dificulta la caracterización química completa ya que la formulación incluye un polímero básico y algunos ingredientes adicionales a éste.

La siguiente clasificación es para polímeros (polímeros base) utilizados en la industria farmacéutica :

- a. Elastómeros insaturados: Polibutadieno
Policloropreno.
Poliisopreno- natural o sintético.
Caucho nitrilo butadieno
Caucho estireno butadieno.
- b. Elastómeros saturados: Copolímero de poliisobutileno y poliisopreno.
Caucho etileno-butadieno
Caucho silicon.

Los ingredientes adicionales al polímero básico pueden incluir:

- a. aceleradores: aminas, compuestos tioles, thiouranos, sulfonamidas, ureas.
- b. activadores: ácido estearico, óxido de zinc , estearato de zinc.
- c. antioxidantes: aminas, dietiocarbamatos, ceras parafinadas.
- d. agente vulcanizante: azufre, peróxidos orgánicos, resinas fenólicas.
- e. pigmentos: carbón negro, óxido de cromo, óxido de hierro.
- f. Plastificantes y lubricantes (procesos ácidos): parafina, aceites minerales, aceites saturados, fosfatos orgánicos, ftalatos.
- g. agentes reforzantes: silicatos de aluminio y calcio, dióxido de titanio, carbón negro, sílica, sulfato de bario.

El polímero base natural y/o sintético con los otros ingredientes se combinan por amasamiento hasta lograr una masa homogénea en un molino de rodillos, el compuesto homogéneo fluye y posteriormente es vulcanizado.(6).

3.4.1. VULCANIZACION:

La vulcanización es un proceso de combinación de azufre y caucho por acción del calor, que causa el entrecruzamiento entre moléculas por formación de puentes sulfuro y disulfuro, implicando a las posiciones alílicas muy reactivas, dependiendo del doble enlace en el polímero en la forma deseada en moldes bajo alta temperatura presión y una corriente de azufre. Las cantidades de azufre requeridas para el comienzo de la vulcanización son muy pequeñas aproximadamente 0.15%; teóricamente, aceptando que la molécula de caucho tienen probablemente 500 dobles ligaduras (carothers) sería suficiente 0.04% de azufre para que todas estuvieran unidos por puentes de ese metaloide saturando las dobles uniones. El caucho completamente sulfurado debería tener 32%, pero el contenido puede elevarse a proporciones muy superiores (50%) y todavía tener dobles ligaduras no saturadas. Sin embargo la no saturación de la molécula después de la vulcanización está poco afectada; por lo que debe aceptarse que el azufre reacciona con los hidrógenos metilénicos vecinos a la doble unión, el grupo sulfhidrilo es capaz luego de reacciones ulteriores. Los resultados de la vulcanización son debidos a que las moléculas lineales, relativamente libres, se une por formación de una red que impide el deslizamiento de unas sobre otras, o el disolverse pasando en solución como cadenas libres. Cuanto mas numerosos son los puentes de unión, mas tupidas resultarán las mallas de la red, y por consiguiente menor extensibilidad y mayor dureza. El grado de cristalización determinado por análisis mediante rayos X, aumenta paralelamente con la disminución de las propiedades termoelásticas. Para reforzar la resistencia a la abrasión y aumentar el nódulo de elasticidad del caucho vulcanizado, se incorporan los agentes reforzantes, los colorantes se agregan durante el tratamiento entre el molino de rodillos o en el moldeado.(3-5)

La vulcanización es exactamente el resultado de las uniones cruzadas de las moléculas de caucho, por reacción del azufre con dobles enlaces, la intervención de las dobles ligaduras es evidente, pues el caucho hidrogenado no se vulcaniza, como tampoco otros polimeros saturados.(3-5)

La vulcanización en caliente es favorecida por sustancias como óxidos metálicos (de zinc o plomo 1-5%). Es efectuada a temperaturas entre 60-145⁰C, pero diversos compuestos nitrogenados y sulfurados aceleran la vulcanización, disminuyendo la temperatura necesaria para que ésta tenga lugar y de acuerdo a su efectividad se clasifican en:

- a. Normales: derivados de guanidina: difenil, trifenil, y otras guanidinas.

- b. Semi-ultraaceleradores: mercaptobenzotiazol.
- c. Ultraaceleradores: disulfurotiouram.

Los resultados dependen de la proporción de azufre incorporado, se reflejan en las propiedades físicas (disminución de plasticidad, adhesividad, solubilidad, hinchamiento por solventes, absorbanza de agua). El caucho vulcanizado es tan elástico como el bruto, y a diferencia de éste mantiene su elasticidad a 0°C, a -40°C permanece estirado cuando se retira la fuerza de deformación, presenta mayor fuerza tensil, mayor resistencia a la abrasión, es mas independiente de las variaciones de temperatura (no se altera con agua caliente). La adhesividad está eliminada por la vulcanización. (3)

El proceso de vulcanización en frío con cloruro de azufre consiste en una adición del cloro y el azufre al enlace etilénico, con separación de azufre amorfo sobre sulfito pero no acetona. En la vulcanización en caliente los procesos son mas complejos, pues además de la adición de azufre sobre los dobles enlaces hay separación de ácido sulfhídrico y reacciones de hidrogenación y deshidrogenación. (3)

Una de las recciones aceptadas entre el caucho y el azufre consiste en la adición previa a la doble ligadura en la molecular lineal dando un sulfuro inestable, que se estabiliza formando uniones cruzadas por reacción con otras moléculas. También es posible la formación de puentes interviniendo átomos de carbono además de la producción de ciclos en los que intervienen el átomo de azufre. (3)

En la manufactura puede ocurrir variaciones que pueden afectar la calidad y/o las propiedades de los cierres. Para mantener la uniformidad de lote a lote o de una particular formulación, es necesario un estricto control en el proceso de manufactura, ya que por ejemplo los elastómeros de etileno y propileno requieren mucho mas aditivos comparados a otros, pero generalmente ellos son menos extractables. La fórmula cualitativa y cuantitativa de un cierre elastómero se encuentra raramente disponible por el formulador de la droga o producto. Fabricantes de caucho deben someter el archivo master a la Food and Drug Administration (FDA), incluyendo la composición cuantitativa de estos cierres, sin embargo esta información es considerada confidencial y por lo tanto no se encuentra disponible en el FDA. Esta posición es comprensible por razones competitivas dentro de las industrias de caucho; sin embargo este

secreto afecta al farmacéutico en la evaluación de fórmulas y conduce a realizar estudios de compatibilidad y estabilidad. Con mejores métodos de análisis, la selección y control de cierres elastoméricos empieza a estar basada en algo más que una empírica evaluación.(4).

Los cierres de caucho pueden ser almacenados en áreas frías y limpias, ya que la degradación del caucho con el tiempo puede presentarse al exponerlo al aire y/o elevar la temperatura, cuando el proceso de manufactura propiamente dicho ha concluido, los cierres de caucho son tratados con los procesos que a continuación se describen:

3.4.2. LAVADO:

El lavado tiene por objetivo la remoción de partículas de materia como suciedad o contaminantes en la superficie del caucho. El proceso de lavado puede ser llevado a cabo usando o no usando un detergente, pero el uso de éste puede ser considerado costoso debido a que potencialmente el total residual de detergente puede presentar dificultad para ser removido del caucho.

Los primeros dos problemas se encuentran asociados con las lavadoras ordinarias, este proceso se lleva a cabo en lavadoras automáticas, pero a veces se presentan ciertos inconvenientes en ellos y son:

- a. La acción de girar que se produce en el lavado, produce la abrasión del caucho, resultando la formación de partículas en exceso.
- b. la fuerza de gravedad del desagüe fuerza a la suciedad encontrada en el líquido a caer a través del cierre limpio al final del ciclo de lavado.

Estos problemas pueden reducirse al utilizar un equipo de lavado adecuado para evitar problemas específicos asociados con el lavado. La compañía Huber eliminó el segundo problema por la provocación de un derrame en el ciclo de enjuague que hace flotar la suciedad y aleja los residuos de los cierres, llevándolos a la superficie del líquido, y luego los elimina a través de un sistema de desagüe separado, esta prevención es reforzada porque el fondo en donde está el cierre se encuentra limpio. En adición la Lavadora Huber es equipada con una tarjeta que controla el ciclo de lavado, así este ciclo puede ser registrado en la tarjeta a través de agujeros hechos en sitios apropiados; la tarjeta se coloca dentro de un lector que controla el ciclo de lavado y así se facilita la duplicación del ciclo de lavado. Una desventaja de la Lavadora Huber es que el

estilo del barril rotativo es similar al de la lavadora ordinaria de ropa. La acción de dar vueltas dentro de la canasta interior puede causar que los cierres sean desgastados unos frente a otros o frente a la canasta. (6)

La cápsula de lavado elimina los problemas de desagüe y abrasión asociados con las lavadoras de ropa. La canasta de lavado agita suavemente los cierres con corrientes de aire filtrado directo hacia los cierres. La suciedad o residuos flotantes suben a la superficie mientras el tanque es llenado con flujo rápido con agua limpia en la parte inferior. Los residuos son removidos por el derrame a través del sistema de desagüe hasta el límite del tanque. La contaminación puede prevenirse sobre los cierres limpios, ya que la suciedad se elimina por el agua y también posee buenos valores de abrasión en la Lavadora desagüe-rotativa. La canasta no tiene esta tarjeta como la de Huber, sin embargo recientes modelos tienen modificaciones para dar reproductibilidad a los ciclos de lavado.(6)

El tiempo de lavado y la temperatura de enjuague con agua dependen de las especificaciones dispuestas, del tipo, tamaño y calidad de los cierres de caucho. El agua y el aire son filtrados antes del uso con filtros 0.22 μm . El filtro que se utiliza es tipo cartucho y es revisado periódicamente para controlar su integridad y limpieza, esto con el fin de asegurar la presión que cruza cada filtro. El filtro se cambia cuando este revela modificación de presión, o cuando la presión excede el límite permitido para paso de agua. La frecuencia del recambio depende de la extensión, uso y calidad de agua y aire. Finalmente se describe un nuevo sistema en donde cada cierre (ambas superficies superior e inferior) es lavada individualmente, la tabla siguiente resume el promedio de partículas encontradas de 3 lotes de cierres con este lavado, para cada uno de los tipos de cierre lavado y para los resultados obtenidos con un lavado convencional. (6)

Partículas en cierres de 5 x 20mm después de lavar en					
Talla part. μm	Cierres lavados	Lavado Individ.	Lavad. domest.	Lav. cap.rotati.	Lav. Huber
50	25-115	1	23	63	24
20-50	numerosos	10	63	94	93

El grado de limpieza de los componentes de caucho después de lavados es usualmente medido en relación a lotes previos. La validación de un proceso de lavado para que sea reproducible y aceptable, puede enfocarse desde dos puntos de vista:

- b. Secar con bajas temperaturas y corrientes de aire caliente en el horno.

Los parámetros para este proceso pueden establecerse para cada compañía de caucho. Un ciclo típico puede ser de 1-2 horas a 37° C en autoclave.

La esterilización seca los cierres y se guardan en un área limpia, fría y de humedad controlada, preferiblemente bajo una campana de flujo laminar. Esto es usualmente en un periodo de tiempo no mayor en que el que el cierre ya no pueda ser utilizado. El tiempo depende grandemente de las características de los compuestos del caucho y de los procesos individuales, control de calidad, tipo de almacenamiento o compuestos usados para esterilizar. El periodo de tiempo se basa en la asignación del factor riesgo por contaminación en el almacenamiento estéril de los compuestos de caucho. (6)

3.4.4. SILICONIZACION:

La siliconización de los componentes de caucho es necesaria para facilitar la inserción dentro de los contenedores abiertos, de alta velocidad, relleno automático o equipo sellado. Sin la siliconización frecuentemente, los componentes de caucho presentan problemas de alta fricción, como el caucho no tratado. La lubricación impartida por la siliconización, se requiere para compensar la dificultad de desplazamiento entre el recipiente y el cierre y facilita la inserción mecánica con presión, la situación de colocar un cierre dentro de un recipiente de vidrio seco o tubo estrecho es dificultosa. Una pequeña cantidad de agua para lubricar facilita la tarea. Los cierres pueden almacenarse en agua estéril después de lavados y esterilizados, y se remueven asépticamente y se insertan dentro del vial con la mano. La disponibilidad de lubricantes de silicon puede hacer posible que la técnica se elimine. Los cierres húmedos incrementan el riesgo de contaminación y ataque químico por la presencia de agua. Además, en los productos secos como los liofilizados o polvos que no toleran niveles altos de humedad esto es mucho mas riesgoso. (6)

Sin embargo un aceite de silicon o una emulsión acuosa de silicon se utilizan para siliconar compuestos de caucho. La emulsión acuosa facilita el aseguramiento de que la aplicación del aceite de silicon es uniforme. Esta puede aplicarse al calentar los tapones dentro de la emulsión o por simple enjuague de los tapones dentro de la emulsión, sin embargo entre los aceites de silicon DC-360 Fluido Medico es utilizado para emulsiones en agua. Muchas

compañías encuentran prudente usar silicon fluido porque las emulsiones tienden a contaminar el cierre, esta contaminación incrementa el riesgo de contaminación pirogénica del producto. (6)

Un método para evitar la abrasión del caucho es una lavadora rotativa (Huber) y lentamente agregar aceite de silicon (+ 1 mL/1000-10000 componentes, depende del caucho, tamaño, designación o lubricación decidida), algunas fábricas prefieren para esta aplicación el cierre seco; mientras otras prefieren usar caucho húmedo, esto no aparenta diferir en resultados de la lubricación al usar un método u otro. (6)

Aunque todos estos procesos se llevan a cabo en áreas con sistema de flujo laminar clase 100 (100 partículas o menos de tamaño igual o menor a 0.5μ por pié cúbico, no contiene partículas mayores de 0.5μ), en general los cierres no pueden reprocesarse, porque las condiciones de lavado, esterilización, siliconización y secado provee una gran diversidad de caracteres físicos y químicos sobre el caucho. Si se decide reprocesar el caucho los análisis deben ampliarse necesariamente para asegurar que no hayan efectos adversos sobre el cierre después del reproceso. (6)

3.5. CONTROL DE CALIDAD PARA CIERRES DE CAUCHO

Para asegurar la calidad de los cierres, cada lote debe ser analizado. La dificultad para obtener un resultado satisfactorio en el análisis es la naturaleza del compuesto de caucho. Por esta razón algunas farmacopeas describen análisis físicos, químicos y biológicos para estos productos. (2)

Varias propiedades físicas de los cierres de caucho, son significativamente importantes, particularmente su:

Elasticidad.

Dureza.

Porosidad.

Resistencia a la compresión.

Fragmentación.

Transmisión de vapor de agua.

Resistencia a la punción.

Dimensiones (incluye grosor)

Los cierres de caucho son suficientemente elásticos para quedar convenientemente ajustados entre el cierre y el cuello y/o boca del contenedor. Estos también deben cerrar inmediatamente el agujero al retirar la aguja.(6)

Los cierres no deben ser muy duros como para requerir una excesiva presión para insertar la aguja hipodérmica a utilizar. En general, un resultado de 30-35 Shore es blando, de 35-45 Shore término medio y alrededor de 45 Shore es duro. El valor alto del durómetro usualmente significa un incremento en la resistencia a la punción.(6)

Respecto a la porosidad, no deben transferir con facilidad el vapor de agua y/o gases en una u otra dirección, sino debe transferir el mínimo de vapor de agua, ya que esto es importante, especialmente en productos que necesitan estar exentos de agua. (6)

La resistencia a la compresión se determina debido a que algunos cauchos se deforman permanentemente cuando son deformados bajo presión, esto afecta las características de sellado del cierre dentro del contenedor.(6)

La fragmentación ocurre cuando un cierre se desglosa fácilmente en pequeños fragmentos de material, de hecho, éstos no deben producir una gran cantidad de fragmentos desde el agujero que corta la aguja a través del cierre.(6)

La transmisión de vapor de agua (MTV), es una consideración importante cuando se selecciona un cierre para productos higroscópicos, productos liofilizados y para productos que se encuentran bajo una capa de gas inerte (no oxígeno). MTV es inversamente proporcional a la barrera de protección, generalmente, el incremento del filtro hace crecer el valor de MTV, los butilelastómeros proveen buena protección MTV, mientras el caucho natural es pobre.(6)

Capas de plástico o laca son a veces aplicadas en la superficie que estará en contacto con el producto. El vapor de teflón puede mostrarse como una barrera efectiva contra la absorción, y puede adaptarse la forma física del cierre de acuerdo al uso. Los mas comunes son utilizados para productos libres de humedad; los cierres en forma de discos preensamblados en cápsulas de aluminio son usados para incrementar la velocidad de operación en el empaque de alta velocidad en antibióticos y otras drogas, otras designaciones son utilizadas de acuerdo a la necesidad de una particular aplicación.(6)

La resistencia a la punción es referida a la presión requerida para insertar la aguja dentro del cierre, los inyectables por lo general, se administran mediante agujas de pequeños diámetros (23-25 mm de grosor), muchos tienen baja resistencia a la punción, y estos son administrados con agujas que tienen un mayor diámetro al mencionado.(6)

Dimensiones deben ser constantes de acuerdo a lo especificado con el fabricante. La uniformidad del grosor es importante ya que estos pueden abultarse durante el proceso de esterización, la superficie completamente plana facilita su manipulación.(6)

Varias propiedades químicas deben ser determinadas, es decir:

Acidez o alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, metales pesados, zinc soluble, amonio, residuo por evaporación y sulfuros volátiles.

Estos ensayos se determinan para dar seguridad y así mismo para asegurar que en el complejo final de caucho no existen sustancias en exceso (mayor cantidad que la permitida) de las que intervinieron en su manufactura, ya que pueden provocar reacciones adversas en el preparado al que protegerán o al paciente al que se le administrará el preparado. El anexo No.13.2 muestra la resistencia química de algunos polímeros de caucho natural y sintético.(7)

Los controles microbiológicos se llevan a cabo para asegurar que el proceso de manufactura es limpio en cuanto a materias primas, instalaciones, personal, etc. Se tiene como principal consideración el destino final del cierre como parte del empaque que protege a productos de uso parenteral. Estos incluyen toxicidades sistémicas y pruebas de reacciones intracutáneas.

3.6. COMPATIBILIDAD DE LOS CIERRES DE CAUCHO CON PRODUCTOS FARMACEUTICOS:

Idealmente los cierres de caucho deben ser no reactivos con el producto con el que se encuentren en contacto, actualmente no existe el cierre ideal, pero para cada compuesto de caucho, se requiere examinar la compatibilidad con la preparación con que será usado. Existen dos problemas principales de compatibilidad:

- 3.6.1. Extracción de ingredientes del compuesto de caucho, con reacciones subsecuentes con los ingredientes del producto,

3.6.2. Remoción de componentes del preparado por absorción del caucho o por vapor pasado a través del cierre (absorción de principios activos, preservantes antibacteriales u otras sustancias).

Estos problemas se encuentran con relativa frecuencia , y no pueden ser explicados ya que compuestos invariables entre si introducen algunos problemas. En la tabla siguiente se ilustra la influencia de cierres de caucho en la pérdida de preservante antibacteriano (clorobutanol).

TEMPERATU	SEMANAS ALMACENAM.	AMPOLLA CONTROL %	CAUCHO NATURAL		POLIMERO NEOPRENO		POLIMERO BUTILO	
			VERTICAL%	INVERTIDA %	VERTICAL %	INVERTIDA %	VERTICAL %	INVERTIDA %
25	12	100	81.0	78.7	87.3	81.0	68.1	63.8
40	2	100	76.6	63.8	61.7	59.6	68.1	61.7
--	12	97.9	74.5	57.5	53.2	46.8	66.0	66.0
50	2	97.9	59.6	57.2	57.2	46.8	66.0	61.7
--	12	91.5	57.5	42.5	46.8	38.3	59.6	57.5
60	2	95.8	57.5	53.2	51.0	46.8	51.0	48.9
--	12	7.24	57.5	42.5	29.8	8.5	46.8	46.8

Esto es evidente, ya que a altas temperaturas (60°C) después de 12 semanas de almacenaje, los viales sellados con cierres de neopreno y guardados en una posición invertida, muestran solo 8.5% de concentración residual del clorobutanol, mientras ampollas bajo las mismas condiciones de almacenaje contienen 72.4%. Un estudio posterior hecho para demostrar el efecto del extracto del cierre de caucho natural usado para viales que contienen agua para inyección, en él los viales fueron llenados con agua y colocados dentro de autoclave, en el espectro de absorción de los extractos que fueron autoclaveados normalmente causa un extracto apreciable hacia el agua. Una capa epóxica se aplica al cierre y con esto causar una considerable reducción de interacciones entre el preparado y el cierre. El vapor de teflón previenen esencialmente la interacción. La presencia del extracto del cierre de caucho en el preparado puede interferir con el análisis del ingrediente activo, afectar la toxicidad o pirogenecidad del preparado inyectable, interactuar con la droga o preservante para causar su inactivación o disminución de estabilidad del preparado y causar partículas en el preparado.(2)

Usualmente la compatibilidad preliminar es asignada para parte del cierre que está en contacto con el preparado farmacéutico, las interacciones son encontradas porque las muestras

son examinadas cualitativa y cuantitativamente por evidencias químicas o cambios físicos encontrados en el cierre o producto.(2)

Normalmente pruebas abundantes son hechas para determinar la compatibilidad de los cierres de caucho con un producto parenteral, y con esto pueden ser obtenidas aproximaciones empíricas. Pero en general son requeridas pruebas físicas, químicas y microbiológicas de cada formulación de cierres de caucho.(2)

Las características principales de los componentes de los cierres de caucho son:

- a. Limpieza y baja reactividad química.
- b. Muy limitado número de componentes.
- c. Componentes bien definidos químicamente.
- d. Componentes con baja extractibilidad.
- e. Productos no reactivos después de la vulcanización.(8)

Actualmente se comprueba que los cierres de caucho son compatibles con muchas sustancias, aunque para cada preparado se deberán realizar pruebas específicas. Las sustancias generalmente compatibles con estos son:

- a. Heparina.
- b. Insulina.
- c. Vacunas.
- d. Oxitetraciclina.
- e. Penicilinas.
- f. Cefalosporinas.
- g. Hormonas y esteroides.
- h. Vitaminas.
- i. Agentes de contraste para Rayos x.
- j. Agua para inyección.(8)

4. JUSTIFICACION

Actualmente el control de calidad que desarrollan las Industrias Farmacéuticas Nacionales se prioriza en el análisis de materias primas, productos en proceso y/o productos terminados, a veces sin tener en cuenta que los materiales de empaque son destinados para proteger al producto, pueden contaminarlo, en especial cuando están en contacto con él. (9)

Los preparados parenterales al ser administrados atraviesan barreras protectoras del cuerpo humano, por lo que su pureza debe ser excepcional, como ninguna de las otras formas farmacéuticas. Los cierres de caucho son considerados como un componente más de estos productos, debido a que se encuentran en íntimo contacto con él. (1)

En el proceso de manufactura de estos materiales se utilizan muchas sustancias químicas para modificar las propiedades originales del caucho a conveniencia del cliente, y que al sobrepasar los límites previamente establecidos por las Farmacopeas, pueden quedar disueltas o suspendidas en el preparado, entrando posteriormente en contacto con el cuerpo humano al cual pueden causar reacciones adversas como toxicidad en diferentes grados, etc. Algunas propiedades como pH pueden alterar la estabilidad del preparado y causar su deterioro.

Es importante que las Industrias Farmacéuticas Nacionales conozcan y realicen pruebas fisicoquímicas a los cierres de caucho, ya que por encontrarse en contacto directo con el preparado pueden presentarse dos problemas principales que tendrían que ser resueltos posteriormente, si el control de calidad no se realiza: la extracción de los componentes del caucho por los ingredientes del preparado farmacéutico o la extracción de los ingredientes del preparado por los componentes del caucho.

Ambas situaciones provocarían una pérdida económica para las industrias farmacéuticas o peor aún en la aparición de reacciones no deseadas en el cuerpo humano.

Actualmente no existe mucha información disponible sobre este tema y ningún estudio como el que se presenta, por lo que se considera que éste puede servir como documento informativo a todas las personas que se encuentren involucradas en su utilización o que necesiten este tipo de información.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Evaluar la calidad de los cierres de caucho utilizados por la industria farmacéutica nacional en preparados parenterales.

5.2. Objetivos Específicos:

- 5.2.1. Determinar si los cierres de caucho utilizados por la industria farmacéutica nacional en preparados parenterales cumplen con las pruebas físicas (apariencia, fragmentación y sellabilidad) descritas por la Farmacopea Europea VI⁰.
- 5.2.2. Determinar si los cierres de caucho utilizados por la industria farmacéutica nacional en preparados parenterales cumplen con las pruebas químicas (acidez-alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, zinc soluble, amonio, residuo por evaporación y sulfuros volátiles) descritas por la Farmacopea Europea VI⁰, y metales pesados descritos por la USP 23.



6. HIPOTESIS

Los cierres de caucho utilizados por la Industria Farmacéutica Nacional para preparados parenterales cumplen con las pruebas físicas y químicas descritas por la Farmacopea Europea VI^o y metales pesados descrita por la USP 23.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1. UNIVERSO Y MUESTRA:

El universo de trabajo incluyó los cierres de caucho utilizados como parte del material de empaque de preparados parenterales. Se seleccionaron 5 industrias farmacéuticas nacionales que utilizan cierres de caucho para preparados parenterales, éstos fueron muestreados y posteriormente analizados.

7.2. RECURSOS HUMANOS:

7.2.1. Autora: Rina Lisbeth Godínez López

7.2.2. Asesora: Licda. Aracely de León Amézquita

7.2.3. Personal profesional y técnico del Departamento de Garantía de Calidad de Laboratorio Unipharm S.A

7.3 MATERIALES:

7.3.1 Equipo:

Espectrofotómetro de absorción atómica (LUCAM).

Espectrofotómetro UV-VIS (Laboratorio Unipharm S.A.)

Autoclave (Laboratorio Unipharm S.A.)

Estufa (Laboratorio Unipharm S.A.)

7.3.2. Reactivos:

Acetato de plomo 0.25 M.

Acido acético 1N

Acido clorhídrico 0.01N y 0.1N

Acido sulfúrico.

Almidón R.

Azul de Bromotimol.

Hemetilentetramina.

Hidróxido de sodio 0.01 N

Permanganato de potasio 0.01N
Solución de ácido cítrico 2%.
Solución de azul de metileno 0.1%
Solución estándar de plomo 2 ppm.
Solución estándar de Zinc (5 mg/mL)
Sulfato de hidrazina.
Sulfuro de hidrógeno
Tiosulfato de sodio 0.01N
Yoduro de potasio

7.3.3. Cristalería:

Beakers.
Probetas.
Micropipetas.
Pipetas volumétricas.
Pipetas serológicas.
Balones aforados.
Erlenmeyers.
Buretas.
Celdas de Espectrofotómetro.

7.3.4 Materiales de Laboratorio:

Bulbos de hule para pipetas y micropipetas.
Magneto.
Agujas hipodérmicas.
Jeringas.
Papel filtro poro 0.5 μ g
Papel filtro impregnado con acetato de plomo.

7.4. METODOS:

La muestra recolectada de cierres, fué equivalente a un área aproximada de 500 cm^2 de superficie de cacuho por industria, dicha muestra se utilizó para llevar a cabo el método de análisis que a continuación se describe:

7.4.1. SOLUCION S (Solución extractable obtenida al lavar, hervir, enjuagar y autoclavar 100 cm² de cierres de caucho con agua, ésta se utilizará para los ensayos que se describen posteriormente).

Lavar un número de cierres correspondiente a un área de superficie de cerca de 100 cm². Colocar en un contenedor conveniente de vidrio, cubrir con agua, hervir por cinco minutos y enjuagar cinco veces con agua fría, lavar los cierres en un frasco de boca ancha, agregar 200 mL de agua por 100 cm² de área de superficie de cierres y pesar. Cubrir la boca del frasco con papel de aluminio, en un beacker de borosilicato caliente en un autoclave a 121° centigrados temperatura alcanzada de 20-30 minutos, mantener esta temperatura por 30 minutos, enfriar a temperatura ambiente ± en 30 minutos (al principio la mayor parte del contenido es agua). Agitar e inmediatamente separar los cierres de la solución por decantación. Agitar la solución S antes de cada prueba.

7.4.2. BLANCO:

Preparar un blanco de las misma manera con 200 mL de agua sin los cierres.

7.4.3. APARIENCIA:

La solución S no es mas opalescente que la solución de referencia obtenida por la mezcla de una solución de sulfato de hidrazina 1% y una solución de hexametilentatramina 2.5%, y posterior dilución de 15 mL a 1000 mL con agua y finalmente 5 mL a 100 mL con agua.

7.4.4. ACIDEZ O ALCALINIDAD

A 20 mL de la solución S agregar 0.1 mL de azul de bromotimol R. No mas de 0.3 mL de de NaOH 0.01N, 0.8 mL de 0.01N de HCl se requiere para obtener un color azul o amarillo respectivamente.

7.4.5. ABSORBANCIA:

Llevar a cabo esta prueba dentro de un máximo de 4 horas de preparada la solución S. Filtrar la solución S sobre un filtro de poro 0.5 um, descartar los primeros mL del filtrado.

Medir la absorbancia del filtrado a una longitud de onda de 220 mn-360nm usar el blanco como líquido de comparación, a esta longitud de onda la absorbancia no excede 0.2 si es necesario diluir el filtrado antes de medir la absorbancia y corregir el resultado de acuerdo a la dilución.

7.4.6. SUSTANCIAS REDUCTORAS:

Llevar a cabo esta prueba dentro de un máximo de 4 horas de preparada la solución S. A 20 mL de solución S agregar 1 mL de ácido sulfúrico R diluido y 20 mL de permanganato de potasio 0.01 N. Hervir por 3 minutos, enfriar, agregar 1 gramo de yoduro de potasio R y titular inmediatamente con tiosulfato de sodio 0.01N, usar 0.25 mL de solución de almidón R 2% como indicador. Usar 20 mL del blanco para llevar a cabo la titulación. La diferencia entre los volúmenes de titulación no es mayor a 3 mL.

7.4.7. METALES PESADOS:

Transferir 20 mL del blanco y de la muestra a tubos de comparación. Trasferir 2, 6 y 10 mL de solución estándar de plomo a tubos de comparación. A cada tubo agregar 2 mL de ácido acético 1N y ajustar cada tubo a 25 mL con agua purificada. agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno TS, mezclar y dejar reposar por 5 minutos. Observar los tubos sobre una superficie blanca. Determinar el contenido de metales pesados en el blanco y en la muestra. El contenido de metales pesados es la diferencia entre el blanco y la muestra.

7.4.8. ZINC SOLUBLE:

No más de 5 μ g de Zn por mL de la solución S determinada por espectrofotometría de absorción atómica. Usar una muestra de la solución de referencia.

7.4.8.1. Solución testigo: para 10 mL de solución S agregar 0.5 mL de HCl 0.1N y diluir a 100 mL con agua.

7.4.8.2. Solución de referencia: Diluir 1 mL de la solución estándar de zinc (5mg/mL Zn) R a 1000 mL con agua a 10 mL de la solución final, agregar 0.5 mL de HCl 0.1N y diluir a 100 mL con agua, medir la absorbancia a 214 nm.

7.4.9. AMONIO:

Hacer 5 mL de la solución S alcalina. Si es necesario por la adición de Hidróxido de sodio R diluido y diluir a 15 mL con agua. Para la solución agregar 0.3 mL de solución alcalina de tetraiodomercurato de potasio, preparar un estándar usando 10 mL de solución estándar de amonio (1ppm amonio R), agregar el mismo volumen de hidróxido de sodio R diluido, como para la solución de prueba. Diluir a 15 mL con agua y agregar 0.3 mL de solución alcalina de tetraiodomercurato de potasio R. Después de 30 segundos cualquier color amarillo en la solución de prueba no es mas intensa que el estándar (2 ppm en solución S).

7.4.10. RESIDUO POR EVAPORACION:

Evaporar 50 mL de solución S y llevar a sequedad sobre un baño maría y secar a 100-105 grados centígrados. El residuo no debe pesar mas de 2 mg.

7.4.11. SULFUROS VOLATILES:

Colocar una superficie total de $20 \pm 1 \text{ cm}^2$ de cierres (cortarlos si es necesario) en un frasco cónico de 100 mL y agregar 50 mL de una solución de ácido cítrico R 2% m/v, colocar una pieza de papel con acetato de plomo R sobre la boca del frasco y mantener el papel en posición vertical al colocar sobre el papel un frasco pesado en posición invertida

Calientar en un autoclave a $121^\circ \text{C} \pm 2^\circ \text{C}$ por 30 minutos, cualquier mancha negra sobre el papel no es mas intensa que la del estándar preparado de la misma manera al usar 0.154 mg de sulfito de sodio R y 50 mL de ácido cítrico R 2% m/v.

Para las pruebas de sellabilidad y fragmentación usar cierres tratados como se describe para la penetración de la solución S y dejar secar.

7.4.12. SELLABILIDAD DEL CIERRE (POR PERFORACION):

Para cierres utilizados en contenedores multidosis, llevar a cabo el siguiente examen: Llevar 10 viales convenientemente al volumen nominal con agua y adaptar los cierres a ser examinados, asegurar con una cápsula. Usar una aguja hipodérmica para cada cierre, pinchar 10 veces el cierre en sitio diferente. Sumergir el vial en solución de azul de metileno 0.1% y

reducir la presión a 27 KP (3.915 lb/plg²) por 10 minutos, restaurar la presión y dejar el vial inmerso por 30 minutos, enjuagar el vial al sacarlo, ninguno de los viales contiene trazas de solución coloreada.

7.4.13. FRAGMENTACION:

Para cierres que deben ser traspasados con una aguja hipodérmica, llevar a cabo la siguiente prueba:

Si los cierres se usan para preparaciones acuosas, medir en 20 viales limpios un volumen de agua correspondiente al volumen nominal menor 4 mL, cierre los viales con los cierres para ser examinados, asegurar con una cápsula y dejar verticalmente por 16 horas. Si los cierres se usan para preparaciones secas cerrar 20 viales limpios con los cierres para ser examinados. Usar para cada cierre una aguja hipodérmica largobicelada con ángulo de $12 \pm 2^\circ$, con un diámetro externo de 0.8 mm, adaptar a una jeringa limpia, inyectar dentro del vial 1 mL de agua y remover 1 mL de aire, llevar a cabo esta observación 4 veces para cada cierre, penetrar cada vez en un sitio diferente, usar una nueva aguja para cada cierre, asegurarse que la aguja no sea despuntada durante el ensayo. Pasar el líquido en el vial a través de un filtro de poro 0.5 μ g contar los fragmentos de caucho visibles al ojo, el total de fragmentos no debe exceder cinco. El límite se basa en la suposición que partículas con un diámetro igual o mayor a 50 μ g son visibles al ojo. En casos de duda o disputa los fragmentos son examinados con un microscopio para verificar su naturaleza y dimensión.

7.5. DISEÑO DE LA INVESTIGACION

7.5.1. MUESTRA Y DISEÑO DE MUESTREO:

El número de cierres de caucho que formó la muestra se recolectó por conveniencia y fué equivalente a 500 cm² de área de caucho por cada industria, esta cantidad fué necesaria para obtener dos réplicas por cada análisis (pruebas físicas y químicas descritas en la Farmacopea Europea VI^o y USP 23), el número de cierres recolectados no se indica ya que el área del caucho puede variar de una industria a otra, debido a los diferentes tamaños de cierres.

Se seleccionaron 5 industrias farmacéuticas nacionales para la toma de la muestra, ésta selección fué también por conveniencia y se encontró basada en los criterios siguientes:

- Que utilizara cierres de caucho como parte del material de empaque de preparados parenterales.
- Que fuera considerada como una de las que posee mayor comercialización de estos productos en Guatemala.

7.5.2. ANALISIS DE RESULTADOS:

Para la presente investigación el análisis de resultados fué descriptivo y se llevó a cabo a través de tablas y gráficas. Se muestra en tablas los resultados, la media del resultado, el cumplimiento de la especificación y la comparación entre las muestras. Las gráficas muestran la dispersión de los resultados por muestra.

8. RESULTADOS

8.1. APARIENCIA:

ESPECIFICACION: La solución S no debe ser mas opalescente que la solución de referencia.

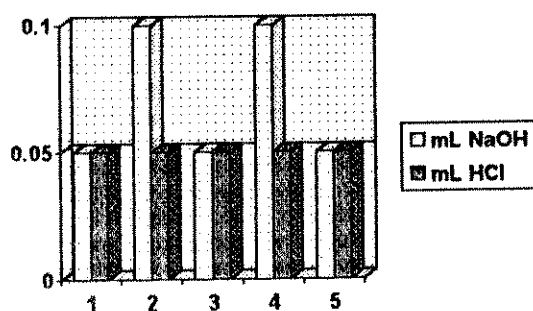
INDUSTRIA No.	MUESTRA No.1	MUESTRA No.2	RESULTADO
1	Menos opalescente que la solución de referencia	Menos opalescente que la solución de referencia	CUMPLE
2	Menos opalescente que la solución de referencia	Menos opalescente que la solución de referencia	CUMPLE
3	Menos opalescente que la solución de referencia	Menos opalescente que la solución de referencia	CUMPLE
4	Menos opalescente que la solución de referencia	Menos opalescente que la solución de referencia	CUMPLE
5	Menos opalescente que la solución de referencia	Menos opalescente que la solución de referencia	CUMPLE

8.2. ACIDEZ O ALCALINIDAD

ESPECIFICACION: No mas de 0.3 mL de hidróxido de sodio 0.01N para obtener un color azul.

No mas de 0.8 mL de ácido clorhídrico 0.01N para obtener un color amarillo.

INDUSTRIA No.	MUESTRA No.1	MUESTRA No.2	MEDIA	RESULTADO
	mL de NaOH/mL de HCl	mL de NaOH/mL de HCl	mL de NaOH/mL HCl	
1	0.05mL /0.05mL	0.05mL /0.05mL	0.05 mL/0.05 mL	CUMPLE
2	0.1mL /0.05mL	0.1mL /0.05mL	0.1 mL/0.05 mL	CUMPLE
3	0.05mL /0.05mL	0.05mL /0.05mL	0.05 mL/0.05 mL	CUMPLE
4	0.1mL /0.05mL	0.1mL /0.05mL	0.1 mL/0.05 mL	CUMPLE
5	0.05mL /0.05mL	0.05mL /0.05mL	0.05 mL/0.05 mL	CUMPLE

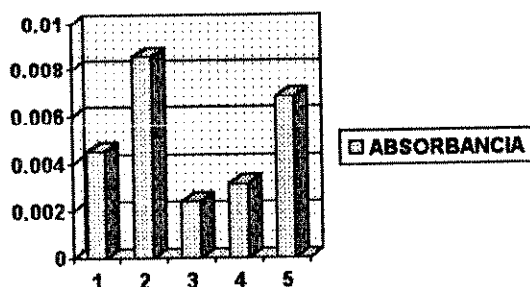


mL de NaOH y HCl (0-0.1 mL) / NUMERO DE INDUSTRIA (1-5)

8.3. ABSORBANCIA

ESPECIFICACION: A una longitud de onda de 220-360 nm, la muestra no debe presentar una absorbancia mayor a 0.2.

INDUSTRIA No.	ABSORBANCIA MUESTRA No.1	ABSORBANCIA MUESTRA No.2	MEDIA DE LA ABSORBANCIA	RESULTADO
1	0.0036	0.0055	0.0045	CUMPLE
2	0.0078	0.0093	0.00855	CUMPLE
3	0.0028	0.0020	0.0024	CUMPLE
4	0.0030	0.0033	0.00315	CUMPLE
5	0.0035	0.0033	0.0068	CUMPLE

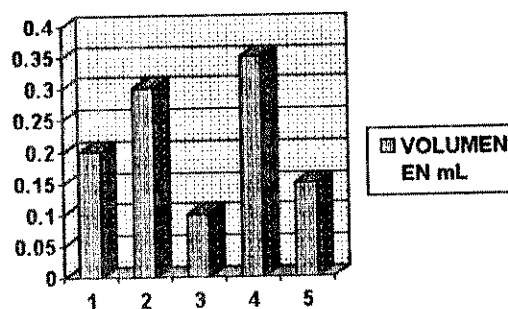


MEDIA DE LAS ABSORBANCIAS DETERMINADAS (0-0.01) / NUMERO DE INDUSTRIA (1-5)

8.4. SUSTANCIAS REDUCTORAS

ESPECIFICACION: La diferencia entre los volúmenes utilizados para la titulación del blanco y la muestra no es mayor a 3.0 mL.

INDUSTRIA No.	DIFERENCIA ENTRE		MEDIA DE LA DIFERENCIA DE LOS VOLUMENES DE TITULACION	RESULTADO
	VOLUMENES DE TITULACION MUESTRA No.1 /BLANCO	VOLUMENES DE TITULACION MUESTRA No.2 /BLANCO		
1	0.3 mL	0.1 mL	0.2 mL	CUMPLE
2	0.2 mL	0.4 mL	0.3 mL	CUMPLE
3	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL	CUMPLE
4	0.3 mL	0.4 mL	0.35 mL	CUMPLE
5	0.2 mL	0.1 mL	0.15 mL	CUMPLE



MEDIA DE LA DIFERENCIA DE LOS VOLUMENES DE TITULACION (0-0.4 mL) / NUMERO DE INDUSTRIA (1-5)

8.5. METALES PESADOS

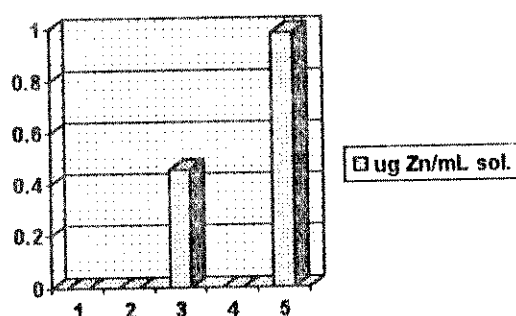
ESPECIFICACION: El contenido de metales pesados de la muestra no debe ser superior que el contenido del estándar.

INDUSTRIA No.	TURBIDEZ MUESTRA No.1		RESULTADO
	COMPARADA CON EL ESTANDAR	TURBIDEZ MUESTRA No.2 COMPARADA CON EL ESTANDAR	
1	Menor	Menor	CUMPLE
2	Menor	Menor	CUMPLE
3	Menor	Menor	CUMPLE
4	Menor	Menor	CUMPLE
5	Menor	Menor	CUMPLE

8.6. ZINC SOLUBLE

ESPECIFICACION: La muestra no debe contener mas de 5 μg de zinc por mL de solución S, determinado a 214 nm por espectrofotometría de absorción atómica.

INDUSTRIA No.	CONTENIDO DE ZINC EN MUESTRA NO.1	CONTENIDO DE ZINC EN MUESTRA NO.2	MEDIA DE LAS DETERMINACIONES	RESULTADO
1	N.D.	N.D.	0 ug Zn/mL sol.	CUMPLE
2	N.D.	N.D.	0 ug Zn/mL sol.	CUMPLE
3	0.46 ug Zn/mL sol.	0.45 ug Zn/mL sol.	0.455 ug Zn/mL sol.	CUMPLE
4	N.D.	N.D.	0 ug Zn/mL sol.	CUMPLE
5	0.53 ug Zn/mL sol.	0.45 ug Zn/mL sol.	0.98 ug Zn/mL sol.	CUMPLE



MEDIA DEL CONTENIDO DE ZINC EN ugZn/mL SOLUCION (0-1 ug Zn/mL sol.) / NUMERO DE INDUSTRIA (1-5)

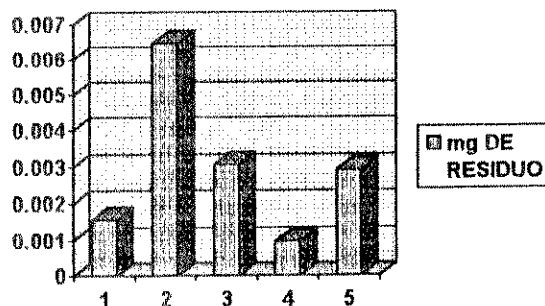
8.7. AMONIO

Este análisis no se llevó a cabo debido a la carencia de reactivos para su desarrollo.

8.8. RESIDUO POR EVAPORACION

ESPECIFICACION: El peso del residuo no debe ser superior a 2 mg.

INDUSTRIA No.	PESO DEL RESIDUO MUESTRA No. 1	PESO DEL RESIDUO MUESTRA No. 2	MEDIA DEL PESO DEL RESIDUO	RESULTADO
1	0.0012 mg	0.0019 mg	0.00155 mg	CUMPLE
2	0.0052 mg	0.0077 mg	0.00645 mg	CUMPLE
3	0.0023 mg	0.0038 mg	0.00305 mg	CUMPLE
4	0.0011 mg	0.0008 mg	0.00095 mg	CUMPLE
5	0.0012 mg	0.0017 mg	0.0029 mg	CUMPLE



MEDIA DEL PESO DEL RESIDUO EN mg (0-0.007) / NUMERO DE INDUSTRIA (1-5)

8.9. SULFUROS VOLATILES

ESPECIFICACION: cualquier mancha extraña sobre el papel de acetato de plomo no es mas intensa que el estándar.

INDUSTRIA No.	INTENSIDAD DE LA MANCHA EN LA MUESTRA No. 1	INTENSIDAD DE LA MANCHA DE LA MUESTRA No 2	RESULTADO
1	Menor que la del estándar	Menor que la del estándar	CUMPLE
2	Menor que la del estándar	Menor que la del estándar	CUMPLE
3	Menor que la del estándar	Menor que la del estándar	CUMPLE
4	Menor que la del estándar	Menor que la del estándar	CUMPLE
5	Menor que la del estándar	Menor que la del estándar	CUMPLE

8.10. FRAGMENTACION

ESPECIFICACION: El total de fragmentos encontrados no excede cinco.

INDUSTRIA No.	NUMERO DE FRAGMENTOS MUESTRA No. 1 X 12 VIALES	NUMERO DE FRAGMENTOS MUESTRA No.2 X 12 VIALES	RESULTADO
1	Cero	Cero	CUMPLE
2	Cero	Cero	CUMPLE
3	Cero	Cero	CUMPLE
4	Cero	Cero	CUMPLE
5	Cero	Cero	CUMPLE

8.11. SELLABILIDAD DEL CIERRE (POR PERFORACION):

ESPECIFICACION: Ninguno de los viales contiene trazas de la solución coloreada.

INDUSTRIA No.	# DE VIALES CON TRAZAS DE	# DE VIALES CON TRAZAS DE	RESULTADO
	SOLUCION COLOREADA PRUEBA No 1 X 10 VIALES	SOLUCION COLOREADA PRUEBA No 2 X 10 VIALES	
1	Cero	Cero	CUMPLE
2	Cero	Cero	CUMPLE
3	Cero	Cero	CUMPLE
4	Cero	Cero	CUMPLE
5	Cero	Cero	CUMPLE

OF LA QUINTA
BIBLIOTECA
DE LOS DIOS DE ORO

9. DISCUSION DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados encontrados en los cuadros y gráficas se acepta la hipótesis planteada. A pesar de que las muestras de cierres analizadas cumplen con las especificaciones descritas con anterioridad, los resultados varían de una muestra a otra aún cuando ambas pertenecen a la misma industria, esto se debe posiblemente a que los cierres recolectados pertenecieron a distintos lotes, los resultados son aceptables debido a que no existe una variación significativa.

Para la prueba de apariencia, se encontró dificultad al conseguir los reactivos que se necesitaban, esto es debido a que estos ya no son comunes dentro del medio farmacéutico, al punto de que uno de los mayores proveedores de sulfato de hidrazina discontinuó su entrega en Guatemala. Se considera que al aumentar el número de industrias que realicen este control, aumentará la demanda de reactivos y por lo tanto la facilidad de adquirirlos. Para llevar a cabo esta prueba es esencial que los tiempos de reposo de las soluciones indicados en la Farmacopea Europea sean cumplidos, ya que las reacciones entre ambos reactivos no son inmediatas, así mismo es necesario que los tubos de comparación que se utilicen sean idénticos entre sí, ya que de no ser así, los resultados pueden variar.

Para la prueba de acidez o alcalinidad es importante agregar las soluciones valorantes gota a gota, ya que cuando el cierre cumple esta prueba posiblemente el cambio de color se de al agregar la primera gota.

La prueba de absorbancia es aconsejable llevarla a cabo dentro del límite de tiempo previamente establecido, ya que de no ser así las sustancias contenidas en la muestra pueden reaccionar, además es necesario considerar la sensibilidad del espectrofotómetro a utilizar, con ambas sugerencias se disminuye el índice de error en los resultados.

La prueba de sustancias reductoras debe realizarse en forma cuidadosa y rápida debido a que el permanganato de potasio al oxidarse puede provocar resultados erróneos, ya que la diferencia de volúmenes puede exceder el límite aceptable.

La prueba de metales pesados se realizó sustituyendo el sulfuro de hidrógeno por el sulfuro de sodio, esta sustitución se basó en la experiencia obtenida en el departamento de Farmacia Química de la Facultad de CCQQ y Farmacia de la USAC en donde los resultados fueron buenos al comparar el precipitado que se forma con ambos reactivos (al tener como

patrón el sulfuro de hidrógeno), esto se encuentra fundamentado de acuerdo a las siguientes reacciones:



En ambas reacciones se observa la formación del precipitado de sulfuro de plomo que es el importante en la realización de este análisis. La decisión de sustituir estos reactivos, también se debió a que el sulfuro de hidrógeno es difícil de generar lo que a la hora de implantar el control de cierres en una industria farmacéutica puede influir para que no se realice, y a que cuando se genera los vapores son tóxicos para la salud. Lo más importante para esta prueba es utilizar los reactivos recién preparados, ya que de no ser así, puede que no se lleve a cabo la reacción esperada, o que solo se lleve a cabo parcialmente. También es necesario que los tubos sean observados a los 5 minutos exactos como indica la USP 23 y al modificar el tiempo de comparación el sulfuro de sodio o sulfuro de hidrógeno puede alterar el resultado, ya que el resultado de este análisis se encuentra determinado por la turbidez que provoca la reacción.

La determinación de zinc soluble puede alterarse, debido a que trazas de zinc son encontradas frecuentemente en recipientes de vidrio, agua, cristalería, etc. es recomendable que si las muestras son almacenadas para su posterior lectura, se guarden en tubos plásticos libres de trazas de zinc asegurados con tapones de rosca (previamente lavados con ácido). En el presente estudio la determinación del contenido de zinc se realizó en forma directa ya que el contenido fue bajo (no hay que hacer recálculo de acuerdo a diluciones). La sensibilidad del espectrofotómetro fue de 0.001ug/mL de solución, y se sugiere para las determinaciones ya que la sensibilidad debe ser tan baja como sea posible.

El ensayo de determinación de amonio, no se llevó a cabo en ninguno de las muestras, debido a que no fue posible la obtención de los reactivos. Se consideró que no era indispensable su realización, ya que el amonio y/o compuestos nitrogenados se utilizan como aceleradores o antioxidantes en la manufactura de los cierres, pero en general la cantidad que se encuentra en cada cierre no se considera como dosis letal o tóxica, además la principal vía de intoxicación es por inhalación. Se debe tomar en cuenta que trazas de estos compuestos pueden afectar la estabilidad del producto, por lo que la principal vía de intoxicación de esta sustancia es por inhalación. Se debe tomar en cuenta que trazas de estos compuestos pueden afectar la estabilidad del producto, por lo que se sugiere realizar pruebas de estabilidad para los mismos.

Para la prueba de residuo por evaporación, se debe tener presente que aún cuando no se indique en la Farmacopea, las cápsulas de porcelana deben ser llevadas a peso constante, ya que si no se secan previamente por calor seco, pueden alterar los resultados.

La prueba de sulfuros volátiles debe llevarse a cabo rápidamente, por la volatilización del sulfuro, y es éste el que reacciona con el acetato de plomo que se encuentra en el papel. Cubrir el erlenmeyer con el papel de acetato de plomo en forma inmediata es importante para obtener resultados confiables.

En la prueba de fragmentación es importante asegurarse de que los viales a utilizar estén completamente limpios, se sugiere utilizar agua filtrada con membrana de poro 0.5 μ g, ya que debido al tamaño de los fragmentos encontrados al filtrar la solución final, puede crearse confusión o duda para determinar si el fragmento pertenece al frasco vial, al agua o al cierre.

La prueba de sellabilidad de los cierres (por perforación) fue llevada a cabo para determinar la capacidad que tiene el caucho de volver a su estado original después de ser traspasado por agujas hipodérmicas. Dicha sellabilidad es necesaria para dar protección al producto especialmente cuando la dosis es fraccionada o multidosis. Así mismo se debe asegurar la hermeticidad del envase con el cierre o tapón y la arandela o cápsula de aluminio.

Aún cuando todas las industrias cumplen con la especificación de cada ensayo realizado, se pueden observar leves diferencias de calidad entre cada una, posiblemente esto se deba principalmente a las siguientes razones:

- Los componentes que utiliza cada proveedor para la manufactura de cierres (calidad o cantidad).
- Controles que cada proveedor realiza a los cierres (en proceso y terminados)
- Calidad que exige cada industria.

No existe diferencia significativa entre los resultados de una industria y otra, y no se puede afirmar que una industria tiene el cierre de mejor calidad absolutamente, ya que por ejemplo la industria No. 3 posee en mejor resultado en tres ensayos (acidez-alcalinidad, absorbancia y sustancias reductoras), pero ocupa el cuarto lugar en el resultado de un ensayo (residuo por evaporación). Por estas razones se afirma que los cierres de caucho utilizados por la industria farmacéutica nacional que se evaluaron en la presente investigación cumplen con las especificaciones de calidad de la USP 23 y Farmacopea Europea VI⁰, por lo cual pueden ser utilizados como parte del material de empaque para productos parenterales.

10. CONCLUSIONES

- 10.1. Los cierres de caucho utilizados por la industria farmacéutica nacional que se evaluaron en la presente investigación, se encuentran entre especificaciones de calidad, por lo que pueden ser utilizados como parte del material de empaque de productos parenterales.
- 10.2. Los cierres de caucho utilizados por la industria farmacéutica nacional que se evaluaron en la presente investigación, cumplen con las pruebas físicas de apariencia, fragmentación y sellabilidad descritas por la Farmacopea Europea VI^o.
- 10.3. Los cierres de caucho utilizados por la industria farmacéutica nacional que se evaluaron en la presente investigación, cumplen con las pruebas químicas de acidéz-alkalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, zinc soluble, residuo por evaporación y sulfuros volátiles descritas por la Farmacopea Europea VI^o, y con la prueba de metales pesados descrita por la USP 23.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1. Las industrias farmacéuticas nacionales deben dar importancia no solo a los análisis de materias primas o productos terminados o en proceso, sino también a los materiales de empaque.
- 11.2. Las industrias farmacéuticas nacionales que aún no cuentan con este tipo de análisis, los implanten para calificar a sus proveedores y en forma complementaria exigir el certificado de análisis del proveedor.
- 11.3. Los organismos estatales encargados de velar por el control de la calidad de los productos farmacéuticos empiecen a dar importancia a la calidad de los materiales de empaque, especialmente si se encuentran en contrato directo con el producto.
- 11.4. Debido a que la calidad de los cierres analizados se encontró entre especificaciones, se sugiere a las industrias farmacéuticas realizar controles adicionales, tales como: microbiológicos y pruebas de compatibilidad entre el producto y el cierre, para prever incompatibilidades que modifiquen la estabilidad del producto farmacéutico.

12. REFERENCIAS

1. Gennaro AR, et al. Farmacia práctica de Remington. Argentina: Panamericana. Vols 2, vol.2, 1977. 2723p. (P.2056-2091).
2. Lachman L. The theory and practice of industrial pharmacy. 3rd. ed. Unites States of America: Lea and Febiger. 1986. 902 p. (p.649-76, 720-23, 801-02)
3. Novelli A. Química orgánica acíclica. Argentina: T-palumbo. 1950. 1041p. (P.954-971)
4. Pine SH, et al. Química orgánica. 4a. ed. México: Mc graw Hill. 1980 1088p. (P.984-991).
5. Morris RT, Boyd RN. Química orgánica. México: Fondo Educativo Interamericano, 1970. 1291 p. (P.283-284, 1071-1074).
6. Avis KE, Lachman L, Lieberman HA, Pharmaceutical dosage forms: parenteral medications 4rd. USA: Mc Graw Hill, 1984. 466 p. (P. 190-196, 220-224).
7. Perry R, Chilton Ch. Manual del ingeniero químico. 2a. ed. México: Mc graw hill. Vols 2, vol 2. 1983. 25-55 p. (P. 23-19,23-40,23-69).
8. Helvoet Pharma. Cierres de caucho y cápsulas de plástico y aluminio. Doc. Tec. Estados Unidos de América: Los innovadores. 1995. 62 p. (P. 1-62)
9. Perez LD. Control de calidad de materia prima para productos farmacéuticos distribuida en Guatemala bajo calidad USP. Guatemala: USAC. 1991. 43p.
10. Consejo de Europa. Farmacopea Europea VI^o. España: Ministerio de Sanidad y consumo. Dirección general de farmacia y productos sanitarios 1989. p.IX^o.2.1. (P. VI^o.2.3.1.-VI^o.2.3.1.5)
11. Unites States Pharmacopoeia 23. The national Formulary. United States of America: Pharmacopoeial convention. XLIX. 2391p. 1995.
12. Industrial Pharmacy Educational Services. Buenas prácticas de Manufactura. Doc. Tec. USA. 1994. 53 p. (P. 17-23).

13. ANEXOS

ANEXO No.13.1

A continuación se presenta una tabla con las propiedades físicas de algunos polímeros de caucho:

POLIMERO	1	2	3	4	5	6
BUTILO GR-1	0.91	2300-3000	40-70	250-300	EXCELENTE	NINGUNO
CAUCHO NATURAL	0.93	3000-4500	20-100	175	EXCELENTE	DETERIOROS
CAUCHO DURO	1.2-1.9	4000-10000	65-95	220		NINGUNO
NEOPRENO GR-M	1.25	200-3500	30-90	250	EXCELENTE	DETERIOROS
ESTIRENO, BUNA S	0.94	1600-2700	35-90	175	EXCELENTE	LIGEROS
NITRILO, BUNA N	0.99	500-4000	40-90	250	EXCELENTE	NINGUNO
POLISULFUROS	1.35	7000-1250	50-80	212	BUENA	NINGUNO
SILICONES		700-800	45-65	600	BUENA	NINGUNO
CLORURO DE POLIVINILO	1.32	2400-3000	80-90	160	BUENA	NINGUNO
POLIETILENO CLOROSULFONADO	1.2	500-3000	55-95	250	EXCELENTE	NINGUNO
FLUOROELASTOMEROS	1.85	2000-3000	60-95	500	EXCELENTE	NINGUNO
POLIISOPRENO	0.93	2000-3000	40-80	175	EXCELENTE	DETERIOROS
POLIBUTADIENO	0.94	2500	45-80	175	EXCELENTE	DETERIOROS
ETIL-PROPILENO	0.93	3600-4000	60-65	175	EXCELENTE	EXCELENTE

1. Densidad relativa.
2. Resistencia a la tracción lb/plg²
3. Dureza Shore.
4. Temperatura máxima de uso continuo en °F.
5. Resistencia a la abrasión.
6. Efectos de la luz del sol. (7)

ANEXO No.13.2

En el cuadro siguiente se muestran resistencia química de algunos polímeros de caucho natural y sintético. (7)

TIPO DE CAUCHO	CARACTERISTICAS
BUTADIENO-ESTRENO	BAJA RESISTENCIA A LOS HIDROCARBUROS, ACEITES Y AGENTES OXIDANTES
BUTILO	RELATIVAMENTE IMPERMEABLE AL AIRE, BAJA RESISTENCIA A HIDROCARBUROS Y ACEITES
CLOROPRENO	BUENA RESISTENCIA A LOS DISOLVENTES ALIFATICOS, BAJA RESISTENCIA A HIDROCARBUROS AROMATICOS Y MUCHOS COMBUSTIBLES.
POLIETILENO CLOROSULFONADO	EXCELENTE RESISTENCIA A LA OXIDACIÓN, PROD. QUÍMICOS, CALOR.; BAJA RESISTENCIA A ACEITES AROMÁTICOS Y A LA MAYORÍA DE COMBUSTIBLES.
CIS-POLIBUTADIENO	BAJA RESISTENCIA A HIDROCARBUROS, ACEITES Y AGENTES OXIDANTES.
CIS-PLISOPRENO	BAJA RESISTENCIA A HIDROCARBUROS, ACEITES Y AGENTES OXIDANTES.
ETILENO-PROPILENO	EXCELENTE RESISTENCIA AL CALOR Y OXIDACION.
FLUORADO	EXCELENTE RESISTENCIA A ALTAS TEMPERATURAS, ACIDOS OXIDANTES, OXIDACION, BUENA RESISTENCIA A COMBUSTIBLES CON 30% AROMATICO.
NATURAL	BAJA RESISTENCIA A HIDROCARBUROS, ACEITES Y AGENTES OXIDANTES
NITRILO	EXCELENTE RESISTENCIA A ACEITES (PROPORCIONAL A ACETONITRILO)
POLISULFURO	BUENA RESISTENCIA A DISOLVENTES AROMATICOS, IMPERMEABILIDAD DESACOSTUMBRADAMENTE ALTA A LOS GASES, BAJO FRAGUADO POR COMPRESION Y BAJA RESISTENCIA A LOS AGENTES OXIDANTES.
SILICONES	EXCELENTE RESISTENCIA A ALTAS TEMPERATURAS, BUENA RESISTENCIA A LOS ACEITES, BAJA RESISTENCIA A ACEITES AROMATICOS COMBUSTIBLES, VAPOR A ALTA PRESION Y ABRASION.
ESTIRENO	SINONIMO DE BUTADIENO-ESTRENO

ANEXO No. 13.3

DISPOSICIONES DE LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA REFERENTE A MATERIALES DE EMPAQUE

CONTROL DE ENVASES DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y CIERRES

1. REQUISITOS GENERALES:

- 1.1. Existirán procedimientos escritos que describan en suficiente detalle el recibo, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, pruebas y aprobación o rechazo envases y cierres de productos farmacéuticos, se seguirán tales procedimientos escritos.
- 1.2. Los envases y cierres de productos farmacéuticos se manejan y almacenan en todo momento de forma tal que se impida su contaminación.
- 1.3. Los envases y cierres serán almacenados en bolsas o cajas fuera del contacto con el piso y con espacio adecuado entre sí para permitir su limpieza e inspección.
- 1.4. Cada envase o grupo de envases para componentes farmacéuticos o cierres estarán identificados con una codificación distinta para cada lote en cada embarque recibido. Esta codificación se usará al registrar la disposición de cada lote. Cada lote será identificado adecuadamente en cuanto a su estado en cuarentena aprobado o rechazado.

2. RECIBO Y ALMACENAMIENTO DE ENVASES DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS QUE NO HAN SIDO SOMETIDOS A PRUEBAS:

- 2.1. Al recibo y antes de la aceptación de cada envase o grupo de envases para productos farmacéuticos y cierres serán examinados igualmente para determinar la rotulación adecuada en cuanto a contenido, daño al envase e sellos rotos y contaminación.
- 2.2. Los envases para productos farmacéuticos y cierres serán almacenados bajo cuarentena , hasta que hayan sido sometidos a prueba o examinados, según resulte indicado y

autorizados. El almacenamiento dentro del área se hará conforme a los requisitos generales.

3. PRUEBAS Y APROBACION O RECHAZO DE ENVASES DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y CIERRES:

- 3.1. Cada lote de envases para productos farmacéuticos y cierres se mantendrá sin usar hasta que el lote haya sido muestreado probado o examinado, según resulte indicado y autorizado para su uso por la unidad e control de calidad.
- 3.2. Se recolectarán muestras representativas de cada embarque o lote para pruebas o examen. El número de envases a ser muestreado y la cantidad de material de empaque a tomarse, estará basado en criterios adecuados, tales como criterios estadísticos para la variabilidad de los componentes, niveles de confiabilidad, y grado de precisión deseado, el historial de calidad pasado del suplidor y la cantidad necesaria para análisis y reserva donde se requiera.
- 3.3. Las muestras se tomarán conforme a los siguientes procedimientos.
 - 3.3.1. Los envases de componentes seleccionados se limpiarán donde resulte necesario, con medios adecuados.
 - 3.3.2. Los envases serán abiertos, muestreados o resellados en una manera diseñada para prevenir la contaminación de su contenido y la contaminación de otros envases para productos farmacéuticos o cierres.
 - 3.3.3. Se usará equipo esterilizado y técnicas de muestreo asépticas cuando resulte necesario.
 - 3.3.4. Si resulta necesario tomar muestras de un componente de la parte superior, tales subdivisiones de la muestra no se unirán en forma de un compuesto para fines de la prueba.
 - 3.3.5. Los envases que contienen muestras serán identificados de tal forma que la siguiente información pueda ser determinada: nombre del material muestreado, el número de lote, el envase del cual se tomó la muestra y el nombre de la persona que tomó la muestra.

- 3.3.6. Los envases muestreados serán marcados para reflejar que se han extraído muestras de los mismos.
- 3.4. Se examinarán y someterán a pruebas las muestras como sigue:
- 3.4.1 Los envases y cierres se someterán a prueba para determinar su conformidad con todos los procedimientos escritos adecuados, En lugar de tales pruebas por el fabricante , podrá aceptarse un certificado de pruebas por el suplidor, siempre y cuando se realice una identificación visual de tales envases-cierres por el fabricante y siempre y cuando el fabricante establezca la confiabilidad de los resultados de las pruebas del suplidor mediante la validación adecuada de los resultados de las pruebas del suplidor a intervalos adecuados.
- 3.4.2. Cuando resulte apropiado los materiales de empaque se revisarán con lentes de aumento.
- 3.4.3. Cada lote de envases para productos farmacéuticos o cierres que sea susceptible de contaminación con suciedad, infestación de insectos u otro adulterante extraño será examinado contra especificaciones establecidas para tal contaminación.
- 3.4.4. Cada lote de envases para productos farmacéuticos o cierre que resulte susceptible a contaminación microbiológica que sea objetable en vista del uso que se pretende dársele, se someten a pruebas microbiológicas antes de usarse.
- 3.5. Cualquier lote de envases para productos farmacéuticos o cierres que reúna las especificación, De esa sección podrá ser aprobado y autorizado para uso. Cualquier lista del material que no cumpla con las especificaciones será rechazado.

4. USO DE ENVASES DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y CIERRES APROBADOS.

Los envases para productos farmacéuticos y cierres aprobados para usos sean rotados de forma tal que el inventario aprobado mas viejo sea usado primero. Se permite una desviación de este requisito si tal desviación es temporal y adecuada.

5. NUEVAS PRUEBAS DE ENVASES DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y CIERRES PREVIAMENTE APROBADOS:

Los envases para productos farmacéuticos y cierres serán sometidos a nuevas pruebas o reexaminados según resulte apropiado, para ser aprobados o rechazados por la unidad de Control de Calidad conforme a la sección No. 3 según resulte necesario, por ejemplo luego almacenamiento por largos periodos de tiempo o luego de su exposición a la humedad, calor, u otras condiciones que pudieran afectar adversamente a los envases para productos farmacéuticos o cierres.

6. ENVASES DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y CIERRES RECHAZADOS:

Los envases para productos farmacéuticos y cierres rechazados serán identificados y controlados bajo un sistema de cuarentena diseñado para impedir su uso en operaciones de manufactura o elaboración para las cuales resulten inadecuados.

7. ENVASES DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y CIERRES:

- 7.1. Los envases para productos farmacéuticos y cierres no serán reactivos, aditivos o adsorbentes de forma tal que puedan alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza de la droga mas allá de los requisitos oficiales o establecidos.
- 7.2. Los sistemas de cierre de envases proveerán protección adecuada contra factores externos previsible en almacenamiento y uso que puedan causar deterioro o contaminación del producto farmacéutico.
- 7.3. Los envases y cierres para productos farmacéuticos estarán limpios y donde resulte indicado por la naturaleza de la droga, esterilizados y elaborados para remover propiedades pirogénicas a fin de asegurar que resulten adecuados para el uso que se les ha destinado.
- 7.4. las normas o especificaciones, métodos de prueba y donde resulte indicado, métodos de limpieza, esterilización, y elaboración para remover propiedades pirogénicas constarán por escrito y serán seguidos para los envases y cierres de productos farmacéuticos.



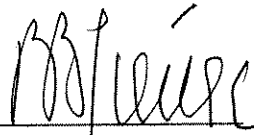
Rina Lisbeth Godínez López

Autora



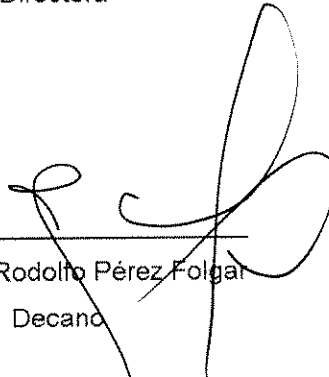
Licda. Aracely de León Amézquita

Asesora



Licda. Beatriz Batres de Jiménez

Directora



Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar

Decano