

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



Evaluación del uso de materiales de envases primarios de vidrio y plástico
utilizados por la industria farmacéutica en Guatemala.

Trabajo de graduación presentado por Nydia Alejandra Morales Soto para optar al grado
académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala

2013

Evaluación del uso de materiales de envases primarios de vidrio y plástico
utilizados por la industria farmacéutica en Guatemala.

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

Evaluación del uso de materiales de envases primarios de vidrio y plástico
utilizados por la industria farmacéutica en Guatemala.

Trabajo de graduación presentado por Nydia Alejandra Morales Soto para optar al grado
académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala

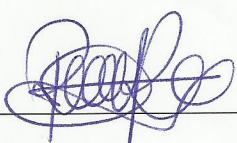
2013


Vo.Bo.:

(f) 
Licenciado Avser Iván Alarcón Estévez

Tribunal Examinador:

(f) 
Licenciado Avser Iván Alarcón Estévez

(f) 
Licenciada Roxana Dardón

(f) 
Dr. Eltego Rolando López García

Fecha de aprobación: Guatemala, 11 de enero de 2013

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por brindarme la fuerza necesaria para lograr esta meta más en mi vida, el optimismo para no dejarme vencer por las adversidades y por siempre mostrarme el camino correcto a seguir.

A mis padres, por su amor incondicional; por ser unas personas excepcionales que me dieron un digno ejemplo a seguir, por confiar en mí y apoyarme en todo.

A mi hermana, que siempre estuvo apoyándome y también brindándome su ayuda.

A la Universidad del Valle de Guatemala, por brindarme una buena educación y las herramientas necesarias para terminar mi carrera universitaria.

Al Dr. Élfego López por su apoyo e invaluable ayuda para lograr la culminación de mi carrera profesional.

Al Lic. Iván Alarcón por su ayuda y consejos brindados durante la elaboración de mi trabajo de graduación.

A mi querida amiga Laura Herrera, por estar siempre apoyándome y por ser paciente, por ser una gran amiga con la que compartí muchos momentos especiales, por ser una excelente compañera a lo largo de las prácticas profesionales y por demostrarme lo que significa una verdadera amistad. Te quiero mucho.

A mis queridos amigos Carol, Alfredo, Zara, Quincha y Rudy porque durante estos años que estudiamos juntos fueron grandes amigos, así mismo me enseñaron y ayudaron mucho; por su paciencia y amistad.

A mis grandes amigas Daphne, Heidy, Marta, Massiel, Nelly que siempre estuvieron conmigo a lo largo de toda mi carrera universitaria, por brindarme palabras de apoyo y por su invaluable amistad. Siempre las llevo conmigo.

INDICE GENERAL

LISTA DE CUADROS.....	IX
LISTA DE IMÁGENES Y GRÁFICOS.....	X
RESUMEN.....	XII
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO CONCEPTUAL.....	3
A. Antecedentes	3
B. Justificación.....	5
C. Planteamiento del problema.....	6
D. Alcances y limitantes del problema.....	6
III. MARCO TEÓRICO.....	7
A. Envase primario.....	7
B. Funciones del envase primario.....	8
C. Materiales de fabricación para envases primarios.....	11
D. Tipos de cierre.....	18
E. Estabilidad.....	22
F. Aspectos de control de calidad del envase primario.....	23
G. Pruebas de desempeño para materiales de fabricación.....	24
IV. MARCO METODOLÓGICO.....	27
A. Objetivos.....	27
B. Población.....	27
C. Muestra.....	27
D. Procedimiento.....	28
E. Diseño de investigación.....	28
F. Análisis estadístico.....	28
V. MARCO OPERATIVO.....	29
A. Recabación y tratamiento de datos.....	29

B. Recursos.....	29
C. Aspectos económicos.....	29
VI. RESULTADOS.....	30
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	42
VIII. CONCLUSIONES.....	46
IX. RECOMENDACIONES.....	48
X. BIBLIOGRAFÍA.....	49
XI. ANEXOS.....	51
A. Glosario.....	51
B. Encuesta.....	52
C. Guía.....	56

LISTA DE CUADROS

Cuadro		Página
No.		
1.	Tipos de pruebas para envases de vidrio.....	24
2.	Pruebas adicionales a envases de vidrio.....	25

LISTA DE IMÁGENES Y GRÁFICOS

Imagen No.	Página
1. Algoritmo de envase para líquidos orales	59
2. Algoritmo de envase para polvos para reconstituir a suspensión oral.....	.60
3. Algoritmo de envase utilizado en polvos para uso parenteral.....	61
4. Algoritmo de envase para tabletas/cápsulas.....	62
5. Algoritmo de envase para inyectables líquidos.....	63

Gráfico No.	Página
1. Profesión.....	30
2. Área de trabajo.....	31
3. Laboratorios con área de ID.....	31
4. Criterios utilizados para la selección del material de envase primario.....	32
5. Materiales utilizados para envases destinados a contener preparaciones líquidas orales.....	33
6. Materiales utilizados para envases destinados a contener preparaciones parenterales.....	34
7. Criterios utilizados para evaluar las dimensiones de los envases de vidrio y plástico.....	34
8. Materiales utilizados para envases destinados a contener preparaciones semisólidas tópicas.....	35

9. Tipo de material utilizado para laminaciones de empaquetado de tabletas.....	35
10. Criterios utilizados para la aprobación de proveedores de materiales de envases primarios.....	36
11. Prueba de transmisión de luz.....	36
12. Pruebas de identificación realizadas para la determinación del tipo de material de envase primario.....	37
13. Pruebas realizadas para determinar el desempeño de los envases primarios.....	38
14. Criterios utilizados para la evaluación del desempeño de los envases primarios.....	39
15. Parámetros evaluados para la inspección física de los envases de vidrio.....	40
16. Parámetros evaluados para la inspección física de los envases de plástico.....	41

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo de investigación fue determinar el estado actual respecto al uso del tipo de materiales de envases primarios utilizados por las industrias farmacéuticas en Guatemala, con base en los aspectos que influyen en la selección de estos materiales. Así mismo, la elaboración de una guía que pueda brindar orientación para la selección del material de envase primario de vidrio y plástico recomendados para contener productos farmacéuticos durante toda su vida útil.

Los resultados de las encuestas realizadas demostraron que en los laboratorios farmacéuticos guatemaltecos existe un buen conocimiento sobre los materiales de vidrio y plásticos generalmente utilizados, no así con ciertos polímeros o bien con el vidrio tipo IV. También se notó que no hay un conocimiento básico sobre las pruebas de desempeño que deben realizarse a los materiales de vidrio y plástico. Esto llevó a realizar tablas con sus respectivas especificaciones donde se definen las pruebas de identificación y desempeño que deben realizarse según el tipo de material del envase.

Se recomienda ampliar esta información incluyendo el material de envase primario a partir de metal, específicamente los tubos colapsibles para tener una mejor percepción del uso de los materiales de envases primarios por parte de los laboratorios farmacéuticos guatemaltecos.

I. INTRODUCCIÓN

El envase primario, sistema envase y cierre (tapón), es el que se encuentra en contacto directo con el medicamento y tiene gran importancia en cuanto a garantizar que los medicamentos que obtiene el consumidor sean seguros y eficaces. Esto es debido a que el envase debe prevenir que el producto entre en contacto con cualquier agente extraño, que pueda alterar la estabilidad y calidad del producto farmacéutico.

Las posibles interacciones entre el producto y el envase, tales como: la liberación de químicos a partir de los materiales de fabricación del envase, la absorción o adsorción de los componentes farmacéuticos por el material del envase, la degradación de los componentes farmacéuticos, así como las reacciones químicas entre el envase y el producto; afectan los estudios de estabilidad.

En la actualidad existen diferentes tipos de materiales de envase primario, los más utilizados son: vidrio y plástico. El vidrio tiene las ventajas de ser químicamente inerte, es resistente a altas temperaturas y a presiones internas, así mismo, de acuerdo al tipo de forma farmacéutica a envasar, se necesita de diferente composición química. De este modo, en el mercado se tiene: vidrio de borosilicato, más conocido como vidrio tipo I; vidrio de cal sodada desalcalinizado, conocido como vidrio tipo II; vidrio de cal sodada, conocido como vidrio tipo III; por último está el vidrio NP o vidrio no parenteral. Así mismo, se cuenta con una diversidad de polímeros que están disponibles para la fabricación de los envases de plástico, entre los cuales se tienen: polietileno de alta densidad, polietileno de baja densidad, polipropileno, cloruro de polivinilo (PVC), poliestireno, poliamida (nylon), polímeros del nitrilo, policarbonato y tereftalato de polietileno (PET). Cabe mencionar, que cada polímero tiene sus respectivas propiedades, ya sea para protección contra la humedad; protección contra gases (oxígeno, etc); resistencia a ácidos fuertes, álcalis, aceites y grasas; retención de saborizantes y odorizantes, entre otros. Estas propiedades determinan las respectivas pruebas de evaluación, las cuales pueden servir para identificar entre uno o más materiales de la misma clase o bien para valorar el desempeño del material.

Por otro lado, debido al trabajo que se efectúa en la industria farmacéutica, se busca ofrecer al consumidor un producto que sea seguro y fácil de administrar, por lo que el envase debe enfocarse también en las necesidades del paciente, lo cuál incluye: un buen sistema de sellado que no permita fugas, un buen diseño, un envase de fácil dispensación, entre otros.

A lo largo de la última década, diversas organizaciones internacionales se han preocupado por la calidad de los envases farmacéuticos y su influencia en los medicamentos. La FDA, EMA y WHO han desarrollado guías donde se abordan temas como: aspecto del envase, tipos de materiales, aseguramiento de la calidad de los envases, protección del medicamento contra el medio ambiente, etc., en donde proponen requerimientos con los que los envases deben cumplir. Así mismo, la ICH cuenta con la guía Q8 donde menciona que los materiales de fabricación para los envases primarios deben ser debidamente justificados. Se indica también los diferentes tipos de protección con los que debe contar un envase primario.

Este trabajo de investigación permitió conocer la relación que existe entre el uso de los tipos de materiales de envases primarios por parte de las industrias farmacéuticas según el tipo y vía de administración de las formas farmacéuticas que comercializan. Con base en los resultados, se elaboró un algoritmo de los tipos de materiales utilizados específicamente para cada tipo de envase primario. Este algoritmo puede ser de utilidad al momento de solicitar envases a los proveedores, ya que cada material brinda diferente protección contra daños físicos (golpe por impacto, por compresión, por perforaciones o roturas), contra riesgos climáticos (protección contra humedad, luz), riesgos biológicos y riesgos químicos; dependiendo del producto a contener.

Como parte de la investigación se desarrolló un instrumento de evaluación tipo encuesta, la cual estuvo dirigida a las áreas de investigación y desarrollo, control de calidad y producción de los laboratorios farmacéuticos de Guatemala. De esta forma se identificó cuáles son los materiales que utilizan actualmente para sus envases primarios y si existe deficiencia en el conocimiento del tipo adecuado de material que debe utilizarse.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes

Para asegurar la calidad de un producto farmacéutico durante toda su vida útil, el producto debe ser considerado como una combinación del medicamento en sí y el envase primario. Este envase debe garantizar que se mantengan las especificaciones del producto en el tiempo de vida útil, proceso conocido como estabilidad del medicamento. A pesar de esto, las funciones de un envase primario en la actualidad no son totalmente reconocidas.

Todos los productos farmacéuticos, necesitan ser contenidos en envases que cumplan con las especificaciones requeridas, particularmente en casos de protección contra luz, humedad, absorción de los materiales del envase hacia el producto o viceversa, interacciones químicas, etc. Este tipo de requerimientos, deben permanecer a lo largo de toda la vida útil del producto.

Actualmente se sabe que el efecto del material de fabricación, ya sea vidrio o plástico, influye en el deterioro del producto. Algunos de los parámetros evaluados en las pruebas de desempeño en envases destinados a la industria farmacéutica que inciden directamente en ellos son: exposición a la luz, degradación del principio activo y cambios en apariencia del producto.

Según un estudio titulado *Stability of dacarbazine in amber glass vials and polyvinyl chloride bags*, reporta que envases primarios fabricados a partir de vidrio y PVC fueron almacenados a 4°C o 25°C y expuestos a oscuridad, luz solar y luz fluorescente. Los resultados muestran que las soluciones reconstituidas en viales ámbar fueron estables durante 24 horas a temperatura ambiente y luz solar, mientras que la estabilidad obtenida al almacenarla de 2-6°C en la oscuridad fue de 96 horas, sin mostrar ningún cambio en color, pH o degradación del principio activo. Las bolsas de PVC fueron cubiertas con papel aluminio para lograr una buena estabilidad del producto a las mismas condiciones de los viales ámbar.

También se han desarrollado nuevas técnicas en cuanto a la evaluación de los plásticos, debido a la gran variedad de material con el que se cuenta, el cuál difiere en apariencia y propiedades.

Un estudio realizado en Francia reveló que existe absorción del aroma de un jarabe de fresa por parte de los envases de PVC y PET. El estudio se llevó a cabo en jarabes almacenados durante un año donde la concentración fue determinada y comparada con resultados previamente obtenidos de un estudio donde se utilizaron envases de vidrio. Cabe mencionar que los envases de PVC mostraron una absorción cuatro veces mayor que los envases PET, lo que demuestra una deficiente barrera contra aromas.

Otro estudio realizado en los Estados Unidos titulado *Stability of total nutrient admixtures with lipid injectable emulsions in glass versus plastic packaging* destaca la importancia de una correcta elección en cuanto a los envases primarios para determinada forma farmacéutica. En dicho estudio se evidencia que el medicamento contenido en envases plásticos no cumplió con los métodos propuestos por la USP para la verificación de las especificaciones, en contraste con el medicamento contenido en envases de vidrio que mantuvo su estabilidad a lo largo del estudio.

Actualmente, los materiales de fabricación más utilizados en cuanto a envase primario, para medicamentos sólidos, líquidos orales, parenterales y polvos para suspensión de uso oral y uso parenteral, son vidrio y plástico (gran variedad de polímeros) para el contenedor; y caucho para los cierres.

Cabe mencionar que los principios básicos del sistema de fabricación de envases de vidrio, son los mismos hoy que hace 50 años, cuando se empezó a desarrollar. A principios del siglo XX, se diseñó una máquina totalmente automática en la cuál se sumergía el molde dentro de un tanque, para después obtener el vidrio ya fundido. Posteriormente, se desarrolló una máquina que dejaba caer un cierto volumen de cristal dentro del molde, remplazando así la maquinaria anterior. A lo largo del tiempo, se ha avanzado en cuanto al diseño de máquinas más específicas. La industria de los plásticos no tuvo un gran avance sino hasta inicios del siglo XX, donde científicos después de mucha investigación, lograron reacciones estables de determinados compuestos originando ciertos polímeros, los cuáles son utilizados actualmente.

Con base en lo descrito anteriormente, se demuestra claramente la importancia de seleccionar el correcto material de envase primario para un uso específico, lo cual también conlleva a realizar las pruebas pertinentes para asegurar la calidad del material.

B. Justificación

El objetivo de la industria farmacéutica es ofrecer al usuario un producto que sea seguro, eficaz y de calidad. Asegurar que el producto cumple con esos tres aspectos, sólo se puede afirmar si se ha realizado una evaluación previa de todo lo relacionado con el medicamento, ya sea: ingredientes activos, excipientes, características físicas, características químicas, etc; así como una evaluación del material de envase primario.

Las características del envase primario son de interés y han empezado a ser de importancia, a pesar de esto existe falta de información, la cuál ha sido generada ya sea por organizaciones internacionales especializadas en promover la salud pública o por los fabricantes de los envases, estos últimos por medio del certificado de análisis. Las organizaciones internacionales como la FDA, WHO, EMA poseen cada una documentos donde describen las directrices a seguir en cuanto a envase farmacéutico se refiere, de la misma forma la ICH Q8 menciona el sistema envase-cierre en el proceso de desarrollo de los medicamentos. Así mismo, los laboratorios farmacéuticos tienen sus propios requerimientos para la adquisición de los envases primarios, ya que no sólo deben preocuparse por mantener las especificaciones del producto hasta el final de su vida útil, sino que también deben tener en cuenta para el tipo de material de los envases: el costo, diseño, la resistencia a las manipulaciones, transporte y distribución. Otro factor importante es la adaptación del envase primario a las líneas de fabricación y envasado del producto, siendo de especial cuidado, la adaptación a las líneas de envasado automático. Por todo esto, es importante conocer el estado actual de las industrias farmacéuticas en cuanto al tipo de material de los envases que están utilizando.

El desarrollo del trabajo de investigación permitió conocer el estado actual del uso de materiales para envases primarios por la industria farmacéutica, así como los aspectos que influyen en la adquisición de los envases, dentro de los cuales se puede mencionar: costo, diseño, etc. Es importante realizar una verificación de las especificaciones de los

materiales de envase primario, ya que se tienen materiales que no presentan buenas características para determinados problemas, tales como: una buena barrera contra la humedad o gases, lo cual puede afectar negativamente al elaborar formulaciones de productos que necesiten una alta hermeticidad. Así mismo, se debe tener especial cuidado en la selección de los materiales para el tipo de cierre de los envases, ya que el objetivo es que ningún material interactúe con el producto.

El envase primario permite mantener la identidad del producto farmacéutico por medio de la utilización del tipo adecuado de material y del diseño de los envases, de este modo asegura la confianza por parte del consumidor. Para conocer si las industrias farmacéuticas tomaban ambos factores en cuenta, se diseñó una encuesta de tipo prospectivo que ayudó a obtener información sobre el material de envase primario utilizado por los laboratorios farmacéuticos.

C. Planteamiento del problema

¿Qué variables críticas deben considerarse para la evaluación y selección de un envase primario para un producto farmacéutico destinado a contener las formas farmacéuticas sólidas orales, líquidas orales, parenterales y polvos para suspensión de uso oral/parenteral?

D. Alcance y limitantes del problema

- Alcance; este estudio incluye la evaluación del uso de materiales de envase primario destinados a almacenar formas farmacéuticas sólidas orales, líquidas orales, parenterales y polvos para suspensión de uso oral/parenteral.

- Limitantes: el estudio incluye solamente en los laboratorios farmacéuticos que fabrican medicamentos en Guatemala. No se estudian los envases primarios fabricados a partir de metal, así como no se considera tampoco el estudio del envase secundario.

III. MARCO TEÓRICO

A. Envase Primario

Es un envase para uso farmacéutico que contiene o que está destinado a contener un producto y que está en contacto directo con el mismo. El diseño del envase permite la extracción del contenido de forma apropiada para el uso al que está propuesto. Cabe mencionar que el cierre forma parte del envase. (RFE 1997: 177)

1. Contenido. Envasar el producto es la función primordial de un envase primario. El diseño del envase debe tomar en cuenta tanto las necesidades del producto como las del sistema de manufactura y distribución. Esto requiere que el envase:

- No permita fuga, difusión, permeabilidad del producto. (WHO 2002: 127)
- Sea lo suficientemente fuerte para contener el producto al ser sometido a movimientos. (WHO 2002: 127)
- Conserve las propiedades físicas y características del producto, para que pueda cumplir con las especificaciones. (WHO 2002: 127)
- No altere la identidad del producto. (WHO 2002: 127)

2. Tipos de envase. El envase primario protege del ambiente al contenido, según sea la naturaleza del producto y los riesgos a los que se expone, así mismo, el envase se clasifica en:

- Envase bien cerrado: Protege al contenido de la contaminación por materias extrañas sólidas o líquidas, así como de la pérdida de contenido en condiciones normales de manejo, conservación, almacenamiento y transporte. (RFE 1997: 177)
- Envase sellado: Es un envase cerrado por fusión del material que constituye el envase. (RFE 1997: 177)
- Envase hermético: Es impermeable a los sólidos, líquidos y gases en condiciones normales de manejo, conservación, almacenamiento y transporte. Si el envase está destinado a ser abierto más de una vez, debe estar diseñado de manera que recupere su hermeticidad cada vez que vuelva a ser cerrado. (RFE 1997: 177)

3. Desempeño del envase. Se refiere a funcionar para lo que ha sido diseñado. Al evaluar el desempeño se toman en cuenta dos consideraciones importantes:

a. Funcionalidad del sistema de envase. El envase debe estar diseñado para favorecer la conformidad del paciente, reducir desechos y mejorar la facilidad de uso, entre otros. (FDA 1997: 11)

b. Suministrar el medicamento. Se refiere a la habilidad del envase para entregar el medicamento en la cantidad adecuada. El fallo en esta consideración puede deberse a un mal uso, a diseño defectuoso, algún defecto en la fabricación y desgaste durante el uso. (FDA 1997: 11)

B. Funciones del envase primario

El envase debe proteger el producto contra todas las influencias externas adversas que pueden afectar su calidad o potencia. (WHO 2002: 127)

1. Protección contra daños físicos. Este tipo de peligro se presenta tanto si el material está almacenado como si está en movimiento (durante la distribución o etapas de manipulación). Los principales daños se producen:

a. Por impacto. El impacto involucra fuerzas impuestas al producto debido a aceleración/desaceleración. Estas fuerzas pueden causar roturas, deformaciones, hundimientos, etc., y pueden ser transmitidas vía el envase al producto, como: frascos de vidrio quebrados, daños al tipo de cierre, etc. Debido a esto se puede tener pérdida de producto por medio de fugas. (Carstensen 2000: 485)

b. Por compresión: Surge de las cargas de apilamiento durante el almacenamiento y en combinación con vibración durante el transporte. Los daños dependen de la forma en que la pila es construida, el tiempo de apilamiento, la naturaleza de la superficie en donde fue construida la pila, las condiciones ambientales y la naturaleza de los productos bajo la fuerza de compresión. (Carstensen 2000: 485)

c. Por vibración: Influye más que todo la amplitud y frecuencia, las cuales se originan en los motores de vehículos, superficies de carreteras, etc. Este tipo de problema puede afectar tanto al envase (fricción con la superficie, posible aflojamiento de los tapones plásticos, incremento de fuerzas electrostáticas, etc.) como al producto (separación de tamaño de partículas, pulverización del producto, etc). (Carstensen 2000: 485)

d. Por perforaciones o roturas: Los problemas derivados de este tipo pueden ser cuantificados por pruebas simuladas al transportar o almacenar los productos durante un cierto tiempo en condiciones climáticas específicas, seguidas de análisis para verificar que no ha ocurrido ningún cambio crítico en el envase ni en el producto. (Carstensen 2000: 485)

2. Protección contra riesgos climáticos. Algunos ejemplos de este tipo pueden ser, en los materiales plásticos (polímeros) ya que son más propensos a una expansión significativa y por ende a cambios dimensionales debido al aumento en temperatura y humedad. Los principales problemas se dan debido a:

a. Humedad. A pesar de que el vidrio es totalmente impermeable, todos los plásticos son permeables en algún punto. Esto puede resultar en pérdida o ganancia de humedad, dependiendo de la naturaleza del producto, las características del polímero y el gradiente entre el interior y exterior del envase. La permeabilidad depende de la superficie expuesta, el grosor del material, el contacto envase-envase o envase-estante influye en la velocidad de permeabilidad. La humedad puede ser soluble o penetrar a través del polímero, de aquí que la permeabilidad dependa de estos factores. Se puede tener también adsorción (pérdida sobre la superficie) o absorción (pérdida dentro de la superficie). (Carstensen 2000: 486-487)

b. Gases. Algunos gases orgánicos e inorgánicos pueden pasar a través de ciertos materiales. Las interacciones resultantes pueden ser cambios: químicos, en pH, en sabor, en aroma, en color, etc. A pesar de que el oxígeno es el más crítico no deben excluirse otros gases como nitrógeno y CO₂, con una proporción en permeabilidad de 4 : 1 : 20 respectivamente. Debido a esto, muchos polímeros pueden sufrir cambios oxidativos. (Carstensen 2000: 487-488)

c. Luz. En combinación con otros factores puede causar varias formas de cambios o de degradación que empiezan con la superficie del envase. Los materiales de caucho/hule son afectados por calor, luz. Algunas pruebas para exposición a la luz pueden comprender ensayos de simulación o ensayos en condiciones actuales, por ejemplo: detrás de un vidrio o con total exposición a todos los elementos (viento, lluvia, sol, temperatura, etc). Los controles pueden permanecer en un área de total oscuridad. Así mismo, este tipo de protección es evitada con envases color ámbar. (Carstensen 2000: 488) (FDA 1997: 8)

d. Presión. Los diferenciales de presión atmosférica pueden ocurrir internamente o externamente a un envase. Las presiones externas negativas causan que los envases sean más flexibles y puedan agrietarse, mientras que las presiones externas positivas hacen que los envases se compriman. Bajo estas condiciones, los envases que no estén correctamente sellados van a dejar que la humedad o el aire entren de acuerdo al cambio de condiciones ambientales. (Carstensen 2000: 489)

e. Contaminación aérea. Esto comprende más que todo partículas que pueden surgir del propio envase (residuos del proceso de fabricación del material de envase) o de una fuente secundaria (cabellos, polvo, etc.) (Carstensen 2000: 489)

3. Protección contra riesgos biológicos. Estos incluyen toxinas microbiológicas y sustancias relacionadas producidas por ellas, daños por animales (aves, insectos, etc) y material tóxico asociados con ellos (excremento), por último, daños por humanos. Este tipo de protección es proporcionada para poder mantener la integridad del envase después que haya sido cerrado. (Carstensen 2000: 491) (FDA 1997: 8)

4. Protección contra riesgos químicos. Se relaciona principalmente con la compatibilidad entre producto – envase y cualquier intercambio que pueda ocurrir del producto al envase o viceversa. Estas interacciones pueden causar cambios en la apariencia, aroma/sabor, integridad microbiológica, actividad preservante, potencia del principio activo, biodisponibilidad, etc. Los materiales de fabricación de los envases tiene niveles de pureza, impurezas, y posibles residuos obtenidos del proceso de manufactura. (Carstensen 2000: 492)

5. Almacenamiento. Las características de los componentes farmacéuticos del producto van a determinar el tipo de envase a utilizar. Así mismo, si se tiene producto estéril, la esterilidad debe mantenerse incluyendo producto restante que no haya sido utilizado. La vida de anaquel y el período de utilización son determinados en relación a condiciones de almacenamiento y la estabilidad de los componentes activos. (WHO 2002: 127)

C. Materiales de fabricación para envases primarios

La selección de un envase empieza con la determinación de sus características químicas y físicas, sus necesidades de protección y sus requisitos de comercialización. Los materiales seleccionados deben tener las siguientes características:

- Deben proteger el producto de las condiciones ambientales.
- No debe ser reactivo con el producto.

Los materiales usados comúnmente para los envases primarios de medicamentos sólidos, líquidos orales, parenterales y polvos para suspensión son vidrio o plástico, así mismo existe el envase tipo blíster para medicamentos sólidos orales. (Lachman 1986: 711)

1. Vidrio. El vidrio no es un cristal sino un fluido con una muy alta viscosidad, compuesto por la fusión de una mezcla de óxidos metálicos. Los envases de este tipo están destinados para entrar en contacto directo con las preparaciones farmacéuticas. Tiene las ventajas de ser químicamente inerte, poseer claridad, rigidez, resistencia a presiones internas y a altas temperaturas. Para una gran variedad de productos farmacéuticos, los envases de vidrio son la primera opción (ampollas, frascos, viales, jeringas). Dependiendo de las características y el uso de los productos farmacéuticos, se necesitan diferentes tipos de vidrio. Así mismo, las mayores desventajas de este material son su fragilidad y su peso. (Hanlon, 1992)

Los envases de vidrio se clasifican en cuatro tipos de acuerdo con el vidrio empleado para su fabricación, como se indica a continuación: (WHO 2002: 132) (Sanleón, 2012)

a. Vidrio Tipo I. También llamado vidrio de borosilicato o neutro. Contiene cantidades significativas de óxido bórico, óxido de aluminio y óxidos alcalinos o alcalinotérreos. Debido a su composición química presenta una elevada resistencia hidrolítica y una fuerte resistencia a los cambios térmicos bruscos. Los envases de este tipo de vidrio (viales, ampollas) son apropiados para preparaciones de pequeño volumen destinadas a la administración parenteral. Así mismo, pueden ser usado para productos inyectables que tengan pH ácido, neutro o alcalino. (RFE 1997: 177) (USP 34) (Carstensen 2000: 494)

b. Vidrio Tipo II. También llamado vidrio de cal sodada desalcalinizado (El tratamiento de vidrio de cal sodada Tipo III cambiará la clasificación del vidrio a Tipo II). Este vidrio normalmente es de silicato de sodio, el cuál posee una elevada resistencia hidrolítica debido al tratamiento apropiado de su superficie. Los envases de Tipo II (viales, ampollas) son apropiados para preparaciones acuosas parenterales, tanto ácidas como neutras. (RFE 1997: 177) (USP 34)

c. Vidrio Tipo III. Vidrio de cal sodada. Es un vidrio de sílice que contiene óxidos de metales alcalinos, principalmente óxido de sodio y óxido de calcio. Posee una moderada resistencia hidrolítica. Los envases de este tipo de vidrio son apropiados para polvos de uso parenteral; productos tópicos como cremas y pomadas; preparaciones orales como emulsiones. (USP 34) (Carstensen 2000: 494) (RFE 1997: 178)

d. Vidrio Tipo IV. También llamado vidrio NP (no parenteral), es de cal sodada y posee una resistencia débil frente a la hidrólisis. Los envases de este tipo son apropiados, en general, para preparaciones sólidas y ciertas preparaciones líquidas o semisólidas de uso no parenteral. (Hanlon, 1992) (RFE 1997: 178)

Por otro lado, una característica importante para la selección del vidrio es su transparencia y color. Hay una gran variedad de vidrios con su respectiva transparencia, ésta es la propiedad por medio de la cual es posible ver a través del envase. Hay envases que son prácticamente transparentes a todas las longitudes de onda, también los hay totalmente oscuros. Se recomienda que todos los envases de vidrio para preparaciones líquidas y para polvos de uso parenteral permitan el examen visual de su contenido. Al

referirse a color del vidrio, debe tomarse en cuenta que el factor determinante es la capacidad de absorber selectivamente las distintas longitudes de onda del espectro. Esta capacidad de absorción está íntimamente relacionada a la composición química y al proceso de fundición y elaboración. Con base en esto, el espectro luminoso de la luz solar va aumentando su poder actínico conforme se tienen longitudes de onda más cercanas al ultravioleta, siendo el máximo poder precisamente en la zona de rayos ultravioleta. En esta región crítica, solo el vidrio ámbar y de color rojo son efectivos. El vidrio ámbar es un vidrio que se colorea por la adición de pequeñas cantidades de óxido de hierro. Los envases de vidrio ya sea coloreado o no, pueden utilizarse para preparaciones no parenterales. (Martínez *et al*, 1998) (RFE 1997: 178)

2. Plástico. Los envases de plástico son muy útiles debido a la facilidad de su manufactura y la libertad de diseño a la que son sometidos, así mismo son extremadamente resistentes a quebraduras por lo que ofrecen una reducción en cuanto a pérdidas de medicamento por derrame. Este tipo de envases contienen uno o más polímeros en conjunto con algunos aditivos, la cantidad y naturaleza de estos aditivos es determinada por la naturaleza del polímero, el proceso de transformación usado para convertir el plástico en envase y la utilidad que se espera del envase. Para escoger un envase de plástico apropiado es necesario conocer su formulación completa, incluyendo todos los productos agregados durante la fabricación del envase, para evaluar los posibles riesgos. El envase de plástico debería estar constituido de manera que:

- Los materiales de la preparación no sean adsorbidos sobre la superficie del material plástico ni migren, en un grado significativo, al interior de la pared o a través de la misma.
- El material plástico no agregue al producto farmacéutico contenido en el envase, ninguna sustancia que afecte la estabilidad de la preparación o que represente un riesgo de toxicidad.

Una gran cantidad de materiales están disponibles para la fabricación de envases de plástico, a continuación una descripción:

a. Polietileno de alta densidad (HDPE). Una de sus características es que su estructura molecular es mayoritariamente lineal, lo que provee un ajustado empaquetamiento entre las moléculas, confiriéndole así una apariencia dura y rígida. Provee una buena barrera contra la humedad, pero una relativamente pobre contra oxígeno, saborizantes y odorizantes. La mayoría de los solventes no atacan el polietileno, así como tampoco es afectado por ácidos fuertes o álcalis. Este tipo de plástico, se utiliza en gran medida para envases moldeados por soplado. A medida que la densidad del polietileno aumenta, el material se vuelve menos permeable a gases y vapores, más rígido y menos resistente a los impactos. La superficie del polietileno es no polar y por lo tanto debe ser tratada con llama de gas antes de imprimir o agregar adhesivos sobre ella. (Lachman 1986: 713) (Hanlon, 1992)

b. Polietileno de baja densidad (LDPE). Su estructura molecular es de cadena ramificada, lo que lo hace flexible y elástico. Algunas de sus características comprenden: buena protección contra la humedad, bajo costo y peso ligero. Generalmente tiene buena transparencia en secciones delgadas pero en recipientes de paredes gruesas es translúcido y de aspecto ceroso. Este tipo de polímero puede sufrir de craqueo por tensión ambiental (ESC, por sus siglas en inglés) que sucede cuando está en contacto con un agente mojante, detergente o algunos aceites volátiles. (Lachman 1986: 713) (Hanlon, 1992) (Carstensen 2000: 495)

c. Polipropileno. Una de sus principales características es que no presenta craqueo por tensión ambiental bajo ninguna condición. A excepción de solventes aromáticos o halogenados a temperatura caliente, que pueden suavizarlo, este polímero tiene buena resistencia a casi todos los tipos de químicos, incluyendo ácidos fuertes, álcalis y la mayoría de materiales orgánicos. Así mismo, es resistente a aceites y grasas. Posee una excelente barrera contra gas y vapor; y una buena barrera contra la humedad, su resistencia a la penetración de agentes extraños es equivalente o ligeramente mejor que la del HDPE, y es superior a la mostrada por LDPE. Debido a que posee un alto punto de fusión, es adecuado para utilizarlo en productos estériles. Una de sus mayores desventajas es su fragilidad a bajas temperaturas, ya que al estar en su forma pura a 0°C es muy frágil y debe combinarse con polietileno para obtener la resistencia requerida en empaquetado. Otro de sus inconvenientes es que no brinda mucha claridad, pero esto se puede mejorar si se hacen paredes delgadas. (Lachman 1986: 713) (Hanlon, 1992)

d. Cloruro de polivinilo (PVC). Este polímero provee una barrera bastante buena contra el oxígeno y tiene mayor dureza que el polietileno. Así mismo, es una excelente barrera contra el aceite, alcoholes volátiles y solventes derivados del petróleo. Retiene olores y sabores bastante bien. En su estado natural es claro y rígido pero tiene poca resistencia al impacto, aún así puede ser ablandado con plastificantes, pudiéndose agregar también antioxidantes, lubricantes o colorantes. Debido a todo esto, el PVC rara vez se utiliza en su estado natural. El PVC se torna de un color amarillo cuando es expuesto al calor o a la luz ultravioleta, a menos que se haya incluido un estabilizante, ya que es prácticamente imposible procesarlo a temperaturas elevadas sin que cuente con un agente estabilizador. El PVC rígido es una barrera buena contra la humedad y gases en general, pero los plastificantes reducen estas propiedades. Éste no es afectado por ácidos o álcalis a excepción de algunos ácidos oxidantes. Su impacto a la resistencia es pobre, especialmente a bajas temperaturas. El PVC también puede usarse como un tipo de revestimiento en envases plásticos. (Lachman 1986: 713-714) (Hanlon, 1992)

e. Poliestireno. Es un material rígido, claro y frágil. Ha sido utilizado por mucho tiempo en envases para formas farmacéuticas sólidas. Actualmente el poliestireno no es útil para productos líquidos, debido a que tiene una alta transmisión del vapor de agua así como una alta permeabilidad al oxígeno. Dependiendo de los métodos de manufactura, los envases de poliestireno se pueden rayar con facilidad y con frecuencia pueden agrietarse al dejarlos caer. Debe tomarse en cuenta que si se expone a una fuerte luz solar puede decolorarse. Debido a su bajo punto de fusión, no puede utilizarse para aplicaciones de alta temperatura. El poliestireno es resistente a ácidos (excepto ácidos oxidantes) y álcalis, pero no es una buena barrera contra humedad y gases. Para mejorar la resistencia al impacto y fragilidad, el poliestireno puede combinarse con compuestos de caucho y acrílico a diferentes concentraciones. (Lachman 1986: 714) (Hanlon, 1992)

f. Poliamida (Nylon). Este tipo de plástico tiene resistencia a una amplia variedad de químicos orgánicos e inorgánicos. Es altamente impermeable al oxígeno pero no es una buena barrera contra el vapor de agua, aun así cuando se requiera esta característica, se puede laminar con polietileno. Su alta velocidad de transmisión de agua y la posibilidad de una interacción tipo medicamento-envase ha reducido el potencial de nylon para utilizarlo en almacenamiento a largo plazo. (Lachman 1986: 714)

g. Policarbonato. Este tipo de material es rígido, como el vidrio, y se ha considerado su utilización como sustituto del vidrio para viales y jeringas. Una característica importante es que puede ser esterilizado repetidamente. Posee una buena barrera contra la humedad y es moderadamente resistente a productos químicos, es resistente a: ácidos diluidos, agentes oxidantes o reductores, sales, aceites (volátiles), grasas e hidrocarburos alifáticos. Así mismo, es atacado por álcalis, aminas, cetonas, ésteres, hidrocarburos aromáticos y algunos alcoholes. Es conocido por su estabilidad dimensional, su alta resistencia al impacto, resistencia a la tensión, baja absorción al agua, transparencia y resistencia al calor y flamas. Debido a que la resistencia al impacto del policarbonato es casi cinco veces mayor que la de otros plásticos, se pueden utilizar paredes delgadas de éste y de esa forma se tiene una reducción en el costo, ya que no es muy utilizado debido a su alto precio. (Lachman 1986: 714) (Hanlon, 1992)

h. Polímeros del Nitrilo. Se refiere a los monómeros acrilonitrilo y metacrilonitrilo. Sus propiedades únicas como: alta barrera a gases, buena resistencia química, excelentes propiedades de resistencia hacen que los envases fabricados sean efectivos para productos que son difícil de envasar en otros polímeros. Así mismo, tienen una muy mala transmisión de vapor de agua, más baja que la de PVC o poliestireno. El uso de estos polímeros para envases farmacéuticos está regulado por la FDA. (Lachman 1986: 715) (Hanlon, 1992)

i. Tereftalato de polietileno (PET). Las resinas de PET son polímeros cristalinos de cadena larga preparados mediante condensación de etilenglicol con tereftalato de dimetilo o ácido tereftálico. No contienen plastificantes o antioxidantes; los colorantes que se empleen en la fabricación de envases de PET, si los hubiera, no migran al líquido contenido en el frasco. Poseen una excelente resistencia al impacto y una buena barrera contra gases y aromas. (USP 34) (Lachman 1986: 715)

3. Envase tipo blíster. Está formado por dos componentes: el blíster que es la cavidad en donde se ubica el producto, y la lámina de sellado que es el material que sella al blíster. La elección de la película de blíster se hace en función del grado de protección necesario, el material utilizado para este tipo de película es de plástico; mientras que la lámina de sellado generalmente está hecha de aluminio. Algunos de los materiales utilizados para este tipo de envase son:

a. Cloruro de polivinilo (PVC). Es el material más utilizado para la fabricación de blísteres. El grado de protección contra la humedad que brinda es llamado, barrera nominal o cero contra la humedad, el cual significa que el producto no requiere una protección eficaz contra la humedad. Así mismo se encuentra disponible en varios calibres (0.0075 a 0.015 pulgadas) y pueden ser opacos o coloreados para evitar la entrada de luz. Cabe mencionar que el espesor del PVC a utilizar, dependerá de la profundidad y tamaño de la cavidad a formar. (USP 34: 759)

b. Películas de barrera. Este tipo de material brinda una protección alta contra la humedad. Las películas más utilizadas son:

1) Laminaciones de PCV/PCTFE (policlorotrifluoroetileno). El PCTFE tiene velocidades de transmisión muy bajas en cuanto a humedad y gases, mientras que tiene una excelente resistencia química. Este tipo de laminaciones puede tener dos tipos de estructura: doble o triple. La estructura doble consta de una capa de PCTFE unida al PVC por medio de un adhesivo entre ellos. La estructura triple consta de una capa de PCTFE unida a una capa de polietileno, la cual está unida a una capa de PVC, siempre con un adhesivo entre cada capa. Al emplear diversos calibres de la película de PCTFE se pueden obtener barreras contra la humedad de media a extrema. (Hanlon 1992: 3-46)

2) Laminaciones de PVC/PVDC (cloruro de polivinilideno). El PVDC tiene las mejores propiedades de barrera de todas las películas transparentes en cuanto a humedad y gases. Así mismo, tiene buena resistencia a ácidos fuertes y álcalis; es resistente a aceites y ceras a temperatura ambiente. En este tipo de laminación el PVC está recubierto por una emulsión de PVDC. (Hanlon 1992: 3-42) (USP 34: 759)

3) Laminaciones de PVC/PE/PVDC. El PVDC brinda barreras de protección de media a alta. En este tipo de laminación se tiene una capa intermedia de PE. El polietileno (PE) ayuda a mejorar las características de termoformado de la cavidad del blíster. (USP 34: 759)

c. Lámina de sellado. El componente principal es el aluminio, el cual tiene una excelente barrera contra humedad y gases. Así mismo, no se ve afectado por la luz

solar o por temperaturas arriba de los 288°C. El calibre del aluminio varía entre 0.0078 a 0.001 pulgadas. (USP 34: 759)

D. Tipos de cierre

Los tapones, al igual que el envase primario, son de una importancia trascendental por lo que deben ser cuidadosamente seleccionados, ya que son parte esencial del envase y como tal, parte de la preparación del medicamento. No deben dar lugar a interacciones no deseadas entre el contenido y el ambiente externo, así como deben proveer un sellado completo (evitando que el contenido se escape o bien previniendo la entrada de sustancias extrañas) y ser lo más inertes posibles. En la mayoría de los casos, los tapones indebidos son la causa de incompatibilidad entre el empaque y el medicamento, es por eso que es recomendable comparar periódicamente los tapones utilizados en los envases con nuevos lotes recientemente ingresados a punto de utilizarse. Así mismo, aparte de la protección que deben brindar deben permitir una administración fácil y segura del medicamento. (WHO 2002: 134) (FDA 1997: 21) (Lachman 1986: 720)

Dependiendo del tipo de envase, los tapones pueden tener diferente forma y tamaño, así mismo, dependiendo del tipo de medicamentos, algunas veces se necesitará que el tapón sea perforado por una aguja, lo cual limita su fabricación solamente a materiales elastoméricos como el caucho. En otros usos, los tapones no son perforados y son generalmente fabricados con polietileno o polipropileno. (WHO 2002: 134)

Para medicamentos de administración parenteral, es ampliamente utilizada la combinación de envases de vidrio con tapones elastoméricos, usualmente asegurados por un agrafe de aluminio. Algunos ejemplos de esta combinación son los frascos para infusión o viales inyectables. (WHO 2002: 134)

Los tipos de cierres para uso farmacéutico son:

1. Tapones de caucho. Para la manufactura de estos tapones se necesitan ciertos materiales, los cuales son: caucho, agente vulcanizador, relleno reforzado, activador,

plastificante, relleno, antioxidante, pigmentos, ceras. Debido a que la composición y el proceso son complicados, es común encontrar problemas con ciertas fórmulas. (Lachman 1986: 722)

Debido a que este es el único tipo de tapón utilizado para soluciones parenterales, debe tomarse en cuenta que al entrar en contacto, el tapón puede absorber principio activo, preservantes o algún otro material o bien alguno de los ingredientes del tapón puede ser extraído dentro del líquido. Estos extractos pueden:

- Interferir con el análisis químico del principio activo.
- Afectar la toxicidad del producto inyectable.
- Interactuar con el preservante y causar inactivación.
- Afectar la estabilidad química y física del producto.

Los tapones sintéticos de caucho (ahora principalmente de butil, clorobutil y bromobutil) son mayoritariamente inertes, poseen buenas propiedades de barrera contra gases y humedad, son compatibles con preservantes y tienen buena resistencia contra el envejecimiento. (Lachman 1986: 722)

Una parte importante del buen funcionamiento de los cierres a base de caucho es:

- Sobresellado. Asegura el tapón elastomérico al envase con el fin de mantener la integridad del sellado bajo condiciones normales de transporte, manipulación y almacenamiento durante el tiempo de vida del producto. Son utilizados agrafes de aluminio, los cuales al ser removidos ya no pueden ser sobrepuestos. (Lachman 1986: 723)

2. Tapones plásticos. Son generalmente los tapones de rosca, estos son utilizados solamente para envases plásticos. Al cerrar el envase, las roscas del tapón se acoplan con las correspondientes roscas moldeadas en el cuello del envase proporcionando un sellado que depende de la opresión o el torque aplicado. Este tipo de tapón es comúnmente

fabricado con materiales termoplásticos y termoestables, estas resinas difieren en propiedades químicas y físicas; fundamentalmente en los métodos de manufactura. (Lachman 1986: 723)

a. Resinas termoestables. Las más utilizadas son las fenólicas y las compuestas por urea. Las resinas al principio funden (etapa de ablandamiento) durante el proceso de calentamiento pero luego experimentan un cambio químico irreversible que hace que endurezcan y se vuelvan insolubles. Se les debe dar forma durante la etapa de ablandamiento, porque después del calentamiento ya no permiten ningún tipo de movilidad, incluso si se vuelve a aplicar calor, es decir, sólo se pueden deformar una vez. El proceso de manufactura es relativamente lento, pero permite un mejor control y respuesta rápida a cambios en la temperatura y flujo. (Lachman 1986: 723) Son materiales que presentan buenas propiedades a temperaturas elevadas, alta resistencia térmica y química, rigidez, buena dureza superficial y estabilidad dimensional. (Lachman 1986: 723)

1) *Resinas fenólicas*. Están disponibles en diferentes grados y en colores oscuros. Estas resinas son utilizadas cuando se necesita una pieza sólida resistente. Las propiedades más sobresalientes que poseen son: rigidez y resistencia química, pero su limitación es el color. Al utilizar un tapón de este material, éste puede resistir las fuerzas de torsión de las máquinas selladoras y mantiene un sello hermético por un largo período de tiempo. Así mismo, este tipo de resinas son resistentes a ácidos diluidos y álcalis, pero son atacadas por ácidos oxidantes. Así mismo, los ácidos orgánicos no le causan ningún efecto. (Lachman 1986: 723)

2) *Resinas de urea*. Es un material duro translúcido que puede colorearse fácilmente. Es un poco más caro que la resina fenólica, pero esto es debido a su resistencia al calor y otras propiedades que la hacen adecuada para diversos artículos. Estas resinas están disponibles en un rango ilimitado de colores debido a que la translucidez le da brillo y profundidad al color. Tiene propiedades como dureza, fragilidad, es también inodoro y sin sabor. Puede soportar altas temperaturas sin ablandarse, pero carboniza a 199°C. Absorbe agua pero esto no tiene serios efectos sobre

el plástico. Las resinas no son afectadas por solventes orgánicos, pero si lo son por álcalis y ácidos fuertes. Tienen buena resistencia contra todo tipo de aceites y grasas. (Lachman 1986: 723)

b. Resinas termoplásticas. Desde su introducción, han sido ampliamente utilizadas en la manufactura de tapones. Los materiales utilizados en un 90% o más de todos los tapones termoplásticos son poliestireno, polietileno y polipropileno. La opción a usar depende de las propiedades químicas y físicas deseadas para la aplicación y el tipo de medicamento a envasar. (Lachman 1986: 723)

Así mismo, se tienen tipos especiales de cierre para los tapones plásticos debido a que se desea evitar problemas tales como: intoxicaciones por parte de niños o algún tipo de alteración del producto.

1. Envase con cierre inviolable. Este tipo de cierre trata de evitar tres aspectos: alteración, robo o falsificación del producto farmacéutico. El cierre inviolable fue creado para prevenir accidentes trágicos y especialmente intenciones maliciosas. Una de las definiciones para este tipo de cierre es que posee una barrera o un indicador de entrada, que de ser violado provee la evidencia a los consumidores de que el envase ha sufrido alteración en el cierre. (WHO 2002: 135)

2. Envase con cierre a prueba de niños. Accidentes graves en cuanto a intoxicación de medicamentos por niños, ha llevado a la manufactura de cierres que tengan dificultad para ser abiertos por los niños y que a la vez sean fáciles de abrir por parte de los adultos. (WHO 2002: 136)

El uso de este tipo de envase ha probado ser efectivo en cuanto a reducir mortalidad por intoxicación de medicamentos orales, por lo que ahora es reconocido mundialmente que los niños deben ser protegidos contra este tipo de intoxicación. De esta forma, la ISO ha publicado un acuerdo estándar de evaluaciones para los envases con cierre a prueba de niños, por lo tanto para determinar si un envase tiene este tipo de cierre, debe ser sometido estas evaluaciones. (WHO 2002: 136)

Muchos de los diseños para este tipo de cierre necesitan que sean utilizadas ambas manos, por lo que ha ocasionado problemas para las personas de la tercera edad

que deliberadamente prefieren comprar medicamentos que no tengan este tipo de cierre, aun así el cierre a prueba de niños no puede ser reemplazado. Debido a esto, la ISO ha incluido opcionalmente una “prueba del adulto mayor” en las evaluaciones para hacer frente a este problema. (WHO 2002: 137)

E. Estabilidad

Para el diseño de un envase primario es necesario conocer las posibles interacciones entre el producto y el envase. Normalmente, la estabilidad y compatibilidad de los componentes del producto se confirman durante la investigación y la etapa de desarrollo del producto. (WHO 2002: 128)

El envase no debe interactuar con factores externos a fin de no tener cambios inaceptables. Existen diversas interacciones entre el envase primario y los productos farmacéuticos, tales como:

- La liberación de químicos a partir de los materiales de fabricación del envase.
- La liberación de partículas visibles/invisibles.
- Absorción o adsorción de los componentes farmacéuticos por los materiales del envase primario.
- Reacciones químicas entre los componentes del envase que están en contacto con el producto farmacéutico.
- La degradación de los componentes del envase que están en contacto con el producto farmacéutico.
- La influencia de los procesos de fabricación en el envase.

Los ingredientes activos deben permanecer dentro de los límites de especificación durante el estudio de anaquel del producto farmacéutico. Este tipo de estudio provee las respuestas sobre si el envase va a proteger al producto y a la vez si mantiene la estabilidad durante todo ese tiempo. Así mismo, deben evaluar si hay cambios en cuanto a la calidad del producto que está en contacto con el envase. (WHO 2002: 128)

F. Aspectos de control de calidad del envase primario

Se deben tener medidas que aseguren la calidad y consistencia de los envases y sus componentes. Los controles pretenden limitar las variaciones que puedan surgir posteriormente a la aprobación de los procedimientos de fabricación o materiales del envase primario, ya que un mal empaque debido a defectos en el envase puede tener consecuencias serias y crear problemas al tener el producto ya en el mercado. (FDA 1997: 13,14) (WHO 2002: 137)

La parte fundamental del control de calidad es realizado por el fabricante durante las etapas de desarrollo, producción y lanzamiento al mercado. Las pruebas realizadas deben verificar la identidad del material. Todas las especificaciones del material de envase deben incluir pruebas de rutina que deben realizarse frecuentemente para asegurar la estabilidad del producto. Las pruebas incluyen:

- Inspección visual (limpieza, defectos, etc)
- Pruebas de identificación del material de envase.
- Pruebas dimensionales.
- Pruebas físicas.
- Pruebas químicas.
- Pruebas microbiológicas.

Hay organizaciones como ISO que cuenta con diversas normas que son de utilidad al momento de realizar las diferentes pruebas para los envases de vidrio y plástico, por ejemplo ISO provee normas para las pruebas dimensionales en cuanto a ampollas y viales. De la misma manera también cuenta con normas que incluye métodos de ensayo para los tipos de material, vidrio y plástico.

Las características físicas y la composición química son fundamentales porque deben mantenerse constantes. (WHO 2002: 137)

a. Características físicas. Incluyen los criterios dimensionales (forma, grosor de la pared del envase, tolerancias), parámetros físicos y características de rendimiento.

Si no son detectadas variaciones no esperadas en los parámetros dimensionales, se puede afectar la permeabilidad del envase o la capacidad de ensamblar el tapón en el envase. (FDA 1997: 14)

b. **Composición química.** Puede afectar la seguridad del material de envase, ya que al utilizar nuevos materiales puede resultar en nuevas sustancias siendo extraídas hacia el producto farmacéutico. Así mismo, también puede afectar la compatibilidad, funcionalidad y propiedades protectoras debido a cambios reológicos o bien propiedades físicas (elasticidad, resistencia a solventes, permeabilidad a gases). Un cambio en la composición es debido más que todo a un cambio en la formulación o al uso de un nuevo proveedor de materia prima. Un cambio en el proveedor del material de envase es más delicado que el cambio en materias primas, ya que los materiales (vidrio, plástico) tienen más probabilidades de originar un cambio inesperado en la composición química debido a la naturaleza de los polímeros y a la formulación de los mismos. El cambio en la formulación cambia las especificaciones, por lo tanto debe ser reportado por el fabricante a todas las compañías que compran el envase. (FDA 1997: 14)

G. Pruebas de desempeño para materiales de fabricación

Los materiales de fabricación pueden analizarse para evaluar su resistencia a diversos elementos, tales como: humedad, fuerza de sellado, etc (USP 34 2011: 279)

1. **Vidrio.** Las siguientes pruebas están diseñadas para llevarse a cabo en envases nuevos de vidrio, dependiendo del tipo de vidrio se realizarán diferentes ensayos para la determinación de la resistencia hidrolítica, la cual define el tipo de vidrio utilizado. (USP 34 2011: 279)

Cuadro No.1 Tipos de pruebas para envases de vidrio

Descripción general	Tipo de prueba
Para diferenciar vidrio tipo I y vidrio tipo II del vidrio Tipo III	Vidrio Superficial
Para calificar el vidrio tipo I	Vidrio Pulverizado
Para calificar el vidrio tipo II	Acción del agua a 121°
Para calificar el vidrio tipo III	Vidrio Pulverizado

NOTA: La prueba de vidrio pulverizado también puede utilizarse para diferenciar el vidrio tipo I del vidrio tipo III.

(BP 2010: A472)

Para llevar a cabo esta prueba se determina el volumen de llenado, el cual es el volumen necesario de agua para llenar los envases al momento de realizar la prueba. Para viales y envases, el volumen es de 90% de la capacidad medida al borde. Para las ampollas, el agua debe alcanzar el nivel del cuello. (USP 34: 280)

Adicionalmente, se realizan otras pruebas.

Cuadro No.2 Pruebas adicionales a envases de vidrio

Descripción general	Tipo de prueba
Envases destinados a contener preparaciones parenterales	Liberación de arsénico
Envases coloreados (ámbar, etc)	Transmisión de la luz

2. Plástico. Para este tipo de material se realizan pruebas para determinar la permeabilidad a la humedad y la transmisión de la luz. Un envase cuya función es proteger de la luz, cumplirá con requisitos si sus características son debido a propiedades específicas del material con el que fue fabricado. (USP 34 2011: 282)

A continuación se listan las pruebas físicas que deben realizarse a envases de plástico.

a. Pruebas de identificación. Las cuales comprende: características organolépticas; prueba de flotación; prueba con disolventes; prueba de rayado; prueba de rotura; prueba de combustión; solubilidad en acetona, acetato de etilo y tolueno; reflectancia interna múltiple; análisis térmico y transmisión de la luz. (Sierra *et al* 2010: 154-155)

b. Pruebas de caracterización, desempeño y resistencia. Las cuales son: pruebas dimensionales; determinación del peso; determinación de la absorción superficial de agua; determinación de permeabilidad al vapor de agua; hermeticidad del cierre; capacidad de rebose; resistencia al encogimiento y resistencia a presión interna. (Sierra *et al* 2010: 154-155)

3. Caucho. Existen dos procedimientos básicos para evaluar este tipo de material.
 - a. Comprobador de sellado por compresión. Mide la compresión de la combinación caucho-metal sobre el envase, como resultado de la operación de sellado. (Carstensen 2000: 499)
 - b. Comprobador de fuerza de sellado. Mide la fuerza estática empleada por el tapón de caucho en el sellado. (Carstensen 2000: 499)

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. Generales

- a. Determinar el estado actual respecto al uso del tipo de materiales de envases primarios utilizados por las industrias farmacéuticas de Guatemala.
- b. Elaborar un diagnóstico descriptivo sobre la necesidad de una guía de evaluación de materiales de envase primario como ayuda para la industria farmacéutica.

2. Específicos

- a. Identificar los aspectos que influyen en la selección del material de empaque primario para los laboratorios farmacéuticos.
- b. Elaborar un compendio sobre la correcta utilización de los materiales de fabricación para envases primarios de vidrio y plástico.

B. Población

Laboratorios farmacéuticos nacionales autorizados por el Ministerio de Salud Pública para fabricar productos líquidos, sólidos e inyectables.

C. Muestra

La muestra, escogida al azar, fueron 26 laboratorios farmacéuticos del departamento de Guatemala autorizados por el Ministerio de Salud Pública.

D. Procedimiento

Se inició con una revisión bibliográfica acerca de los diferentes materiales que se utilizan para la fabricación de los envase primarios destinados a las industrias farmacéuticas. Posteriormente se elaboró el plan de investigación con base en la obtención de datos a partir de un instrumento tipo encuesta. La encuesta fue dirigida a las áreas de investigación y desarrollo, control de calidad y producción de laboratorios farmacéuticos de Guatemala.

El diseño de la evaluación inició con preguntas categóricas, para indagar respecto a datos precisos, las demás preguntas fueron de respuesta directa y cerrada según el caso, para evitar confusiones por parte de los encuestados.

Para validar el instrumento se realizó una prueba piloto para determinar la fiabilidad y validez de los resultados. Cabe mencionar que todos los datos obtenidos fueron manejados con total confidencialidad.

Seguido de la validación, se tuvo la obtención de los datos, los cuales fueron analizados para obtener resultados, por último se realizó la discusión, junto con las conclusiones y recomendaciones.

E. Diseño de investigación

El instrumento fue de tipo prospectivo de acuerdo al período en el que se obtuvo la información, así mismo fue de tipo transversal ya que la evaluación se realizó solo una vez, por último fue de tipo descriptivo debido a la población que se pretende describir en función de un grupo de variables.

F. Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se muestran por medio de estadística descriptiva. El análisis de los resultados corresponde a datos porcentuales que fueron analizados y discutidos.

V. MARCO OPERATIVO

A. Recabación y tratamiento de datos

Los resultados de cada evaluación fueron tabulados para obtener datos porcentuales de la muestra analizada. Se cuenta con datos de la profesión y área donde labora, estos también se graficaron para facilitar la interpretación.

B. Recursos

1. Humanos

- Autora: Nydia Alejandra Morales Soto.
- Asesor: Lic. Avser Iván Alarcón Estévez.
- Asesor estadístico: Ing. Estuardo Sandoval.

2. Materiales

- Hojas bond tamaño carta
- Cartucho negro para impresora
- Material de oficina
- Fotocopias
- Computadora
- Internet
- Transporte

C. Aspectos económicos

Presupuesto

Materiales/servicios	Costo (Q.)
Hojas bond tamaño carta	50.00
Cartucho negro para impresora	120.00
Material de oficina	100.00
Fotocopias	150.00
Computadora	200.00
Transporte	1,200.00
Costo estimado	Q. 2,000.00

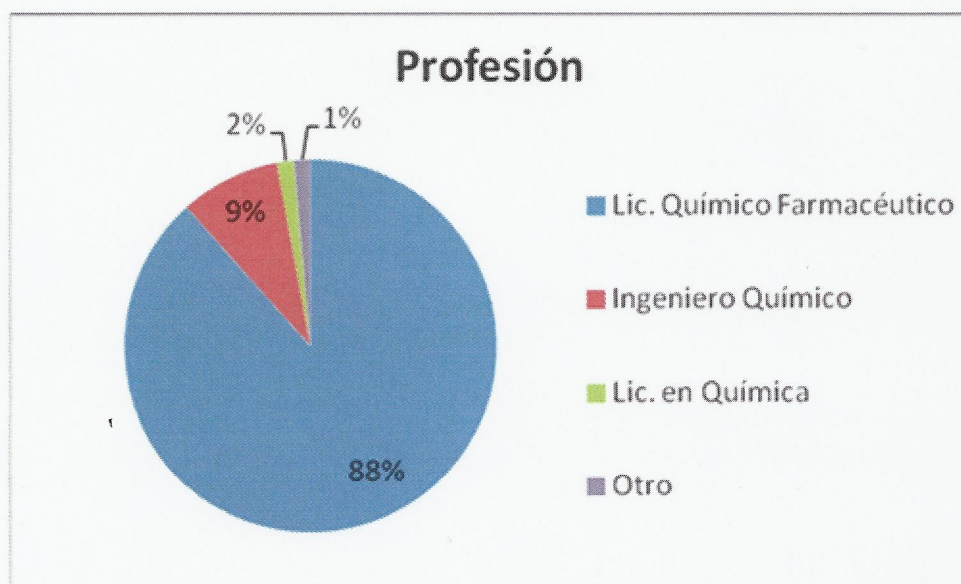
El costo estimado de la presente investigación será financiado por la autora del mismo.

VI. RESULTADOS

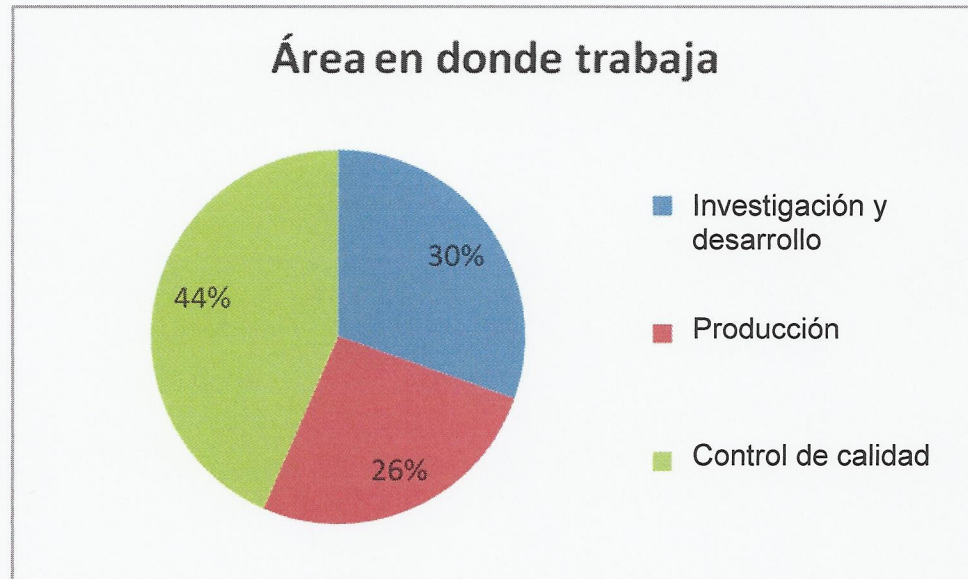
Como medio de diagnóstico se desarrolló un instrumento de evaluación tipo encuesta, la cual a su vez fue de tipo transversal debido a que la evaluación se realizó sólo una vez. Ésta estuvo dirigida a las áreas de investigación y desarrollo, control de calidad y producción de 26 laboratorios farmacéuticos de Guatemala. El total de las encuestas obtenidas fue de 69.

A continuación se presentan las gráficas obtenidas en cuanto a los datos generales de las personas encuestadas y también sobre cada una de las preguntas realizadas.

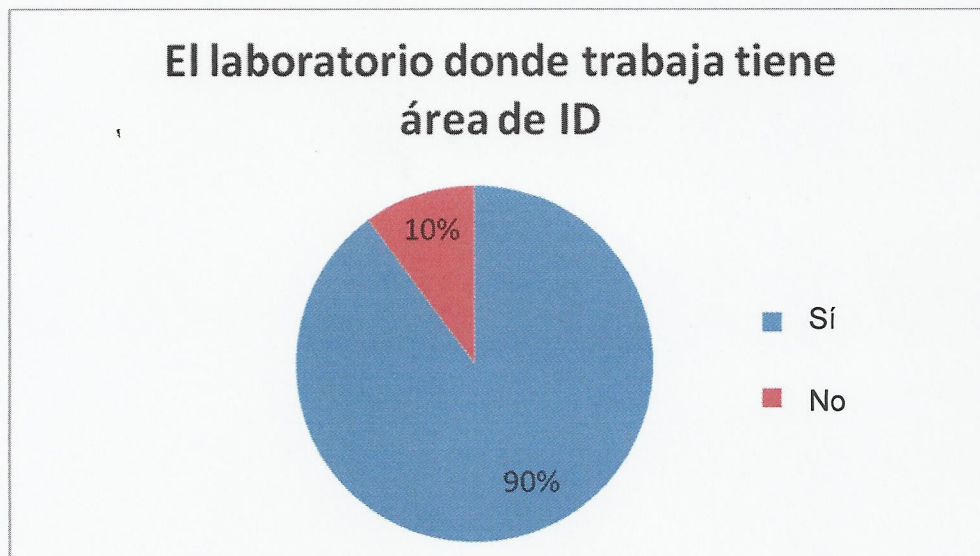
Gráfica No.1
Profesión que posee



Gráfica No.2
Área de trabajo

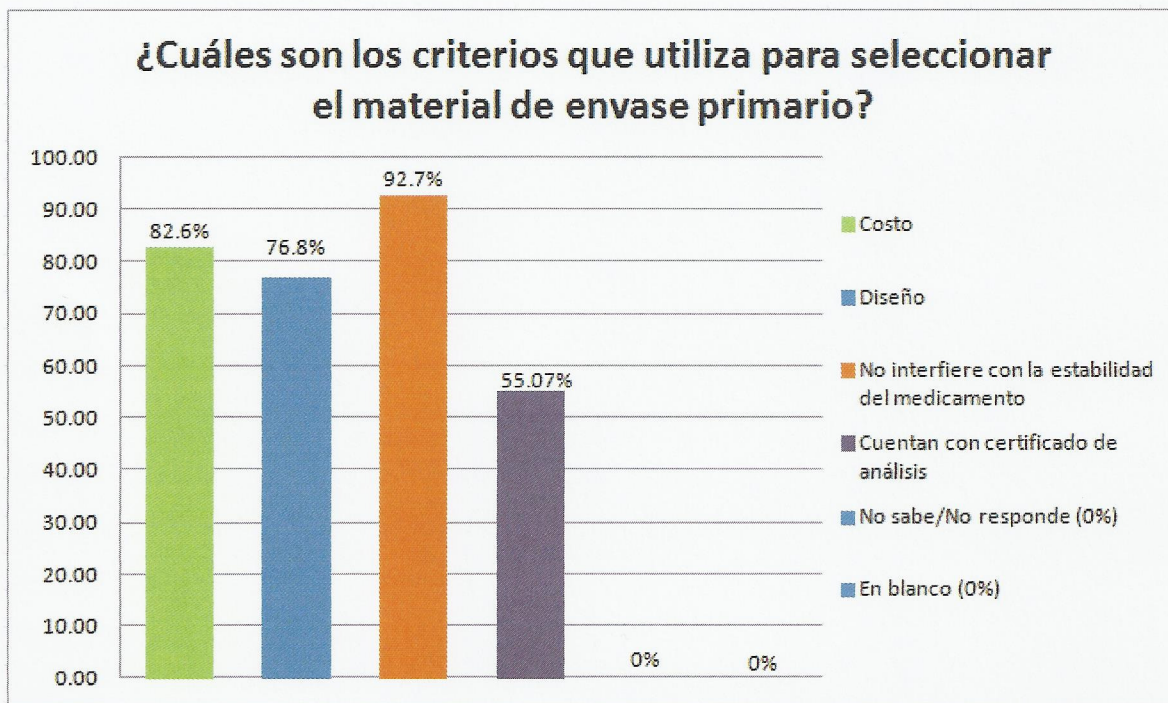


Gráfica No.3
Laboratorios con área de ID



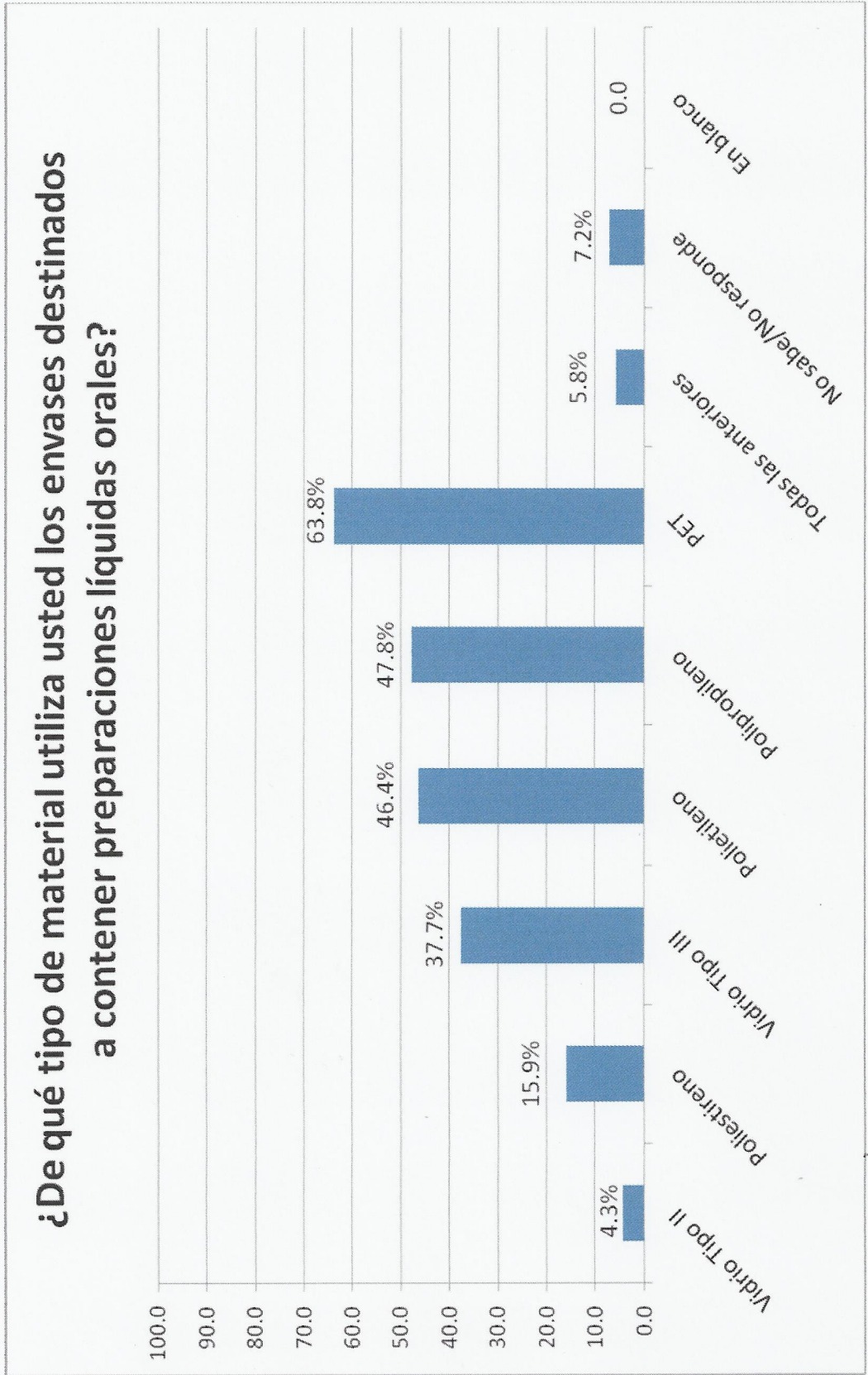
Gráfica No.4

Criterios utilizados para la selección del material de envase primario



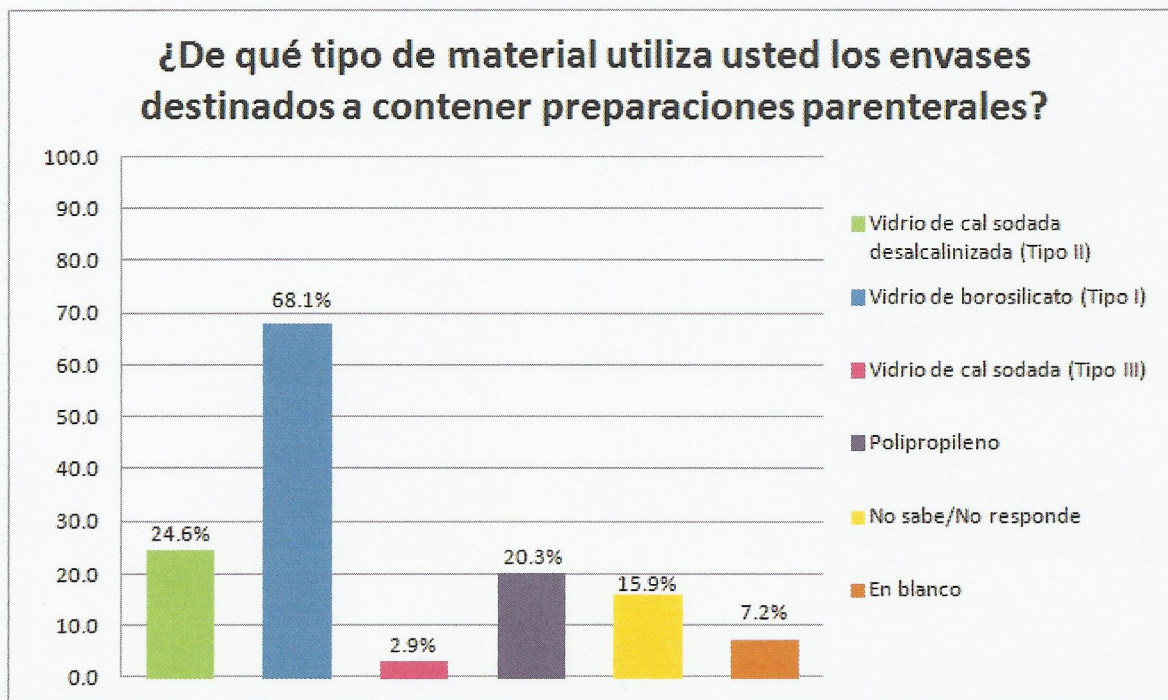
Gráfica No.5

Materiales utilizados para envases destinados a contener preparaciones líquidas orales



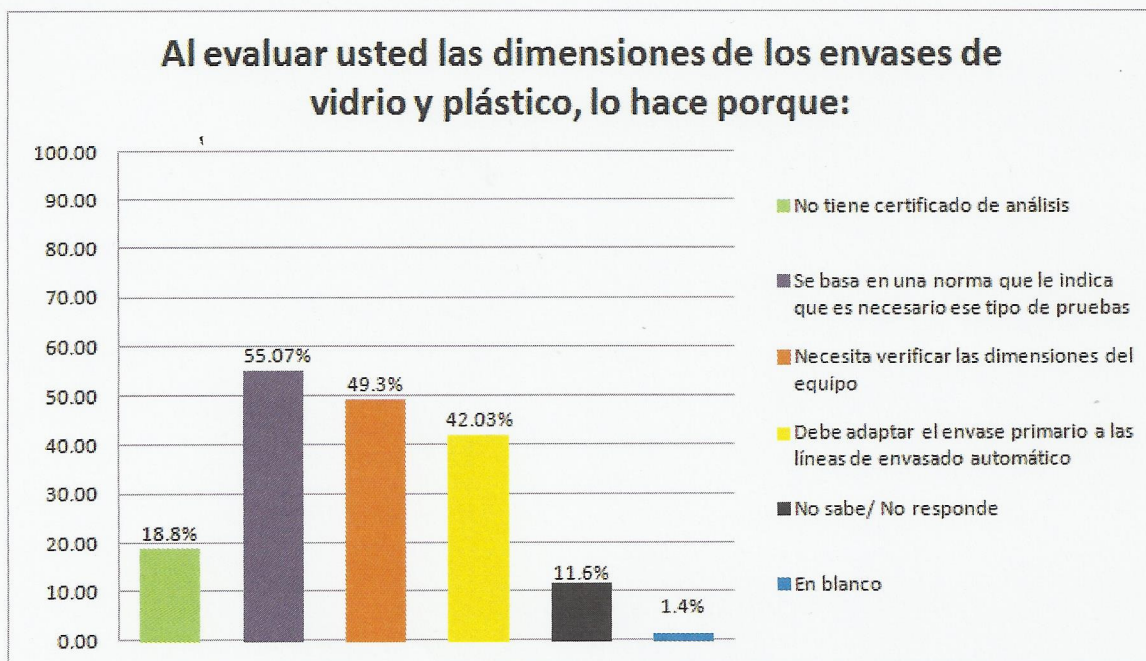
Gráfica No.6

Materiales utilizados para envases destinados a contener preparaciones parenterales



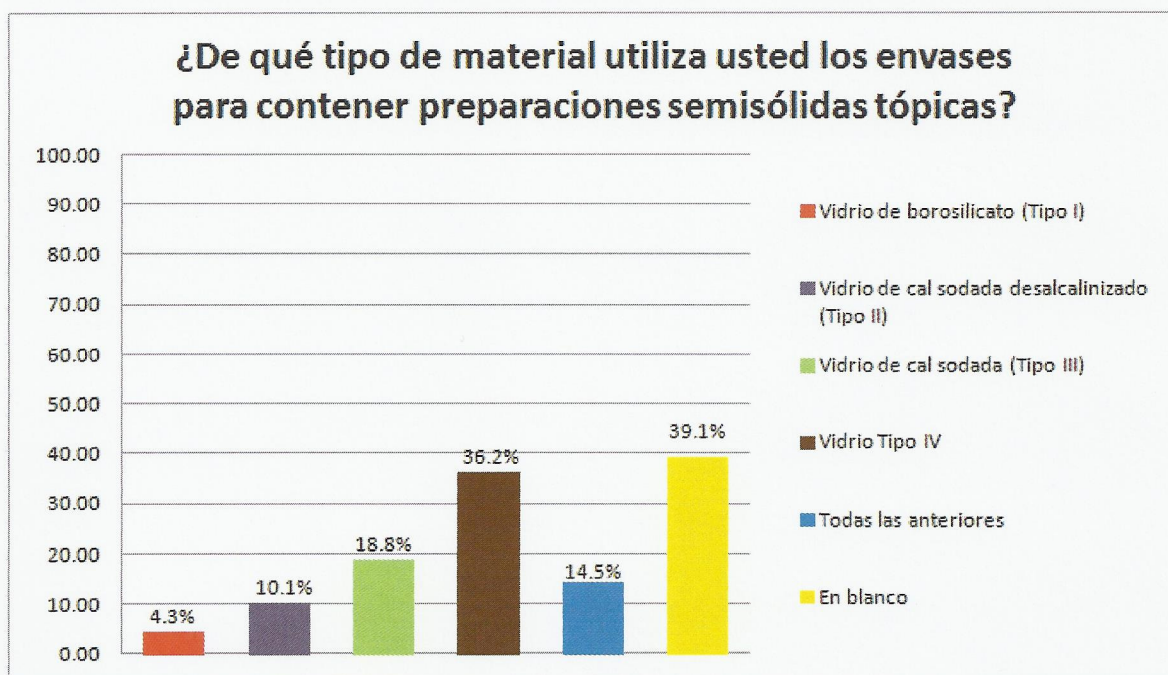
Gráfica No.7

Criterios utilizados para evaluar las dimensiones de los envases de vidrio y plástico



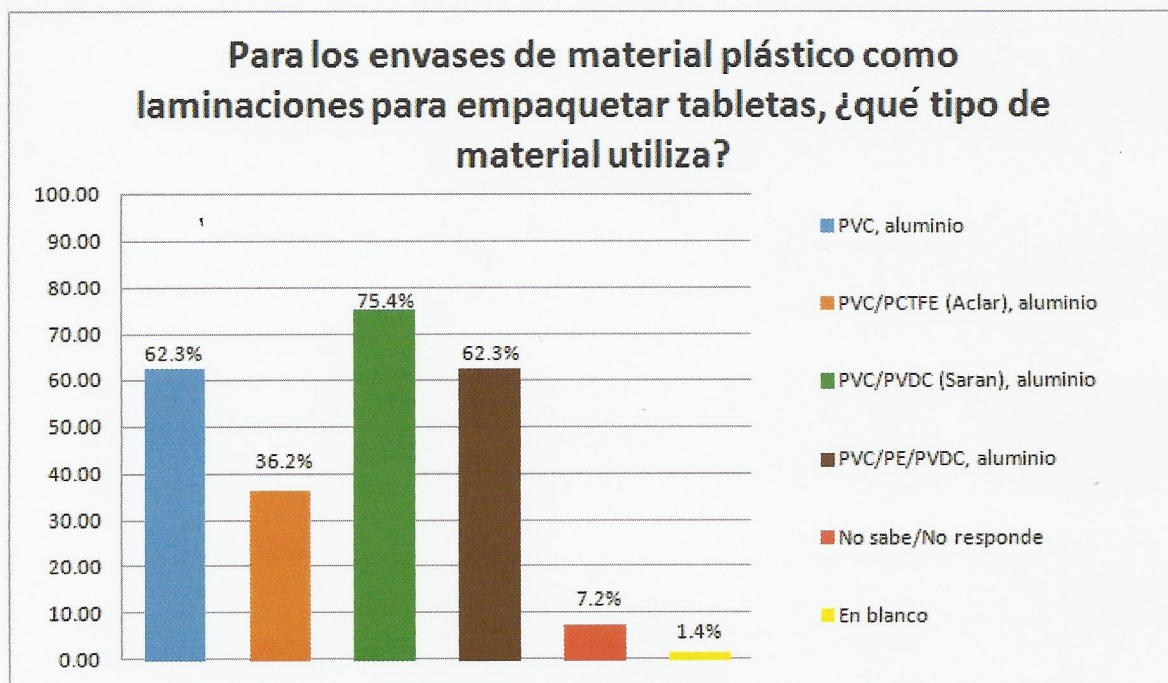
Gráfica No.8

Materiales utilizados para envases destinados a contener preparaciones sólidas tópicas

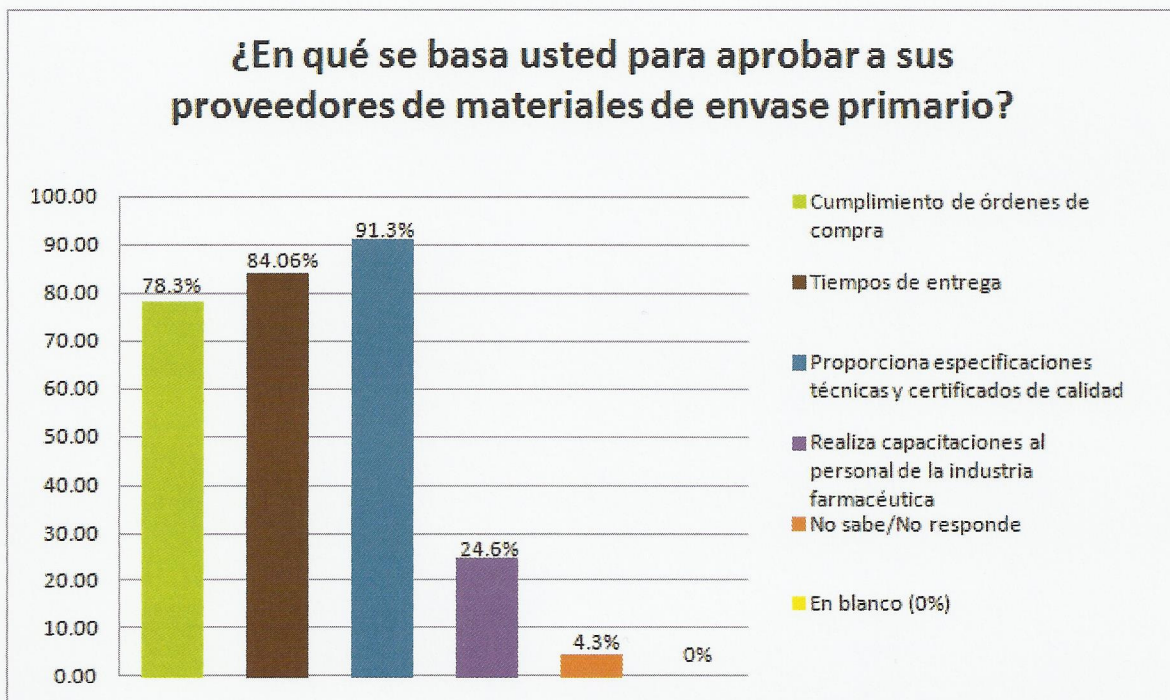


Gráfica No.9

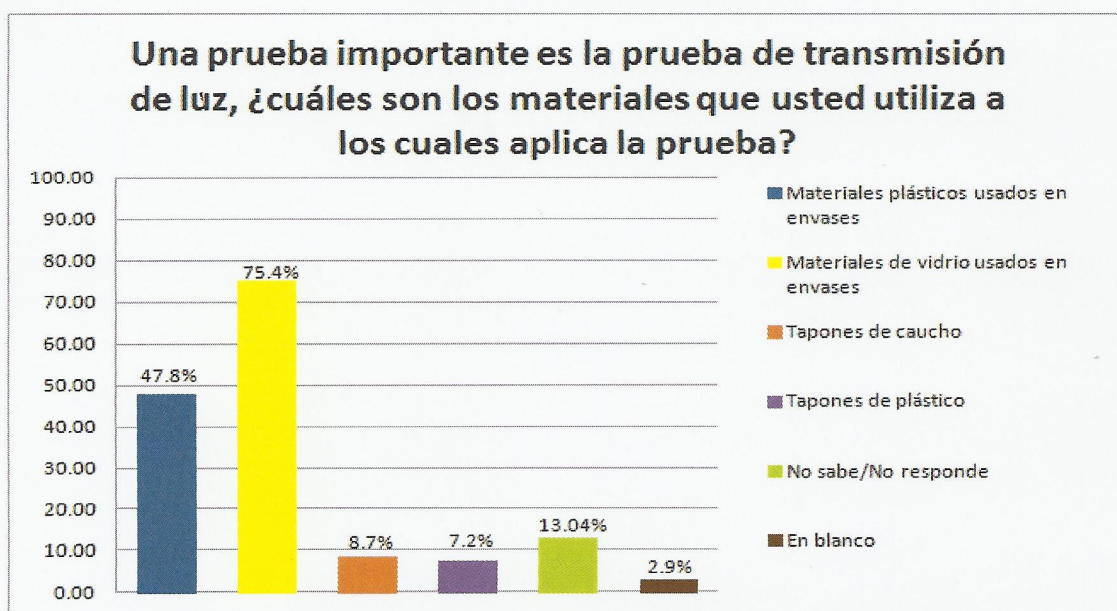
Tipo de material utilizado para laminaciones de empaquetado de tabletas



Gráfica No.10
 Criterios utilizados para la aprobación de proveedores de materiales de envases primarios

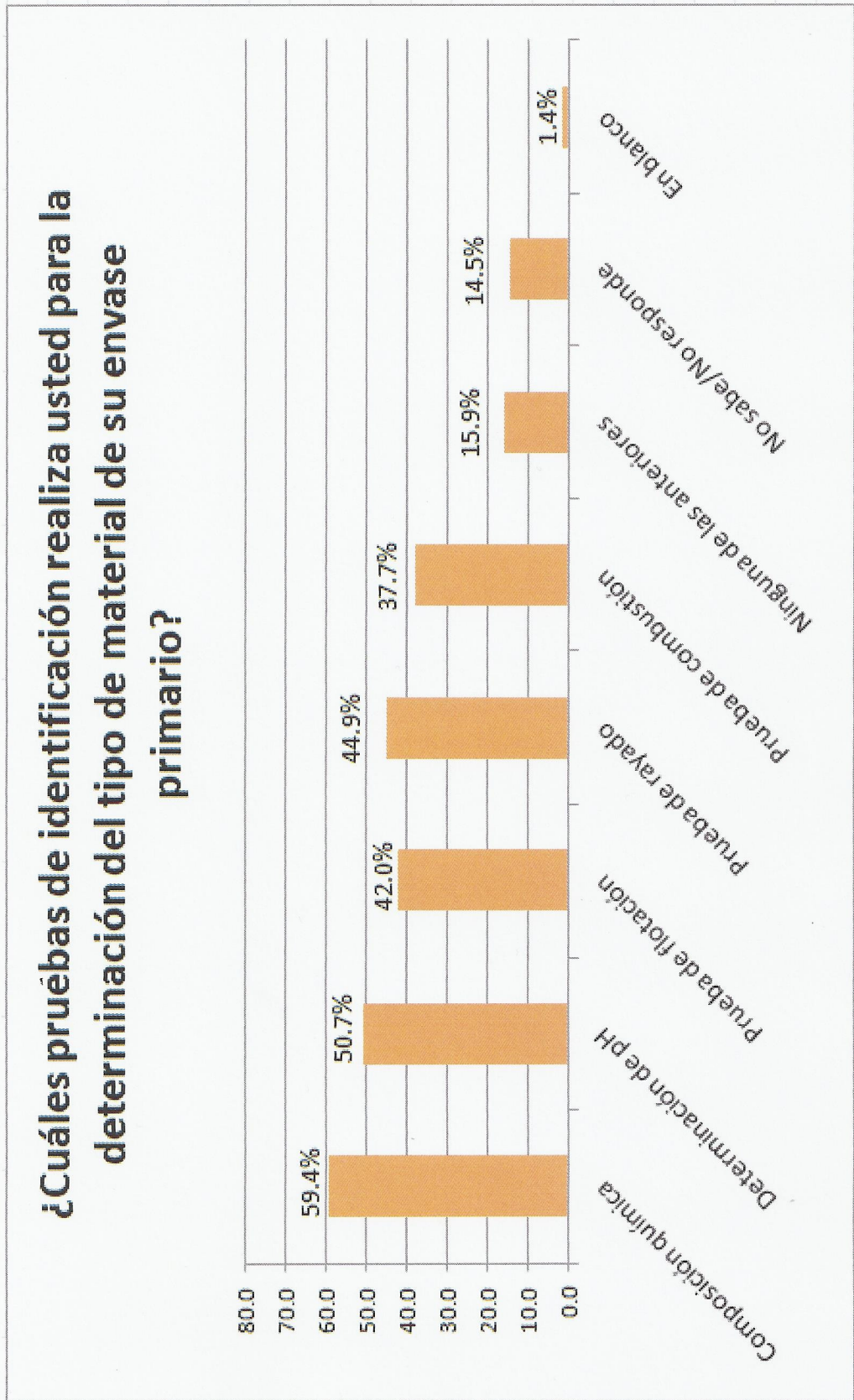


Gráfica No.11
 Prueba de transmisión de luz



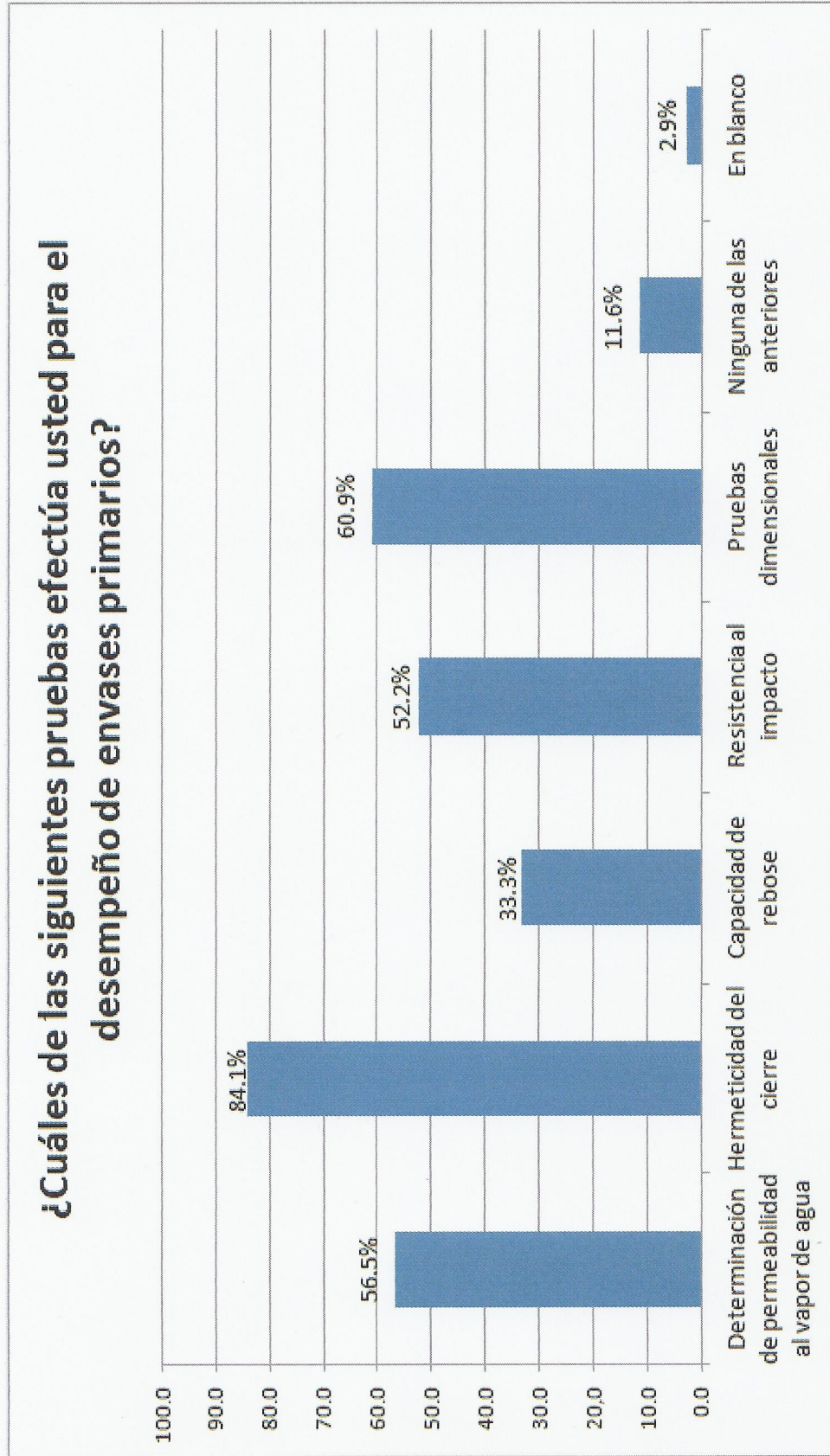
Gráfica No.12

Pruebas de identificación realizadas para la determinación del tipo de material de envase primario



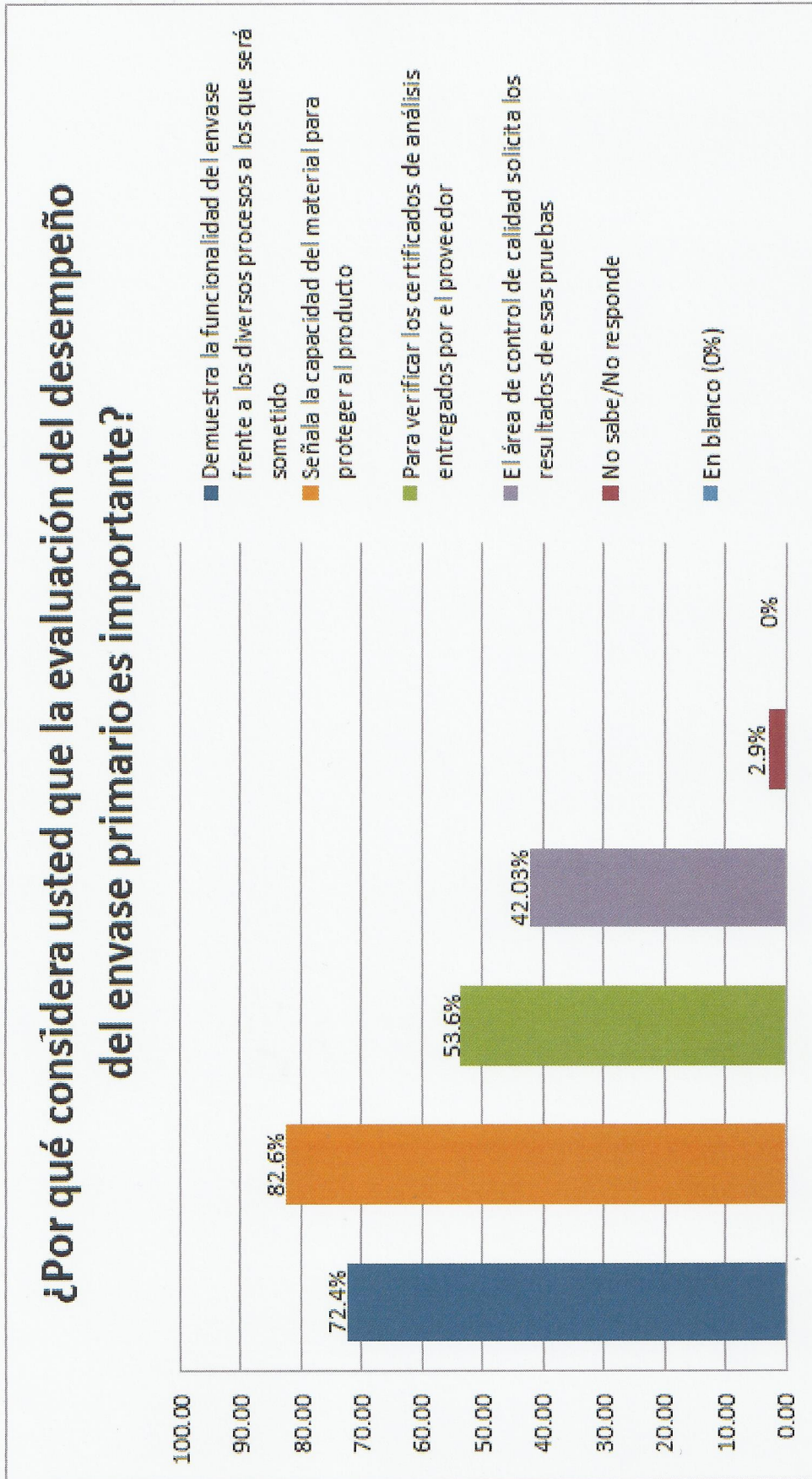
Gráfica No.13

Pruebas realizadas para determinar el desempeño de los envases primarios

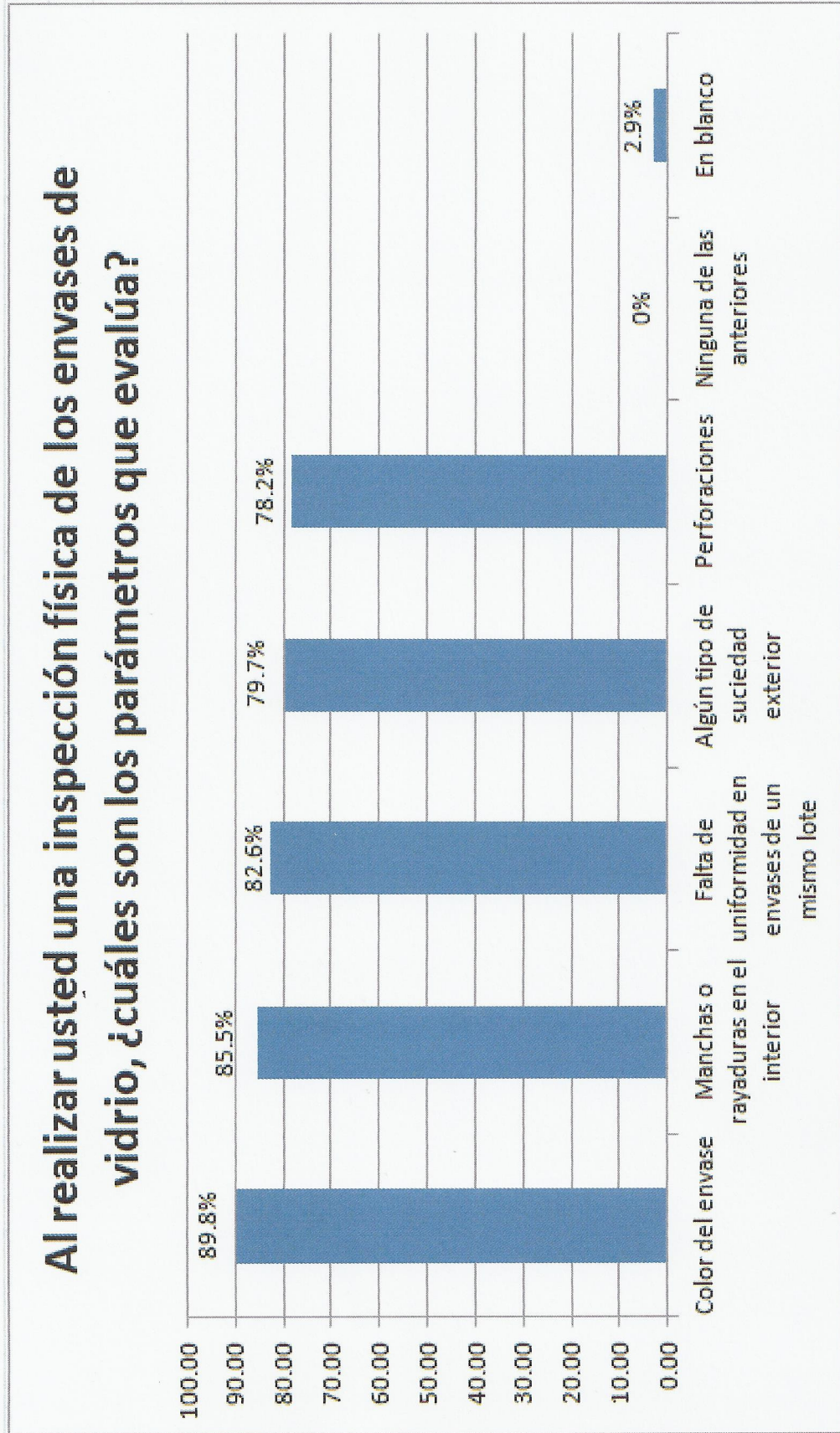


Gráfica No.14

Criterios utilizados para la evaluación del desempeño de los envases primarios

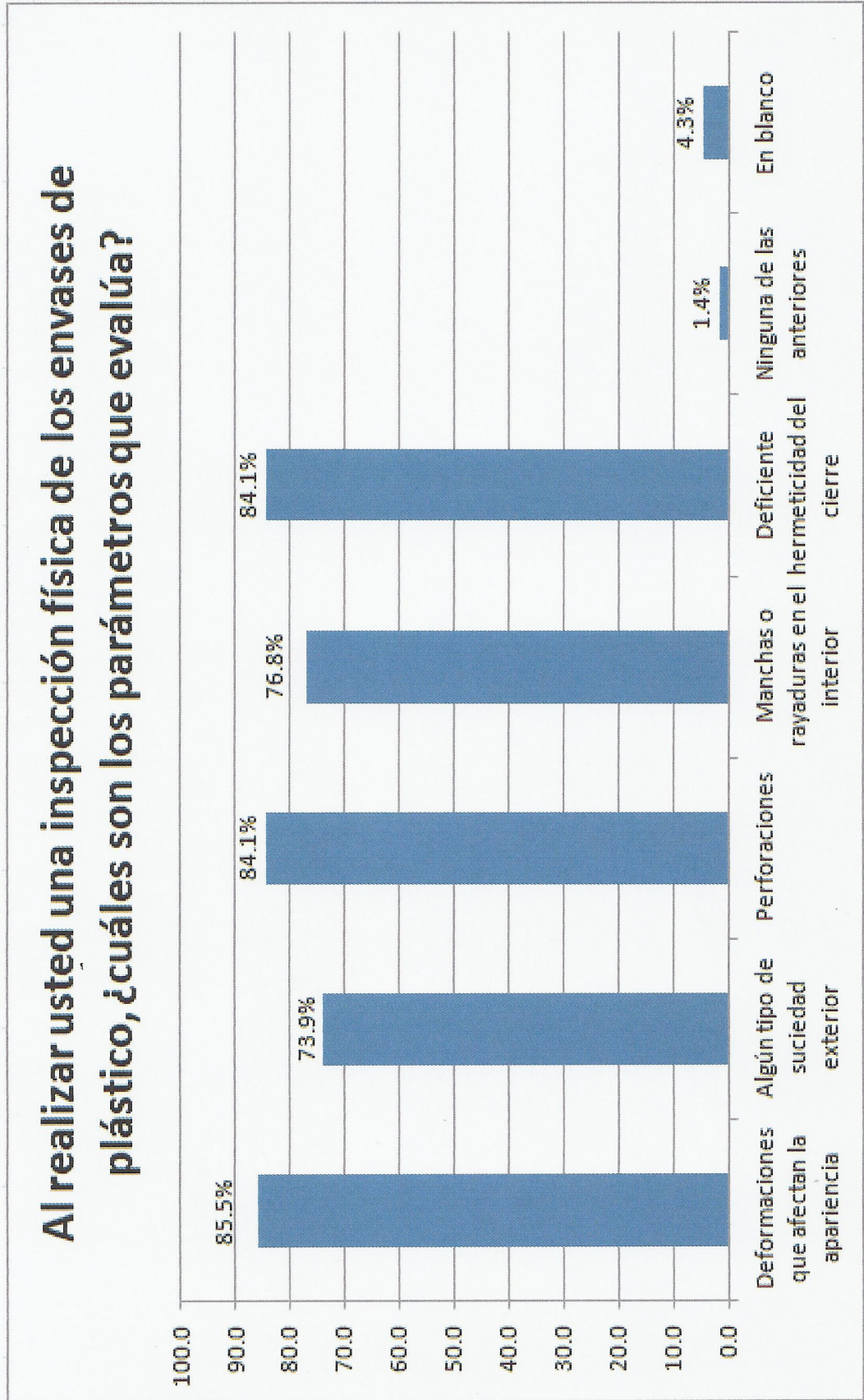


Gráfica No.15
Parámetros evaluados para la inspección física de los envases de vidrio



Gráfica No.16

Parámetros evaluados para la inspección física de los envases de plástico.



VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este trabajo de investigación se efectuó con el objetivo de llevar a cabo un análisis sobre el uso de materiales de envases primarios de vidrio y plástico utilizados por la industria farmacéutica en Guatemala, con este análisis se puede determinar la necesidad de presentar una guía de evaluación de materiales de envase primario que sirva como un tipo de ayuda para esta industria.

Como medio de diagnóstico, se desarrolló un instrumento de evaluación tipo encuesta, la cual estuvo dirigida a las áreas de investigación y desarrollo, control de calidad y producción de 26 laboratorios farmacéuticos de Guatemala.

Con base en la Gráfica 4 se puede determinar que casi la totalidad de la muestra tiene conocimiento sobre la importancia de mantener la estabilidad del medicamento, lo que lleva a obtener un producto de calidad. Esto se puede conseguir si es realizado un estudio previo del material de envase primario que se está adquiriendo o bien pruebas de identificación. Según la Gráfica 11, se observa que hay un bajo conocimiento en cuanto a este tipo de pruebas, no importando a que tipo de material es aplicado el ensayo. De la misma forma se debe asegurar el conocimiento en cuanto a las pruebas de desempeño como lo muestra la Gráfica 13, a pesar de que todas las pruebas son consideradas importantes hay algunas que no muestran un alto porcentaje de conocimiento aunque son pruebas especificadas en diversas normas. Por todo esto, dentro del trabajo, se incluye una guía que contiene información sobre cuál es el mejor material (ya sea de vidrio o plástico) a utilizar; así como tablas comparativas entre materiales en cuanto a permeabilidad y resistencia, etc; por último conteniendo también tablas para cada material donde se especifican las pruebas de desempeño a realizar junto con sus especificaciones.

El material de envase de vidrio representa un gran campo para la industria farmacéutica, no obstante con base en este medio de diagnóstico se encontró que 24.6% de la población utiliza el vidrio tipo II y un 68.1% utiliza el vidrio tipo I para envases destinados a contener preparaciones parenterales. Lo anterior evidencia cierto

desconocimiento en el uso correcto del material de vidrio, ya que ambos tipos de vidrio pueden usarse para este tipo de preparaciones, tomando en cuenta que el vidrio tipo I puede contener productos inyectables que tengan pH ácido, neutro o alcalino; mientras que el vidrio tipo II se utiliza para preparaciones tanto ácidas como neutras (entre un pH de 2-7). Con todo esto, se puede ver que no se está prestando atención a la información dada por organizaciones científicas como la USP, encargada de definir estándares para la identificación, potencia, calidad y pureza de los medicamentos; la cuál en su capítulo <660> “Envases – Vidrio” provee información sobre los distintos tipos de vidrio basándose en sus características intrínsecas. De la misma forma, indica cuales son las pruebas físicas necesarias para cada tipo de vidrio, las cuales se basan en la determinación de la resistencia hidrolítica del vidrio. Dentro de la guía propuesta se dan a conocer las recomendaciones de la USP por medio de tablas donde se especifican las pruebas de desempeño necesarias a realizar para cada tipo de vidrio.

La Gráfica 5 presenta los resultados en cuanto al material utilizado para contener preparaciones líquidas orales; a pesar que existen varios plásticos que pueden ser utilizados para esta forma farmacéutica es importante conocer las características de cada material. En la guía presentada se encuentran tablas comparativas entre los plásticos en cuanto al grado de permeabilidad según condiciones, resistencia a diversas sustancias y resistencia a condiciones climáticas, datos que ayudarán a seleccionar el material según su forma farmacéutica y características químicas del mismo.

En cuanto a la prueba de caracterización basada en la toma de dimensiones de los envases: diámetros y alturas; se tiene que un buen porcentaje de las personas encuestadas se basan en una norma para realizar este tipo de prueba. La Organización Internacional para la Estandarización (ISO) con base en sus Comités Técnicos (TC) desarrolló normas específicas que contienen sus propuestas en cuanto a las dimensiones para envases de vidrio y para ampollas según los TC 76 y TC 63 respectivamente, este último incluye la norma ISO 9187 donde se tienen los parámetros para dimensiones de ampollas. Así mismo, existe también la Asociación de Fabricantes de Productos Farmacéuticos (AFIDRO) que a su vez se basa en el “Manual para el control de calidad de materiales de empaque en la industria farmacéutica en Colombia” para la evaluación de las dimensiones de los envases plásticos.

El material de envase utilizado para las formas farmacéuticas sólidas orales tiene varias opciones en lo que respecta a funcionalidad y aspecto, tomando en cuenta que deben tener un desempeño óptimo. Dentro de la encuesta realizada, se observó que hay cierto conocimiento sobre cuáles son los materiales comúnmente utilizados, sin embargo se consideró oportuno realizar, dentro de la guía propuesta, un algoritmo de envase para este tipo de medicamento, tomando en cuenta las recomendaciones proporcionadas por la USP en su capítulo <1146> “Prácticas de envasado – reenvasado de medicamentos sólidos orales en envases de dosis única”. Así mismo, se incluyen tablas comparativas de propiedades (transmisión de oxígeno, etc) de acuerdo al grosor de las películas de barrera (PVC, PVC/PVDC, etc). De la misma forma, se incluye una gráfica de la velocidad de transmisión de la luz según el color de la película de barrera, ésta puede ayudar a escoger un color adecuado de acuerdo a las necesidades del medicamento.

A partir de las pruebas de identificación realizadas por parte de la industria (Gráfica No.12) se puede observar que hay falta de conocimiento en cuanto a los tipos de ensayos que son necesarios realizar, ya que hay normas que indican las especificaciones de acuerdo al material del envase. Es importante realizar este tipo de pruebas para asegurar la calidad del medicamento, ya que éste es el que va a estar en contacto con el envase durante toda su vida útil, es por esto que es necesario una guía que incluya los ensayos de identificación con sus respectivas especificaciones, como se tiene en los cuadros de la guía elaborada dentro de este trabajo. Estos resultados inciden directamente con la aprobación de los proveedores de materiales de envases primarios (Gráfica No.10), ya que un 75.4% de la población no cree necesario el realizar capacitaciones al personal de la industria farmacéutica, por lo que hay falta de personal que esté enterado de los materiales y las pruebas para cada uno de ellos. Así mismo, se podría decir que no existe un tipo de laboratorio que se dedique a realizar este tipo de trabajo como un aporte técnico que facilitaría la correcta identificación del material adquirido y la agilización de la labor dentro de la industria farmacéutica.

El conocimiento en cuanto a las pruebas de desempeño para los materiales de envase primario no es tan fuerte como debería ser, es por eso que se recomienda hacer las pruebas de desempeño con base en los cuadros de la guía. Es importante tomar en cuenta

que dentro de la sección del marco teórico de este trabajo, se encuentra un compendio que incluye para el envase primario información como: funciones, materiales de fabricación, tipos de cierres, etc., siempre tomando en cuenta las normas proporcionadas por varias organizaciones por lo que los cuadros proveen bastante información en cuanto a pruebas de desempeño de acuerdo al material, ya sea vidrio o plástico.

VIII. CONCLUSIONES

1. Con base en los resultados, se puede inferir que hay necesidad de establecer una guía de evaluación para el material de envase primario de vidrio y plástico, porque es esencial dar a conocer a la industria todos los conocimientos y habilidades que el farmacéutico puede obtener.
2. Los laboratorios encuestados indicaron realizar pruebas de identificación como: composición química (59.4%), prueba de flotación (42.0%), prueba de combustión (37.7%) y pruebas de desempeño como: permeabilidad al vapor de agua (56.5%), hermeticidad del cierre (84.1%), capacidad de rebose (33.3%), resistencia al impacto (52.2%) y pruebas dimensionales (60.9%). Sin embargo, estos porcentajes evidencian que hay falta de conocimiento en cuanto a cuales pruebas realizar y sobre que material, lo que lleva a elaborar una "Guía de evaluación" haciendo énfasis en los ensayos a realizar según el material de fabricación.
3. Los resultados obtenidos en la encuesta mostraron que actualmente la industria farmacéutica se rige por mantener la estabilidad del medicamento (92.7%) como el factor que más influye en cuanto a la selección del material de envase primario, seguido por el costo (82.6%) y por último el diseño (76.8%) de los envases primarios, incluyendo los diferentes tipos de cierre (caucho, plástico) según las necesidades del medicamento y del consumidor. De la misma forma, las pruebas de desempeño constituyen un factor imprescindible en cuanto a garantizar la estabilidad y compatibilidad del producto con el entorno que le rodea, tal como lo hace ver la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de ID (AFIDRO) en su manual.
4. Los resultados obtenidos por medio de la Gráfica 7, donde se refleja que el 55.07% de la población se basa en una norma para realizar ciertas pruebas de desempeño, reflejaron la importancia de hacer énfasis en buscar y utilizar referencias que combinen la información de cada material junto con las pruebas

necesarias a realizar, tal es el caso de la farmacopea estadounidense (USP) que dentro de sus capítulos generales incluye una amplia gama de pruebas según los requisitos que se tengan.

5. Los proveedores de los envases primarios son también una buena fuente de referencia por medio de sus especificaciones técnicas y certificados de calidad, tal como lo demuestran los resultados de la Gráfica 10, donde se tiene que un 91.3% de la industria considera necesario contar con estos documentos. De esta forma, se puede citar a la compañía SCHOTT que provee una amplia información en cuanto a los tipos de vidrio utilizados para sus envases. Así mismo, se tiene a la empresa Gerresheimer especializada en envases de plástico y por último se puede mencionar a Klöckner Pentaplast, como una empresa líder en la producción de laminaciones para blíster.

IX. RECOMENDACIONES

1. Para tener información acerca del conocimiento del material de envase primario de vidrio y plástico que poseen los profesionales de química farmacéutica sobre las otras carreras profesionales, se puede realizar un estudio estadístico que incluya algún tipo de correlación.
2. En el futuro podría realizarse un estudio sobre el material de envase primario a partir de metal, específicamente los tubos colapsibles, y de esa forma conocer el estado actual de su uso por parte de las industrias farmacéuticas.
3. Durante la etapa de desarrollo de un medicamento es muy importante tomar en cuenta el envase destinado a contenerlo, por lo que la aplicación de la guía propuesta es más que todo para seleccionar el material adecuado del envase. La guía está organizada para definir el tipo de material según la forma farmacéutica que se requiera, ya sea: tabletas, líquidos orales, inyectables líquidos, polvos para reconstitución oral y parenteral. De la misma forma, después de definir el tipo de material a utilizar se incluyen tablas comparativas entre los materiales de un mismo tipo, entiéndase vidrio, plástico o laminaciones para blíster. Por último, se encuentran tablas detalladas donde se definen las pruebas de desempeño para cada material, cada una con las especificaciones requeridas.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Carstensen, Jens; Rhodes, C. 2000. *Drug Stability, Principles and Practices*. 3^a ed. Nueva York. Editorial Marcel Dekker. Nueva York. 792 págs.
2. Colombia. 2002. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). *Manual de normas técnicas de calidad. Guía técnica de análisis*. República de Colombia, Ministerio de Salud. 37 págs.
3. *Containers. Appendix XIX*. 2010. Farmacopea Británica. BP 2010. Inglaterra. A471– A475.
4. Darbox Heavy Duty Containers. 2012. *An Introduction to Plastic Resins and their Applications*. Recuperado el 25 de noviembre de 2012, de Darbox: <http://www.darbox.com/index.php/our-services/plastic-resins>
5. *Envases Plásticos (COVENIN 1917-88)*. 1988. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN). Caracas, Fondonorma. 27 págs.
6. *Envases Plásticos y Metálicos. Determinación de la Hermeticidad (COVENIN 1564:1999)*. 1999. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN). Caracas, Fondonorma. 5 págs.
7. *Envases – Plásticos USP <661>*. 2011. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 29 (USP 34) Estados Unidos. 282-284
8. *Envases – Pruebas de desempeño USP <671>*. 2011. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 29 (USP 34) Estados Unidos. 289-292.
9. *Envases*. 1997. Real Farmacopea Española (RFE). 3^a ed. España. 177 – 182.
10. *Envases – Vidrio USP <660>*. 2011. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 29 (USP 34) Estados Unidos. 278-282
11. Estados Unidos. 1999. Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics*. 56 págs.

12. *Guidelines on packaging for pharmaceutical products*. 2002. World Health Organization, WHO Technical Report Series. Ginebra. 119 – 145.
13. *Glass containers – Thermal shock resistance and thermal shock endurance – Test methods (BS EN ISO 7459:2004)*. 2004. British Standard. Londres. 12 págs.
14. Hanlon, Joseph. 1992. *Handbook of Package Engineering*. 2^a ed. Pennsylvania. Technomic Publishing Company, Inc. 560 págs.
15. Klöckner Pentaplast. 2002. *Film for Pharmaceutical Packaging*. Alemania. 8 págs.
16. Lachman, Leon; Lieberman, H; Kanig, J. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3a ed. Philadelphia. 902 págs.
17. Martínez, V; Klein, S. 1998. *Envases*. Recuperado el 27 de agosto de 2012, de Asociación Cordobesa de Farmacéuticos Homeopáticos: <http://www.acfah.org/farmacotecnia/envases1.php#caract>
18. Sanleón, R. 2012. *Tecnologías del envase. Vidrio*. Recuperado del 27 de agosto de 2012, de AINIA Centro tecnológico, Guía Técnica AINIA de envase y embalaje: <http://www.guiaenvase.com/bases%5Cguiaenvase.nsf/Vo2wn/Vidrio?OpenDocument>
19. Sierra, N; Plazas, C; Guillén, L; Rodríguez, P. 2010. «Protocolo para el control de calidad de envases de plástico, utilizados en la industria farmacéutica, de cosméticos y de alimentos». *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*. 39 (2): 154-155.

XI. ANEXOS

A. Glosario

1. Agrafe: sirve para asegurar el tapón elastomérico al vial. (WHO, 2002)
2. Ampolla: envase sellado por fusión y que se abre de forma exclusiva mediante ruptura. (WHO, 2002)
3. Blister: un envase de dosis múltiples que consiste en dos capas, una de las cuales está formada de manera que contenga las dosis individuales. (WHO, 2002)
4. Envase: artículo que contiene o que está destinado a contener un producto. (WHO, 2002)
5. Envase primario: envase que está o puede estar en contacto directo con el producto. (FDA, 1997)
6. Envase secundario: componente de empaque que no está en contacto directo con el producto. (FDA, 1997)
7. Frasco: un contenedor con un cuello más o menos pronunciado y por lo general una parte inferior plana. (WHO, 2002)
8. Material de fabricación: se refiere a cualquier material utilizado para la manufactura de un componente de empaque. (FDA, 1997)
9. Proceso de empaque: todas las operaciones por las que debe pasar un producto a granel para convertirse en producto terminado. (WHO, 2002)
10. Sistema envase-cierre: se refiere a la suma de los componentes que en conjunto contienen y protegen el producto farmacéutico. (FDA, 1997)
11. Tapón elastomérico: es utilizado para el cerrado de viales. (WHO, 2002)
12. Vial: Un contenedor pequeño para preparaciones parenterales, con tapón y agrafe. El contenido es extraído después de perforar el tapón. (WHO, 2002)

B. Encuesta

En la Universidad del Valle de Guatemala se desarrolla una investigación acerca del uso de materiales de envase primario en la industria farmacéutica.

Se solicita su colaboración para responder la encuesta que se le presenta a continuación, la misma le llevará unos pocos minutos. Sus respuestas serán confidenciales y anónimas.

Muchas gracias por su colaboración, sin su ayuda esta investigación no sería realizable.

Instrucciones:

Por favor lea cuidadosamente las preguntas. La encuesta está diseñada en dos partes, la primera posee preguntas sobre datos profesionales, marque con X según sea el caso. La segunda parte, contiene preguntas específicas con varias posibles respuestas, seleccione la(s) respuesta(s) que describan de mejor manera lo que usted piensa.

Muchas gracias por su colaboración.



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA ENCUESTA



Datos Generales:

Profesión:

- Lic. Químico Farmacéutico
 Ingeniero Químico
 Lic. Química

Otro: _____

Área en donde trabaja

- Investigación y Desarrollo
 Producción
 Control de Calidad

El laboratorio donde usted trabaja, tiene área de Investigación y Desarrollo. ____ Sí ____ No

Instrucciones:

Lea cuidadosamente las preguntas. Marque con una X la(s) respuesta(s) que considera apropiada(s) de acuerdo a su experiencia.

1. ¿Cuáles son los criterios que utiliza para seleccionar el material de envase primario?
 - Costo
 - Diseño
 - No interfiere con la estabilidad del medicamento
 - Cuentan con certificado de análisis
 - No sabe/No responde

2. ¿De qué tipo de material utiliza usted los envases destinados a contener preparaciones líquidas orales?
 - Vidrio de cal sodada desalcalinizado (Tipo II)
 - Poliestireno
 - Vidrio de cal sodada (Tipo III)
 - Polietileno
 - Polipropileno
 - PET
 - Todas las anteriores
 - No sabe/No responde

3. ¿De qué tipo de material utiliza usted los envases destinados a contener preparaciones parenterales?
- Vidrio de cal sodada desalcalinizado (Tipo II)
 - Vidrio de borosilicato (Tipo I)
 - Vidrio de cal sodada (Tipo III)
 - Polipropileno
 - No sabe/No responde
4. Al evaluar usted las dimensiones de los envases de vidrio y plástico, lo hace porque:
- No tienen certificado de análisis
 - Se basa en una norma que le indica que es necesario ese tipo de pruebas
 - Necesitar verificar las dimensiones del equipo (equipo)
 - Debe adaptar el envase primario a las líneas de envasado automático.
 - No sabe/No responde
5. ¿De qué tipo de material utiliza usted los envases para contener preparaciones semisólidas tópicas?
- Vidrio de borosilicato (Tipo I)
 - Vidrio de cal sodada desalcalinizado (Tipo II)
 - Vidrio de cal sodada (Tipo III)
 - Vidrio Tipo IV
 - Todas las anteriores
6. Para los envases de material plástico como laminaciones para empaquetar tabletas, ¿qué tipo de material utiliza?
- PVC, aluminio
 - PVC/PCTFE (Aclar), aluminio
 - PVC/PVDC (Saran), aluminio
 - PVC/PE/PVDC, aluminio
 - No sabe/No responde
7. ¿En qué se basa usted para aprobar a sus proveedores de materiales de envase primario?
- Cumplimiento de órdenes de compra
 - Tiempos de entrega
 - Proporciona especificaciones técnicas y certificados de calidad
 - Realiza capacitaciones al personal de la industria farmacéutica
 - No sabe/No responde
8. Una prueba importante es la prueba de transmisión de luz, ¿cuáles son los materiales que usted utiliza a los cuales aplica la prueba?
- Materiales plásticos usados en envases
 - Materiales de vidrio usados en envases
 - Tapones de caucho
 - Tapones de plástico
 - No sabe/No responde

9. ¿Cuáles pruebas de identificación realiza usted para la determinación del tipo de material de su envase primario?
- Composición química
 - Determinación de pH
 - Prueba de flotación
 - Prueba de rayado
 - Prueba de combustión
 - Ninguna de las anteriores
 - No sabe/No responde
10. ¿Cuáles de las siguientes pruebas efectúa usted para el desempeño de envases primarios?
- Determinación de permeabilidad al vapor de agua.
 - Hermeticidad del cierre
 - Capacidad de rebose
 - Resistencia al impacto
 - Pruebas dimensionales
 - Ninguna de las anteriores
11. ¿Por qué considera usted que la evaluación del desempeño del envase primario es importante?
- Demuestra la funcionalidad del envase frente a los diversos procesos a los que será sometido.
 - Señala la capacidad del material para proteger al producto.
 - Para verificar los certificados de análisis entregados por el proveedor.
 - El área de control de calidad solicita los resultados de esas pruebas.
 - No sabe/No responde
12. Al realizar usted una inspección física de los envases de vidrio, ¿cuáles son los parámetros que evalúa?
- Color del envase
 - Manchas o rayaduras en el interior
 - Falta de uniformidad en envases de un mismo lote
 - Algún tipo de suciedad exterior
 - Perforaciones
 - Ninguna de las anteriores
13. Al realizar usted una inspección física de los envases de plástico, cuales son los parámetros evalúa:
- Deformaciones que afectan la apariencia
 - Algún tipo de suciedad exterior
 - Perforaciones
 - Manchas o rayaduras en el interior
 - Deficiente hermeticidad del cierre
 - Ninguna de las anteriores

C. Guía

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



Guía para la evaluación del uso de materiales de envases primarios de vidrio y plástico utilizados por la industria farmacéutica en Guatemala.

Guatemala

2013

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. GLOSARIO.....	2
III. ALGORITMOS DE ENVASE.....	2
A. Líquidos orales.....	3
B. Polvos para reconstituir a suspensión oral.....	4
C. Polvos para reconstituir a suspensión parenteral.....	5
D. Tabletas/Cápsulas.....	6
E. Inyectables líquidos.....	7
IV. TABLAS COMPARATIVAS.....	8
A. Plásticos.....	8
B. Laminaciones para blíster.....	9
V. PRUEBAS DE DESEMPEÑO.....	10
A. Vidrio.....	10
B. Plástico.....	11

I. INTRODUCCIÓN

El objetivo de la presente guía es brindar orientación para la selección del material de envase de vidrio y plástico recomendados para contener productos farmacéuticos durante su desarrollo y poder garantizar la estabilidad del medicamento a lo largo de su vida útil. La guía está organizada para las formas farmacéuticas siguientes: tabletas/cápsulas, líquidos orales, inyectables líquidos, polvos para reconstituir a suspensión oral y polvos para reconstituir a suspensión parenteral. Así mismo, se incluyen aspectos comparativos entre los materiales de vidrio y plásticos para uso en productos farmacéuticos. Se incluye además información sobre las pruebas de desempeño específicas para cada material recomendadas por diversas organizaciones.

II. GLOSARIO

1. Envase: artículo que contiene o que está destinado a contener un producto. (WHO, 2002)
2. Envase bien cerrado: protege el contenido de la introducción de sólidos extraños y de la pérdida del artículo bajo las condiciones usuales o acostumbradas de manejo, transporte, almacenamiento y distribución. (USP 35: 11)
3. Envase hermético: impide la penetración del aire o cualquier otro gas en las condiciones usuales o acostumbradas de manejo, transporte, almacenamiento o distribución. (USP 35: 11)
4. Envase impermeable: protege el contenido de la contaminación con líquidos, sólidos o vapores extraños; de la pérdida del artículo, delicuescencia o evaporación bajo condiciones usuales de manejo, transporte, almacenamiento y distribución. (USP 35: 11)
5. Envase resistente a la luz: protege el contenido de los efectos de la luz por medio de las propiedades específicas del material con que está compuesto. (USP 35, 2012)
6. HDPE: polietileno de alta densidad.
7. LDPE: polietileno de baja densidad.
8. PET: tereftalato de polietileno.
9. PP: Polipropileno.
10. PVC: cloruro de polivinilo.
11. Temperatura ambiente: la temperatura predominante en un área de trabajo. (USP 35, 2012)
12. Temperatura ambiente controlada: una temperatura que se mantiene termostáticamente entre 20°C y 25°C prevalente por lo general en el ambiente habitual de trabajo. (USP 35, 2012)

III. ALGORITMOS DE ENVASE

A continuación se presentan los algoritmos elaborados para determinar, durante la etapa de desarrollo del producto, el tipo de material a utilizar: vidrio o plástico.

Imagen No.1

Algoritmo de envase para líquidos orales

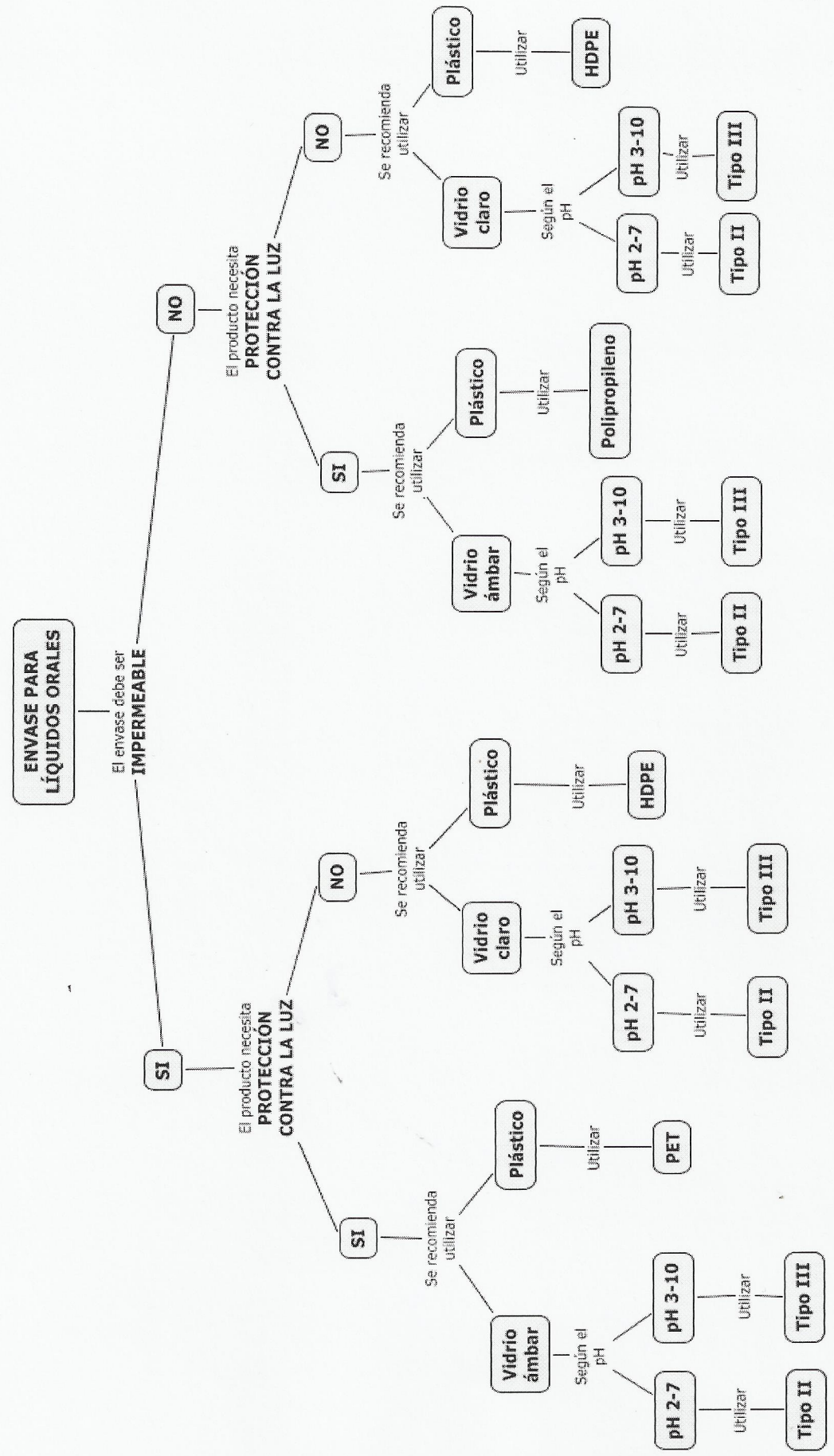


Imagen No.2

Algoritmo de envase para polvos para reconstituir a suspensión oral

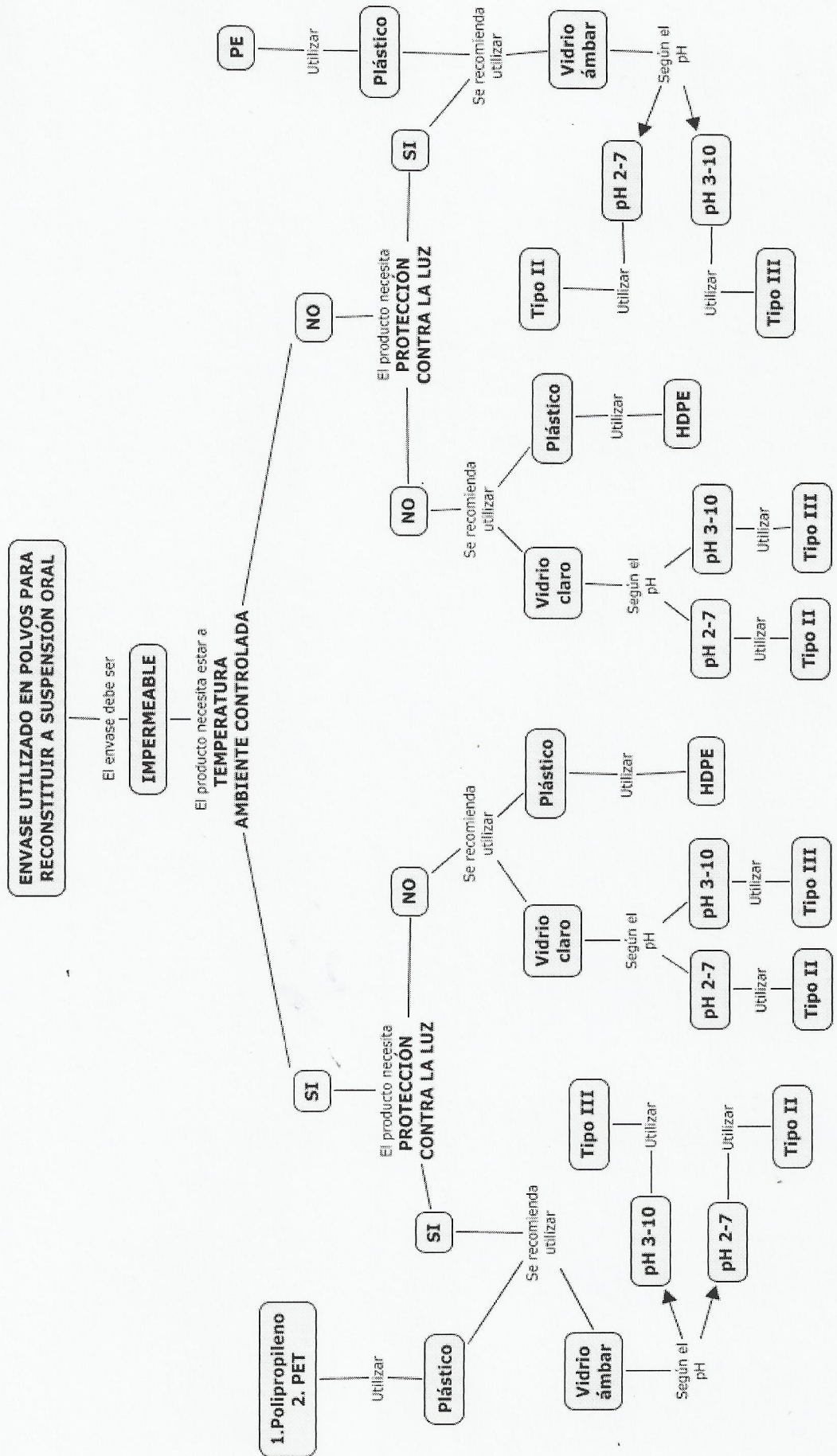


Imagen No.3

Algoritmo de envase utilizado en polvos para uso parenteral

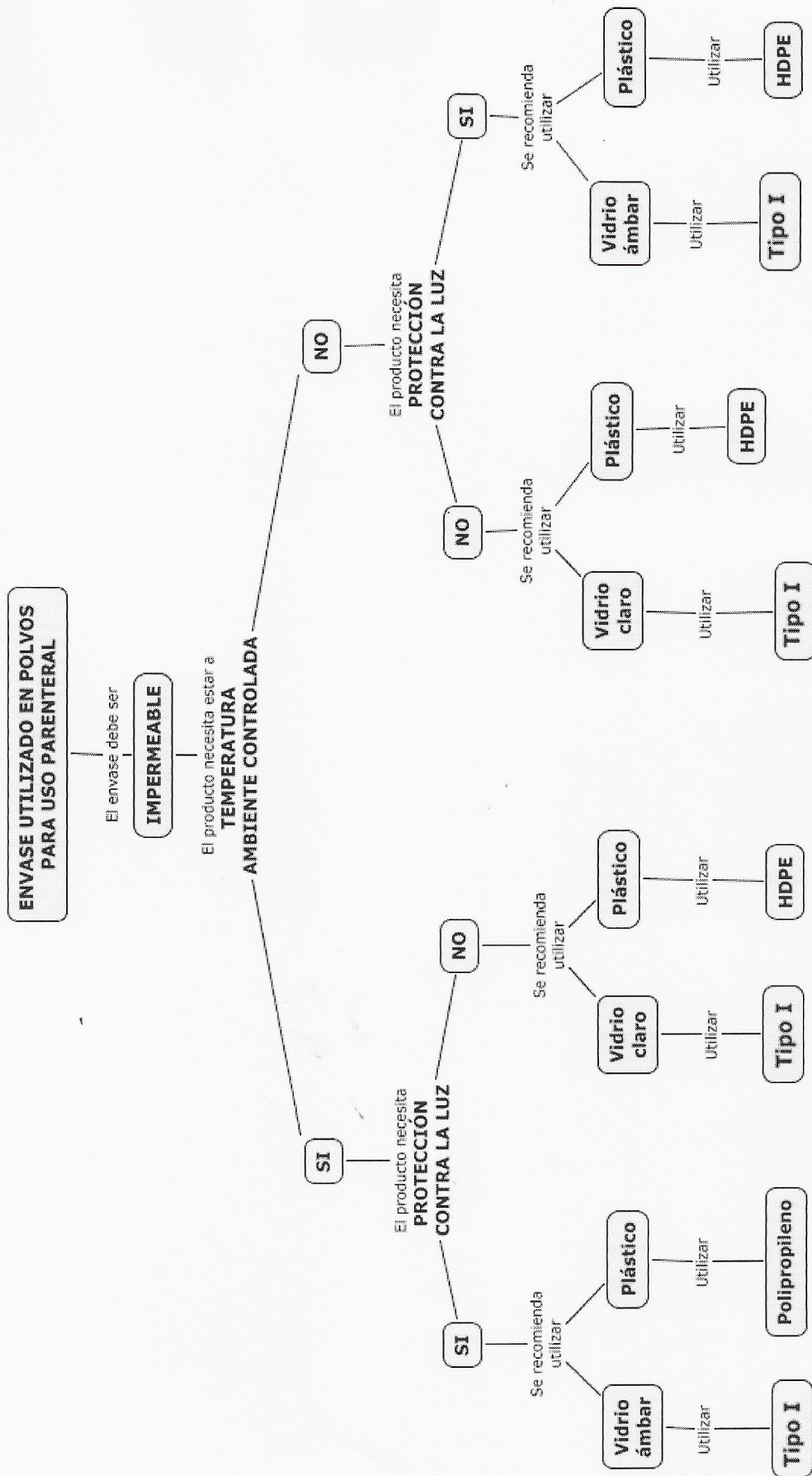


Imagen No.4

Algoritmo de envase para tabletas/cápsulas

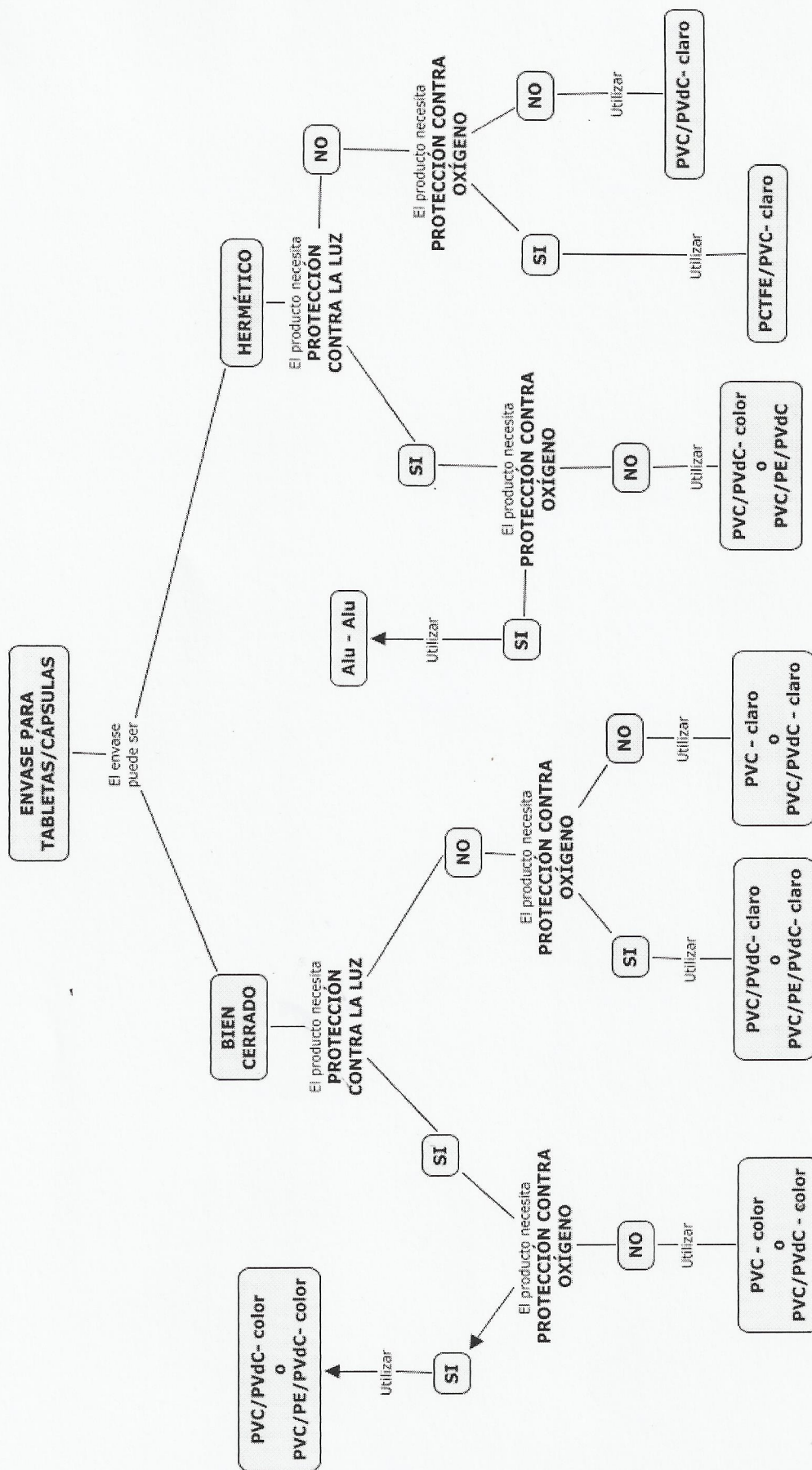
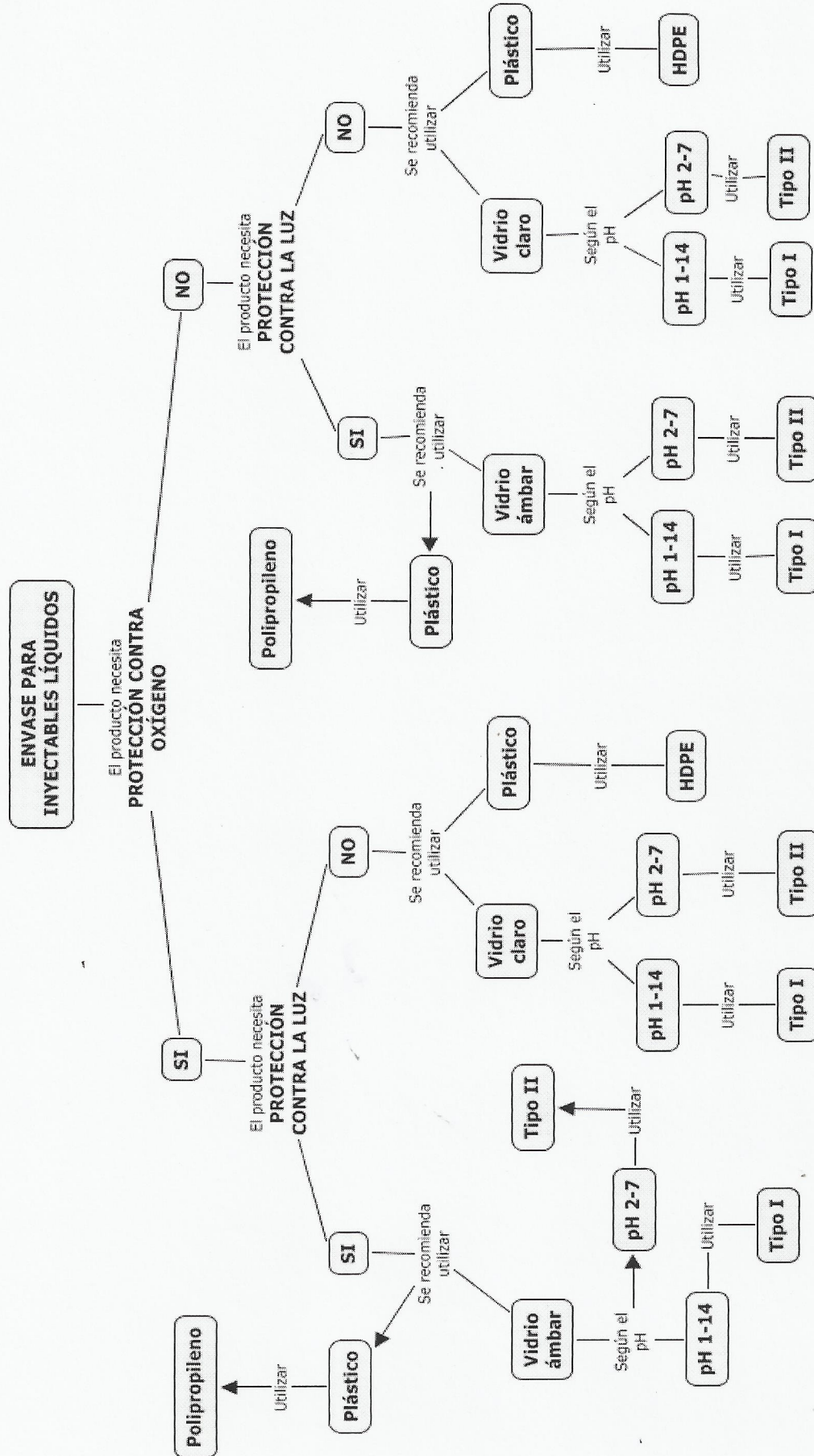


Imagen No.5

Algoritmo de envase para inyectables líquidos



* El uso de propileno y HDPE para preparaciones parenterales, es avalada por la Real Farmacopea Española (RFE).

IV. TABLAS COMPARATIVAS

A. Plásticos

Cuadro No.1 Permeabilidad a diferentes condiciones

	Permeabilidad a		
	Vapor de agua	Oxígeno	CO ₂
HDPE	Muy baja	Alta	Alta
LDPE	Baja	Muy alta	Muy alta
Polipropileno	Muy baja	Alta	Moderada a Alta
PVC	Moderada a Baja	Baja	Baja
PET	Moderada a Baja	Baja	Baja

Cuadro No.2 Resistencia a diversas sustancias

	Resistencia a		
	Ácidos	Alcoholes	Álcalis
HDPE	Aceptable a Muy buena	Buena	Buena a Muy buena
LDPE	Aceptable a Muy buena	Aceptable a Muy buena	Buena a Muy buena
Polipropileno	Aceptable a Muy buena	Buena	Muy buena
PVC	Muy buena	Buena a Muy buena	Buena a Muy buena
PET	Aceptable a Buena	Buena	Escasa a Aceptable

Cuadro No.3 Resistencia a condiciones climáticas

	Resistencia a		
	Calor	Luz solar	Humedad
HDPE	Aceptable	Aceptable	Excelente
LDPE	Escasa	Aceptable	Excelente
Polipropileno	Buena	Aceptable	Excelente
PVC	Aceptable a Escasa	Buena	Excelente
PET	Escasa	Buena	Muy buena

B. Laminaciones para blíster

Cuadro No. 4 Propiedades de barrera

	Grosor (pulgadas)	Transmisión de oxígeno*	Velocidad de Transmisión al vapor de agua [†]
PVC	0.0075	1.9	0.330
PVC	0.005	2.7	0.520
PCTFE/PVC	0.0015/0.0075	1.1	0.035
* en cm ³ /(100pulg ² /24h) a 25°C, 50%HR			
[†] en g/(100pulg ² /24h) a 35°C, 90%HR			

Cuadro No.5 Propiedades de barrera para PVC/PVDC

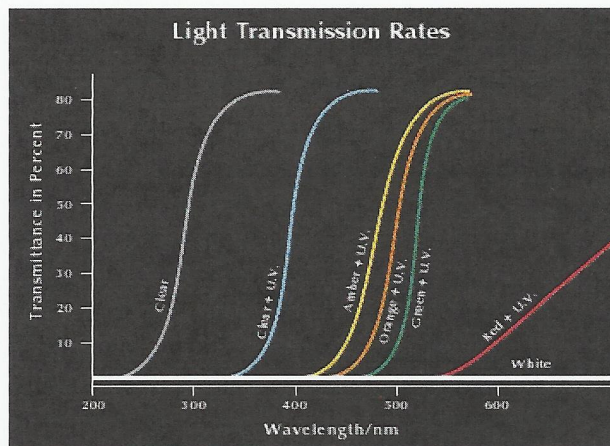
	Grosor	Transmisión de oxígeno*	Velocidad de Transmisión al vapor de agua [†]
PVC/PVDC	200μ/40 g/m ²	0.19	0.057
PVC/PVDC	250μ/40 g/m ²	0.18	0.054
PVC/PVDC	200μ/60 g/m ²	0.15	0.043
PVC/PVDC	250μ/60 g/m ²	0.14	0.04
* en cm ³ /(100pulg ² /24h) a 23°C, 100%HR			
[†] en g/(100pulg ² /24h) a 38°C, 90%HR			
(Klöckner Pentaplast, 2002)			

Cuadro No.6 Propiedades de barrera para PVC/PE/PVDC

	Grosor (pulgadas)	Transmisión de oxígeno*	Velocidad de Transmisión al vapor de agua [†]
PVC/PE/PVDC	200μ/ 25μ/ 40 g/m ²	0.18	0.040
PVC/PE/PVDC	250μ/ 25μ/ 40 g/m ²	0.17	0.037
PVC/PE/PVDC	200μ/ 25μ/ 60 g/m ²	0.14	0.028
PVC/PE/PVDC	250μ/ 25μ/ 60 g/m ²	0.13	0.025
PVC/PE/PVDC	200μ/ 25μ/ 90 g/m ²	0.08	0.021
PVC/PE/PVDC	250μ/ 25μ/ 90 g/m ²	0.07	0.020
* en cm ³ /(100pulg ² /24h) a 23°C, 100%HR			
[†] en g/(100pulg ² /24h) a 38°C, 90%HR			
(Klöckner Pentaplast, 2002)			

Imagen No.6

Velocidad de transmisión de la luz según el color del blíster.



(Klöckner Pentaplast, 2002)

V. PRUEBAS DE DESEMPEÑO

A. Vidrio

Cuadro No.7 Pruebas físicas

PRUEBAS FÍSICAS		
TIPO DE PRUEBA RESISTENCIA QUÍMICA	NORMA	ESPECIFICACIÓN
Vidrio Superficial	USP 34	Ver <660> Envases - Vidrio. Para diferenciar vidrio tipo I y vidrio tipo II del vidrio Tipo III.
Vidrio Pulverizado	USP 34	Ver <660> Envases - Vidrio. Para calificar el vidrio Tipo I y el vidrio Tipo III de acuerdo al volumen de ácido sulfúrico 0.020N usado.
Acción del Agua a 121°	USP 34	Ver <660> Envases - Vidrio. Para calificar el vidrio Tipo II.

Cuadro No.8 Pruebas de desempeño

PRUEBAS DE DESEMPEÑO		
TIPO DE PRUEBA	NORMA	ESPECIFICACIÓN
Transmisión de la luz	USP 34	Ver <671> Envases-Pruebas de Desempeño.
Dimensiones	ISO 9187	Específicamente para ampollas.
Liberación de arsénico	USP 34	Ver <660> Envases – Vidrio. Aplica solamente para vidrio Tipo I.
Resistencia al choque térmico	EN ISO 7459:2004	Revisar del inciso 1 al 6.

B. Plástico

Cuadro No.9 Pruebas de identificación

PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN		
TIPO DE PRUEBA	NORMA	ESPECIFICACIÓN
Prueba de flotación	AFIDRO	<u>PVC</u> : no flota, se hunde. <u>Poliestireno</u> : no flota, queda suspendido dentro del líquido sin hundirse. <u>PET</u> : no flota, se hunde. <u>Polietileno</u> : Flota <u>PP</u> : Flota <u>HDPE</u> : Flota
Prueba con disolventes: tetracloruro de carbono y acetato de etilo	AFIDRO	<u>PVC</u> : se aglutina en CCl ₄ , no se aglutina en acetato de etilo. <u>Poliestireno</u> : se aglutina, formando una masa grumosa en ambos solventes. <u>PET</u> : no se aglutina en ningún solvente. <u>Polietileno</u> : no se aglutina en ningún solvente. <u>PP</u> : no se aglutina en ningún solvente. <u>HDPE</u> : no se aglutina en ningún solvente.
Prueba de rayado	AFIDRO	<u>PVC</u> : no queda ninguna marca. <u>PET</u> : no queda ninguna marca. <u>Polietileno</u> : se raya fácilmente. <u>PP</u> : no queda ninguna marca. <u>HDPE</u> : se raya.

Continuación Cuadro No.9

PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN		
TIPO DE PRUEBA	NORMA	ESPECIFICACIÓN
Prueba de rotura	AFIDRO	<u>PVC</u> : no se rasga. <u>PET</u> : no se rasga. <u>Polietileno</u> : no se rasga. <u>Poliestireno</u> : se rasga fácilmente. <u>HDPE</u> : no se rasga.
Prueba de Beilstein	AFIDRO	Los envases de: <u>PVC</u> : presentan una llama abundante y permanente de color verde. <u>PET</u> : presentan una escasa llama verde fugaz. <u>Polietileno</u> : no presentan llama verde. <u>Poliestireno</u> : no presentan llama verde. <u>PP</u> : no presentan llama verde. <u>HDPE</u> : presentan una llama verde abundante y permanente.
Prueba de combustión	AFIDRO	<u>PVC</u> : arde brevemente con formación de coque y la llama se extingue. <u>Poliestireno</u> : arde con llama amarilla desprendiendo humo, hollín y olor a hulla. <u>PET</u> : arde sin llama premanente con humo blanco, olor característico. <u>Polietileno</u> : arde sin desprender humo y gotea, olor característico a parafina. <u>PP</u> : arde sin desprender humo y gotea. <u>HDPE</u> : arde con llama, gotea, olor característico.
Solubilidad en acetona, acetato de etilo y tolueno	AFIDRO	<u>PVC</u> : soluble en acetona e insoluble en acetato de etilo y tolueno. <u>Polietileno</u> : insoluble en acetona, tolueno y acetato de etilo. <u>PET</u> : insoluble en acetona, tolueno y acetato de etilo. <u>HDPE</u> : insoluble en acetona, tolueno y acetato de etilo.
Reflectancia interna múltiple	USP 34	Se especifica de acuerdo al material de cada envase, ver <661> Envases-Plásticos
Análisis térmico	USP 34	Se especifica de acuerdo al material de cada envase, ver <661> Envases-Plásticos
Metales pesados y Residuo no volátil	USP 34	Se especifica de acuerdo al material de cada envase, ver <661> Envases-Plásticos

(Sierra *et al*, 2010)

Cuadro No.10 Pruebas de desempeño

PRUEBAS DE DESEMPEÑO		
TIPO DE PRUEBA	NORMA	ESPECIFICACIÓN
Transmisión de la luz	USP 34	Se especifica de acuerdo al material de cada envase, ver <671> Envases-Pruebas de Desempeño.
Dimensiones	AFIDRO	<p>a. Diámetro externo del cuerpo b. Diámetro externo de la boca incluida la rosca. c. Diámetro externo de la boca sin rosca. d. Diámetro interno de la boca. e. Altura del cuerpo f. Altura total g. Altura de la boca h. Altura del cuello</p> <p>Las dimensiones evaluadas sobre diez envases deben ser uniformes, $RSD \leq 2\%$.</p>
Determinación del peso	COVENIN	Revisar la norma 1917-88 "Envases Plásticos", inciso 6.10 Peso.
Resistencia al impacto por caída libre entre 1.0, y 2.3m	NTC 4857	<u>Envases PET</u> : si los envases son de capacidad de 250mL, se presentan abolladuras, pueden romperse. Para otros tipos de presentaciones comparar con lo establecido por el fabricante.
	NTC 3717	<p>Envases de:</p> <p><u>PVC</u>: se rompen desde cualquier altura dentro del intervalo del ensayo. <u>Polietileno</u>: pueden romperse. <u>HDPE</u>: no presentan cambios desde las alturas de lanzamiento.</p>
Hermeticidad del cierre	COVENIN 1564:1999	El ensayo consiste en inyectar aire a presión al envase herméticamente cerrado y sumergido en agua. Si la muestra presenta alguna fuga, ésta se manifiesta por el burbujeo del aire en el líquido.
Capacidad de rebose	COVENIN	Revisar la norma 1917-88 "Envases Plásticos", inciso 6.5 Capacidad al derrame.
Resistencia a la presión interna	NTC 4857	Los envases deben resistir una presión mínima de 175 psi por 30 segundos, o 150 psi por 60 segundos.
Permeabilidad a la humedad	USP 34	Ver <671> Envases-Pruebas de Desempeño. Las especificaciones para diversas aplicaciones de envases plásticos se expresan en mg/día/L.

(Sierra et al, 2010)